

## 硫熏白芍配方颗粒检控指标的探讨

徐亚运<sup>1,2</sup>, 孔 铭<sup>2\*</sup>, 李松林<sup>1,2\*</sup>

1. 南京中医药大学附属中西医结合医院 中药质量研究室, 江苏 南京 210000

2. 江苏省中医药研究院, 中国中医科学院江苏分院 代谢组研究室, 江苏 南京 210028

**摘要:** 目的 鉴于前期研究发现硫熏药材特征含硫衍生物比二氧化硫(SO<sub>2</sub>)残留指标更具专属性和重现性, 现探讨SO<sub>2</sub>、芍药苷和芍药苷亚硫酸酯(硫熏特征含硫衍生物)作为硫熏白芍配方颗粒检控指标的可行性。方法 采用《中国药典》2015年版SO<sub>2</sub>残留测定法和HPLC法, 考察模拟硫熏白芍配方颗粒制剂过程中(提取、浓缩和干燥)SO<sub>2</sub>残留和芍药苷及芍药苷亚硫酸酯的量转移规律。结果 在硫熏白芍提取液、浓缩液和干浸膏中均能检测到SO<sub>2</sub>残留、芍药苷和芍药苷亚硫酸酯, 说明三者均可指示硫熏白芍配方颗粒制剂过程质量变化; 但三者量转移规律不同, SO<sub>2</sub>和芍药苷呈下降趋势, 最终转移率分别为25.5%和91.8%, 而芍药苷亚硫酸酯呈上升趋势, 最终转移率为118.5%。对市售白芍配方颗粒检测可知, 全部样品中均检测到芍药苷, 凡测到SO<sub>2</sub>残留的样品, 也可检测到芍药苷亚硫酸酯。结论 鉴于SO<sub>2</sub>残留是安全性指标, 而芍药苷和芍药苷亚硫酸酯分别反映了白芍配方颗粒内在质量和硫熏影响程度, 故三者结合可科学评价硫熏白芍配方颗粒的品质, 客观表征其安全性和有效性。

**关键词:** 白芍; 配方颗粒; 硫磺熏蒸; SO<sub>2</sub>; 芍药苷亚硫酸酯; 芍药苷; HPLC

中图分类号: R283.1 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2017)18-3728-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.18.010

## Chemical markers for quality control of sulfur-fumigated *Paeoniae Radix Alba* dispensing granules

XU Ya-yun<sup>1,2</sup>, KONG Ming<sup>2</sup>, LI Song-lin<sup>1,2</sup>

1. Department of Pharmaceutical Analysis, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine to Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210000, China

2. Department of Metabolomics, Jiangsu Province Academy of Traditional Chinese Medicine and Jiangsu Branch of Chinese Academy of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

**Abstract: Objective** Previous studies found that characteristic sulfur-containing derivatives induced by sulfur-fumigation of medicinal herbs could be used together with sulfur dioxide (SO<sub>2</sub>) as chemical markers for the quality control of sulfur-fumigated herbs owing to the more specific and reproducibility of characteristic sulfur-containing derivatives over SO<sub>2</sub> index. In this paper, the feasibility of these two indices used for the quality control of herbal dispensing granules was further investigated. **Methods** Using *Paeoniae Radix Alba* (PRA) as an example, the contents of SO<sub>2</sub>, paeoniflorin as well as paeoniflorin sulfonate, the characteristic sulfur-containing derivatives of sulfur-fumigated PRA in PRA processing pieces, decoctions, concentrates, and dried extracts were quantified by SO<sub>2</sub> residue determination method documented in *Chinese Pharmacopeia* and HPLC technique, and the transfer ratios of these components during preparation procedures of PRA dispensing granules were evaluated. **Results** It was found that SO<sub>2</sub>, paeoniflorin and paeoniflorin sulfonate could all be detectable in the samples of decoctions, concentrates and dried extracts, indicating that these three components could be used as chemical markers to indicate the quality changes during preparation of PRA dispensing granules. However, the transfer ratios of these three components were different from each other, with the contents of SO<sub>2</sub> and

收稿日期: 2017-04-21

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81503245, 81573596)

作者简介: 徐亚运(1990—), 男, 在读硕士研究生, 主要从事现代中药分析研究。E-mail: 1425062636@qq.com

\*通信作者 李松林(1964—), 研究员, 主要从事中药药效物质基础、质量控制和新产品研发, 近年来重点开展硫熏药材创新检控方法研究。

Tel: (025)85639640 E-mail: songlinli64@126.com

孔 铭(1978—), 副研究员, 研究方向为中药质量控制。Tel: (025)85639640 E-mail: kongming1027@163.com

paeoniflorin decreased, whereas that of paeoniflorin sulfonate increased during preparation of PRA dispensing granules. In addition, in those commercial PRA dispensing granules samples SO<sub>2</sub> detectable, paeoniflorin sulfonate also detectable. **Conclusion** Since SO<sub>2</sub> residue is a safety index, while paeoniflorin and paeoniflorin sulfonate can reflect the inner quality and the impact extent of sulfur-fumigation on the quality of PRA dispensing granules respectively, the three components might be used together as chemical markers for the quality control, and consequently to ensure the safety and efficacy of PRA dispensing granules.

**Key words:** *Paeoniae Radix Alba*; dispensing granules; sulfur-fumigation; SO<sub>2</sub>; paeoniflorin sulfonate; paeoniflorin; HPLC

中药配方颗粒是指遵循中药汤剂应用理念, 采用现代制剂工艺将传统饮片制成供临床调剂使用的粉状或颗粒状产品<sup>[1-4]</sup>。中药配方颗粒在使用、储存和运输等方面具有独特优势<sup>[5-7]</sup>, 但由于缺乏全国统一的质量控制标准, 当前只有 6 家企业合法试生产。最近, 国家拟对该市场放开, 中药配方颗粒质量控制方法和标准研究成了业界面临的重大课题<sup>[8-10]</sup>。

硫磺熏蒸是药材(饮片)加工养护方法, 但过度硫熏会导致药材(饮片) SO<sub>2</sub> 等有害物残留<sup>[11]</sup>、化学组分改变<sup>[12-14]</sup>、药效降低<sup>[15-17]</sup>, 存在一定安全隐患。《中国药典》2015 年版以 SO<sub>2</sub> 残留指标检控硫熏药材(饮片)<sup>[18]</sup>。但近期研究证实, SO<sub>2</sub> 残留测定法有时存在局限性, 例如药材(饮片)贮藏过程中 SO<sub>2</sub> 不断逸失<sup>[19-20]</sup>, 出现假阴性<sup>[21]</sup>, 在测定自身含有硫化化合物的药材(饮片)时还可能出现假阳性<sup>[22]</sup>。而硫熏产生的特征含硫衍生物与药材(饮片)硫熏程度呈正相关, 且具有专属性和稳定性, 可作为 SO<sub>2</sub> 残留指标的补充, 用于检控硫熏药材(饮片)<sup>[23-24]</sup>。但 SO<sub>2</sub> 残留指标和特征含硫衍生物能否作为硫熏中药配方颗粒的检控指标, 还需深入研究。

中药配方颗粒的制备包括提取、浓缩和干燥等主要工序, 这些关键工序可能影响 SO<sub>2</sub> 和特征含硫衍生物的存在和转移率<sup>[9-10]</sup>。白芍药材(饮片)加工过程中常被硫熏, 《中国药典》2015 年版规定其 SO<sub>2</sub> 残留量不得超过 400 mg/kg, 但硫熏会导致其主要活性成分芍药苷转化成特征含硫衍生物芍药苷亚硫酸酯。本实验拟以白芍为例, 采用《中国药典》2015 年版 SO<sub>2</sub> 残留测定法(酸碱滴定法)和 HPLC 法, 考察白芍配方颗粒制剂过程(提取、浓缩和干燥)中 SO<sub>2</sub> 残留、芍药苷和芍药苷亚硫酸酯的量转移规律, 评价三者在白芍配方颗粒制剂过程关键节点中的量和转移率, 再通过对市售白芍配方颗粒 3 个指标的检测验证, 探讨 SO<sub>2</sub> 残留、芍药苷和芍药苷亚硫酸酯作为硫熏白芍配方颗粒检控指标的可行性, 为白芍配方颗粒质量标准研究提供科学依据, 也为其他硫熏中药配方颗粒质量控制方法的研究提供新思路。

## 1 仪器与材料

Waters2695 高效液相色谱仪、Waters2489 紫外检测器, 美国 Waters 公司; AT201 十万分之一天平, 瑞士梅特勒公司; 粉碎机, 天津泰斯特仪器有限公司; DK-S28 型恒温水浴锅, 上海精宏试验设备有限公司; KQ-500D 型数控超声波清洗器, 昆山市超声仪器有限公司; Microfuge16 台式微量离心机, 美国贝克曼库尔特有限公司; Mili-Q 纯化水系统, 南京汉隆实验器材有限公司; DZF-6051 型真空干燥箱, 上海精宏试验设备有限公司; 调温电热器, 上海浦东新区电理仪器厂; 二氧化硫残留测定装置, 湖北泰康医疗设备有限公司。

白芍 *Paeoniae Radix Alba* (RPA) 饮片购自中华本草药店, 亳州市万珍中药饮片厂, 批号 150921, 编号 JSPACM-1-K-61, 由江苏省中医药研究院李松林研究员鉴定为毛茛科芍药属植物芍药 *Paeonia lactiflora* Pall. 的干燥根的炮制饮片。8 批市售白芍配方颗粒来源见表 1。

芍药苷对照品, 批号 110736-200934, 质量分数大于 98%, 购自中国食品药品检定研究院; 芍药苷亚硫酸酯对照品, 批号 160307, 购自上海友思生物技术有限公司, 经 HPLC 分析质量分数大于 98%; 甲醇, 色谱纯, 江苏汉邦科技有限公司, 批号

表 1 商品白芍配方颗粒相关信息  
Table 1 Commercial PRA dispensing granules

| 序号 | 编号            | 生产厂家* (批号)       |
|----|---------------|------------------|
| 1  | JSPACM-1-K-62 | TJYY (201310)    |
| 2  | JSPACM-1-K-63 | TWGXL (47394016) |
| 3  | JSPACM-1-K-64 | YFZY (1305018)   |
| 4  | JSPACM-1-K-65 | XFGF (S065MR1)   |
| 5  | JSPACM-1-K-66 | TWKD (420702203) |
| 6  | JSPACM-1-K-67 | TWKD (420702301) |
| 7  | JSPACM-1-K-68 | TWSTT (13090405) |
| 8  | JSPACM-1-K-69 | XFGF (S065NQ1)   |

\*应供应商要求生产厂家以汉语拼音首字母表示

\*Manufacturers are represented by the initial Chinese phonetic alphabet

168305; 乙腈, 色谱纯, 美国天地有限公司, 批号 16075048; 其余均为分析纯, 国药集团化学试剂有限公司。

## 2 方法与结果

### 2.1 样品制备

**2.1.1 饮片供试品溶液** 取白芍饮片 0.1 g, 精密称定, 置于具塞锥形瓶中, 精密加入 50%乙醇 50 mL, 密塞, 称定质量, 25 °C 超声 (功率 240 W, 频率 45 kHz) 30 min, 放冷, 50%乙醇补足减失质量, 摇匀, 于 13 000 r/min 离心 10 min, 取上清液, 即得。

**2.1.2 提取液供试品溶液** 取白芍饮片 200 g, 置于圆底烧瓶中, 加水 1 600 mL, 回流提取 1 h, 滤过, 取滤液, 滤渣重复提取 2 次, 合并 3 次提取液, 同法平行制备 3 份。取提取液 2 mL, 50%乙醇稀释至 50 mL, 按“2.1.1”项下方法超声制备提取液供试品溶液。

**2.1.3 浓缩液供试品溶液** 提取液 80 °C 真空浓缩, 得饮片 1 g/mL 浓缩液, 同法平行制备 3 份。称取浓缩液 0.1 g, 50%乙醇稀释至 50 mL, 按“2.1.1”项下方法超声制备浓缩液供试品溶液。

**2.1.4 干浸膏供试品溶液** 浓缩液真空干燥箱 80 °C 干燥 12 h, 至含水量小于 6%, 同法平行制备 3 份。取干浸膏 50 mg, 50%乙醇溶解并稀释至 50 mL, 按“2.1.1”项下方法超声制备干浸膏供试品溶液。

**2.1.5 配方颗粒供试品溶液** 取商品配方颗粒 50 mg, 50%乙醇超声提取并稀释至 50 mL, 同法平行制备 3 份, 按“2.1.1”项下方法超声制备配方颗粒供试品溶液。

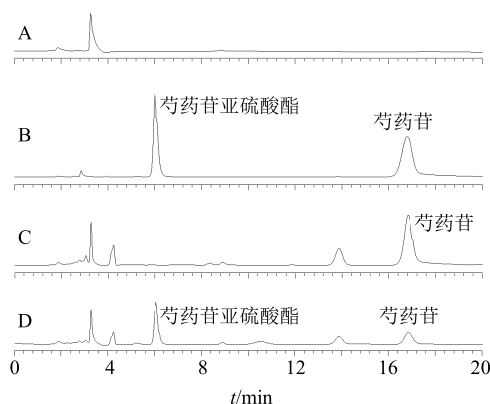
**2.1.6 对照品溶液** 取芍药苷和芍药苷亚硫酸酯对照品适量, 精密称定, 加甲醇制成含芍药苷 0.102 mg/mL 和芍药苷亚硫酸酯 0.102 mg/mL 的混合对照品储备液。

### 2.2 定量测定

**2.2.1 色谱条件** 色谱柱为 Alltima C<sub>18</sub> 柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为乙腈-0.1%磷酸水溶液 (14:86); 体积流量 1.0 mL/min; 柱温 35 °C; 进样量 20 μL; 检测波长 230 nm。

**2.2.2 专属性考察** 空白辅料、混合对照品溶液、未硫熏和硫熏白芍配方颗粒色谱图见图 1。可见, 辅料对芍药苷和芍药苷亚硫酸酯的测定无干扰。

**2.2.3 线性关系考察** 精密吸取对照品储备液, 加



A-空白辅料 (淀粉) B-混合对照品 C-未硫熏白芍配方颗粒 D-硫熏白芍配方颗粒  
A-blank sample B-reference compounds C-non-fumigated RPA dispensing granule D-sulfur-fumigated RPA dispensing granule

图 1 代表性 HPLC 图

Fig. 1 Representative HPLC chromatograms

甲醇逐级稀释成 6 个不同质量浓度的混合对照品溶液。在“2.2.1”项色谱条件下进样分析, 以对照品质量浓度 ( $X$ ) 对相应峰面积 ( $Y$ ) 进行线性回归, 得芍药苷及芍药苷亚硫酸酯的回归方程分别为  $Y = 2.32 \times 10^4 X - 5.32 \times 10^4$ ,  $r = 0.999 5$  和  $Y = 1.87 \times 10^4 X - 1.35 \times 10^4$ ,  $r = 0.999 7$ 。芍药苷和芍药苷亚硫酸酯均在 0.51~80.60 μg/mL 线性关系良好。

**2.2.4 精密度试验** 精密吸取混合对照品溶液, 按照“2.2.1”项色谱条件连续进样分析 6 次, 记录各组色谱峰面积, 芍药苷和芍药苷亚硫酸酯峰面积 RSD 分别为 0.89% 和 0.92%, 表明该仪器精密度良好。

**2.2.5 稳定性试验** 取白芍配方颗粒 (编号 JSPACM-1-K-64) 25 mg, 精密称定, 配制供试品溶液, 于 0、2、4、6、8、12 h 分别进样, 测定各组峰面积, 芍药苷和芍药苷亚硫酸酯峰面积 RSD 分别为 0.56% 和 0.28%, 表明供试品溶液在室温下 12 h 内稳定。

**2.2.6 重复性试验** 取白芍配方颗粒 (编号 JSPACM-1-K-64) 25 mg, 精密称定, 配制供试品溶液, 平行制备 6 份, 按照“2.2.1”项色谱条件分析, 考察样品重复性。芍药苷和芍药苷亚硫酸酯质量分数 RSD 分别为 2.00% 和 1.77%, 表明该方法的重复性良好。

**2.2.7 加样回收率试验** 取白芍配方颗粒 (编号 JSPACM-1-K-64) 9 份, 每份 12.5 mg, 精密称定, 置具塞锥形瓶中, 分为 3 组, 按样品中各指标成分

量的 80%、100%、120% 分别加入一定量的对照品，用 50% 乙醇提取并稀释至 50 mL，按“2.2.1”项色谱条件分析，计算得芍药苷和芍药苷亚硫酸酯的加样回收率。结果芍药苷和芍药苷亚硫酸酯加样回收率结果见表 2，符合要求。

表 2 芍药苷和芍药苷亚硫酸酯加样回收率试验结果 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Table 2 Spike recovery tests of paeoniflorin and paeoniflorin sulfonate ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

| 成分      | 加入量/mg | 测得量/mg    | 回收率/%      |
|---------|--------|-----------|------------|
| 芍药苷     | 0.35   | 0.80±0.01 | 94.50±1.69 |
|         | 0.46   | 0.90±0.01 | 97.54±1.12 |
|         | 0.55   | 0.99±0.02 | 98.49±3.00 |
| 芍药苷亚硫酸酯 | 0.24   | 0.53±0.01 | 97.16±2.68 |
|         | 0.30   | 0.59±0.02 | 99.67±4.12 |
|         | 0.36   | 0.64±0.01 | 96.95±2.39 |

**2.2.8 SO<sub>2</sub> 残留量测定** 取白芍饮片粉末、提取液供试液、浓缩液供试液、干浸膏供试液、配方颗粒供试液适量，加水至 400 mL，依据《中国药典》2015 年版 SO<sub>2</sub> 残留测定法（酸碱滴定法）<sup>[18]</sup>，测定样品的 SO<sub>2</sub> 残留量，各平行测定 3 份。

### 2.3 SO<sub>2</sub> 残留、芍药苷和芍药苷亚硫酸酯在白芍配方颗粒制剂过程中的量转移规律

白芍配方颗粒制剂过程中饮片、提取液、浓缩液和干浸膏中 SO<sub>2</sub> 残留量、芍药苷和芍药苷亚硫酸酯的定量测定结果见表 3。由表 3 可知配方颗粒制剂过程中 SO<sub>2</sub> 残留量明显降低，由饮片中的 283.48 mg/kg 降低至干浸膏中 72.38 mg/kg（以饮片计），转移率仅为 25.5%（转移率=各不同制备阶段中 SO<sub>2</sub> 残留量/饮片中 SO<sub>2</sub> 残留量），其中提取工序 SO<sub>2</sub> 残留量减少 65.7%，是造成 SO<sub>2</sub> 残留量转移率低的主

表 3 白芍配方颗粒不同制备阶段中 SO<sub>2</sub>、芍药苷及芍药苷亚硫酸酯的量 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Table 3 Content of SO<sub>2</sub>, paeoniflorin, and paeoniflorin sulfonate in samples obtained from different preparation stages of RPA dispensing granules ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

| 样品   | SO <sub>2</sub> /(mg·kg <sup>-1</sup> ) | 芍药苷/(mg·g <sup>-1</sup> ) | 芍药苷亚硫酸酯/(mg·g <sup>-1</sup> ) |
|------|-----------------------------------------|---------------------------|-------------------------------|
| 白芍饮片 | 283.48±10.03                            | 26.43±0.10                | 4.88±0.00                     |
| 水提液  | 97.11±8.86                              | 23.35±0.30                | 6.04±0.10                     |
| 浓缩液  | 68.98±13.70                             | 24.54±0.54                | 6.01±0.50                     |
| 干浸膏  | 72.38±11.09                             | 24.27±0.50                | 5.97±0.65                     |

要工序。芍药苷和芍药苷亚硫酸酯的转移率分别为 91.8% 和 118.5%，但芍药苷量则从饮片中的 26.43 mg/g 降至 24.27 mg/g，而芍药苷亚硫酸酯量则从饮片中的 4.88 mg/kg 升高至 5.97 mg/kg，两者呈明显负相关。

### 2.4 商品白芍配方颗粒中 SO<sub>2</sub> 残留、芍药苷和芍药苷亚硫酸酯测定

市售白芍配方颗粒样品 SO<sub>2</sub> 残留量和芍药苷、芍药苷亚硫酸酯定量测定结果见表 4。8 批商品白芍配方颗粒质量差异明显，SO<sub>2</sub> 残留量在 0~1 970.25 mg/kg，芍药苷量在 7.8~51.9 mg/g，芍药苷亚硫酸酯量在 0~23.2 mg/g，4 批检测出 SO<sub>2</sub> 残留的配方颗粒样品中也检测出芍药苷亚硫酸酯。

表 4 市售白芍配方颗粒样品检测结果 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Table 4 Determination of commercial RPA dispensing granules ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

| 样品编号          | SO <sub>2</sub> /(mg·kg <sup>-1</sup> ) | 芍药苷/(mg·g <sup>-1</sup> ) | 芍药苷亚硫酸酯/(mg·g <sup>-1</sup> ) |
|---------------|-----------------------------------------|---------------------------|-------------------------------|
| JSPACM-1-K-62 | 0                                       | 51.9±0.4                  | 0                             |
| JSPACM-1-K-63 | 700.85±19.20                            | 31.8±0.5                  | 8.9±0.2                       |
| JSPACM-1-K-64 | 1 970.25±4.95                           | 35.6±0.7                  | 23.2±0.4                      |
| JSPACM-1-K-65 | 1 429.16±9.57                           | 8.0±0.2                   | 12.6±0.3                      |
| JSPACM-1-K-66 | 0                                       | 33.3±0.3                  | 0                             |
| JSPACM-1-K-67 | 0                                       | 35.5±0.4                  | 0                             |
| JSPACM-1-K-68 | 0                                       | 37.9±0.2                  | 0                             |
| JSPACM-1-K-69 | 1 728.35±29.05                          | 7.8±0.1                   | 14.7±0.2                      |

## 3 讨论

研究表明硫熏会影响药材（饮片）的品质、药效和安全<sup>[12-17]</sup>，但对配方颗粒的质量和药效等的影响未见报道。本研究发现，在白芍配方颗粒制剂过程中的提取液、浓缩液和干浸膏中均检测到 SO<sub>2</sub> 残留和芍药苷亚硫酸酯，在商品白芍配方颗粒中凡检测到 SO<sub>2</sub> 残留的样品也都检测到芍药苷亚硫酸酯，表明硫熏对白芍配方颗粒的内在品质产生了明显影响。

尽管小鼠和人体肝细胞及小鼠体内急性毒性实验均表明芍药苷亚硫酸酯无明显毒性<sup>[25]</sup>，但长期毒性实验结果无相关报道，且芍药苷亚硫酸酯在大鼠体内不会完全转化为芍药苷<sup>[26]</sup>，芍药苷亚硫酸酯不具有芍药苷的相关活性<sup>[27]</sup>，因此硫熏白芍配方颗粒的药效和安全也势必会受到潜在影响，建立硫熏白芍配方颗粒的检控方法显得尤为迫切。同时也提示

SO<sub>2</sub> 残留、芍药苷和芍药苷亚硫酸酯可以作为质控指标用于白芍配方颗粒制剂过程质量监控。

SO<sub>2</sub> 的最终转移率仅为 25.5%，可能原因有：一是水煎浓缩等加热过程中 SO<sub>2</sub> 挥发逸失，二是 SO<sub>2</sub> 与水反应生成 H<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>，进一步与芍药苷反应生成芍药苷亚硫酸酯而消耗。芍药苷和芍药苷亚硫酸酯的转移率均较高（>90%），表明这 2 种成分易水煎出，但两者的转移率呈负相关，即芍药苷呈下降趋势，而芍药苷亚硫酸酯呈上升趋势，且最终转移率大于 100%，进一步说明制剂过程中芍药苷与残留的 SO<sub>2</sub>（H<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>）反应生成芍药苷亚硫酸酯。

硫熏白芍配方颗粒制剂过程 SO<sub>2</sub> 残留、芍药苷和芍药苷亚硫酸酯的量转移程度和变化趋势并不一致，鉴于 SO<sub>2</sub> 残留是安全性指标，而芍药苷和芍药苷亚硫酸酯分别反映了白芍配方颗粒内在质量和硫熏影响程度，将 3 个指标结合可科学评价硫熏白芍配方颗粒的品质，从而客观表征其安全性和有效性。故 3 个指标可以作为硫熏白芍配方颗粒质量控制的指标用于其质量标准的制定。当然各指标的限量或含量范围还需要进一步的量-效/毒关系研究和商品定量测定数据的积累。本研究不但为硫熏白芍配方颗粒质量标准研究打下了基础，也为其他硫熏中药配方颗粒质量控制方法研究提供了新思路。

#### 参考文献

[1] 李松林, 宋景政, 徐宏喜. 中药配方颗粒研究浅谈 [J]. 中草药, 2009, 40(增刊): 1-7.

[2] 张红梅, 宋景政, 谭红胜, 等. 从汤剂到颗粒剂: 中药配方颗粒 20 年回顾与展望 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2012, 14(4): 1740-1753.

[3] 方雯雯, 成守玲, 陈培胜, 等. 白芷药材-饮片-提取物及配方颗粒的 HPLC 特征图谱相关性研究 [J]. 中草药, 2016, 47(18): 3211-3214.

[4] 郝云芳, 倪 艳, 李先荣. 中药配方颗粒的质量控制方法研究进展 [J]. 药物评价研究, 2013, 36(4): 307-310.

[5] 傅凌鸥, 吴春暖, 孙 丽, 等. 2013—2015 年天津市肿瘤医院中药配方颗粒的使用情况分析 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(12): 2057-2063.

[6] 鹿 岩, 李 妮, 段梦雅, 等. 2010—2013 年 357 种中药配方颗粒的临床使用分析 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(9): 1050-1053.

[7] 王 杰, 史德胜, 刘 冰, 等. 含挥发性成分中药牡丹皮和肉桂配方颗粒不同制备工艺的比较研究 [J]. 中草药, 2015, 46(24): 3687-3690.

[8] 周嘉琳. 中药配方颗粒进展回顾与展望 [J]. 现代中国中药, 2016, 18(9): 1093-1062.

[9] 李远辉, 伍振峰, 李延年, 等. 基于粉体学性质分析浸膏干燥工艺与中药配方颗粒制粒质量的相关性 [J]. 中草药, 2017, 48(10): 1930-1935.

[10] 李远辉, 李慧婷, 李延年, 等. 高品质中药配方颗粒与关键制造要素 [J]. 中草药, 2017, 48(16): 3259-3266.

[11] 席啸虎, 刘 璐, 刘 霞. 基于化学成分变化优化麦冬硫熏工艺 [J]. 中草药, 2017, 48(7): 1327-1333.

[12] Li S L, Song J Z, Choi F, *et al.* Chemical profiling of Radix Paeoniae evaluated by ultra performance liquid chromatography/photo diode array/quadrupole time-of-flight mass spectrometry [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2009, 49(2): 253-266.

[13] Li S L, Shen H, Zhu L Y, *et al.* Ultra-high-performance liquid chromatography-quadrupole/time of flight mass spectrometry based chemical profiling approach to rapidly reveal chemical transformation of sulfur-fumigated medicinal herbs, a case study on white ginseng [J]. *J Chromatogr A*, 2012, 1231(1): 31-45.

[14] Bai Y J, Xu J D, Kong M, *et al.* Discovery of characteristic chemical markers for inspecting sulfur-fumigated Radix Angelicae Sinensis by ultra-high performance liquid chromatography-quadrupole/time-of-flight mass spectrometry based metabolomics and chemical profiling approach [J]. *Food Res Int*, 2015, 76: 387-394.

[15] Zhan J Y X, Yao P, Bi C W C, *et al.* The sulfur-fumigation reduces chemical composition and biological properties of Angelicae sinensis radix [J]. *Phytomedicine*, 2014, 21(11): 1318-1324.

[16] Zhu H, Shen H, Xu J, *et al.* Comparative study on intestinal metabolism and absorption *in vivo* of ginsenosides in sulfur-fumigated and non-fumigated ginseng by ultra-performance liquid chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry based chemical profiling approach [J]. *Drug Test Anal*, 2015, 7(4): 320-330.

[17] Ma B, Kan W L T, Zhu H, *et al.* Sulfur fumigation reducing systemic exposure of ginsenosides and weakening immunomodulatory activity of ginseng [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 195: 222-230.

[18] 中国药典 [S]. 一部. 2015.

[19] 李秀杨, 段素敏, 刘欢欢, 等. 特征含硫衍生物对硫熏牡丹检控的意义 [J]. 药学报, 2016, 51(6): 972-978.

[20] Duan S M, Xu J, Bai Y J, *et al.* Sulfur dioxide residue in sulfur-fumigated edible herbs: The fewer, the safer? [J]. *Food Chem*, 2016, 192: 119-124.

[21] 刘欢欢, 孔 铭, 李秀杨, 等. 《中国药典》二氧化硫测定法应用于白芍药材检测的探讨 [J]. 中国中药杂志

- 志, 2014, 39(23): 4615-4619.
- [22] 郑征伟, 毛北萍, 苗 水, 等. 顶空气相色谱测定硫黄熏蒸中药材中二氧化硫的残留量 [J]. 药学学报, 2014, 49(2): 277-280.
- [23] Kong M, Liu H H, Xu J, *et al.* Quantitative evaluation of *Radix Paeoniae Alba* sulfur-fumigated with different durations and purchased from herbal markets: simultaneous determination of twelve components belonging to three chemical types by improved high performance liquid chromatography-diode array detector [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2014, 98(10): 424-433.
- [24] Li X Y, Xu J D, Xu J, *et al.* UPLC-QTOF-MS based metabolomics coupled with diagnostic ion exploration strategy for rapidly evaluating sulfur-fumigation caused holistic quality variation of medicinal herbs, *Mutan Cortex* as an example [J]. *Anal Methods*, 2016, 8(5): 1034-1043.
- [25] 黄山君, 王 瑞, 石燕红, 等. 硫磺熏制白芍的安全性评价初步研究 [J]. 药学学报, 2012, 47(4): 486-491.
- [26] 付联强, 魏香兰. 芍药苷和芍药苷亚硫酸酯代谢产物的比较 [J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(19): 1656-1658.
- [27] 王 巧, 刘荣霞, 郭洪祝, 等. 加工炮制对白芍化学成分的影响 [J]. 中国中药杂志, 2006, 31(17): 1418-1421.