

## 整合指纹图谱与多成分含量测定的酸枣仁汤质量评价研究

李佳涵<sup>1</sup>, 王慧<sup>2</sup>, 刘佳星<sup>1</sup>, 杜晨晖<sup>2\*</sup>, 闫艳<sup>1\*</sup>

1. 山西大学中医药现代研究中心, 山西太原 030006

2. 山西中医药大学 中药与食品工程学院, 山西太原 030619

**摘要:** 目的 利用 HPLC-DAD-ELSD 分析技术, 建立酸枣仁汤指纹图谱结合多成分含量测定方法, 为其质量控制提供参考。方法 采用 Phenomenex C<sub>18</sub> 色谱柱 (250 mm×4.6 mm, 5.0 μm), 以 0.1% 甲酸水溶液-乙腈为流动相进行梯度洗脱, 体积流量为 1.0 mL/min, 柱温 30 °C, 在 282 nm 和 335 nm 检测波长下, 分别以芒果苷和斯皮诺素为参照峰; ELSD 漂移管温度 105 °C, 载气体积流量 2.5 L/min 条件下, 以酸枣仁皂苷 A 为参照峰, 采用中药色谱指纹图谱相似度评价系统对 10 批自制酸枣仁汤进行相似度评价; 同时建立 13 个指标成分含量测定方法, 应用于市售产品及自制样品的质量评价。结果 10 批自制酸枣仁汤的平均出膏率为 21.57%, 在 282 nm 和 335 nm 分别标定了 5 个和 4 个共有峰, 相似度分别为 0.907~0.999、0.926~0.999; HPLC-ELSD 指纹图谱中标定了 4 个共有峰, 相似度为 0.946~0.999。13 种指标成分在各自的线性范围内线性关系良好 ( $r > 0.995$ ), 平均加样回收率为 93.69%, RSD 值平均为 2.04%。10 批不同剂型市售产品中新芒果苷、乌药碱、芒果苷、异芒果苷、甘草苷、斯皮诺素、阿魏酸、6'''-阿魏酰斯皮诺素、异甘草苷、知母皂苷 BII、酸枣仁皂苷 A、酸枣仁皂苷 B 和甘草酸的质量分数分别为 0.30~3.38、0.02~0.20、0.27~6.04、0.33~1.38、1.54~12.02、0.16~0.87、0.16~1.27、0.04~0.35、0.25~3.12、3.66~20.92、0.36~0.98、0.32~0.89、4.90~36.37 mg/g, 波动范围大。自制酸枣仁汤 13 种成分含量波动范围小。结论 建立了酸枣仁汤 HPLC-DAD-ELSD 指纹图谱与多成分含量测定相结合的质量评价方法, 方法准确、可靠, 为市售酸枣仁汤产品的质量控制和体内药动学研究提供参考。

**关键词:** 酸枣仁汤; 高效液相色谱法; 指纹图谱; 多成分含量测定; 质量评价; 新芒果苷; 乌药碱; 芒果苷; 异芒果苷; 甘草苷; 斯皮诺素; 阿魏酸; 6'''-阿魏酰斯皮诺素; 异甘草苷; 知母皂苷 BII; 酸枣仁皂苷 A; 酸枣仁皂苷 B; 甘草酸

中图分类号: R286.02 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2022)15-4698-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.15.013

## Quality evaluation of Suanzaoren Decoction by integrating fingerprint and quantitative analysis of multi-component

LI Jia-han<sup>1</sup>, WANG Hui<sup>2</sup>, LIU Jia-xing<sup>1</sup>, DU Chen-hui<sup>2</sup>, YAN Yan<sup>1</sup>

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

2. Institute of Pharmaceutical & Food Engineering, Shanxi University of Chinese Medicine, Taiyuan 030619, China

**Abstract: Objective** To develop the HPLC fingerprint combined with multi-component content determination method to comprehensively evaluate the quality of Suanzaoren Decoction (SZRD). **Methods** Chromatographic separation was operated at 30 °C on a Phenomenex C<sub>18</sub> (250 mm × 4.6 mm, 5 μm). The mobile phase consisted of 0.1% formic acid (A) and acetonitrile (B) for gradient elution, and the flow rate was set at 1.0 mL/min. Mangiferin and spinosin were chosen as reference peaks under detection wavelength of 282 nm and 335 nm, respectively. The drift tube of ELSD was set at 105 °C with the nebulizing gas flow rate of 2.5 L/min and jujuboside A as reference peak. Similarity evaluation system for chromatographic fingerprint of TCM was used to evaluate the similarity of 10 batches of SZRD, and a quantitative analysis method of SZRD was established by HPLC-DAD-ELSD and applied

收稿日期: 2022-02-01

基金项目: 山西省自然科学基金面上项目 (20210302123237); 山西省自然科学基金面上项目 (20210302123470); 山西省卫生健康委“十大普药”项目 (ZYCZL2020007); 山西中医药大学青年科学家培育项目 (2021PY-QN-07); 山西省科学技术厅-地产中药功效物质研究与利用山西省重点实验室项目 (201605D111004)

作者简介: 李佳涵, 硕士研究生, 研究方向为中药药效物质基础及复方质量评价。E-mail: 1530599693@qq.com

\*通信作者: 闫艳, 副教授, 博士, 研究方向为中药(复方)药效物质基础、体内过程及中药质量评价。

Tel: (0351)7018379 E-mail: yanyan520@sxu.edu.cn

杜晨晖, 教授, 博士, 研究方向为中药药效物质基础。Tel: (0351)3179982 E-mail: dch@sxtcm.edu.cn

to determine 10 batches of SZRD and 10 batches of SZRD commercial products. **Results** The average yield of 10 batches of SZRD's dry extract was 21.57%. Five and four common peaks were calibrated in HPLC-DAD fingerprint at 282 nm and 335 nm, with their similarity ranged from 0.907 to 0.999, from 0.926 to 0.999, respectively. Four common peaks were calibrated in HPLC-ELSD fingerprint, and the similarity ranged from 0.946 to 0.999. All the calibration curves showed good linearity with correlation coefficients ( $r$ ) no less than 0.9959, the average recovery was 93.69%, and the average RSD was 2.04%. The content of neomangiferin, coclaurine, mangiferin, isomangiferin, liquiritin, spinosin, ferulic acid, 6''-feruloylspinosin, isoliquiritin, timosaponin BII, jujuboside A, jujuboside B and glycyrrhizic acid in 10 SZRD commercial products in different dosage forms were 0.30—3.38, 0.02—0.20, 0.27—6.04, 0.33—1.38, 1.54—12.02, 0.16—0.87, 0.16—1.27, 0.04—0.35, 0.25—3.12, 3.66—20.92, 0.36—0.98, 0.32—0.89, 4.90—36.37 mg/g, respectively. **Conclusion** The results indicated that the new approach was applicable in the routine analysis and quality control of SZRD products. The study might provide a basis for quality control of SZRD, and further pharmacokinetic study of SZRD *in vivo*.

**Key words:** Suanzaoren Decoction; high-performance liquid chromatography; fingerprint; multi-component content determination; quality evaluation; neomangiferin; coclaurine; mangiferin; isomangiferin; liquiritin; spinosin; ferulic acid; 6''-feruloylspinosin; isoliquiritin; timosaponin BII; jujuboside A; jujuboside B; glycyrrhizic acid

酸枣仁汤 (Suanzaoren Decoction) 始载于东汉末年张仲景所著《伤寒杂病论》:“酸枣二升、甘草一两、知母二两、茯苓二两、川芎二两”,“虚劳虚烦不得眠,酸枣汤主之”<sup>[1]</sup>。方中重用酸枣仁,以其性味甘平,入心肝经,养血补肝,宁心安神,为君药;茯苓宁心安神,知母滋阴清热,为臣药,以助君药安神除烦之效;佐以川芎调畅气机,疏达肝气,与君药相配,酸收辛散并用,相反相成,具有养血调肝之妙;甘草生用,和中缓急,为使药。诸药相伍,共奏养血安神,清热除烦之功<sup>[2-3]</sup>。酸枣仁汤临床经典用途为肝血不足、虚烦不眠证。随着后世医家的灵活加减演变,该方临床多应用于治疗睡眠障碍、焦虑症和抑郁症等疾病<sup>[4-6]</sup>。

药理研究表明酸枣仁汤能够抑制正常小鼠的自主活动,并显著延长阈上剂量戊巴比妥钠诱导的睡眠时间,具有镇静催眠的作用<sup>[7]</sup>;能够增加生理状态下大鼠进入高架十字迷宫中开臂的次数,起到抗焦虑的作用<sup>[8]</sup>;具有显著回调抑郁模型大鼠的新奇摄食时间等的抗抑郁作用<sup>[9]</sup>;对睡眠剥夺大鼠的学习记忆能力有改善作用<sup>[10]</sup>。

中药药效作用的发挥有赖于其所含的化学成分,且化学成分含量的高低和稳定性直接影响了其药效作用的强弱。酸枣仁汤市售产品剂型种类繁多,如锭剂、颗粒剂、浓缩散剂和合剂等。课题组前期采用超高效液相色谱-四极杆-飞行时间质谱定性分析了酸枣仁汤颗粒的化学成分<sup>[11]</sup>,主要为黄酮类、三萜类、苯酚类、甾体皂苷类、生物碱类和有机酚酸类等,可见其化学组成十分复杂。何博赛课题组采用 HPLC-DAD-ELSD 和 HPLC-DAD 方法分别对实验室自制酸枣仁汤口服液中 13 个成分及自制酸枣仁汤颗粒中 11 个成分进行了测定<sup>[12-13]</sup>。鉴于中药

组成的多样性及其发挥药效多靶点和多途径性的特点,指纹图谱与多成分含量测定相结合的整体质控模式,可以实现从宏观全息成分到微观指标成分对中药方剂的全面质量分析<sup>[14-15]</sup>,可为评价不同市售剂型酸枣仁汤的质量提供一种更为全面的方法。

本研究整合指纹图谱与多成分含量测定对酸枣仁汤进行质量评价。首先,建立 10 批不同来源中药材组成的自制酸枣仁汤的 HPLC-DAD-ELSD 指纹图谱,并采用 2012 版中药色谱指纹图谱相似度软件进行相似度评价;其次,建立同时测定酸枣仁、川芎、知母和甘草中共 13 种指标成分含量的方法,并应用于 10 批自制酸枣仁汤和 10 批市售不同剂型的质量评价。研究结果将为酸枣仁汤药动学和药效学实验提供稳定可控的物质基础,为经典名方酸枣仁汤的整体质量控制与评价提供参考。

## 1 仪器与材料

### 1.1 仪器

Waters e 2695 型高效液相色谱仪,包括四元泵、柱温箱、自动进样器、DAD 检测器和 Empower 工作站,美国 Waters 公司;蒸发光散射检测器 ELSD 6000,美国奥泰 Alltech 公司;WSK-A 型空气发生器,天津市津分分析仪器制造有限公司;CP214 型万分之一电子天平,奥豪斯有限公司;KQ5200E 型超声波清洗器,昆山市超声仪器有限公司;Heal Force 13R 型高速冷冻离心机,上海力申科学仪器有限公司;LGJ-10C 型冷冻干燥机,四环福瑞科仪科技发展有限公司;MD-JY30Q3-401 型煎药壶,美的生活电器制造有限公司。

### 1.2 材料

试剂:色谱级甲醇、乙腈,赛默飞世尔科技(中国)有限公司;屈臣氏饮用水,广州屈臣氏食品饮

料有限公司, 其他试剂均为分析纯。

对照品乌药碱(批号 HR21517W4)、斯皮诺素(批号 72063-39-9)、6'-阿魏酰斯皮诺素(批号 HF173829198)、酸枣仁皂苷 A(批号 20160315)、酸枣仁皂苷 B(批号 PS010872)、新芒果苷(批号 HR15511Z2)、芒果苷(批号 HR1469S2)、异芒果苷(批号 HR10037W4)、知母皂苷 BII(批号 HR16522S1)、阿魏酸(批号 HR15328S1)、甘草苷(批号 HR4919S1)、异甘草苷(批号 H15423S1)和甘草酸(批号 5744)均购自宝鸡市辰光生物科技有限公司, 质量分数均>98%。

处方中各药材饮片产地信息见表 1, 经山西中医药大学杜晨晖教授鉴定酸枣仁为鼠李科植物酸枣 *Ziziphus jujuba* Mill. var. *spinosa* (Bunge) Hu ex H. F. Chou 的干燥成熟种子; 茯苓为多孔菌科真菌茯苓 *Poria cocos* (Schw.) Wolf 的干燥菌核; 川芎为伞形科植物川芎 *Ligusticum chuanxiong* Hort. 的干燥根茎; 甘草为豆科植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. 的干燥根及根茎; 知母为百合科植物知母 *Anemarrhena asphodeloides* Bge. 的干燥根茎。酸枣仁汤各种制剂分别购自中国大陆、中国香港、中国台湾和日本, 各制剂生产厂家及批号信息见表 2。

表 1 饮片来源及批号信息

Table 1 Origin and batch information of decoction pieces

饮片	产地	批号	饮片	产地	批号	饮片	产地	批号	饮片	产地	批号
茯苓	安徽岳西	2020120011	甘草	内蒙古阿拉善左旗	201202	知母	河北安国	2020110451	川芎	四川眉山	200113005
	安徽安庆	210501		内蒙古鄂尔多斯	21060125		河北安国	2105001		四川彭州	200713005
	安徽滁州	210202		内蒙古呼和浩特	20120073		山西朔州	21010122		四川成都	21060222
	安徽亳州	201301		甘肃陇西	210401		河北安国	210401		四川成都	201101
	安徽安庆	21060122		河北安国	272200401		山西太原	21010121		河北安国	247210402
	安徽岳西	20150122		内蒙古鄂尔多斯	201230					河北邯郸	201911015

表 2 酸枣仁汤市售制剂的基本信息

Table 2 General information of 10 different Suanzaoren Decoction commercial products

剂型	产品名	厂家	代号	生产批号
颗粒剂	酸枣仁汤颗粒剂	香港培力农本方有限公司	NBF	A190008220
	酸枣仁汤浓缩颗粒	台湾庄松荣制药厂股份有限公司	ZSR	EG634903
	酸枣仁汤颗粒剂	余仁生香港有限公司	YRS	OPM1012
	酸枣仁汤颗粒剂	日本津村株式会社	JC	RB8201
	酸枣仁汤浓缩颗粒	日本三和生薬株式会社	SH-G	ZIZ03
	酸枣仁汤浓缩颗粒	台湾顺天堂药厂股份有限公司	STT-G	19061133
散剂	酸枣仁汤浓缩散	台湾胜昌制药厂股份有限公司	SC	CP5614030
锭剂	酸枣仁汤锭剂	日本三和生薬株式会社	SH-P	ZDZ02
	酸枣仁汤浓缩锭剂	台湾顺天堂药厂股份有限公司	STT-P	19070534
合剂	酸枣仁汤合剂	安徽安科余良卿药业有限公司	YLQ	20190604

## 2 方法与结果

### 2.1 酸枣仁汤的制备

参照第 5 版《方剂学》教材, 将酸枣仁、知母、茯苓、川芎、甘草按 18:10:10:5:3 的比例称取药材, 精密称定, 加 10 倍量饮用水, 浸泡 30 min, 武火煎煮至沸, 换文火煎煮保持微沸 30 min, 8 层纱布趁热滤过。药渣加 8 倍量水, 文火微沸 20 min, 8 层纱布滤过, 合并 2 次滤液, 减压浓缩至 1 g/mL (生药量计), 在压力 10 Pa, -60 °C 下冷冻干燥成冻

干粉。

10 批自制酸枣仁汤根据药材产地随机组合见表 3, 均采用上述方法提取, 制成冻干粉。编号分别为 S1~S10, 冻干粉得率依次为 21.79%、20.83%、22.14%、21.58%、21.66%、19.98%、20.37%、23.90%、21.87%、21.57%。

按上述方法及比例制备缺各药味阴性样品。

### 2.2 溶液的制备

2.2.1 对照品溶液的制备 取对照品适量, 精密称

表3 10批酸枣仁汤饮片组合信息

Table 3 Information of 10 batches of Suanzaoren Decoction

汤编号	饮片组合				
	酸枣仁	知母	茯苓	川芎	甘草
S1	2103003	21010121	2020120011	200113005	21060125
S2	20191201	2105001	210501	200113005	20120073
S3	201907	21010122	20150122	21060222	210401
S4	201911015	21010121	210202	201101	21060125
S5	2103003	210401	201301	247210402	20120073
S6	20191201	2020110451	2020120011	200713005	201202
S7	201907	2020110451	210501	200713005	201202
S8	2103003	2105001	210202	247210402	272200401
S9	201911015	210401	201301	201101	201230
S10	201911015	21010122	21060122	21060222	210401

定,加70%甲醇分别制成含新芒果苷2 mg/mL、乌药碱1 mg/mL、芒果苷1 mg/mL、异芒果苷1 mg/mL、甘草苷1 mg/mL、斯皮诺素1 mg/mL、阿魏酸1 mg/mL、6'''-阿魏酰斯皮诺素1 mg/mL、异甘草苷1 mg/mL、知母皂苷BII 2 mg/mL、酸枣仁皂苷A 1 mg/mL、酸枣仁皂苷B 1 mg/mL、甘草酸2 mg/mL的单一对照品储备液;分别吸取以上13种对照品储备液适量,加70%甲醇制成不同质量浓度的混合对照品溶液。

**2.2.2 供试品溶液的制备** 取酸枣仁汤冻干粉约0.3 g(按生药量计1.5 g),精密称定,置具塞锥形瓶中,精密加入70%甲醇40 mL,密塞,称定质量,超声处理30 min,放冷,再称定质量,用70%甲醇补足减失的质量,摇匀,滤过,取续滤液,即得酸枣仁汤供试品溶液。

酸枣仁汤散剂、颗粒剂、锭剂约0.5 g,精密称定,置具塞锥形瓶中,精密加入70%甲醇40 mL,密塞,称定质量,超声处理30 min,放冷,再称定质量,用70%甲醇补足减失的质量,摇匀,滤过,取续滤液,即得酸枣仁汤散剂、颗粒剂、锭剂供试品溶液。

精密量取酸枣仁汤合剂3 mL,置具塞锥形瓶中,精密加入70%甲醇40 mL,密塞,称定质量,超声处理30 min,放冷,再称定质量,用70%甲醇补足减失的质量,摇匀,滤过,取续滤液,即得酸枣仁汤合剂供试品溶液。

**2.2.3 阴性样品溶液的制备** 取“2.1”项下的阴性样品,按“2.2.2”项下方法分别制备缺酸枣仁阴性、

缺知母阴性、缺川芎阴性、缺甘草阴性样品溶液。

**2.3 色谱条件**

色谱柱为Phenomenex Luna C<sub>18</sub>柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相为0.1%甲酸水溶液-乙腈;梯度洗脱条件:0~11 min, 8.0%~16.7%乙腈;11~12 min, 16.7%乙腈;12~13 min, 16.7%~17.0%乙腈;13~15 min, 17.0%~18.2%乙腈;15~16 min, 18.2%乙腈;16~28 min, 18.2%~26.0%乙腈;28~32 min, 26.0%~28.0%乙腈;32~36 min, 28.0%~31.0%乙腈;36~37 min, 31.0%~42.0%乙腈;37~39 min, 42.0%乙腈;39~46 min, 42.0%~44.0%乙腈;46~55 min, 44.0%~100.0%乙腈;55~65 min, 100%乙腈;体积流量1 mL/min;柱温30 ℃;进样体积10 μL;紫外检测波长为282、335 nm;ELSD参数:漂移管设定温度105 ℃、空气体积流量为2.5 L/min。样品中13种待测成分在以上色谱条件下分离度良好,见图1~3。

**2.4 酸枣仁汤指纹图谱的建立**

**2.4.1 精密度考察** 取同一批次的酸枣仁汤冻干粉(S5),按“2.2.2”项下方法制备成供试品溶液,按“2.3”项下色谱条件进行测定,连续进样6次,记录各共有峰的保留时间和峰面积。结果表明,HPLC-DAD 282、335 nm及HPLC-ELSD指纹谱图中,样品各共有峰的相对保留时间及相对峰面积的RSD值

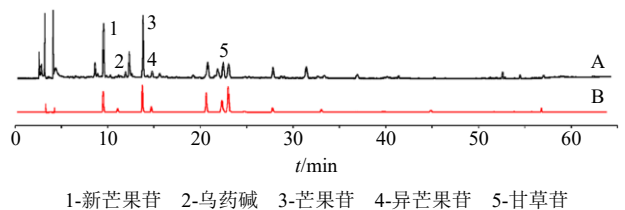


图1 酸枣仁汤(A)及混合对照品溶液(B)在282 nm下HPLC-DAD色谱图

Fig. 1 HPLC-DAD chromatographs of Suanzaoren Decoction (A) and mixed reference substances (B) at 282 nm

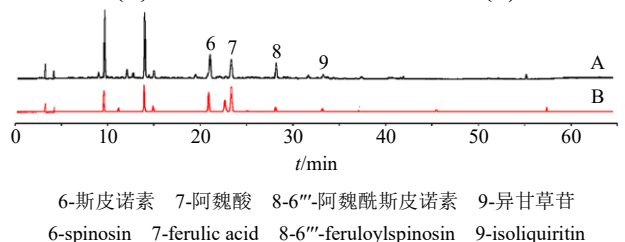
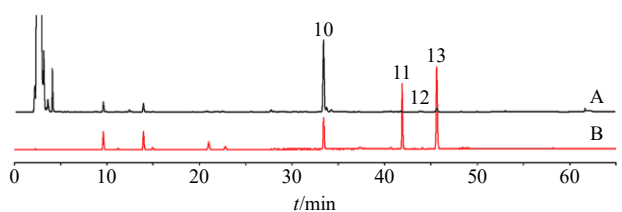


图2 酸枣仁汤(A)及混合对照品溶液(B)在335 nm下HPLC-DAD色谱图

Fig. 2 HPLC-DAD chromatographs of Suanzaoren Decoction (A) and mixed reference substances (B) at 335 nm



10-知母皂苷 BII 11-酸枣仁皂苷 A 12-酸枣仁皂苷 B 13-甘草酸  
10-timosaponin BII 11-jujuboside A 12-jujuboside B 13-glycyrrhizic acid

图 3 酸枣仁汤 (A) 及混合对照品溶液 (B) 的 HPLC-ELSD 色谱图

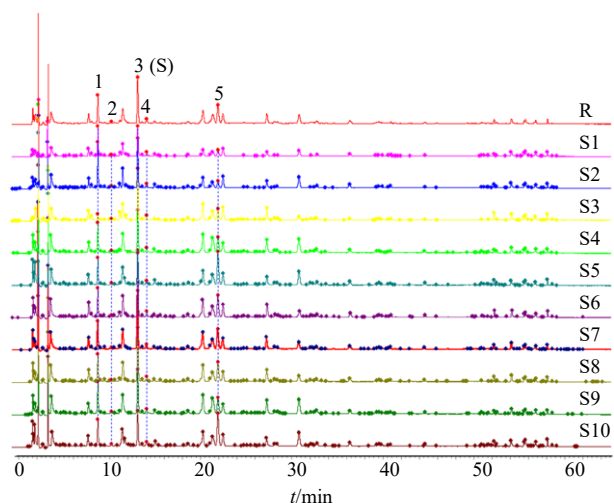
Fig. 3 HPLC-ELSD chromatographs of Suanzaoren Decoction (A) and mixed reference substances (B)

均小于 3.0%，表明仪器精密度良好。

**2.4.2 稳定性考察** 取同一批次的酸枣仁汤冻干粉 (S5)，按“2.2.2”项下方法制备成供试品溶液，分别于室温放置 0、3、6、9、18、30 h 后，按“2.3”项下色谱条件进样分析，记录各共有峰的保留时间和峰面积。结果显示，同一样品室温放置 30 h 内 HPLC-DAD 282、335 nm 及 HPLC-ELSD 指纹谱图中，样品各共有峰的相对保留时间及相对峰面积的 RSD 值均小于 3.0%，表明供试品溶液在室温条件下 30 h 内稳定性良好。

**2.4.3 重复性考察** 取同一批次的酸枣仁汤冻干粉 (S5)，分别按“2.2.2”项下方法制备成 6 份供试品溶液，按“2.3”项下色谱条件进样分析，记录各共有峰的保留时间和峰面积。结果显示，HPLC-DAD 282、335 nm 及 HPLC-ELSD 指纹谱图中，样品各共有峰的相对保留时间及相对峰面积的 RSD 值均小于 3.0%，表明该提取方法的重复性良好。

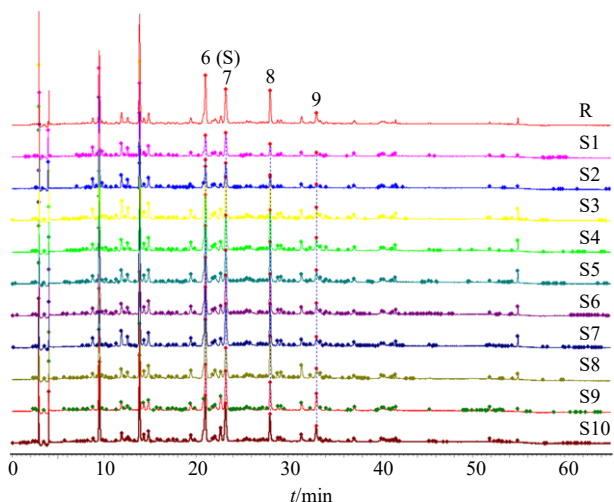
**2.4.4 指纹图谱的建立及相似度分析** 取“2.1”项下方法提取的 10 批酸枣仁汤，按“2.2.2”项下的方法进行制备，按“2.3”项下测定方法分析供试品溶液，并记录生成的 HPLC-DAD-ELSD 色谱图。采用“中药色谱指纹图谱相似度评价系统 (2012 年版)”对上述图谱进行处理分析。以色谱图 S1 为参照图谱，采用中位数法，时间窗宽度为 0.1，对 10 批酸枣仁汤的指纹图谱进行拟合生成对照图谱 (R)，根据峰面积的稳定性和分离度共标定了 13 个共有峰。在 HPLC-DAD 282 nm 指纹图谱中标定 5 个共有峰，其中以芒果苷峰作为参比峰 (S 峰)，见图 4；HPLC-DAD 335 nm 指纹图谱中标定 4 个共有峰，选择斯皮诺素峰作为参比峰 (S 峰)，见图 5；HPLC-ELSD 指纹图谱中标定 4 个共有峰，以酸枣仁皂苷 A 峰作为参比峰 (S 峰)，见图 6。10 批酸枣仁汤的指纹图



1-新芒果苷 2-乌药碱 3-芒果苷 (S) 4-异芒果苷 5-甘草苷  
1-neomangiferin 2-coclaurine 3-mangiferin (S) 4-isomangiferin 5-liquiritin

图 4 10 批酸枣仁汤 HPLC-DAD 282 nm 指纹图谱 (S1~S10) 及对照指纹图谱 (R)

Fig. 4 HPLC-DAD fingerprint of 10 batches of Suanzaoren Decoction (S1—S10) and its reference fingerprint (R) at 282 nm



6-斯皮诺素 (S) 7-阿魏酸 8-6''-阿魏酰斯皮诺素 9-异甘草苷  
6-spinosin (S) 7-ferulic acid 8-6''-feruloylspinosin 9-isoliquiritin

图 5 10 批酸枣仁汤 HPLC-DAD 335 nm 指纹图谱 (S1~S10) 及对照指纹图谱 (R)

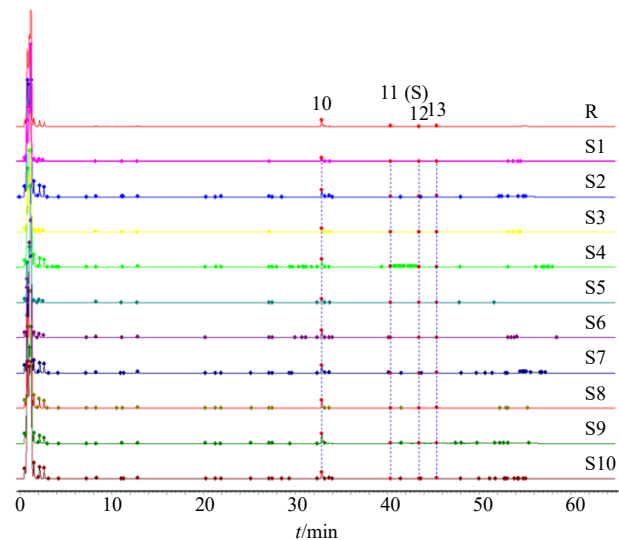
Fig. 5 HPLC-DAD fingerprint of 10 batches of Suanzaoren Decoction (S1—S10) and its reference fingerprint (R) at 335 nm

谱与对照指纹图谱自动匹配，282 nm 下相似度为 0.907~0.999，335 nm 下相似度为 0.926~0.999，ELSD 下相似度为 0.946~0.999。

**2.5 多成分含量测定**

**2.5.1 专属性考察** 分别取“2.2.2”项下制备的酸枣仁汤供试品溶液、系列质量浓度的混合对照品溶

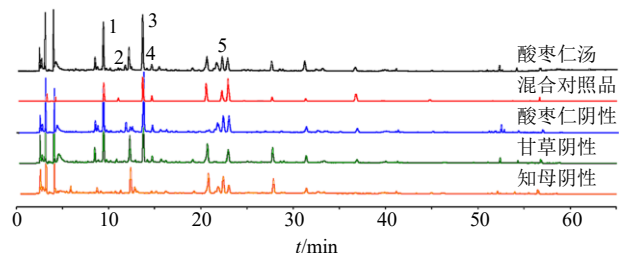
液及缺各药味阴性溶液,按“2.3”项下方法进样测定,结果如图7~9所示,各指标成分与其相邻成分之间的分离度>1.5,各药味阴性样品溶液色谱图在待测成分出峰位置无干扰,表明该方法下13种待测成分专属性良好。



10-知母皂苷 BII 11-酸枣仁皂苷 A(S) 12-酸枣仁皂苷 B 13-甘草酸  
10-timosaponin BII 11-jujuboside A (S) 12-jujuboside B 13-glycyrrhizic acid

图6 10批酸枣仁汤 HPLC-ELSD 指纹图谱(S1~S10)及对照指纹图谱(R)

Fig. 6 HPLC-ELSD fingerprint of 10 batches of Suanzaoren Decoction (S1—S10) and its reference fingerprint (R)

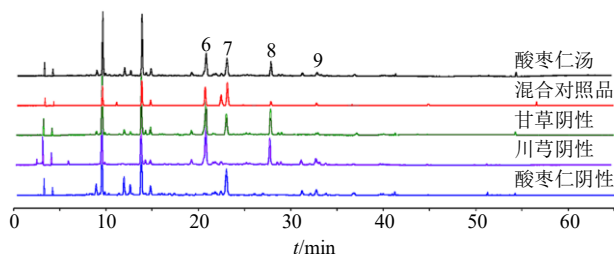


1-新芒果苷 2-乌药碱 3-芒果苷 4-异芒果苷 5-甘草苷  
1-neomangiferin 2-coclaurine 3-mangiferin 4-isomangiferin 5-liquiritin

图7 酸枣仁汤与各单味药阴性样品 HPLC-DAD 282 nm 图谱

Fig. 7 HPLC-DAD 282 nm chromatographs of Suanzaoren Decoction and negative samples at 282 nm

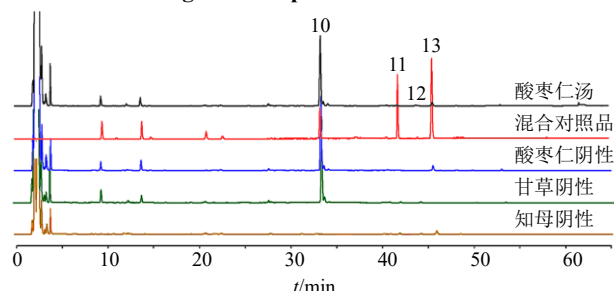
**2.5.2 线性关系考察** 将“2.2.1”项下制成的6个质量浓度的混合对照品溶液,按照“2.3”项下色谱条件依次进样测定,并记录13种成分的峰面积。其中知母皂苷BII、酸枣仁皂苷A、酸枣仁皂苷B及甘草酸以质量浓度的对数为横坐标(X),指标成分峰面积的对数为纵坐标(Y)进行线性回归,分别绘制标准曲线并得到相关系数和线性范围;其它成分



6-斯皮诺素 7-阿魏酸 8-6'''-阿魏酰斯皮诺素 9-异甘草苷  
6-spinosin 7-ferulic acid 8-6'''-feruloylspinosin 9-isoliquiritin

图8 酸枣仁汤与各单味药阴性样品 HPLC-DAD 335 nm 图谱

Fig. 8 HPLC-DAD 335 nm chromatographs of Suanzaoren Decoction and negative samples at 335 nm



10-知母皂苷 BII 11-酸枣仁皂苷 A 12-酸枣仁皂苷 B 13-甘草酸  
10-timosaponin BII 11-jujuboside A 12-jujuboside B 13-glycyrrhizic acid

图9 酸枣仁汤与各单味药阴性样品 HPLC-ELSD 图谱

Fig. 9 HPLC-ELSD chromatographs of Suanzaoren Decoction and negative samples

以质量浓度为横坐标(X),以峰面积为纵坐标(Y)进行线性回归,分别绘制标准曲线并得到相关系数和线性范围。按信噪比为3计算13种指标成分的检测限,按信噪比为10计算13种指标成分的定量限,结果见表4。13种指标成分在各自质量浓度范围内线性关系均良好。

**2.5.3 精密度考察** 精密吸取同一混合对照品溶液10 μL,按“2.3”项下色谱条件连续进样6次,记录6次进样中13种指标成分的峰面积,计算峰面积RSD值,为日内精密度;第2、3天吸取同一混合对照品溶液10 μL,按相同条件进样分析,每天连续进样3次,计算13种指标成分的峰面积RSD值,为日间精密度。结果(表5)表明,13种成分日内、日间精密度RSD值均小于3%,仪器精密度良好。

**2.5.4 稳定性考察** 取酸枣仁汤冻干粉(S6)约0.2 g,按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液,于室温下放置0、3、6、9、18、30h后,按“2.3”项下色谱条件进样分析,提取其在282、335 nm下的色谱图,记录13种成分在测定波长下的峰面积,并用外标法计算各成分含量,计算RSD值,结果见表5。结

表4 13种成分的回归方程、相关系数、线性范围、检测限和定量限

Table 4 Regression equations, LOD and LOQ of 13 compounds

指标成分	回归方程	<i>r</i>	线性范围/( $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )	检测限/( $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )	定量限/( $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )
新芒果苷	$Y=6\,965.4X+49.131$	1.000 0	0.80~64.00	0.25	0.80
芒果苷	$Y=11\,189X-2\,969.6$	0.999 9	1.00~80.00	0.30	1.00
乌药碱	$Y=5\,800.3X+2\,719.5$	0.995 9	0.50~10.00	0.10	0.50
异芒果苷	$Y=8\,974.1X+1\,206.6$	0.999 7	1.25~25.00	0.25	1.25
甘草苷	$Y=16\,067X-1\,068.3$	0.999 9	0.40~24.00	0.15	0.40
斯皮诺素	$Y=22\,593X+17.87$	0.999 8	0.65~52.00	0.20	0.65
阿魏酸	$Y=43\,771X-6577$	0.999 9	1.50~30.00	0.10	0.30
6"-阿魏酰斯皮诺素	$Y=26\,113X-1\,852.7$	0.999 9	0.625~12.50	0.04	0.12
异甘草苷	$Y=29\,926X-1\,036.8$	0.999 9	0.60~12.00	0.04	0.12
知母皂苷 BII	$Y=1.64X+4.79$	0.998 0	28.80~288.00	3.00	15.00
酸枣仁皂苷 A	$Y=1.73X+5.06$	0.999 5	10.00~100.00	3.50	7.00
酸枣仁皂苷 B	$Y=1.50X+5.29$	0.999 5	8.00~80.00	5.00	8.00
甘草酸	$Y=1.69X+5.46$	0.999 9	15.00~150.00	7.50	15.00

表5 13种成分的精密度、稳定性、重复性和准确度

Table 5 Precision, stability, repeatability and accuracy of 13 compounds

指标成分	精密度 RSD/%		稳定性 RSD/%	重复性		加样回收率	
	日内 ( <i>n</i> =6)	日间 ( <i>n</i> =3)		平均值/( $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$ )	RSD/%	平均值/%	RSD/%
新芒果苷	0.08	1.43	1.67	3.474±0.003	0.45	91.86	2.02
乌药碱	0.43	0.51	2.56	0.195±0.001	1.80	98.87	1.68
芒果苷	0.43	0.90	1.81	4.560±0.009	0.89	98.24	2.32
异芒果苷	0.29	1.22	1.59	0.538±0.002	1.62	89.91	2.11
甘草苷	0.21	1.70	2.77	5.713±0.003	0.84	84.64	2.49
斯皮诺素	0.53	1.59	2.72	0.836±0.003	0.77	102.72	2.98
阿魏酸	1.21	1.57	2.25	1.083±0.003	2.62	105.45	2.22
6"-阿魏酰斯皮诺素	0.64	1.17	2.10	0.386±0.002	1.33	86.54	2.24
异甘草苷	0.78	1.32	2.45	0.438±0.000	1.07	88.79	2.68
知母皂苷 BII	1.66	2.94	1.74	21.390±0.122	2.15	93.57	0.92
酸枣仁皂苷 A	0.65	1.26	2.99	0.575±0.004	1.40	91.25	1.61
酸枣仁皂苷 B	0.81	1.15	2.79	0.538±0.004	1.79	95.79	2.85
甘草酸	0.50	1.67	2.12	13.057±0.019	2.19	90.29	0.34

果表明, 13种成分含量的RSD值小于3%, 供试品溶液在30 h内稳定性良好。

**2.5.5 重复性考察** 取同一批次酸枣仁汤冻干粉(S6)6份, 每份约0.2 g。按照“2.2.2”项下方法制成6份供试品溶液, 按“2.3”项下色谱条件分别进样分析, 提取其在282、335 nm下的色谱图, 记录13种指标成分在测定波长下的峰面积, 并用外标法计算各成分含量, 计算RSD值, 得6份供试品各成分含量重复性结果, 结果见表5。结果表明, 6份供

试品溶液中13种成分含量的RSD值小于3%, 提取方法的精密度良好。

**2.5.6 加样回收率考察** 取同一批次已测定13种指标成分含量的酸枣仁汤冻干粉(S6)6份, 每份0.1 g, 精密称定, 分别加入具塞锥形瓶中, 精密加入1 mL混合对照品溶液(与样品中13种指标成分相同含量的混合对照品溶液), 按“2.2.2”项下的方法制成供试品溶液, 按“2.3”项下的色谱条件分别进样测试, 计算6份供试品平均加样回收率及RSD

值, 结果见表 5。6 份供试品中 13 种指标成分的平均回收率分别在其限度范围内, RSD 值均小于 3%, 表明提取方法的准确度良好。

**2.5.7 样品测定** 取 10 批自制酸枣仁汤冻干粉及 10 批不同剂型的市售酸枣仁汤制剂按照“2.2.2”项下方法分别进行制备, 取供试品溶液各 10  $\mu$ L 注入液相色谱仪, 按“2.3”项下色谱条件于 282 nm 下测定新芒果苷、乌药碱、芒果苷、异芒果苷和甘草苷, 335 nm 下测定斯皮诺素、阿魏酸、6'''-阿魏酰斯皮诺素和异甘草苷, 在 ELSD 下测定知母皂苷 BII、酸枣仁皂苷 A、酸枣仁皂苷 B 和甘草酸, 样品含量测定结果见表 6。不同厂家酸枣仁汤散剂和细

粒剂中酸枣仁指标成分斯皮诺素 0.155~0.871 mg/g, 酸枣仁皂苷 A 0.361~0.979 mg/g; 知母中知母皂苷 BII 3.658~20.924 mg/g, 芒果苷 0.270~6.041 mg/g; 甘草中甘草苷 1.538~12.023 mg/g, 甘草酸 4.896~36.365 mg/g; 川芎中阿魏酸 0.160~1.269 mg/g。而实验室自制 10 批酸枣仁汤中 13 种成分含量波动范围较小, 制备工艺稳定。

**2.5.8 多元统计分析** 10 批不同厂家及自制酸枣仁汤以 13 种指标成分含量制成数据矩阵导入联川生物云平台进行层次聚类分析 (hierarchical cluster analysis, HCA)。由图 10 可知, 酸枣仁汤中 13 个指标成分含量在 4 种不同剂型和 8 个不同品牌的市

表 6 不同品牌酸枣仁汤制剂及自制酸枣仁汤中 13 种成分的含量

Table 6 Contents of 13 compounds in Suanzaoren Decoction from different brands and Suanzaoren Decoction made in laboratory

剂型	样品	质量分数*/(mg·g <sup>-1</sup> )						
		新芒果苷	乌药碱	芒果苷	异芒果苷	甘草苷	斯皮诺素	阿魏酸
颗粒剂	NBF	0.733±0.008	0.195±0.003	1.704±0.015	0.515±0.014	3.491±0.046	0.871±0.012	0.712±0.007
	YRS	1.971±0.005	0.044±0.001	0.511±0.025	0.434±0.011	3.676±0.078	0.641±0.013	0.530±0.012
	ZSR	1.767±0.008	0.136±0.000	6.041±0.082	1.376±0.010	6.373±0.032	0.661±0.013	1.269±0.009
	JC	0.339±0.009	0.139±0.002	3.081±0.033	0.489±0.019	6.723±0.180	0.476±0.006	0.603±0.009
	SH-G	1.447±0.022	0.070±0.001	1.509±0.025	0.333±0.007	10.206±0.199	0.426±0.009	0.605±0.011
	STT-G	1.576±0.028	0.026±0.001	1.439±0.011	0.474±0.012	12.023±0.174	0.155±0.004	0.595±0.012
散剂	SC	3.376±0.065	0.052±0.001	1.515±0.025	0.454±0.008	2.951±0.007	0.462±0.008	0.525±0.008
锭剂	SH-P	1.692±0.033	0.047±0.001	1.302±0.028	0.377±0.006	10.681±0.212	0.582±0.008	0.733±0.015
	STT-P	1.494±0.032	0.028±0.001	1.503±0.039	0.579±0.010	11.650±0.280	0.157±0.003	0.698±0.012
合剂	YLQ	0.296±0.008	0.022±0.000	0.270±0.012	0.366±0.010	1.538±0.024	0.269±0.002	0.160±0.005
自制酸枣仁汤		4.165±0.385	0.380±0.056	5.247±0.919	0.682±0.065	6.264±0.814	1.011±0.068	1.372±0.089

剂型	样品	质量分数*/(mg·g <sup>-1</sup> )					
		异甘草苷	知母皂苷 BII	酸枣仁皂苷 A	酸枣仁皂苷 B	甘草酸	6'''-阿魏酰斯皮诺素
颗粒剂	NBF	0.625±0.006	11.540±0.164	0.979±0.036	0.887±0.008	8.360±0.115	0.352±0.004
	YRS	0.970±0.081	5.856±0.003	0.918±0.004	0.571±0.002	9.214±0.627	0.207±0.006
	ZSR	1.076±0.036	20.924±0.037	0.713±0.032	0.624±0.017	17.922±0.226	0.253±0.001
	JC	0.647±0.012	15.347±0.356	0.475±0.007	0.417±0.006	17.799±0.809	0.162±0.001
	SH-G	1.653±0.025	11.139±0.319	0.754±0.021	0.577±0.012	33.128±0.886	0.142±0.004
	STT-G	3.116±0.027	9.196±0.155	0.491±0.012	0.420±0.003	36.365±0.127	0.045±0.000
散剂	SC	1.345±0.039	16.119±0.660	0.535±0.006	0.385±0.007	15.438±0.270	0.163±0.000
锭剂	SH-P	2.056±0.047	11.582±0.214	0.733±0.015	0.656±0.002	30.946±0.435	0.194±0.005
	STT-P	3.013±0.019	9.673±0.092	0.582±0.031	0.402±0.026	34.455±0.840	0.043±0.001
合剂	YLQ	0.245±0.013	3.658±0.050	0.361±0.003	0.316±0.002	4.896±0.239	0.103±0.002
自制酸枣仁汤		1.036±0.101	32.576±1.267	0.964±0.115	0.682±0.078	12.967±0.787	0.504±0.017

\*以生药量为基准; 自制酸枣仁汤 n=10, 其余酸枣仁汤制剂 n=3

\*based on the dosage of crude drug; n = 10 for Suanzaoren Decoction made in laboratory, n = 3 for other Suanzaoren Decoction preparations



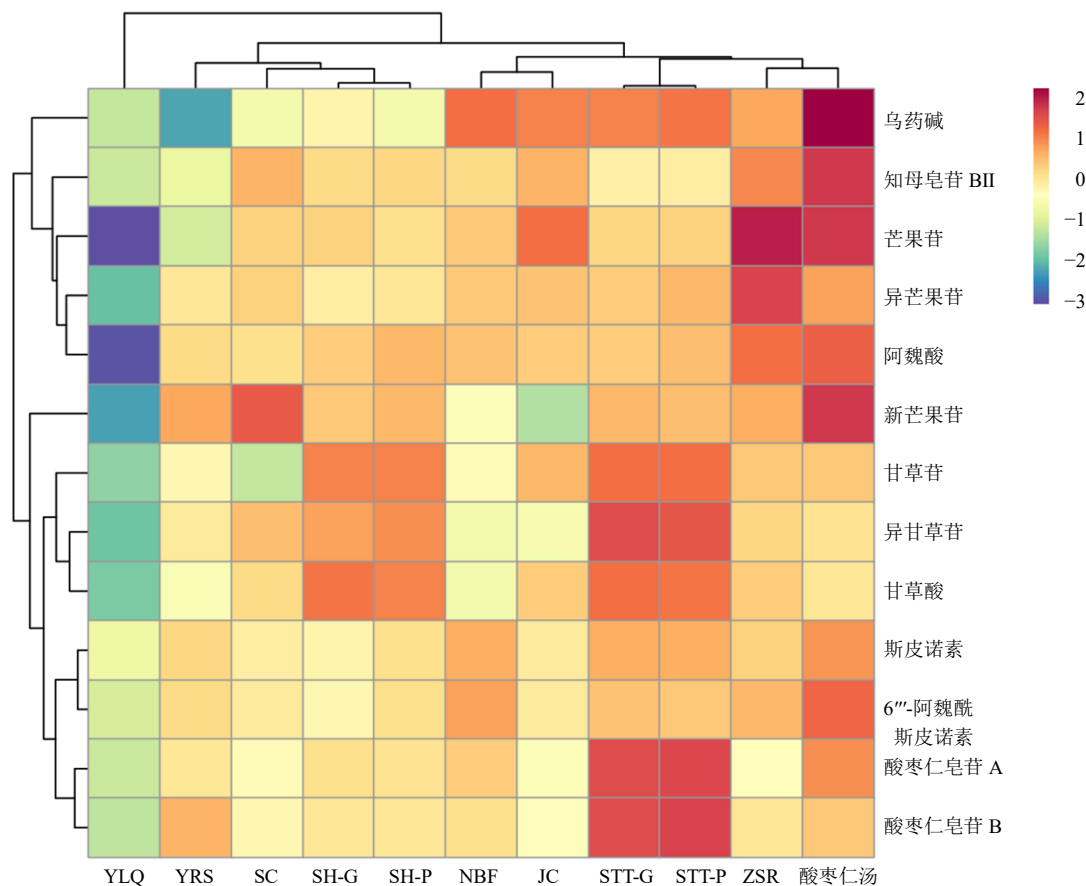


图 10 不同品牌酸枣仁汤制剂中 13 种指标成分含量的聚类热图

Fig. 10 Heat map cluster analysis of 13 compounds in Suanzaoren Decoction from different brands

售产品中差异悬殊。STT 生产的浓缩锭剂与浓缩颗粒剂中的指标成分含量接近且聚为一类；SH 生产的 2 种剂型也可聚为一类。

### 3 讨论

#### 3.1 样品提取方法的考察

本研究所涉及的 13 种指标成分，包括黄酮类、皂苷类和生物碱类，化学结构及极性差异较大。为了满足不同类型成分的提取效率，分别考察了 70% 甲醇和甲醇对酸枣仁汤冻干粉的提取效果，结果显示 70% 甲醇对所有成分的提取效率更高。在此基础上，考察了不同提取溶剂体积（10、20、40 mL）对待测成分提取效果的影响，结果显示 70% 甲醇 40 mL 进行提取时 13 种成分提取完全，含量测定结果稳定。

#### 3.2 色谱条件优化

为了使 13 种指标成分达到基线分离，且不受其它成分的干扰，本研究对色谱条件进行了优化。在同一梯度洗脱条件下，首先考察了 Waters XBridge C<sub>18</sub> (250 mm×4.6 mm, 5.0 μm)、Agilent Zorbax SB

C<sub>18</sub> (250 mm×4.6 mm, 5.0 μm)、Apllo C<sub>18</sub> (250 mm×4.6 mm, 5.0 μm) 和 Phenomenex Luna C<sub>18</sub> (250 mm×4.6 mm, 5.0 μm) 4 种品牌色谱柱的分离能力，结果显示 Phenomenex-C<sub>18</sub> 色谱柱对 13 种指标成分分离度良好，且峰型对称；其次，分别考察了 0.1% 甲酸水溶液-乙腈、0.2% 甲酸水溶液-乙腈和 0.1% 甲酸水溶液-0.1% 甲酸乙腈 3 种不同的流动相体系下色谱峰的分离情况，结果显示在 0.1% 甲酸水溶液-乙腈系统下色谱峰整体分离度较好；最后，考察了不同柱温（25、30 °C）对指标成分分离能力的影响，结果显示，柱温为 30 °C 时对 13 种待测成分的分离能力最强。

#### 3.3 检测波长的选择

为了使指标成分尽可能在最大吸收波长下进行测定，本实验采用 DAD 检测器对 13 种待测成分单一对照品进行全波长扫描，结果显示乌药碱、新芒果苷、芒果苷、异芒果苷、甘草苷在 282 nm 下吸收较强；斯皮诺素、6'''-阿魏酰斯皮诺素、阿魏酸和异甘草苷在 335 nm 下吸收较强；而知母皂苷 BII、酸

枣仁皂苷 A、酸枣仁皂苷 B 和甘草酸为三萜皂苷，在紫外下无吸收，因此选择 ELSD 通用型检测器对以上 4 种成分进行测定。

### 3.4 定量成分的选择

中药复方具有多成分、多靶点、多途径的作用特点，因此在进行质量评价时应进行组方分析。中药复方的组方药味是在中医药理论指导下进行的，因此本研究选择与君、臣、佐、使密切相关的主要化学成分作为质控指标。本实验选择了归属于酸枣仁（君）、知母（臣）、川芎（佐）和甘草（使）4 味药的 13 种指标成分进行测定。

酸枣仁中斯皮诺素和 6''-阿魏酰斯皮诺素是含量较高且具有镇静催眠活性的化学成分<sup>[16-17]</sup>；在体外药效实验中，酸枣仁皂苷 A 能够显著抑制青霉素引起的大鼠海马神经元细胞兴奋<sup>[18]</sup>，而酸枣仁皂苷 B 可以增加神经元细胞表面的  $\gamma$ -氨基丁酸 A 型（ $\gamma$ -aminobutyric acid type A, GABA<sub>A</sub>）受体的表达<sup>[19]</sup>，并通过促进氯离子通道开放起到镇静催眠的作用<sup>[20]</sup>；乌药碱可能是酸枣仁治疗抑郁症的重要成分之一<sup>[21-22]</sup>。

另有研究表明，知母中黄酮类化合物芒果苷等能够通过抑制核转录因子- $\kappa$ B（nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B）的活化改善脂多糖诱导的神经细胞炎症，这可能是其改善神经退行性疾病的机制<sup>[23]</sup>；知母皂苷 BII 则具有抗阿尔茨海默病、抗抑郁、抗糖尿病等多种药理活性<sup>[24]</sup>。茯苓中三萜类成分茯苓酸能够增加 GABA 受体的  $\alpha$ 、 $\beta$  亚基，减少  $\gamma$  亚基从而与其他镇静催眠药物起到协同作用，延长啮齿类动物的睡眠<sup>[25]</sup>。

本实验曾试图对茯苓中的茯苓酸 A、猪苓酸 C 进行测定，但在此条件下未检测到上述成分，与岳佑淞等<sup>[26]</sup>的研究结果一致。佐药川芎中阿魏酸的钠盐能够显著改善老年痴呆患者的认知能力和记忆力，且具有抗血栓、抗氧化等药理活性<sup>[27-28]</sup>。甘草苷能够上调下丘脑 5-羟色胺、去甲肾上腺素水平，并改善模型大鼠的更年期抑郁症<sup>[29]</sup>；甘草酸对注射镰孢菌酸致 NE 耗竭大鼠模型具有剂量依赖性的神经保护作用<sup>[30]</sup>，且作为神经炎症介质高迁移率族蛋白 B1（high mobility group protein B1, HMGB1）的抑制剂，对癫痫模型斑马鱼的记忆障碍有显著的改善作用<sup>[31]</sup>。

### 3.5 不同剂型酸枣仁汤的质量评价

由于中药材来源广、产地多等复杂情况，中药

产品的质量常悬殊较大，特别是有效成分含量差异明显。近年来酸枣仁价格攀升，采收过程中抢青严重成为影响酸枣仁质量的主要因素。斯皮诺素是酸枣仁药材及饮片的质量控制指标之一。

本研究中 10 批市售酸枣仁汤斯皮诺素含量波动范围较大（0.155~0.871 mg/g），可能与酸枣仁的采收、产地等原因有关。因此从源头控制中药材的来源和品质对制剂质量优劣至关重要。对于同一生产厂家 STT 的浓缩颗粒和浓缩锭剂，13 个指标成分含量稳定，表明该生产厂家的原料固定且生产工艺稳定。

此外，本研究收集的不同产地酸枣仁汤制剂原药材组成比例差异较大。如日本和中国台湾受仲景经方<sup>[32]</sup>影响，酸枣仁汤中君药酸枣仁占比较大，市售剂型中酸枣仁、茯苓、知母、川芎、甘草药材配比分别为 10:5:3:3:1 和 15:5:3:3:1；而中国香港和中国大陆的酸枣仁汤制剂药材比例为 5:4:2:2:1 和 5:3:2:2:1。

本研究建立了酸枣仁汤指纹图谱结合多成分定量的质量评价方法，应用于自制和市售酸枣仁汤制剂的质量评价。结果表明，该方法准确、可靠，为酸枣仁汤的质量评价提供科学依据。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] 李炎辉, 张晗, 王冬慧, 等. 浅论《伤寒杂病论》对失眠的治疗 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2021, 19(23): 42-44.
- [2] 魏云强, 何荣平, 吕静, 等. 《中医方剂大辞典》中治疗失眠方剂的用药规律分析 [J]. 中国民族民间医药, 2021, 30(23): 19-25.
- [3] 丁娜娜, 许二平, 张楠, 等. 桂枝汤及其类方加减治疗抑郁症的研究新进展 [J/OL]. 中华中医药学刊, [2022-06-08]. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20220607.1652.004.html>.
- [4] 王浩博, 梁华, 李廷利, 等. 酸枣仁汤神经精神药理作用及临床应用 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(12): 198-201.
- [5] 张军武, 赵琦, 叶木兰. 酸枣仁汤质量标准研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(1): 119-122.
- [6] 任晓宇, 李廷利. 酸枣仁汤对慢性睡眠剥夺小鼠肝功能和特定肠道菌的影响 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(2): 226-231.
- [7] 李福元, 陈容, 姚淑琼. 小酸枣汤与酸枣仁汤对小鼠镇静催眠作用的比较研究 [J]. 湖南中医杂志, 2018, 34(11): 130-131.

- [8] 张军武, 邹文信, 田凡, 等. 酸枣仁汤对高架十字迷宫所致焦虑大鼠的影响 [J]. 西部中医药, 2017, 30(4): 13-15.
- [9] 尚立芝, 毛梦迪, 许二平, 等. 酸枣仁汤加味对抑郁大鼠海马谷氨酸受体表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(23): 20-26.
- [10] 王玉, 杨雪, 夏鹏飞, 等. 酸枣仁汤化学成分、药理作用、临床应用的研究进展及质量标志物的预测分析 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(12): 2765-2771.
- [11] 刘佳星, 魏洁, 武锦春, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS/MS 技术的酸枣仁汤颗粒化学成分分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(12): 1-12.
- [12] Zhu L, Wang Z R, Zhai X R, *et al.* Simultaneous quantitative determination of 13 active components in the traditional Chinese medicinal preparation Suanzaoren Oral Liquid by HPLC coupled with diode array detection and evaporative light scattering detection [J]. *J Sep Sci*, 2017, 40(11): 2320-2325.
- [13] Kuang Y L, He B S, Du Y Y, *et al.* Simultaneous determinations of eleven bioactive components in Suanzaoren Decoction granules by high-performance liquid chromatography and its application to the quality control in productive processes [J]. *Anal Sci*, 2016, 32(9): 931-936.
- [14] 张琴, 王佳丽, 高喜梅, 等. 经典名方温胆汤水煎液 HPLC 指纹图谱与多成分含量测定研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2021, 37(6): 930-937.
- [15] 申亚君, 安琪, 丁笑颖, 等. 基于 HPLC 指纹图谱与多成分含量测定结合化学计量学的玉屏风散质量评价 [J]. 天然产物研究与开发, 2021, 33(7): 1121-1128.
- [16] Zhan L H, Dong Y J, Yang K, *et al.* Soporific effect of modified Suanzaoren Decoction and its effects on the expression of CCK-8 and orexin-A [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 6984087.
- [17] 张敏. 酸枣仁水提取物体内过程研究 [D]. 太原: 山西大学, 2019.
- [18] Shou C H, Feng Z Y, Wang J, *et al.* The inhibitory effects of jujuboside A on rat *Hippocampus in vivo* and *in vitro* [J]. *Planta Med*, 2002, 68(9): 799-803.
- [19] Song P P, Zhang Y, Ma G J, *et al.* Gastrointestinal absorption and metabolic dynamics of jujuboside A, A saponin derived from the seed of *Ziziphus jujuba* [J]. *J Agric Food Chem*, 2017, 65(38): 8331-8339.
- [20] 杜晨晖, 崔小芳, 裴香萍, 等. 酸枣仁皂苷类成分及其对神经系统作用研究进展 [J]. 中草药, 2019, 50(5): 1258-1268.
- [21] 孙丹晨, 王志慧, 乔卫. 基于网络药理学酸枣仁生物碱抗抑郁作用机制的研究 [J]. 天津医科大学学报, 2021, 27(5): 439-445.
- [22] 李强. 酸枣仁潜在效应成分研究 [D]. 太原: 山西大学, 2017.
- [23] Lei L Y, Wang R C, Pan Y L, *et al.* Mangiferin inhibited neuroinflammation through regulating microglial polarization and suppressing NF- $\kappa$ B, NLRP3 pathway [J]. *Chin J Nat Med*, 2021, 19(2): 112-119.
- [24] Chen W Y, Li R T, Zhu S Q, *et al.* Nasal timosaponin BII dually sensitive *in situ* hydrogels for the prevention of Alzheimer's disease induced by lipopolysaccharides [J]. *Int J Pharm*, 2020, 578: 119115.
- [25] Shah V K, Choi J J, Han J Y, *et al.* Pachymic acid enhances pentobarbital-induced sleeping behaviors via GABAergic systems in mice [J]. *Biomol Ther (Seoul)*, 2014, 22(4): 314-320.
- [26] 岳佑淞, 张璐, 谢梦迪, 等. 茯苓传统汤剂与配方颗粒汤剂化学成分的对比如研究 [J]. 中草药, 2021, 52(13): 3852-3861.
- [27] 王立霞, 王枫, 陈欣, 等. 阿魏酸钠的心脑血管药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2019, 50(3): 772-777.
- [28] Chen P P, Wen Z Q, Shi W L, *et al.* Effects of sodium ferulate on cardiac hypertrophy are via the CaSR-mediated signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 674570.
- [29] Lan X Y, Yu H, Chen Q J, *et al.* Effect of liquiritin on neuroendocrine-immune network in menopausal rat model [J]. *Phytother Res*, 2020, 34(10): 2665-2674.
- [30] Ahmed-Farid O A, Haredy S A, Niazy R M, *et al.* Dose-dependent neuroprotective effect of oriental Phyto-derived glycyrrhizin on experimental neuroterminal norepinephrine depletion in a rat brain model [J]. *Chem Biol Interact*, 2019, 308: 279-287.
- [31] Paudel Y N, Khan S U, Othman I, *et al.* Naturally occurring HMGB1 inhibitor, glycyrrhizin, modulates chronic seizures-induced memory dysfunction in zebrafish model [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2021, 12(18): 3288-3302.
- [32] 余依婷. 台湾中药科技发展史研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2011.

[责任编辑 郑礼胜]