

银黄颗粒中药材-中间体-成方制剂抑菌谱-效相关质量评价系统的建立

高燕¹, 马山^{1#}, 杨龙飞¹, 吕婧¹, 俎龙辉², 王变利², 谢强胜^{3*}, 赵瀚年^{1*}

1. 山东中医药大学, 山东 济南 250355

2. 山东省中医药研究院, 山东 济南 250014

3. 山东省食品药品检验研究院, 山东 济南 250101

摘要: **目的** 构建银黄颗粒中药材-中间体-成方制剂抑菌谱-效相关质量评价系统。**方法** 首先采用最小二乘支持向量机(LS-SVM) 方法, 建立银黄颗粒体外抑菌谱-效相关质量评价系统; 再采用有监督的偏最小二乘判别分析(PLS-DA) 方法, 对黄芩药材、金银花药材、黄芩提取物、金银花提取物、银黄颗粒谱-效相关抑菌药效评价结果进行评判。**结果** 建立的银黄颗粒体外抑菌谱-效相关质量评价数学模型, 预测结果平均相对误差在 5% 以下; 黄芩药材、黄芩提取物、金银花药材、金银花提取物的抑菌率分别大于 43%、5.5%、11%、37%, 可以保证银黄颗粒 87% 的样品抑菌率大于 11% (优质样品)。**结论** 建立的银黄颗粒中药材-中间体-成方制剂抑菌谱-效相关质量评价系统, 能够实现中成药生产投料关键环节的质量控制, 评价结果更科学、全面、准确。

关键词: 银黄颗粒; 谱-效相关; 抑菌; 质量评价; 最小二乘支持向量机; 偏最小二乘判别分析; 黄芩; 金银花; 质量控制
中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)17-4449-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.17.012

Establishment of spectrum-antibacterial effect correlation quality evaluation system of Yinhuang Granules and its raw medicinal materials, extracts and preparation

GAO Yan¹, MA Shan¹, YANG Long-fei¹, LV Jing¹, ZU Long-hui², WANG Bian-li², XIE Qiang-sheng³, ZHAO Bo-nian¹

1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

2. Shandong Academy of Chinese Medicine, Jinan 250014, China

3. Shandong Institute for Food and Drug Control, Jinan 250101, China

Abstract: Objective To establish the quality evaluation system based on spectrum-antibacterial effect correlation of Yinhuang Granules in order to detect its raw medicinal materials, extracts, and preparation simultaneously. **Methods** Firstly, the spectrum-antibacterial effect correlation quality evaluation system of Yinhuang Granules was established by using Least Squares Support Vector Machine (LS-SVM). Then, by using supervised partial least square-discriminant analysis models (PLS-DA), the antibacterial effect evaluation was judged based on the spectrum-antibacterial effect data of *Scutellariae Radix*, *Lonicerae Japonicae Flos*, *Scutellaria* extract, *Lonicerae japonica* extract, and Yinhuang Granules. **Results** The mathematical model of Yinhuang Granules based on spectrum-antibacterial effect correlation was established; The average relative error of the prediction results was less than 5%, and the antibacterial rate of *Scutellariae Radix*, *Scutellaria Radix* extract, *Lonicerae Japonicae Flos*, *Lonicerae japonica* extract was greater than 43%, 5.5%, 11%, 37% calculated by their mathematical model, which can ensure the antibacterial effect was greater than 11% (correct rate was 87%). **Conclusion** The quality evaluation system can realize the quality control of the key link of the production of traditional Chinese medicine, the evaluation results are more scientific, comprehensive, and accurate.

收稿日期: 2020-01-20

基金项目: 国家重点研发计划项目(2017YFC1701501); 国家重点研发计划项目(2017YFC1702700); 山东省重点研发计划(2016GSF202005); 山东省重点研发计划(2017CXGC1306)

作者简介: 高燕(1980—), 女, 副教授, 研究方向为中药质量综合评价及新药研究。Tel: 18615212592 E-mail: gaoyanings@163.com

*通信作者 谢强胜, 男, 副主任药师。Tel: (0531)81216710 E-mail: xie_qsh@163.com

赵瀚年, 男, 研究员, 博士生导师。Tel: (0531)82968477 E-mail: bonianzh@163.com

#并列第一作者 马山(1976—), 男, 副教授, 研究方向为中药新药研究。Tel: 15165167968 E-mail: masha76@sina.com

Key words: Yinhuang Granules; spectrum-effect correlation; antibacterial; quality evaluation; LS-SVM; PLS-DA; *Scutellariae Radix*; *Lonicerae Japonicae Flos*; quality control

银黄颗粒是黄芩提取物与金银花提取物组成的复方制剂,具有清热疏风、利咽解毒的功效。目前,《中国药典》2015 年版对银黄颗粒的含量测定主要为采用 HPLC 测定黄芩苷和绿原酸的含量^[1],在众多的有效成分中仅以黄芩苷及绿原酸作为指标成分来衡量银黄制剂的质量具有一定片面性。银黄颗粒生产厂家众多,各厂家产品含量差别较大^[2-4]。原料药、生产工艺等方面的差异都会影响产品质量。因此,制定适宜的银黄颗粒溯源检测质量标准是非常必要的。

中药质量控制和评价是制约中药现代化发展的关键科学问题之一,也一直是中医药研究的难点和热点。中药饮片及制剂一般成分复杂,指标成分不一定是有效成分,且仅检测几个指标成分,不足以评价其药效的高低,难以确切保证其质量。中药现代化、国际化,除了有严格可控的质量标准外,还必须重视中药质量的控制与疗效评价标准的研究,即“中药谱-效相关质量评价模式”^[5-6],以此作为质量评判的重要依据。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

Waters e2695 高效液相色谱仪、Waters 2998 紫外检测器、Waters Empower 色谱工作站,美国 Waters 公司;AGBP210S 电子天平,Sartorius 公司;Millipore

纯水机,Millipore 公司;FW-80 型高速万能粉碎机,北京市永光明医疗仪器有限公司;SB4200DTS 超声波双频清洗机,宁波新芝生物科技股份有限公司;KDM-A 控温电热套,金坛市医疗仪器厂;Venusil MP C₁₈ (250 mm×4.6 mm, 5 μm)和 Venusil MP C₁₈ (250 mm×4.6 mm, 3 μm)。

1.2 试剂与试药

乙腈,上海星可高纯溶剂有限公司,色谱纯;磷酸,天津市科密欧化学试剂有限公司,色谱纯;其余试剂均为分析纯,水为超纯水。

葛根素对照品,批号 110752-200912,质量分数>98%,购自中国食品药品检定研究院。

2 方法

2.1 指纹图谱检测

2.1.1 样品的收集 本研究从全国范围内收集黄芩、金银花药材各 50 批,经山东省中医药研究院林慧彬研究员鉴定为唇形科植物黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 的干燥根和忍冬科植物忍冬 *Lonicera japonica* Thunb. 的干燥花蕾或带初开的花。分别按《中国药典》2015 年版方法制备相应的黄芩提取物和金银花提取物各 50 批,并按序号顺序(黄芩提取物 1+金银花提取物 1,……,黄芩提取物 50+金银花提取物 50)配备银黄颗粒样品 50 批,样品来源见表 1。

表 1 黄芩、金银花样品来源

Table 1 Source of *Scutellariae Radix* and *Lonicerae Japonicae Flos* samples

来源			来源			来源			来源		
编号	黄芩	金银花	编号	黄芩	金银花	编号	黄芩	金银花	编号	黄芩	金银花
1	陕西渭南	山东	14	陕西渭南	河南	27	甘肃	山东	40	山东	河南密县
2	内蒙家	河北	15	陕西渭南野生	山东	28	山西	山东	41	陕西	河南双莲
3	山西运城	河南	16	山西	山东	29	山西	山东	42	山西	山东蒙阴
4	山西运城	河南	17	甘肃	山东	30	甘肃	河南	43	河北	山东
5	内蒙野	河南	18	山西	安徽盛中	31	内蒙	河北巨鹿	44	安徽新盛	河南
6	陕西榆林	山东	19	山西	山东	32	内蒙	河南封丘	45	山东	山东
7	山西汶西	河南	20	甘肃陇西	河南	33	内蒙	河南封丘原阳	46	山西	山东平邑
8	陕西渭南	山东	21	山西	河南	34	内蒙	河北	47	山东沂源野生	山东鲁安
9	山西运城	河南	22	甘肃	山东	35	甘肃	河南新乡	48	吉林野生	山东平邑
10	陕西北部	山东	23	内蒙	河南	36	河北	平邑	49	山东沂源三岔乡野生	河南
11	内蒙	山东	24	山西	山东	37	内蒙	湖南	50	甘肃野生	河南
12	山西晋阳	河北	25	山西运城野生	河南	38	陕西	河南原阳			
13	陕西渭南	河南	26	甘肃	河南	39	陕西	河南密县			

2.1.2 供试品溶液制备 取银黄颗粒、金银花提取物、黄芩提取物、金银花药材、黄芩药材适量（按处方比例折算），精密称定，置于圆底烧瓶内，加入煮沸的蒸馏水，加热回流，放冷，补足减失的质量，滤过，取续滤液。另取葛根素对照品适量，精密称定，以水超声溶解并定容制成质量浓度为 30 μg/mL 的内标溶液。将样品溶液与内标溶液等体积混匀，经 0.45 μm 微孔滤膜滤过作为供试品溶液。

2.1.3 色谱条件及数据处理

(1) 色谱条件^[7]：根据课题组前期试验结果确定色谱条件为乙腈-0.3%磷酸水溶液梯度洗脱：0~103 min, 17%乙腈；103~142 min, 17%~24%乙腈；142~165 min, 24%~33%乙腈；165~195 min, 33%乙腈；195~280 min, 33%~70%乙腈。色谱柱为 Venusil MP C₁₈ (250 mm×4.6 mm, 5 μm) + Venusil MP C₁₈ (250 mm×4.6 mm, 3 μm) 串联。检测波长 235 nm；柱温 30 ℃；体积流量 0.7 mL/min。

(2) 指纹图谱数据表达：共有峰相对峰面积值 = (共有峰峰面积 × 内标质量浓度) / (内标峰面积 × 供试品溶液质量浓度) × 抑菌浓度。

2.1.4 质谱条件 采用 ESI 离子源，正离子扫描模式；离子阱质量分析器，质量扫描范围 *m/z* 200~2 000；毛细管电压+4 000 V/-3 500 V，干燥气体积流量 0.7 L/min；干燥气温度 350 ℃，喷雾气压力 241.317 kPa (35.0 psi)，碰撞气：氮气。

2.2 体外抑菌试验^[7-9]

以金黄色葡萄球菌为实验菌株，依照微量肉汤稀释法，以二倍稀释将银黄提取液稀释为 7 个质量

浓度，设空白组、阳性药物组（阿莫西林组）、菌液对照组及给药组，置于恒温恒湿培养箱内 37 ℃ 培养 18~24 h，先后采用 xMark 酶标仪测定 96 孔板的吸光度（A）值，确定各给药样品的最佳抑菌浓度后，计算抑菌率。

抑菌率 = 1 - (样品培养后 A 值 - 样品培养前 A 值) / (菌液培养后 A 值 - 菌液培养前 A 值)

2.3 质量评价系统的建立

采用最小二乘支持向量机 (LS-SVM) 方法^[10-12]，通过比利时 Leuven 大学开发的 LS-SVM Lab 工具对样本数据（HPLC 指纹图谱数据-抑菌率药效指标值）进行数学建模，并盲法验证。

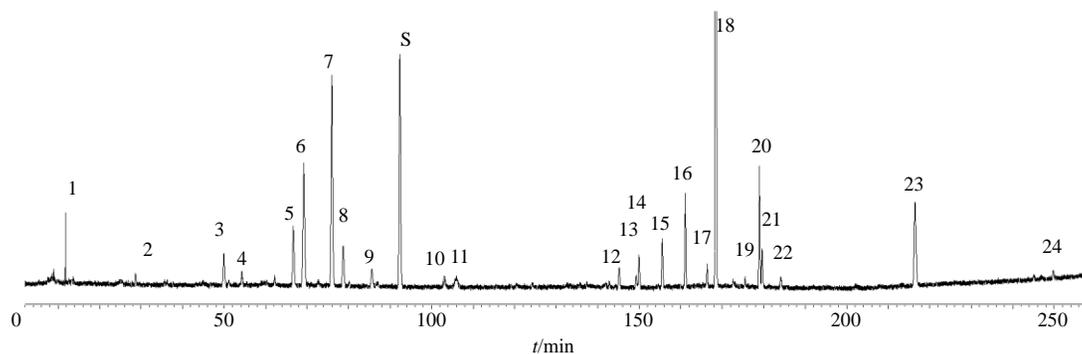
2.4 数据分析

将银黄颗粒、黄芩药材、黄芩提取物、金银花药材、金银花提取物指纹图谱和抑菌率数据导入到 SIMCA-P14.1 (Umetrics, 瑞典) 软件中，数据应用 UV 标准化处理，将样品分为 2 组，采用有监督的偏最小二乘判别分析^[13-14] (partial least squares-discriminant analysis, PLS-DA)，并对建立 PLS-DA 模型，通过 200 次响应排序检验 (response permutation testing, RPT) 进行验证，评价模型的准确性，确证监督性学习方法的人为分组不是偶然的。

3 结果

3.1 指纹图谱检测结果

对各 50 批不同厂家的银黄颗粒、黄芩和金银花药材、黄芩和金银花提取物供试液进行分析，采集指纹图谱，选取峰纯度高、分离好的 24 个色谱峰为共有峰，采集的色谱图及归属结果见图 1~5。



3-新绿原酸 7-绿原酸 8-隐绿原酸 12-木犀草苷 14-异绿原酸 B 15-异绿原酸 A 16-异绿原酸 C 17-5,7,8-三羟基黄酮 18-黄芩苷
19-白杨素-7-O-葡萄糖醛酸苷 20-去甲汉黄芩素-7-O-葡萄糖醛酸苷 22-汉黄芩苷 23-黄芩素 24-千层纸素，下同
3-neochlorogenic acid 7-chlorogenic acid 8-4-dicaffeoylquinic acid 12-luteoloside 14-isochlorogenic acid B 15-isochlorogenic acid A
16-isochlorogenic acid C 17-5,7,8-trihydroxyflavone (norwogonin) 18-baicalin 19-chrysin-7-O-glucuronide 20-glychionide A
22-wogonoside 23-baicalein 24-oroxylin, same as below

图 1 银黄颗粒的共有特征峰归属
Fig. 1 Common peaks attribution of Yinhuang Granules

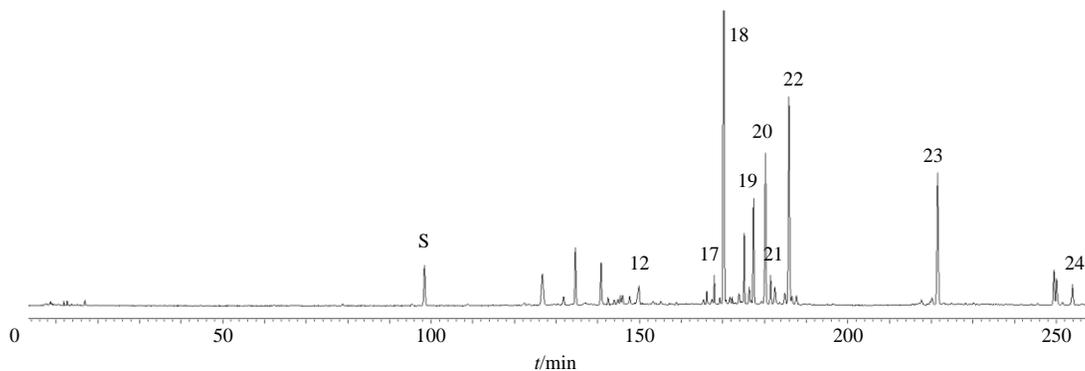


图 2 黄芩药材的共有特征峰归属

Fig. 2 Common peaks attribution of *Scutellariae Radix*

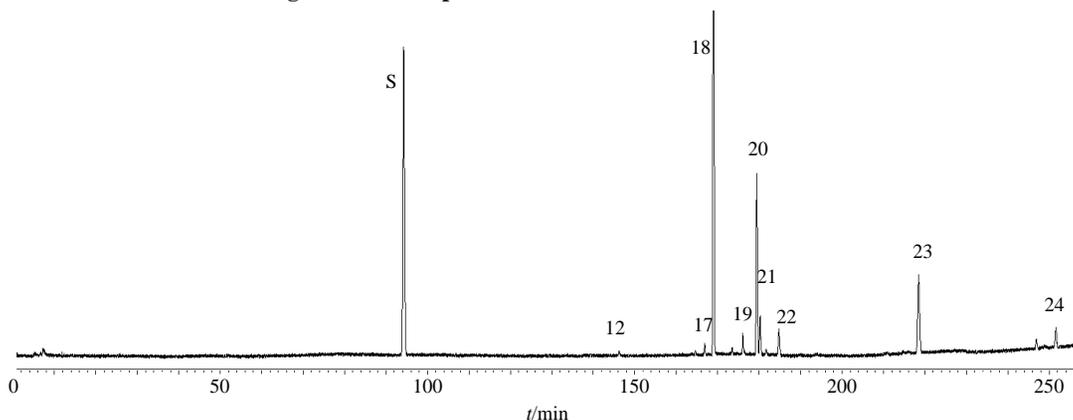


图 3 黄芩提取物的共有特征峰归属

Fig. 3 Common peaks attribution of *Scutellaria Radix* extract

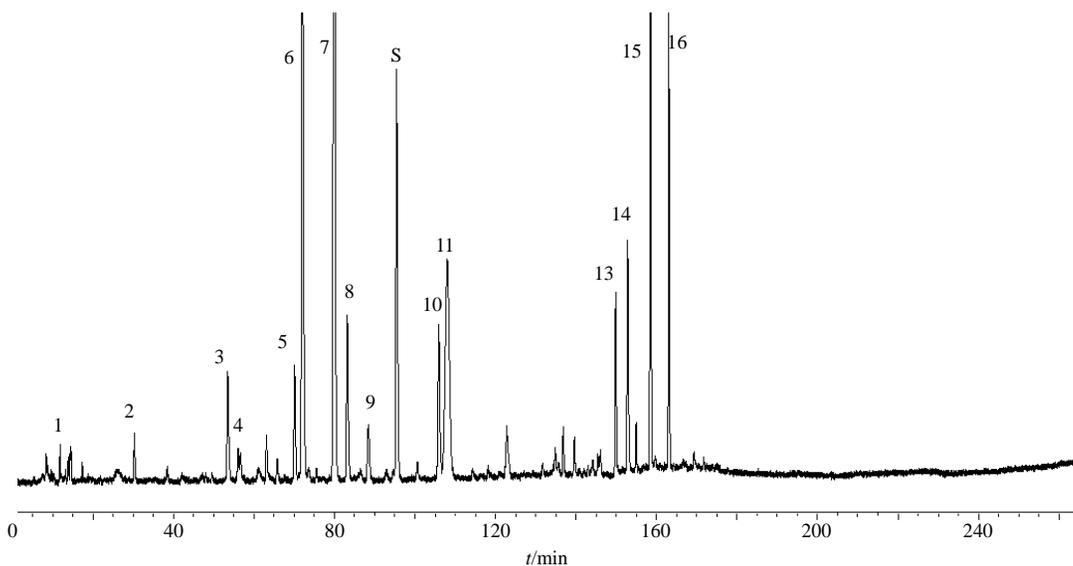


图 4 金银花药材的共有特征峰归属

Fig. 4 Common peaks attribution of *Lonicerae japonicae Flos*

3.2 抑菌率检测结果

实验中的黄芩药材抑菌效果较好，以孔板底部不出现菌液生长为最高稀释度，该稀释度下的样品浓度为样品抑菌的最低抑菌浓度（7.125 μg/mL），银黄颗粒、黄芩提取物水中溶解有限，以其最大溶

解度浓度为最低抑菌浓度（银黄颗粒 30 μg/mL，黄芩提取物 0.5 μg/mL），金银花药材、金银花提取物以有抑菌作用的质量浓度为最低抑菌浓度（金银花药材 50 μg/mL、金银花提取物 40 μg/mL）。抑菌率计算结果见表 2。

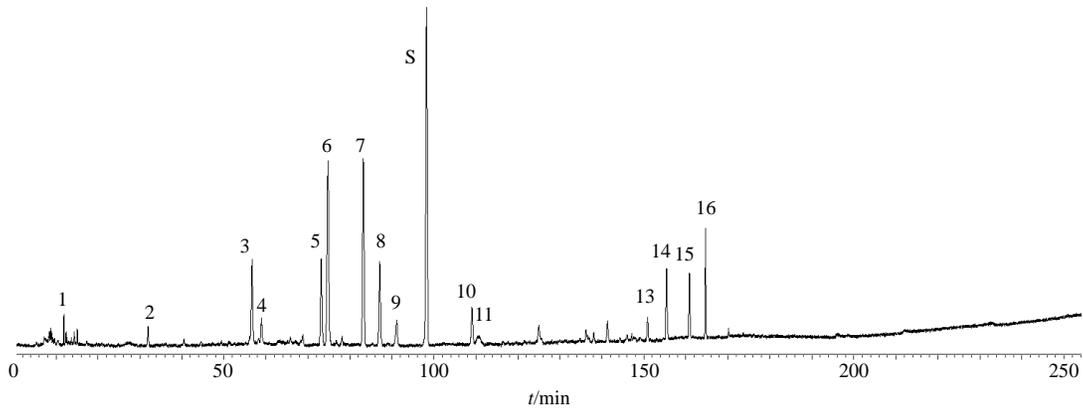


图 5 金银花提取物的共有特征峰归属

Fig. 5 Common peaks attribution of *Lonicerae japonica* extract

表 2 不同组别抑菌率检测结果

Table 2 Results of anti-bacterial rate in different groups

批次	抑菌率/%					批次	抑菌率/%				
	银黄颗粒	黄芩	金银花	黄芩提取物	金银花提取物		银黄颗粒	黄芩	金银花	黄芩提取物	金银花提取物
1	32.652 1	44.827 6	43.095 0	36.307 6	53.146 9	26	16.278 0	77.970 7	98.250 2	15.257 3	43.354 6
2	21.007 6	44.845 6	21.991 8	16.217 8	60.805 9	27	10.307 8	69.831 8	29.877 5	22.600 0	45.386 0
3	21.387 8	60.793 8	24.502 8	12.570 1	62.071 3	28	22.481 3	69.994 6	98.600 2	0.611 7	53.453 3
4	22.766 2	49.299 6	28.988 6	9.708 2	56.277 1	29	24.176 0	62.072 7	98.643 9	13.206 2	41.671 5
5	25.903 0	70.501 9	28.226 8	8.866 4	57.459 2	30	25.326 5	51.709 2	23.549 1	18.136 0	47.069 1
6	24.730 7	42.887 9	20.129 8	9.090 9	41.758 2	31	11.100 8	44.981 0	14.260 7	16.067 0	59.547 3
7	29.546 9	45.510 1	28.015 2	7.407 4	44.555 4	32	26.912 3	51.654 9	15.048 1	10.993 2	62.855 5
8	27.899 2	55.334 1	24.206 5	9.315 4	48.601 4	33	38.852 6	77.590 9	25.721 8	7.160 8	50.841 6
9	25.665 4	52.640 1	27.507 4	11.728 4	68.781 2	34	20.662 3	51.709 2	25.431 0	10.993 2	39.291 9
10	6.796 6	80.819 0	25.899 3	17.508 4	71.528 5	35	26.352 6	45.306 6	16.109 9	19.143 6	3.927 3
11	23.764 3	46.174 6	0.310 3	11.055 0	60.089 9	36	18.563 4	43.579 5	10.991 4	17.740 2	36.796 3
12	10.741 4	40.355 6	24.502 8	5.780 0	56.143 9	37	18.738 1	52.386 4	8.620 7	1.096 9	60.349 9
13	22.148 3	46.390 1	13.965 3	5.387 2	37.662 3	38	14.069 5	67.840 9	21.282 3	15.419 2	65.170 1
14	39.924 0	49.946 1	9.352 5	23.569 0	40.359 6	39	25.828 6	60.568 2	31.250 0	22.240 3	69.582 1
15	39.131 8	57.112 1	18.789 7	21.941 6	62.437 6	40	11.950 3	63.352 3	32.327 6	20.500 3	70.495 6
16	49.714 8	72.036 6	29.030 9	22.446 7	45.954 0	41	14.483 8	62.329 5	29.687 5	15.008 2	41.107 9
17	10.884 0	75.161 6	43.657 0	26.711 6	50.399 6	42	21.032 5	64.318 2	26.993 5	20.880 9	39.591 8
18	16.492 4	70.797 4	22.674 2	16.442 2	56.243 8	43	20.697 9	48.333 3	97.198 3	11.364 9	42.565 6
19	26.259 3	50.461 2	24.409 4	14.927 0	36.215 9	44	30.544 9	57.159 1	86.853 4	14.681 9	36.501 5
20	35.121 3	64.351 6	17.147 9	24.757 1	44.573 4	45	30.879 5	95.909 1	19.881 5	19.304 0	62.721 1
21	26.166 0	66.522 0	6.211 7	14.771 5	56.181 1	46	29.923 5	97.954 5	89.385 8	26.318 7	70.145 8
22	41.837 7	53.716 8	22.615 9	12.126 7	49.448 6	47	13.240 9	96.647 7	97.252 2	21.533 4	56.035 0
23	29.710 8	28.214 9	75.765 5	13.907 9	44.863 6	48	30.879 5	95.909 1	19.881 5	22.675 4	62.721 1
24	35.541 0	53.554 0	28.856 8	16.660 7	52.118 4	49	29.923 5	97.954 5	89.385 8	22.131 6	70.145 8
25	46.501 9	94.682 6	97.287 8	0.989 6	53.511 3	50	13.240 9	96.647 7	97.252 2	17.563 9	56.035 0

3.3 银黄颗粒对金黄色葡萄球菌抑制作用的谱-效相关质量评价数学模型的建立

对样本中的 47 组 (1~47) 谱-效数据, 采用径向基核函数, 调节参数, 当 $\gamma=309.26$, $\sigma^2=3.98$ 时, 得到的数学模型具有很好的拟合与预测效果, 选择剩余的 3 组 (48~50) 数据进行模型验证, 计算值与实验值相对误差在 7% 以下, 平均相对误差在 5% 以下, 预测结果误差较小, 通过该模型可以达到输入银黄颗粒 HPLC 指纹图谱数据即可对其药效指标值-抑菌率进行准确预测的目的, 验证结果见表 3。

3.4 评判指标的确定

将银黄颗粒抑菌率小于 11% 的后 3 批样品设为 1 组, 其余样品设为 2 组, PLS-DA 分析结果如图 6-A 所示, 第 1 组样品 (圆形) 与第 2 组样品 (方

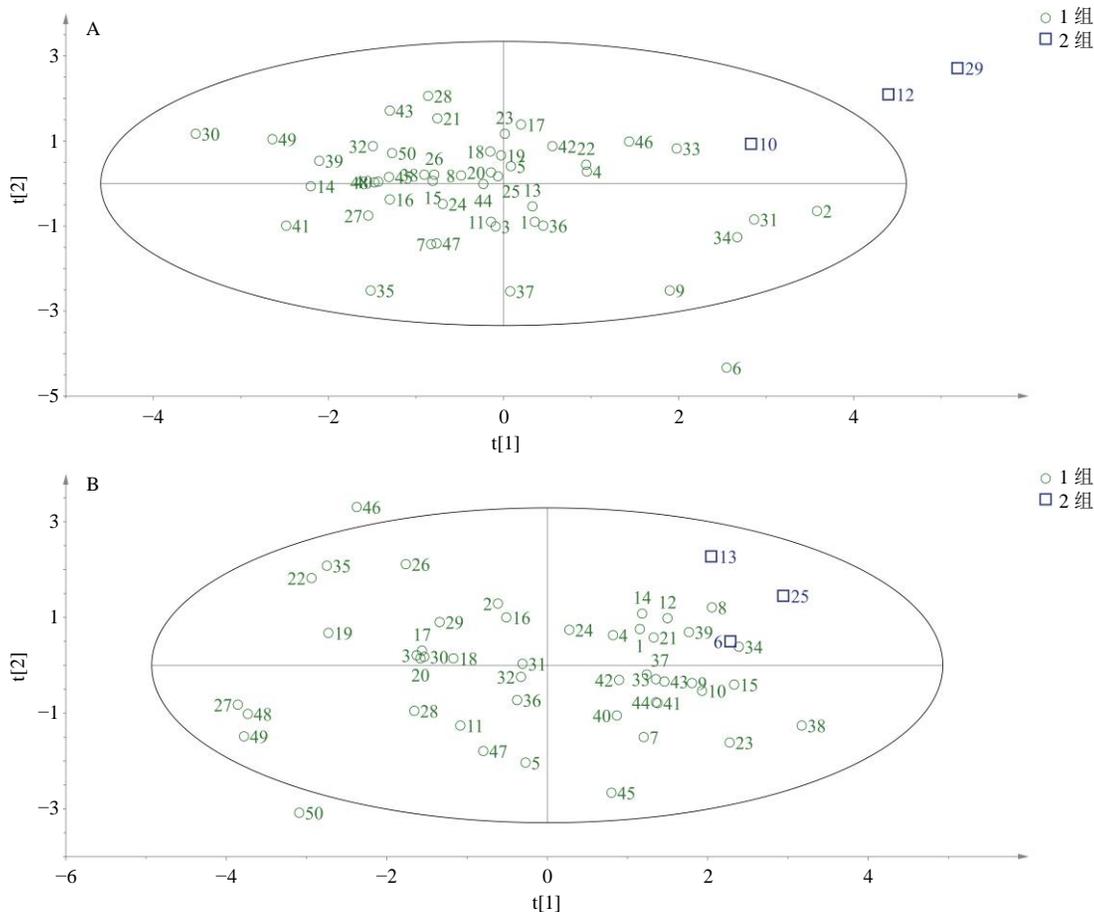
表 3 银黄颗粒抑菌谱-效相关数学模型盲法验证结果
Table 3 Predictive results of mathematical model in blind test of Yinhuang Granules

批号	实验值	计算值	相对误差/%	平均相对误差/%
48	28.057 7	26.361 4	6.045 7	4.290 2
49	23.087 7	24.474 0	6.004 5	
50	22.275 3	22.092 6	0.820 3	

形) 在得分图上可以完全分开。黄芩药材第 1 组样品 (抑菌率大于 43%, 圆形) 与第 2 组样品 (6、13、25 号, 方形) 在得分图上除 6 号样品可以完全分开。黄芩提取物第 1 组样品 (抑菌率大于 5.5%, 圆形) 与第 2 组样品 (13、37、25、28 号, 方形) 在得分图上除 13 号样品外可以完全分开, 如图 6-B、C 所示。金银花药材第 1 组样品 (抑菌率大于 11%, 圆形) 与第 2 组样品 (12、15、22、39、40 号, 方形) 在得分图上除第 15、22 号样品外可以分开。金银花提取物第 1 组样品 (抑菌率大于 37%, 圆形) 与第 2 组样品 (20、37、38、46 号, 方形) 在得分图上除 20、38 号样品外可以分开, 如图 6-D、E 所示。RPT 检验, 回归线与 y 轴的截距小于 0, 表明模型质量良好。

根据所建立的模型, 银黄颗粒抑菌率大于 11% 的样品评价为抑菌效果较好的样品。

黄芩药材抑菌率大于 43% 的样品评价为抑菌效果较 15 好的样品 (保证黄芩提取物 93.6% 的样品抑菌率大于 5.5%); 黄芩提取物抑菌率大于 5.5% 的样品评价 17 为抑菌效果较好的样品 (保证 91.3% 的银黄颗粒样品抑菌率大于 11%)。



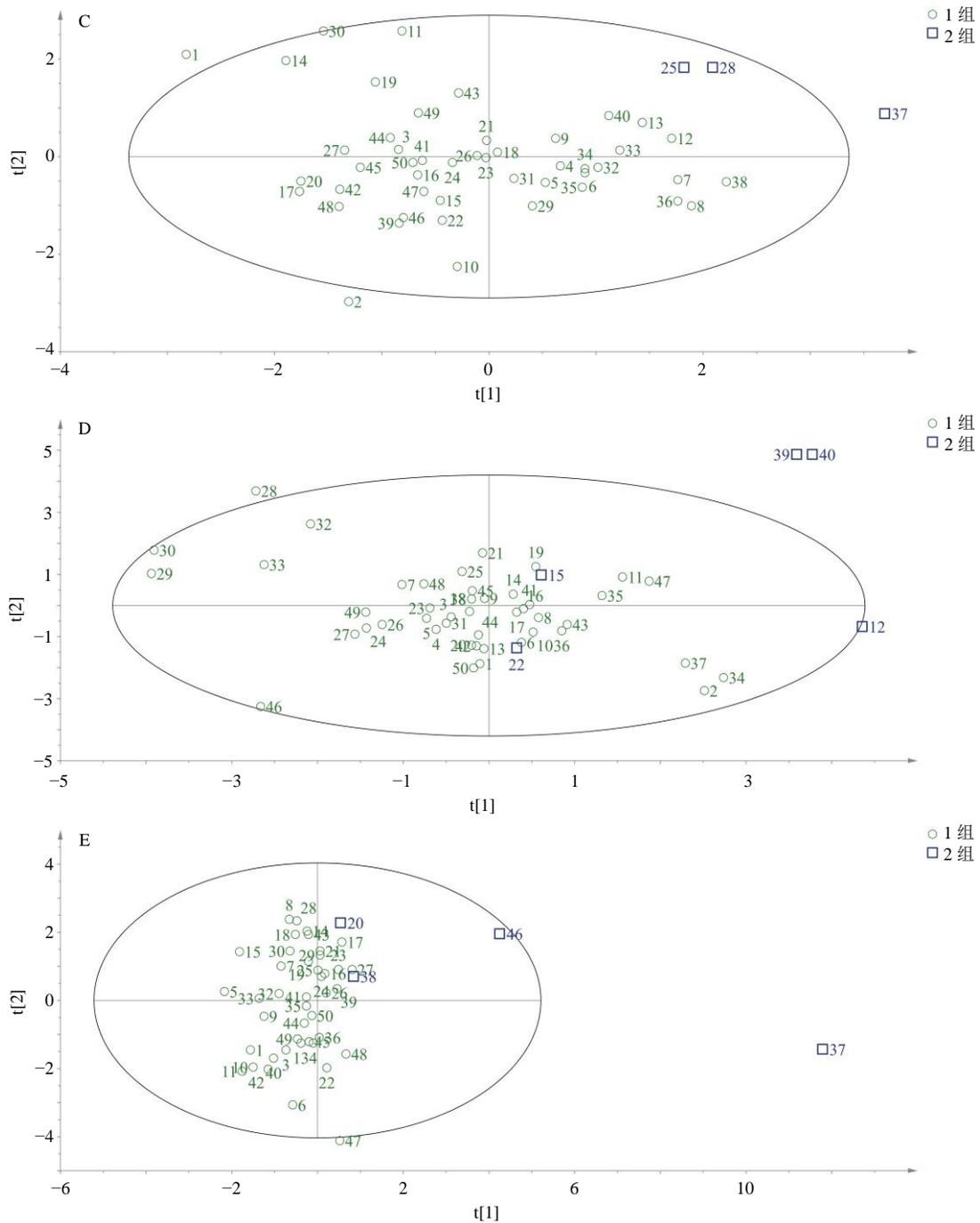


图 6 银黄颗粒 (A)、黄芩药材 (B)、黄芩提取物 (C)、金银花药材 (D)、金银花提取物 (E) 的 PLS-DA 模型图

Fig. 6 PLS-DA model diagrams of Yinhuang Granules (A), *Scutellariae Radix* (B), *Scutellaria Radix* extract (C), *Lonicerae Japonicae Flos* (D), and *Lonicerae japonica* extract (E)

金银花药材抑菌率大于 11% 的样品评价为抑菌效果较好的样品 (保证金银花提取物 89.4% 的样品抑菌率大于 37%), 金银花提取物抑菌率大于 37% 的样品评价为抑菌效果较好的样品 (保证 87% 的银黄颗粒样品抑菌率大于 11%)。

4 讨论

谱-效相关的质量评价方法能更好的实现对中

药复杂成分体的综合评价, 保证产品质量与药效的密切相关, 对实现中药产品的质量可控、临床有效提供更全面、更科学的评价标准。

要从源头控制制剂的质量, 必须建立药材、中间产物及制剂之间的联系。本研究通过黄芩药材、黄芩提取物、金银花药材、金银花提取物、银黄颗粒的谱-效数据, 采用 PLS-DA 和统计分析, 对中药

材-中间体-成方制剂之间的质量相关性进行比较,发现黄芩药材的抑菌率大于 43%、黄芩提取物的抑菌率大于 5.5%、金银花药材的抑菌率大于 11%、金银花提取物的抑菌率大于 37%,可以保证银黄颗粒 87% 的样品抑菌率大于 11% (优质样品)。按照上述方法选取药材、中间产物以及制剂,可以同时保证药材、中间产物与制剂的质量,实现药材、提取物和制剂的全产业链质量控制评价,保证产品质量与药效的密切相关。当然,中药是多成分、多靶点、多种成分协同作用的结果,运用药效评价药物质量虽然比单一几个化学成分的评价模式更具有科学合理性,但需要建立符合临床疗效的确定的、灵敏的、全面的药效指标是必不可少的。本研究建立的质量控制方法是中药质控领域的有益探索,评价药物药效的优劣,需要制定更多更科学更全面的指标,如何制定这个指标,将是下一步的研究目标。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [2] 王彩芳, 张楠, 黄龙, 等. HPLC 法测定不同厂家银黄颗粒中黄芩苷的含量 [J]. 医药论坛杂志, 2006, 27(24): 27-28.
- [3] 王彩芳, 黄龙, 程茜, 等. 高效液相色谱法测定不同厂家银黄颗粒中绿原酸的含量 [J]. 时珍国医国药, 2007, 18(5): 1143-1144.
- [4] 黄雄, 黄嫒, 王峻, 等. 银黄颗粒的 HPLC 特征图谱分析 [J]. 药物分析杂志, 2009, 29(8): 1320-1323.
- [5] 赵渤年, 于宗渊, 丁晓彦, 等. 黄芩质量评价谱-效相关模式的研究 [J]. 中草药, 2011, 42(2): 380-383.
- [6] 高燕, 赵渤年, 于宗渊, 等. 金银花抗流感病毒谱-效相关质量评价模式的研究 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(12): 3508-3511.
- [7] 吕婧, 高樱, 高燕, 等. 基于谱-效相关的银黄颗粒溯源检测分析研究 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(5): 2034-2039.
- [8] 朱梅芳, 唐宇, 郑琴, 等. 不同提取方式对连翘、荆芥、薄荷挥发油成分及抗菌活性的影响 [J]. 中草药, 2018, 49(12): 2845-2854.
- [9] 魏思敏, 唐志书, 李慧敏, 等. 山茱萸水提液银纳米颗粒的制备及其抑菌活性的研究 [J]. 中草药, 2019, 50(1): 52-58.
- [10] 高燕, 李珂, 刘青, 等. 黄芩抑菌谱-效相关质量评价系统的研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(4): 393-398.
- [11] 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.
- [12] 肖日传, 罗光明, 朱继孝, 等. 基于偏最小二乘法和多指标综合指数法的栀子根不同提取部位保肝作用评价 [J]. 中草药, 2017, 48(23): 4921-4927.
- [13] 崔丹丹, 曾令杰, 黄嘉玲, 等. 基于主成分聚类 and PLS 回归分析的穿心莲质量等级评价研究 [J]. 中草药, 2019, 50(13): 3200-3206.
- [14] 姚超, 辛华, 陆兔林, 等. 不同产地栀子的超高效液相色谱指纹图谱及模式识别研究 [J]. 中国药理学杂志, 2017, 52(1): 63-67.