

基于化学成分群动态变化研究金银花药材在抗菌活性方面的质量优劣

米慧娟^{1,2}, 王永香^{1,2}, 吴云^{1,2}, 李雪峰^{1,2}, 王振中^{1,2}, 杨中林³, 萧伟^{1,2*}

1. 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏 连云港 222001

2. 中药制药过程新技术国家重点实验室, 江苏 连云港 222001

3. 中国药科大学 天然药物活性组分与药效国家重点实验室, 江苏 南京 210009

摘要: **目的** 建立金银花药材在抗菌活性方面质量优劣的评价模型。**方法** 采用琼脂打洞扩散法研究 21 批金银花抗菌活性, 建立活性数据库, 采用 HPLC 测定 21 批金银花药材指纹图谱, 建立化学成分群数据库。采用偏最小二乘法 (PLS) 分析金银花药材活性和化学成分的相关性, 计算每批金银花药材的谱效关系 (YZL) 值 (正系数相关峰峰面积与对应系数乘积之和/负系数相关峰峰面积与对应系数乘积之和), 对 YZL 值进行正态拟合并界定, 确定判断金银花药材优劣的 YZL 区间值。另取 10 批金银花药材对该 YZL 区间值进行验证。**结果** 从金银花药材指纹图谱中提取了 14 个共有峰, 采用 PLS 法建立了金银花药材活性与各共有峰峰面积的回归模型, 得到各峰的标准化回归系数。当 YZL 值 ≥ 2.53 时, 为抗菌优质金银花, 当 YZL 值 ≤ 1.79 时, 为抗菌劣质金银花。10 批金银花药材验证了该结果。**结论** YZL 值评价金银花药材在抗菌活性方面的质量优劣具有重现性。

关键词: 金银花; 抗菌作用; 指纹图谱; 质量控制; 偏最小二乘法

中图分类号: R282.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)07-1677-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.07.028

Study on quality of *Lonicera japonica* in antimicrobial activity based on dynamic changes of chemical component groups

MI Hui-juan^{1,2}, WANG Yong-xiang^{1,2}, WU Yun^{1,2}, LI Xue-feng^{1,2}, WANG Zhen-zhong^{1,2}, YANG Zhong-lin³, XIAO Wei^{1,2}

1. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222001, China

2. State Key Laboratory of New-tech for Chinese Medicine Pharmaceutical Process, Lianyungang 222001, China

3. State Key Laboratory of Active Components and Pharmacodynamics of Natural Medicines, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract: **Objective** To establish the model for evaluating the quality of *Lonicera japonica* in antimicrobial activity. **Methods** The active database was established on the basis of antimicrobial activity of 21 batches of *L. japonica* by using the agar drifting diffusion bioassay. Similarly, the chemical composition database was obtained by detecting the fingerprints of 21 batches of *L. japonica* from HPLC. The correlation between the activity and chemical composition was analyzed by partial least squares (PLS) method. Then, the YZL interval values were determined to evaluate the quality of *L. japonica* by normal fitting and probability calculation method. The results were verified by the other 10 batches of *L. japonica*. **Results** Fourteen common peaks were obtained from the fingerprints of 21 batches of *L. japonica*. The standardized regression coefficients of each common peak were got by establishing regression model of the relationship between peak area and activity by PLS method. After normal fitting and defining YZL values, *L. japonica* was decided as high quality at YZL value ≥ 2.53 , on the contrary, as poor quality at YZL value ≤ 1.79 . The results were verified by 10 batches of *L. japonica*. **Conclusion** The YZL values could provide a repeatable evaluation methodology for the quality control of *L. japonica* in antimicrobial activity.

Key words: *Lonicera japonica* Thunb.; bacteriostasis; fingerprints; quality control; partial least squares

收稿日期: 2017-10-06

基金项目: 国家“重大新药创制”科技重大专项 (2013ZX09402203)

作者简介: 米慧娟 (1987—), 女, 江苏连云港人, 硕士, 主要从事中药新药研究及制药新技术研究。

Tel: 15161301151 E-mail: mihuijuan87@163.com

*通信作者 萧伟, 男, 研究员级高级工程师, 博士, 研究方向为中药新药的研究与开发。Tel: (0518)81152337 E-mail: wzzh-nj@163.net

金银花为忍冬科植物忍冬 *Lonicera japonica* Thunb. 的干燥花蕾或带初开的花, 现代药理研究显示, 金银花具有广谱抗菌作用^[1], 可抑制金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌、无乳链球菌、化脓链球菌、大肠杆菌等多种细菌, 被称为抗菌之王。由于中药是通过多种化学成分作用于人体多个靶点而发挥药效, 故需同时考虑多种与药材质量相关的成分。然而如何通过多成分筛选优质药材是个急需研究的问题。目前采用的多指标综合评分法^[2-3]是一种使用较广泛的方法, 但将其指标转化成评分的方式有很大的主观性, 会对评价结果有较大的影响。此外, 综合指标是由各指标评分相加和得到, 当药材的某个活性对 2 个指标作用相反时, 对综合评分的影响会相互抵消。周培培等^[4]研究发现谱-效关系 (YZL) 值可较好地评判药材的优劣。因此, 本实验以 21 批金银花的抗金黄色葡萄球菌活性和化学成分群的整体动态变化为基础, 确定评判金银花药材在抗菌活性方法的质量优劣的 YZL 区间值, 并通过 10 批金银花药材验证研究结果以评价 YZL 值在金银花药材抗菌活性质量控制中的适用性, 为更好地控制金银花药材的抗菌品质提供参考。

1 仪器与试剂

Agilent 1260 型高效液相色谱仪、DAD 检测器 (美国安捷伦公司); BP211D 型万分之一电子天平 (德国 Sartorius 公司); BT25S 型十万分之一电子天平 (德国 Sartorius 公司); LK-200A 100 g 手提式高速中药粉碎机 (浙江温岭市创立药材仪器厂); KQ-250E 型超声清洗仪 (昆山市超声仪器有限公司); 甲醇 (色谱纯, 上海星可高纯溶剂有限公司), 其余试剂均为分析纯。

21 批金银花药材 (S1~S21), 批号分别为 1408024、1408040、1408057、1410005、1410009、1410025、1410027、1410052、1411005、1411007、1411039、1411040、1411046、1411065、1411068、1412011、1412014、1412023、1412049、1412063、1412081, 其中前 10 批产自山东平邑, 后 11 批产自江苏东海, 经江苏康缘大药房吴舟经理鉴定为忍冬科植物忍冬 *Lonicera japonica* Thunb. 的干燥花蕾。

金黄色葡萄球菌由江苏康缘药业现代研究院微生物实验室保存, 实验前在斜面上活化接种备用, 营养琼脂培养基 (批号 20140702) 购自青岛海博生物技术有限公司, 临用前按使用说明配制。

2 方法与结果

2.1 金银花药材活性数据库的建立

2.1.1 样品溶液的制备 取金银花药材粉末 (过 60 目筛) 10 g, 加 50%乙醇 150 mL 浸泡 12 h, 再于 80 °C 水浴中热浸 4 h, 滤去药渣, 滤液浓缩至生药 1 g/mL, 调 pH 至 7.0, 15 min 灭菌备用。

2.1.2 金银花浸出物对金黄色葡萄球菌的抑菌作用 采用琼脂打洞扩散法^[5], 挑取金黄色葡萄球菌菌落于无菌生理盐水中混匀, 制备成细胞 1×10^8 个/mL 的菌液 (比浊法配制)。吸取 1 mL 稀释菌液 (1:50 稀释) 注入直径为 9 cm 的灭菌培养皿中, 然后注入 20 mL 灭菌营养琼脂, 立即充分旋转混匀, 待琼脂凝固后, 用外径为 6 mm 的打孔器在培养基上打孔, 再于每孔滴入 2 滴融化的无菌营养琼脂液作补孔用, 以免漏液。用微量加样器各加入 50 μ L 药液, 同时做空白对照, 置 36 °C 温箱培养 20~24 h, 每批金银花药液作 3 个平行样本, 测量抑菌圈直径, 取 3 次平均值。21 批金银花药材对金黄色葡萄球菌抑菌圈直径的测定结果见表 1。

表 1 金银花药材对金黄色葡萄球菌的抑菌圈直径
Table 1 Diameters of antibacterial annulus of 21 batches of *Lonicera Japonica Flos* to *Staphylococcus Aureus*

批次	抑菌圈直径/mm	批次	抑菌圈直径/mm
S1	28.50 $\pm$ 0.46	S12	19.00 $\pm$ 0.37
S2	20.10 $\pm$ 0.42	S13	28.00 $\pm$ 0.40
S3	22.20 $\pm$ 0.43	S14	26.50 $\pm$ 0.41
S4	9.00 $\pm$ 0.38	S15	25.80 $\pm$ 0.42
S5	12.20 $\pm$ 0.36	S16	27.20 $\pm$ 0.42
S6	19.20 $\pm$ 0.41	S17	19.80 $\pm$ 0.38
S7	19.40 $\pm$ 0.39	S18	21.40 $\pm$ 0.37
S8	20.50 $\pm$ 0.42	S19	21.60 $\pm$ 0.38
S9	10.40 $\pm$ 0.34	S20	10.60 $\pm$ 0.34
S10	8.40 $\pm$ 0.32	S21	27.60 $\pm$ 0.41
S11	20.80 $\pm$ 0.41		

2.2 金银花药材化学成分群数据库的建立

2.2.1 金银花药材供试品溶液的制备 取金银花药材粉末 (过 60 目筛) 10 g, 加 50%乙醇 150 mL 浸泡 12 h, 再于 80 °C 水浴中热浸 4 h, 取上清液即得。

2.2.2 色谱条件 色谱柱为 Phenomenex Luna C₁₈ 柱 (250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μ m), 流动相为甲醇 (A)-0.1% 磷酸水溶液 (B), 梯度洗脱: 0~50 min, 20%~60% A; 50~60 min, 60% A; 体积流量 1.0 mL/min, 进

样量 10 μL , 检测波长 225 nm, 柱温 30 $^{\circ}\text{C}$ 。

2.2.3 精密度试验 取金银花药材(批号 1412014)按“2.2.1”项下方法制备供试品溶液, 同一供试品溶液重复进样 5 次, 结果各共有峰的相对保留时间的 $\text{RSD} < 0.3\%$, 相对峰面积 $\text{RSD} < 1.4\%$, 相似度为 0.99, 表明仪器精密度良好。

2.2.4 稳定性试验 取金银花药材(批号 1412014)按“2.2.1”项下方法制备供试品溶液, 同一供试品溶液 24 h 内每隔 3 h 进样分析, 结果各共有峰的相对保留时间的 $\text{RSD} < 0.3\%$, 相对峰面积 $< 1.4\%$, 相似度为 0.98, 表明供试品溶液在 24 h 内稳定。

2.2.5 重复性试验 取金银花药材(批号 1412014)按“2.2.1”项下方法, 平行制备供试品溶液 5 份, 进样分析, 结果各共有峰的相对保留时间 $\text{RSD} < 0.5\%$, 相对峰面积 $< 1.8\%$, 相似度为 0.98, 表明实验方法重复性良好。

2.2.6 化学成分群图谱的获得 取 21 批金银花药材, 分别按“2.2.1”项下方法制备供试品溶液, 并按“2.2.2”项下色谱方法测定指纹图谱。通过“中药色谱指纹图谱相似度评价系统 2004A 版”软件对色谱数据进行分析, 生成金银花药材指纹图谱的共有模式, 确定了 14 个共有峰, 如图 1 所示。21 批金银花药材指纹图谱见图 2。

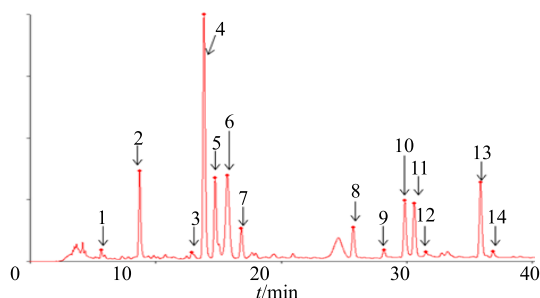


图 1 21 批金银花药材指纹图谱的共有模式

Fig. 1 Fingerprints of 21 batches of *Lonicera Japonica Flos*

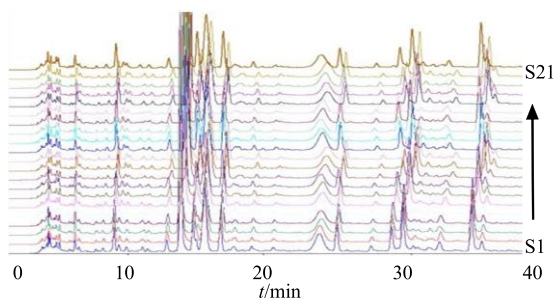


图 2 21 批金银花药材指纹图谱

Fig. 2 Fingerprints of 21 batches of *Lonicera Japonica Flos*

2.3 金银花药材 YZL 值的计算

与普通多元线性回归和主成分回归相比, 偏最小二乘法 (PLS) [6] 具有计算量小、预测精度高、无需剔除任何解释变量。因而本实验选用 PLS 进行“谱-效相关性分析”。

2.3.1 离异值的排除 运用 SIMCA-P 11.5 软件对 21 批金银花药材的化学成分群作主成分分析 (PCA), 在第 1 个和第 2 个主成分上的得分图见图 3, 由图 3 可知 21 批金银花药材的自变量无离异值。

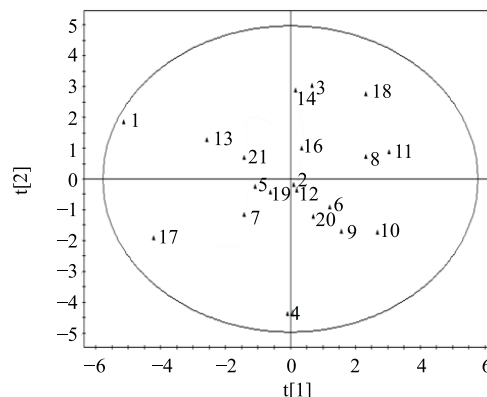


图 3 化学成分群在第 1 和第 2 个主成分上的得分分布图

Fig. 3 PC1 and PC2 score scatter plot of chemical component groups

2.3.2 数据预处理 通过正规标准化变换 [7] [新数据 = (原数据 - 算术平均数) / 标准差] 对每批金银花药材的共有峰峰面积和对金黄色葡萄球菌的抑菌圈直径进行数据预处理, 使均值为 0, 方差为 1。

2.3.3 最优主成分数的确定 采用留一交互验证法 [8-9] (leave-one-out cross-validation) 考察主因子数对交互验证均方根误差 (root-mean-squares-error-of-cross-validation, RMSECV) 的影响, 当 RMSECV 值最小时的主因子数最合适。21 批金银花药材的 RMSECV 关系图见图 4。由图 4 知, 当主成分数为

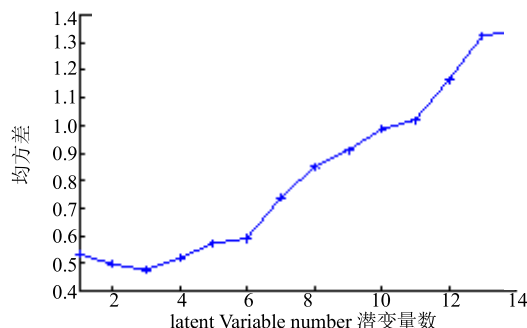


图 4 各主成分对应的 RMSECV

Fig. 4 RMSECV of each principal component

3 时, RMSCV 值最小, 因此, 该分析模型的最优主成分数为 3。

2.3.4 PLS 回归模型中回归系数的计算 运用 Matlab 7.5 中的 PLS 工具包对金银花药材各共有峰峰面积与抑菌圈进行相关性分析, 提取 3 个主成分建立回归模型, 计算各共有峰的标准化回归系数^[10], 结果见表 2。

2.3.5 21 批金银花药材 YZL 值的计算 计算每批金银花药材的 Y 值(正系数相关峰峰面积与对应系数乘积之和)、Z 值(负系数相关峰峰面积与对应系数乘积之和)和 YZL 值(Y/Z)。结果见表 3。

分别将 21 批金银花药材的 YZL 值和抑菌圈直径进行排序。Y 值: S11>S8>S14>S18>S2>S16>S21>S3>S1>S13>S5>S6>S12>S9>S7>

表 2 14 个共有峰峰面积的标准化回归系数

Table 2 standardization regression coefficient of 14 common peak areas

共有峰	标准化回归系数	共有峰	标准化回归系数
1	-0.096 180	8	-0.264 37
2	0.138 880	9	-0.028 18
3	-0.161 730	10	0.221 42
4	0.225 520	11	0.133 63
5	0.027 158	12	-0.160 68
6	-0.207 260	13	0.103 51
7	0.128 470	14	-0.006 40

表 3 21 批金银花药材的 YZL 值计算结果

Table 3 YZL values of 21 batches of *Lonicera Japonica Flos*

批次	YZL 值	批次	YZL 值	批次	YZL 值
S1	3.230	S8	2.032	S15	2.057
S2	2.476	S9	1.734	S16	2.527
S3	2.239	S10	1.507	S17	2.009
S4	1.446	S11	2.147	S18	2.028
S5	1.904	S12	2.390	S19	1.956
S6	1.904	S13	2.745	S20	1.798
S7	2.116	S14	2.436	S21	2.615

S15>S20>S19>S10>S4>S17; Z 值: S1<S13<S17<S12<S21<S16<S2<S 15<S14<S7<S19<S3<S20<S5<S6<S4<S18<S8<S11<S9<S10; YZL 值: S1>S13>S21>S16>S14>S15>S3>S19>S18>S11>S8>S2>S17>S7>S6>S12>S5>S20>S9>S4>S10; 抑菌圈直径: S1>S13>S21>S16>S2>S14>S12>S3>S11>S7>S15>S8>S18>S17>S19>S5=S6>S20>S9>S10>S4。

由上述排序可以看出, 金银花药材对金黄色葡萄球菌的抑制作用和 Y 值或 Z 值无明显相关性, 而与 YZL 值在排序的两头有很强的相关性, 结果表明金银花药材抗金黄色葡萄球菌活性的大小与其化学成分群的动态变化相关, 可以通过 YZL 值的大小判断金银花药材在抗菌活性方面的质量优劣。

2.4 确定划分金银花药材优劣的 YZL 值

2.4.1 分析 YZL 值的分布情况 正态分布^[11-12](normal distribution) 是一种很重要的连续型随机变量的概率分布。在生命科学研究中, 很多变量是服从或近似服从正态分布的。本实验通过 Q-Q 图和频数分布直方图简单直观地检验金银花 YZL 值的正态性^[13]。Q-Q 图见图 5-A, 频数分布直方图见图 5-B。

由图 5 知, 金银花谱 YZL 值基本服从正态分布, 其均值为 2.16, 标准偏差为 0.422, 故 YZL 值可记作 $YZL \sim N(2.16, 0.422^2)$ 。

2.4.2 金银花优劣区间的划分及其概率 根据“2.3.5”项下 YZL 值与活性的排序比较可知, 21 批金银花药材的第 1、13、21、16 批抗金黄色葡萄球菌活性强, 且与 YZL 值关系密切, 可作为抗菌优质药材, 以第 16 批的 YZL 值为界划分为抗菌优质药材; 第 4、10、9、20 批抗金黄色葡萄球菌活性弱, 且与 YZL 值关系不密切, 可作为抗菌劣质药材, 以

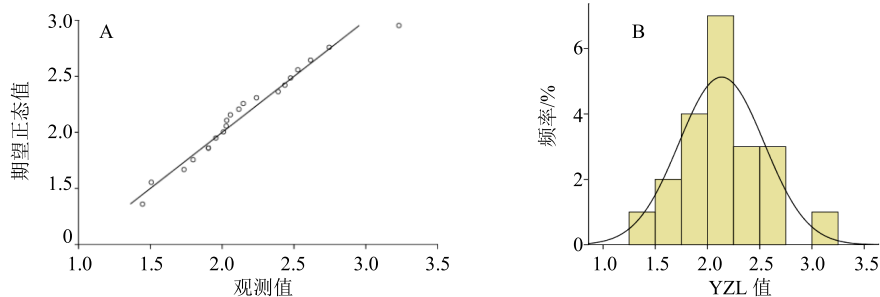


图 5 YZL 值的正态 Q-Q 图 (A) 和 YZL 值 (B) 的频数分布直方图

Fig. 5 Normal Q-Q plot of YZL value (A) and Frequency distribution histogram (B)

第 20 批的 YZL 值为界划分为抗菌劣质药材。计算抗菌优质药材和劣质药材在 21 批金银花中所占概率均为 19.05%。

2.4.3 基于 YZL 值计算金银花药材优、劣区间 正态分布密度的公式为 $\varphi(x)=P(X\leq x)$ ，该函数 $\varphi(x)$ 表示以 x 为右边界、正态分布曲线为上边界、 x 轴为下边界所界图形的面积。故对于 $YZL\sim N(2.16, 0.422^2)$ 的优质抗菌金银花概率和劣质抗菌金银花概率可分别表示如下。

$$0.1905 = P\left(\frac{YZL-2.16}{0.422} \geq \frac{\mu_{1-\alpha}-2.16}{0.422}\right)$$

$$0.1905 = P\left(\frac{YZL-2.16}{0.422} \leq \frac{\mu_{\alpha}-2.16}{0.422}\right)$$

运用 Norminv 函数（返回具有给定概率正态分布的区间点）计算上式中 $\mu_{1-\alpha}$ 和 μ_{α} ，得到 $\mu_{1-\alpha}=2.53$ 和 $\mu_{\alpha}=1.79$ 。因此，当 YZL 值 ≥ 2.53 时，在抗菌活性方面，金银花药材为优品，当 YZL 值 ≤ 1.79 时，在抗菌方面，金银花药材为劣品。

2.5 基于 YZL 值评价金银花药材抗菌活性质量优劣方法的验证研究

另取 10 批金银花药材（Y1~Y10，江苏康缘药业有限公司）分别按“2.1”和“2.2”项下方法进行测定，抗金黄色葡萄球菌活性测定结果见表 4，以“2.3.4”项下分析得到的标准化回归系数，计算 10 批金银花药材的 YZL 值，结果见表 5。

对 10 批金银花的 YZL 值和抗金黄色葡萄球菌的活性进行排序。YZL 值：Y5>Y1>Y4>Y3>Y9>Y8>Y6>Y2>Y10>Y7；抑菌圈直径：Y5>Y1>Y8>Y2>Y4>Y6>Y9>Y10>Y3>Y7。

验证结果显示，Y5 和 Y1 批金银花的 YZL 值均大于 2.53，其抑菌圈（分别为 28.8、28.1 mm）也相应较大；Y7 批金银花的 YZL 值小于 1.79，其抑菌圈（为 8.2 mm）也相应较小。因此，用 YZL 值评价金银花药材抗菌质量优劣具有重现性。

表 4 10 批金银花药材对金黄色葡萄球菌的抑菌圈直径

Table 4 Diameters of antibacterial annulus of 10 batches of *Lonicera Japonica Flos* to *Staphylococcus Aureus*

批次	抑菌圈直径/mm	批次	抑菌圈直径/mm
Y1	28.20±0.44	Y6	20.50±0.34
Y2	21.20±0.39	Y7	8.20±0.32
Y3	20.20±0.40	Y8	21.20±0.36
Y4	20.60±0.37	Y9	20.40±0.33
Y5	28.80±0.45	Y10	20.40±0.35

表 5 10 批金银花药材 YZL 值

Table 5 YZL values of 10 batches of *Lonicera Japonica Flos*

批次	YZL 值	批次	YZL 值
Y1	2.773	Y6	2.015
Y2	1.991	Y7	1.473
Y3	2.039	Y8	2.026
Y4	2.072	Y9	2.037
Y5	3.377	Y10	1.960

3 讨论

目前中药材质量评价方法有色形气味鉴别、显微鉴别、药效成分含量测定、指纹图谱等，均存在一定的局限性，尚不能全面评价中药材的质量，中药材质量控制技术是中药学及其相关交叉学科领域的重大科学技术问题之一^[14]。本实验通过对 21 批金银花药材化学成分群动态变化和抗金黄色葡萄球菌活性的研究，通过 PLS，获得 21 批金银花药材的 YZL 值，再通过对 YZL 值的正态拟合和界定，得到当 YZL 值 ≥ 2.53 时，为优质抗菌金银花药材；当 YZL 值 ≤ 1.79 时，为劣质抗菌金银花药材。同时，另取 10 批金银花药材验证该结果，得到用 YZL 值评价金银花药材抗菌活性的质量优劣具有重现性。

本实验结果显示，YZL 值可较好地界定优质药材和劣质药材，但对介于优质和劣质之间的药材质量的准确甄别，尚需通过增加样本量和减小活性数据库的误差做进一步研究。

参考文献

- [1] 管仲莹, 赵金明, 林巧智. 金银花提取物抑菌作用的实验研究 [J]. 中国现代医生, 2009, 47(15): 150-153.
- [2] 夏爱军, 张 海, 贾 静, 等. 虎杖多指标成分测定及质量控制方法研究 [J]. 中草药, 2011, 42(9): 1761-1765.
- [3] 张 彤, 徐莲英, 陶建生, 等. 多指标综合评分法优选葛根提取工艺 [J]. 中草药, 2004, 35(1): 38-40.
- [4] 周培培, 言方荣, 杨中林, 等. 基于成分群动态变化探索药材质量优劣判断方法初步研究 [J]. 中医药学报, 2012, 40(1): 63-68.
- [5] 朱忠勇. 实用医学检验学 [M]. 北京: 人民军医出版社, 1997.
- [6] 薛 薇. SPSS 统计分析方法及应用 [M]. 北京: 电子工业出版社, 2010.
- [7] 熊皓舒, 傅 迎, 聂 晶, 等. 中药生产多工序多指标

（下转第 1725 页）

- 究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(8): 205-208.
- [25] 郝亚楠, 李新平, 刘 宁, 等. 薏米提取物对溃疡性结肠炎大鼠抗氧化作用的研究 [J]. 中国预防医学杂志, 2012, 13(3): 177-180.
- [26] 郝微微, 温红珠, 马贵同, 等. 人参皂苷 Rg1 对 DSS 诱导溃疡性结肠炎小鼠凝血功能的调节作用 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2013, 21(5): 238-242.
- [27] Parka M Y, Kwonb H J, Sung M K. Dietary aloin, aloesin, or aloe-gel exerts anti-inflammatory activity in a rat colitis model [J]. *Life Sci*, 2011, 88(11/12): 486-492.
- [28] 王晓娟, 邓虹珠, 姜 斌, 等. 苦豆碱对急性期溃疡性结肠炎小鼠的治疗作用 [J]. 中国新药杂志, 2010, 19(10): 877-881.
- [29] Xu L, Yang Z L, Li P, *et al.* Modulating effect of Hesperidin on experimental murine colitis induced by dextran sulfate sodium [J]. *Phytomedicine*, 2009, 16(10): 989-995.
- [30] 祝 斌, 蔡康荣, 姚晓敏, 等. 姜黄素对 DSS 诱导溃疡性结肠炎小鼠 T 淋巴细胞亚群及 BTLA 表达的影响 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2015, 36(29): 4375-4378.
- [31] 张仁霞, 傅永锦, 梁基智, 等. 小檗碱治疗大鼠免疫复合性溃疡性结肠炎及下调炎症细胞因子作用 [J]. 临床医学工程, 2014, 21(11): 1406-1409.
- [32] 姚安龙, 郝献华, 龚剑峰, 等. 小檗碱对葡聚糖硫酸钠所致结肠炎小鼠的肠黏膜组织结构及内质网应激的影响 [J]. 肠外与肠内营养, 2011, 18(3): 168-171.
- [33] 梁金花, 郑科文, 孙立群. 探讨中药黄芪多糖对溃疡性结肠炎大鼠肠道菌群失调的调整作用 [J]. 微量元素与健康研究, 2013, 30(2): 1-3.
- [34] 赵海梅, 黄敏芳, 刘端勇, 等. 黄芪多糖对急性溃疡性结肠炎大鼠结肠黏膜 PI3K/Akt 信号的调控作用 [J]. 中成药, 2015, 37(9): 2029-2031.
-
- (上接第 1681 页)
- 统计质量控制 (MMSQ) 方法 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(13): 1935-1941.
- [8] 逯家辉, 陈渝飞, 蒋朝军, 等. 偏最小二乘法用于近红外漫反射快速测定异福片 [J]. 药物分析杂志, 2007, 27(10): 1518-1522.
- [9] 李晓光, 关泽华, 田鸿儒, 等. 基于偏最小二乘法的近红外光谱定量分析预测蛹虫草中腺苷含量 [J]. 时珍国医国药, 2009, 20(10): 2612-2614.
- [10] 蒋海强, 聂 磊, 周洪雷, 等. 基于偏最小二乘回归分析的钩藤总碱和莱菔子总碱组分分配伍优化研究 [J]. 中草药, 2013, 44(18): 2531-2536.
- [11] 胡晓洁. 正态分布及其扩展综述 [J]. 数学研究与学习, 2014(3): 92-94.
- [12] 叶双凤, 王 沫, 刘良清, 等. 半夏人工种茎质量标准的研究 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(11): 1382-1385.
- [13] 宗序平, 姚玉兰. 利用 Q-Q 图与 P-P 图快速检验数据的统计分布 [J]. 统计与决策, 2010, (20): 151-152.
- [14] 杨利民, 张永刚, 林红梅, 等. 中药材质量形成理论与控制技术研究进展 [J]. 吉林农业大学学报, 2012, 34(20): 119-124.