

经典名方阳和汤基准样品量值传递分析

张泽康, 王昌海, 赵玥瑛, 张 晴, 席 钺, 张馨雨, 孙 萌, 董 爽, 杜守颖, 白 洁*, 陆 洋*

北京中医药大学中药学院, 北京 102488

摘要: **目的** 建立经典名方阳和汤基准样品 HPLC 指纹图谱并对其指标性成分(5-羟甲基糠醛、桂皮醛、肉桂酸、芥子碱硫氰酸盐、甘草酸)进行含量测定, 研究阳和汤基准样品量值传递规律, 为复方制剂研制奠定基础。**方法** 制备 15 批阳和汤基准样品, 建立 HPLC 指纹图谱, 明确并归属特征峰; 对阳和汤基准样品中指标性成分进行含量测定, 分析指标性成分从饮片-基准样品的传递规律。**结果** 15 批阳和汤基准样品指纹图谱相似度 >0.83 , 标定了 13 个共有峰, 并对各共有峰进行药材归属, 其中 2、8 号峰来自熟地黄; 10、11 号峰来自肉桂; 1、3~6 号峰来自炒白芥子; 13 号峰来自麻黄; 7、9、12 号峰来自甘草。指标性成分 5-羟甲基糠醛、桂皮醛、肉桂酸、芥子碱硫氰酸盐、甘草酸质量分数分别为 0.028%~0.508%、0.076%~0.244%、0.006%~0.018%、0.430%~0.677%、0.100%~0.335%, 转移率分别为 1.21%~10.74%、2.68%~12.76%、11.46%~31.43%、39.61%~60.30%、4.90%~18.69%; 基准样品出膏率为 27.38%~40.73%。**结论** 采用指纹图谱、出膏率及指标性成分含量测定相结合的模式, 对经典名方阳和汤基准样品的量值传递过程进行分析, 可初步拟定阳和汤基准样品的质量标准, 为后期复方制剂的研究提供参考。

关键词: 经典名方; 阳和汤; 基准样品; HPLC; 指纹图谱; 量值传递; 5-羟甲基糠醛; 桂皮醛; 肉桂酸; 芥子碱硫氰酸盐; 甘草酸

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)03-0756-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.03.009

Analysis on quality value transfer of benchmark sample of classical prescription Yanghe Decoction

ZHANG Ze-kang, WANG Chang-hai, ZHAO Yue-ying, ZHANG Qing, XI Cheng, ZHANG Xin-yu, SUN Meng, DONG Shuang, DU Shou-ying, BAI Jie, LU Yang

School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China

Abstract: **Objective** The HPLC fingerprint of the benchmark sample of classical prescription Yanghe Decoction (阳和汤) was established and the content of its index components (5-hydroxymethylfurfural, cinnamaldehyde, cinnamic acid, sinapine thiocyanate and glycyrrhizic acid) was determined to study the quantity transfer law of the benchmark sample of Yanghe Decoction, which laid the foundation for the development of compound preparation. **Methods** A total of 15 batches of Yanghe Decoction benchmark samples were prepared, fingerprints were established, and characteristic peaks were identified and assigned; The content of index components in the benchmark sample of Yanghe Decoction was determined, and the transfer law of index components from prepared pieces to benchmark samples was analyzed. **Results** The fingerprint similarity of 15 batches of Yanghe Decoction was more than 0.83, 13 common peaks were calibrated, and the medicinal materials of each common peak were assigned, peaks 2 and 8 came from Shudihuang (*Rehmanniae Radix Praeparata*); Peaks 10 and 11 came from Rougui (*Cinnamomi Cortex*); Peaks 1, 3—6 came from Chaobaijiezi (*Sinapis Albae Semen Frictum*); Peak 13 came from Mahuang (*Ephedrae Herba*), and peaks 7, 9, 12 came from Gancao (*Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*). The mass fraction ranges of 5-hydroxymethylfurfural, cinnamaldehyde, cinnamic acid, sinapine thiocyanate and glycyrrhizic acid are 0.028%—0.508%, 0.076%—0.244%, 0.006%—0.018%, 0.430%—0.677% and 0.100%—0.335%, respectively. The transfer rates range from 1.21% to 10.74%, 2.68% to 12.76%, 11.46% to 31.43%, 39.61% to 60.30% and 4.90% to 18.69%.

收稿日期: 2022-07-29

基金项目: 国家自然科学基金项目(82173989)

作者简介: 张泽康(1999—), 男, 硕士研究生, 研究方向为中药新剂型、新技术。Tel: 18189512019 E-mail: 2557158263@qq.com

*通信作者: 白 洁, 女, 副教授, 硕士生导师, 从事中药新剂型与新技术研究。Tel: (010)84738657 E-mail: baijie22811@163.com

陆 洋, 男, 教授, 博士生导师, 从事中药新剂型与新技术研究。Tel: (010)83912123 E-mail: landocean28@163.com

respectively; The extract rate of the benchmark sample ranges from 27.38% to 40.73%. **Conclusion** By using the mode of fingerprint, extract rate and index component content determination, the quantity transfer process of the classical prescription Yanghe Decoction benchmark sample was analyzed, and the quality standard of the benchmark sample of Yanghe Decoction could be preliminarily drawn. It can provide reference for the research of compound preparation in the later stage.

Key words: classical prescription; Yanghe Decoction; benchmark sample; HPLC; fingerprint; quality value transfer; 5-hydroxymethylfurfural; cinnamaldehyde; cinnamic acid; sinapine thiocyanate; glycyrrhizic acid

阳和汤出自清代王洪绪所著《外科证治全生集》，全方由熟地黄、鹿角胶、肉桂、炒白芥子、麻黄、姜炭、甘草 7 味药组成。具有温阳补血、散寒通滞的功效，主治阴疽。在现代临床中，阳和汤及其加减方广泛用于治疗外科（乳腺癌等恶性肿瘤）、内科（哮喘、消化性溃疡、心血管系统疾病等）、妇科（多囊卵巢综合征、外阴湿疣、乳腺结节、痛经等）、骨科（膝关节炎、股骨头坏死等）、儿科（流行性腮腺炎等）、皮肤科（痤疮、皮脂腺囊肿、荨麻疹等）、男科（肾阳虚损、精血不足、阴寒痰湿而致的各种男科病证等）等各类疾病^[1-6]，疗效显著，开发前景良好。《中药注册分类及申报资料要求》^[7]明确提出，为加强对古典医籍精华的梳理和挖掘，将中药注册分类中的第 3 类古代经典名方中药复方制剂细分为“3.1 按古代经典名方目录管理的中药复方制剂”及“3.2 其他来源于古代经典名方的中药复方制剂”（以下简称 3.2 类）。其中 3.2 类包括未按古代经典名方目录管理的古代经典名方中药复方制剂和基于古代经典名方加减化裁的中药复方制剂，对阳和汤进行经典名方的开发研究意义重大。

目前，阳和汤的相关文献多集中在药理作用及临床应用等方面，关于其基准样品量值传递的研究尚未见有文献报道。本实验参考《古代经典名方中药复方制剂及其物质基准的申报资料要求（征求意见稿）》^[8]（以下简称《征求意见稿》）相关内容，通过制备 15 批阳和汤基准样品，建立其指纹图谱，进行相似度及特征峰归属分析，并结合指标性成分含量、转移率以及出膏率，进行饮片到基准样品的量值传递分析及整体质量研究，为后续复方制剂的开发提供理论支撑。

1 仪器与材料

1.1 仪器

JM-B100002 型 1/10 万电子天平，余姚市纪铭称重校验设备有限公司；BSA224S 型 1/1 万电子分析天平，赛多利斯科学仪器（北京）有限公司；陶瓷锅（体积 1 L，长 12 cm×宽 12 cm×高 10 cm，材质为高岭土/锂辉石），九龙家居陶瓷馆；SHB-III

型循环水式多用真空泵，郑州长城科工贸有限公司；H22-X3 型九阳电陶炉，杭州九阳生活电器有限公司；FD-2A 型真空冷冻干燥机，北京博医康实验仪器有限公司；UltiMate 3000 型高效液相色谱仪，赛默飞世尔科技（中国）有限公司，包含二极管阵列检测器（DAD）和 Chromeleon 7.2 色谱工作站。

1.2 材料

地黄、肉桂、芥子、麻黄、干姜和甘草药材经北京中医药大学刘春生教授鉴定，分别为玄参科地黄属植物地黄 *Rehmannia glutinosa* Libosch. 的新鲜或干燥块根、樟科樟属植物肉桂 *Cinnamomum cassia* Presl 的干燥树皮、十字花科白芥属植物白芥 *Sinapis alba* L. 的干燥成熟种子、麻黄科麻黄属植物草麻黄 *Ephedra sinica* Stapf 的干燥草质茎、姜科姜属植物姜 *Zingiber officinale* Rosc. 的干燥根茎、豆科甘草属植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. 的干燥根和根茎。本课题组依照《中国药典》2020 年版各药材项下饮片炮制要求，分别制成肉桂、炒白芥子、麻黄、姜炭及甘草饮片（熟地黄、鹿角胶饮片由健民药业集团股份有限公司提供），单味药材、饮片质量经本课题组前期检测均符合要求，药材产地信息见表 1。

对照品毛蕊花糖苷（批号 111530-201914，质量分数 95.2%）、桂皮醛（批号 110710-202022，质量分数 98.7%）、肉桂酸（批号 110786-201604，质量分数 98.8%）、芥子碱硫氰酸盐（批号 111702-202006，质量分数 99.0%）、盐酸麻黄碱（批号 171241-201809，质量分数 100.0%）、盐酸伪麻黄碱（批号 171237-201510，质量分数 99.8%）、6-姜辣素（批号 111833-202007，质量分数 99.3%）、甘草苷（批号 111610-201908，质量分数 95.0%）、甘草酸铵（批号 110731-202021，质量分数 96.2%），均购自中国食品药品检定研究院；对照品地黄苷 D（CAS 号 81702-08-3，质量分数≥98.0%）、5-羟甲基糠醛（CAS 号 67-47-0，质量分数≥98.0%），均购自上海源叶生物科技有限公司。乙腈、磷酸，色谱纯，Fisher 公司；甲醇、三乙胺，分析纯，北京化工厂；娃哈哈纯净水，杭州娃哈哈集团有限公司；其他试剂为分析纯。

表 1 阳和汤组方药材来源信息

Table 1 Source information of Yanghe Decoction prescription medicinal materials

名称	产地	批号
地黄	河南省焦作市武陟县	20210301~20210305
	河南省驻马店市泌阳县	20210306~20210310
	河南省焦作市温县	20210311~20210315
肉桂	广西梧州市苍梧县	20210401~20210405
	广西玉林市玉林县	20210406~20210410
	广西贵港市平南县	20210411~20210415
芥子	四川省德阳市中江县	20210501~20210503
	四川省绵阳市游仙区	20210504~20210510
	安徽省淮南市凤台县	20210511~20210515
麻黄	新疆托克逊县	20210601~20210605
	内蒙古鄂尔多斯市鄂托克前旗	20210606~20210610
	内蒙古鄂尔多斯市乌审旗苏力德苏木陶力噶查汗尔庙社	20210611~20210615
干姜	四川省乐山市沐川县	20210701~20210705
	四川省乐山市犍为县	20210706~20210708
	四川省自贡市荣县	20210709~20210713
甘草	内蒙古鄂尔多斯	20210801~20210807
	甘肃兰州市榆中县	20210808~20210809
	甘肃武威市民勤县	20210810

2 方法与结果

2.1 15 批阳和汤基准样品的制备

《外科证治全生集》记载阳和汤原方为“熟地一两，鹿角胶三钱，肉桂一钱，白芥子二钱，麻黄五分，姜炭五分，生甘草一钱，治疗贴骨疽，鹤膝风等阴疽，如治乳癖和乳岩，加土贝五钱。”参照《中医名词术语选释》^[9]和《古今中药超大剂量应用集萃》^[10]等文献中的古今中药剂量换算表记载，折算阳和汤全方现代临床用药剂量。根据《古代经典名方中药复方制剂简化注册审批管理规定》中的相关要求^[11]，经典名方的制备方法要与古代医籍中记载的一致。查阅始载阳和汤的古籍《外科证治全生集》及不同时代记载阳和汤的书籍及相关文献，均未记录其具体的煎煮方法。因此，阳和汤基准样品的煎煮方式参照《医疗机构中药煎药室管理规范》2009 年版的相关规定进行^[12]。最终确定处方剂量为分别称取熟地黄饮片 37.3 g、肉桂饮片 3.7 g、炒白芥子饮片 7.5 g、麻黄饮片 1.9 g、姜炭饮片 1.9 g、甘草饮片 3.7 g，加水 450 mL，武火（电陶炉火锅档 600 W）加热煮沸后，文火（电陶炉火锅档 200 W）煎

煮 30 min，放置待煎液降至 50 ℃左右，300 目无纺布滤过，药渣再加水 336 mL，同法煎煮 30 min，300 目无纺布滤过，合并 2 次滤液，放凉后加水调整体积至 600 mL，精密移取煎液 5 mL 于 25 mL 西林瓶中，置于-80 ℃预冷 2 h 的冷冻干燥机，冻干温度-80 ℃，真空度（5±1）Pa，冷冻干燥 48 h，取出压盖密塞，即得阳和汤基准样品冻干粉。鹿角胶的加入方式另行考察。

同法制备单味饮片及缺单味饮片阴性样品。

将熟地黄、肉桂、炒白芥子、麻黄、姜炭、甘草各 15 批饮片采用随机数表法随机组合形成 15 批阳和汤基准样品[本课题组前期对 15 批干姜、甘草药材进行检测，质量均符合要求。依照《中国药典》2020 年版各药材项下饮片炮制要求炮制为对应饮片，经检测 13 批姜炭饮片、10 批甘草饮片质量符合要求，故随机选定 2 批姜炭饮片（批号 20210706、20210711）、5 批甘草饮片（批号 20210801~20210804、20210806）重复使用，组合成 15 批阳和汤基准样品]，编号为 S1~S15，具体组合信息见表 2。

2.2 阳和汤基准样品指纹图谱的建立

2.2.1 色谱条件 Zorbax SB-C₁₈ 色谱柱（250 mm×4.6 mm，5 μm）；流动相乙腈-0.05%磷酸水溶液（含 0.05%三乙胺溶液），梯度洗脱：0~5 min，2%~3%乙腈；5~15 min，3%~5%乙腈；15~65 min，5%~

表 2 15 批阳和汤基准样品随机组合信息

Table 2 Random combination information of 15 batches of Yanghe Decoction benchmark samples

编号	熟地黄	肉桂	炒白芥子	麻黄	姜炭	甘草
S1	20210313	20210414	20210507	20210614	20210706	20210804
S2	20210303	20210411	20210508	20210608	20210709	20210805
S3	20210310	20210401	20210511	20210612	20210701	20210803
S4	20210305	20210403	20210514	20210609	20210708	20210810
S5	20210314	20210404	20210512	20210603	20210711	20210806
S6	20210306	20210409	20210501	20210601	20210703	20210802
S7	20210311	20210406	20210505	20210606	20210704	20210804
S8	20210312	20210402	20210506	20210613	20210713	20210801
S9	20210302	20210405	20210503	20210602	20210707	20210807
S10	20210304	20210407	20210515	20210604	20210710	20210803
S11	20210308	20210412	20210509	20210610	20210705	20210808
S12	20210309	20210413	20210504	20210611	20210702	20210806
S13	20210301	20210408	20210513	20210607	20210712	20210809
S14	20210315	20210415	20210510	20210615	20210711	20210802
S15	20210307	20210410	20210502	20210605	20210706	20210801

30%乙腈; 65~90 min, 30%~70%乙腈; 体积流量 1 mL/min; 柱温 35 °C; 检测波长 210、260 nm; 进样量 10 μ L。

2.2.2 供试品溶液的制备 取阳和汤基准样品冻干粉 0.15 g, 精密称定, 加入 10 mL 50%甲醇中, 溶解, 摇匀, 室温放置 10 min, 于 10 000 r/min 离心 (离心半径 5.79 cm) 5 min, 取上清液过 0.22 μ m 微孔滤膜, 即得供试品溶液。

2.2.3 精密度试验 取编号为 S1 的阳和汤基准样品 1 份, 按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液, 按“2.2.1”项下色谱条件连续进样 6 次, 以 11 号峰 (桂皮醛) 为参照 (参照峰选择依据: 以峰形对称, 分离度优, 无拖尾现象, 且峰面积稳定为选择依据, 选定桂皮醛作为参照峰), 计算各共有峰的相对保留时间的 RSD 均 < 0.20%, 相对峰面积的 RSD 均 < 2.58%, 表明仪器精密度良好。

2.2.4 重复性试验 取编号为 S1 的阳和汤基准样品 1 份, 按“2.2.2”项下方法平行制备 6 份供试品

溶液, 按“2.2.1”项下色谱条件进样, 以 11 号峰 (桂皮醛) 为参照, 计算各共有峰的相对保留时间的 RSD 均 < 0.98%, 相对峰面积的 RSD 均 < 1.44%, 表明该方法重复性良好。

2.2.5 稳定性试验 取编号为 S1 的阳和汤基准样品 1 份, 按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液, 按“2.2.1”项下色谱条件分别在制备后 0、2、4、6、8、10、12、24 h 进样, 以 11 号峰 (桂皮醛) 为参照, 计算各共有峰的相对保留时间的 RSD 均 < 0.72%, 相对峰面积的 RSD 均 < 3.06%, 表明供试品溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.2.6 指纹图谱建立及相似度评价 按“2.2.2”项下方法制备 15 批基准样品供试品溶液, 按“2.2.1”项下色谱条件进样, 将 15 批基准样品色谱图导入中药色谱指纹图谱相似度评价系统 (2012 版), 以 S1 为参照图谱, 采用中位数法, 时间窗设为 0.1 min, 指纹图谱叠加见图 1。

15 批阳和汤基准样品 (S1~S15) 指纹图谱相

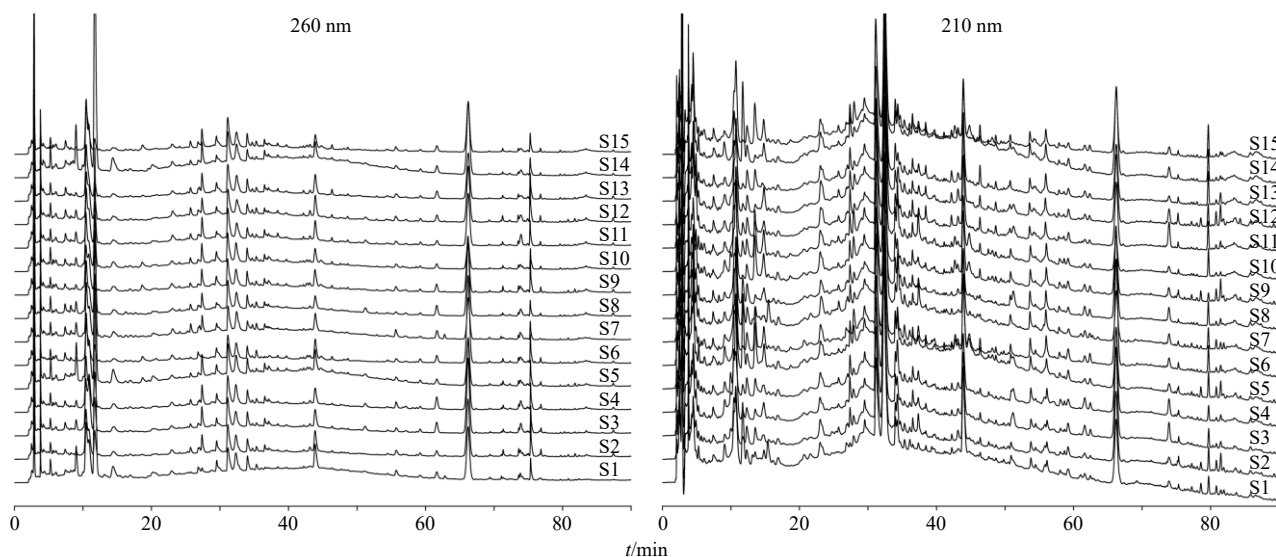


图 1 15 批阳和汤基准样品的 HPLC 指纹图谱

Fig. 1 HPLC fingerprints of 15 batches of benchmark samples of Yanghe Decoction

似度分别为 0.860、0.917、0.918、0.929、0.838、0.855、0.958、0.983、0.908、0.971、0.946、0.926、0.912、0.905、0.879, 除 S1、S5、S6、S15 相似度 < 0.90, 其余均在 0.90 以上。其中 S1、S5、S6、S15 相似度较低, 结合指纹图谱发现 5-羟甲基糠醛峰面积偏高 (S1、S5) 或偏低 (S6、S15), 本课题组前期研究^[13]已表明, 熟地黄饮片中 5-羟甲基糠醛含量的波动能够直接影响阳和汤基准样品指纹图谱相似度评价。共标定了 13 个共有峰, 通过与对照品比对, 指认了

其中 8 个共有峰, 分别为 2 号峰 5-羟甲基糠醛、4 号峰芥子碱硫酸盐、7 号峰甘草苷、8 号峰毛蕊花糖苷、10 号峰肉桂酸、11 号峰桂皮醛、12 号峰甘草酸、13 号峰盐酸麻黄碱, 阳和汤基准样品指纹图谱共有模式及混合对照品见图 2、3。以 11 号峰为参照, 计算 15 批阳和汤基准样品中共有峰的相对峰面积及相对保留时间, 结果见表 3、4。其中 2 号峰相对峰面积的比值波动范围明显高于其他特征峰, 15 批阳和汤基准样品的相对保留时间则较为稳定。

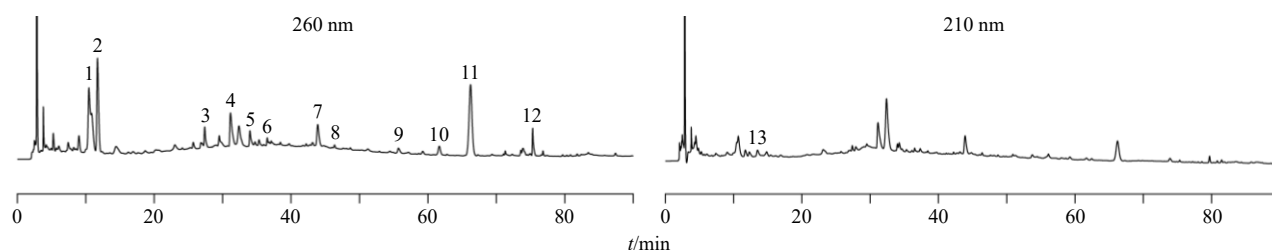
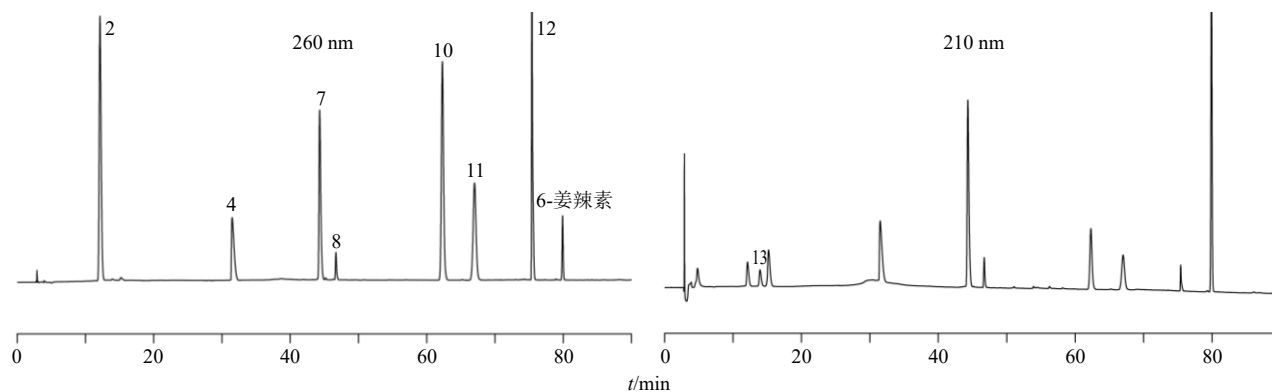


图2 15批阳和汤基准样品的HPLC指纹图谱共有模式

Fig. 2 HPLC fingerprints common mode of 15 batches of benchmark samples of Yanghe Decoction



2-5-羟甲基糠醛 4-芥子碱硫酸盐 7-甘草苷 8-毛蕊花糖苷 10-肉桂酸 11-桂皮醛 12-甘草酸 13-盐酸麻黄碱
 2-5-hydroxymethylfurfural 4-sinapine thiocyanate 7-glycyrrhizin 8-verbascoside 10-cinnamic acid 11-cinnamaldehyde 12-glycyrrhizic acid 13-ephedrine

图3 混合对照品的HPLC图

Fig. 3 HPLC of mixed reference substances

表3 15批阳和汤基准样品共有峰相对峰面积比值分析

Table 3 Analysis on ratio of common peaks relative to peak area of 15 batches of Yanghe Decoction benchmark samples

基准	相对峰面积比值												
样品	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
S1	1.04	2.12	0.04	0.31	0.15	0.01	0.38	0.03	0.08	0.08	1.00	0.12	0.06
S2	0.67	0.32	0.24	0.57	0.19	0.09	0.60	0.06	0.07	0.08	1.00	0.18	1.06
S3	0.69	0.19	0.12	0.26	0.14	0.05	0.21	0.01	0.03	0.09	1.00	0.08	0.27
S4	0.79	0.26	0.18	0.33	0.17	0.06	0.22	0.02	0.02	0.10	1.00	0.08	0.19
S5	0.90	1.84	0.12	0.28	0.11	0.05	0.20	0.01	0.05	0.07	1.00	0.15	0.40
S6	0.31	0.14	0.04	0.24	0.10	0.01	0.18	0.03	0.02	0.07	1.00	0.10	0.41
S7	1.10	1.47	0.22	0.43	0.16	0.13	0.51	0.03	0.06	0.16	1.00	0.19	0.16
S8	0.54	0.68	0.11	0.29	0.10	0.03	0.14	0.01	0.02	0.10	1.00	0.07	0.33
S9	0.55	0.20	0.17	0.39	0.25	0.10	0.36	0.03	0.06	0.10	1.00	0.15	0.61
S10	1.45	1.03	0.38	0.78	0.25	0.08	0.58	0.03	0.16	0.11	1.00	0.31	1.15
S11	0.79	0.39	0.46	0.76	0.41	0.16	0.34	0.08	0.03	0.08	1.00	0.11	0.29
S12	0.94	0.25	0.35	0.51	0.27	0.13	0.40	0.08	0.04	0.09	1.00	0.15	0.05
S13	0.91	0.35	0.45	0.79	0.38	0.17	0.60	0.14	0.07	0.14	1.00	0.20	0.35
S14	1.13	2.45	0.17	0.38	0.10	0.05	0.18	0.01	0.04	0.08	1.00	0.09	0.06
S15	0.48	0.14	0.17	0.41	0.15	0.08	0.21	0.02	0.02	0.08	1.00	0.11	0.88
比值	0.31~	0.14~	0.04~	0.24~	0.10~	0.01~	0.14~	0.01~	0.02~	0.07~	—	0.07~	0.05~
范围	1.45	2.45	0.46	0.79	0.41	0.17	0.60	0.14	0.16	0.16		0.31	1.15

表 4 15 批阳和汤基准样品共有峰相对保留时间比值分析

Table 4 Ratio analysis of relative retention time ratio of common peaks of 15 batches of Yanghe Decoction benchmark samples

基准	相对保留时间比值													基准	相对保留时间比值												
样品	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	样品	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
S1	0.16	0.18	0.41	0.47	0.51	0.55	0.66	0.70	0.84	0.93	1.00	1.14	0.20	S9	0.16	0.18	0.41	0.47	0.51	0.55	0.66	0.70	0.84	0.93	1.00	1.14	0.20
S2	0.16	0.18	0.41	0.47	0.51	0.55	0.66	0.70	0.84	0.93	1.00	1.14	0.20	S10	0.16	0.18	0.41	0.47	0.51	0.55	0.66	0.70	0.84	0.93	1.00	1.14	0.20
S3	0.16	0.18	0.41	0.47	0.51	0.55	0.66	0.70	0.84	0.93	1.00	1.14	0.20	S11	0.16	0.18	0.41	0.47	0.51	0.55	0.66	0.70	0.84	0.93	1.00	1.14	0.20
S4	0.16	0.18	0.41	0.47	0.51	0.55	0.66	0.70	0.84	0.93	1.00	1.14	0.20	S12	0.16	0.18	0.41	0.47	0.51	0.55	0.66	0.70	0.84	0.93	1.00	1.14	0.20
S5	0.16	0.18	0.41	0.47	0.51	0.55	0.66	0.70	0.84	0.93	1.00	1.14	0.20	S13	0.16	0.18	0.41	0.47	0.51	0.55	0.66	0.70	0.84	0.93	1.00	1.14	0.20
S6	0.16	0.18	0.41	0.47	0.51	0.55	0.66	0.70	0.84	0.93	1.00	1.14	0.20	S14	0.16	0.18	0.41	0.47	0.51	0.55	0.66	0.70	0.84	0.93	1.00	1.14	0.20
S7	0.16	0.18	0.41	0.47	0.51	0.55	0.66	0.70	0.84	0.93	1.00	1.14	0.20	S15	0.16	0.18	0.41	0.47	0.51	0.55	0.66	0.70	0.84	0.93	1.00	1.14	0.20
S8	0.16	0.18	0.41	0.47	0.51	0.55	0.66	0.70	0.84	0.93	1.00	1.14	0.20														

2.2.7 饮片-基准样品指纹图谱量值传递关系研究
熟地黄、肉桂、炒白芥子、麻黄、姜炭、甘草单味
饮片及缺单味饮片阴性样品的指纹图谱见图 4，其
中 2、8 号峰归属于熟地黄；10、11 号峰归属于肉
桂；1、3~6 号峰归属于炒白芥子；13 号峰归属于
麻黄；7、9、12 号峰归属于甘草。将 15 批基准样
品生成的对照图谱与单味饮片的对照图谱进行比

对，发现单味药的特征峰均可传递到基准样品的对
照图谱中，结果见图 5，表明饮片-基准样品指纹图
谱的传递在特征峰个数方面是稳定的。并以每味药
中的一个特征峰为参照峰，计算相对峰面积，比较
基准样品和各单味饮片中特征峰峰面积的比值，结
果见表 5，大部分特征峰的比值在饮片与基准样品
间变化较小，归属关系清晰，饮片中的物质群能较

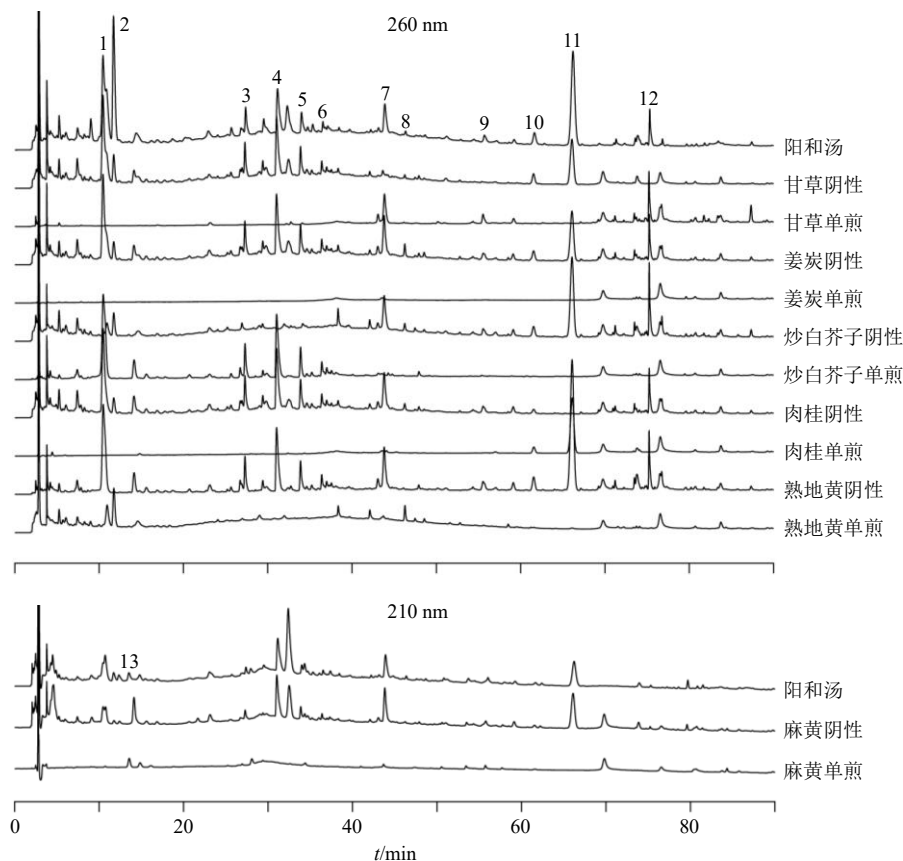


图 4 阳和汤基准样品的特征峰归属

Fig. 4 Attribution of characteristic peaks in benchmark sample of Yanghe Decoction

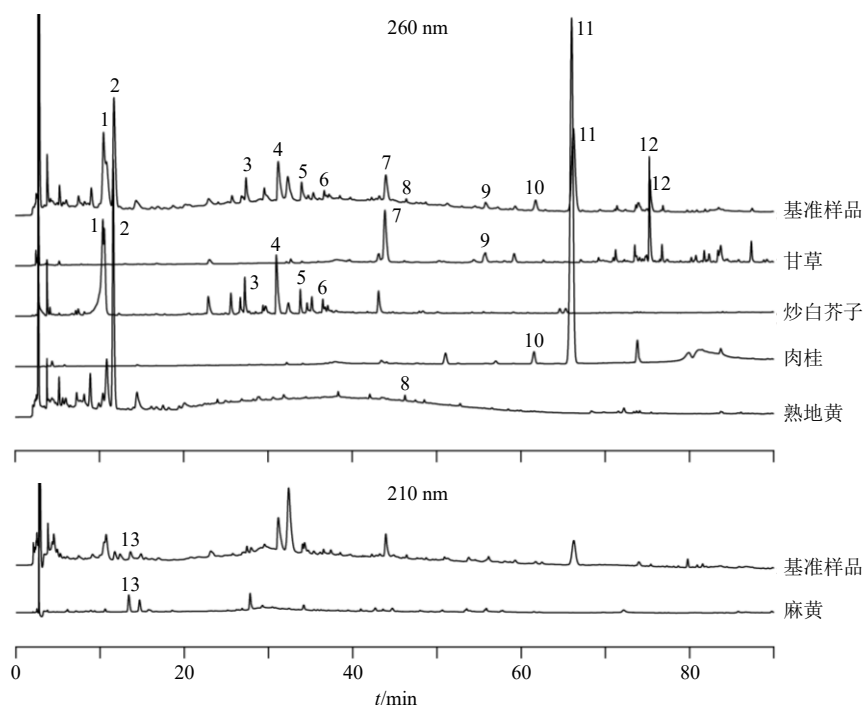


图 5 各单味饮片对照图谱与基准样品对照图谱对比

Fig. 5 Comparison of reference spectrum of each medicinal decoction piece with that of benchmark sample

表 5 各单味饮片对照图谱与基准样品对照图谱中特征峰峰面积对比

Table 5 Comparison of characteristic peak areas in the reference spectrum of each medicinal decoction piece with that of benchmark sample

峰号	峰面积					相对峰面积	
	熟地黄	肉桂	炒白芥子	麻黄	甘草	基准样品	基准样品
1	—	—	8.831	—	—	8.488	1.78
2	10.077	—	—	—	—	4.223	31.10
3	—	—	2.046	—	—	2.240	0.41
4	—	—	4.951	—	—	4.966	1.00
5	—	—	1.375	—	—	2.013	0.28
6	—	—	0.668	—	—	0.958	0.13
7	—	—	—	—	5.251	3.898	10.96
8	0.324	—	—	—	—	0.373	1.00
9	—	—	—	—	0.479	0.651	1.00
10	—	1.091	—	—	—	1.186	1.00
11	—	42.810	—	—	—	11.951	39.24
12	—	—	—	—	4.281	1.746	8.94
13	—	—	—	6.196	—	5.078	1.00

为稳定地传递到基准样品中。个别特征峰的比值存在明显差异,如 2、7、11、12 号峰面积有所降低,推测可能与复方中的多成分间相互作用有关,其中

2 号峰(5-羟甲基糠醛)和 11 号峰(桂皮醛)均属于热不稳定性成分,在基准样品制备过程中易损失,导致峰面积下降。

2.3 鹿角胶对阳和汤基准样品指纹图谱及指标性成分的影响

鹿角胶全方剂量 11.2 g,作为胶类中药,以烊化的方式加入,本课题组在前期实验中已经考察了鹿角胶加入前后对基准样品指纹图谱的影响,结果表明鹿角胶烊化后加入与否,对基准样品指纹图谱相似度无影响,各峰面积变化无统计学差异。但为保证后续复方制剂的质量研究,本实验拟通过在基准样品冻干粉中加入鹿角胶以考察其对基准样品指纹图谱及指标性成分的影响,为复方制剂的研究提供参考。

2.3.1 鹿角胶的加入方式 将鹿角胶粉碎过 3 号筛,折算鹿角胶在基准样品冻干粉中的生药量,取“2.1”项下制得的阳和汤基准样品冻干粉适量,加入鹿角胶粉末,其余操作与“2.2.2”项下供试品溶液的制备方法一致。

2.3.2 结果分析 采用中药色谱指纹图谱相似度评价系统(2012 版)评价阳和汤基准样品指纹图谱相似度,结果表明加入鹿角胶和不加鹿角胶所制得的供试品溶液的指纹图谱相似度均为 1.00,对基准样品指纹图谱无影响;对比指纹图谱中各指标性成分

的含量,结果见表 6,其对 5-羟甲基糠醛、桂皮醛、肉桂酸、芥子碱硫氰酸盐及甘草酸含量的影响均无统计学差异。

表 6 鹿角胶对基准样品指纹图谱中指标性成分含量的影响 ($n=2$)

Table 6 Effect of *Cervi Cornus Colla* on the content of index components in benchmark sample fingerprint ($n=2$)

阳和汤 基准样品	5-羟甲基糠醛/%		桂皮醛/%		肉桂酸/%		芥子碱硫氰酸盐/%		甘草酸/%	
	样品 1	样品 2	样品 1	样品 2	样品 1	样品 2	样品 1	样品 2	样品 1	样品 2
加入鹿角胶	0.444	0.067	0.127	0.156	0.008	0.010	0.476	0.938	0.152	0.263
不加入鹿角胶	0.442	0.066	0.134	0.160	0.008	0.010	0.478	0.988	0.150	0.259

汤基准样品的含量测定方法。

2.4.1 色谱条件 与“2.2.1”项下色谱条件一致。

2.4.2 对照品溶液的制备 取 5-羟甲基糠醛、桂皮醛、肉桂酸、芥子碱硫氰酸盐、甘草酸对照品适量,精密称定,加 50%甲醇制成质量浓度分别为 17.90、22.64、13.47、19.88、14.60 $\mu\text{g/mL}$ 的混合对照品溶液,备用。

2.4.3 供试品溶液的制备 与“2.2.2”项下供试品溶液的制备方法一致。

2.4.4 线性关系考察 取不同质量浓度的混合对照品溶液,按“2.4.1”项下色谱条件进样,以进样质量为横坐标 (X),峰面积为纵坐标 (Y),绘制标准曲线并计算回归方程,结果分别为 5-羟甲基糠醛 $Y=37.391X-0.1348$, $R^2=0.9997$,线性范围 0.052~0.654 μg 和 $Y=37.237X+0.0354$, $R^2=0.9999$,线性范围 0.523~3.401 μg (阳和汤基准样品中 5-羟甲基糠醛含量波动较大,故建立 2 段标准曲线);桂皮醛 $Y=52.831X+0.0195$, $R^2=1.0000$,线性范围 0.034~0.480 μg ;肉桂酸 $Y=147.68X-0.0072$, $R^2=1.0000$,线性范围 0.004~0.023 μg ;芥子碱硫氰酸盐 $Y=8.6089X+0.0063$, $R^2=1.0000$,线性范围 0.095~1.327 μg ;甘草酸 $Y=8.6243X+0.0018$, $R^2=1.0000$,线性范围 0.096~1.344 μg 。

2.4.5 精密度考察 取阳和汤基准样品 (S1) 供试品溶液 1 份,按“2.4.1”项下色谱条件,连续进样 6 次,计算各指标性成分峰面积的 RSD 值,结果 5-羟甲基糠醛、桂皮醛、肉桂酸、芥子碱硫氰酸盐、甘草酸峰面积的 RSD 分别为 2.02%、0.48%、0.30%、0.77%、1.76%,表明仪器精密度良好。

2.4.6 重复性考察 取阳和汤基准样品 (S1),按“2.4.3”项下方法平行制备供试品溶液 6 份,按“2.4.1”项下色谱条件进样,计算各指标性成分峰面积的 RSD 值,结果 5-羟甲基糠醛、桂皮醛、肉桂

2.4 阳和汤基准样品多成分含量测定

本实验以 5-羟甲基糠醛、桂皮醛、肉桂酸、芥子碱硫氰酸盐、甘草酸为指标性成分,建立了阳和

酸、芥子碱硫氰酸盐、甘草酸质量分数的 RSD 分别为 1.16%、0.30%、1.18%、2.66%、2.30%,表明该方法重复性良好。

2.4.7 稳定性考察 取阳和汤基准样品 (S1) 供试品溶液 1 份,按“2.4.1”项下色谱条件分别在制备后 0、2、4、6、8、10、12、24 h 进样,计算各指标性成分峰面积的 RSD 值,结果 5-羟甲基糠醛、桂皮醛、肉桂酸、芥子碱硫氰酸盐、甘草酸峰面积的 RSD 分别为 2.14%、0.41%、1.84%、0.71%、1.73%,表明供试品溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.4.8 加样回收率考察 精密称定已测知指标性成分含量的阳和汤基准样品冻干粉适量,共 6 份,分别加入一定量的对照品溶液,按“2.4.3”项下方法制备供试品溶液,按“2.4.1”项下色谱条件分别进样,进行含量测定,计算 5 种指标性成分的加样回收率及 RSD 值,结果 5-羟甲基糠醛、桂皮醛、肉桂酸、芥子碱硫氰酸盐、甘草酸的平均加样回收率分别为 105.35%、98.83%、105.52%、105.26%、93.10%,RSD 分别为 0.82%、3.03%、1.81%、0.55%、1.67%,表明该方法加样回收率良好。

2.4.9 含量测定 按“2.4.3”项下方法制备 15 批基准样品供试品溶液,并按“2.4.1”项下色谱条件进样,对 15 批基准样品进行含量测定,结果见表 7。15 批基准样品中各成分质量分数为 5-羟甲基糠醛 0.028%~0.508%、桂皮醛 0.076%~0.244%、肉桂酸 0.006%~0.018%、芥子碱硫氰酸盐 0.430%~0.677%、甘草酸 0.100%~0.335%。根据《征求意见稿》中含量测定的波动范围一般不超过均值的 $\pm 30\%$,因此,暂定基准样品中各成分的含量范围为 5-羟甲基糠醛 0.113%~0.209%、桂皮醛 0.114%~0.212%、肉桂酸 0.007%~0.013%、芥子碱硫氰酸盐 0.372%~0.691%、甘草酸 0.135%~0.251%。

2.4.10 量值传递研究 15 批基准样品和对应饮片

表 7 15 批阳和汤基准样品含量测定

Table 7 Content determination of 15 batches of Yanghe Decoction benchmark samples

编号	质量分数/%				
	5-羟甲基糠醛	桂皮醛	肉桂酸	芥子碱硫氰酸盐	甘草酸
S1	0.445	0.136	0.008	0.441	0.144
S2	0.068	0.180	0.009	0.677	0.335
S3	0.078	0.236	0.015	0.612	0.222
S4	0.099	0.244	0.018	0.650	0.226
S5	0.508	0.191	0.009	0.501	0.231
S6	0.039	0.236	0.010	0.451	0.198
S7	0.199	0.100	0.009	0.431	0.133
S8	0.180	0.160	0.011	0.500	0.151
S9	0.035	0.174	0.011	0.557	0.276
S10	0.109	0.076	0.006	0.566	0.170
S11	0.065	0.128	0.007	0.547	0.137
S12	0.043	0.160	0.010	0.430	0.239
S13	0.038	0.122	0.011	0.552	0.191
S14	0.481	0.148	0.008	0.471	0.100
S15	0.028	0.158	0.009	0.582	0.143
均值	0.161	0.163	0.010	0.531	0.193

表 8 阳和汤基准样品指标性成分含量测定及转移率

Table 8 Content and transfer rate of index components in Yanghe Decoction benchmark sample

编号	5-羟甲基糠醛/%			桂皮醛/%			肉桂酸/%			芥子碱硫氰酸盐/%			甘草酸/%		
	饮片	基准样品	转移率	饮片	基准样品	转移率	饮片	基准样品	转移率	饮片	基准样品	转移率	饮片	基准样品	转移率
S1	6.241	0.445	7.13	3.791	0.136	3.59	0.045	0.008	17.78	0.933	0.441	47.27	1.939	0.144	7.43
S2	2.755	0.068	2.47	3.590	0.180	5.01	0.054	0.009	16.67	1.129	0.677	59.96	1.792	0.335	18.69
S3	0.726	0.078	10.47	3.561	0.236	6.63	0.079	0.015	18.99	1.059	0.612	57.79	2.000	0.222	11.10
S4	1.916	0.099	5.17	1.912	0.244	12.76	0.071	0.018	25.35	1.078	0.650	60.30	1.879	0.226	12.03
S5	6.538	0.508	7.77	3.921	0.191	4.87	0.042	0.009	21.43	1.084	0.501	46.22	1.916	0.231	12.06
S6	0.990	0.039	3.94	2.894	0.236	8.15	0.064	0.010	15.63	0.770	0.451	58.57	2.039	0.198	9.71
S7	2.477	0.199	8.03	2.965	0.100	3.37	0.064	0.009	14.06	0.937	0.431	46.00	1.939	0.133	6.86
S8	2.532	0.180	7.11	3.226	0.160	4.96	0.096	0.011	11.46	0.950	0.500	52.63	1.824	0.151	8.28
S9	2.903	0.035	1.21	3.066	0.174	5.68	0.035	0.011	31.43	1.060	0.557	52.55	1.791	0.276	15.41
S10	2.703	0.109	4.03	2.841	0.076	2.68	0.042	0.006	14.29	1.101	0.566	51.41	2.000	0.170	8.50
S11	1.533	0.065	4.24	3.398	0.128	3.77	0.052	0.007	13.46	1.145	0.547	47.77	1.821	0.137	7.52
S12	0.834	0.043	5.16	3.603	0.160	4.44	0.047	0.010	21.28	0.945	0.430	45.50	1.916	0.239	12.47
S13	0.920	0.038	4.13	2.737	0.122	4.46	0.047	0.011	23.40	1.088	0.552	50.74	1.790	0.191	10.67
S14	7.154	0.481	6.72	3.291	0.148	4.50	0.038	0.008	21.05	1.189	0.471	39.61	2.039	0.100	4.90
S15	1.181	0.028	2.37	3.114	0.158	5.07	0.041	0.009	21.95	1.134	0.582	51.32	1.824	0.143	7.84

量属性稳定均一。

2.5 出膏率及其传递关系

分别取“2.1”项下全方及各单味饮片煎液，水

中指标性成分含量测定结果及转移率见表 8。15 批基准样品中各成分平均转移率为 5-羟甲基糠醛 5.35%、桂皮醛 5.33%、肉桂酸 19.21%、芥子碱硫氰酸盐 51.18%、甘草酸 10.23%。根据《征求意见稿》中相关内容，饮片-基准样品的指标性成分转移率也应在其均值的±30%范围内，在本实验中桂皮醛、肉桂酸、芥子碱硫氰酸盐和甘草酸 4 个成分的转移率大部分都在其均值的±30%范围内，说明前期肉桂、炒白芥子、甘草饮片和基准样品的制备工艺相对稳定可行。但部分批次 5-羟甲基糠醛转移率超出了其均值的±30%范围，根据熟地黄饮片性状、含量测定结果发现，河南省焦作市武陟县和温县两个产地的饮片质地柔韧、表面黏腻、含量高；河南省驻马店市泌阳县产地的饮片质地较硬、表面无黏腻感、含量偏低。此外 5-羟甲基糠醛易受温度、时间等影响^[14]，而基准样品的制备工艺是加水共高温煎煮 1 h，因此，在基准样品中含量波动较大，若取其均值的±30%，存在的误差相对较大。且熟地黄不同批次不同产地间含量差异较大，甚至同一产地不同采购地点含量差异也较大^[15-16]。因此，在制备基准样品时，要严格把控饮片的质量，保证饮片质

溶浓缩至稠膏，60℃真空干燥，测得全方基准样品实际出膏率和单味饮片出膏率。按公式（理论出膏率=Σ单味饮片出膏率×单味饮片质量/全方饮片总

质量) 计算基准样品理论出膏率, 结果见表 9。15 批基准样品出膏率为 27.38%~40.73%, 9 批基准样品出膏率在其均值的±10%范围内, 其中 S5、S14 出膏率高于均值的±10%范围。

熟地黄作为组方君药, 用药剂量占全方 2/3, 溯源发现基准样品对应批次熟地黄饮片 20210314 (S5)、20210315 (S14) 出膏率均显著高于 15 批熟

地黄饮片出膏率均值, 而其他单味饮片出膏率均接近于各自均值, 说明熟地黄饮片出膏率对基准样品出膏率的影响较大, 导致 S5、S14 出膏率高于均值的±10%范围。S4、S6、S9、S10 出膏率虽不在均值的±10%范围内, 但也略接近于临界值, 因此, 可将其纳入范围, 基准样品出膏率控制在 27.38%~34.44%。

表 9 阳和汤基准样品出膏率

Table 9 Extract rate of benchmark sample of Yanghe Decoction

出膏率/%									出膏率/%								
编号	熟地黄	肉桂	炒白芥子	麻黄	姜炭	甘草	全方理论值	实际值	编号	熟地黄	肉桂	炒白芥子	麻黄	姜炭	甘草	全方理论值	实际值
S1	55.03	8.04	20.58	15.79	18.23	21.62	42.52	30.87	S9	43.69	13.51	22.67	23.56	18.32	28.23	36.32	28.25
S2	45.11	16.04	21.25	13.02	15.71	29.49	36.88	29.53	S10	47.28	12.16	20.64	15.71	18.13	31.08	38.26	27.38
S3	52.21	8.09	17.33	13.16	15.71	31.08	40.66	29.59	S11	53.60	14.78	22.61	15.79	21.05	28.23	42.82	31.97
S4	25.33	8.09	19.92	13.02	15.79	28.30	22.92	28.53	S12	70.85	5.36	20.58	20.94	13.16	28.38	53.33	32.95
S5	61.51	6.72	21.33	15.79	20.73	28.38	47.38	38.48	S13	47.15	13.40	16.67	13.09	13.16	29.73	37.38	34.44
S6	40.58	9.46	19.95	20.94	18.13	25.61	33.34	28.54	S14	64.94	6.74	19.26	10.53	20.73	25.61	49.03	40.73
S7	45.58	13.48	19.97	15.79	18.42	21.62	36.51	34.12	S15	38.04	6.76	23.27	15.79	18.23	29.65	32.01	31.35
S8	41.68	12.13	22.67	21.05	15.79	29.65	34.81	34.24									

3 讨论

3.1 鹿角胶对基准样品的影响

本课题组在前期研究中已经明确了鹿角胶烊化后加入与否对基准样品并无影响, 建立的色谱检测条件和供试品溶液的制备方法既能全面反映全方色谱信息, 又能稳定考察其质量。本实验在前期研究基础上又考察了鹿角胶对基准样品冻干粉的影响, 结果表明其对基准样品指纹图谱相似度及指标性成分峰面积均未造成干扰, 可为后期复方制剂的研制提供实验依据。

3.2 流动相、检测波长、柱温的考察

本实验分别考察了在乙腈-水、甲醇-水、甲醇-0.05%磷酸水溶液 (含 0.05%三乙胺) 以及乙腈-0.05%磷酸水溶液 (0.05%三乙胺) 4 种不同的流动相体系和比例下色谱峰的分离情况, 结果显示, 乙腈-0.05%磷酸水溶液 (0.05%三乙胺) 为流动相时, 基线平稳、色谱峰分离良好; 分别考察不同波长, 全波长扫描结果表明在 260 nm 时各成分色谱行为良好, 在 210 nm 时盐酸麻黄碱色谱峰响应较好, 杂质干扰小; 另外, 考察了柱温对色谱峰分离度的影响, 结果发现, 在 35 ℃条件下, 各色谱峰的分离度较好。

3.3 指标性成分选择分析

经典名方基准样品作为后续复方制剂研究及质量控制的参照, 指标性成分的选择在基准样品质量控制中具有重要意义。熟地黄、鹿角胶为君药, 具有养血滋阴、填精益髓的功效。肉桂、姜炭为臣药, 肉桂大辛大热, 既能温阳还能行血通脉, 姜炭既能温阳又可通利血脉。白芥子、麻黄为佐药, 白芥子性温味辛, 除皮里膜外之痰, 麻黄宣肺解表。甘草为使药, 解毒并调和诸药。诸药合用, 温阳补血、寒散痰消。在熟地黄中, 5-羟甲基糠醛是快速区分生、熟地黄的潜在质量标志物, 结合补血止血的药理作用, 能被选择为指标性成分之一^[17-18]。肉桂中主要含有桂皮醛、肉桂酸等成分发挥解热、镇痛、抑菌、抗病毒作用^[19]。炒白芥子中芥子碱硫氰酸盐具有镇咳、祛痰、平喘, 抗炎镇痛等作用^[20]。甘草调和诸药, 含量较高的活性化合物甘草苷、甘草酸铵能抑制炎症因子的释放, 产生抗炎作用^[21]。而基准样品中甘草苷相对甘草酸含量较低, 因此, 可仅选择甘草酸作为含量测定中表征甘草药材的指标性成分。

3.4 基准样品指纹图谱分析

15 批基准样品归属了 13 个共有峰, 分别来自

熟地黄、肉桂、炒白芥子、麻黄、甘草。但本实验尚存在不足之处,方中熟地黄、鹿角胶、麻黄、姜炭未指出《中国药典》2020 年版单味药项下规定的指标性成分,其中地黄苷 D 和盐酸伪麻黄碱在全波长扫描后,两者最佳吸收波长一致(210 nm),重新建立色谱条件后,2 种成分仍互相存在干扰且均属于末端吸收,未能分离检测;鹿角胶中主要成分为氨基酸,属于大极性分子,表征难度大,不具备 HPLC-UV 检测的结构特点;6-姜辣素未能在基准样品指纹图谱中检出,但其对照品在“2.2.1”项下色谱条件可出峰,分析原因可能是干姜在炒炭高温过程中姜酚类化合物作为挥发性成分极其不稳定,导致姜酚类物质逐渐降低^[22]。对于上述不足之处,本课题组今后将进一步深入研究,力求各药味均有《中国药典》2020 年版单味药项下的质控成分。

3.5 基准样品量值传递研究

15 批基准样品中 5-羟甲基糠醛、桂皮醛和甘草酸的转移率较低,而肉桂酸、芥子碱硫酸盐的转移率相对较高,5 种成分转移率的高低反映了不同药味成分间相互作用导致溶解性发生变化^[23]。5-羟甲基糠醛、桂皮醛在饮片中含较高,转移率却较低,原因在于在熟地黄饮片的含量测定中提取对象为过 2 号筛的粉末,而在基准样品含量测定中首先是以饮片的形式经过合煎而成水煎液制成冻干粉,再以 50% 甲醇复溶,相较于粉末提取效率不高,导致转移率较低。其次,本课题组在研究熟地黄饮片质量时发现,同一产地同一批次间 5-羟甲基糠醛含量忽高忽低,导致在制备基准样品后,计算其含量和转移率均值的 $\pm 30\%$ 就会出现相对更大的误差,因此是否可考虑对含量高低不同的成分进行具体分析,而不是都把范围限定在其均值的 $\pm 30\%$,以减少误差;桂皮醛为挥发油类成分,在煎煮过程中易受热挥发,因此转移率更低;甘草不同组织成分存在差异,根木质部的甘草酸含量普遍低于根皮部^[24],加之饮片投料量少,含量分布不均,经过煎煮等处理过程含量损失较大。同批甘草用于制备多批基准样品,尚且出现离散值,若增加不同的甘草批次进行投料,差异可能更为明显。建议将甘草饮片大小及部位严格分等、取样均匀或采取不同批次饮片混批投料方式,以确保基准样品质量稳定^[25]。

4 结论

阳和汤组方严谨、用药精炼,具有温阳补血、散寒通滞之功效,是治疗阴疽的经典方,世有“阴

疽活命丹”之称。为保证经典名方制剂质量疗效一致,需建立从药材到饮片、中间体、制剂全过程的质量控制体系,基准样品作为其中的关键点,其质量稳定的前提是处方所用药材及饮片的质量均一、稳定^[26]。

本实验采用指纹图谱、指标性成分含量测定及出膏率相结合的模式,对经典名方阳和汤基准样品的量值传递过程进行研究分析,初步建立了科学稳定的基准样品质量评价方法,以期经典名方阳和汤的后续开发及相关制剂的质量控制提供依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 陈晶,刘欣欣,李,等. 阳和汤的临床应用和基础研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(8): 10-13.
- [2] 韩懿存,武颖烁,尚艺婉,等. 阳和汤治疗恶性肿瘤的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(7): 109-117.
- [3] 李迎秋,肖瑶,宋文华,等. 阳和汤对脾虚型胃溃疡大鼠的药效及机制研究 [J]. 时珍国医国药, 2022, 33(5): 1103-1105.
- [4] 陈紫薇,任梦雪,郭利,等. 浅谈阳和汤加减治疗阳虚寒凝型不孕症 [J]. 中国临床医生杂志, 2022, 50(9): 1128-1130.
- [5] 桂苗,施珊妮,黄泽灵,等. 阳和汤调节磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B 信号通路抑制骨关节炎软骨退变的机制 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2022, 30(8): 7-11.
- [6] 郭冬婕,李福伦. 阳和汤在皮肤疾病中的应用 [J]. 中国医学文摘: 皮肤科学, 2017, 34(2): 191-197.
- [7] 国家药品监督管理局. 关于发布《中药注册分类及申报资料要求》的通告(2020 年第 68 号)[EB/OL]. [2020-09-27]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20200928164311143.html>.
- [8] 国家药监局综合司. 古代经典名方中药复方制剂及其物质基准的申报资料要求(征求意见稿) [EB/OL]. [2019-03-22]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/zhqyj/zhqyjyp/20190327150101694.html>.
- [9] 中医研究院广东中医学院. 中医名词术语选释 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1973: 509.
- [10] 许国振,谢守敦. 古今中药超大剂量应用集萃 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2005: 41.
- [11] 国家药品监督管理局. 关于发布古代经典名方中药复方制剂简化注册审批管理规定的公告(2018 年第 27 号) [EB/OL]. [2018-05-29]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20180601163901361.html>.
- [12] 国家中医药管理局, 卫生部. 国家中医药管理局、卫生部关于印发医疗机构中药煎药室管理规范的通知(国中

- 医药发 (2009) 3 号) [J]. 中华人民共和国卫生部公报, 2009(6): 29-31.
- [13] 张泽康, 王昌海, 赵玥瑛, 等. 经典名方阳和汤基准样品的 HPLC 指纹图谱分析 [J/OL]. 中国实验方剂学杂志: 1-12. [2022-09-08]. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220816.1222.015.html>.
- [14] 沈丽琴, 杨晗, 李胜华, 等. 地黄不同工艺炮制过程中主要活性成分的变化规律研究 [J]. 亚太传统医药, 2019, 15(10): 75-79.
- [15] 王梅, 王越欣, 武英茹, 等. 5-羟甲基糠醛在中药加工过程中的变化及药理作用研究概况 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(11): 2319-2327.
- [16] 石岩. 不同种植产地地黄中 5-羟甲基糠醛的含量测定 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(61): 204-205.
- [17] 杜珂, 高晓霞, 王锋, 等. 基于药效物质基础的熟地黄质-效评价研究进展 [J]. 中草药, 2019, 50(6): 1477-1484.
- [18] 陈金鹏, 张克霞, 刘毅, 等. 地黄化学成分和药理作用的研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(6): 1772-1784.
- [19] 高铭哲, 李婷, 田晨琪, 等. 肉桂化学成分与药理作用研究进展 [J]. 亚太传统医药, 2021, 17(11): 201-205.
- [20] 孙银芳. 中药白芥子最新研究进展 [J]. 新中医, 2015, 47(10): 209-211.
- [21] 李娜, 张晨, 钟赣生, 等. 不同品种甘草化学成分、药理作用的研究进展及质量标志物(Q-Marker)预测分析 [J]. 中草药, 2021, 52(24): 7680-7692.
- [22] 李星, 敖明月, 罗婷, 等. 姜的炮制沿革及炮制品现代研究进展 [J]. 成都中医药大学学报, 2021, 44(4): 84-92.
- [23] 李军鸽, 赵莹, 王永春, 等. 黄连解毒汤物质基准量值传递分析 [J]. 中草药, 2022, 53(11): 3348-3356.
- [24] 刘春生. ITS 序列和 β -香树酯醇合成酶基因与甘草酸形成和积累的相关性研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2006.
- [25] 刘雪纯, 莫雨佳, 张晴, 等. 经典名方散偏汤的物质基准量值传递分析 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(8): 2099-2108.
- [26] 樊启猛, 贺鹏, 李海英, 等. 经典名方物质基准研制的关键技术分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(15): 202-209.

[责任编辑 郑礼胜]