

基于多成分同时定量和统计学分析的大黄利胆片质量评价研究

位恒超¹, 刘雅敏^{1*}, 韩德恩¹, 田萍^{2*}, 辛玉凤¹

1. 河南中医药大学, 河南 郑州 450000

2. 河南省中医药研究院, 河南 郑州 450000

摘要: 目的 建立用 HPLC 波长切换法同时测定大黄利胆片中 10 个活性成分没食子酸、5-羟甲基糠醛、柯里拉京、对羟基苯甲醛、鞣花酸、芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚、大黄素甲醚含量的方法, 并结合统计学分析对其质量进行评价。方法 采用 Phenomenex Kinetex C₁₈ 色谱柱, 柱温为 30 ℃, 以甲醇-0.15%磷酸水溶液为流动相梯度洗脱, 体积流量为 1 mL/min, 检测波长分别为 265.0 nm (0~5.8 min, 检测没食子酸)、283.9 nm (5.8~7 min, 检测 5-羟甲基糠醛)、222.2 (7~18 min, 检测柯里拉京、对羟基苯甲醛)、256.7 nm (18~74 min, 检测鞣花酸、芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚、大黄素甲醚); 用 SPSS 21 软件对 10 批药中成分含量进行统计学分析。结果 10 个成分在各自质量浓度范围内线性关系良好 ($r > 0.998$), 平均加样回收率 98.45%~100.12%, RSD 为 0.80%~2.51%; 含量分别为没食子酸 8.371~11.438 mg/片、5-羟甲基糠醛 0.046~0.087 mg/片、柯里拉京 0.721~2.094 mg/片、对羟基苯甲醛 0.034~0.065 mg/片、鞣花酸 1.736~1.996 mg/片、芦荟大黄素 0.337~0.440 mg/片、大黄酸 1.636~2.562 mg/片、大黄素 0.602~0.846 mg/片、大黄酚 0.388~0.566 mg/片、大黄素甲醚 0.621~0.781 mg/片; 10 批样品质量基本一致。结论 该方法简单准确, 可用于大黄利胆片的质量控制。关键词: 大黄利胆片; HPLC; 活性成分; 没食子酸; 5-羟甲基糠醛; 柯里拉京; 对羟基苯甲醛; 鞣花酸; 芦荟大黄素; 大黄酸; 大黄素; 大黄酚; 大黄素甲醚; 聚类分析; 主成分分析; 质量控制

中图分类号: R286.02 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2019)17-4158-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.17.022

Quality evaluation of Dahuang Lidan Tablets based on multi-component simultaneous quantitative and statistical analysis

WEI Heng-chao¹, LIU Ya-min¹, HAN De-en¹, TIAN Ping², XIN Yu-feng¹

1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

2. Henan Academy of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Objective A method for simultaneous determination of 10 active ingredients in Dahuang Lidan Tablets (DLP) by HPLC wavelength switching method was established, and its quality was evaluated by statistical analysis. **Methods** A Phenomenex Kinetex C₁₈ column was used with a column temperature of 30 ℃ and a mobile phase gradient of methanol-0.15% phosphoric acid. The flow rate was 1 mL/min and the detection wavelengths were 265.0 nm (0—5.8 min, gallic acid), 283.9 nm (5.8—7 min, 5-hydroxymethylfurfural), 222.2 nm (7—18 min, corilagin, *p*-hydroxybenzaldehyde), 256.7 nm (18—74 min, ellagic acid, aloe-emodin, rhein, emodin, chrysophanol, emodin methyl ether), respectively. Statistical analysis of the content of components in 10 batches of drugs was performed using SPSS 21 Software. **Results** The linearity of 10 components in the respective mass concentration ranges was good ($r > 0.998$), the average sample recovery was in the range of 98.45%—100.12%, and the RSD was in the range of 0.80%—2.51%. The content of 10 components was as follow: gallic acid (8.371—11.438 mg/tablet), 5-hydroxymethylfurfural (0.046—0.087 mg/tablet), corilagin (0.721—2.094 mg/tablet), *p*-hydroxybenzaldehyde (0.034—0.065 mg/tablet), ellagic acid (1.736—1.996 mg/tablet), aloe-emodin (0.337—0.440 mg/tablet), rhein (1.636—2.562 mg/tablet), emodin (0.602—0.846 mg/tablet), chrysophanol (0.388—0.566 mg/tablet) and emodin methyl ether (0.621—0.781 mg/tablet). The quality of the 10 batches of samples was basically

收稿日期: 2019-08-02

基金项目: 河南省科技厅科技攻关计划 (152102310102); 河南中医药大学研究生创新创业团队项目 (2018CXCY11)

作者简介: 位恒超 (1994—), 男, 硕士生, 研究方向为药物新剂型及新技术的研究。Tel: 18638770064 E-mail: wei_hc@126.com

*通信作者 刘雅敏 (1960—), 女, 教授, 硕士生导师, 从事中药制剂技术与质量控制研究。Tel: 13373959481 E-mail: l_yamin@126.com

田萍 (1982—), 女, 硕士, 助理研究员, 从事药效物质基础及药代动力学研究。Tel: 13607676692 E-mail: tianping082@163.com

the same. **Conclusion** This method is simple and accurate and can be used for the quality control of DLP.

Key words: Dahuang Lidan Tablets; HPLC; active ingredients; gallic acid; 5-hydroxymethylfurfural; corilagin; *p*-hydroxybenzaldehyde; ellagic acid; aloe-emodin; rhein; emodin; chrysophanol; emodin methyl ether; cluster analysis; principal component analysis; quality control

大黄利胆片(Dahuang Lidan Pian, DLP)具有清热利湿、解毒退黄的作用,由大黄、手掌参、余甘子组成,临床主要用于治疗肝炎^[1-2]、胆囊炎^[3-4]、胆囊结石术后综合征^[5]等。霍晓乾等^[6]利用网络药理学研究,发现大黄和余甘子的功能是协同调节炎症相关通路进而保护肝脏,手掌参的功能是调和全方,补气益血,调节营养物质代谢,改善机体状态。大黄主要有效成分为蒽醌衍生物,比如大黄素、大黄酚、大黄素甲醚、芦荟大黄素等^[7-10];大黄可减缓机体炎性状态^[11],减轻肝细胞坏死^[12-13],并利于修复肝细胞,使肝纤维化改善。余甘子主要成分为有机酸类,比如没食子酸、鞣花酸等^[14];可抑制脂肪肝炎症反应,改善肝损伤^[15-16]。

该制剂标准收载于《国家中成药标准汇编·内科肝胆分册》,标准中含量测定部分测定了大黄素和大黄酚2种成分,文献中对DLP成分测定大多只有单味药材中的成分^[17-20],不能反映出制剂的整体质量,因此本实验同时测定DLP中来源于大黄(芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚、大黄素甲醚)、手掌参(对羟基苯甲醛)、余甘子(没食子酸、5-羟甲基糠醛、柯里拉京、鞣花酸)的10种成分,为完善其质量控制方法提供实验依据。

1 仪器与试药

1.1 仪器

Waters Alliance 2695 高效液相色谱仪,配置恒温箱、自动进样器、Waters 2996 二极管阵列检测器、Empower 工作站,美国沃特世公司;ULUP-IV-10T 超纯水制备设备,四川优普公司;Mettler AE240 十万分之一电子分析天平,瑞士梅特勒公司;Shimadzu AU120 万分之一电子分析天平,日本岛津公司;TAISITE DK-98-II A 电热恒温水浴锅,天津泰斯特公司;800 型离心沉淀器,上海手术器械十厂。

1.2 试药

对照品没食子酸,批号 110831-201204,质量分数>99%,购于中国食品药品检定研究院;对照品 5-羟甲基糠醛,批号 N0214AS,质量分数>98%,购于大连美仑生物技术有限公司;对照品柯里拉京(批号 wkq18052204)、对羟基苯甲醛(批号 wkq18010307)、鞣花酸(批号 wkq18020502)、芦

荟大黄素(批号 wkq18052206),质量分数均>98%,购于四川维克奇生物有限公司;对照品大黄酸(批号 0757-9402)、大黄素(批号 0756-9908)、大黄酚(批号 0796-9404)、大黄素甲醚(批号 0758-9301),质量分数均>98%,购于中国食品药品检定研究院。购买的10批(批号 1707311、1709041、1709051、1710231、1711031、1801281、1802171、1804101、1805161、1805171)DLP(规格为0.35 g/片)均由江苏万高药业股份有限公司生产。大黄、佛手参、余甘子购自安国市瑞琪中药材有限公司,经河南中医药大学董诚明教授鉴定,各饮片均符合《中国药典》2015年版一部相关项下规定。提取用甲醇为分析纯,磷酸为分析纯,洗脱用甲醇为色谱纯,水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 含量测定

2.1.1 对照品溶液的制备 精密称取适量对照品加甲醇5 mL使溶解,作为对照品溶液,各成分质量浓度为没食子酸1.658 mg/mL、5-羟甲基糠醛0.016 mg/mL、柯里拉京0.520 mg/mL、对羟基苯甲醛0.023 mg/mL、鞣花酸0.268 mg/mL、芦荟大黄素0.100 mg/mL、大黄酸0.186 mg/mL、大黄素0.172 mg/mL、大黄酚0.114 mg/mL、大黄素甲醚0.126 mg/mL。

2.1.2 供试品溶液的制备 将DLP研细,取约2 g,精密称定,置100 mL具塞锥形瓶中,精密加入甲醇50 mL后称定质量,置水浴中加热回流1 h,取出,放冷,再称定质量,用甲醇补足减失的质量,摇匀,以4 000 r/min离心5 min,精密移取上清液25 mL蒸干,残渣加10 mL水溶解,加水饱和正丁醇15 mL振摇提取3次,分取正丁醇溶液,回收溶剂至干,残渣加甲醇10 mL使溶解,作为供试品溶液。

2.1.3 阴性对照溶液的制备 制剂处方比例为1:1:1,按比例分别制备缺大黄、缺手掌参、缺余甘子的阴性对照样品,按“2.1.2”项方法制得阴性对照溶液。

2.1.4 色谱条件 Phenomenex Kinetex C₁₈ 色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm);柱温为30 ℃;以甲醇-0.15%磷酸水溶液为流动相进行梯度洗脱:0~7

min, 10%甲醇; 7~8 min, 10%~22%甲醇; 8~55 min, 22%~100%甲醇; 体积流量为 1 mL/min; 进样体积为 20 μ L; 检测波长为 0~5.8 min, 265 nm (没食子酸); 5.8~7 min, 283.9 nm (5-羟甲基糠醛); 7~18 min, 222.2 nm (柯里拉京、对羟基苯甲醛); 18~74 min, 256.7 nm (鞣花酸、芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚、大黄素甲醚)。

2.1.5 专属性试验 将“2.1.1”~“2.1.3”项制得溶液在“2.1.4”项色谱条件下进行测定, 结果见图1。由图1可知, 各成分峰与相邻峰分离度良好, 且阴性无干扰, 该方法专属性良好。

2.1.6 线性关系考察 将“2.1.1”项制得的对照品溶液分别吸取 0.2、0.5、1.0、1.5 mL 至 4 个 2 mL 量瓶中, 稀释至刻度。将稀释后以及未稀释的对照品溶液按“2.1.4”项色谱条件分别进样测定, 以进样量为横坐标 (X), 峰面积积分值为纵坐标 (Y) 进行线性回归, 得回归方程: 没食子酸 $Y=2.44 \times 10^6 X+5.32 \times 10^5$, $r=0.9989$, 线性范围 3.316~33.160 μ g; 5-羟甲基糠醛 $Y=2.43 \times 10^7 X-2.32 \times 10^5$, $r=0.9993$, 线性范围 0.032~0.325 μ g; 柯里拉京 $Y=1.91 \times 10^6 X-1.91 \times 10^5$, $r=0.9998$, 线性范围 1.040~10.400 μ g; 对羟基苯甲醛 $Y=2.63 \times 10^7 X-3.77 \times 10^5$, $r=0.9997$, 线性范围 0.026~0.260 μ g; 鞣花酸 $Y=1.32 \times 10^7 X+1.83 \times 10^6$, $r=0.9986$, 线性范围 0.536~5.360 μ g; 芦荟大黄素 $Y=4.98 \times 10^6 X-2.27 \times 10^4$, $r=0.9998$, 线性范围 0.200~2.000 μ g; 大黄酸 $Y=2.25 \times 10^6 X+4.24 \times 10^3$, $r=0.9997$, 线性范围 0.372~3.720 μ g; 大黄素 $Y=3.78 \times 10^6 X-3.36 \times 10^4$, $r=0.9998$, 线性范围 0.344~3.440 μ g; 大黄酚 $Y=5.58 \times 10^6 X-3.2 \times 10^4$, $r=0.9998$, 线性范围 0.228~2.280 μ g; 大黄素甲醚 $Y=1.37 \times 10^6 X-1.56 \times 10^4$, $r=0.9998$, 线性范围 0.252~2.520 μ g; 结果表明各成分在各自范围内线性关系良好。

2.1.7 精密度试验 将“2.1.2”项条件下制得的同一供试品溶液 (批号 1709051), 按“2.1.4”项色谱条件测定 6 次, 测得各指标成分峰面积 RSD 分别为没食子酸 0.32%、5-羟甲基糠醛 1.96%、柯里拉京 0.29%、对羟基苯甲醛 1.56%、鞣花酸 1.29%、芦荟大黄素 0.98%、大黄酸 0.98%、大黄素 0.94%、大黄酚 0.75%、大黄素甲醚 0.71%, 表明仪器精密度良好。

2.1.8 重复性试验 将同一样品 (批号 1709051), 按“2.1.2”项方法平行制备 6 份供试品溶液, 进行

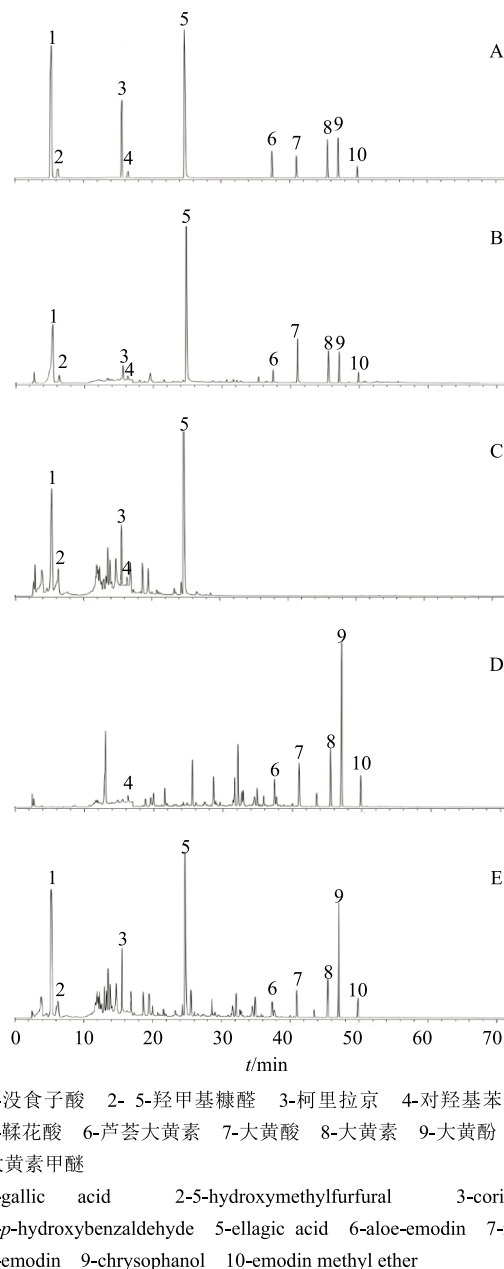


图1 对照品 (A)、DLP 样品 (B)、缺大黄阴性 (C)、缺余甘子阴性 (D) 和缺佛手参阴性 (E) 的 HPLC 图

Fig. 1 HPLC chromatograms of reference substance (A), DLP sample (B), negative control without *Rheum officinale* (C), negative control without *Phyllanthus emblica* (D), and negative control without *Gymnadenia conopsea* (E)

测定, 测得各指标成分质量分数 RSD 分别为没食子酸 0.73%、5-羟甲基糠醛 1.73%、柯里拉京 0.77%、对羟基苯甲醛 1.83%、鞣花酸 1.95%、芦荟大黄素 1.39%、大黄酸 1.31%、大黄素 1.05%、大黄酚 0.97%、大黄素甲醚 1.74%, 表明方法重复性良好。

2.1.9 稳定性试验 将“2.1.2”项条件下制得的同一供试品溶液 (批号 1709051), 于 0、2、4、8、12、

24、48 h 进行测定,测得各指标成分峰面积 RSD 分别为没食子酸 0.29%、5-羟甲基糠醛 1.76%、柯里拉京 0.53%、对羟基苯甲醛 1.37%、鞣花酸 0.92%、芦荟大黄素 1.81%、大黄酸 0.45%、大黄素 1.68%、大黄酚 0.89%、大黄素甲醚 1.56%,表明供试品溶液在 48 h 内稳定性良好。

2.1.10 加样回收率试验 精密称取已测定指标成分量的样品(批号 1709051) 1 g,加入一定量对照品(20.735 0 mg 没食子酸、0.203 0 mg 5-羟甲基糠醛、6.507 5 mg 柯里拉京、0.184 8 mg 对羟基苯甲醛、3.352 5 mg 鞣花酸、1.257 5 mg 芦荟大黄素、2.327 5 mg 大黄酸、2.155 0 mg 大黄素、1.432 5 mg 大黄酚、1.590 0 mg 大黄素甲醚),按“2.1.2”项方

法制备供试品溶液,进行测定,计算回收率,没食子酸、5-羟甲基糠醛、柯里拉京、对羟基苯甲醛、鞣花酸、芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚、大黄素甲醚的平均加样回收率分别为 99.94%、99.85%、99.84%、98.91%、99.14%、98.74%、100.12%、99.92%、99.03%、98.45%,RSD 分别为 0.80%、2.51%、1.48%、2.01%、1.42%、1.73%、1.13%、1.09%、1.64%、1.30%。

2.1.11 样品含量测定 将 10 批 DLP 按“2.1.2”项下方法制备供试品溶液,在“2.1.4”项色谱条件下进行测定,计算含量,结果见表 1。结果表明本品各批次之间 10 种成分略有差异,但均符合标准,个别批次差异较大,可能因采购药材或生产工人不同。

表 1 各成分含量测定结果 ($n=3$)

Table 1 Results of content determination of various constituents ($n=3$)

批号	含量/(mg·片 ⁻¹)									
	没食子酸	5-羟甲基糠醛	柯里拉京	对羟基苯甲醛	鞣花酸	芦荟大黄素	大黄酸	大黄素	大黄酚	大黄素甲醚
1707311	10.874	0.062	2.094	0.047	1.888	0.371	1.706	0.789	0.402	0.687
1709041	11.113	0.064	2.045	0.049	1.890	0.386	1.704	0.762	0.396	0.666
1709051	11.438	0.080	1.867	0.061	1.996	0.337	1.636	0.730	0.388	0.621
1710231	10.550	0.077	1.876	0.057	1.804	0.382	1.657	0.750	0.399	0.668
1711031	9.309	0.074	0.941	0.055	1.797	0.393	1.808	0.739	0.441	0.665
1801281	10.882	0.087	2.029	0.065	1.910	0.411	1.837	0.759	0.442	0.683
1802171	10.446	0.077	1.355	0.053	1.755	0.400	1.745	0.747	0.401	0.629
1804101	10.501	0.067	0.721	0.063	1.948	0.440	2.562	0.602	0.566	0.647
1805161	8.425	0.046	0.774	0.043	1.745	0.382	2.107	0.764	0.504	0.721
1805171	8.371	0.049	0.767	0.034	1.736	0.404	2.132	0.846	0.519	0.781

2.2 统计学分析

2.2.1 系统聚类分析 在 SPSS 21.0 软件中将“2.1.11”项样品含量测定结果进行标准化运算,以标准化得分为变量进行系统聚类分析,分析方法选用 ward 联接,度量标准选用“平方 Euclidean 距离”,得到树状图见图 2。10 批样品大体上被聚为 3 类,其中第 1 类包括 1707311、1709041、1709051、1710231、1711031、1801281、1802171 批次样品,第 2 类包括 1805161 和 1805171 2 批样品,第 3 类是 1804101 批次样品。

2.2.2 主成分分析 将“2.1.11”中样品含量测定结果的标准化得分作为变量,使用 SPSS 软件进行主成分分析,结果见表 2,主成分分析得分图见图 3,分析结果显示可以用 2 个主成分来体现 10 个成分含量的信息,累积方差贡献率达 82.209%。主成分 1

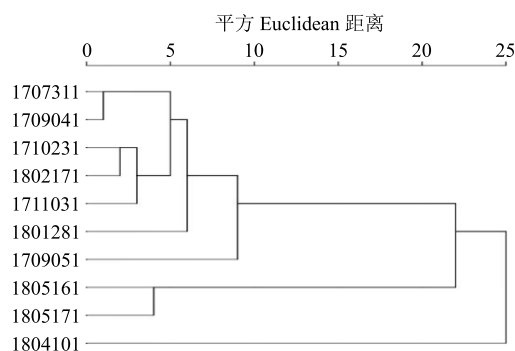


图 2 聚类分析树状图

Fig. 2 Cluster analysis diagram

主要反映没食子酸、5-羟甲基糠醛、柯里拉京、对羟基苯甲醛、鞣花酸等成分信息,权重均大于 0.6;主成分 2 主要反映大黄酸、芦荟大黄素、大黄酚等成分信息,权重均大于 0.6。10 批 DLP 样品被分成 3 组,分组结果基本与聚类分析结果一致。

表 2 主成分分析结果

Table 2 Results of principal component analysis

主成分	初始特征值			提取平方和载入		
	合计	方差/%	累积贡献率/%	合计	方差/%	累积贡献率/%
1	5.166	51.659	51.659	5.166	51.659	51.659
2	3.055	30.550	82.209	3.055	30.550	82.209
3	0.766	7.661	89.870			
4	0.609	6.090	95.960			
5	0.294	2.941	98.901			
6	0.076	0.755	99.656			
7	0.025	0.251	99.907			
8	0.009	0.093	100.000			

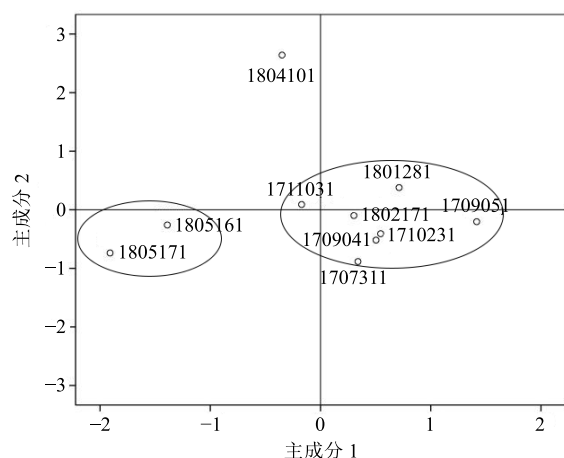


图 3 主成分分析得分图

Fig. 3 Score chart of principal component analysis

3 讨论

本实验对提取方法、色谱条件、检测波长等条件进行了优化,最终确立了 DLP 10 个成分含量测定的条件,之后对 10 个批次的 DLP 测定,10 批药由同一厂家生产,成分含量基本一致,根据国家中成药标准汇编中含量测定要求,大黄素和大黄酚总量不得少于 1 mg/mL,10 批样品均符合标准。用聚类分析和主成分分析对测定的结果进行分析,其中有个别批次有些差别,批次 1804101 单独聚为一类,批次 1805161、1805171 聚为一类,其中有个别成分含量有所差别,可能是因为原料药、工人操作技术等原因。

根据以上结果,本实验建立的 HPLC 法同时测定 DLP 中 10 个活性成分含量的方法准确、重复性好。同时,聚类分析和主成分分析的判断结果一致,并符合实际,表明该方法用于 DLP 的质量评价具有可行性。

参考文献

- [1] 贾天友. 大黄利胆合剂治疗慢性病毒性肝炎临床分析 [J]. 临床合理用药杂志, 2014, 7(10): 60-61.
- [2] 江宇泳, 林 静, 董培玲, 等. 大黄利胆胶囊治疗非酒精性脂肪性肝炎的临床研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(5): 539-542.
- [3] 蒋 森. 大黄利胆汤治疗急性化脓性胆囊炎临床观察 [J]. 山西中医, 1995, 11(5): 17-18.
- [4] 唐素敏, 李丽华, 刘作高. 大黄利胆胶囊辅助治疗急性胆囊炎 48 例疗效观察 [J]. 山东医药, 2008, 48(8): 11.
- [5] 蒋欢欢, 张 霞, 杜文泽, 等. 大黄利胆胶囊对胆囊结石患者术后生化指标的影响 [J]. 河北北方学院学报: 自然科学版, 2018, 34(8): 9-11.
- [6] 霍晓乾, 谷 宇, 张燕玲. 基于网络药理学的大黄利胆片的作用机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(13): 2770-2776.
- [7] 谭 鹏, 张海珠, 李 洋, 等. 基于活血生物效价检测大黄中 10 个蒽醌类成分抗血小板聚集作用初步研究 [J]. 中草药, 2018, 49(4): 859-865.
- [8] 刘琳琪, 谭向宇, 赵晨曦, 等. 大黄-栀子药对配伍比例和提取工艺对大黄中蒽醌类成分溶出的影响 [J]. 中草药, 2017, 48(2): 283-287.
- [9] 于 飞, 李苏宁. 大黄蒽醌在大鼠体内的药动学研究 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(12): 2313-2320.
- [10] 谭 鹏, 张海珠, 张 青, 等. UPLC 法同时测定大黄中 10 个蒽醌衍生物的含量 [J]. 中草药, 2018, 49(4): 928-934.
- [11] Haiyan J, Isao S, Masako T, et al. Herbal medicine *Rhei Rhizome* prevents liver fibrosis in rat liver cirrhosis induced by a choline-deficient L-amino acid-defined diet [J]. *Life Sci*, 2005, 76(24): 2805-2816.
- [12] 王凤玲. 大黄素对急性肝衰竭大鼠 NF- κ B 信号通路的调控作用的影响 [J]. 世界华人消化杂志, 2018, 26(9): 543-549.

- [13] 熊思敏, 张金晓, 康 玮, 等. 大黄素诱导人肝癌 HepG2 细胞线粒体凋亡作用研究 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(5): 773-779.
- [14] 王 舒. 药食兼用余甘子研究的新进展 [J]. 山东化工, 2015, 44(10): 30-31.
- [15] 俞宏斌, 朱 炜, 戴 闯, 等. 余甘子对大鼠酒精性脂肪肝的炎症抑制作用研究 [J]. 中国现代医生, 2012, 50(4): 9-11.
- [16] 朱 炜, 俞宏斌, 戴 闯, 等. 余甘子对大鼠非酒精性脂肪肝疾病中肝损伤和炎症的抑制作用研究 [J]. 医学研究杂志, 2012, 41(2): 140-143.
- [17] 刘善新, 马 毅, 钟方晓, 等. HPLC 法测定复方大黄利胆片中大黄素、大黄酚的含量 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13(12): 13-14.
- [18] 李 锐. HPLC 同时测定大黄利胆胶囊中 5 种蒽醌类成分的总含量 [J]. 食品与药品, 2017, 19(5): 350-353.
- [19] 李 琦, 裴河欢, 李 静, 等. HPLC 法同时测定余甘子中 5 种成分的含量及主成分、聚类分析 [J]. 中国药房, 2018, 29(11): 1491-1495.
- [20] 张海先, 王 爽, 王长生, 等. RP-HPLC 同时测定藏药手掌参中 4 种活性成分的含量及气候因子相关分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(4): 65-69.