

经典名方甘草泻心汤基准样品的量值传递研究

王孟缘, 霍 然, 于孟涵, 徐 伟, 邱智东, 邱 野*

长春中医药大学药学院, 吉林 长春 130117

摘要: 目的 建立经典名方甘草泻心汤(Gancao Xiexin Decoction, GXD)基准样品的 HPLC 图谱及指标性成分含量测定方法, 研究 GXD 基准样品量值传递规律。方法 制备 15 批 GXD 基准样品, 建立特征图谱并选用《中药色谱指纹图谱相似度评价》软件进行相似度评价, 明确特征峰并对其进行归属。测定指标性成分甘草苷、甘草酸、黄芩苷、盐酸小檗碱、表小檗碱、黄连碱、巴马汀的含量, 计算指标成分转移率, 分析指标成分在饮片-基准样品中量值传递的规律。结果 15 批 GXD 基准样品指纹图谱相似度均大于 0.90, 共指认 22 个共有峰, 甘草 5 个、黄芩 5 个、甘草和黄芩共有 3 个、黄连 6 个、黄芩和黄连共有 2 个、干姜 1 个; 各指标成分从药材-饮片平均转移率分别为 98.69%、98.13%、96.94%、94.59%、91.76%、88.08%、94.16%; 饮片-基准样品平均转移率为 49.08%、42.24%、28.34%、26.72%、29.32%、33.62%、47.93%。结论 特征图谱与多指标成分含量测定方法相结合, 对 GXD 药材-饮片-基准样品的量值传递过程进行分析研究, 为经典名方 GXD 制剂开发提供参考。

关键词: 经典名方; 甘草泻心汤; 基准样品; 特征图谱; 甘草苷; 甘草酸; 黄芩苷; 盐酸小檗碱; 表小檗碱; 黄连碱; 巴马汀; 量值传递

中图分类号: R283.6

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2023)16-5214-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.16.010

Research on quantitative transmitting of classical prescription Gancao Xiexin Decoction substance benchmarks

WANG Meng-yuan, HUO Ran, YU Meng-han, XU Wei, QIU Zhi-dong, QIU Ye

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

Abstract: Objective To establish the HPLC profiles and methods for detecting the index components in benchmark sample of the classical recipe Gancao Xiexin Decoction (GXD, 甘草泻心汤) to explicit its law of quantity value transfer. **Methods** Fifteen batches of GXD substance benchmarks were prepared to establish characterization profiles. The similarity was evaluated by similarity evaluation system for chromatographic fingerprint of TCM, to attribute the characteristic peaks. The the index components of liquiritin, glycyrrhetic acid, baicalin, berberine hydrochloride, epiberberine, coptisine and palmatine were determined to calculate the transfer rates of the index components and analyze quantitative transfer laws of index components between decoction pieces and samples. **Results** The similarities of 15 batches of GXD benchmark sample fingerprint profiles were all higher than 0.90. Totally, 22 common peaks were identified, thereinto, five for Gancao (*Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*, GRR), five for Huangqin (*Scutellariae Radix*, SR), three for GRR and SR, six for Huanglian (*Coptidis Rhizoma*, CR), two for SR and CR, and one for Ganjiang (*Zingiberis Rhizoma*). The average transfer rates of herbs to decoction pieces were 98.69%, 98.13%, 96.94%, 94.59%, 91.76%, 88.08%, 94.16% respectively; Average transfer rates of decoction pieces to benchmark sample were 49.08%, 42.24%, 28.34%, 26.72%, 29.32%, 33.62%, 47.93% respectively. **Conclusion** The research on quantitative transmitting of herbs-decoction pieces-benchmark sample of GXD by combination chromatographic fingerprint and multi-indicator determination method, which can provide references for the the formulation development of classic GXD.

Key words: classical prescriptions; Gancao Xiexin Decoction; benchmark samples; characteristic chromatogram; liquiritin; glycyrrhetic acid; baicalin; berberine hydrochloride; epiberberine; coptisine; palmatine; quantity value transferring

收稿日期: 2023-03-14

基金项目: 吉林省发改委项目“经典名方甘草泻心汤物质基准的建立”(2021C035-4)

作者简介: 王孟缘(1999—), 女, 硕士研究生, 主要从事中药基础研究与新药开发。E-mail: 2836133491@qq.com

*通信作者: 邱 野(1989—), 男, 博士研究生, 副教授, 主要从事中药炮制的方法与机制及其生物活性物质发现与评价研究。

E-mail: ccyeqiu@163.com

经典名方, 承载着中医药理论, 体现了古人的智慧, 以“组方魅力, 加和效应”的特点体现了中医药特色理论知识。近年来, 国家一直出台多项政策, 鼓励经典名方研究, 本实验研究的经典名方甘草泻心汤(Gancao Xiexin Decoction, GXD)是国家中医药管理局公布的《古代经典名方目录(第一批)》第 11 号方剂。GXG 出自东汉张仲景《伤寒论》^[1], 原文记载: 甘草(炙四两)、干姜(三两)、黄芩(三两)、半夏(洗, 半升)、大枣(擘, 十二枚)、黄连(一两)。以水一斗, 煮取六升, 去滓, 再煎取三升, 温服一升, 日三服。GXG 组方严谨, 全方药材一温一寒, 一补一泻, 辛开苦降, 益气和胃, 是张仲景治疗脾胃虚热的经典方剂。随着中医药的发展, 现代医家遵循异病同治的原则, 将 GXG 扩展应用于白塞病、复发性口腔溃疡、反流性食管炎、寒热交错导致的溃疡性结肠炎等多种疾病^[2-3], GXG 制剂研究具有良好的发展前景。

调查发现 GXG 的临床应用和药理研究较多, 质量控制研究较少, 极少部分为单味药材炙甘草的研究^[4], 缺乏 GXG 整体的指纹图谱及含量测定研究, 为了推进 GXG 复方制剂的进一步研究应用, 本实验遵循《古代经典名方中药复方制剂物质基准的申报资料要求》^[5], 查阅古籍文献, 确定处方剂量^[6], 还原出 GXG 的基准样品制备方法, 开展对 GXG 指纹图谱及多指标成分含量测定研究。本研究通过测定 15 批 GXG 基准样品指纹图谱、指标成分的含量及出膏率, 探究甘草苷、甘草酸、黄芩苷、表小檗碱、黄连碱、巴马汀、盐酸小檗碱等指标成分在药材-饮片-基准样品的传递规律, 初步建立了 GXG 基准样品的质量控制标准, 为后续 GXG 在制剂方面的深入研究提供借鉴和科学依据。

1 仪器与材料

1.1 仪器

Agilent 1260 型高效液相色谱仪, 美国 Agilent 公司; MS105DU 型十万分之一电子分析天平、EL204 型万分之一电子天平, 梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司; KQ-500B 型数控超声波清洗器, 昆山市超声仪器有限公司; FTS-40B 型分体黑陶壶, 潮州壶百饮电器实业有限公司; DK-98-II 型电热恒温水浴锅, 天津泰斯特仪器有限公司; FDU-1200 型冷冻干燥机, 上海政泓实业有限公司。

1.2 试剂与试药

1.2.1 试剂 色谱纯乙腈、甲醇, 美国 Fisher 公司;

分析纯甲醇, 北京化工厂; 实验用水为纯净水, 杭州娃哈哈集团有限公司。

1.2.2 对照品 甘草苷(批号 111610-202008, 质量分数 95%)、甘草酸(批号 110731-202021, 质量分数 96.2%)、黄芩苷(批号 111715-202122, 质量分数 94.2%)、汉黄芩苷(批号 111514-201706, 质量分数 98.5%)、盐酸小檗碱(批号 110713-202015, 质量分数 85.9%)、姜辣素(批号 111833-202007, 质量分数 99.3%)、盐酸巴马汀(批号 110732-201913, 质量分数 85.7%), 中国食品药品检定研究院; 表小檗碱(批号 B20108, 质量分数 98%)、盐酸黄连碱(批号 B20560, 质量分数 98%), 上海源叶生物科技有限公司; 槲皮素(批号 SQ8030, 质量分数 98%), 索莱宝科技有限公司。

1.2.3 药材信息 GXG 各味药材总批数均为 15 批, 药材产地信息见表 1(字母为地区名称缩写), 经长春中医药大学中药鉴定教研室翁丽丽教授鉴定, 甘草为豆科甘草属植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. 的干燥根和根茎、半夏为天南星科半夏属植物半夏 *Pinellia ternata* (Thunb.) Breit. 的干燥块茎、黄芩为唇形科黄芩属植物黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi. 的干燥根、黄连为毛茛科黄连属植物黄连 *Coptis chinensis* Franch. 的干燥根茎、干姜为姜科姜属植物姜 *Zingiber officinale* Rosc. 的干燥根茎、大枣为鼠李科枣属植物枣 *Ziziphus jujuba* Mill. 的干燥成熟果实。遵循《中国药典》2020 年版项下规定, 对药材进行检验, 药材合格。结合前期古籍考证及研究, 甘草(炙)为炒甘草, 半夏(洗)汤洗半夏, 并将药材炮制并检验, 饮片均符合《中国药典》2020 年版的相关要求。

2 方法与结果

2.1 GXG 基准样品的制备

将单味药各批饮片通过 Excel 中 Randbetween 函数随机组合制备 GXG, 各批次组合具体信息见表 2。GXG 原方记载: 甘草四两、干姜三两、黄芩三两、半夏半升、大枣十二枚、黄连一两, 以水一斗, 煮取六升, 去滓, 再煎取三升, 温服一升。《伤寒论》中汉 1 合约为 20 mL 左右, 1 升为 200 mL, 半夏 1 升=84 g 相接近。但半夏有毒, 半升 42 g 远远超过了方中其它药味的用量, 这与配伍原则不符, 参考《经典名方开发指引》与近几版的《方剂学》教材及现代名家应用都以东汉一两为 3 g, 半夏半升=12 g 为主, 本研究半夏也采用较为合理的 12 g^[6-8]。综上,

表 1 15 批 GXD 基准样品药材组合信息
Table 1 Combination information of 15 batches of GXD benchmark herbs

甘草批号	产地	黄芩批号	产地	干姜批号	产地
GLH-20210428	甘肃陇西	SJX-20210401	山西稷山	NLB-20201009	云南曲靖
GLS-20210529	甘肃陇西	SJX-20210402	山西稷山	NLM-20201010	云南曲靖
NCX-20210722	内蒙古赤峰	SWG-20210404	山西万荣	NLD-20201011	云南曲靖
NCX-20210721	内蒙古赤峰	SWD-20210405	山西闻喜	NLT-20201012	云南曲靖
NCX-20210805	内蒙古赤峰	SWX-20210406	山西闻喜	NLF-20201013	云南曲靖
NCN-20210807	内蒙古赤峰	SHX-20210319	陕西韩城	SCC-20201015	山东临沂
NCN-20210811	内蒙古赤峰	SHZ-20210320	陕西韩城	SCX-20201016	山东临沂
NCN-20210809	内蒙古赤峰	SHS-20210321	陕西韩城	SCS-20201017	山东临沂
XYJ-20210826	新疆和田	SHB-20210322	陕西韩城	SCJ-20201018	山东临沂
XME-20200919	新疆和田	SHL-20210323	陕西韩城	SCB-20201019	山东临沂
XHY-20210306	新疆和田	SHJ-20210324	陕西韩城	SCD-20201020	四川乐山
NCN-20210329	内蒙古赤峰	GQN-20210405	甘肃庆阳	SLT-20201018	四川乐山
GLK-20210326	甘肃陇西	GQN-20210406	甘肃庆阳	SLT-20201019	四川乐山
GCW-20210327	甘肃陇西	GQN-20210407	甘肃庆阳	SLT-20201020	四川乐山
GLS-20210329	甘肃陇西	GQN-20210408	甘肃庆阳	SLT-20201021	四川乐山
黄连批号	产地	半夏批号	产地	大枣批号	产地
CSL-20201012	重庆石柱	HAZ-20200912	河北安国	XHY-20210310	新疆哈密
CSL-20201013	重庆石柱	HAZ-20200913	河北安国	XHY-20210311	新疆哈密
CSF-20201012	重庆石柱	HAD-20200921	河北安国	XHY-20210312	新疆哈密
CSL-20201015	重庆石柱	HAD-20200922	河北安国	XHY-20210313	新疆哈密
CSW-20201020	重庆石柱	HAD-20200923	河北安国	XHY-20210314	新疆哈密
SEL-20201017	四川峨眉山	HAD-20200924	河北安国	XHY-20210315	新疆哈密
SES-20201017	四川峨眉山	GLN-20200905	甘肃陇西	XBR-20201009	新疆巴州
SEL-20201020	四川峨眉山	GLX-20200920	甘肃陇西	XBR-20201010	新疆巴州
SEL-20201018	四川峨眉山	GLX-20200921	甘肃陇西	XBR-20201011	新疆巴州
SEJ-20201017	四川峨眉山	GMM-20200901	甘肃陇西	XBR-20201015	新疆巴州
CLB-20201016	四川成都	GMM-20200902	甘肃陇西	XBR-20201018	新疆巴州
CLB-20201017	四川成都	AQC-20201001	安徽亳州	XMR-20201015	新疆墨玉
CLB-20201018	四川成都	AQC-20201002	安徽亳州	XMR-20201016	新疆墨玉
CLB-20201019	四川成都	AQC-20201003	安徽亳州	XHH-20201009	新疆和田
CLB-20201020	四川成都	AAH-20200907	安徽安庆	XHM-20901010	新疆和田

折算后取炒甘草 12 g, 黄芩 9 g, 干姜 9 g, 大枣 12 g, 半夏 12 g, 黄连 3 g, 于 3 L 砂锅中, 加水 2000 mL, 采用电加热方式, 武火 (2000 W) 煎至沸腾, 文火 (800 W) 开盖煎煮 160 min (煎至滤液为 1200 mL), 200 目绢布趁热过滤, 继续煎煮 55 min (煎至滤液约为 600 mL), 冷冻干燥, 即得 GXD 基准样品的冻干粉。称定质量, 计算出膏率。

出膏率=1 个处方量的冻干粉质量/1 个处方量的饮片质量
同法制备单味饮片及缺单味饮片阴性样品。

2.2 GXD 基准样品指纹图谱的建立

2.2.1 混合对照品溶液的制备 精密称取甘草苷、甘草酸、黄芩苷、汉黄芩苷、盐酸小檗碱、表小檗碱、盐酸黄连碱、槲皮素、姜辣素、盐酸巴马汀对照品适量, 加 70% 甲醇配制质量浓度分别为 47.0、226.6、60.8、46.7、11.1、5.1、10.6、43.0、50.0、94.8 $\mu\text{g/mL}$ 的对照品溶液。

2.2.2 供试品溶液的制备 精密称定 GXD 冻干粉 0.2 g, 精密加入 10 mL 70% 甲醇, 称定质量, 超声

表 2 15 批 GXD 基准样品药材组合信息及出膏率

Table 2 Combination information and paste yield of 15 batches of GXD benchmark herbs

编号	炒甘草	半夏	黄芩	黄连	干姜	大枣	出膏率/%
S1	GLH-20210428	HAZ-20200912	SJX-20210401	CLB-20201016	NLB-20201009	XHY-20210310	30.76
S2	GLS-20210529	HAZ-20200913	SJX-20210402	CLB-20201017	NLM-20201010	XHY-20210311	30.59
S3	NCX-20210722	HAD-20200921	SWG-20210404	CLB-20201018	NLD-20201011	XHY-20210312	29.98
S4	NCX-20210721	HAD-20200922	SWD-20210405	CLB-20201019	NLJ-20201012	XHY-20210313	28.34
S5	NCX-20210805	HAD-20200923	SWX-20210406	CLB-20201020	NLF-20201013	XHY-20210314	31.47
S6	NCN-20210807	HAD-20200924	SHX-20210319	CSL-20201013	SCC-20201015	XHY-20210315	28.09
S7	NCN-20210811	GLN-20200905	SHZ-20210320	CSL-20201015	SCX-20201016	XBR-20201009	27.97
S8	NCN-20210809	GLX-20200920	SHS-20210321	CSW-20201020	SCS-20201017	XBR-20201010	26.63
S9	XHY-20210326	GLX-20200921	SHB-20210322	SEJ-20201017	SCJ-20201018	XBR-20201011	31.42
S10	GLK-20210326	GMM-20200901	SHL-20210323	SEL-20201017	SCB-20201019	XBR-20201015	29.67
S11	NCN-20210329	GMM-20200902	SHJ-20210324	SEL-20201018	SCD-20201020	XBR-20201018	31.11
S12	GLS-20210329	AQC-20201001	GQN-20210406	SEL-20201020	SLJ-20201018	XMR-20201015	28.33
S13	GLW-20210327	AQC-20201002	GQN-20210407	SES-20201017	SLJ-20201019	XMR-20201016	27.91
S14	XYJ-20200826	AQC-20201003	GQN-20210408	CSL-20201012	SLJ-20201020	XHH-20201009	26.48
S15	NCN-20210809	AAH-20200907	GQN-20210409	CSF-20201012	SLJ-20201021	XHM-20201010	31.10

30 min (40 kHz、500 W) 冷却后称定质量, 用 70% 甲醇补足缺失的质量, 滤过, 取续滤液过 0.22 μm 微孔滤膜, 即得供试品溶液。

2.2.3 色谱条件 色谱柱为 Zorbax Eclipse Plus C₁₈ 柱 (250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μm); 以乙腈-0.1%磷酸水溶液为流动相, 梯度洗脱: 0~10 min, 19%乙腈; 10~18 min, 19%~21%乙腈; 18~34 min, 21%~24%乙腈; 34~40 min, 24%~26%乙腈; 40~50 min, 26%~29%乙腈; 50~60 min, 29%~36%乙腈; 60~70 min, 36%~44%乙腈; 70~80 min, 44%~52%乙腈; 80~85 min, 52%~71%乙腈; 85~95 min, 71%~19%乙腈; 95~110 min, 19%乙腈; 体积流量为 0.8 mL/min; 检测波长 237 nm; 柱温 25 $^{\circ}\text{C}$; 对照品溶液及供试品溶液进样量均为 10 μL 。

2.2.4 精密度考察 取编号 S1 供试品溶液, 按“2.2.3”项色谱条件连续测定 6 次, 以黄芩苷为参照峰 (黄芩苷峰面积稳定, 分离度优, 无拖尾), 计算各共有峰的相对保留时间和相对峰面积。结果 24 个共有峰相对保留时间的 RSD $<1.0\%$, 相对峰面积的 RSD $<4.0\%$, 表明该方法精密度良好。

2.2.5 重复性试验 取 S1 基准样品按“2.2.2”项下制备供试品溶液 6 份, 按“2.2.3”项下色谱条件测定, 以黄芩苷为参照峰, 计算共有峰相对保留时间的 RSD $<1.0\%$, 相对峰面积的 RSD $<3.0\%$, 表明方法重复性良好。

2.2.6 稳定性试验 取 S1 供试品溶液, 按“2.2.3”项下色谱条件分别于 0、2、4、8、12、24 h 进样后测定, 以黄芩苷为参照峰, 计算得出共有峰相对保留时间的 RSD $<1.0\%$, 相对峰面积的 RSD $<5.0\%$, 表明供试品溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.2.7 指纹图谱建立及相似度评价 将 15 批 GXD 基准样品供试品溶液 (S1~S15), 按“2.2.3”项下色谱条件测定, 记录色谱图并导入《中药色谱指纹图谱相似度评价系统 (2012 版)》软件中, 生成叠加图 (图 1), 以 S1 为参照图谱, 时间窗宽度 0.1 s, 设置中位数法, Marker 峰匹配, 并生成对照图谱 (R), 以相似度评价系统计算, 得到 15 批 GXD 基准样品 (S1~S15) 与 R 的相似度结果分别为 0.956、0.929、0.922、0.965、0.943、0.980、0.968、0.976、0.966、0.967、0.982、0.933、0.943、0.929、0.969, 结果表明, 不同批次间差异较小, GXD 基准样品制备工艺较为稳定。

将 GXD 基准样品指纹图谱进行特征峰归属, 全方共有 22 个共有峰, 同对照品相比共指认 10 个色谱峰, 其中 2 (甘草苷)、7 (表小檗碱)、8 (盐酸黄连碱)、10 (黄芩苷)、11 (盐酸巴马汀)、12 (盐酸小檗碱)、15 (槲皮素)、16 (汉黄芩苷)、19 (甘草酸)、21 (姜辣素) 号峰, 混合对照品及 GXD 基准样品特征图谱见图 2。

对比单味饮片样品、缺单味饮片阴性样品和

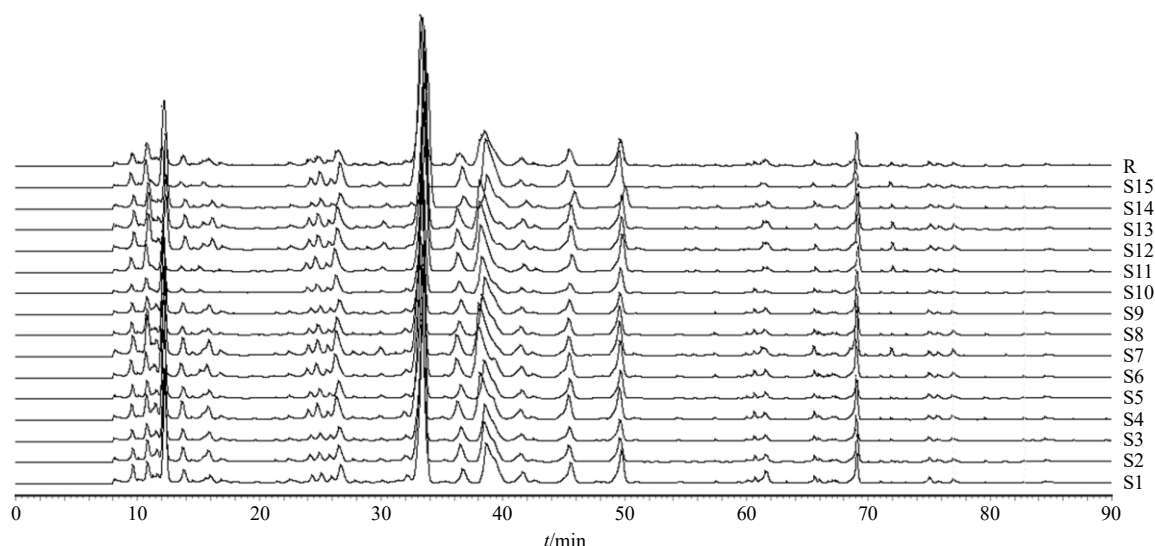
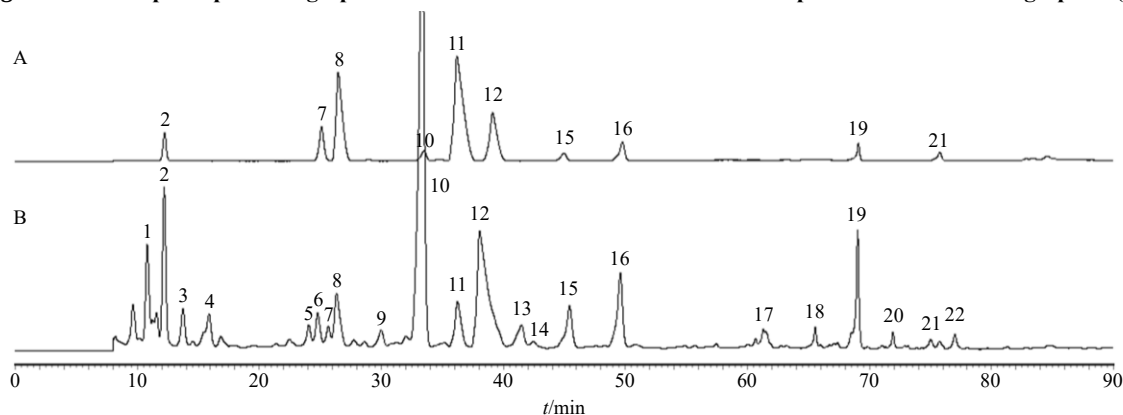


图1 15批 GXD 基准样品 HPLC 叠加指纹图谱和对照指纹图谱 (R)

Fig. 1 HPLC superimposed fingerprints of 15 batches of GXD benchmark samples and its control fingerprint (R)



2-甘草苷 7-表小檗碱 8-盐酸黄连碱 10-黄芩苷 11-盐酸巴马汀 12-盐酸小檗碱 15-槲皮素 16-汉黄芩苷 19-甘草酸 21-姜辣素
2-liquiritin 7-epiberberine 8-coptisine chloride 10-baicalin 11-palmatine chloride 12-berberine hydrochloride 15-quercetin 16-wogonoside
19-glycyrrhizic acid 21-6-gingerol

图2 混合对照品 (A) 及 GXD 基准样品 (B) 的 HPLC 特征图谱

Fig. 2 Characteristic chromatogram of mixed reference substances (A) and GXD benchmark samples (B)

GXD 基准样品对照图谱, 对各特征峰进行归属分析, 结果见图 3、4。结果表明, 1、2 (甘草苷)、18、19 (甘草酸)、20 号峰来源于甘草, 4、10 (黄芩苷)、13、14、16 (汉黄芩苷) 号峰来源于黄芩, 9、15 (槲皮素)、17 号峰为甘草、黄芩共有, 5、6、7 (表小檗碱)、8 (盐酸黄连碱)、11 (盐酸巴马汀)、12 (盐酸小檗碱) 号峰归属黄连, 3、22 号峰为黄芩、黄连共有, 21 (姜辣素) 号峰归属于干姜。大部分色谱峰归属清晰, 饮片物质群可以稳定传递到基准样品中。

2.3 15 批 GXD 基准样品出膏率及出膏转移率考察

按“2.1”项下分别制备 15 批 GXD 各单味饮片及全方水煎液, 冻干后记录质量, 计算单味饮片及基准样品的实际出膏率, 结果见表 3。全方含有甘

草 12 g, 黄芩 9 g, 干姜 9 g, 大枣 12 g, 半夏 12 g, 黄连 3 g, 总计 57 g。理论出膏率应为单位药折算。

理论出膏率 = $0.210 \times \text{对应批次甘草饮片的出膏率} + 0.053 \times \text{对应批次黄连饮片的出膏率} + 0.210 \times \text{对应批次半夏饮片的出膏率} + 0.160 \times \text{对应批次黄芩饮片的出膏率} + 0.160 \times \text{对应批次干姜饮片的出膏率} + 0.210 \times \text{对应批次大枣饮片的出膏率}$ [9]

实际出膏率 = 冻干粉质量 / 各饮片取样量 [9]

转移率 = 全方实际 / 全方理论 [10]

变化幅度 = (全方理论 - 全方实际) / 全方理论 [10]

结果显示, 15 批 GXD 基准样品的实际出膏率为 28.09%~30.76%, 均值为 29.48%, 皆在均值的 70%~130% (20.64%~38.32%), 未出现离散数据; 理论出膏率为 31.28%~34.44%, 均值为 33.16%,

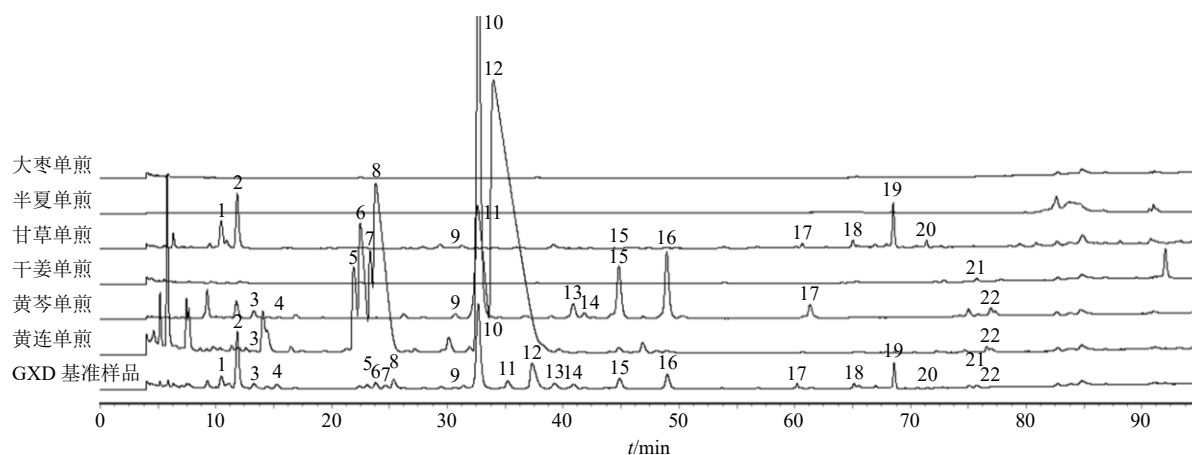


图 3 GXD 基准样品与单味药对照图谱

Fig. 3 Control spectrum of benchmark samples of GXD and single-flavor drugs

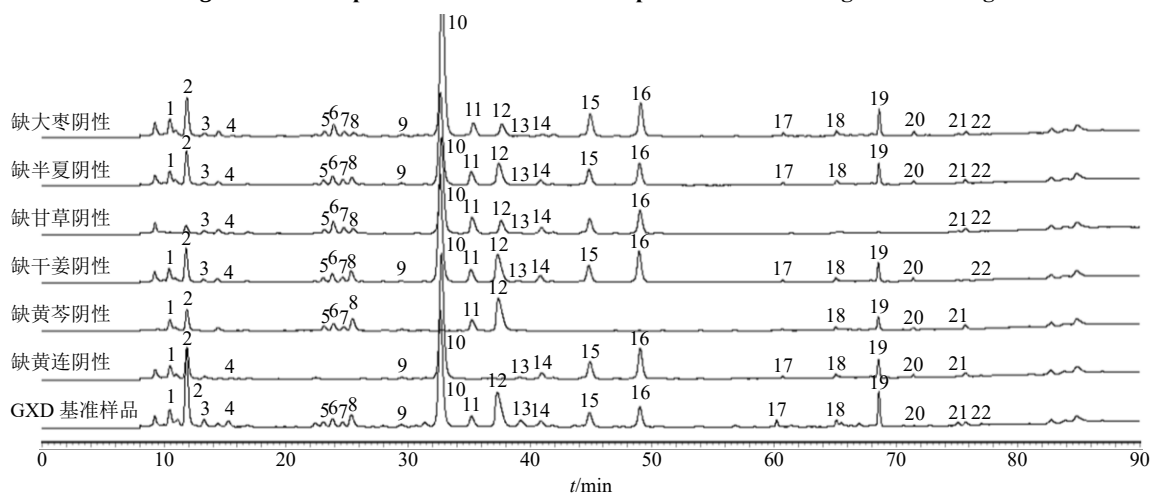


图 4 GXD 基准样品与各单味药阴性样品对照图谱

Fig. 4 Control spectrum of benchmark samples of GXD and negative samples of each single-flavor drugs

表 3 GXD 基准样品出膏率及转移率结果

Table 3 Results of paste yield rate and transfer rate of GXD benchmark samples

编号	实际出膏率/%	理论出膏率/%	转移率/%	变化幅度/%	编号	实际出膏率/%	理论出膏率/%	转移率/%	变化幅度/%	编号	实际出膏率/%	理论出膏率/%	转移率/%	变化幅度/%
S1	30.76	33.30	92.37	7.63	S6	28.09	33.39	84.14	15.86	S11	30.11	32.90	91.52	8.48
S2	30.59	34.44	88.81	11.19	S7	28.97	31.67	91.48	8.52	S12	28.33	33.02	85.79	14.21
S3	29.98	32.89	91.15	8.85	S8	28.63	33.51	85.44	14.56	S13	28.91	31.28	92.41	7.59
S4	28.74	33.16	86.67	13.33	S9	30.42	33.33	91.26	8.74	S14	28.48	34.21	83.25	16.75
S5	30.47	33.07	92.15	7.85	S10	29.67	33.62	88.25	11.75	S15	30.10	33.65	89.45	10.55

皆在均值的 70%~130% (23.21%~43.11%), 未出现离散数据; 整体理论出膏率高于实际出膏率, 平均出膏率转移率为 88.94%, 出膏率的变化幅度为 7.59%~16.75%, 满足经典名方研究技术指导原则, 显示出经典名方 GXD 煎煮工艺的可行, 以实际出膏率均值的 70%和 130%作为上下限, 故建议 GXD 基准样品出膏率在 20.64%~38.32%。

2.4 GXD 基准样品中多成分含测方法建立

2.4.1 色谱条件

(1) 甘草苷和甘草酸定量色谱条件: 色谱柱为 Agilent Zorbax SB-Aq 柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为 0.05%磷酸水溶液-乙腈; 梯度洗脱: 0~8 min, 19%乙腈; 8~35 min, 19%~50%乙腈; 35~36 min, 50%~70%乙腈; 36~40 min, 70%乙腈;

40~41 min, 70%~19%乙腈; 41~50 min, 19%乙腈; 体积流量 1 mL/min; 柱温 25 °C; 波长 237 nm; 进样量 10 μ L; HPLC 图见图 5。

(2) 黄芩苷定量色谱条件: 色谱柱为 Agilent Zorbax Eclipse Plus C₁₈ 柱 (250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μ m); 流动相为 0.2%磷酸水溶液-乙腈; 梯度洗脱: 0~20 min, 19%~21%乙腈; 20~34 min, 21%~24%乙腈; 34~35 min, 24%~60%乙腈; 35~38 min, 60%~19%乙腈; 38~45 min, 19%乙腈; 体积流量 1 mL/min; 柱温 30 °C; 检测波长 280 nm; 进样量 10 μ L; HPLC 图见图 6。

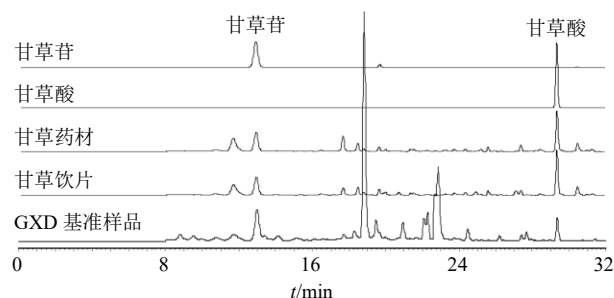


图 5 甘草苷和甘草酸含量测定 HPLC 图

Fig. 5 HPLC of liquiritin and glycyrrhizic acid determination

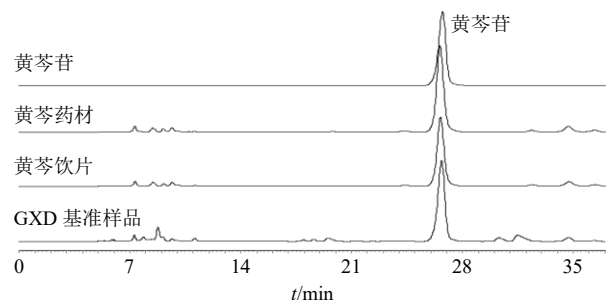


图 6 黄芩苷含量测定 HPLC 图

Fig. 6 HPLC of baicalin determination

(3) 表小檗碱、盐酸黄连碱、盐酸巴马汀、盐酸小檗碱定量色谱条件: 色谱柱为 Agilent Zorbax Eclipse Plus C₁₈ 柱 (250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μ m); 以乙腈-0.05 mol/L 磷酸二氢钾水溶液 (50:50) 为流动相, 等度洗脱: 0~25 min, 100%乙腈; 体积流量 1 mL/min; 柱温 35 °C; 检测波长 345 nm; 进样量 10 μ L; HPLC 图见图 7。

2.4.2 供试品溶液的制备

(1) 甘草苷和甘草酸的测定: 精密称取 GXD 基准样品冻干粉 0.3 g, 置具塞锥形瓶中, 加入 70%乙醇 10 mL, 密塞, 称定质量, 超声 30 min, 冷却后补足缺失的质量, 摇匀, 取续滤液, 即得。

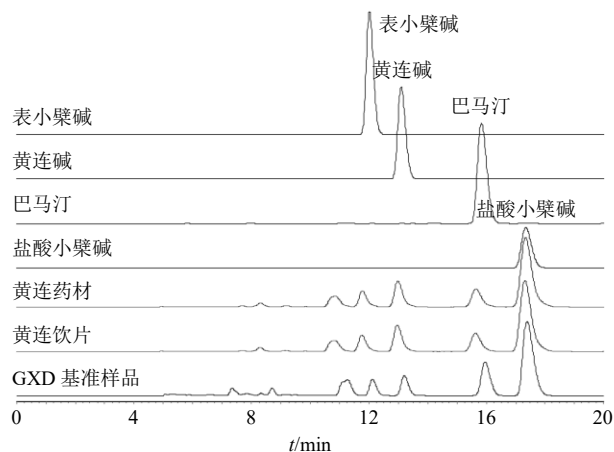


图 7 表小檗碱、盐酸黄连碱、盐酸巴马汀、盐酸小檗碱含量测定 HPLC 图

Fig. 7 HPLC of epiberberine, coptisine chloride, palmatine chloride and berberine hydrochloride determination

(2) 黄芩苷的测定: 精密称取 GXD 基准样品冻干粉 0.56 g, 置具塞锥形瓶中, 加入 70%甲醇 10 mL, 密塞, 称定质量, 超声 30 min, 冷却后补足缺失的质量, 摇匀, 取续滤液, 即得。

(3) 表小檗碱、黄连碱、巴马汀、盐酸小檗碱的测定: 精密称取 GXD 基准样品冻干粉 0.4 g, 置具塞锥形瓶中, 加入 70%甲醇 10 mL, 密塞, 称定质量, 超声 30 min, 冷却后补足缺失的质量, 摇匀, 取续滤液, 即得。

2.4.3 对照品溶液的制备

(1) 甘草苷和甘草酸: 精密称取甘草苷、甘草酸对照品适量, 加入 70%乙醇溶解, 制得质量浓度分别为甘草苷 929.1 μ g/mL、甘草酸 906.204 μ g/mL 的对照品溶液, 0.45 μ m 滤膜滤过, 取续滤液, 即得。

(2) 黄芩苷、表小檗碱、黄连碱、巴马汀、盐酸小檗碱: 精密称取黄芩苷、表小檗碱、黄连碱、巴马汀、盐酸小檗碱对照品适量, 加入 70%甲醇制得质量浓度分别为黄芩苷 805 μ g/mL、表小檗碱 982 μ g/mL、黄连碱 1 066 μ g/mL、巴马汀 948 μ g/mL、盐酸小檗碱 944 μ g/mL 的对照品溶液, 0.45 μ m 滤膜滤过, 取续滤液, 即得。

2.4.4 线性关系考察 精密吸取“2.4.3”项下对照品溶液进行稀释, 制成含甘草苷质量浓度 929.1、464.55、232.275、116.1375、58.06875、29.034375 μ g/mL, 甘草酸质量浓度 906.204、453.102、226.551、113.2755、56.63775、28.318875 μ g/mL, 黄芩苷质量浓度 805、402.5、201.25、100.625、40.25、20.125

$\mu\text{g/mL}$, 表小檗碱质量浓度 982、245.5、122.75、61.375、30.687 5、15.343 75 $\mu\text{g/mL}$, 黄连碱质量浓度 1066、533、266.5、133.25、66.625、33.312 5 $\mu\text{g/mL}$, 巴马汀质量浓度 948、474、237、118.5、59.25、29.625 $\mu\text{g/mL}$, 盐酸小檗碱质量浓度 944、295、147.5、59、29.5、14.75 $\mu\text{g/mL}$ 的对照品溶液。按照“2.3.1”项下对应的色谱条件进样测定, 以对照品质量浓度为横坐标 (X), 峰面积为纵坐标 (Y), 绘制标准曲线, 计算回归方程。结果分别为甘草苷 $Y=17.755 X+42.852$, $r=0.999 9$, 线性范围 29.0~929.1 $\mu\text{g/mL}$; 甘草酸 $Y=5.3065 X-28.088$, $r=0.999 9$, 线性范围 28.3~906.2 $\mu\text{g/mL}$; 黄芩苷 $Y=25 798 X+733.21$, $r=0.999 6$, 线性范围 16.1~1 610.0 $\mu\text{g/mL}$; 表小檗碱 $Y=33 494 X+339.26$, $r=0.999 4$, 线性范围 15.3~982.0 $\mu\text{g/mL}$; 盐酸黄连碱 $Y=34 575 X+52.274$, $r=0.999 9$, 线性范围 33.3~1 066.0 $\mu\text{g/mL}$; 盐酸巴马汀 $Y=53 084 X+568.63$, $r=0.999 9$, 线性范围 29.6~948.0 $\mu\text{g/mL}$; 盐酸小檗碱 $Y=28 223 X+282.18$, $r=0.999 7$, 线性范围 14.8~944.0 $\mu\text{g/mL}$; 结果表明, 甘草苷、甘草酸、黄芩苷、表小檗碱、黄连碱、巴马汀、盐酸小檗碱在各自的线性范围内线性关系良好。

2.4.5 精密度考察 取 GXD 基准样品 (S1) 供试品溶液, 按“2.3.1”项下对应的色谱条件, 连续进样 6 次, 甘草苷、甘草酸、黄芩苷、表小檗碱、黄连碱、巴马汀、盐酸小檗碱峰面积的 RSD 值分别为 0.58%、0.55%、0.06%、1.86%、0.05%、0.04%、0.06%, 表明仪器精密度良好。

2.4.6 稳定性考察 取 GXD 基准样品 (S1) 供试品溶液, 按“2.3.1”项下色谱条件, 分别于制备后 0、2、4、8、12、24 h 进样, 甘草苷、甘草酸、黄芩苷、表小檗碱、黄连碱、巴马汀、盐酸小檗碱峰面积的 RSD 值分别为 0.74%、0.06%、0.42%、0.24%、0.39%、0.53%、0.45%, 表明 24 h 内供试品溶液稳定性良好。

2.4.7 重复性考察 取 GXD 基准样品 (S1) 冻干粉, 按照“2.3.2”项下方法平行制备 6 份供试品溶液, 按“2.3.1”项下色谱条件进样分析, 甘草苷、甘草酸、黄芩苷、表小檗碱、黄连碱、巴马汀、盐酸小檗碱质量分数的 RSD 值分别为 0.67%、0.02%、0.18%、0.13%、0.09%、0.17%、0.10%, 表明该方法重复性良好。

2.4.8 加样回收率考察 精密称取 9 份已测定指标

成分含量的 GXD 基准样品 (S1) 冻干粉样, 按照加入对照品含量与样品含量分别为 1.5:1、1:1、0.5:1 精密加入相应甘草苷、甘草酸、黄芩苷、表小檗碱、盐酸黄连碱、盐酸巴马汀、盐酸小檗碱对照品, 按照“2.3.2”项下方法制备供试品溶液, 按“2.3.1”项下相应色谱条件进样, 计算加样回收率, 结果甘草苷、甘草酸、黄芩苷、表小檗碱、盐酸黄连碱、盐酸巴马汀、盐酸小檗碱的平均加样回收率分别为 101.96%、100.38%、99.43%、99.17%、101.57%、102.26%、99.21%, RSD 分别为 1.35%、1.54%、1.80%、1.00%、0.65%、1.84%、1.94%, 表明方法加样回收率良好。

2.5 样品含量测定及量值传递关系研究

将 GXD 15 批药材、饮片、基准样品的样品按照“2.4”项下色谱条件进样分析, 测定各样品中指标性成分含量并计算其在药材-饮片-基准样品过程中的转移率, 药材到饮片转移率=饮片中指标性成分含量/对应批次药材中指标成分含量, 饮片-基准样品转移率=(基准样品中该指标成分含量 $\times$ 该处方基准样品质量)/(饮片中该指标成分含量 $\times$ 饮片投料量)^[11-12], 结果见表 4、5。可知, 甘草苷、甘草酸、黄芩苷、表小檗碱、黄连碱、巴马汀、盐酸小檗碱从药材-饮片转移率均值为 98.69%、98.13%、96.94%、94.59%、91.76%、88.08%、94.16%, 转移率皆在均值的 $\pm 30\%$ 内, 未出现离散数据, 符合相关规定^[8], 表明了药材在炮制工艺稳定。

饮片到基准样品平均转移率分别为 49.08%、42.24%、28.34%、26.72%、29.32%、33.62%、47.93%, 15 批基准样品中饮片-GXD 的基准样品的转移率均在均值的 $\pm 30\%$ 内, 未出现离散数据, 即 GXD 中有效成分在饮片及煎煮过程中转移率较一致, 说明 GXD 的基准样品制备工艺较为稳定。

此外, GXD 的基准样品的出膏率、水分、浸出物的结果均在均值的 $\pm 30\%$ 内, 未出现离散数据, 说明上述指标在 GXD 的基准样品批次间较稳定, 进而验证了 GXD 的基准样品制备工艺的稳定性。

3 讨论

3.1 GXD 特征图谱供试品溶液制备方法考察

本实验前期通过对提取方式、提取溶剂、提取时间、料液比等进行考察, 最终确定样品制备方法, 称取 GXD 基准样品冻干粉 0.2 g, 加入 70% 甲醇 10 mL, 超声提取 30 min, 放冷, 称定质量后用 70% 甲醇补足减失的质量, 滤过, 取续滤液, 即可。

表4 GXD 药材、饮片、基准样品中指标成分含量

Table 4 Content of index components in GXD herbs, decoction pieces and benchmark samples

编号	甘草苷/%			甘草酸/%			黄芩苷/%			表小檗碱/%			黄连碱/%			巴马汀/%			盐酸小檗碱/%		
	药材	饮片	基准样品	药材	饮片	基准样品	药材	饮片	基准样品	药材	饮片	基准样品	药材	饮片	基准样品	药材	饮片	基准样品	药材	饮片	基准样品
S1	2.33	2.27	0.69	3.64	3.52	0.69	11.72	11.45	1.92	1.72	1.64	0.07	1.45	1.34	0.06	1.25	1.05	1.05	5.86	5.63	5.63
S2	2.40	2.34	0.78	4.01	3.98	0.68	13.75	12.93	2.01	1.51	1.37	0.06	1.64	1.47	0.05	1.17	1.09	1.09	5.84	5.55	5.55
S3	1.66	1.67	0.60	2.67	2.71	0.57	14.57	13.28	2.01	0.86	0.79	0.04	1.83	1.79	0.06	1.47	1.27	1.27	6.24	6.14	6.40
S4	1.97	1.93	0.70	3.05	2.97	0.58	15.86	15.80	2.24	1.06	1.02	0.06	1.58	1.37	0.07	1.37	1.18	1.18	5.98	6.07	6.17
S5	1.93	1.90	0.60	3.58	3.59	0.53	11.84	11.12	1.51	1.15	1.14	0.06	1.38	1.24	0.07	1.29	1.13	1.13	6.55	5.82	5.82
S6	1.68	1.67	0.59	3.27	3.28	0.54	13.04	12.90	1.68	1.15	1.08	0.06	1.64	1.48	0.07	1.32	1.18	1.18	6.82	5.79	5.79
S7	0.99	0.90	0.31	3.90	3.72	0.31	14.67	14.88	2.26	2.34	2.11	0.10	1.59	1.41	0.08	1.31	1.21	1.10	5.56	5.44	5.64
S8	1.61	1.64	0.52	2.87	2.80	0.51	11.25	10.74	1.57	1.00	0.93	0.05	1.97	1.93	0.07	1.18	1.08	1.08	6.15	5.62	5.62
S9	1.68	1.58	0.59	3.27	3.28	0.38	12.25	12.35	2.01	0.80	0.78	0.04	1.58	1.38	0.07	1.33	1.19	1.19	6.19	6.04	6.05
S10	0.52	0.53	0.19	2.68	2.60	0.18	14.95	14.57	2.46	1.28	1.19	0.04	1.69	1.59	0.09	1.25	1.19	1.19	7.14	6.05	6.05
S11	0.67	0.66	0.21	3.58	3.66	0.17	12.92	12.89	2.02	1.15	1.06	0.05	1.61	1.46	0.09	1.35	1.13	1.13	6.04	5.66	5.66
S12	0.50	0.51	0.18	3.81	3.61	0.14	11.58	11.81	1.99	0.95	0.91	0.04	1.64	1.41	0.08	1.36	1.12	1.12	6.27	5.68	5.68
S13	0.61	0.61	0.23	2.06	2.08	0.18	13.08	12.31	1.60	1.08	1.09	0.05	1.65	1.39	0.09	1.46	1.19	1.19	6.31	5.98	5.98
S14	0.63	0.63	0.24	3.18	3.00	0.18	12.35	11.65	1.74	1.62	1.51	0.07	1.49	1.51	0.05	1.30	1.18	1.13	5.77	5.68	5.68
S15	0.50	0.51	0.17	3.81	3.61	0.12	11.92	11.12	1.42	0.97	0.93	0.04	1.94	1.93	0.07	1.46	1.28	1.18	6.11	6.02	6.02

表5 GXD 药材、饮片、基准样品中指标成分转移率

Table 5 Transfer rate of index components in GXD herbs, decoction pieces and benchmark samples

批号	甘草苷转移率/%		甘草酸转移率/%		黄芩苷转移率/%		表小檗碱转移率/%		黄连碱转移率/%		巴马汀转移率/%		盐酸小檗碱转移率/%	
	药材-饮片	饮片-基准样品	药材-饮片	饮片-基准样品	药材-饮片	饮片-基准样品	药材-饮片	饮片-基准样品	药材-饮片	饮片-基准样品	药材-饮片	饮片-基准样品	药材-饮片	饮片-基准样品
S1	97.61	43.57	96.74	43.25	97.70	31.90	95.35	25.49	92.41	27.31	84.00	33.07	96.08	51.55
S2	97.53	47.85	99.13	41.59	94.04	29.63	90.73	25.23	89.63	18.63	93.16	39.50	95.03	46.26
S3	100.65	51.37	101.45	48.37	91.15	28.75	91.86	28.84	97.81	19.19	86.39	34.93	98.40	52.77
S4	97.93	52.09	97.43	42.73	99.62	26.97	96.23	32.11	86.71	30.82	86.13	37.11	101.51	45.09
S5	98.69	44.76	100.12	39.43	93.92	25.75	99.13	27.62	89.86	32.21	87.60	32.15	88.85	51.89
S6	99.40	50.11	100.32	45.30	98.93	24.42	93.91	31.35	90.24	28.26	89.39	37.56	84.90	36.40
S7	90.92	48.38	95.24	48.08	101.43	28.53	90.17	25.90	88.68	31.86	92.37	40.73	97.84	48.17
S8	101.70	45.07	97.41	44.83	95.47	27.95	93.00	29.90	97.97	20.54	91.53	36.45	91.38	43.09
S9	94.29	52.83	100.29	33.86	100.82	30.68	97.50	25.66	87.34	28.66	89.47	27.25	97.58	48.63
S10	101.15	50.69	96.92	47.21	97.46	31.68	92.97	21.15	94.08	32.37	95.20	33.87	84.73	56.93
S11	98.04	44.96	102.21	36.78	99.77	29.83	92.17	27.46	90.68	35.20	83.70	30.32	93.71	45.40
S12	101.59	50.05	94.73	38.32	101.99	32.06	95.79	25.13	85.98	32.43	82.35	30.63	90.59	45.29
S13	99.82	53.56	100.63	41.33	94.11	24.47	100.93	26.93	84.24	35.22	81.51	36.08	94.77	49.05
S14	100.73	53.57	94.58	39.81	94.33	28.23	93.21	26.36	101.34	18.44	90.77	20.40	98.44	44.89
S15	100.36	47.31	94.73	32.64	93.29	24.22	95.88	25.81	99.48	20.54	87.67	29.08	98.53	50.98
均值	98.69	49.08	98.13	42.24	96.94	28.34	94.59	26.72	91.76	29.32	88.08	32.62	94.16	47.93
SD/%	2.92	3.27	2.63	3.83	3.40	2.72	3.06	2.38	5.27	2.66	4.11	2.90	5.09	4.49
RSD/%	2.96	6.90	2.68	9.07	3.51	9.59	3.23	8.90	5.74	9.07	4.67	8.90	5.41	9.37

3.2 基准样品特征峰归属

15 批 GXD 基准样品的特征图谱共确定了 22 个共有峰,对色谱峰进行归属,并从色谱峰个数来看,甘草、黄芩、黄连对特征图谱贡献较大,干姜对于指纹图谱贡献较低,半夏、大枣未指出特征峰。半夏主要成分为生物碱、有机酸、氨基酸,多次汤洗,成分损失大,水煎液中含量极少^[13],大枣为方中佐药,主要含有多糖、齐墩果酸,水煎液中含量极低^[14]。半夏、大枣在本实验条件下特征峰不明显,后续将对其采取单独建立特征图谱或含量测定方法进行研究。

3.3 指标成分含量测定分析

GXD 主治溃疡性疾病、具有抗炎的功效。通过古籍考证与参考文献选用与病症相关的药效成分,有研究表明,甘草中的甘草苷、甘草酸有抗菌、抗炎多种作用^[15-20],黄芩中黄芩苷具有较强的杀菌作用^[21-26],黄连主要活性成分是生物碱类化合物^[27-29],小檗碱具有明显抗炎作用^[30],且黄芩、黄连联用可解湿热疫毒^[31]。上述成分稳定,在 GXD 基准样品中含量较高,且皆为《中国药典》2020 年版药材项下规定的指标成分。GXD 中 6-姜辣素虽有抗炎活性,但因干姜为佐药,方中含量较低且对热不稳定,在煎煮过程中受到温度与时间的影响,造成含量变化,故不选用 6-姜辣素为指标性成分^[32]。综上,本研究共选取甘草苷、甘草酸、黄芩苷、表小檗碱、黄连碱、巴马汀、盐酸小檗碱 7 个指标成分建立含量测定方法,进行 GXD 药材-饮片-基准样品中量值传递的研究。

研究过程中发现,药材-饮片中有有效成分转移率均值比饮片-基准样品成分转移率均值高,造成此情况的原因可能为药材-饮片的炮制过程是仅为自身药材的洗、切,而饮片-基准样品过程是需通过煎煮加热方式完成的,在此过程中有效成分溶出、分解受到一定的影响,或因中药在煎煮过程中成分易发生复杂化学反应,影响成分含量值,具体原因有待进一步验证。此外,在药材-饮片传递过程中,甘草苷及甘草酸的转移率较为一致,而饮片-基准样品过程中甘草苷的转移率比甘草酸的转移率略高,可能由于甘草苷在水中溶解性高于甘草酸,甘草酸受热易分解转化为甘草次酸,药典中选用甘草酸铵而非甘草酸为对照品也侧面印证了甘草酸溶解性不佳、相对不稳定。且在药材合煎过程中,甘草中甘草酸易发生氧化反应,或与黄连中的小檗碱发生酸碱中

和反应生成新的化合物^[33],可能为不溶于水的双小檗碱单甘草酸盐沉淀^[34],导致甘草酸在饮片-基准样品过程中的转移率略低于甘草苷。在饮片-基准样品传递过程中还发现黄芩苷与黄连中生物碱的转移率明显降低,对此进行研究发现,黄连、黄芩水提取液皆为澄清透明,混合后明显有大量沉淀生成,在 GXD 在煎煮中自沉淀现象较为明显,究其原因可能为黄芩中主要成分黄芩苷的结构中存在羧基,是一种显酸性的苷类物质,易同黄连中的生物碱成分发生酸碱中和^[35],产生沉淀,导致煎液中生物碱中的溶出率降低^[36]。此外,煎剂易在过滤时少许沉淀附着在绢布上或在冻干并收集冻干粉过程中可能产生些许损耗,导致一些成分含量降低,后续课题组将进一步研究。

中药复方成分复杂,基准样品的研究是中药复方制剂的关键。本研究建立了 GXD 基准样品的特征图谱及指标性成分含量测定方法,通过指标成分含量对 GXD 从药材-饮片-基准样品进行量值传递研究,结果表明,7 个指标成分对应批次间的转移率皆在规定范围(均值 70%~130%)内,说明 GXD 的药材炮制工艺以及基准样品制备工艺稳定可行,成分具有良好稳定地传递性,为后续经典名方 GXD 制剂开发奠定基础,为基准样品质量控制研究提供了参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 湖北中医学院. 伤寒论 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1978: 11.
- [2] 王国庆, 魏文红, 杨杰. 甘草泻心汤对溃疡性结肠炎患者血浆 IL-17、IL-23 水平的影响 [J]. 南京中医药大学学报, 2016, 32(1): 25-28.
- [3] 张帆. 双歧三联活菌胶囊联合甘草泻心汤对溃疡性结肠炎患者肠道菌群和肠黏膜屏障的影响 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2017, 25(9): 690-693.
- [4] 石可金, 张琦. 经典名方甘草泻心汤组方用药考究及临床应用概况 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(4): 89-96.
- [5] 国家药品监督管理局. 公开征求古代经典名方中药复方制剂及其物质基准申报资料要求意见 [EB/OL]. (2019-03-27). [2023-03-10]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/zhqj/zhqyjyp/20190327150101694.html>.
- [6] 李陆杰, 陈仁寿. 经典名方中半夏剂量的考订与建议 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(8): 47-52.
- [7] 卢祥之. 国医圣手岳美中经验良方赏析 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2013: 150-171.
- [8] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审

- 中心关于发布《按古代经典名方目录管理的中药复方制剂药学研究技术指导原则(试行)》的通告 [EB/OL]. (2021-08-27). [2023-03-10]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/1c18dd163e7c9221786e5469889367d0>.
- [9] 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.
- [10] 张晴, 罗菊元, 胡文均, 等. 经典名方厚朴温中汤的物质基准量值传递分析 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(4): 810-819.
- [11] 储烟阁, 匡艳辉, 严曾豪, 等. 经典名方当归四逆汤物质基准指纹图谱及关键质量属性量值传递规律研究 [J]. 中草药, 2023, 54(3): 746-755.
- [12] 李明明, 朱志军, 党晓月, 等. 经典名方温胆汤物质基准量值传递分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(12): 1225-1231.
- [13] 庞雪, 廖念, 周逸群, 等. 不同炮制方法对半夏中鸟苷和腺苷含量的影响 [J]. 时珍国医国药, 2017, 28(9): 2127-2129.
- [14] 曾杉, 甘伟发, 史紫娟. 不同产地的大枣药材 UPLC 指纹图谱及含量测定方法研究 [J]. 广东药科大学学报, 2020, 36(4): 458-462.
- [15] 杨豆, 张卫波. 甘草化学成分及药理作用研究 [J]. 湖南饲料, 2017(3): 21-23.
- [16] Barone A, Cristiano M C, Cilurzo F, *et al.* Ammonium glycyrrhizate skin delivery from ultradeformable liposomes: A novel use as an anti-inflammatory agent in topical drug delivery [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2020, 193: 111152.
- [17] Cristiano M C, D'Avanzo N, Mancuso A, *et al.* Ammonium glycyrrhizinate and bergamot essential oil co-loaded ultradeformable nanocarriers: An effective natural nanomedicine for *in vivo* anti-inflammatory topical therapies [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(5): 1039.
- [18] Lee J C, Seksama L H, Park C H, *et al.* Enhancing the antibacterial activity of nanofibrous polyurethane membranes by incorporating glycyrrhizic acid-conjugated β -cyclodextrin [J]. *Mater Lett*, 2023, 338: 134030.
- [19] Zhang F, Yin C J, Qi X J, *et al.* Silk fibroin crosslinked glycyrrhizic acid and silver hydrogels for accelerated bacteria-infected wound healing [J]. *Macromol Biosci*, 2022, 22(4): e2100407.
- [20] Wang T, Li H, Xu Z, *et al.* Skin anti-inflammatory activity of water-soluble fullerene nanocomposites encompassed by sodium hyaluronate [J]. *J Cosmet Dermatol*, 2022, 21(9): 4016-4019.
- [21] 党珍, 张艳萍, 王西芳. 子洲黄芩中黄酮成分的含量测定及指纹图谱研究 [J]. 中国现代中药, 2017, 19(2): 200-204.
- [22] 刘晶晶, 徐蓓蓓, 张贵君. 黄芩泻火解毒功效关联的质量标志物研究 [J]. 哈尔滨商业大学学报: 自然科学版, 2018, 34(4): 385-388.
- [23] Zhao D J, Du B H, Xu J H, *et al.* Baicalin promotes antibacterial defenses by modulating mitochondrial function [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 621: 130-136.
- [24] Zhang S P, Hu B, Xu J F, *et al.* Baicalin suppress growth and virulence-related factors of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* *in vitro* and *vivo* [J]. *Microb Pathog*, 2020, 139: 103899.
- [25] Wang Z Z, Jia Y, Wang G Q, *et al.* Dynamic covalent hydrogel of natural product baicalin with antibacterial activities [J]. *RSC Adv*, 2022, 12(14): 8737-8742.
- [26] Zeng W W, Cheng N M, Liang X, *et al.* Electrospun polycaprolactone nanofibrous membranes loaded with baicalin for antibacterial wound dressing [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 10900.
- [27] 陈冬玲, 张凯, 于欣羽, 等. 基于 UPLC-LTQ-Orbitrap/MS 的姜黄连炮制前后化学成分比较研究 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(4): 693-701.
- [28] 蒋丽施, 李潇戡, 罗曦, 等. 黄连的研究进展及其质量标志物(Q-Marker)的预测分析 [J/OL]. 中华中医药学刊, 2023: 1-16. (2023-02-20). [2023-03-10] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20230220.0833.002.html>.
- [29] 蒋斌, 张星海, 唐樑, 等. 正交试验优选黄连解毒汤的机器煎煮工艺 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(23): 32-35.
- [30] Naz I, Masoud M S, Chauhdary Z, *et al.* Anti-inflammatory potential of berberine-rich extract via modulation of inflammation biomarkers [J]. *J Food Biochem*, 2022, 46(12): e14389.
- [31] 翟惠奇, 钟楠, 黎同明, 等. 基于汉唐方剂考据黄芩、黄连、黄柏之药用 [J]. 新中医, 2022, 54(24): 15-20.
- [32] 邢颖, 左佳佳. 生姜不同部位活性成分及抗氧化性的比较 [J]. 中国调味品, 2020, 45(12): 48-51.
- [33] Gao Y, Dong Y, Guo Q, *et al.* Study on supramolecules in traditional Chinese medicine decoction [J]. *Molecules*, 2022, 27(10): 3268.
- [34] 韦玉芳, 窦志英, 金传山, 等. 中药汤剂中的微粒研究进展 [J]. 药学报, 2023, 58(2): 339-350.
- [35] 田学浩, 张昊, 李桐, 等. 中药配伍理论科学内涵的外在表象: 复方水煎自沉淀 [J]. 中草药, 2017, 48(22): 4778-4783.
- [36] 李文, 王志家, 林晓钰, 等. 基于弱键诱导的超分子体系探讨甘草和合黄连“性-味-效”物质基础 [J]. 药学报, 2022, 57(6): 1901-1908.

[责任编辑 郑礼胜]