

冠心宁注射液稳定性影响因素研究

崔伊凡¹, 梁 军², 郑晓芬², 秦雪梅¹, 曹建军², 李震宇^{1*}

1. 山西大学 中医药现代研究中心, 山西 太原 030006

2. 亚宝药业集团股份有限公司, 山西 运城 044600

摘要: **目的** 明确冠心宁注射液(GXNI)在光照、温度等不同条件下的质量影响因素,为GXNI的仓储及运输提供参考。**方法** 以丹参素钠、原儿茶醛、阿魏酸、迷迭香酸和丹酚酸B的含量为定量指标,结合指纹图谱相似度分析,主成分分析和相对含量比较,评价不同影响因素对GXNI主要化学成分的影响。**结果** GXNI在低温条件下洋川芎内酯I、洋川芎内酯H等4个化合物含量升高,香草酸、香草醛等5个化合物含量降低,原儿茶醛、阿魏酸等13个化合物含量无显著性差异;在冻融条件下5-羟甲基糠醛等4个化合物含量升高,香草酸、绿原酸等7个化合物含量降低,丹参素钠、阿魏酸等11个化合物含量无显著性差异;在高温条件下丹参素钠、原儿茶醛等7个化合物含量升高,阿魏酸、迷迭香酸等11个化合物含量降低,绿原酸、咖啡酸等4个化合物含量无显著性差异;在强光照射条件下洋川芎内酯H等2个化合物含量升高,阿魏酸、丹酚酸B等16个化合物含量降低,丹参素钠、原儿茶醛等4个化合物含量无显著性差异。**结论** 高温和强光照射会对GXNI的化学成分产生影响,冻融也会对部分成分产生一定影响,建议GXNI选择高于零度的低温环境保存。

关键词: 冠心宁注射液;稳定性;指纹图谱;丹参素;原儿茶醛;阿魏酸;迷迭香酸;丹酚酸B;主成分分析;洋川芎内酯;香草酸;香草醛;5-羟甲基糠醛;绿原酸;咖啡酸

中图分类号: R286.02 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2020)14-3686-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.14.011

Effect of influencing factors on stability of Guanxinling Injection

CUI Yi-fan¹, LIANG Jun², ZHENG Xiao-fen², QIN Xue-mei¹, CAO Jian-jun², LI Zhen-yu¹

1. Modern Research Center for Traditional Chinese Medicine of Shanxi University, Taiyuan 030006, China

2. Yabao Pharmaceutical Group Co., Ltd., Yuncheng 044600, China

Abstract: **Objective** To identify the influencing factors (light, temperature, etc) of Guanxinling Injection (GXNI) in the storage and transportation process, and lay the foundation for the storage and transportation of GXNI. **Methods** Taking the content of sodium danshensu, protocathechuic aldehyde, ferulic acid, rosmarinic acid, and salvianolic acid B as quantitative indicators, combined with the common peak similarity analysis, principal component analysis, and relative content comparison in the fingerprint to evaluate the effect of different influencing factors on the main chemical composition of GXNI. **Results** After low temperature treatment, the content of four compounds, such as senkyunolide I and senkyunolide H, were increased, the content of five compounds, such as vanillic acid and vanillin aldehyde, were reduced, the content of 13 compounds, such as protocathechuic aldehyde and ferulic acid, showed no significant changes. Under the freezing-thawing conditions, the content of four compounds, such as 5-hydroxymethylfurfural, were increased, the content of seven compounds, such as vanillin acid and chlorogenic acid, was reduced, the content of 11 compounds, such as sodium danshensu and ferulic acid, showed no significant changes. Under high temperature, the content of seven compounds, such as sodium danshensu and protocathechuic aldehyde, were increased, the content of 11 compounds, such as ferulic acid and rosmarinic acid, were reduced, the content of four compounds, such as chlorogenic acid and caffeic acid, showed no significant changes. Under strong light conditions, the content of two compounds, such as senkyunolide H, were increased, the content of 16 compounds, such as ferulic acid and salvianolic acid B, were reduced, the content of four compounds, such as sodium danshensu and protocathechuic aldehyde, showed no significant changes. **Conclusion** High temperature and strong light will affect the components of GXNI, and some compounds will also be affected under freezing-thawing conditions.

收稿日期: 2020-01-19

基金项目: 山西省重点科技创新平台(201705D151002)

作者简介: 崔伊凡(1994—),女,硕士在读,研究方向为中药物质基础与质量评价。Tel: 18234023613 E-mail: cuiyfsxu@163.com

*通信作者 李震宇(1980—),教授,主要从事中药质量控制与药效物质基础研究。Tel/Fax: (0351)7018909 E-mail: lizhenyu@sxu.edu.cn

Thus, the GXNI should be stored under low temperature, but higher than 0 °C.

Key words: Guanxinning Injection; stability; fingerprint; danshensu; protocatechuic aldehyde; ferulic acid; rosmarinic acid; salvianolic acid B; principal component analysis; senkyunolide; vanillin acid; vanillin aldehyde; 5-hydroxymethylfurfural; chlorogenic acid; caffeic acid

冠心宁注射液 (Guanxinning Injection, GXNI) 是由丹参和川芎加工制成的无菌水溶液。GXNI 具有活血化瘀、通脉养心的功效^[1], 临床上主要用于治疗冠心病心绞痛。现代药理研究表明, GXNI 对大鼠心肌缺血再灌注和家兔股骨头坏死具有保护作用^[2-3]。临床研究表明, GXNI 对心肌梗死^[4-5]、缺血性心肌病^[6-7]、心绞痛^[8-9]、脑梗死^[10]、血管性痴呆^[11]、支气管肺炎^[12]、糖尿病肾病^[13]等病症有良好的治疗效果。

GXNI 中化学成分复杂, 主要包括糖类、酚酸类、苯酚类、有机酸类、氨基酸类等^[14-15]。丹参中丹参素对心脑血管缺血具有保护作用^[16], 丹参酮、原儿茶醛等具有抗凝血作用^[17], 丹酚酸 B 对心肌缺血/再灌注具有很好的改善作用^[16], 丹酚酸 A 对心肌梗死有显著的保护作用^[18], 咖啡酸对大脑缺血性损伤具有保护作用^[19]; 川芎中阿魏酸起到活血化瘀的作用^[16], 洋川芎内酯 I 具有抗血小板聚集和抗凝血的作用^[20]。化学成分是中药发挥作用的物质基础, 中药注射剂中所含的化学成分可能受温度、日光等储存条件 and 环境因素的影响而发生变化, 进而对临床疗效产生影响。根据国家食品药品监督管理局颁布的“中药、天然药物注射剂基本技术要求”和“中药注射剂安全性再评价质量控制评价技术原则”的要求: “注射剂应进行稳定性影响因素试验、加速稳定性试验和长期稳定性试验等”^[21-22]。已有研究表明, 参芎葡萄糖注射液^[23]、杜仲注射液^[24]等中药注射液在高温、强光等处理后, 化学组成会发生明显的变化。GXNI 在临床使用广泛, 但目前尚未见到有关 GXNI 稳定性影响因素研究的相关报道。因此, 为了明确 GXNI 在运输及仓储过程中的影响因素, 研究低温、冻融、高温和光照对 GXNI 主要化学成分的影响, 为其包装、仓储、运输以及有效期制定提供依据。

1 材料与仪器

1.1 材料与试剂

本研究所用的 GXNI 由山西亚宝制药有限公司提供 (批号 180101), 样本保存于山西大学中医药现代研究中心。

水, 由 ROP 纯水仪制备, 力康生物医疗科技控

股有限公司; 色谱纯乙腈、三氟乙酸购自 Fisher Chemical 公司; 对照品丹参素钠 (批号 YJ-100625)、原儿茶醛 (批号 YJ-200442-170105)、阿魏酸 (批号 200418-170917)、迷迭香酸 (批号 YJ-100144)、丹酚酸 B (批号 YJ-101754) 均购于江苏永健医药科技有限公司, 质量分数均 ≥ 98%。

1.2 仪器

1260II 代高效液相色谱仪 (HPLC) 系统, 配置在线真空脱气机, 四元梯度泵 G1311C, 自动进样器 G1329B, 柱温箱 G1316A, 紫外检测器 G1314F 与 Agilent 1260 色谱工作站, 美国 Agilent 公司; BSA124S 分析天平, 德国 Sartorius 公司; LHH-150GSP 综合药品稳定性试验箱, 上海一恒科学仪器有限公司。

2 方法

2.1 影响因素试验

考虑到该实验样品剂型为注射液, 选择进行高温试验与强光照试验, 实验条件参照《中国药典》2015 年版四部 9001 原料药物与制剂稳定性试验指导原则; 考虑到注射液在运输及储存中遇到的低温和冻融问题, 参照文献报道^[25]实验条件进行低温试验和冻融试验。

2.1.1 低温试验 取 GXNI 16 支放入 4 °C 冰箱中, 第 5 天和第 10 天各取样 8 支用于后续分析。低温处理 5 d 的 8 支样品编号为 DW5-GXNI-1~8, 低温处理 10 d 的另外 8 支样品编号为 DW10-GXNI-1~8。

2.1.2 冻融试验 取 GXNI 16 支放入 -20 °C 冰箱中, 第 5 天和第 10 天各取样 8 支用于后续分析。冻融处理 5 d 的 8 支样品分别编号为 DR5-GXNI-1~8, 冻融处理 10 d 的另外 8 支样品分别编号为 DR10-GXNI-1~8。

2.1.3 高温试验 取 GXNI 16 支放入稳定性试验箱中, 设定温度 60 °C, 第 5 天和第 10 天各取样 8 支用于后续分析。高温处理 5 d 的 8 支样品分别编号为 GW5-GXNI-1~8, 高温处理 10 d 的另外 8 支样品分别编号为 GW10-GXNI-1~8。

2.1.4 强光照试验 取 GXNI 16 支放入稳定性试验箱中, 设定光照强度为 4 500~5 500 lx, 温度为 25 °C, 第 5 天和第 10 天各取样 8 支用于后续分析。

光照处理 5 d 的 8 支样品分别编号为 GZ5-GXNI-1~8, 光照处理 10 d 天的另外 8 支样品分别编号为 GZ10-GXNI-1~8。

2.2 含量测定

2.2.1 色谱条件 色谱条件参照国家食品药品监督管理局国家药品标准《冠心宁注射液》WS3-B-3267-98-2012, 色谱柱选用 Agela-venusil MP C₁₈ (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为乙腈-0.05%三氟乙酸水溶液; 紫外检测波长为 288 nm; 柱温为 40 ℃; 进样量为 5 μL; 体积流量为 0.8 mL/min; 梯度洗脱条件为 0~65 min, 2%~30%乙腈。

2.2.2 对照品溶液的制备 取丹参素钠、原儿茶醛、阿魏酸、迷迭香酸、丹酚酸 B 对照品适量, 精密称定, 加含 0.2%冰醋酸的 10%甲醇溶液制成含丹参素钠 0.45 mg/mL、原儿茶醛 50 μg/mL、阿魏酸 20 μg/mL、迷迭香酸 50 μg/mL 和丹酚酸 B 0.1 mg/mL 的混合对照品溶液, 置于 4 ℃冰箱中避光保存备用。

2.2.3 供试品溶液的制备 精密量取 GXNI 2 mL, 置于 10 mL 量瓶中, 加入含 0.2%冰醋酸的 10%甲醇溶液稀释至刻度, 摇匀即得供试品溶液。

2.2.4 含量测定 分别精密吸取对照品溶液与供试

品溶液各 5 μL, 注入液相色谱仪, 按“2.2.1”项下色谱条件进行测定, 计算得丹参素钠、原儿茶醛、阿魏酸、迷迭香酸、丹酚酸 B 的含量。

2.3 指纹图谱分析

采用“2.2”项下色谱条件、对照品溶液与供试品溶液制备的方法, 通过 GXNI 质量标准中的指纹图谱条件分析不同条件处理后 GXNI 的化学变化。

2.4 数据分析

采用夹角余弦法进行样本相似性评价: 每个指纹图谱均为 1 组峰对应的峰面积的数值组成的 N 维空间向量 $(x_1, x_2, x_3, \dots, x_n) = X$, 两个向量 X 和 Y 之间的夹角余弦值通过公式计算, $\cos\theta$ 值越接近 1, 反映二者相似度越高^[26]。

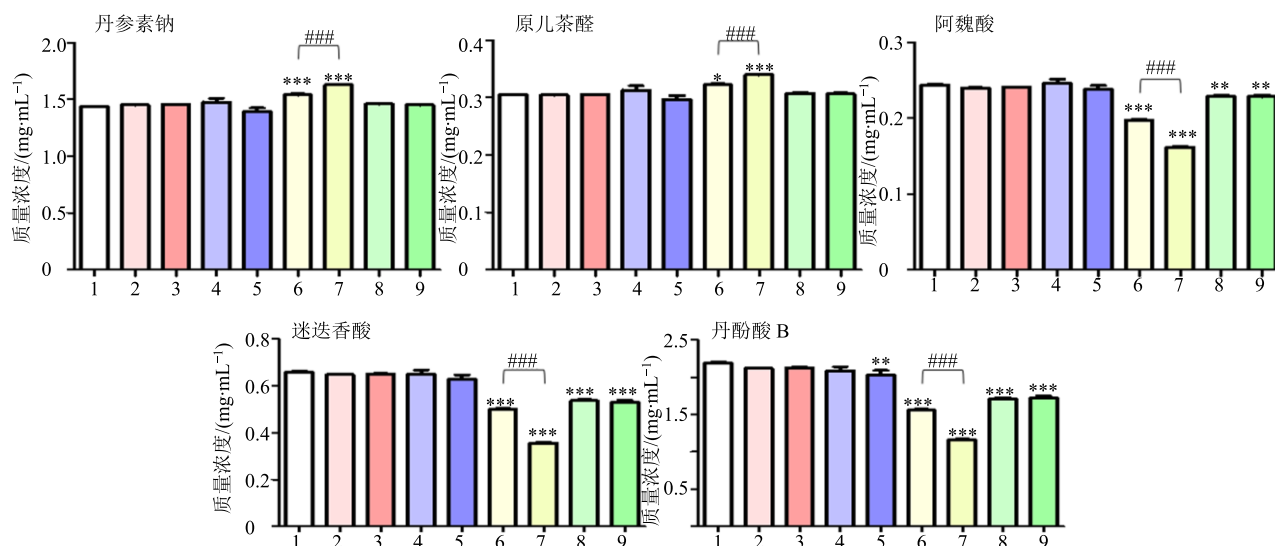
$$\cos\theta = \frac{\sum_{i=1}^n X_i Y_i}{[\sum_{i=1}^n X_i^2 \times (\sum_{i=1}^n Y_i^2)^{1/2}]^{1/2}}$$

GXNI 指纹图谱中的 22 个峰进行自动积分, 采用夹角余弦法对不同条件下的 GXNI 进行相似度分析, 将所得到的数据矩阵导入 SIMCA-P 13.0 软件中进行主成分分析。

3 结果

3.1 含量测定指标的变化

结果如图 1 所示, GXNI 在 4 ℃低温环境下, 5



1-空白对照 2-低温 5 d 3-低温 10 d 4-冻融 5 d 5-冻融 10 d 6-高温 5 d 7-高温 10 d 8-强光照射 5 d 9-强光照射 10 d “*”表示与空白对照样品之间的比较, * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$; “#”表示相同处理条件不同处理时间的样品之间的比较, # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ ### $P < 0.001$, 图 4 同

1-blank control 2-low temperature 5 d 3-low temperature 10 d 4-freeze-thaw 5 d 5-freeze-thaw 10 d 6-high temperature 5 d 7-high temperature 10 d 8-strong light 5 d 9-strong light 10 d “*” indicates comparison with blank samples * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$; “#” indicates comparison between samples with the same processing conditions and different processing time, # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ ### $P < 0.001$, same as that shown in figure 4

图 1 不同影响因素下 GXNI 5 个成分含量测定结果

Fig. 1 Contents of five compounds in GXNI at different influencing factors

个成分均未发生显著变化；在-20℃冻融环境下，随着放置时间的延长，丹参素钠、原儿茶醛、阿魏酸、迷迭香酸均无显著变化，丹酚酸 B 的含量在放置 10 d 时稍有降低；在 60℃高温处理条件下，丹参素钠、原儿茶醛、阿魏酸、迷迭香酸和丹酚酸 B 含量均发生显著变化，其中丹参素钠和原儿茶醛的含量随着高温处理时间的延长逐步上升，阿魏酸、迷迭香酸和丹酚酸 B 的含量随着高温处理时间的延长逐步降低；在 4 500~5 500 lx 强光照射处理下，丹参素钠与原儿茶醛含量无显著变化，阿魏酸、迷迭香酸和丹酚酸 B 的含量稍有降低，强光照射处理 5 d 和 10 d 的样本无显著性差异。

3.2 HPLC 指纹图谱分析

如图 2 所示，在 GXNI 的指纹图谱中，通过对照品指认色谱峰 5 个：5 号峰（丹参素钠）、7 号峰（原儿茶醛）、14 号峰（阿魏酸）、18 号峰（迷迭香酸）和 21 号峰（丹酚酸 B）。将 GXNI 的指纹图谱与文献中 GXNI 色谱峰指认结果进行比对（包括其保留时间、色谱峰面积、出峰顺序），初步推测指认色谱峰 10 个：2 号峰（5-羟甲基糠醛）^[27]、6 号峰（川芎嗪）^[27]、8 号峰（香草酸）^[14]、9 号峰（咖啡酸环戊三醇酯）^[27]、10 号峰（绿原酸）^[28]、11 号峰（咖啡酸）^[27]、12 号峰（4-O-caffeoylquinic acid）^[28]、13 号峰（香草醛）^[27]、20 号峰（洋川芎内酯 I）^[27] 和 22 号峰（洋川芎内酯 H）^[27]。

3.2.1 相似度分析 通过采用如上公式对 GXNI 的 22 个峰进行夹角余弦法计算，对其高温、低温、强光照射、冻融的样本进行相似度计算。取 0 d GXNI 样品生成对照图谱，低温与冻融试验条件下的样本与 0 d 的 GXNI 样本相似度均在 0.999 以上；高温处理后 5 d，样本与对照指纹图谱的相似度在 0.988~

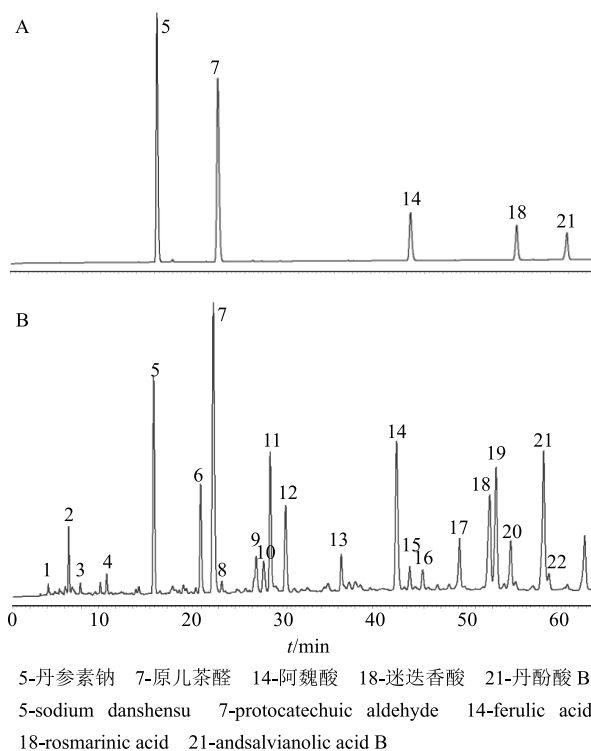


图 2 GXNI 混合对照品图谱 (A) 和对照指纹图谱 (B)
Fig. 2 HPLC standard atlas (A) and control fingerprint (B) of GXNI

0.989，10 d 后进一步降低至 0.964~0.968；强光照射处理 5 d 的样本与对照指纹图谱的相似度为 0.995~0.996，处理 10 d 后相似度为 0.993~0.997。从相似度分析结果（表 1）来看，高温对 GXNI 影响最大，强光照射次之，低温和冻融对 GXNI 的化学成分一致性影响较小。GXNI1~8 分别代表在不同处理条件下的 8 个样品的序号。

3.2.2 主成分分析 (PCA) 进一步采用多元统计分析 22 个共有峰的峰面积构成的数据矩阵，阐明不同影响因素试验对其化学成分的影响。图 3 为 4 个

表 1 影响因素试验样本的相似度分析

Table 1 Similarity values in different influencing factors

样品	未处理	低温 (DW)		冻融 (DR)		高温 (GW)		强光照射 (GZ)	
		5 d	10 d	5 d	10 d	5 d	10 d	5 d	10 d
GXN1	1.000	0.999	0.999	0.999	0.999	0.988	0.965	0.995	0.994
GXN2	1.000	0.999	0.999	0.999	0.999	0.989	0.966	0.995	0.994
GXN3	1.000	0.999	0.999	0.999	0.999	0.989	0.964	0.996	0.993
GXN4	1.000	0.999	0.999	0.998	0.999	0.988	0.965	0.995	0.995
GXN5	1.000	0.999	0.999	0.999	0.999	0.988	0.966	0.995	0.996
GXN6	1.000	0.999	0.999	0.999	0.999	0.988	0.968	0.995	0.995
GXN7	1.000	0.999	0.999	0.999	0.999	0.988	0.967	0.995	0.997
GXN8	1.000	0.999	0.999	—	—	0.989	0.967	0.995	0.995

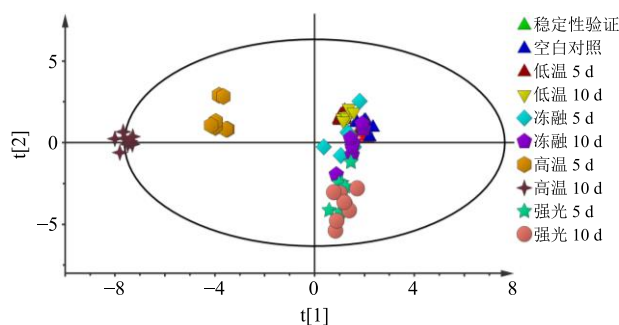


图 3 不同影响因素下 GXNI PCA 散点图

Fig. 3 PCA analysis of different influencing factors of GXNI

不同影响因素条件下 GXNI PCA 散点图。同一支注射液样本连续进样 8 针，重合性较好，证明仪器具有很好的重复性。

高温试验条件处理 10 d 的样本和高温试验条件处理 5 d 的样本位于 PC1 负半轴，其余样品位于 PC1 正半轴。说明经高温处理的 GXNI 样本化学组成发生了显著变化，强光照射处理 GXNI 样本与未经处理的 GXNI 样本也有一定差异，低温与冻融实验条件下的样本与未经处理的 GXNI 样本未见明显分离趋势。PCA 结果与相似度比较结果一致。

3.2.3 主要色谱峰相对含量变化 由图 4 可知，4 °C 低温条件下，1、3、20（洋川芎内酯 I）和 22（洋川芎内酯 H）号峰的含量在 5 d 时略有升高，低温放置 10 d 与 5 d 的含量无显著性差异；4、8（香草酸）、13（香草醛）和 16 号峰的含量在 5 d 时有所降低，9 号峰（咖啡酸环戊三醇酯）在 5 d 时无显著性差异，放置 10 d 时含量降低；2（五甲基糠醛）、6（川芎嗪）、10（绿原酸）、11（咖啡酸）、12（4-*O*-caffeoylquinic acid）、15、17 和 19 号峰无显著性差异。

-20 °C 冻融试验条件下，1、2（五甲基糠醛）、9（咖啡酸环戊三醇酯）、17 号峰的含量在 5 d 时略有升高；8（香草酸）和 22（洋川芎内酯 H）号峰的含量在 5 d 时降低，其中 8 号峰（香草酸）在 10 d 时含量进一步降低，10（绿原酸）、11（咖啡酸）、13、20（洋川芎内酯 I）号峰的含量在 5 d 时无显著性差异，10 d 时有所降低。3、4、6（川芎嗪）、12（4-*O*-caffeoylquinic acid）、15、16、19 号峰无显著性差异。

60 °C 高温条件下，1、3、15~17 号峰化合物的含量在 5 d 时升高，其中 15~17 号峰化合物的含量在放置 10 d 时进一步升高；4、6（川芎嗪）、8（香

草酸）、9（咖啡酸环戊三醇酯）、13（香草醛）和 22（洋川芎内酯 H）号峰的含量在 5 d 时降低，其中 6（川芎嗪）、13（香草醛）和 22（洋川芎内酯 H）号峰的含量在放置 10 d 时进一步降低，12（4-*O*-caffeoylquinic acid）和 20（洋川芎内酯 I）号峰的含量在处理 5 d 时无显著性差异，10 d 时显著降低；2（五甲基糠醛）、10（绿原酸）、11（咖啡酸）、和 19 号峰无显著性差异。

GXNI 强光照射条件下，1 和 22（洋川芎内酯 H）号峰的含量在 5 d 时升高，其中 22 号峰（洋川芎内酯 H）的含量在处理 10 d 时进一步升高；3、10（绿原酸）、12（4-*O*-caffeoylquinic acid）、13（香草醛）、15~17、19 和 20（洋川芎内酯 I）号峰的含量在 5 d 时降低，其中 3 和 10（绿原酸）号峰在处理 10 d 时进一步降低，4、6（川芎嗪）、9（咖啡酸环戊三醇酯）和 11（咖啡酸）号峰的含量在处理 5 d 时无显著性变化，10 d 时降低；2（五甲基糠醛）和 8（香草酸）号峰无显著性差异。

4 讨论

本研究考察了 GXNI 在低温、冻融、高温、强光照射 4 个不同影响因素条件下主要成分（有机酸类、丹酚酸类、二萜醌类、苯酞类、其他类）化合物的变化。

丹参素钠在高温条件下含量升高，其他条件下相对稳定；有机酸类（阿魏酸、香草酸、绿原酸、咖啡酸）在不同的影响因素条件下含量总体呈下降趋势；苯酞类（洋川芎内酯 I、洋川芎内酯 H）在低温条件下含量升高，在冻融和高温条件下含量降低；丹酚酸类（迷迭香酸、丹酚酸 B）在高温、强光照射条件下含量降低，在低温条件下较为稳定。文献报道脉炎消口服液丹参素含量在高温条件下升高^[29]；参芎葡萄糖注射液丹参素和原儿茶醛含量在高温条件下升高，迷迭香酸和丹酚酸 B 含量降低，在冻融条件下，丹参素、原儿茶醛、迷迭香酸和丹酚酸 B 含量基本不变，在强光照射条件下，迷迭香酸和丹酚酸 B 含量降低^[23]。杜仲注射液中绿原酸含量在光照和高温条件下降低^[24]，芍冰鼻腔喷雾剂阿魏酸含量在高温和强光条件下降低^[30]。这些成分在中药注射液中的变化与本研究结果基本一致。

温度、pH 值、光照等一系列影响因素是影响中药注射液稳定性的根本原因，本研究说明高温与强光照射对 GXNI 中化学成分影响较大，冻融后也会

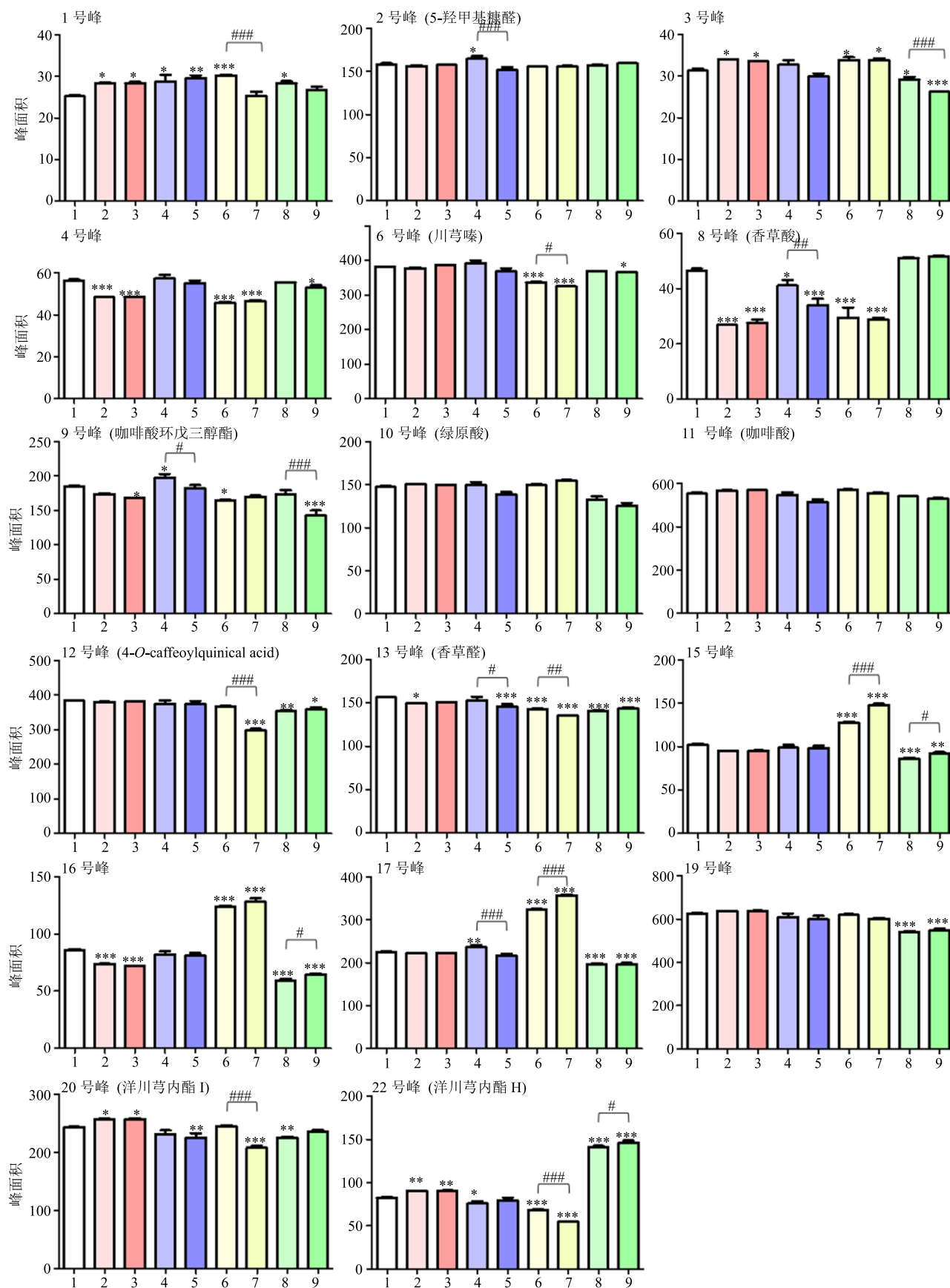


图 4 GXNI 主要成分在 4 个不同影响因素条件下的变化

Fig. 4 Comparison of major compounds of GXNI at four different influencing factors

对部分成分产生一定影响,而低温条件对 GXNI 中化学成分影响较小,因此,建议选择低温环境保存,但温度不宜低于零度。中药注射剂的化学成分复杂,在本研究中仅对指纹图谱中 22 个色谱峰的变化进行了分析,在后续的研究中还将采用液质联用、核磁共振等分析手段,进一步分析 GXNI 中其他成分在不同物理化学影响因素条件下的变化规律,为 GXNI 的仓储和运输提供依据。

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理局标准 (WS₃-B-3267-98-2012) [S]. 2012.
- [2] 余浩,王祥,涂远超,等. 冠心宁注射液对大鼠缺血再灌注心肌的保护作用研究 [J]. 心血管康复医学杂志, 2010, 19(1): 91-93.
- [3] 徐西林,张文进,张晓峰,等. 冠心宁注射液对股骨头缺血性坏死兔骨组织 VEGF 表达影响的实验研究 [J]. 中国中医药科技, 2016, 23(1): 30-31.
- [4] 刘维峰. 冠心宁注射液治疗急性心肌梗死 30 例临床分析 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2008(5): 601-602.
- [5] 吴艳朋. 冠心宁注射液联合替格瑞洛治疗 ST 段抬高型心肌梗死的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(4): 1002-1006.
- [6] 傅涛,李杰,郭晋爱,等. 冠心宁注射液治疗缺血性心肌病的临床观察 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2010, 10(9): 834-836.
- [7] 王博龙,刘志强. 计算机模拟研究冠心宁注射液主要成分治疗心血管疾病的网络药理学机制 [J]. 中草药, 2018, 49(14): 3357-3368.
- [8] 杨凯,马尹梅,周希胜,等. 冠心宁片联合艾司洛尔治疗不稳定型心绞痛的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(10): 1849-1853.
- [9] 胡俊兴. 冠心宁注射液联合美托洛尔治疗冠心病心绞痛的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(8): 1449-1453.
- [10] 刘惠钦. 冠心宁注射液治疗脑梗死的效果观察 [J]. 中国当代医药, 2016, 23(4): 61-63.
- [11] 王新德. 老年人痴呆 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1990.
- [12] 高跟坡,刘艳霞,石丰月. 冠心宁治疗支气管肺炎 70 例疗效观察 [J]. 中国民康医学, 2005(10): 606.
- [13] 韩亮,李海明. 冠心宁注射液辅助治疗 2 型糖尿病肾病 62 例 [J]. 中原医刊, 2003(22): 46-47.
- [14] Chen X F, Lou Z Y, Zhang H, *et al.* Identification of multiple components in Guanxinling injection using hydrophilic interaction liquid chromatography/time-of-flight mass spectrometry and reversed phase liquid chromatography/time-of-flight mass spectrometry [J]. *Rapid Commun MASS PA*, 2011, 25: 1661-1674.
- [15] 阮鸣,孔令义,罗建光. 冠心宁注射液的化学成分研究 [J]. 中草药, 2014, 45(13): 1838-1844.
- [16] 鲁尧,吴赛伟,许丹华. 冠心宁注射液中酚酸类成分的质量分析 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(9): 1744-1746.
- [17] 曹冬,黄喜茹,刘伟娜,等. 反相高效液相色谱法测定冠心宁注射液中的丹参素和原儿茶醛 [J]. 色谱, 2006, 24(5): 533.
- [18] 林超,刘兆国,钱星,等. 丹酚酸 B 在心血管疾病中药理作用研究进展 [J]. 中国药理学报, 2015, 4(31): 449-452.
- [19] 万新焕,王瑜亮,周长征,等. 丹参化学成分及其药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2020, 51(3): 788-798.
- [20] Zhu M, Tang Y, Duan J A, *et al.* Roles of paeoniflorin and senkyunolide I in Si Wu decoction on antiplatelet and anticoagulation activities [J]. *J Sep Sci*, 2010, 33(21): 3335-3340.
- [21] 国家食品药品监督管理局. 关于印发中药、天然药物注射剂基本技术要求的通知. 国食药监注 [2007]7433 号 [S]. 2007.
- [22] 国家食品药品监督管理局. 关于开展中药注射剂安全性再评价工作的通知. 国食药监注 [2009]28 号 [S]. 2009.
- [23] 曹旭,唐丽,刘跃,等. 参芎葡萄糖注射液稳定性的影响因素 [J]. 中成药, 2014, 36(9): 1853-1856.
- [24] 赵微微. 杜仲注射液的研制及其体外抑菌效果的研究 [D]. 大庆: 黑龙江八一农垦大学, 2015.
- [25] 曹爱兰,王晓博,王景峰,等. 鱼金注射液低温冻融稳定性研究 [J]. 中医中药, 2013, 11(23): 260-261.
- [26] 李爱平,陈佳佳,李震宇,等. 基于核磁共振指纹图谱黄芪药材均一性评价研究 [J]. 中药材, 2017, 40(9): 2107-2111.
- [27] 马临科. 冠心宁注射液质量评价及标准研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2013.
- [28] Li Y, Ruan M, Luo J G, *et al.* On-line antioxidant activity determination of main ingredients in Guan-Xin-Ning injection by HPLC-DAD-CL [J]. *Chin J Nat Med*, 2012, 10(6): 448-455.
- [29] 初云海. 脉炎消口服液稳定性的初步研究 [J]. 中医学报, 2011, 39(4): 78-80.
- [30] 郭丽蓉. 芎冰鼻腔喷雾剂的制备及质量标准研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2011.