枳实薤白桂枝汤 HPLC 指纹图谱及 10 种指标成分含量测定研究

袁海建[1]，李　卫[2#]，祝一飞[1]，张光际[1]，封　亮[3*]，贾晓斌[3*]，王　卉[1]，周　涛[1]

1. 泰州职业技术学院，江苏 泰州　225300
2. 云南民族大学民族医药学院，云南 昆明　650500
3. 中国药科大学中药学院 江苏 南京　211198

摘　要：目的　建立枳实薤白桂枝汤 HPLC 指纹图谱分析方法和复方中 10 种指标成分（辛弗林、槲皮素、桂皮酸、厚朴酚、柚皮苷、腺苷、香豆素、橙皮苷、和厚朴酚、新橙皮苷）含量测定方法，开展相关评价分析。**方法**　采用 HPLC 法建立枳实薤白桂枝汤指纹图谱，开展相似度评价研究；测定复方中 10 个指标成分，分析复方中药材不同配伍对其量的变化影响；采用聚类分析等化学计量学方法，对获取相关数据进行分析，评价枳实薤白桂枝汤的质量控制相关指标的影响和价值。**结果**　10 批样品的相似度在 0.376～0.990，部分批次相似度大于 0.9（5 批），说明 10 批样品相似度差异较大。10 批样品中 S1～S3、S5、S6、S8、S10 为一组，S4、S9 为一组，S7 单独为一组。共标定了 30 个特征峰，经主成分分析，主成分 1～6 是影响药材样品质量评价的主要因子；30 个特征峰中对样品分组起关键作用的成分为 21（新橙皮苷）、26、29（和厚朴酚）、3、23、17、30（厚朴酚）、5、24（香豆素）、28 和 7。含量测定结果显示，除槲皮素外，其余 9 种成分在测定的质量浓度范围内线性关系、精密度、稳定性和重复性良好；不同配伍会对药材中相关成分产生增加或抑制溶出的作用。**结论**　所建立的 HPLC 方法可用于同时测定枳实薤白桂枝汤中 10 种化学成分的含量，该方法高效、准确、重复性好，可用于枳实薤白桂枝汤的质量控制和评价。

关键词：枳实薤白桂枝汤；HPLC；指纹图谱；化学计量学分析；辛弗林；槲皮素；桂皮酸；厚朴酚；柚皮苷；腺苷；香豆素；橙皮苷；和厚朴酚；新橙皮苷；主成分分析；质量控制；质量评价

中图分类号：R286.02　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**0253 - 2670(2020)09 - 2448 - 12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.09.020

Study on fingerprint of Zhishi-Xiebai-Guizhi Decoction by HPLC and determination of 10 index components

YUAN Hai-jian[1], LI Wei[2], ZHU Yi-fei[1], ZHANG Guang-ji[1], FENG Liang[3], JIA Xiao-bin[3], WANG Hui[1], ZHOU Tao[1]

1. Taizhou Polytechnic College, Taizhou 225300, China
2. School of Ethnic Medicine, Yunnan Minzu University, Kunming 650500, China
3. School of Traditional Chinese Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

Abstract: Objective　To establish an HPLC fingerprint analysis method of Zhishi Xiebai Guizhi Decoction (ZXGD) and the content determination method of 10 index components of the decoction, and carry out the relevant evaluation and analysis. **Methods**　HPLC method was used to establish the fingerprint analysis method of ZXGD and then similarity evaluation was carried out. Ten index components of the decoction were determined, the influence of the change of compatibility of medicinal materials on the content of index components was analyzed. Cluster analysis and other chemometrics methods were used to analyze the relevant

收稿日期：2019-11-11

基金项目：江苏省高等学校自然科学研究项目资助（18KJB360014）；泰州市科技支撑计划（社会发展）项目资助（TS201721）；泰州职业技术学院科研项目资助（TZYKY-17-25）；泰州职业技术学院博硕基金项目资助（TZYBS-17-7）；江苏省大学生创新计划项目资助（201812106001Y）；江苏省大学生创新计划项目资助（201812106002Y）；江苏省大学生创新计划项目资助（201812106003Y）；泰州职业技术学院创新型科研团队资助项目资助（TZYTD-16-1）

作者简介：袁海建，副教授，研究方向为中药复方制剂。Tel: (0523)86668793　E-mail: yuanjian8101@163.com

***通信作者**　封　亮，男，博士，博士生导师，研究方向为中药组分制剂。E-mail: wenmoxiushi@163.com

贾晓斌，男，博士，博士生导师，研究方向为中药组分制剂。E-mail: jiaxiaobin2015@163.com

#并列第一作者　李　卫，硕士研究生。E-mail: lw1785@vip.qq.com

data and evaluate the impact and value of quality control related indicators of ZXGD. **Results** The similarity of 10 batches of samples ranged from 0.376 to 0.990, and that of five batches was more than 0.9, which indicated that the similarity of 10 batches of samples was quite different. In 10 batches of samples, S1, S2, S3, S5, S6, S8 and S10 were in one group, S4 and S9 were in one group, S7 was in one group. In this study, 30 characteristic peaks were calibrated, and principal components 1—6 was the main factor affecting the quality evaluation of medicinal materials. Among the 30 characteristic peaks, peak 21 (neohesperidin), 26, 29 (honokiol), 3, 23, 17, 30 (magnolol), 5, 24 (coumarin), 28, and 7 were the key components. The results showed that except quercetin, the other nine components had good linear relationship, precision, stability and repeatability in the range of mass concentration. Different compatibilities could increase or inhibit the dissolution of related components in medicinal materials. **Conclusion** The HPLC method can be used for the simultaneous determination of ten chemical components in ZXGD. The method is efficient, accurate and reproducible, and can be used for the quality control and evaluation of ZXGD.

Key words: Zhishi Xiebai Guizhi Decoction; HPLC; fingerprint; chemometrics analysis; synephrine; quercetin; cinnamic acid; magnolol; naringin; adenosine; coumarin; hesperidin; honokiol; neohesperidin; principal component analysis; quality control; quality evaluation

枳实薤白桂枝汤（Zhishi Xiebai Guizhi Decoction，ZXGD）出自《金匮要略》，由枳实、薤白、桂枝、厚朴和栝楼（瓜蒌）5 味药材组成。原方用于胸痹[1-2]治疗，具有通阳散结、祛痰下气的功效。现代药理学证实 ZXGD 具有改善心肌缺血、修复心肌缺血再灌注损伤、调节血脂等作用，临床可用于心脏、消化和呼吸道等系统诸多疾病[3]的治疗。

目前，关于 ZXGD 化学成分的报道多集中在各单味药材上，而对复方整体研究则较少。已见的研究包括：检测复方中橙皮苷、圣草酚及新橙皮苷[4]等成分，测定复方颗粒剂中厚朴酚、橙皮苷的含量等[5-6]，但未见该复方更多个成分同时测定的研究报道。由于中药复方成分复杂、不同产地药材质量差异较大，导致临床治疗效果无法保证。指纹图谱技术对实现中药质量的综合评价和全面控制[7-12]有重要意义，但由于其提供的信息量过大，不利于统计分析。聚类分析等化学计量学分析方法可以对指纹图谱提供信息进行充分整合、正确表达，有利于揭示复杂成分间隐藏的规律[13]。

故本研究选取 ZXGD 中具有药理活性的代表成分（辛弗林[14]、槲皮素[15]、桂皮酸[16]、厚朴酚[17]、柚皮苷[18]、腺苷[19-20]、香豆素[21]、橙皮苷[22]、和厚朴酚[17]、新橙皮苷[23]）为考察指标，利用 HPLC 法建立 ZXGD 标准指纹图谱，并对 10 批样品指纹图谱进行相似度评价和化学计量学方法分析，为评价和控制汤剂质量提供依据。同时，开展汤剂、单味药材及缺药材复方阴性样品上述药理活性成分的含量差异研究，初步分析配伍对复方主要药理活性指标成分溶出的影响，为保证中医临床用药效果，也为进一步开展的药物效应动力学、药物代谢动力学研究提供参考。

1 材料

1.1 仪器

安捷伦 1260 型高效液相色谱仪，包括在线脱气机、柱温箱、四元泵、VWD 检测器等，美国 Agilent 公司；105DU 十万分之一电子天平，梅特勒-托利多（上海）有限公司；UPUV-20F 型实验室（超）纯水系统，南京前沿仪器设备有限公司；KH-100 SPV 超声波清洗器，昆山禾创超声仪器有限公司；0.45 μm 微孔滤膜，上海半岛实业有限公司。

1.2 试剂

对照品辛弗林（批号 GR-134-171127）、腺苷（批号 GR-134-170806）、柚皮苷（批号 GR-134-170506）、橙皮苷（批号 GR-134-171229）、厚朴酚（批号 Kwsbio-135-180103）、和厚朴酚（批号 Kwsbio-135-180208）、新橙皮苷（批号 GR-134-171103）、槲皮素（批号 GR-134-170529）、桂皮酸（批号 GR-135-180828）、香豆素（批号 GR-135-181130）均购自南京广润生物技术有限公司，以上对照品的质量分数均≥98%；乙腈、甲醇，色谱纯，Tedia 公司；磷酸，色谱纯，阿拉丁公司；水为超纯水。

1.3 药材

枳实、薤白、桂枝、厚朴和栝楼分别购自泰州北京同仁堂有限公司、益丰大药房（泰州）有限公司、泰州仁民医药连锁有限公司、泰州国泰大药房连锁有限公司和泰州德新元有限公司，经泰州市人民医院王维忠主任药师鉴定，枳实为芸香科植物酸橙 *Citrus aurantium* L. 干燥幼果的炮制加工品（产地：亳州、四川、江苏），薤白为百合科植物小根蒜 *Allium macrostemon* Bge. 的干燥鳞茎（产地：亳州、江苏、河北）；桂枝为樟科植物肉桂 *Cinnamomum cassia* Presl. 的干燥嫩枝（产地：亳州、江苏）；厚

朴为木兰科植物厚朴 *Magnolia officinalis* Rehd. et Wils. 干燥干皮的炮制加工品（产地：亳州、江苏、湖北、四川）；栝楼为为葫芦科植物栝楼 *Trichosanthes kirilowii* Maxim. 干燥成熟果实的炮制加工品（产地：亳州、安徽、广西），均符合《中国药典》2015 年版要求。根据批号，将药材随机组合 10 批 ZXGD 样品，见表 1。

2　方法与结果

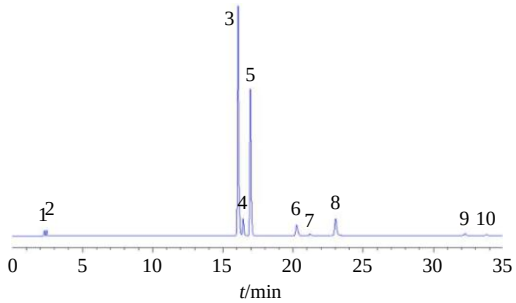
2.1　HPLC 条件

Agilent Zorbax SB-C_{18}（250 mm×4.6mm，5 μm）色谱柱，以 0.1%磷酸水溶液-乙腈为流动相，梯度洗脱系统：0～5 min，10%～15%乙腈；5～10 min，15%～20%乙腈；10～15 min，20%～30%乙腈；15～20 min，30%～35%乙腈；20～35 min，35%～90%乙腈；体积流量为 1.0 mL/min；检测波长 283 nm；柱温 30 ℃；进样量 10 μL。理论塔板数大于 4500，色谱图见图 1。

表 1　10 批 ZXGD 药材批号

Table 1　Ten batches of ZXGD

编号	枳实	薤白	栝楼	厚朴	桂枝
S1	20180114	171101	180201	20180418	20180504
S2	181220	180926	181211	180601	190309
S3	170501	171201	180701	170601	170101
S4	6100103	160501	181204	2017070	31810020
S5	170812	181115	20161111	20181017	180719
S6	180914	150521	190227	170421	181123
S7	181220	181115	180201	20181017	170101
S8	170812	171101	180701	2017070	20180504
S9	20180114	150521	20161111	170601	180719
S10	180914	160501	181204	20180418	190309



1-腺苷　2-辛弗林　3-柚皮苷　4-橙皮苷　5-新橙皮苷　6-香豆素　7-槲皮素　8-桂皮酸　9-和厚朴酚　10-厚朴酚，图 7 同

1-adenosine　2-synephrine　3-naringin　4-hesperidin　5-neophesperidin　6-coumarin　7-quercetin　8-cinnamic acid　9-honokiol　10-magnolol, same as figure 7

图 1　ZXGD 混合对照品溶液 HPLC 图

Fig. 1　HPLC of ZXGD mixed reference solution

2.2　混合对照品溶液制备

分别精密称取 10 种对照品适量，分置于 10 mL 量瓶中，加入甲醇溶解并稀释至刻度，摇匀，制备对照品储备液（对照品储备液质量浓度分别为腺苷 13.5 μg/mL、辛弗林 1.755 mg/mL、柚皮苷 10.795 mg/mL、橙皮苷 0.680 mg/mL、新橙皮苷 5.675 mg/mL、香豆素 0.130 mg/mL、槲皮素 0.364 mg/mL、桂皮酸 0.179 mg/mL、和厚朴酚 0.075 mg/mL、厚朴酚 0.080 mg/mL），精密移取对照品储备液各 1 mL，置 10 mL 量瓶中，制备混合对照品溶液。

2.3　供试品溶液的制备

按原方量[1]称取枳实、厚朴、栝楼各 12 g，薤白 9 g，桂枝 6 g，置圆底烧瓶中，加入 10 倍量的水，浸渍 20 min，加热至沸腾提取持续 50 min，连续回流提取 2 次，趁热滤过药渣，合并 2 次滤液，定容至 1 000 mL，制得汤剂提取液（进样分析前用 0.45 μm 过滤器滤过后备用），依次制备 10 批 ZXGD 样品（编号、药材批号见表 1）。

2.4　指纹图谱研究

2.4.1　指纹图谱相似度评价　取“2.3”项下制备样品（S1～S10），按“2.1”项下 HPLC 条件，分别进样分析，记录指纹图谱、保留时间和峰面积等信息，将 10 批 ZXGD 样品的指纹图谱导入《中药色谱指纹图谱相似度评价系统》2012 年版，设置 S1 为参照图谱，采用平均数法，经全谱峰匹配后生成对照指纹图谱（R），进行相似度评价，结果见图 2。相似度评价结果（表 2）显示，10 批样品的相似度在 0.376～0.990，说明 10 批样品相似度差异较大，部分批次相似度大于 0.9（5 批）。

2.4.2　参照峰的选择　柚皮苷为 ZXGD 的主要成分之一，其含量较大，分离度较好，易于辨认，故以柚皮苷为参照峰。

2.4.3　特征峰选择　经全谱峰匹配后，通过比较保留时间的方法，共标定了 30 个共有特征峰，其中 1、2、19～21、24、25、29、30 号特征峰分别腺苷、辛弗林、柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、香豆素、桂皮酸、和厚朴酚、厚朴酚，色谱图见图 2。以参照峰的峰面积为 1，计算其他特征峰保留时间和相对峰面积（表 3）。结果表明，10 批不同批次、产地的药材制备的 ZXGD 的 30 个特征峰的相对保留时间 RSD 在 1.07%～1.93%，说明实验条件下，不同批次、产地 ZXGD 具有基本相同的色谱行为；但相对峰面积的 RSD 值 43.25%～220.38%，表明不同批次、

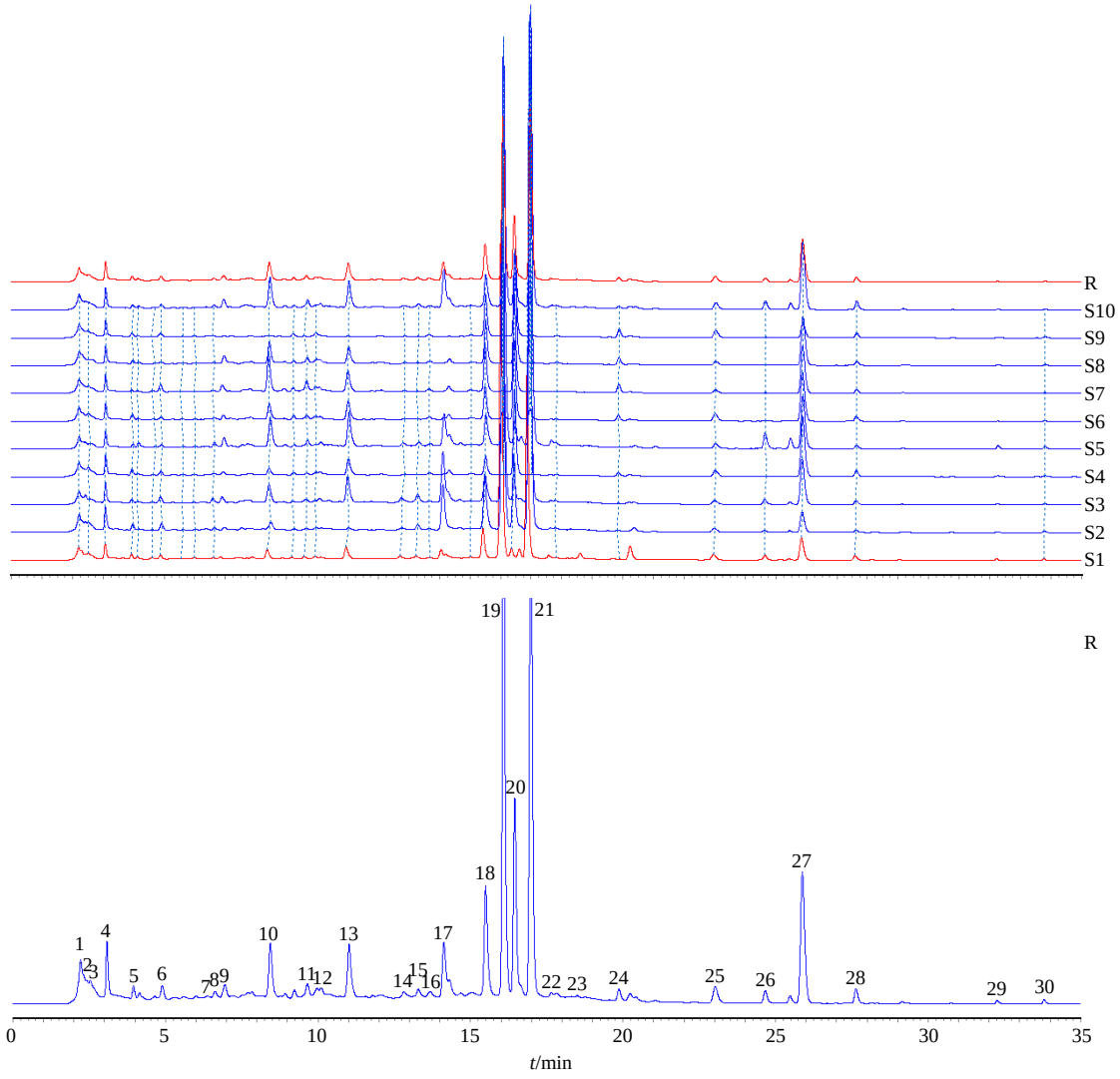


图 2　10 批 ZXGD HPLC 指纹图谱及其对照指纹图谱 (R) 和共有特征峰

Fig. 2　HPLC fingerprint of 10 batches of ZXGD and its control fingerprint (R) and common characteristic peaks

表 2　10 批 ZXGD 指纹图谱相似度评价结果

Table 2　Evaluation results of fingerprint similarity of 10 batches of ZXGD

样品	相似度										
	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	R
S1	1.000	0.854	0.961	0.135	0.969	0.241	0.135	0.143	0.117	0.912	0.914
S2	0.854	1.000	0.950	0.178	0.942	0.291	0.188	0.203	0.202	0.962	0.941
S3	0.961	0.950	1.000	0.170	0.995	0.277	0.166	0.170	0.125	0.978	0.961
S4	0.135	0.178	0.170	1.000	0.168	0.974	0.932	0.955	0.840	0.330	0.414
S5	0.969	0.942	0.995	0.168	1.000	0.277	0.168	0.172	0.118	0.976	0.960
S6	0.241	0.291	0.277	0.974	0.277	1.000	0.972	0.979	0.882	0.432	0.520
S7	0.135	0.188	0.166	0.932	0.168	0.972	1.000	0.980	0.888	0.323	0.417
S8	0.143	0.203	0.170	0.955	0.172	0.979	0.980	1.000	0.927	0.328	0.428
S9	0.117	0.202	0.125	0.840	0.118	0.882	0.888	0.927	1.000	0.258	0.376
S10	0.912	0.962	0.978	0.330	0.976	0.432	0.323	0.328	0.258	1.000	0.990
R	0.914	0.941	0.961	0.414	0.960	0.520	0.417	0.428	0.376	0.990	1.000

表 3　10 批样品特征峰保留时间和相对峰面积 (n = 3)

Table 3　Relative retention time and relative peak area of 10 batches of samples (n = 3)

编号	t_R/min	相对峰面积										
		S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	RSD/%
1	2.221	0.014	0.097	0.056	15.612	0.029	2.629	36.313	9.061	24.650	0.108	137.10
2	2.422	0.002	0.024	0.024	2.470	0.005	1.269	15.639	1.653	10.399	0.026	163.02
3	2.522	0.007	0.042	0.018	8.820	0.006	0.126	2.433	1.606	1.000	0.046	184.10
4	3.025	0.039	0.064	0.039	9.332	0.029	1.276	16.216	4.579	10.814	0.061	131.04
5	3.974	0.010	0.018	0.009	2.980	0.007	0.497	1.945	0.990	2.567	0.011	122.86
6	4.925	0.013	0.026	0.019	2.831	0.007	0.350	10.100	0.819	3.731	0.019	169.90
7	6.417	0.005	0.011	0.002	0.327	0.002	0.125	0.773	0.145	0.496	0.003	132.92
8	6.643	0.008	0.010	0.013	1.409	0.011	0.245	2.464	0.437	1.132	0.013	138.15
9	6.918	0.002	0.011	0.017	2.267	0.024	0.450	10.021	2.772	0.875	0.038	179.08
10	8.485	0.035	0.040	0.062	4.912	0.085	1.859	51.629	7.628	2.205	0.145	220.38
11	10.051	0.005	0.010	0.013	1.581	0.010	0.359	6.605	1.079	5.897	0.019	154.50
12	10.426	0.002	0.011	0.007	0.827	0.004	0.108	1.306	0.180	1.032	0.008	137.15
13	11.011	0.045	0.010	0.090	12.831	0.102	2.448	33.931	6.670	0.765	0.131	179.00
14	12.718	0.011	0.017	0.021	1.059	0.014	0.265	2.873	0.588	1.090	0.018	144.76
15	13.320	0.016	0.026	0.028	0.399	0.014	0.141	1.997	0.570	0.447	0.023	158.19
16	13.671	0.031	0.007	0.005	1.951	0.007	0.458	6.014	1.353	2.929	0.010	145.09
17	14.129	0.018	0.193	0.196	3.588	0.087	0.168	9.636	2.217	2.166	0.180	154.68
18	15.480	0.103	0.215	0.097	12.686	0.093	3.865	62.948	14.838	38.966	0.158	150.81
19	16.066	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.00
20	16.457	0.025	0.275	0.058	52.257	0.055	8.313	120.296	34.967	77.716	0.248	135.44
21	16.952	0.562	1.755	0.963	1.295	0.928	1.238	2.729	0.942	1.555	1.210	43.25
22	17.636	0.015	0.006	0.007	0.331	0.014	0.070	1.849	0.120	1.540	0.011	166.41
23	18.588	0.020	0.001	0.001	0.167	0.002	0.084	0.433	0.172	0.484	0.001	126.97
24	20.310	0.054	0.021	0.008	1.393	0.009	0.374	1.698	0.335	2.083	0.013	127.54
25	22.915	0.029	0.022	0.019	6.059	0.019	1.239	6.880	1.945	10.567	0.046	133.93
26	24.479	0.019	0.009	0.018	0.452	0.048	0.094	1.162	0.278	1.127	0.045	132.56
27	25.861	0.092	0.101	0.181	50.247	0.046	7.037	83.440	21.435	18.902	0.391	145.95
28	27.652	0.017	0.011	0.013	4.646	0.011	0.605	2.938	1.515	5.357	0.043	129.64
29	32.564	0.045	0.004	0.003	0.642	0.009	0.043	0.790	0.293	0.687	0.003	123.23
30	33.670	0.005	0.005	0.003	0.836	0.007	0.038	1.144	0.347	1.213	0.004	133.25

产地药材其成分含量差异较大。

2.5　化学计量学方法分析

2.5.1　聚类分析（CA）　以不同来源的 ZXGD HPLC 指纹图谱的 30 个特征峰的峰面积为特征，得到 10×30 阶原始数据矩阵（表 3），运用 SPSS Statistics 24.0 分析软件对其进行聚类分析，采用组间连接法，以欧式平方距离为测度，对样品进行聚类分析，结果见图 3。从中可以发现，10 批样品被聚为 3 类，S1～S3、S5、S6、S8、S10 聚为第 1 类，S4、S9 聚为第 2 类，S7 单独聚为第 3 类。聚类分析结果表明，各批样品药材之间有一定的差异，推测 ZXGD 的指纹图谱可能与其组成药材的来源和产地有关。

2.5.2　主成分分析（PCA）　PCA 旨在将数据降维，以排除众多化学信息共存中相互重叠的信息。本实验将 10 批样品的 30 个特征峰峰面积导入 SPSS Statistics 24.0 软件进行 PCA，计算相关系数矩阵、特征值和方差贡献率，并以特征值大于 1 为标准，提取出 9 个主成分，结果见表 4。在选定的 9 个主

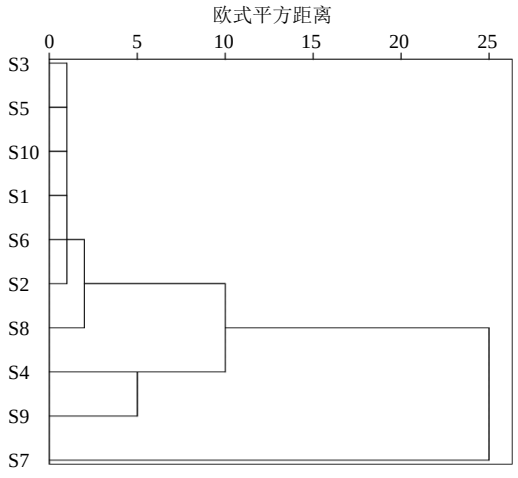


图 3 10 批样品指纹图谱聚类分析的树状图

Fig. 3 Dendrogram of fingerprint cluster analysis of 10 batches of samples

表 4 特征值与累积方差贡献率

Table 4 Contribution rate of eigenvalue and cumulative variance

主成分	特征值	方差贡献率/%	累积方差贡献率/%
1	9.549	31.831	31.831
2	6.365	21.216	53.047
3	4.986	16.620	69.667
4	3.171	10.572	80.238
5	1.982	6.607	86.846
6	1.840	6.133	92.979
7	0.914	3.046	96.024
8	0.763	2.544	98.568
9	0.430	1.432	100.000

成分中，前 6 个成分特征值大于 1，累计方差贡献率为 92.979%，因此 ZXGD 的多个成分可以简化为 6 个主成分进行分析。

旋转后特征峰因子负荷矩阵见表 5，载荷图见图 4。由表中数据可知，峰 8、12、14、15、17、19、21（新橙皮苷）在主成分 1 上有较高载荷（以载荷绝对值大于 0.8 计，下同）；峰 16、23、24（香豆素）在主成分 2 上有较高载荷；峰 29（和厚朴酚）、30（厚朴酚）在主成分 3 上有较高载荷；峰 9、10、13 在主成分 4 上有较高载荷；峰 3、4 在主成分 5 上有较高载荷；峰 18、25（桂皮酸）、28 在主成分 6 上有较高载荷。

2.5.3 偏最小二乘判别分析（PLS-DA） 为了更好地分析 10 批样品的组间差异，本实验将 10 批样品的 30 个特征峰峰面积导入 SIMCA-P14.5 软件先进行 PCA 得到 PCA 得分图（图 5-A），再进行监督模式识别方法 PLS-DA 建模分析，获得相应模型。从得分矩阵图 5 可以看出，10 批样品被分为 3 组，分离显著。不同批次样品之间存在一定差异，这说明药材来源不同，其所含化学成分含量也有一定区别。为进一步说明各个特征峰变量差异大小，结合变量重要性投影（VIP）法，筛选导致样品分类差异性较大的成分。结果以 VIP＞1.0 的变量作为标准，筛选出了对样品分组起关键作用的 11 个变量，

表 5 旋转后的因子载荷矩阵

Table 5 Factor load matrix after rotation

峰号	载荷					
	1	2	3	4	5	6
1	−0.286	0.774	−0.480	−0.004	0.233	0.156
2	−0.111	0.564	−0.613	−0.144	−0.423	0.153
3	0.238	0.222	−0.097	0.017	0.863	−0.172
4	0.274	0.225	−0.215	−0.172	0.835	0.280
5	0.053	0.048	−0.028	−0.507	0.682	−0.187
6	0.443	0.128	−0.480	−0.051	0.072	0.545
7	0.377	−0.229	−0.055	−0.531	0.422	0.441
8	0.851	−0.008	0.312	0.280	0.021	−0.132
9	0.109	0.336	0.175	0.889	0.012	0.067
10	0.183	0.118	0.019	0.876	−0.208	0.200
11	0.010	0.699	−0.125	0.036	−0.652	−0.015
12	0.808	0.388	−0.045	−0.195	0.342	0.179
13	0.278	0.024	0.200	0.851	−0.127	−0.271
14	0.939	−0.032	0.171	0.214	0.009	0.039
15	0.942	−0.135	0.057	0.071	0.117	0.154
16	−0.373	−0.896	−0.028	−0.074	−0.207	0.053
17	0.924	0.218	0.029	0.103	0.206	0.130
18	0.098	0.303	−0.086	−0.177	0.004	0.817
19	0.846	−0.306	0.418	0.056	0.022	0.047
20	−0.670	0.558	−0.330	−0.030	0.250	0.229
21	0.869	−0.002	0.311	−0.063	0.247	0.215
22	0.487	−0.427	0.649	0.088	−0.322	−0.031
23	−0.021	−0.958	0.060	−0.203	−0.145	−0.046
24	0.178	−0.902	0.090	−0.347	0.016	0.025
25	−0.139	0.077	−0.090	−0.407	−0.149	−0.819
26	0.527	−0.059	0.682	0.351	−0.168	−0.203
27	−0.096	0.174	−0.607	0.561	0.346	−0.396
28	0.018	0.078	−0.120	0.049	0.223	−0.867
29	0.243	−0.111	0.935	0.185	−0.059	0.028
30	0.257	−0.012	0.932	0.017	−0.004	0.123

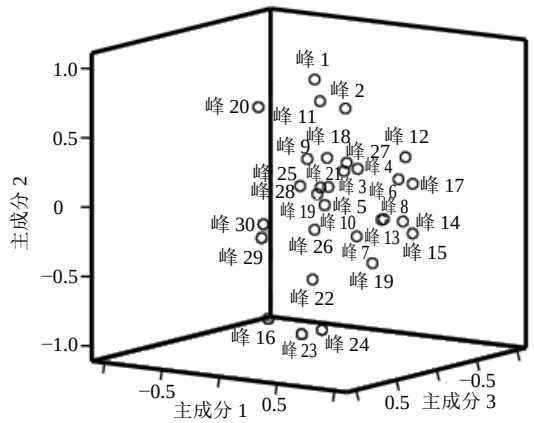


图 4　30 个特征峰载荷图

Fig. 4　Thirty characteristic peak loads

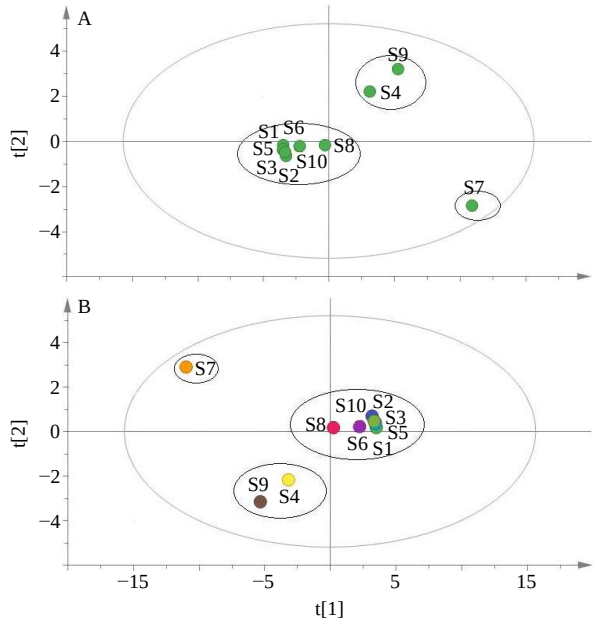


图 5　10 批样品的 PCA (A)、PLS-DA (B) 得分图

Fig. 5　PCA score chart (A) and PLS-DA score chart (B) of 10 batches of ZXGD

其影响大小依次为成分 21（新橙皮苷）、26、29（和厚朴酚）、3、23、17、30（厚朴酚）、5、24（香豆素）、28 和 7。其载荷图见图 6-A（图中每 1 个点代表 1 个化合物，偏离中心越远，表明其对模型的贡献越大），VIP 图见图 6-B。

2.6　ZXGD 化学成分含量测定

2.6.1　线性关系考察　对“2.2”项下的对照品储备液进行倍比（2 倍）稀释 6 次，得到各质量浓度不同的对照品溶液，按“2.1”项下 HPLC 条件进样分析。横坐标（*X*）为各种成分对照品的不同质量浓度，纵坐标（*Y*）为峰面积制出标准曲线。结果显示，10 种对照品在相应质量浓度范围内线性关系良好。线性方程、线性范围及相关系数（*r*），见表 6。

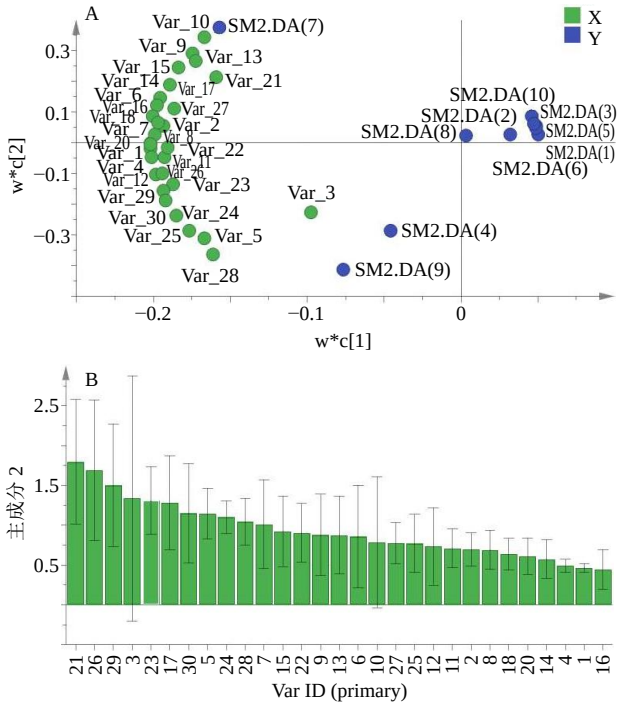


图 6　PLS-DA 载荷图 (A) 和差异性标志物 VIP 图 (B)

Fig. 6　PLS-DA load map (A) and VIP map of differential marker (B)

2.6.2　精密度试验　精密移取同一混合对照品溶液（质量浓度见表 6 对照品母液各成分质量浓度），按照“2.1”项下 HPLC 条件，重复进样 6 次。计算指标成分峰面积的 RSD 值分别为腺苷 0.82%、辛弗林 0.88%、柚皮苷 0.61%、橙皮苷 1.28%、新橙皮苷 0.94%、香豆素 1.09%、槲皮素 1.03%、桂皮酸 1.11%、和厚朴酚 1.20%、厚朴酚 1.20%，表明仪器精密度良好。

2.6.3　重复性试验　按原方量称取同批次 ZXGD 药材（S1），按“2.3”项下方法平行制备 6 份供试品溶液，分别进样分析。计算指标成分质量浓度的 RSD 值分别为腺苷 2.52%、辛弗林 1.06%、柚皮苷 0.07%、橙皮苷 2.22%、新橙皮苷 0.12%、香豆素 0.35%、槲皮素（未检出）、桂皮酸 0.21%、和厚朴酚 0.91%、厚朴酚 0.94%，结果 RSD 值均小于 3.0%，符合含量检测要求。

2.6.4　稳定性试验　按原方量称取同批次 ZXGD 药材（S1），按“2.3”项下方法制备供试品溶液，分别在放置 0、2、4、8、12、24 h 后进样分析。计算各峰峰面积 RSD 值，分别为腺苷 1.95%、辛弗林 2.10%、柚皮苷 0.07%、橙皮苷 2.57%、新橙皮苷 0.53%、香豆素 1.16%、槲皮素（未检出）、桂皮酸 0.43%、和厚朴酚 1.93%、厚朴酚 0.85%，表明 ZXGD

表 6 10 个指标成分线性回归方程

Table 6 Linear regression equation of 10 index components

成分	对照品母液质量浓度/(mg·mL^{-1})	线性回归方程	r	线性范围/(μg·mL^{-1})
腺苷	0.013 5	Y=92 765 X+39.848	0.999 4	0.422～13.5
辛弗林	1.755	Y=525.73 X−18.479	0.999 6	109.0～1 755.0
柚皮苷*	10.795	Y=5 417.9 X+22.788	0.999 7	5.3～10 795.0
橙皮苷	0.680	Y=12 836 X−410.5	0.999 4	42.5～680.0
新橙皮苷	5.675	Y=8 520.2 X−1 468.5	0.999 5	355.0～5 675.0
香豆素	0.130	Y=53 653 X−184.91	0.999 6	8.1～130.0
槲皮素	0.364	Y=2 603.2 X−20.088	0.999 7	22.8～364.0
桂皮酸	0.179	Y=49 448 X−238.85	0.999 6	11.2～179.0
和厚朴酚	0.075	Y=8 239.3 X−13.296	0.999 5	4.7～75.0
厚朴酚	0.080	Y=5 039.9 X−9.170 8	0.999 8	4.5～80.0

*柚皮苷单独处理，经倍比稀释 12 次后绘制标准曲线

Naringin was treated separately, and the standard curve was drawn after 12 times dilution

供试品溶液在 24 h 内基本稳定。

2.6.5 加样回收率试验 平行称取已知各指标成分含量的 ZXGD 药材（S1）1.02 g 共 6 份，分别精密加入腺苷、辛弗林、柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、香豆素、槲皮素、桂皮酸、和厚朴酚、厚朴酚适量（加入量约为样品中各成分含量，未检出的槲皮素加入约 1.1 mg），按“2.3”项下平行制备 6 份加样供试品溶液，按“2.1”项下 HPLC 条件进行分析，计算回收率，结果腺苷、辛弗林、柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、香豆素、槲皮素、桂皮酸、和厚朴酚、厚朴酚的平均加样回收率分别为 97.07%、96.58%、97.32%、97.40%、97.82%、97.80%、114.20%、96.87%、96.53%、98.36%，RSD 分别为 2.35%、1.52%、1.12%、2.22%、2.28%、1.64%、3.03%、1.56%、1.56%、2.10%。

由于 ZXGD 多成分含量测定研究较少，且本研究在分析 10 批样品指纹图谱过程中未发现槲皮素。拟先对 10 批样品进行指标成分含量测定，再对组方药材和缺药材阴性样品进行含量测定，通过比较不同样品含量差异，初步探究未检出槲皮素的原因，进而分析各药材对指标成分溶出的影响。

2.6.6 10 批样品指标成分含量测定 按“2.6.1”项下记录的 10 个指标成分保留时间和峰面积信息，计算各成分含量，结果见表 7。

由表 7 可知，在实验条件下，10 批样品中均未能检测到槲皮素。通过比较 10 批样品选定参照峰（柚皮苷）的含量可以发现，虽然各组内柚皮苷含量差异相对较小（RSD≤2.54%），但组间含量最高的 S1（64.483 mg/g）与含量最低的（0.022 mg/g）S7 之间相差高达 2 931 倍。此外，与 10 批样品柚皮苷、橙皮苷的平均含量相比，柚皮苷含量高者，橙皮苷含量则相对较低；柚皮苷含量低者，橙皮苷含量则相对较高。上述研究表明 10 批样品之间存在含量差异，这可能与药材来源、质量等有关，也可能与复方中药材配伍有关。后续实验，拟先开展单味药材含量、缺药材阴性样品及 ZXGD 原方 10 个指标成分含量测定。

2.6.7 药材对复方 10 个指标成分含量影响研究 以 S1 批次药材为标准药材，按原方量称定药材，按“2.3”项下方法分别制备 ZXGD 原方、单味药材和缺药材阴性样品，注入液相色谱仪，按“2.1”项下 HPLC 条件进样分析，记录保留时间和峰面积，计算含量。并用 SPSS Statistics 24.0 分析软件进行统计分析，用方差分析和 q 检验分析不同样品间含量差异。结果见表 8、9，色谱图见图 7。

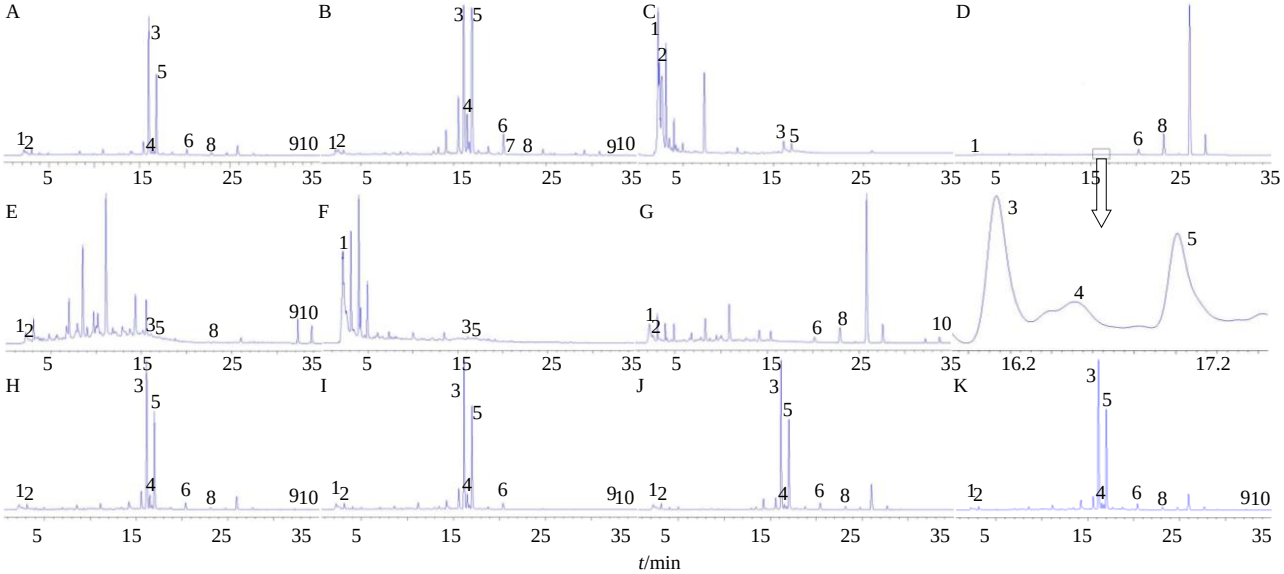
文献表明，枳实、厚朴、栝楼药材均有以槲皮素作为指标成分的研究报道[16-18]。本研究所采购药材的药品合格证和实际显微鉴定结果显示，药材均符合《中国药典》2015 年版的相关规定。由表 8 可知，仅从枳实药材检出了槲皮素（0.378 mg/g），而厚朴、栝楼药材、ZXGD 未能检出槲皮素，反映出本研究所采用的提取方法、试验条件等因素不是造成槲皮素未能检出的主要原因。表 9 数据显示在缺药材阴性样品中均未检出槲皮素，表明在实验条件下薤白、桂枝、厚朴和栝楼药材配伍限制了槲皮素的溶出。本研究结果可以初步确定复方中药材配伍而非药材产地、质量，是影响槲皮素溶出、造成复

表 7　10 批样品主要指标成分含量 (n = 3)

Table 7　Contents of main index components of 10 batches of samples (n = 3)

编号	腺苷/(mg·g^{-1})	RSD/%	辛弗林/(mg·g^{-1})	RSD/%	柚皮苷/(mg·g^{-1})	RSD/%	橙皮苷/(mg·g^{-1})	RSD/%	新橙皮苷/(mg·g^{-1})	RSD/%
S1	0.132	2.24	4.487	2.19	64.483	0.06	2.446	0.08	27.003	0.02
S2	0.170	1.02	8.211	0.07	32.852	2.44	4.137	1.17	37.621	2.03
S3	0.118	3.39	9.902	1.05	40.408	2.30	1.444	1.61	26.252	0.39
S4	0.155	1.05	5.054	2.79	0.117	2.20	4.404	0.82	2.849	3.11
S5	0.067	2.22	3.013	1.88	45.735	1.28	1.521	0.61	28.383	0.88
S6	0.154	2.57	14.244	1.50	1.032	1.51	4.174	3.21	3.528	1.41
S7	0.172	3.09	14.130	1.43	0.022	1.68	4.780	2.24	2.850	2.79
S8	0.172	2.60	6.292	0.96	0.285	0.71	5.476	2.55	2.906	0.87
S9	0.164	1.79	13.241	1.10	0.055	0.09	4.386	0.73	2.821	1.92
S10	0.158	2.07	7.393	0.35	27.297	2.54	3.220	1.00	22.714	1.17

编号	香豆素/(mg·g^{-1})	RSD/%	槲皮素/(mg·g^{-1})	RSD/%	桂皮酸/(mg·g^{-1})	RSD/%	和厚朴酚/(mg·g^{-1})	RSD/%	厚朴酚/(mg·g^{-1})	RSD/%
S1	0.415	0.48	未检出	—	0.239	0.84	0.814	0.99	0.601	0.65
S2	0.122	0.19	未检出	—	0.152	1.33	0.104	1.78	0.210	3.01
S3	0.078	2.52	未检出	—	0.157	1.70	0.093	1.35	0.169	1.68
S4	0.079	0.92	未检出	—	0.193	1.15	0.100	2.74	0.188	0.79
S5	0.066	1.39	未检出	—	0.167	2.12	0.279	2.77	0.374	2.10
S6	0.094	0.07	未检出	—	0.218	2.90	0.055	0.52	0.071	0.22
S7	0.069	3.00	未检出	—	0.139	0.61	0.069	0.06	0.132	1.29
S8	0.065	1.20	未检出	—	0.148	1.03	0.090	1.32	0.153	0.70
S9	0.079	1.55	未检出	—	0.213	1.09	0.079	0.25	0.183	0.35
S10	0.087	1.13	未检出	—	0.207	0.94	0.083	1.11	0.136	1.02



A-ZXGD　B-枳实　C-薤白　D-桂枝　E-厚朴　F-栝楼　G-缺枳实　H-缺薤白　I-缺桂枝　J-缺厚朴　K-缺栝楼

A-ZXGD　B-*Citrus aurantium* L.　C-*Allium macrostemon* Bge.　D-*Cinnamomum cassia* Presl.　E-*Magnolia officinalis* Rehd. et Wils.　F-*Trichosanthes kirilowii* Maxim.　G-lack of *Citrus aurantium* L.　H-lack of *Allium macrostemon* Bge.　I-lack of *Cinnamomum cassia* Presl.　J-lack of *Magnolia officinalis* Rehd. et Wils.　K-lack of *Trichosanthes kirilowii* Maxim.

图 7　ZXGD 原方 (S1)、单味药材和阴性样品 HPLC 图

Fig.7　HPLC of original formula (S1), single herb and negative samples of ZXGD

表 8 ZXGD (S1) 与单味药材 10 种成分含量差异比较 ($\bar{x} \pm s$, n = 6)

Table 8 Comparison on contents of 10 components between ZXGD (S1) and single herb ($\bar{x} \pm s$, n = 6)

样品	质量分数/(mg·g^{-1})				
	腺苷	辛弗林	柚皮苷	橙皮苷	新橙皮苷
枳实	0.077±0.002*	3.698±0.26	110.997±0.791*	6.972±0.114*	57.869±0.481*
薤白	0.060±0.004*	1.248±0.441*	0.083±0.007*	—*	3.315±0.004*
桂枝	0.007±0.002*	0.399±0.091*	0.072±0.055*	—*	2.939±0.024*
厚朴	0.039±0.015*	2.303±0.703*	0.141±0.090*	—*	3.232±0.010*
栝楼	0.114±0.033	9.273±1.977*	0.138±0.125*	—*	2.967±0.033*
ZXGD	0.134±0.003	4.466±0.098	64.472±0.040	2.448±0.002	27.001±0.006

样品	质量分数/(mg·g^{-1})				
	香豆素	槲皮素	桂皮酸	和厚朴酚	厚朴酚
枳实	1.213±0.015*	0.378±0.007*	0.086±0.001*	0.181±0.086*	0.143±0.021*
薤白	—*	—	—*	—*	—*
桂枝	0.386±0.015	—	1.250±0.010*	—*	—*
厚朴	—*	—	0.100±0.001*	0.843±0.227	1.466±0.339*
栝楼	—*	—	—*	—*	—*
ZXGD	0.415±0.002	—	0.239±0.002	0.808±0.008	0.609±0.004

与 ZXGD 相比：*P<0.05；“—”表示未检出或未达检测限，表 10 同

*P < 0.05 *vs* ZXGD; “—” indicates not detected or not up to the detection limit, the same as in table 10

表 9 ZXGD (S1) 与缺药材阴性样品含量差异比较 ($\bar{x} \pm s$, n = 6)

Table 9 Comparison of content difference between ZXGD (S1) and negative samples of deficient herbs ($\bar{x} \pm s$, n = 6)

样品	质量分数/(mg·g^{-1})				
	腺苷	辛弗林	柚皮苷	橙皮苷	新橙皮苷
缺枳实阴性样品	0.066±0.025*	3.547±2.152	—*	—*	—*
缺薤白阴性样品	0.204±0.056*	7.600±0.771*	70.855± 0.672	3.106±0.146	30.037±0.198
缺桂枝阴性样品	0.175±0.045	5.680±2.210	55.738±17.425	1.866±1.276	22.887±7.803
缺厚朴阴性样品	0.104±0.043	5.981±2.046	57.625± 2.490	1.354±0.134	24.518±1.654
缺栝楼阴性样品	0.049±0.015*	4.038±1.316	67.638± 8.353	1.966±0.963	28.950±2.316
ZXGD	0.134±0.003	4.466±0.098	64.472± 0.040	2.448±0.002	27.001±0.006

样品	质量分数/(mg·g^{-1})				
	香豆素	槲皮素	桂皮酸	和厚朴酚	厚朴酚
缺枳实阴性样品	0.135±0.010*	—	0.296±0.013	0.209±0.029*	0.403±0.100*
缺薤白阴性样品	0.448±0.022	—	0.252±0.006	0.195±0.066*	0.321±0.108*
缺桂枝阴性样品	0.319±0.100*	—	0.031±0.004*	0.211±0.007*	0.353±0.061*
缺厚朴阴性样品	0.407±0.020	—	0.302±0.010*	—*	—*
缺栝楼阴性样品	0.418±0.056	—	0.290±0.015*	0.251±0.016*	0.510±0.149
ZXGD	0.415±0.002	—	0.239±0.002	0.808±0.008	0.609±0.004

方中未检出槲皮素的主要原因；对于是否还有其他原因影响槲皮素的溶出，需要通过进一步的拆方等研究证实。

从表 8、9 还可发现，与枳实药材相比，检测到复方中腺苷、辛弗林、桂皮酸、和厚朴酚、厚朴酚的含量增加，其余各成分含量减少；与薤白药材相比，复方中所有可检测出的指标成分含量均明显增加；与桂枝药材相比，检测到复方中桂皮酸含量减

少，除香豆素外其余成分含量均有显著性增加；与厚朴药材相比，除和厚朴酚和厚朴酚含量有所减少外，复方中其余成分含量均有明显增加；与栝楼药材相比，复方中辛弗林含量降低一半，其余成分含量均增加。

与缺枳实药材相比，复方中桂皮酸含量略有减少，其余除辛弗林增加量较小外，其他成分含量均明显增加；与缺薤白药材相比，复方中除和厚朴酚、厚朴酚含量有显著增加外，其余成分均有一定程度降低；与缺桂枝药材相比，复方中腺苷和辛弗林略有减少，其余成分皆有增加；与缺厚朴药材相比，复方中各成分各有增（腺苷、柚皮苷等）减（辛弗林、桂皮酸），但并不显著；与缺栝楼药材相比，复方中腺苷、辛弗林、橙皮苷、和厚朴酚、厚朴酚含量有所增加，其余成分均有减少。这提示枳实限制了桂皮酸的溶出而利于其他成分溶出；薤白有利于和厚朴酚、厚朴酚的溶出；桂枝主要对腺苷和辛弗林的溶出产生阻碍作用；厚朴仅限制了辛弗林和桂皮酸的溶出；栝楼有利于腺苷、辛弗林、橙皮苷、和厚朴酚、厚朴酚，而不利于其余成分溶出。

3 讨论

本研究考察 254、260、275、283、290、360 nm 条件下各成分峰形及峰面积等情况，综合评定，选取 283 nm 作为本实验的检测波长；比较水-不同比例甲醇和 0.1%磷酸水溶液-乙腈的分离效果，结果显示选用 0.1%磷酸水溶液-乙腈时能保证样品溶液各成分的最大响应。

化学计量学在中药质量控制[24]、组-效关系等研究中应用广泛。该方法是在规范、正确提取数据的基础上，将化学模式识别方法引入中药分析体系，采用一定标准对中药复方整体特征进行表征，进而揭示复杂化合物之间隐藏的规律[25]。

在本研究中，在色谱分析的基础上，采用聚类分析对不同批次和来源药材制备的 10 批 ZXGD 的指纹图谱进行分析，发现有明显的分类趋势，结合指标成分含量测定结果，可以初步判断不同产地药材质量的优劣。采用 PCA 法，筛选出导致样品不同分类差异的 6 个主成分；从 30 个特征峰载荷图中发现，峰 14、15、16、19（柚皮苷）、22 等在决定批间差异中占比较大。借助偏最小二乘法，从 30 个特征峰中确定了 11 个差异标志物，明确了新橙皮苷、和厚朴酚、厚朴酚和香豆素 4 个成分对结果影响较大，其余成分还需要 LC-MS、NMR 等技术手段进行表证。

本研究对象为中药复方，按照复方临床用药习惯，一般采用水煎煮的方式提取。实验中，槲皮素的加样回收率结果偏高，从已有文献报道[15]来看该复方所含药材均含有槲皮素，本研究中单一药材也有部分含有槲皮素，但在检测复方汤剂时却没有发现槲皮素。笔者考虑槲皮素的溶出可能被抑制了，是否因加样回收率时放入的外源性槲皮素对原先就存在的槲皮素产生了诱导溶出作用？这还需要后续研究证实。同时也应该注意到，有文献已经报道[26]不同提取溶剂会对槲皮素的检测产生巨大影响，因此本研究槲皮素在复方中未能检测到的情况是否还与其他因素（如提取工艺、提取溶剂）有关，也需要进一步加以证实。

参考文献

[1] 刘 宇, 邵金博, 郭立中. 枳实薤白桂枝汤治疗冠心病合并高脂血症的疗效及对内皮功能和脂代谢的影响 [J]. 中药材, 2018, 41(2): 476-478.

[2] 夏寒星, 张 业. 枳实薤白桂枝汤对高脂血症大鼠血液流变学指标及抗氧化作用的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(11): 170-172.

[3] 苟玉东, 徐 双, 姜晓旭, 等. 枳实薤白桂枝汤的研究进展 [J]. 国医论坛, 2018, 33(3): 68-70.

[4] 王 程, 张玉峰, 赵筱萍. 枳实薤白桂枝汤抗心肌细胞损伤活性成分的发现研究 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(10): 1601-1605.

[5] 盛华刚. HPLC 测定枳实薤白桂枝汤颗粒中柚皮苷的含量 [J]. 食品与药品, 2013, 15(2): 126-128.

[6] 丛中笑, 盛华刚, 林桂涛. 经方枳实薤白桂枝汤颗粒剂标准研究 [J]. 山东中医药杂志, 2017, 36(3): 241-244.

[7] 佘一鸣, 胡永慧, 韩立云, 等. 中药质量控制的研究进展 [J]. 中草药, 2017, 48(12): 2557- 2563.

[8] Liu J, Zhou J, Zhang Q Q, *et al*. Monosaccharide analysis and fingerprinting identification of polysaccharides from *Poria cocos* and *Polyporus umbellatus* by HPLC combined with chemometrics methods [J]. *Chin Herb Med*, 2019, 11(4): 406-411.

[9] 黄 博, 姚 力, 林燕翔, 等. 基于指纹图谱及多指标成分定量分析的肿节风配方颗粒质量标准研究 [J]. 中草药, 2019, 50(13): 3058-3064.

[10] 尹艳微, 姚广哲, 马文娟, 等. 疏血通注射液中游离氨基酸的 UPLC 指纹图谱研究 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(7): 1350-1354.

[11] 杨 琳, 李廷利. 基于HPLC指纹图谱结合化学模式识别的护肝片质量控制研究 [J]. 中草药, 2019, 50(14): 3351-3356.

[12] 陈素娟, 聂 静, 张 旗, 等. 熟地黄饮片标准汤剂的质量标准研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(9): 2173-2177.

[13] 徐 男, 孙 蓉, 李元媛, 等. 基于 HPLC 指纹图谱、多成分定量结合化学计量学方法评价不同产地三棱药材的质量 [J]. 中草药, 2019, 50(7): 1682-1689.

[14] 曾鸿莲, 刘振丽, 宋志前, 等. 不同品种枳实 HPLC 指纹图谱及成分含量差异性研究 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(17): 3272-3278.

[15] 阮美丹, 曾祥法, 韩林涛, 等. 液质法测定瓜蒌-薤白药对活性成分槲皮素的含量 [J]. 湖北中医药大学学报, 2018, 20(5): 36-38.

[16] 袁鹏飞, 刘 焕, 尚明英, 等. 桂枝汤中 9 种主要成分含量的测定和不同煎煮方式的比较研究 [J]. 中国药房, 2016, 27(6): 801-805.

[17] 黄 彧, 刘春明, 吴 桐, 等. 超高效液相色谱-高分辨质谱分析大鼠肝微粒体中厚朴酚与和厚朴酚的体外代谢 [J]. 分析科学学报, 2019, 35(2): 145-151.

[18] Xu Z R, Jiang C H, Fan S Y, *et al*. Comparative pharmacokinetics of naringin and neohesperidin after oral administration of flavonoid glycosides from *Aurantii Fructus Immaturus* in normal and gastrointestinal motility disorders mice [J]. *Chin Herb Med*, 2019, 11(3): 314-320.

[19] 辛 杰, 张荣超, 郭庆梅, 等. 种质差异对瓜蒌总皂苷和腺苷含量的影响 [J]. 时珍国医国药, 2015, 26(9): 2236-2237.

[20] 鄢海燕, 邹纯才, 朱 磊, 等. 瓜蒌薤白正丁醇部位腺苷含量及特征图谱 [J]. 皖南医学院学报, 2013, 32(2): 101-103.

[21] 王漫漫, 赵 晶, 郭春晓, 等. DES-HPLC 法同时测定桂枝中香豆素、桂皮酸和桂皮醛的含量 [J]. 沈阳药科大学学报, 2018, 35(11): 956-967.

[22] 刘学仁, 张 莹, 林志群. 橙皮苷和橙皮素生物活性的研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2011, 20(4): 329-333.

[23] 刘雅莉, 邓桂珠, 贤明华, 等. 枳壳炮制前后指纹图谱及主要黄酮类成分含量的变化 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(2): 113-118.

[24] 孙立丽, 王 萌, 任晓亮. 化学模式识别方法在中药质量控制研究中的应用进展 [J]. 中草药, 2017, 48(20): 4339-4345.

[25] 王 旋, 郝海平, 王广基. 化学计量学在中药复方整体研究中的应用研究进展 [J]. 中国天然药物, 2009, 7(3): 234-240.

[26] 杨 丽, 王伯初. 瓜蒌皮与薤白提取物中主要物质含量测定条件的优化 [J]. 食品工业, 2017, 38(6): 200-205.