

三仁颗粒制备及质量控制研究

冯禹壮, 徐伟, 肖春萍*, 赵淑月, 翁丽丽
长春中医药大学药学院, 吉林 长春 130117

摘要:目的 优化三仁颗粒制备工艺, 并进行质量控制研究。方法 采用 HPLC 法建立苦杏仁苷、厚朴酚、和厚朴酚的含量测定方法, 并以出膏量、苦杏仁苷含量、厚朴酚含量、和厚朴酚含量、50%乙醇浸出物为评价指标, 以熵权法分配各指标权重, 采用正交试验优选三仁汤最佳提取工艺; 以成型率、休止角、堆密度和吸湿率为评价指标, 采用星点设计-响应面法优化三仁颗粒最佳成型工艺; 建立 10 批三仁颗粒的指纹图谱并进行相似度分析和共有色谱峰归属鉴定, 结合薄层鉴别和含量测定对三仁颗粒进行质量控制。**结果** 以苦杏仁苷、厚朴酚、和厚朴酚的含量作为三仁汤质控标准, 测得三仁汤中 3 种指标性成分的质量分数分别为苦杏仁苷 0.536~1.054 mg/g, 厚朴酚 0.015~0.062 mg/g, 和厚朴酚 0.013~0.053 mg/g; 三仁汤最佳提取工艺为加 8 倍量水, 煎煮 2 次, 每次 1 h; 三仁颗粒最佳成型工艺为糊精为辅料, 药辅比 1:1.5, 乙醇体积分数 78%, 乙醇用量为药粉和辅料总量的 21%; 建立了苦杏仁、薏苡仁、厚朴的薄层鉴别方法和苦杏仁苷、厚朴酚、和厚朴酚的含量测定方法; 建立了 10 批三仁颗粒的指纹图谱, 相似度为 0.939~0.999, 共指认 15 个共有峰, 1 号峰归属于苦杏仁、厚朴, 2、7、13 号峰归属于豆蔻、厚朴、淡竹叶, 3、4、8、9 号峰为苦杏仁专属峰, 5 号峰归属于苦杏仁、豆蔻、厚朴、淡竹叶, 6、11、12、14、15 号峰为厚朴专属峰, 10 号峰归属于厚朴、淡竹叶。**结论** 该提取方法有效成分提取率高, 稳定可靠; 成型工艺方法成型率高, 流动性好; 质量控制和指纹图谱各检查项方法均稳定可靠, 能够为三仁颗粒的质量控制提供参考。**关键词:** 三仁颗粒; 提取工艺; 成型工艺; 星点设计-响应面法; 质量控制; 指纹图谱; 苦杏仁苷; 厚朴酚; 和厚朴酚; 成型率; 休止角; 堆密度; 吸湿率

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)11-3512-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.11.013

Preparation and quality control of Sanren Granules

FENG Yu-zhuang, XU Wei, XIAO Chun-ping, ZHAO Shu-yue, WENG Li-li

School of Pharmaceutical Sciences Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117, China

Abstract: Objective The preparation process of Sanren Granules was optimized and the quality control was studied. **Methods** The content determination method of amygdalin, magnolol and honokiol was established by HPLC. The extraction amount, amygdalin content, magnolol content, honokiol content and 50% ethanol extract were used as evaluation indexes, the entropy weight method was used to assign the weight of each index, the optimum extraction process of Sanren Decoction was optimized by orthogonal test. The optimum molding process of Sanren Granules was optimized by central composite design-response surface method with molding rate, angle of repose, packing density and hygroscopic rate as evaluation indexes. The fingerprints of 10 batches of Sanren Granules were established and the similarity analysis and common chromatographic peaks were identified, the quality control of Sanren Granules was carried out combined with thin-layer chromatography and content determination. **Results** The contents of amygdalin, magnolol and honokiol were used as the quality control standard of Sanren Decoction. The contents of three index components in Sanren Decoction were as follows: amygdalin was 0.536—1.054 mg/g, magnolol was 0.015—0.062 mg/g, honokiol was 0.013—0.053 mg/g. The best extraction process of Sanren Decoction was as follows: add 8 times the amount of water, boiled twice, one hour each time. The best molding process of Sanren Granules was as follows: dextrin is the excipient, the ratio of drug to excipient was 1:1.5, the volume fraction of ethanol was 78%, and the amount of ethanol was 21% of the total amount of powder and excipient. The thin-layer

收稿日期: 2022-12-27

基金项目: 吉中医药发〔2021〕11号) 中医药事业传承发展资金支持项目《重大疫情防控中药方剂储备库建设项目》; 吉林省科技厅科研项目(20220204062YY)

作者简介: 冯禹壮(1998—), 男, 硕士研究生, 从事中药制剂新技术与新药开发研究。E-mail: 18406564329@163.com

*通信作者: 肖春萍(1985—), 女, 博士研究生, 副教授, 主要从事中药资源与栽培理论和技术研究。

Tel: (0431)81672193 E-mail: btxnw@163.com

chromatography method of Kuxingren (*Armeniacae Semen Amarum*), Yiyiren (*Coicis Semen*) and Houpo (*Magnolia officinalis* Rehd. et Wils.) and the content determination method of amygdalin, magnolol and honokiol were established. The fingerprints of 10 batches of Sanren Granules was established, and the similarity was 0.939—0.999. It was confirmed that there were 15 common peaks. Peak 1 belonged to *Armeniacae Semen Amarum* and *M. officinalis*, peaks 2, 7 and 13 belonged to Doukou (*Amomi Fructus Rotundus*), *M. officinalis* and Danzhuye (*Lophatherum gracile* Brongn.), peaks 3, 4, 8 and 9 belonged to *Armeniacae Semen Amarum*, peak 5 belonged to *Armeniacae Semen Amarum*, *Amomi Fructus Rotundus*, *M. officinalis* and *L. gracile*, peaks 6, 11, 12, 14 and 15 belonged to *M. officinalis*, peak 10 belonged to *M. officinalis* and *L. gracile*. **Conclusion** The extraction method has high extraction rate of effective components, stable and reliable. The molding process method has high molding rate and good fluidity. The methods of quality control and fingerprint were stable and reliable, which could provide reference for the quality control of Sanren Granules.

Key words: Sanren Granules; extraction process; molding process; central composite design-response surface method; quality control; fingerprint; amygdalin; magnolol; honokiol; molding rate; angle of repose; packing density; hygroscopic rate

三仁汤出自清代吴鞠通的《温病条辨》^[1], 原文记载:“头痛恶寒, 身重疼痛, 舌白不渴, 脉弦细而濡, 面色淡黄, 胸闷不饥, 午后身热, 状若阴虚, 病难速已, 名曰湿温……三仁汤主之。”处方由杏仁、白蔻仁、生薏仁、半夏、厚朴、白通草、竹叶、飞滑石 8 味药材组成, 主治湿温初起及暑温夹湿之湿重于热证^[2]。方中杏仁、白蔻仁、薏苡仁为君药, 分消三焦湿热; 竹叶、飞滑石为臣药, 清热利湿; 厚朴、半夏为佐药, 芳化燥湿; 白通草为使药, 导热下行。现代临床研究表明, 三仁汤配合其他药物对消化系统、免疫系统和运动系统等湿热证有良好疗效, 如联合升降散治疗脾胃湿热型胃炎^[3]; 舌草三仁汤能够改善青少年肠胃湿热型痤疮, 并较低其复发率^[4]; 三仁汤加陈皮、枳壳等药味, 对湿热侵心的病毒性心肌损伤有良好疗效^[5]; 联合美洛昔康可有效缓解湿热型骨关节炎^[6]等。

目前, 有关三仁汤的报道主要集中于其药理作用和临床应用, 而前期制剂的生产工艺和质量标准研究较为缺乏。季旭明等^[7]通过研究三仁汤对湿热证型病毒性肺炎小鼠的治疗作用发现, 三仁汤能够改变机体炎性因子含量、增强机体免疫功能; 胡锋等^[8]研究发现, 三仁汤可以通过下调大鼠膝关节软骨组织的 NOD-、LRR-和 pyrin 结构域的蛋白质 3 (NOD-,LRR-and pyrin domain-containing protein 3, NLRP3) 和核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) p65 蛋白表达来减少大鼠血清中炎症因子的表达, 从而缓解关节疼痛症状。苦杏仁、白蔻仁和薏苡仁为三仁汤的君药, 苦杏仁的主要药效成分为苦杏仁苷, 具有镇痛抗炎、抗胃溃疡、止咳平喘等药理作用^[9]; 豆蔻作为芳香健胃药, 其主要药效成分为桉油精, 具有抗炎抗过敏、抗氧化、保护胃肠损伤等作用^[10]; 薏苡仁具有抗炎镇痛、抗癌、调节免疫、

抗溃疡等药效^[11-12], 其主要药效成分为甘油三油酸酯。三仁汤的君药均有镇痛抗炎作用, 在治疗因湿热引起的各种炎症中起着关键作用。另外, 厚朴中的厚朴酚及和厚朴酚也有抗炎镇痛功效^[13-14], 与三仁汤主治功能相吻合。因此, 本研究将苦杏仁苷、厚朴酚及和厚朴酚作为三仁汤的关键质量属性, 对三仁汤进行制备和处方质量控制。

相比于传统汤剂, 颗粒剂能显著改善汤剂服用量大、携带运输不便等缺点, 三仁汤剂型改良势在必行。迄今尚未发现有关三仁颗粒制备工艺及质量控制的有关报道, 因此本实验采用 HPLC 法建立了苦杏仁苷、厚朴酚及和厚朴酚等多指标成分含量测定方法; 以出膏量, 苦杏仁苷、厚朴酚及和厚朴酚含量, 50%乙醇浸出物为综合考察指标, 结合熵权法分配各指标权重, 运用正交试验法优选三仁汤提取工艺; 采用星点设计-响应面法 (central composite design-response surface method, CCD-RSM) 优化三仁颗粒的成型工艺, 并结合薄层色谱及指纹图谱进行了三仁颗粒的质量控制研究, 旨在为三仁颗粒的工艺生产和质量评价提供理论参考依据。

1 仪器与材料

1.1 仪器

AUW120D 型分析天平、岛津 LC-2030 高效液相色谱仪, 岛津企业管理中国有限公司; DHG-9070 A 型鼓风式干燥箱, 上海精宏实验设备有限公司; FA1004B 型电子天平, 上海佑科仪器仪表有限公司; HH-S24 型恒温水浴锅, 金坛市大地自动化仪器厂。

1.2 试剂与药物

对照品苦杏仁苷 (批号 110820-201808, 质量分数 88.2%)、厚朴酚 (批号 110729-202015, 质量分数 99.0%)、和厚朴酚 (批号 110730-201915, 质量分数 99.8%), 中国食品药品检定研究院; 甲醇, 色

谱纯，赛默飞世尔科技（中国）有限公司；其余试剂均为分析纯，水为娃哈哈纯净水。

进行三仁颗粒制备工艺优化、质量标准建立及指纹图谱基准样品制备的药材杏仁、白蔻仁、生薏仁、半夏、厚朴、白通草、竹叶、飞滑石均购自吉林北药药材加工有限公司、吉林省宏检大药房及吉林国安药业有限公司，经长春中医药大学药学院翁丽丽教授鉴定，分别为蔷薇科李属植物山杏 *Prunus armeniaca* L. var. *ansu* Maxim. 的干燥成熟种子、姜科豆蔻属植物白豆蔻 *Amomum kravanh* Pierre ex Gagnep. 的干燥成熟果实、禾本科薏苡属植物薏米 *Coix lacryma-jobi* L. var. *ma-yuen* (Roman.) Stapf 的干燥成熟种仁、木兰科厚朴属植物厚朴 *Magnolia officinalis* Rehd. et Wils. 的干燥干皮、天南星科半夏

属植物半夏 *Pinellia ternata* (Thunb.) Breit. 的干燥块茎炮制品、五加科通脱木属植物通脱木 *Tetrapanax papyrifer* (Hook.) K. Koch 的干燥茎髓、禾本科淡竹叶属植物淡竹叶 *Lophatherum gracile* Brongn. 的干燥茎叶、硅酸盐类矿物滑石族滑石 *Talcum*，主含含水硅酸镁 $[Mg_3(Si_4O_{10})(OH)_2]$ 。

进行三仁颗粒制备工艺优化及质量标准建立所采用的药材及批号分别为苦杏仁（批号 20210111-01）、白蔻仁（批号 20210508）、薏苡仁（批号 20210408）、厚朴（批号 20200901-01）、姜半夏（批号 20210412）、通草（批号 20210508）、淡竹叶（批号 20200902）、滑石（批号 20210202），均购自吉林北药药材加工有限公司。10批三仁颗粒样品（S1~S10）组方药材及批号信息如表1所示。

表1 10批三仁颗粒基准样品 (S1~S10) 组方药材及批号信息

Table 1 Prescription medicinal materials and batch number information in 10 batches of Sanren Granules reference samples (S1—S10)

样品编号	组方药材批号							
	苦杏仁	白蔻仁	薏苡仁	厚朴	姜半夏	通草	淡竹叶	滑石
S1	20210111-01	20210508	20210408	20200901-01	20190901	210401	20190901	210401
S2	20210111-01	38220010	211201	211203	20190901	20190301	210401	20210202
S3	20210111-01	20200701	20191101	20210729	20190901	210401	20200902	20190901
S4	ZS109-210116-05	20210508	211201	20210729	20190901	20210508	20190901	210401
S5	ZS109-210116-05	38220010	20191101	20200901-01	D01421014	20190301	20200902	210401
S6	ZS109-210116-05	20200701	20210408	211203	D01421014	210401	20190901	20210202
S7	20190701	20210508	20191101	211203	D01421014	20210508	210401	20190901
S8	20190701	38220010	20210408	20210729	20210412	20190301	20190901	20190901
S9	20190701	20200701	211201	20200901-01	20210412	210401	210401	210401
S10	20190701	38220010	20191101	211203	20210412	20210508	20200902	20210202

2 方法与结果

2.1 三仁汤标准煎液的制备

《温病条辨》中描述三仁汤煎煮方法为“杏仁五钱、白蔻仁二钱、生薏仁六钱、半夏五钱、厚朴二钱、白通草二钱、竹叶二钱、飞滑石六钱，甘澜水八碗，煮取三碗。”参考《中国科学技术史·度量衡卷》^[15]中附录的《中国历代度量衡值表》及颜文强考证的《中国历代度量衡换算简表》，清代“一两等于37.3 g，一钱等于3.73 g”。参考“十三五”规划教材《方剂学》^[16]，“一两等于37.3 g，一钱等于3.73 g”，参考《经典名方开发指引》^[17]中清代1碗约为150~300 mL。经文献考证及预实验考察，确定三仁汤基准样品制备方法为苦杏仁 18.65 g，豆蔻 7.46 g，

薏苡仁 22.38 g，姜半夏 18.65 g，厚朴 7.46 g，白通草 7.46 g，淡竹叶 7.46 g，飞滑石 22.38 g，加水 1200 mL，传统方法煎煮至药液剩余 450 mL，收集滤液，干燥即得。

2.2 三仁汤提取工艺优化

2.2.1 色谱条件 色谱柱为 Agilent Zorbax Eclipse XDB C₁₈ 柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm)；体积流量 1 mL/min；柱温 25 ℃；进样量 10 μL；检测波长：0~72 min, 220 nm；72~100 min, 330 nm；100~120 min, 294 nm；流动相为 0.05%磷酸水溶液-甲醇，洗脱程序：0~20 min, 5%~10%甲醇；20~70 min, 10%甲醇；70~75 min, 10%~30%甲醇；75~80 min, 30%甲醇；80~90 min, 30%~47%甲醇；

90~100 min, 47%~60%甲醇; 100~105 min, 60%~85%甲醇; 105~110 min, 85%甲醇。对照品、供试品、苦杏仁阴性、厚朴阴性对照溶液的 HPLC 图见图 1。

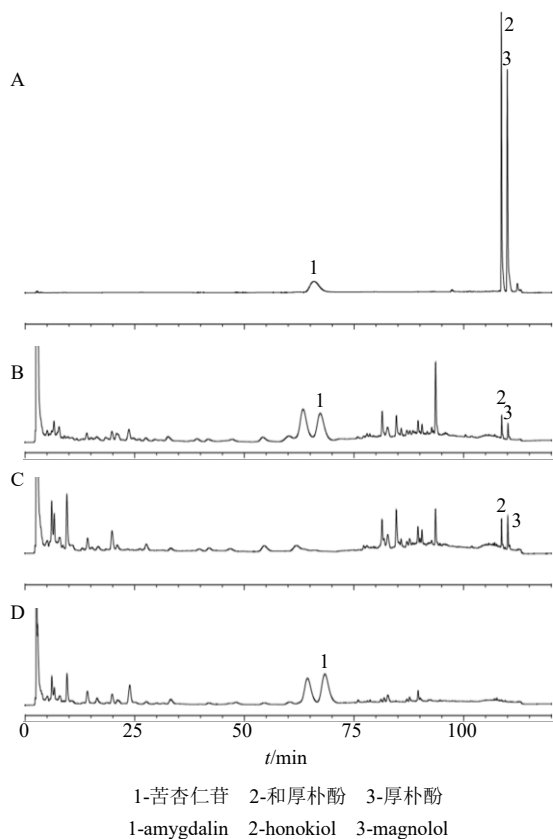


图 1 混合对照品 (A)、三仁汤供试品 (B)、缺苦杏仁阴性样品 (C) 和缺厚朴阴性样品 (D) 的 HPLC 图

Fig. 1 HPLC of mixed reference substances (A), test sample (B), negative sample without *Armeniacae Semen Amarum* (C), and negative sample without *Magnoliae Officinalis Cortex* (D)

2.2.2 对照品溶液的制备 取苦杏仁苷、厚朴酚、和厚朴酚对照品适量, 精密称定, 加甲醇制成含苦杏仁苷 753.5 $\mu\text{g/mL}$ 、厚朴酚 82 $\mu\text{g/mL}$ 、和厚朴酚 48.8 $\mu\text{g/mL}$ 的混合对照品溶液, 于 4 $^{\circ}\text{C}$ 下保存备用。

2.2.3 供试品溶液的制备 按处方剂量称取药材, 煎煮, 滤过, 滤液浓缩成干浸膏, 粉碎过三号筛, 作为供试品。取供试品 1 g, 精密称定, 加甲醇 25 mL, 称定质量, 回流提取 45 min, 放冷, 再称定质量, 用甲醇补足缺失的质量, 摇匀, 滤过, 取续滤液, 即得供试品溶液。

2.2.4 阴性对照溶液的制备 分别称取缺苦杏仁、缺厚朴的三仁汤处方, 同“2.2.3”项操作, 分别制成缺苦杏仁阴性对照溶液、缺厚朴阴性对照溶液。

2.2.5 线性关系考察 精密吸取“2.2.2”项下混合对照品溶液 0.5、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0 mL, 加甲醇定容至 10 mL, 摇匀, 精密吸取各质量浓度的对照品溶液 10 μL , 注入高效液相色谱仪, 测定。得到回归方程分别为苦杏仁苷 $Y=11\ 318\ 301.85 X-220\ 931.188\ 1$, $r=0.999\ 6$, 线性范围 37.6~753.5 $\mu\text{g/mL}$; 厚朴酚 $Y=15\ 083\ 504.12 X+22\ 001.191\ 03$, $r=0.999\ 3$, 线性范围 4.1~82.0 $\mu\text{g/mL}$; 和厚朴酚 $Y=22\ 759\ 975.26 X+32\ 124.668\ 38$, $r=0.999\ 7$, 线性范围 2.44~48.80 $\mu\text{g/mL}$ 。

2.2.6 精密度试验 精密吸取“2.2.2”项下对照品混合溶液, 按“2.2.1”项下方法连续测定 6 次, 测得苦杏仁苷峰面积 RSD 为 0.70%, 厚朴酚峰面积 RSD 为 0.23%, 和厚朴酚峰面积 RSD 为 0.19%, 表明仪器精密度良好。

2.2.7 重复性试验 按“2.2.3”项下方法制备 6 份供试品溶液, 按“2.2.1”项下色谱条件进样测定, 测得 6 份供试品中苦杏仁苷质量分数的 RSD 为 1.36%, 厚朴酚质量分数的 RSD 为 1.76%, 和厚朴酚质量分数的 RSD 为 1.48%, 表明该提取方法重复性良好。

2.2.8 稳定性考察 取“2.2.6”项下供试品溶液 1 份, 按“2.2.1”项下方法, 分别在制备后 0、2、4、6、8、10、12、24 h 进行测定, 测得供试品溶液中苦杏仁苷峰面积 RSD 为 1.29%, 厚朴酚峰面积 RSD 为 1.70%, 和厚朴酚峰面积 RSD 为 1.02%, 表明该供试品溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.2.9 加样回收率试验 取已测定指标成分含量的供试品 0.5 g, 精密称定, 分别加入适量苦杏仁苷、厚朴酚、和厚朴酚对照品, 加甲醇至 25 mL, 按照“2.2.3”项下方法制备 6 份供试品溶液, 测定苦杏仁苷、厚朴酚、和厚朴酚的加样回收率分别为 100.88%、98.65%、99.06%, RSD 分别为 1.68%、1.11%、0.99%, 符合规定。

2.2.10 正交试验设计及结果

(1) 正交试验设计: 通过对三仁汤标准煎液的制备考察可知, 三仁汤全方共 111.9 g, 加水量为 1200 mL, 约为药材重量的 10 倍, 且将 1200 mL 煎煮至 450 mL 所用时间大约为 1.2 h, 在此基础上设计正交试验因素水平。正交试验将全方质量扩大为 223.8 g, 以加水量 (A)、煎煮时间 (B)、煎煮次数 (C) 为影响因素, 出膏量 (Y_1)、苦杏仁苷含量 (Y_2)、厚朴酚含量 (Y_3)、和厚朴酚含量 (Y_4)、50%乙醇浸出物

(Y_5) 为评价指标, 建立 $L_9(3^4)$ 正交试验表, 进行三仁汤提取工艺的考察, 正交实验设计与结果见表 2。

(2) 熵权法: 采用熵权法计算各评价指标熵权系数, 该指标对于试验结果作用越大, 权重值也越

大。计算可得综合评分计算公式为 $Y = Y_1/Y_{1max} \times 16.03 + Y_2/Y_{2max} \times 20.07 + Y_3/Y_{3max} \times 24.42 + Y_4/Y_{4max} \times 24.51 + Y_5/Y_{5max} \times 14.97$ 。信息熵及权重计算结果见表 3。

表 2 正交试验设计及结果

Table 2 Design and results of orthogonal test

试验号	A	B	C	D (误差)	$Y_1/(mg \cdot g^{-1})$	$Y_2/(mg \cdot g^{-1})$	$Y_3/(mg \cdot g^{-1})$	$Y_4/(mg \cdot g^{-1})$	$Y_5/(mg \cdot g^{-1})$	综合评分
1	8 (1)	1.0 (1)	1 (1)	(1)	64.343	1.020	0.015	0.013	8.108	38.89
2	8 (1)	1.5 (2)	2 (2)	(2)	118.320	0.888	0.046	0.044	10.722	76.91
3	8 (1)	2.0 (3)	3 (3)	(3)	131.323	0.538	0.021	0.019	10.167	64.25
4	10 (2)	1.0 (1)	2 (2)	(3)	109.786	1.054	0.062	0.053	13.679	87.50
5	10 (2)	1.5 (2)	3 (3)	(1)	127.971	0.536	0.027	0.024	10.443	68.85
6	10 (2)	2.0 (3)	1 (1)	(2)	69.884	0.727	0.024	0.019	7.544	49.81
7	12 (3)	1.0 (1)	3 (3)	(2)	126.542	0.767	0.020	0.014	11.570	56.47
8	12 (3)	1.5 (2)	1 (1)	(3)	73.861	0.752	0.019	0.021	8.954	50.05
9	12 (3)	2.0 (3)	2 (2)	(1)	122.252	0.642	0.036	0.034	12.364	74.84
K_1	180.05	182.86	138.75	182.58						
K_2	206.16	195.81	239.25	183.19						
K_3	181.36	188.90	189.57	201.80						
R	26.11	12.95	100.50	19.22						

表 3 信息熵及权重计算结果

Table 3 Information entropy and weight calculation results

评价指标	H_i	W_j	评价指标	H_i	W_j
Y_1	0.869 2	0.160 3	Y_4	0.800 0	0.245 1
Y_2	0.836 1	0.200 7	Y_5	0.877 8	0.149 7
Y_3	0.800 6	0.244 2			

(3) 提取工艺优化结果及分析: 正交试验直观分析及方差分析分别见表 2、4。直观分析结果显示, 以综合评分为评价指标分析可知, $A_2 > A_3 > A_1$, $B_2 > B_3 > B_1$, $C_2 > C_3 > C_1$, 三仁汤提取的最优工艺为 $A_2B_2C_2$ 。方差分析结果表明, C 因素对试验结果有显著影响 ($P < 0.05$), A、B 因素对试验结果无显著影响。因此, 进一步对 $A_2B_2C_2$ 与 $A_1B_1C_2$ 提取参数进行比较, 结果发现 2 种提取工艺下, 出膏量、

表 4 综合评分的方差分析结果

Table 4 Analysis of variance table

方差来源	偏差平方和	自由度	F 值	显著性
A	144.276 5	2	1.813 2	
B	27.992 5	2	0.351 8	
C	1 683.447 2	2	21.157 3	$P < 0.05$
D (误差)	79.568 1	2		

苦杏仁苷、厚朴酚、和厚朴酚含量、50%乙醇浸出物总量的 RSD 分别为 1.59%、2.62%、1.77%、2.18%、0.49%, 兼顾节省能源和工时, 最终将煎煮条件确定为 $A_1B_1C_2$, 即加 8 倍量水, 煎煮 2 次, 每次 1 h。

(4) 验证试验: 采用“2.2.10 (3)”项下最佳工艺进行 3 批验证。由表 5 可知, 3 组验证试验中出膏量、苦杏仁苷含量、厚朴酚含量、和厚朴酚含量、浸出物总量及综合评分 RSD 分别为 0.85%、2.89%、1.54%、1.31%、0.67%、1.07%, 表明优选出的最佳工艺稳定可靠。

2.3 三仁颗粒成型工艺优化

2.3.1 三仁颗粒制备方法 照“2.1”项下剂量称取药材, 按“2.2.10 (3)”项下三仁汤最佳提取工艺进行煎煮, 在 70 °C、0.08 MPa 条件下进行减压干燥,

表 5 验证试验结果

Table 5 Verification test results

试验号	质量分数/($mg \cdot g^{-1}$)					综合评分
	Y_1	Y_2	Y_3	Y_4	Y_5	
1	121.626	1.191	0.061	0.053	12.535	86.16
2	123.280	1.177	0.059	0.051	12.510	84.78
3	121.358	1.243	0.061	0.052	12.381	86.53
RSD/%	0.85	2.89	1.54	1.31	0.67	1.07

得到浸膏粉末，粉碎，过五号筛，加入辅料和润湿剂，采用挤压制粒法，过14目筛，60~80℃下梯度升温干燥，整粒，即得。

2.3.2 测定指标 参考文献方法^[18-22]，测定颗粒成型率、休止角、堆密度、吸湿率。

2.3.3 辅料的筛选 以可溶性淀粉、糊精、糖粉和微晶纤维素为辅料，按药辅比1:1.5，80%乙醇进行制粒，以颗粒成型率、休止角、堆密度、吸湿率为考察指标进行测定。结果，以糊精为辅料时，颗

粒容易制备，且各项指标测定结果均优于其余辅料组，所以选用糊精为辅料进行后续试验。

2.3.4 CCD-RSM 优化三仁颗粒成型工艺处方

(1) 试验设计与结果：以药辅比(X_1)、乙醇体积分数(X_2)和乙醇用量(X_3)为影响因素，成型率(Y_1)、休止角(Y_2)、堆密度(Y_3)和吸湿率(Y_4)为评价指标，采用CCD-RSM优化成型工艺，实验设计与结果见表6。

(2) 熵权法计算综合评分：参考文献方法^[23]，

表6 试验设计与结果

Table 6 Design and results of test

试验号	X_1	$X_2/\%$	$X_3/\%$	$Y_1/\%$	$Y_2/(\text{°})$	$Y_3/(\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	$Y_4/\%$	综合评分
1	1:1.2 (-1)	73 (-1)	16 (-1)	86.27	24.97	0.369	3.60	88.311 0
2	1:1.8 (+1)	73	16	80.56	26.70	0.314	3.83	81.757 9
3	1:1.2	83 (+1)	16	80.96	33.42	0.347	3.73	77.660 3
4	1:1.8	83	16	81.07	31.35	0.338	3.75	78.812 0
5	1:1.2	73	25 (+1)	77.05	27.57	0.348	3.65	82.342 8
6	1:1.8	73	25	87.18	31.80	0.301	3.44	81.039 1
7	1:1.2	83	25	84.71	33.95	0.369	3.72	78.852 5
8	1:1.8	83	25	82.99	31.35	0.352	3.59	80.814 0
9	1:1.0 (-1.682)	78 (0)	21 (0)	83.60	30.95	0.357	3.14	85.313 5
10	1:2.0 (+1.682)	78	21	87.55	30.23	0.351	3.46	83.727 7
11	1:1.5 (0)	70 (-1.682)	21	83.05	31.66	0.347	3.68	79.769 6
12	1:1.5	86 (+1.682)	21	80.84	33.23	0.342	3.72	77.687 3
13	1:1.5	78	13 (-1.682)	81.69	27.80	0.364	3.22	87.179 7
14	1:1.5	78	28 (+1.682)	81.76	24.70	0.359	3.79	86.000 6
15	1:1.5	78	21	88.54	20.96	0.356	3.45	95.559 2
16	1:1.5	78	21	91.48	21.61	0.363	3.44	95.381 9
17	1:1.5	78	21	90.53	20.62	0.361	3.55	95.962 6
18	1:1.5	78	21	89.70	22.96	0.361	3.35	93.575 4
19	1:1.5	78	21	90.46	21.04	0.359	3.43	96.095 4
20	1:1.5	78	21	90.04	21.62	0.357	3.38	95.371 8

采用熵权法计算各评价指标熵权系数，计算可得综合评分计算公式为 $Y=Y_1/Y_{1\max} \times 20.12 + Y_{2\min}/Y_2 \times 45.88 + Y_3/Y_{3\max} \times 11.11 + Y_{4\min}/Y_4 \times 22.89$ 。

(3) 成型的工艺优化：采用Design-Expert 8.0.6 Trial 软件进行数据分析(表6)，得到拟合方程为 $Y=95.37-0.54 X_1-1.52 X_2-0.40 X_3+1.37 X_1 X_2+0.76 X_1 X_3+1.24 X_2 X_3-4.10 X_1^2-6.15 X_2^2-3.37 X_3^2$ ， $r=0.9886$ 。由方差分析(表7)可知，该模型拟合具有极显著性($P<0.0001$)，失拟误差项为0.0790，表明该模型拟合度较好，且各因素影响程度依次为乙醇体积分数>药辅比>乙醇用量。

综上可知，三仁颗粒最佳成型工艺为药辅比1:1.5，乙醇体积分数78%，乙醇用量为药粉和辅料总量的21%，综合评分预测值为95.368。

(4) 验证试验：按上述最佳工艺参数进行验证试验。结果表明(表8)，3批三仁颗粒成型率、休止角、堆密度、吸湿率的RSD分别为0.43%、1.22%、1.23%、1.05%，综合评分与预测值95.368相近，证明该工艺相对稳定。

2.4 三仁颗粒的质量控制研究

2.4.1 薄层鉴别

(1) 苦杏仁薄层鉴别：参照国家药典委员会^[24]

表7 方差分析

Table 7 Analysis of variance

来源	平方和	自由度	均方	F值	P值	显著性	来源	平方和	自由度	均方	F值	P值	显著性
模型	880.79	9	97.87	47.99	<0.000 1	极显著	X ₁ ²	242.81	1	242.81	119.07	<0.000 1	极显著
X ₁	4.02	1	4.02	1.97	0.190 5		X ₂ ²	545.52	1	545.52	267.52	<0.000 1	极显著
X ₂	31.72	1	31.72	15.56	0.002 8	极显著	X ₃ ²	163.96	1	163.96	80.41	<0.000 1	极显著
X ₃	2.20	1	2.20	1.08	0.329 9		总残差	20.39	10	2.04			
X ₁ X ₂	15.04	1	15.04	7.38	0.021 7	显著	失拟误差	16.27	5	3.25	3.95	0.079 0	不显著
X ₁ X ₃	4.59	1	4.59	2.25	0.164 5		纯误差	4.12	5	0.82			
X ₂ X ₃	12.21	1	12.21	5.99	0.034 5	显著	总和	901.18	19				

表8 验证试验及结果

Table 8 Verification test and results

试验号	成型率/ %	休止角/ (°)	堆密度/ (g·mL ⁻¹)	吸湿率/ %	综合 评分
1	91.51	21.31	0.371	3.35	97.15
2	90.72	20.83	0.362	3.39	97.47
3	91.14	21.23	0.367	3.32	97.31
RSD/%	0.43	1.22	1.23	1.05	0.16

中燻苦杏仁配方颗粒的鉴别方法进行修改, 具体操作: ①取苦杏仁苷对照品, 加甲醇制成每 1 mL 含 1 mg 的溶液, 作为对照品溶液。②另取苦杏仁对照药材 0.3 g, 加入 30 mL 沸水, 保持微沸 30 min, 滤过, 滤液蒸干, 残渣加甲醇 10 mL 使溶解, 制成对照药材溶液。③取 3 批颗粒各 0.5 g, 研细, 加甲醇 10 mL, 超声处理 15 min, 滤过, 滤液作为供试品溶液。同法制成缺苦杏仁阴性对照溶液。吸取苦杏仁苷对照品溶液、对照药材溶液各 5 μL, 供试品溶液、阴性对照溶液各 5~10 μL, 分别点于同一硅胶 G 薄层板上, 以三氯甲烷-醋酸乙酯-甲醇-水 (3:8:6:2) 5~10 °C 放置 12 h 的下层溶液为展开剂, 展开, 取出, 晾干, 以 0.8% 磷钼酸的 15% 硫酸乙醇溶液浸板, 在 105 °C 加热至斑点显色清晰。苦杏仁薄层色谱见图 2, 结果显示, 供试品色谱中, 在与对照品和对照药材色谱相应的位置上, 显相同颜色的斑点, 且阴性无干扰。方法学考察结果表明, 苦杏仁薄层鉴别方法稳定。

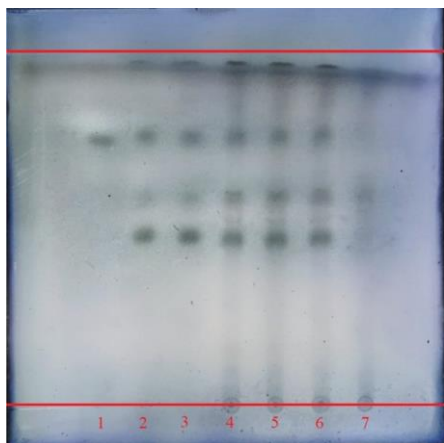
(2) 薏苡仁薄层鉴别: 参考文献中薏苡仁薄层鉴别方法^[25]并进行修改, 具体操作: ①取薏苡仁对照药材 1 g, 加水 100 mL, 微沸 30 min, 滤过, 滤液蒸干, 残渣加醋酸乙酯 50 mL, 转移至具塞锥形瓶中, 超声提取 30 min, 滤过, 滤液作为对照药材

溶液。②取 3 批颗粒各 5 g, 研细, 加水 30 mL, 超声提取 30 min, 滤过, 滤液置分液漏斗中, 加醋酸乙酯萃取 2 次, 每次 15 mL, 合并醋酸乙酯液, 蒸干, 残渣加醋酸乙酯 0.5 mL 溶解, 作为供试品溶液。同法制成缺薏苡仁阴性对照溶液。吸取对照药材溶液 4 μL, 供试品溶液 8 μL, 点于同一硅胶 G 薄层板上, 以石油醚 (60~90 °C)-醋酸乙酯-冰醋酸 (17:1:1) 为展开剂, 预饱和 30 min, 展开, 取出, 晾干, 喷以 4% 香草醛硫酸溶液, 在 105 °C 加热至斑点显色清晰。薏苡仁薄层色谱见图 3, 结果显示, 供试品色谱中, 在与对照品和对照药材色谱相应的位置上, 显相同颜色的斑点, 且阴性无干扰。方法学考察结果表明, 薏苡仁薄层鉴别方法稳定。

(3) 厚朴薄层鉴别: 参照国家药典委员会^[24]中厚朴配方颗粒的鉴别方法进行修改, 具体操作: ①取厚朴酚、和厚朴酚对照品, 加甲醇分别制成每 1 mL 含 0.5 mg 的溶液, 作为对照品溶液。②另取厚朴对照药材 1 g, 加甲醇 10 mL, 超声处理 30 min, 滤过, 滤液作为对照药材溶液。③取 3 批颗粒各 5 g, 研细, 加甲醇 25 mL, 超声处理 30 min, 滤过, 滤液蒸干, 加甲醇 2 mL 溶解, 作为供试品溶液。同法制成缺厚朴阴性对照溶液。吸取对照品溶液 5 μL, 对照药材溶液 2 μL, 供试品溶液 8 μL, 分别点于同一硅胶 G 薄层板上, 以甲苯-甲醇 (15:2) 为展开剂, 展开, 取出, 晾干, 喷以 4% 香草醛硫酸溶液, 在 105 °C 加热至斑点显色清晰。厚朴薄层色谱见图 4, 结果显示, 供试品色谱中, 在与对照品和对照药材色谱相应的位置上, 显相同颜色的斑点, 且阴性无干扰。方法学考察结果表明, 厚朴薄层鉴别方法稳定。

2.4.2 指标成分含量测定

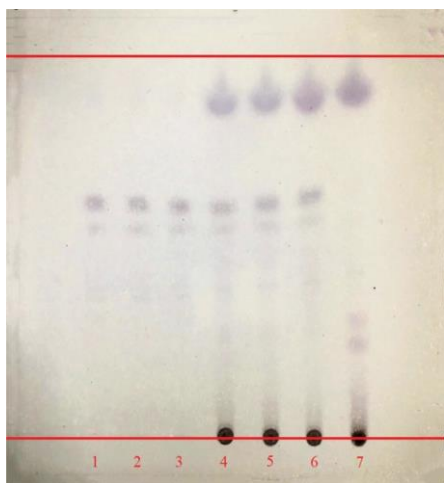
(1) 色谱条件: 同“2.2.1”项下色谱条件。



1-苦杏仁苷 2、3-苦杏仁对照药材 4~6-供试品 1~3 7-阴性对照
1-amygdalin 2, 3-reference drugs of Bitter almond 4~6-test samples
1~3 7-negative control

图2 苦杏仁薄层色谱图

Fig. 2 TLC of *Armeniaca Semen Amarum*



1~3-薏苡仁对照药材 4~6-供试品 1~3 7-阴性对照
1~3-reference drugs of *Semen coicis* 4~6-test samples
1~3 7-negative control

图3 薏苡仁薄层色谱图

Fig. 3 TLC of *Coicis Semen*

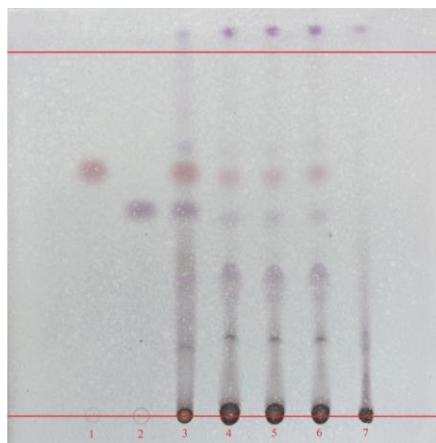
(2) 对照品溶液的制备: 同“2.2.2”项下对照品溶液制备方法。

(3) 供试品溶液的制备: 取供试品 2.5 g, 精密称定, 加甲醇 25 mL, 称定质量, 回流提取 45 min, 放冷, 再称定质量, 用甲醇补足减失的质量, 摇匀, 滤过, 取续滤液, 即得。

(4) 线性关系考察: 同“2.2.4 (1)”项。

(5) 精密度考察: 取“2.2.2”项下对照品溶液, 连续进样 6 次, 测得苦杏仁苷、厚朴酚、和厚朴酚峰面积的 RSD 分别为 0.70%、0.23%、0.19%, 表明仪器精密度良好。

(6) 重复性考察: 按“2.4.2 (3)”项下方法制



1-厚朴酚 2-和厚朴酚 3-厚朴对照药材 4~6-供试品 1~3 7-阴性对照
1-magnolol 2-honokiol 3-reference drugs of *Magnolia officinalis*
4~6-test samples 1~3 7-negative control

图4 厚朴薄层色谱图

Fig. 4 TLC of *M. officinalis*

备 6 份供试品溶液, 测得 6 份三仁颗粒中苦杏仁苷、厚朴酚、和厚朴酚质量分数的 RSD 分别为 1.51%、1.20%、1.34%, 表明该提取方法重复性良好。

(7) 稳定性考察: 取“2.4.2 (3)”项下供试品溶液 1 份, 分别在制备后 0、2、4、6、8、10、12、24 h 测定, 苦杏仁苷、厚朴酚、和厚朴酚峰面积的 RSD 分别为 1.01%、1.66%、1.29%, 表明该供试品溶液在 24 h 内稳定性良好。

(8) 加样回收率考察: 取已测定指标成分含量的供试品 0.25 g, 精密称定, 精密加入对照品溶液, 加甲醇至 25 mL, 按照“2.4.2 (3)”项下方法制备 6 份供试品溶液, 测得苦杏仁苷、厚朴酚、和厚朴酚的平均加样回收率分别为 99.24%、97.91%、99.35%, RSD 分别为 0.46%、0.48%、0.63%, 符合规定。

2.4.3 指纹图谱研究

(1) 色谱条件: 同“2.2.1”项下色谱条件。

(2) 对照品溶液的制备: 取苦杏仁苷、厚朴酚、和厚朴酚对照品适量, 精密称定, 分别加甲醇制成含苦杏仁苷 39.8 μg/mL、厚朴酚 40 μg/mL、和厚朴酚 24 μg/mL 的对照品溶液, 于 4 °C 下保存备用。

(3) 供试品溶液的制备: 同“2.4.2 (3)”项下供试品溶液制备方法。

(4) 饮片单煎样品溶液的制备: 按处方称取各单味药材, 按最佳提取工艺进行煎煮, 浓缩成干浸膏, 取 0.5 g, 照“2.4.3 (3)”项下制备方法制备各饮片单煎样品溶液。

(5) 阴性样品溶液的制备：按处方称取各味药材的阴性处方，按最佳提取工艺进行煎煮，浓缩成干浸膏并制成颗粒，照“2.4.3 (3)”项下方法制备各饮片阴性样品溶液。

(6) 精密度考察：照“2.4.3 (3)”项下方法进行供试品溶液的制备，按上述色谱条件重复测定 6 次，以 9 号峰为参照峰，各共有峰的相对保留时间和相对峰面积的 RSD 均小于 2.65%，表明仪器精密度良好。

(7) 重复性考察：照“2.4.3 (3)”项下方法制备 6 份供试品溶液，测定，以 9 号峰为参照峰，各共有峰的相对保留时间和相对峰面积的 RSD 均小于 2.53%，表明该提取方法重复性良好。

(8) 稳定性考察：照“2.4.3 (3)”项下供试品溶液制备方法进行提取，分别在制备后 0、2、4、6、8、10、12、24 h 测定，以 9 号峰为参照峰，各共有峰的相对保留时间和相对峰面积的 RSD 均小于 2.29%，表明该供试品溶液在 24 h 内稳定。

(9) 指纹图谱的建立及相似度评价：选用编号为 S1~S10 的组方，按照上述优选出的最佳提取及成型工艺操作，按上述方法进行提取并测定，采用《中药色谱指纹图谱相似度评价系统 (2012 版)》对十批样品的图谱进行分析，建立了 15 个共有峰的评价模式，得到 10 批三仁颗粒指纹图谱共有峰的对照图谱 (R)，如图 5 所示，相似度计算结果如表 9 所示。由表 9 可知，10 批三仁颗粒 (S1~S10) 样

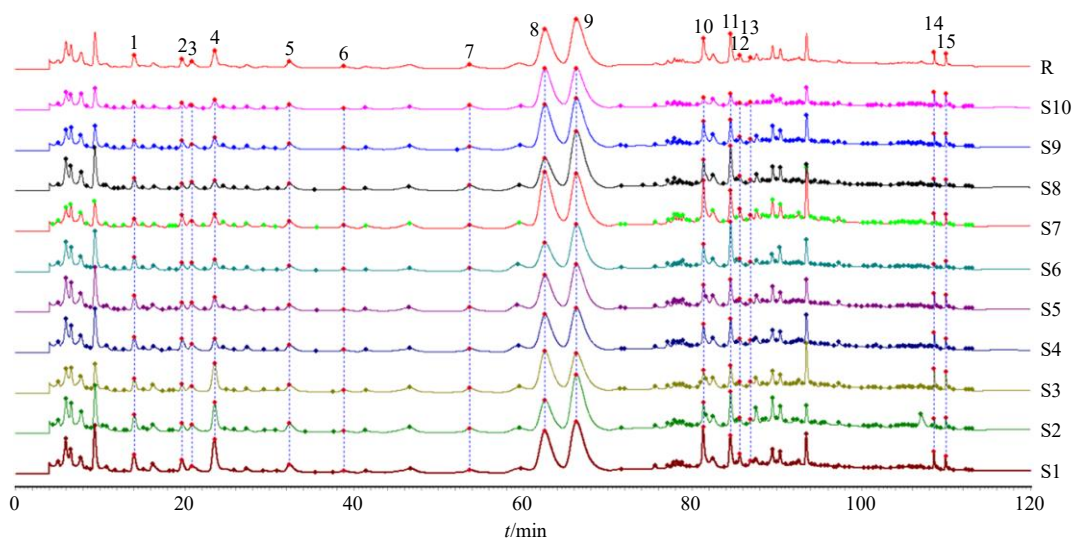


图 5 10 批三仁颗粒指纹图谱共有特征峰

Fig. 5 Common characteristic peaks of ten batches of Sanren Granules fingerprint

表 9 10 批三仁颗粒指纹图谱相似度计算结果

Table 9 Similarity calculation results of ten batches of Sanren Granules fingerprint

样品	相似度										对照图谱
	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	
S1	1.000	0.983	0.987	0.995	0.996	0.987	0.990	0.975	0.993	0.982	0.997
S2	0.983	1.000	0.954	0.974	0.986	0.993	0.955	0.993	0.972	0.956	0.985
S3	0.987	0.954	1.000	0.989	0.984	0.959	0.990	0.939	0.988	0.990	0.986
S4	0.995	0.974	0.989	1.000	0.997	0.985	0.996	0.973	0.998	0.993	0.998
S5	0.996	0.986	0.984	0.997	1.000	0.993	0.990	0.983	0.996	0.987	0.999
S6	0.987	0.993	0.959	0.985	0.993	1.000	0.970	0.996	0.983	0.966	0.991
S7	0.990	0.955	0.990	0.996	0.990	0.970	1.000	0.954	0.995	0.992	0.992
S8	0.975	0.993	0.939	0.973	0.983	0.996	0.954	1.000	0.972	0.954	0.982
S9	0.993	0.972	0.988	0.998	0.996	0.983	0.995	0.972	1.000	0.996	0.998
S10	0.982	0.956	0.990	0.993	0.987	0.966	0.992	0.954	0.996	1.000	0.989
对照图谱	0.997	0.985	0.986	0.998	0.999	0.991	0.992	0.982	0.998	0.989	1.000

品间相似度均大于 0.90, 表明优选得到的三仁颗粒制备工艺稳定, 指纹图谱整体相似度较高, 可用于三仁颗粒的鉴别和质量控制。

(10) 色谱峰归属: 将单味药材照“2.2.10 (3)”项下方法进行煎煮, 浓缩成干浸膏, 分别各取 0.5 g, 照“2.4.3 (3)”项下方法进行供试品溶液的制备, 按“2.2.1”项下色谱条件测定, 与供试品溶液进行对比, 归属色谱峰。结果如图 6 所示, 1 号峰归属

于苦杏仁、厚朴, 2、7、13 号峰归属于豆蔻、厚朴、淡竹叶, 3、4、8、9 号峰为苦杏仁专属峰, 5 号峰归属于苦杏仁、豆蔻、厚朴、淡竹叶, 6、11、12、14、15 号峰为厚朴专属峰, 10 号峰归属于厚朴、淡竹叶。

2.5 三仁颗粒最佳工艺验证

按处方比例称取药材, 加 8 倍量水, 煎煮 2 次, 每次 1 h, 浓缩, 减压干燥至干浸膏, 以糊精为辅料,

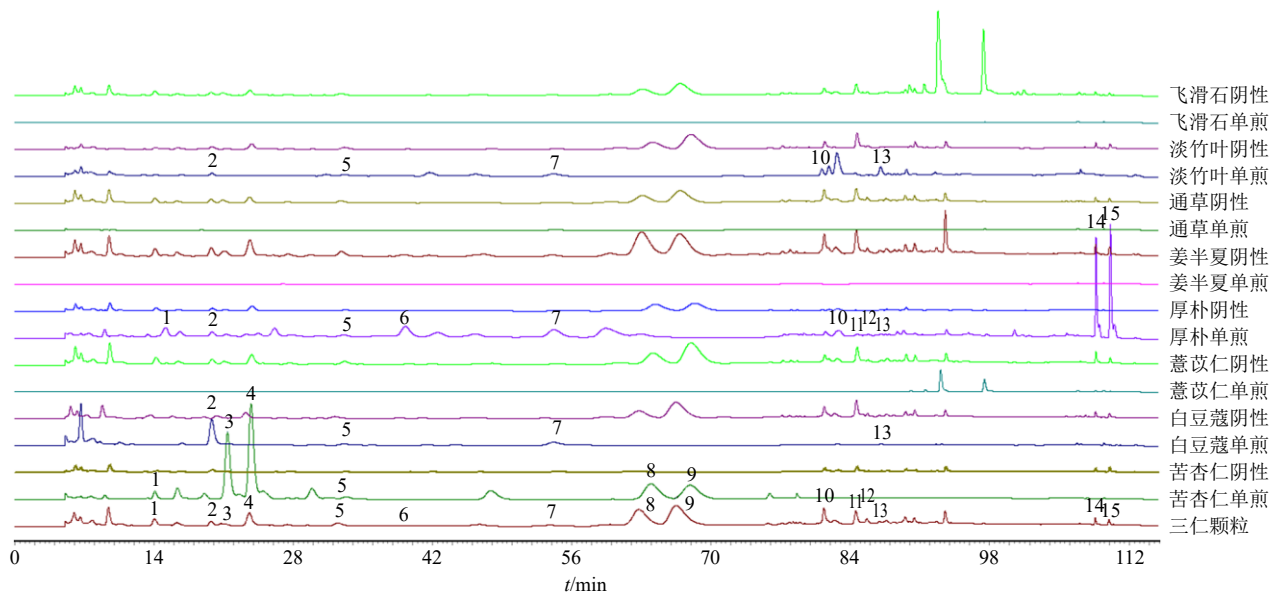


图 6 三仁颗粒指纹图谱中 15 个共有峰及其归属

Fig. 6 15 Common peaks and their attribution in fingerprints of Sanren Granules

按药辅比 1 : 1.5, 乙醇体积分数 78%, 乙醇用量为药粉和辅料总量的 21% 进行制粒。采用“2.4.2”项下含量测定方法对 6 批三仁颗粒中苦杏仁苷、厚朴酚、和厚朴酚进行含量测定, 由表 10 结果可知, 由最佳工艺制备的三仁颗粒中苦杏仁苷、厚朴酚、和厚朴酚含量 RSD 分别为 0.90%、1.27%、1.42%, 表

表 10 6 批三仁颗粒含量测定

Table 10 Determination of six batches of Sanren Granules

样品批次	质量分数/(mg·g ⁻¹)		
	苦杏仁苷	厚朴酚	和厚朴酚
1	1.063	0.060	0.051
2	1.073	0.061	0.052
3	1.085	0.062	0.052
4	1.068	0.060	0.053
5	1.084	0.059	0.051
6	1.086	0.060	0.051
RSD/%	0.90	1.27	1.42

明该制备工艺稳定可靠。

3 讨论

发展古代经典方剂, 关键是要根据药效严格控制药材的质量, 而对复杂的中药配方, 则要通过指纹图谱和多个指标的含量来进行质量评价^[26-27]。本研究建立了苦杏仁苷、厚朴酚、和厚朴酚的含量测定方法, 以多指标为依据, 通过正交试验优选三仁汤最佳提取工艺。结果表明, 三仁汤最佳提取工艺为加 8 倍量水, 煎煮 2 次, 每次 1 h。颗粒剂在服用剂量、储存运输、质量监测等方面具有明显优势, 竹叶石膏汤^[28]、半夏白术天麻汤^[29]、复方当归补血汤^[30]等经典方剂都采用响应面法制成颗粒剂。因此, 本研究通过 CCD-RSM 优化三仁颗粒的成型工艺, 筛选获得三仁颗粒最佳成型工艺为糊精为辅料, 药辅比 1 : 1.5, 乙醇体积分数 78%, 乙醇用量为药粉和辅料总量的 21%。不同的方剂, 其成分、剂量、给药方式存在较大的差异, 为保证治疗的有效性以及降低用药风险, 制定一套科学且合理的质量控制

体系具有重要意义,其中中药质量控制与评价是中药现代化的关键^[31]。中药质量控制与评价的方法主要体现在2个方面,一是中药指纹图谱分析方法的建立^[32],二是中药多成分的质量控制模式的建立^[33]。本研究建立了3种成分(苦杏仁苷、厚朴酚、和厚朴酚)的含量测定方法,并结合薄层鉴别,为其质量标准的完善和提高奠定了基础。本研究结果表明,苦杏仁、薏苡仁、厚朴的薄层鉴别方法稳定可靠,而淡竹叶、通草、姜半夏薄层鉴别时,由于有阴性干扰,故将苦杏仁、薏苡仁、厚朴的薄层鉴别作为三仁颗粒的质量控制标准之一。在《中国药典》2020年版中,仅对三仁汤中煨苦杏仁、豆蔻仁、薏苡仁、厚朴规定了含量测定项。本研究发现三仁汤水煎液中苦杏仁苷(煨苦杏仁)、厚朴酚(厚朴)、和厚朴酚(厚朴)的含量较高且易于监测,而桉油精(挥发油类,豆蔻仁)和甘油三油酸酯(有机酸酯类,薏苡仁)等成分在水煎液中含量较低且不稳定。其他研究者在对古方水煎液中豆蔻仁和薏苡仁的含量进行测定时也发现了类似问题^[34-36]。因此,本研究选择苦杏仁苷、厚朴酚、和厚朴酚作为三仁颗粒质量控制中的含量评价指标。

中药的化学组分与其功效有直接联系,但由于其组成的复杂性,单一或少数指标难以完全地反映其品质。中药指纹图谱是一种可以用来研究中药质量标准的手段,可以将中药的整体化学特征反映出来,还可以在一定程度将中药的真伪与优劣进行鉴别,从而实现对其质量的评价与控制^[37]。因此,本研究建立了10批三仁颗粒样品的指纹图谱,各样品间相似度均大于0.90,共指认15个共有峰,说明三仁颗粒中主要化学成分组成具有一致性。另外,在指纹图谱方法开发时,0~70 min内保持低比例甲醇浓度进行洗脱可使苦杏仁苷达到更好的分离效果,但厚朴酚、和厚朴酚因其极性较小需增大甲醇比例进行洗脱,70~100 min内甲醇比例增大速度过快,从而导致信号线基线不稳、色谱峰紧密,但考虑到指纹图谱整体时间及各色谱峰分离度,最终确定以0.05%磷酸水与甲醇组合作为流动相,并对洗脱梯度进行优化。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 清·吴瑭著. 张志斌校点. 温病条辨 [M]. 福州: 福建科学技术出版社, 2010: 45-46.
[2] 王广伟, 张禹, 张佳宁, 等. 加味三仁汤对免疫球蛋白

A 肾病大鼠 PI3K/AKT/NF- κ B 信号通路的影响 [J]. 中药药理与临床, 2021, 37(5): 11-17.
[3] 郭东啟. 三仁汤合升降散加味治疗慢性非萎缩性胃炎(脾胃湿热证)的临床观察 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2021: 18-22.
[4] 刘策华. 舌草三仁汤治疗青少年痤疮(肠胃湿热型)的临床疗效研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2020: 21-28.
[5] 吴晓燕. 加减三仁汤治疗湿热侵心型小儿病毒性心肌损伤临床观察 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2019: 27-29.
[6] 谭永振, 刘彬, 张双伟, 等. 三仁汤联合美洛昔康对湿热型关节炎患者关节功能及血清 BMP-2、COMP 水平的干预作用 [J]. 中药材, 2020, 43(10): 2570-2574.
[7] 季旭明, 庄凌云, 崔有利, 等. 三仁汤对湿热证型病毒性肺炎小鼠模型的多靶点干预作用 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(6): 1287-1289.
[8] 胡锋, 胡小军, 李建伟, 等. 三仁汤调控骨关节炎大鼠关节疼痛和软骨损伤机制研究 [J]. 时珍国医国药, 2022, 33(6): 1348-1350.
[9] 李露, 戴婷, 李小龙, 等. 苦杏仁苷药理作用的研究进展 [J]. 吉林医药学院学报, 2016, 37(1): 63-66.
[10] 咸魁锋, 尹虹. 豆蔻属植物化学成分和药理作用研究进展 [J]. 天然产物研究与开发, 2019, 31(10): 1831-1836.
[11] 李晓凯, 顾坤, 梁慕文, 等. 薏苡仁化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2020, 51(21): 5645-5657.
[12] 李颖硕, 汪琼, 杨楠楠, 等. 薏苡化学成分及药理活性研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(7): 114-121.
[13] 谭珍媛, 邓家刚, 张彤, 等. 中药厚朴现代药理研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(22): 228-234.
[14] 王锋, 姜宁, 罗颖, 等. 和厚朴酚药理作用研究新进展 [J]. 中药材, 2021, 44(5): 1273-1277.
[15] 丘光明, 邱隆, 杨平. 中国科学技术史(度量衡卷) [M]. 北京: 科学出版社, 2017: 447-448.
[16] 李冀. 方剂学 [M]. 第2版. 北京: 中国中医药出版社, 2016, 07: 19-20.
[17] 陈士林, 刘安. 经典名方开发指引 [M]. 北京: 科学出版社, 2020: 41-42.
[18] 左文宝, 王荣, 杨建宏, 等. 补青颗粒成型工艺优化 [J]. 中成药, 2018, 40(8): 1737-1740.
[19] 曲丛丛, 李慧芬, 张学兰, 等. 丹参配方颗粒成型工艺的优化 [J]. 中成药, 2021, 43(9): 2466-2469.
[20] 马天翔, 马转霞, 许爱霞, 等. 消风止痒颗粒成型工艺的优化 [J]. 中成药, 2021, 43(8): 2161-2164.
[21] 晏晨, 张卫青, 丁丽馨, 等. 枳茵益子安母颗粒成型工艺的优化 [J]. 中成药, 2018, 40(8): 1855-1858.

- [22] 马肖, 要林青, 张瑞堂, 等. 复方当归补血颗粒成型工艺的优化及质量控制 [J]. 中成药, 2021, 43(4): 847-852.
- [23] 曾海蓉, 李婷娜, 冉倩, 等. 基于熵权法结合 Box-Behnken 响应面法优化桂枝芍药知母颗粒复方提取工艺 [J]. 中草药, 2020, 51(1): 84-90.
- [24] 国家药品监督管理局. 国家药监局批准颁布第二批中药配方颗粒国家药品标准 [EB/OL]. [2021-04-29]. <https://www.chp.org.cn/gjyjw/tz/15980.jhtml>.
- [25] 刘春蓉, 刘佳, 王亚芳, 等. 七星茶颗粒的薄层色谱鉴别研究 [J]. 中国兽药杂志, 2021, 55(1): 15-19.
- [26] 杨平, 林丹, 宋菊, 等. 日本汉方制剂及其特点与中药新药研究的思考 [J]. 中草药, 2018, 49(9): 1985-1989.
- [27] 陈蒙, 林龙飞, 刘宇灵, 等. 经典名方苓桂术甘汤 HPLC 指纹图谱的建立及 3 种成分含量测定 [J]. 中草药, 2019, 50(17): 4152-4157.
- [28] 葛威. 经典名方竹叶石膏汤颗粒剂研究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2022.
- [29] 徐男, 王平, 王淑玲, 等. 基于 UPLC 特征图谱和 Q-Marker 量值传递评价经典名方半夏白术天麻汤颗粒剂的关键生产工艺 [J]. 中草药, 2021, 52(24): 7455-7463.
- [30] 马肖, 要林青, 张瑞堂, 等. 复方当归补血颗粒成型工艺的优化及质量控制 [J]. 中成药, 2021, 43(4): 847-852.
- [31] 王美利. 中药方剂临床安全性监测质量控制指标评分与安全用药管理分析 [J]. 中医药管理杂志, 2022, 30(3): 212-213.
- [32] 李强, 杜思邈, 张忠亮, 等. 中药指纹图谱技术进展及未来发展方向展望 [J]. 中草药, 2013, 44(22): 3095-3104.
- [33] 王欣, 覃瑶, 王德江, 等. 一测多评法在中药质量控制中的应用进展 [J]. 中成药, 2016, 38(2): 395-402.
- [34] 董芳妮, 王茜, 郑冬梅, 等. HPLC 测定厚朴温中汤中 7 个成分的含量 [J]. 中国药学杂志, 2021, 56(9): 749-755.
- [35] 孙燕, 张露蓉, 许恒, 等. 薏苡附子败酱散水煎液高效液相指纹图谱的建立及 8 种成分含量测定 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(8): 19-23.
- [36] 晏琴, 李江, 刘炜, 等. 扶正抑癌苗方颗粒的质量控制研究 [J]. 中国药物经济学, 2022, 17(8): 97-103.
- [37] 刘东方, 赵丽娜, 李银峰, 等. 中药指纹图谱技术的研究进展及应用 [J]. 中草药, 2016, 47(22): 4085-4094.

[责任编辑 郑礼胜]