

秦七风湿方 HPLC 指纹图谱研究

杨 莎¹, 周 瑞^{1*}, 唐志书^{1*}, 宋忠兴¹, 刘妍如¹, 史鑫波¹, 白宏博¹, 钱大玮²

1. 陕西中医药大学/陕西省中药资源产业化协同创新中心/陕西省中药基础与新药研究重点实验室, 陕西 咸阳 712083

2. 南京中医药大学, 江苏 南京 210023

摘要:目的 建立秦七风湿方的 HPLC 指纹图谱, 为其质量评价及药效物质基础研究提供依据。方法 采用 Inert Sustain C₁₈ 色谱柱 (150 mm×4.6 mm, 5 μm); 以 0.1% 磷酸水溶液-乙腈为流动相进行梯度洗脱; 检测波长为 203 nm; 柱温为 30 ℃; 体积流量为 1 mL/min; 测定 10 批秦七风湿方样品, 利用中药色谱相似度评价系统 (2004A 版) 建立秦七风湿方 HPLC 指纹图谱, 并通过对照品对共有峰进行指认。结果 建立了秦七风湿方 HPLC 指纹图谱, 10 批样品的相似度均在 0.99 以上, 共标定 19 个共有峰, 8 个峰来源于珠子参, 8 个峰来源于秦艽, 5 个峰来源于山茱萸 (其中 1 号峰为珠子参、秦艽和山茱萸共有), 并通过与对照品比较指认了其中 8 个色谱峰, 分别为马钱苷酸 (2 号峰)、莫诺苷 (3 号峰)、龙胆苦苷 (5 号峰)、马钱苷 (6 号峰)、人参皂苷 Ro (12 号峰)、人参皂苷 F1 (13 号峰)、竹节参皂苷 IVa (14 号峰)、人参皂苷 F2 (17 号峰)。结论 所建立的方法稳定、准确、重复性好, 可为秦七风湿方的质量控制及药效物质基础研究提供依据。

关键词: 秦七风湿方; HPLC; 指纹图谱; 质量评价; 药效物质基础; 相似度; 珠子参; 秦艽; 山茱萸; 马钱苷酸; 莫诺苷; 龙胆苦苷; 马钱苷; 人参皂苷 Ro; 人参皂苷 F1; 竹节参皂苷 IVa; 人参皂苷 F2

中图分类号: R286.02 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2017)05-0924-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.05.014

HPLC fingerprint of Qinqi Rheumatism Formula

YANG Sha¹, ZHOU Rui¹, TANG Zhi-shu¹, SONG Zhong-xing¹, LIU Yan-ru¹, Shi Xin-bo¹, Bai Hong-bo¹, QIAN Da-wei²

1. Shaanxi University of Chinese Medicine/Shaanxi Collaborative Innovation Center of Chinese Medicinal Resources Industrialization/Shaanxi Province Key Laboratory of New Drugs and Chinese Medicine Foundation Research, Xianyang 712083, China

2. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

Abstract: Objective To establish an HPLC fingerprint of Qinqi Rheumatism Formula (QRF) for its quality control and effective components determination. **Methods** HPLC method was performed on Inert Sustain C₁₈ (150 mm × 4.6 mm, 5 μm) column with gradient elution composed of acetonitrile-aqueous solution containing 0.1% phosphoric acid at the flow rate of 1.0 mL/min. The column temperature was set at 30 ℃, while the detective wavelength was set at 203 nm. The common mode of HPLC fingerprint for 10 batches of QRF was established with *Similarity Evaluation System for Chromatographic Fingerprint of Traditional Chinese Medicine* (2004 A edition) and the common peaks were identified by reference compounds. **Results** Fingerprints of QRF were established. The similarities of the 10 batches of samples were above 0.99. A total of 19 common peaks were found. Eight mutual peaks were from *Panax Majoris Rhizoma*, eight mutual peaks were from *Gentianae Macrophyllae Radix*, and five mutual peaks were from *Corni Fructus* (Peak 1 was the common peak from *Panax Majoris Rhizoma*, *Gentianae Macrophyllae Radix*, and *Corni Fructus*). Based on the retention time of reference substances, eight constituents including loganic acid (peak 2), morroniside (peak 3), gentiopicroside (peak 5), loganin (peak 6), ginsenoside Ro (peak 12), ginsenoside F1 (peak 13), panax japonicus IVa (peak 14), and ginsenoside F2 (peak 17) were indentified. **Conclusion** The method is stable, specific, and reproducible, and can be used for the quality control of QRF and the study of its effective components.

收稿日期: 2016-10-19

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81373978); 陕西省重点科技创新团队 (2012KTC-20); 陕西省科技资源开放共享平台项目 (2015FWPT-01); 陕西省教育厅专项科研计划项目 (16JK1214)

作者简介: 杨 莎 (1987—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药药效物质基础及活性作用机制。E-mail: 547538069@qq.com

*通信作者 唐志书 (1972—), 男, 博士, 教授, 研究方向为中药新产品研发与中药制备新技术的应用研究。E-mail: tzs6565@163.com

周 瑞 (1985—), 女, 博士, 讲师, 研究方向为中药抗炎免疫活性物质筛选及作用机制研究。E-mail: zhouruiswg@126.com

Key words: Qinqi Rheumatism Formula; HPLC; fingerprint; quality evaluation; pharmacodynamic material basis; similarity; *Panax Majoris Rhizoma*; *Gentianae Macrophyllae Radix*; loganic acid; morroniside; gentiopicroside; loganin; ginsenoside Ro; ginsenoside F1; panax japonicus IVa; ginsenoside F2

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种累及周围关节为主的多系统性炎症性自身免疫疾病^[1-2]。目前临床上用于治疗 RA 的药物长期服用普遍会引起较大的毒副作用^[3]。中药治疗 RA 表现出多层次、多靶点及毒副作用小等优点^[4-6]。

组方自陕西太白“七”药的秦七风湿方是由珠子参、秦艽、山茱萸所组成^[7]，是陕西中医药大学杨秀清教授的临床经验方，在临床以汤剂应用多年，已被证实具有散寒除湿、益气养阴、祛风止痛之功效，对寒湿阻络所致的痹病如 RA，症见身困乏力、关节肌肉疼痛、重着麻木、屈伸不利或关节肿胀疼痛等具有显著疗效，并且具有较高的安全性和有效性。该方中珠子参、秦艽及山茱萸含有丰富的化学成分，并具有广泛的药理活性^[8-12]。课题组前期基于分离技术对秦七风湿方的制备^[13]、指标性成分差异^[7]及不同分离技术对该方水提液物理化学参数的影响^[14]进行了研究。目前，对于秦七风湿方的有效化学成分和 HPLC 指纹图谱没有明确的分析。指纹图谱可以全面地反映复方中药所含化学成分的种类和数量，并能有效地控制和评价复方中药的质量^[15-18]。本研究建立了秦七风湿方 HPLC 指纹图谱，并对其共有峰来源进行了指认，以期对秦七风湿方的质量控制及药效物质基础研究提供实验依据。

1 仪器与材料

Agilent 1260 高效液相色谱仪系统包括自动进样装置，二元梯度泵，柱温箱，DAD 检测器，美国安捷伦科技公司；色谱柱为 Inert Sustain C₁₈ 柱 (150 mm×4.6 mm, 5 μm)、Agilent5 TC-C₁₈ (150 mm×4.6 mm, 5 μm)；TGL-20B 低速离心机，上海安亭科学仪器厂；CPA225D 电子天平，北京赛多利斯科学仪器有限公司；SY-2000 旋转蒸发仪，上海亚荣生化仪器厂；KQ-300DE 型数控超声波清洗器，昆山市超声仪器有限公司。

甲醇、乙腈均为色谱纯，上海霍尼韦尔贸易有限公司；磷酸，分析纯，批号 20120312，购于天津市科密欧化学试剂有限公司；水为娃哈哈纯净水。对照品马钱子苷 (批号 111640-201606，质量分数 98.3%)、龙胆苦苷 (批号 110770-201515，质量分数 99.1%)、马钱苷酸 (批号 111865-201403，质量分数 94.7%)、竹节参皂苷 IVa (批号 111861-201102，

质量分数 77.6%) 均购于中国食品药品检定研究院；对照品人参皂苷 Ro (批号 20151025，质量分数 98.0%)、莫诺苷 (批号 20160324，质量分数 98.0%)、人参皂苷 F₁ (批号 20150916，质量分数 98.0%)、人参皂苷 F₂ (批号 20150621，质量分数 98.0%) 均购于宝鸡市辰光生物科技有限公司。珠子参 10 批 (批号 20160401、20160302、20160201、20151003、20150901、20150801、20140802、20140701、20140603、20140502)、秦艽 10 批 (批号 20160402、20160301、20160202、20151201、20151101、20151002、20150901、20140502、20140401、20140302)、山茱萸 10 批 (批号 20160403、20160301、20151201、20151102、20150902、20150701、20140901、20140801、20140702、20140601) 饮片均购于陕西兴盛德药业有限公司，经陕西中医药大学刘世军高级工程师鉴定均为正品，珠子参为五加科人参属假人参亚属植物珠子参 *Panax japonicus* C. A. Mey. var. *major* (Burk.) C. Y. Wu et K. M. Feng 的干燥根茎，秦艽为龙胆科龙胆属植物秦艽 *Gentiana macrophylla* Pall. 的干燥根，山茱萸为山茱萸科山茱萸属植物山茱萸 *Cornus officinalis* Sieb. et Zucc. 的干燥成熟果肉，均符合《中国药典》2015 年版相关规定，取 10 批珠子参、秦艽、山茱萸饮片制备得秦七风湿方 (批号 160601、160602、160603、160701、160702、160703、160705、160801、160802、160803，依次编号为 S1~S10)。

2 方法与结果

2.1 色谱条件^[19]

色谱柱为 Inert Sustain C₁₈ 柱 (150 mm×4.6 mm, 5 μm)；流动相为 0.1% 磷酸水溶液-乙腈；梯度洗脱：0~16 min，6%~10% 乙腈；16~21 min，10%~16% 乙腈；21~32 min，16%~20% 乙腈；32~45 min，20%~32% 乙腈；45~50 min，32%~45% 乙腈；50~60 min，45%~65% 乙腈；60~70 min，65%~100% 乙腈；70~72 min，100%~6% 乙腈；72~75 min，6% 乙腈；体积流量 1 mL/min；进样量 20 μL；柱温 30 ℃；检测波长 203 nm。

2.2 样品的制备

2.2.1 秦七风湿方样品的制备 分别称取珠子参 10 g、秦艽 15 g、山茱萸 15 g，加 16 倍量的水煎煮 3 次，每次 2 h，滤过，合并滤液进行浓缩，并经旋

转蒸发仪蒸干后制成干粉, 备用。

2.2.2 单味药样品的制备 分别准确称取珠子参 10 g、秦艽 15 g、山茱萸 15 g, 按“2.2.1”项下方法制备各单味药材粉末, 备用。

2.2.3 阴性样品的制备 按“2.2.1”项下配比制备缺各药材的阴性样品干粉, 备用。

2.3 溶液的制备

2.3.1 对照品溶液的制备 精密称取 8 种对照品竹节皂苷 IVa、马钱子苷、龙胆苦苷、马钱苷酸、人参皂苷 Ro、莫诺苷、人参皂苷 F₁、人参皂苷 F₂ 各适量, 加甲醇溶解, 制成质量浓度均为 1 mg/mL 的混合对照品溶液, 摇匀即得。

2.3.2 供试品溶液的制备 精密称取秦七风湿方的药材粉末 0.5 g, 置 10 mL 量瓶中, 精密加入 2 mL 水溶解, 再加 80% 甲醇定容至 10 mL, 超声 20 min, 3 000 r/min 离心 10 min, 吸取上清液, 经 0.22 μm 微孔滤膜滤过, 即得供试品溶液。

2.3.3 各单味药材溶液的制备 分别准确称取珠子参、秦艽、山茱萸药材样品粉末各 0.3 g, 置 10 mL 量瓶中, 精密加入 2 mL 水溶解, 再加 80% 甲醇定容至 10 mL, 超声 20 min, 3 000 r/min 离心 10 min, 吸取上清液, 经 0.22 μm 微孔滤膜滤过, 即得各单味药材溶液。

2.3.4 阴性样品溶液的制备 分别准确称取缺各味药材的阴性样品干粉 0.3 g, 按“2.3.2”项下的方法制备, 即得阴性样品溶液。

2.4 方法学考察

2.4.1 精密度试验 精密称取同一批秦七风湿方样品粉末适量, 按“2.3.2”项下方法制备供试品溶液, 连续进样 6 次, 按“2.1”项下方法测定, 结果表明, 6 张谱图相似度均 > 0.99, 各共有峰的相对保留时间及峰面积的 RSD 值均 < 1.75%, 说明仪器的精密度良好。

2.4.2 重复性试验 精密称取同一批秦七风湿方样品粉末适量, 按“2.3.2”项下方法平行制备供试品溶液 6 份, 按“2.1”项下的色谱条件分别进样, 结果表明, 6 张色谱图相似度均 > 0.99, 各共有峰的相对保留时间及峰面积的 RSD 值均 < 2.20%, 表明方法的重复性良好。

2.4.3 稳定性试验 精密称取同一批秦七风湿方样品粉末适量, 按“2.3.2”项下方法制备供试品溶液, 依据“2.1”项下的色谱条件在 0、2、4、6、8、10、12、24 h 取样测定, 结果表明, 8 张色谱图相似度均 > 0.99, 各共有峰的相对保留时间及峰面积的 RSD 值均 < 1.65%, 表明供试品溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.5 指纹图谱的建立及相似度计算

2.5.1 10 批秦七风湿方 HPLC 指纹图谱的建立 取秦七风湿方 10 批, 分别按“2.3.2”项下方法制备供试品溶液, 按“2.1”项下的色谱条件进行测定, 记录色谱图 (图 1)。对 10 批样品数据进行分析, 采用多点校正方式 (时间窗宽度为 0.1 min), 用平均

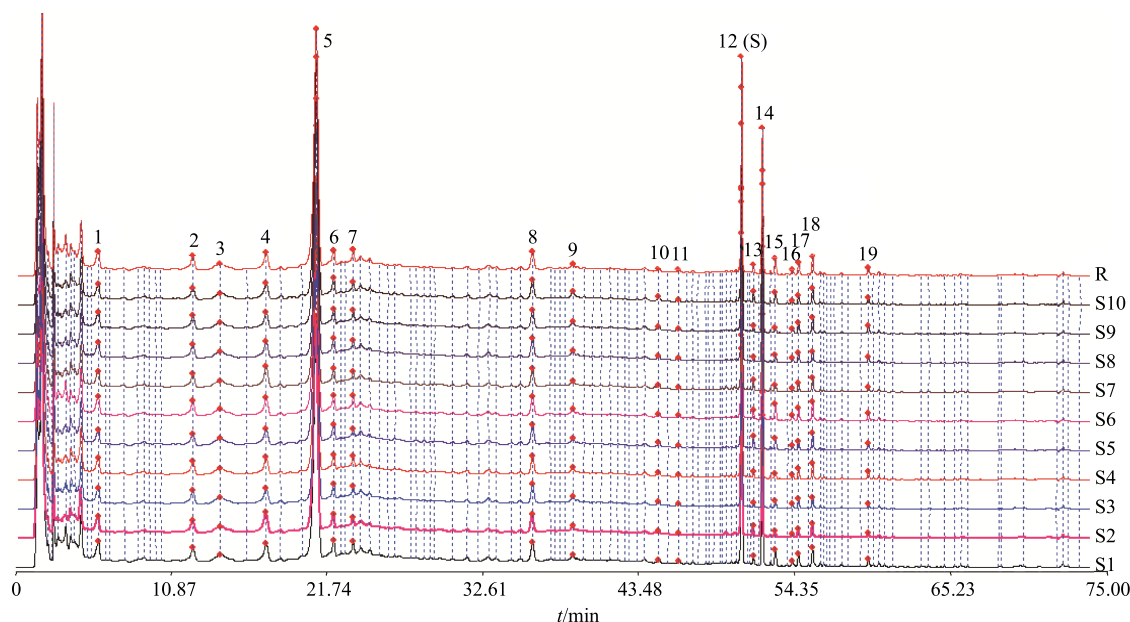


图 1 10 批秦七风湿方 HPLC 指纹图谱及其对照指纹图谱 (R)

Fig. 1 HPLC fingerprint of 10 batches of QRF and reference fingerprint (R)

数法生成指纹图谱和对照指纹图谱 (图 1)。

2.5.2 主要色谱峰的指认 共标定 19 个色谱峰, 通过与混合对照品对照 (图 2), 分别指认了 8 个色谱峰, 其中 2 号峰为马钱苷酸, 3 号峰为莫诺苷, 5 号峰为龙胆苦苷, 6 号峰为马钱苷, 12 号峰为人参皂苷 Ro, 13 号峰为人参皂苷 F₁, 14 号峰为竹节参皂苷 IVa, 17 号峰为人参皂苷 F₂, 保留时间分别为 12.371、14.305、21.026、22.169、50.672、51.711、52.145、54.585 min。12 号峰 (人参皂苷 Ro) 峰形好, 分离度良好, 其量稳定, 选此峰为参照峰 (S)。以 12 号峰人参皂苷 Ro 为参照峰, 各共有峰的相对保留时间和相对峰面积见表 1 和 2。

2.5.3 共有峰的归属 按照“2.3.2”项下方法分别制备秦七风湿方供试品溶液、各单味药材供试品溶

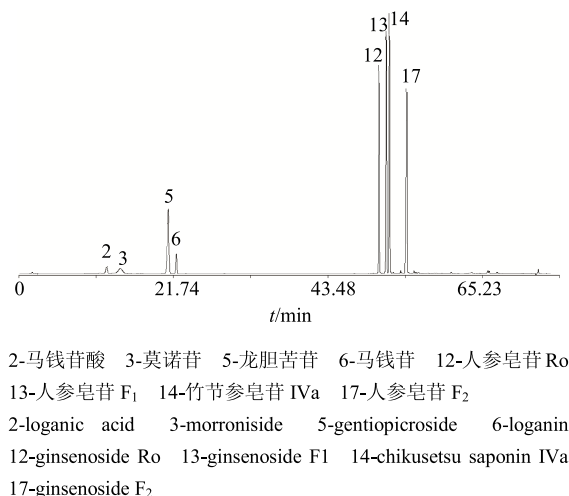


图 2 混合对照品 HPLC 图

Fig. 2 HPLC of mixed reference substances

表 1 秦七风湿方 19 个共有峰的相对保留时间

Table 1 Relative retention time of common peaks of ORF

相对保留时间										
峰号	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10
1	0.114	0.115	0.114	0.114	0.114	0.115	0.114	0.114	0.114	0.115
2	0.243	0.244	0.244	0.247	0.244	0.244	0.244	0.244	0.243	0.245
3	0.278	0.280	0.282	0.286	0.282	0.283	0.283	0.282	0.282	0.282
4	0.342	0.345	0.345	0.348	0.344	0.346	0.345	0.345	0.344	0.347
5	0.413	0.414	0.414	0.416	0.414	0.414	0.414	0.414	0.414	0.415
6	0.437	0.438	0.438	0.439	0.438	0.438	0.438	0.438	0.438	0.439
7	0.464	0.465	0.465	0.466	0.466	0.465	0.465	0.465	0.465	0.466
8	0.710	0.711	0.711	0.713	0.712	0.712	0.712	0.712	0.712	0.712
9	0.767	0.768	0.767	0.768	0.768	0.768	0.768	0.767	0.767	0.768
10	0.866	0.867	0.866	0.867	0.866	0.866	0.866	0.866	0.866	0.867

表2 秦七风湿方 19 个共有峰的相对峰面积

Table 2 Relative peak areas of 19 common peaks of QRF

[illegible]

液、混合对照品溶液和阴性样品溶液,按“2.1”项色谱条件进样分析,得到各样品的 HPLC 图谱(图 3)。通过各共有峰的保留时间与色谱图进行比较分析,结果显示,秦七风湿方指纹图谱的 19 个共有峰中,其中 1、3、6、8、11 号峰来源于山茱萸,1、2、4、5、7、9、10、15 号峰来源于秦艽,1、12、13、14、16、17、18、19 号峰来源于珠子参。

2.5.4 相似度分析 采用国家药典委员会的《中药色谱指纹图谱相似度评价系统》,将测定的 10 批样品指纹图谱数据与生成的对照指纹图谱进行相似度分析,结果显示 10 批样品的指纹图谱与对照图谱的

相似度均在 0.99 以上(表 3),说明本品的质量稳定性良好。

3 讨论

3.1 样品溶液制备方法考察

本实验考察了供试品溶液直接加水超声溶解经微孔滤膜滤过进样、加甲醇超声溶解过滤进样、先加水超声溶解,再加甲醇离心滤过进样,共 3 种制备秦七风湿方供试品溶液方法,分别比较了 3 种方法所得的样品谱图,结果显示,先加水超声溶解,再加甲醇离心滤过进样所得的谱图检测的成分相对较多,各峰高比例适中,峰形和分离效果较好,基

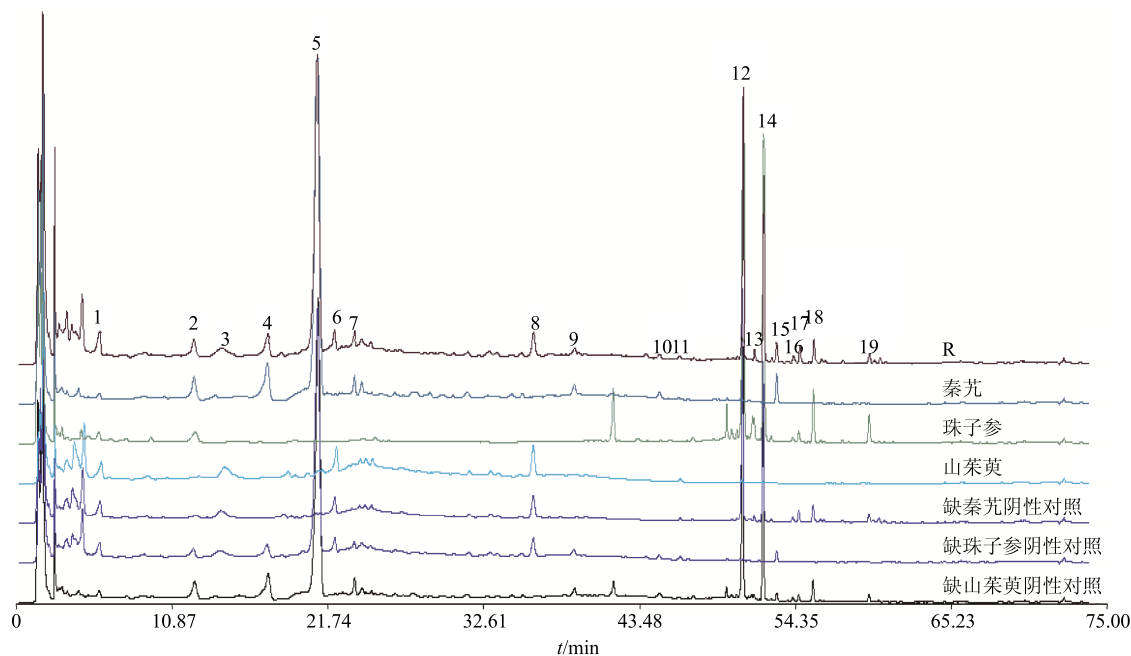


图 3 秦七风湿方、各单味药材及阴性样品的 HPLC 图

Fig. 3 HPLC fingerprint of QRF, single herb, and negative control decoction solution

表 3 10 批秦七风湿方指纹图谱相似度计算结果

Table 3 Similarities of 10 batches of QRF

样品	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	对照
S1	1.000	0.997	0.997	0.996	0.990	0.999	0.997	0.997	0.996	0.990	0.998
S2	0.997	1.000	0.997	0.997	0.991	0.998	0.997	1.000	0.997	0.991	0.998
S3	0.997	0.997	1.000	0.997	0.993	0.998	1.000	0.997	0.996	0.992	0.999
S4	0.996	0.997	0.997	1.000	0.997	0.998	0.997	0.997	1.000	0.996	1.000
S5	0.990	0.991	0.993	0.997	1.000	0.991	0.993	0.991	0.996	1.000	0.996
S6	0.999	0.998	0.998	0.998	0.991	1.000	0.998	0.998	0.997	0.991	0.999
S7	0.997	0.997	1.000	0.997	0.993	0.998	1.000	0.997	0.997	0.992	0.999
S8	0.997	1.000	0.997	0.997	0.991	0.998	0.997	1.000	0.996	0.990	0.998
S9	0.996	0.997	0.996	1.000	0.996	0.997	0.997	0.996	1.000	0.996	0.999
S10	0.990	0.991	0.992	0.996	1.000	0.991	0.992	0.990	0.996	1.000	0.996
对照	0.998	0.998	0.999	1.000	0.996	0.999	0.999	0.998	0.999	0.996	1.000

线平稳,因此采用先加水超声溶解,再加甲醇离心滤过作为秦七风湿方供试品溶液的制备方法。

3.2 色谱条件选择

本实验考察了 Inert Sustain C₁₈ 柱(150 mm×4.6 mm, 5 μm)、Agilent5 TC-C₁₈ (150 mm×4.6 mm, 5 μm)2种不同类型的色谱柱,结果表明 Inert Sustain C₁₈ 柱(150 mm×4.6 mm, 5 μm)色谱柱分离效果好,柱效高,因此选用该色谱柱。

考察了甲醇-水、乙腈-水、乙腈-0.1%甲酸水溶液、甲醇-0.1%甲酸水溶液、乙腈-0.1%磷酸水溶液、乙腈-0.2%磷酸水溶液等不同体系流动相,结果表明乙腈-0.1%磷酸水溶液作为流动相色谱峰出峰率较多,各峰之间分离度良好,柱效较好,基线较平稳。

考察了 25、30、35℃柱温对分离效果的影响,结果显示温度过低或升高,对色谱峰的分离效果变差,因此确定柱温为 30℃。

本实验比较了 203、238、254、272 nm 波长下的样品谱图,结果显示在 203 nm 波长下检测到的图谱出峰较多,因此确定检测波长为 203 nm。

3.3 小结

本实验首次建立了秦七风湿方 HPLC 指纹图谱,共标定 19 个共有峰,并指认了其中 8 个色谱峰。采用相似度分析对不同批次的秦七风湿方指纹图谱进行评价。该方法稳定,精密度、重复性好,为秦七风湿方的质量控制及其下一步的药效物质基础研究提供依据。

参考文献

- [1] Firestein G S. Evolving concepts of rheumatoid arthritis [J]. *Nature*, 2003, 423(6937): 356-361.
- [2] Jutley G, Raza K, Buckley C D. New pathogenic insights into rheumatoid arthritis [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2015, 27(3): 249-255.
- [3] 池里群, 于景娴, 高文远. 常用治疗类风湿性关节炎药物不良反应的研究进展 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2015, 15(11): 1559-1561.
- [4] 刘维, 杨会军, 吴沅嵘, 等. 中药及其有效成分影响

类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞增殖和凋亡的研究进展 [J]. *中草药*, 2016, 47(5): 844-850.

- [5] 徐晖, 黄颖. 中药治疗类风湿关节炎的研究进展 [J]. *云南中医中药杂志*, 2015, 36(1): 88-90.
- [6] 刘维, 孙淳, 吴沅嵘. 黄酮类中药单体成分治疗类风湿性关节炎作用机制研究进展 [J]. *中草药*, 2014, 45(19): 2878-2882.
- [7] 陈程, 唐志书, 宋忠兴. 基于分离技术对秦七风湿方主要指标成分差异性的研究 [J]. *西北药学杂志*, 2012, 27(3): 206-207.
- [8] 李锐, 徐小菊, 何聪俐, 等. 秦艽的化学成分和药理作用研究进展 [J]. *广东化工*, 2016, 43(5): 107-108.
- [9] 王辉, 郭天康, 胡鹏斌. 珠子参临床药理研究进展 [J]. *甘肃医药*, 2015, 34(2): 99-101.
- [10] 袁菊丽, 姜红波. 山茱萸的主要化学成分及药理作用 [J]. *化学与生物工程*, 2011, 28(5): 7-9.
- [11] Zhao L, Ye J, Wu G T, *et al.* Gentiopicroside prevents interleukin-1 beta induced inflammation response in rat articular chondrocyte [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 172(22): 100-107.
- [12] Neda A, Feresin R, Johnson S, *et al.* *Cornus officinalis* modulates the production of pro-inflammatory molecules in lipopolysaccharide-activated RAW264.7 macrophages [J]. *FASEB J*, 2015, 29(1): 922-930.
- [13] 唐志书, 王梅, 郭东艳, 等. 一种治疗类风湿性关节炎的组合物及其制备、检测和应用方法: 中国, CN201410150193.9 [P]. 2014-08-13.
- [14] 李思维. 不同分离技术对秦七风湿方水提液物理化学参数的影响 [D]. 咸阳: 陕西中医学院, 2013.
- [15] 陈林伟, 秦昆明, 徐雪松, 等. 中药指纹图谱数据库的研究现状及展 [J]. *中草药*, 2014, 45(21): 3041-3047.
- [16] 狄准. 川东獐牙菜及其两种近缘种的指纹图谱分析 [D]. 吉首: 吉首大学, 2016.
- [17] 胡文超. 中药一支箭 HPLC 指纹图谱及狭叶瓶尔小草化学成分研究 [D]. 塔里木: 塔里木大学, 2016.
- [18] 李强, 杜思邈, 张忠亮, 等. 中药指纹图谱技术进展及未来发展方向展望 [J]. *中草药*, 2013, 44(22): 3095-3014.
- [19] 中国药典 [S]. 一部. 2015.