

经典名方达原饮基准样品关键质量属性量值传递研究

张荣华, 靳梓微, 张腾月, 邱智东, 李银清*

长春中医药大学药学院, 吉林 长春 130117

摘要: **目的** 建立经典名方达原饮基准样品的 HPLC 特征图谱, 并对其关键质量属性量值传递进行研究。**方法** 按照古代工艺制备 15 批达原饮基准样品, 建立其特征图谱, 明确其特征峰并对其进行特征峰归属分析; 对达原饮基准样品进行多成分含量测定, 分析主要成分从饮片到基准样品的传递规律。**结果** 15 批达原饮基准样品的特征图谱相似度均大于 0.97, 特征图谱相似度良好, 共指认 20 个共有峰, 其中 4 号峰来自槟榔, 3、11、19、20 号峰来自厚朴, 12~16、18 号峰来自黄芩, 1、7、8、10 号峰来自白芍, 2、6 号峰来自知母, 5、17 号峰来自甘草, 9 号峰为厚朴和白芍共有; 全处方干膏率范围和平均转移率为 12.88%~16.42%和 72.41%。各指标成分的含量范围及饮片到基准样品的平均转移率分别为槟榔碱 0.08%~0.19%和 17.48%, 厚朴酚与和厚朴酚 0.021 5%~0.052 2%和 15.85%, 黄芩苷 22.12%~28.72%和 59.36%, 芍药苷 0.84%~1.32%和 38.88%, 芒果苷 0.08%~0.13%和 21.58%, 甘草酸铵 0.15%~0.25%和 10.39%。**结论** 特征图谱结合出膏率和多指标成分含量测定对达原饮基准样品的量值传递规律进行研究, 为达原饮的质量控制和制剂开发提供了科学依据。

关键词: 达原饮; 经典名方; 基准样品; 关键质量属性; 特征图谱; 量值传递; 槟榔; 厚朴; 黄芩; 白芍; 知母; 甘草; 槟榔碱; 厚朴酚; 和厚朴酚; 黄芩苷; 芍药苷; 芒果苷; 甘草酸铵

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2024)06-1977-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.06.020

Quantitative value transfer research of key quality attributes of benchmark samples of classical prescription Dayuan Decoction

ZHANG Ronghua, JIN Ziwei, ZHANG Tengyue, QIU Zhidong, LI Yinqing

School of Pharmacy, Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117, China

Abstract: **Objective** The HPLC characteristic chromatogram of the benchmark samples of the classic prescription Dayuan Decoction (DYD, 达原饮) was established, and the quantitative value transfer of its key quality attributes was studied. **Methods** According to the ancient process, a total of 15 batches of DYD benchmark samples were prepared, their characteristic spectra were established, their characteristic peaks were identified and analyzed. The multi-component content of the benchmark samples of DYD was determined, and the transfer law of the main components from the decoction pieces to the benchmark samples was analyzed. **Results** The similarity of the characteristic spectra of 15 batches of DYD benchmark samples was greater than 0.97, and the similarity of the characteristic spectra was good. A total of 20 common peaks were identified, including peak 4 was from Binglang (*Arecae Semen*), peaks 3, 11, 19 and 20 were from Houpo (*Magnoliae Officinalis Cortex*, MOC), peaks 12—16 and 18 were from Huangqin (*Scutellariae Radix*), peaks 1, 7, 8 and 10 were from Baishao (*Paeoniae Radix Alba*, PRA), peaks 2 and 6 were from Zhimu (*Anemarrhenae Rhizoma*), peaks 5 and 17 were from Gancan (*Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*), peak 9 was the common peak of MOC and PRA. The dry extract rate range and average transfer rate of the whole prescription were 12.88%—16.42% and 72.41%. The content range of each index component and the average transfer rate from the decoction pieces to the benchmark samples were 0.08%—0.19% and 17.48% for arecoline, 0.021 5%—0.052 2% and 15.85% for magnolol and honokiol, 22.12%—28.72% and 59.36% for baicalin, 0.84%—1.32% and 38.88% for paeoniflorin, 0.08%—0.13% and 21.58% for mangiferin, 0.15%—0.25% and 10.39% for ammonium glycyrrhetate. **Conclusion** The characteristic chromatogram combined with the extraction rate and the content determination of multi-index components was used to study the value transfer law of the benchmark samples of DYD, which provided a scientific basis for

收稿日期: 2023-08-15

基金项目: 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》(吉中医药发[2021]11号)

作者简介: 张荣华(1996—), 女, 汉族, 硕士研究生, 从事中药健康产品研究与开发。Tel: 15030334679 E-mail: 1375249682@qq.com

*通信作者: 李银清, 女, 博士, 副研究员。Tel: 17804315617 E-mail: liagh@foxmail.com

the quality control and preparation development of DYD.

Key words: Dayuan Decoction; classic prescription; benchmark sample; key quality attributes; characteristic chromatogram; quantitative value transfer; *Arecae Semen*; *Magnoliae Officinalis Cortex*; *Scutellariae Radix*; *Paeoniae Radix Alba*; *Anemarrhenae Rhizoma*; *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*; arecoline; magnolol; honokiol; baicalin; paeoniflorin; mangiferin; ammonium glycyrrhetate

达原饮出自明代吴又可所著《温疫论》，是国家中医药管理局公布的《古代经典名方目录（第一批）》第 72 方^[1]，由槟榔、厚朴、草果、黄芩、知母、芍药、甘草 7 味中药组成，是治疗温疫初起邪伏膜原的经典方剂，具有开达膜原、辟秽化浊之功效。现代临床上常用来治疗各种类型发热，急性突发传染病、呼吸系统疾病等问题^[2-3]。经典名方都是经过了长期的临床实践，疗效确切，在应对突发重大疫情中优势明显，极具开发价值^[4]。

目前达原饮主要在药理作用和临床应用研究较多^[5-7]，关于质量控制研究报道较少，肖康宁等^[8]利用超高效液相色谱-四极杆/静电场轨道阱质谱法识别达原饮中化学成分，明确其化学组成，有研究者对达原饮中部分药进行了质量标准研究^[9-10]，缺乏达原饮基准样品整体的特征图谱及关键质量属性量值传递研究，为了推进达原饮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》^[11]，在文献考证和遵古制备工艺的基础上，制备了 15 批达原饮基准样品，通过构建其特征图谱研究，结合出膏率范围和指标性成分含量转移率范围对饮片-基准样品量值传递过程进行分析，以期对达原饮质量控制和制剂开发提供借鉴。

1 仪器与材料

1.1 仪器

LC2030 型高效液相色谱仪，UV 检测器，日本岛津公司；AB135-S 型十万分之一电子天平，瑞士梅特勒-托利多公司；XS105DU 型电子分析天平，德国梅特勒-托利多公司；GZX-9070MBE 型电热鼓风干燥箱，上海博讯医疗生物仪器股份有限公司；UPT-II-10T 型优普超纯水机，四川优普超纯科技有限公司；2-4 LS-CpLus 型真空冷冻干燥机，德国 EpsiLon 公司；KQ-250B 型超声波清洗机，昆山市超声仪器有限公司；TGL16E 型台式高速冷冻离心机，长沙英泰仪器有限公司；陶瓷煎药壶，潮州壶百饮电器实业有限公司。

1.2 试剂与药材

1.2.1 试药 对照品氢溴酸槟榔碱（批号 111684-202003，质量分数 99.8%）、厚朴酚（批号 110729-

202015，质量分数 99.8%）、和厚朴酚（批号 110730-201915，质量分数 99.8%）、甘草酸铵（批号 110731-201720，质量分数 97.7%）、黄芩苷（批号 110715-202122，质量分数 94.2%）、汉黄芩素（批号 111514-201706）、黄芩素（批号 111595-201808，质量分数 97.9%）、芒果苷（111607-201704，质量分数 98.1%）、芍药苷（批号 110736-202044，质量分数 96.8%）均购于中国食品药品检定研究院；对照品儿茶素（批号 B21722，质量分数 ≥98%）、芍药内酯苷（批号 B21149，质量分数 ≥91.4%）均购于源叶生物技术有限公司；磷酸、乙腈、甲醇，色谱纯，美国 Fisher 公司；纯净水，杭州娃哈哈集团有限公司；分析纯甲醇，北京化工厂。

1.2.2 药材信息 15 批槟榔、厚朴、草果、黄芩、知母、白芍、甘草饮片均购于吉林省北药药材加工有限公司和吉林省宏检大药房，饮片详细信息见表 1，经长春中医药大学药学院翁丽丽教授鉴定，槟榔为棕榈科槟榔属植物槟榔 *Areca catechu* L. 的干燥成熟种子；厚朴为木兰科厚朴属植物厚朴 *Magnolia officinalis* Rehd. et Wils. 的干燥干皮、根皮及枝皮；草果为姜科豆蔻属植物草果 *Amomum tsao-ko* Crevost et Lemaire. 的干燥成熟果实；知母为百合科知母属植物知母 *Anemarrhena asphodeloides* Bge. 的干燥根茎；黄芩为唇形科黄芩属植物黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi. 的干燥根；白芍为毛茛科芍药属植物芍药 *Paeonia lactiflora* Pall. 的干燥根；甘草为豆科甘草属植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. 干燥根和根茎。以上药材均符合《中国药典》2020 年版饮片要求。

2 方法与结果

2.1 达原饮基准样品的制备

通过本课题组前期考证及度量衡换算，还原出达原饮的基准样品制备方法为称取槟榔 7.5 g、厚朴 3.73 g、草果 1.87 g、知母 3.73 g、黄芩 3.73 g、白芍 3.73 g、甘草 1.87 g，加水 400 mL，武火 2 200 W 煮沸后转文火 800 W 煎煮 30 min，双层 200 目纱布趁热滤过，得药液 160 mL，冷冻干燥（冻干温度为 -80 ℃，真空度为 10 Pa）冻干 72 h，得 15 批达原饮（S1~S15）基准样品冻干粉，通过随机数表法对

各批次饮片进行随机组合信息见表 1，同法制备各单味药饮片及缺槟榔、缺厚朴、缺草果、缺知母、缺白芍、缺黄芩、缺甘草处方药材饮片的各阴性溶

表 1 达原饮中各饮片及基准样品组合信息

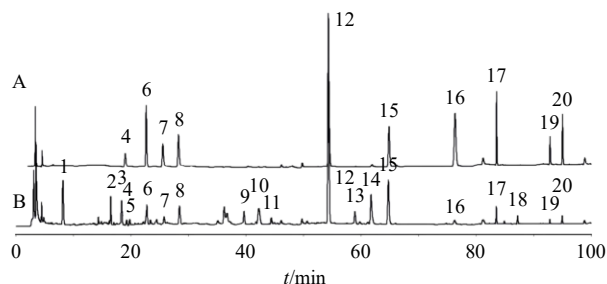
Table 1 Combination information of each decoction piece and benchmark sample in Dayuan Decoction								
编号	槟榔		厚朴		草果		黄芩	
	批号	产地	批号	产地	批号	产地	批号	产地
S1	20220106-2	广西柳州	20210901-4	四川雅安	20220620-2	云南红河	220502	河北承德
S2	20211121-5	湖南长沙	20210901-1	四川雅安	210721	广西玉林	20221101-5	山西运城
S3	20220121-3	海南海口	210207	四川都江堰	210725	广西玉林	20221101-2	山西运城
S4	20211121-4	湖南长沙	20221030-2	四川达州	20220611-1	云南腾冲	20221112-1	山东临沂
S5	20220106-1	广西柳州	20210901-5	四川雅安	20220611-4	云南腾冲	20221112-4	山东临沂
S6	20211121-3	湖南长沙	210204	四川都江堰	210724	广西玉林	20221112-2	山东临沂
S7	20211121-2	湖南长沙	210203	四川都江堰	20220620-1	云南红河	220501	河北承德
S8	20220121-1	海南海口	20210901-2	四川雅安	20220620-4	云南红河	220505	河北承德
S9	20220106-3	广西柳州	20221030-3	四川达州	20220611-2	云南腾冲	20221112-5	山东临沂
S10	20220121-2	海南海口	210206	四川都江堰	210722	广西玉林	20221101-1	山西运城
S11	20220121-4	海南海口	20221030-5	四川达州	20220620-3	云南红河	20221112-3	山东临沂
S12	20220106-5	广西柳州	20210901-3	四川雅安	20220611-5	云南腾冲	220504	河北承德
S13	20220106-4	广西柳州	210205	四川都江堰	20220620-5	云南红河	20221101-4	山西运城
S14	20211121-1	湖南长沙	20221030-1	四川达州	210723	广西玉林	20221101-3	山西运城
S15	20220121-5	海南海口	20221030-4	四川达州	20220611-3	云南腾冲	220503	河北承德
编号	知母		白芍		甘草			
	批号	产地	批号	产地	批号	产地		
S1	221106	河北易县	220205	浙江省磐安县	210503	甘肃省兰州		
S2	221105	河北易县	20211102-1	四川省中江县	20221006-2	内蒙古鄂尔多斯		
S3	20221101-4	山西万荣县	20220201-5	安徽省亳州	210505	甘肃省兰州		
S4	20221111-2	内蒙古赤峰市	20211102-5	四川省中江县	20221006-3	内蒙古鄂尔多斯		
S5	20221111-5	内蒙古赤峰市	20220201-4	安徽省亳州	20221011-3	甘肃陇西		
S6	221104	河北易县	20211102-4	四川省中江县	210501	甘肃省兰州		
S7	20221101-1	山西万荣县	20220201-3	安徽省亳州	20221006-1	内蒙古鄂尔多斯		
S8	20221111-2	内蒙古赤峰市	20220201-1	安徽省亳州	20221011-5	甘肃陇西		
S9	20221111-1	内蒙古赤峰市	20211102-2	四川省中江县	20221011-4	甘肃陇西		
S10	221108	河北易县	220203	浙江省磐安县	210504	甘肃省兰州		
S11	20221111-3	内蒙古赤峰市	20211102-3	四川省中江县	20221011-2	甘肃陇西		
S12	20221101-2	山西万荣县	20220201-2	安徽省亳州	20221006-4	内蒙古鄂尔多斯		
S13	221107	河北易县	220204	浙江省磐安县	20221006-5	内蒙古鄂尔多斯		
S14	20221101-5	山西万荣县	220202	浙江省磐安县	20221011-1	甘肃陇西		
S15	20221101-3	山西万荣县	220206	浙江省磐安县	210502	甘肃省兰州		

2.2 达原饮特征图谱方法的建立

2.2.1 色谱条件 色谱柱为 Agilent Zorbax SB-C₁₈ 柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 以乙腈-0.1%磷酸溶液为流动相, 梯度洗脱: 0~5 min, 4%乙腈; 5~10 min, 4%~11%乙腈; 10~35 min, 11%~18%乙腈;

35~50 min, 18%~25%乙腈; 50~75 min, 25%~33%乙腈; 75~85 min, 33%~55%乙腈; 85~90 min, 55%~70%乙腈; 90~100 min, 70%乙腈; 100~110 min, 70%~4%乙腈; 110~120 min, 4%乙腈; 检测波长 0~50 min 为 225 nm, 50~90 min 为 250 nm,

90~120 min 为 294 nm; 柱温为 30 ℃; 体积流量 0.8 mL/min; 进样量为 10 μ L。混合对照品及达原饮基准样品的 HPLC 图见图 1。



4-儿茶素; 6-芒果苷; 7-芍药内酯苷; 8-芍药苷; 12-黄芩苷; 15-汉黄芩素; 16-黄芩素; 17-甘草酸铵; 19-和厚朴酚; 20-厚朴酚。
4-catechin; 6-mangiferin; 7-albiflorin; 8-paeoniflorin; 12-baicalin; 15-wogonin; 16-baicalein; 17-ammonium glycyrrhetate; 19-honokiol; 20-magnolol.

图 1 混合对照品 (A) 和达原饮基准样品 (B) 的 HPLC 图

Fig. 1 HPLC of mixed reference substances (A) and Dayuan Decoction benchmark sample (B)

2.2.2 供试品溶液的制备 精密称取冻干粉 0.3 g, 置具塞锥形瓶中, 精密加 50% 甲醇 60 mL, 称定质量, 超声 (功率 250 W、频率 50 Hz) 45 min, 放至室温, 用 50% 甲醇补足减失的质量, 滤过, 取续滤液, 即得供试品溶液。

2.2.3 对照品溶液的制备 精密称取儿茶素、芒果苷、芍药内酯苷、芍药苷、黄芩苷、汉黄芩素、黄芩素、甘草酸铵、和厚朴酚与厚朴酚对照品适量, 加甲醇溶解制成上述各成分质量浓度分别为 12.030、43.684、34.230、52.430、145.712、42.734、46.362、54.135、36.523、32.132 μ g/mL 的混合对照品溶液。

2.2.4 精密度试验 取 S1 基准样品, 按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液, 按“2.2.1”项下色谱条件连续测定 6 次, 色谱图中黄芩苷 (12 号峰) 保留时间适中且峰形较好、分离度高, 因此以黄芩苷为参照峰, 各共有峰相对保留时间的 RSD 为 0.12%~0.27%, 相对峰面积的 RSD 为 0.18%~2.14%, 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”项下色谱条件进样测定, 以黄芩苷 (12 号峰) 为参照峰, 各共有峰相对保留时间的 RSD 为 0.16%~1.46%, 相对峰面积的 RSD 为 0.76%~1.94%, 表明该方法重复性良好。

2.2.6 稳定性试验 取 S1 基准样品, 按“2.2.2”项

下方法制备供试品溶液, 按“2.2.1”项下色谱条件分别于 0、2、4、8、12、24 h 进样测定, 以黄芩苷 (12 号峰) 为参照峰, 各共有峰相对保留时间的 RSD 为 0.23%~0.98%, 相对峰面积的 RSD 为 1.26%~2.54%, 结果表明供试品溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.3 达原饮指纹图谱评价及饮片-基准样品量值传递关系研究

按照“2.2.2”项下方法制备 15 批达原饮基准样品供试品溶液, 按“2.2.1”项下色谱条件进样, 将所得特征图谱以 cdf 格式导入《中药色谱指纹图谱相似度评价系统 (2012 版)》软件, 以 S1 作为参照图谱, 采用中位数法, 时间窗宽度设置为 0.1, 进行全谱峰匹配, 计算 15 批达原饮 (S1~S15) 基准样品特征图谱的相似度, 结果分别为 0.996、0.998、0.986、0.997、0.983、0.991、0.993、0.991、0.990、0.987、0.974、0.995、0.998、0.994、0.999, 特征图谱相似度均大于 0.97, 符合指纹图谱要求。表明各批次间物质群较为稳定, 特征图谱叠加图见图 2。

15 批达原饮物质基准样品有 20 个共有峰, 与单味药饮片及其阴性样品比对结果见图 3、4, 其中峰 4 (儿茶素) 为槟榔专属峰; 峰 3、11、19 (和厚朴酚)、20 (厚朴酚) 为厚朴专属峰; 峰 1、7 (芍药内酯苷)、8 (芍药苷)、10 为白芍专属峰; 峰 12 (黄芩苷)、13、14、15 (汉黄芩素)、16 (黄芩素)、18 为黄芩专属峰; 峰 2、6 (芒果苷) 为知母专属峰; 峰 5、17 (甘草酸铵) 为甘草专属峰; 而峰 9 为厚朴和白芍共有峰。

以每味药中的 1 个特征峰为参照峰 (槟榔参照峰为 4 号峰, 厚朴参照峰为 3 号峰, 知母参照峰为 2 号峰, 黄芩参照峰为 12 号峰, 白芍参照峰为 8 号峰, 甘草参照峰为 18 号峰), 比较 15 批基准样品与其各单味药共有峰峰面积的均值, 结果见表 2, 大部分色谱峰归属关系清晰且具有良好的传递性, 饮片中的物质群向基准样品中较为稳定地传递, 个别色谱峰的相对峰面积有明显差异, 如 19 号峰 (和厚朴酚) 和 20 号峰 (厚朴酚) 相对峰面积降低, 分析可知和厚朴酚与厚朴酚属于脂溶性成分, 难溶于水, 故它们在水煎煮法制备的基准样品中含量较低, 导致相对峰面积降低。

2.4 达原饮基准样品的出膏率及其出膏转移率规律研究

按“2.1”项下方法制备 15 批达原饮各单味饮片样品及基准样品, 冻干后记录质量, 计算公式为

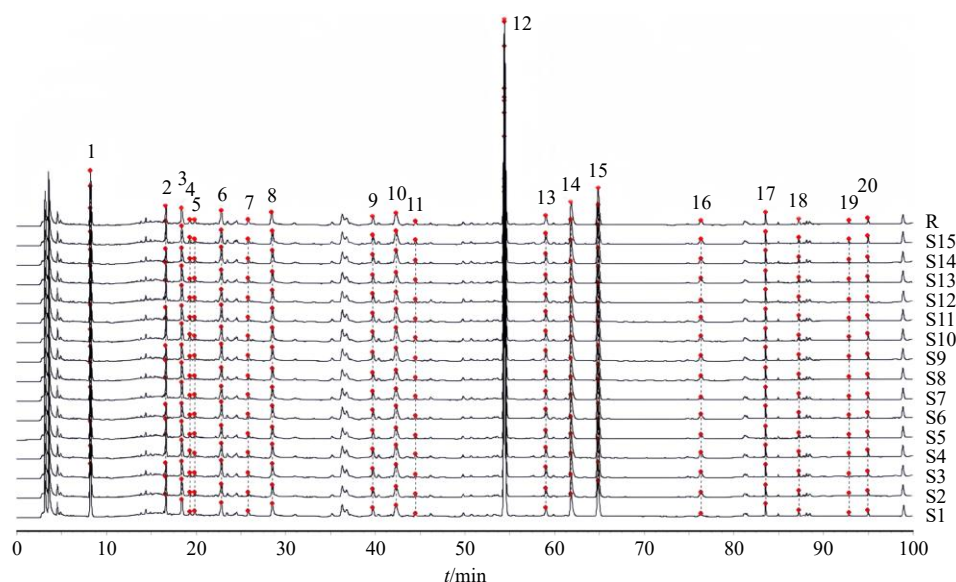


图 2 15 批达原饮基准样品 (S1~S15) 的 HPLC 特征图谱及其对照特征图谱

Fig. 2 HPLC characteristic chromatograms and control characteristic chromatograms of 15 batches of Dayuan Decoction benchmark samples (S1—S15)

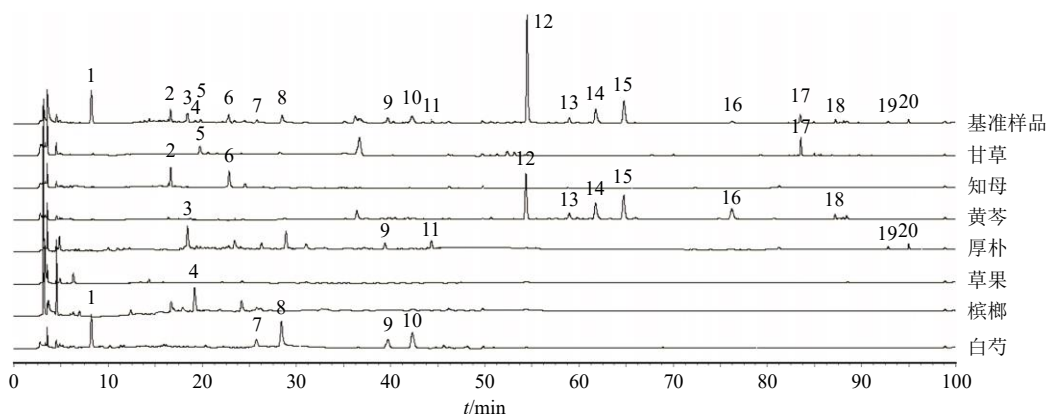


图 3 各味药材饮片与达原饮基准样品对照图谱比较

Fig. 3 Comparison of the reference chromatograms of decoction pieces of various medicinal materials and Dayuan Decoction benchmark samples

出膏率=冻干粉质量/饮片投料量。理论出膏率应为单味药折算, 计算公式为理论出膏率=∑单味药出膏率×(单味药剂量/全方药剂量)^[12], 结果见表 3。15 批达原饮基准样品的出膏率为 12.88%~16.42%, 平均出膏率为 14.78%, 各批次出膏率均在均值的 70%~130%, 出膏率传递率均值为 72.41%。实际出膏率的数值小于理论值, 分析原因可能为单味中药进行煎煮时其吸水量要大于全方进行煎煮时的吸水量所导致^[13]。

2.5 达原饮基准样品中 7 种指标成分含量测定

2.5.1 色谱条件

(1) 槟榔碱含量测定: 色谱柱为 Agilent Zorbax 300-SCX (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 以 0.2%磷酸

水溶液 (用浓氨试液调节 pH 3.8) -乙腈 (45:55) 为流动相; 检测波长为 215 nm; 柱温 30 ℃; 体积流量 1 mL/min; 进样量 10 μL。氢溴酸槟榔碱对照品溶液以及达原饮基准样品供试品溶液的 HPLC 图见图 5。

(2) 厚朴酚、和厚朴酚、黄芩苷、芒果苷、芍药苷和甘草酸铵含量测定: 色谱条件同“2.2.1”项, 混合对照品溶液以及达原饮基准样品供试品溶液的 HPLC 图见图 6。

2.5.2 对照品溶液的制备 取氢溴酸槟榔碱对照品适量, 精密称定, 加 0.2%磷酸水溶液 (用浓氨试液调节 pH 3.8) -乙腈 (45:55) 制成质量浓度为 107.78 μg/mL 的溶液 (槟榔碱质量=氢溴酸槟榔碱

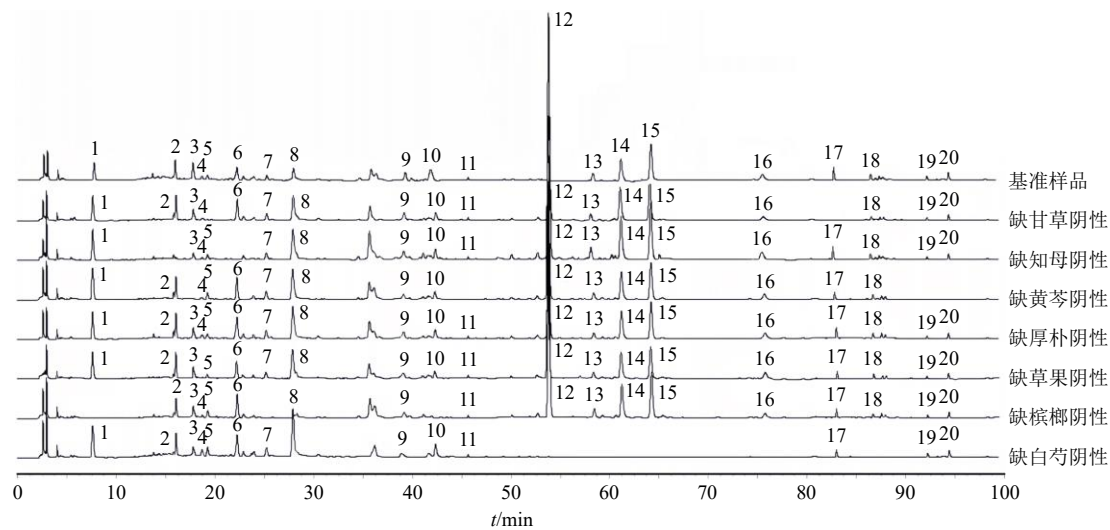


图 4 各缺单味药阴性样品与达原饮基准样品对照图谱比较

Fig. 4 Comparison of the negative samples of each single drug and Dayuan Decoction benchmark samples

表 2 15 批达原饮基准样品与各味药材饮片特征峰相对峰面积

峰号	峰面积/(mAU·min)								相对峰面积	
	槟榔	厚朴	草果	知母	黄芩	白芍	甘草	基准样品	各单味药材	基准样品
1	—	—	—	—	—	916 116	—	667 608	0.43	0.79
2	—	—	—	2 133 255	—	—	—	540 913	1.00	1.00
3	—	659 301	—	—	—	—	—	400 168	1.00	1.00
4	2 976 697	—	—	—	—	—	—	91 145	1.00	1.00
5	—	—	—	—	—	—	325 122	131 414	0.74	0.64
6	—	—	—	1 026 912	—	—	—	264 358	0.48	0.49
7	—	—	—	—	—	436 096	—	224 094	0.20	0.26
8	—	—	—	—	—	2 153 985	—	848 253	1.00	1.00
9	—	75 131	—	—	—	140 094	—	224 077	0.18	0.26
10	—	—	—	—	—	436 421	—	329 754	0.20	0.39
11	—	37 260	—	—	—	—	—	35 989	0.06	0.09
12	—	—	—	—	13 838 020	—	—	8 279 226	1.00	1.00
13	—	—	—	—	653 594	—	—	389 279	0.05	0.05
14	—	—	—	—	1 953 843	—	—	1 138 974	0.14	0.14
15	—	—	—	—	2 782 964	—	—	1 650 966	0.20	0.20
16	—	—	—	—	958 781	—	—	592 385	0.07	0.08
17	—	—	—	—	335 498	—	—	46 719	0.02	0.01
18	—	—	—	—	—	—	440 226	205 683	1.00	1.00
19	—	805 691	—	—	—	—	—	16 896	1.22	0.04
20	—	1 429 102	—	—	—	—	—	30 097	2.17	0.08

质量/1.521 4)。取厚朴酚、和厚朴酚、黄芩苷、芒果苷、芍药苷和甘草酸铵对照品适量，精密称定，甲醇溶解，制成质量浓度分别为 195.55、119.95、172.63、

524.30、224.42、190.51 $\mu\text{g/mL}$ 的对照品溶液。
2.5.3 供试品溶液的制备 精密称定样品 0.3 g，置具塞锥形瓶中，精密加 50%甲醇 60 mL，称定质量，

表 3 达原饮基准样品的出膏率及转移率

Table 3 Extract yield and transfer rate of Dayuan Decoction benchmark samples

编号	出膏率/%								转移率/%
	槟榔	厚朴	草果	黄芩	知母	白芍	甘草	理论值	实际值
S1	8.33	9.52	5.73	38.44	33.91	14.01	33.41	18.86	15.53
S2	8.50	11.93	5.23	45.95	41.12	17.43	27.71	21.39	14.21
S3	11.87	10.86	5.36	47.49	37.33	15.82	27.48	21.65	14.11
S4	6.37	12.20	5.06	39.01	35.19	15.05	28.79	18.71	13.84
S5	7.90	10.25	6.10	45.14	34.95	15.65	29.86	19.95	15.46
S6	7.47	9.72	4.39	46.45	38.71	15.48	31.40	20.43	13.92
S7	6.40	12.87	4.66	39.48	39.91	16.79	29.99	19.86	16.26
S8	6.87	11.19	4.42	39.95	39.04	16.55	30.36	19.67	12.88
S9	9.67	10.39	5.43	47.12	39.58	14.68	32.71	21.43	13.56
S10	11.17	9.92	5.56	46.31	40.42	15.15	32.44	21.86	14.94
S11	9.93	11.93	5.23	45.78	38.71	16.82	32.21	21.67	15.71
S12	8.87	10.32	4.93	40.99	38.20	16.55	29.86	20.15	15.69
S13	8.27	9.79	5.60	41.72	35.46	15.32	31.70	19.62	14.77
S14	9.63	12.20	5.63	40.25	38.47	14.61	30.90	20.42	14.36
S15	10.97	12.33	4.76	39.64	35.39	16.09	31.07	20.46	16.42
均值	8.81	11.03	5.21	37.76	42.91	15.73	30.66	20.41	14.78

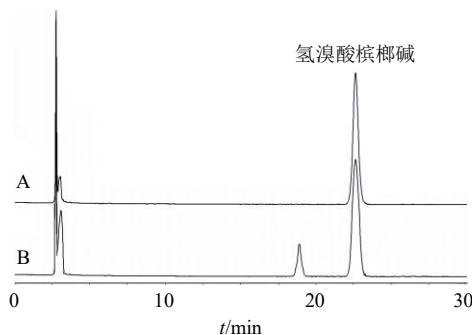


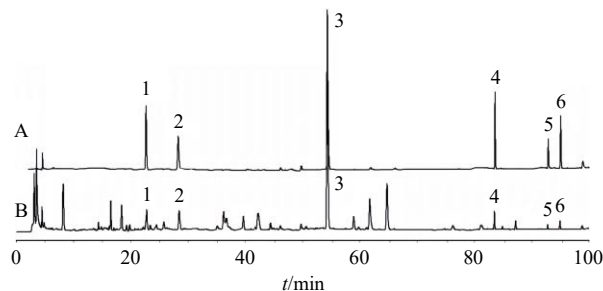
图 5 氢溴酸槟榔碱对照品 (A) 和达原饮基准样品 (B) 的 HPLC 图

Fig. 5 HPLC of arecoline hydrobromide reference substance (A) and Dayuan Decoction benchmark sample (B)

超声 (功率 250 W、频率 50 Hz) 45 min, 放至室温, 用 50% 甲醇补足减失的质量, 滤过, 取续滤液, 即得供试品溶液。

2.5.4 线性关系考察 取不同质量浓度的指标性成分对照品溶液, 按“2.5.1”项下色谱条件进样测定, 以质量浓度为横坐标 (X), 峰面积为纵坐标 (Y) 绘制标准曲线, 进行线性回归, 结果见表 4, 结果表明, 槟榔碱、厚朴酚、和厚朴酚、黄芩苷、芒果苷、芍药苷和甘草酸铵在各自线性范围内关系良好。

2.5.5 精密度试验 取同一批 (S1) 达原饮基准样



1-芒果苷; 2-芍药苷; 3-黄芩苷; 4-甘草酸铵; 5-和厚朴酚; 6-厚朴酚。
1-mangiferin; 2-paeoniflorin; 3-baicalin; 4- ammonium glycyrrhetate; 5-honokiol; 6- magnolol.

图 6 混合对照品 (A) 和达原饮基准样品 (B) 的 HPLC 图

Fig. 6 HPLC of mixed reference substance (A) and Dayuan Decoction benchmark sample (B)

品, 按“2.5.3”项下方法制备供试品溶液, 按“2.5.1”项下色谱条件连续进样 6 次, 记录槟榔碱、厚朴酚、和厚朴酚、黄芩苷、芒果苷、芍药苷和甘草酸铵峰面积的 RSD 见表 4, 结果表明仪器系统精密度良好。

2.5.6 重复性试验 取同一批 (S1) 达原饮基准样品, 按“2.5.3”项下方法平行制备 6 份供试品溶液, 按“2.5.1”项下色谱条件进样测定, 记录槟榔碱、厚朴酚、和厚朴酚、黄芩苷、芒果苷、芍药苷和甘草酸铵峰面积的 RSD 见表 4, 结果表明该方法重复性良好。

表 4 指标性成分含量测定方法学考察
Table 4 Investigation of determination method of index component content

指标成分	回归方程	<i>r</i>	线性范围/ ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	RSD/%			加样回收率/%	
				精密度	重复性	稳定性	平均值	RSD
槟榔碱	$Y=21\,812\,584.890X+1\,057.566\,5$	0.999 7	2.12~107.87	0.60	0.87	1.15	99.10	1.96
厚朴酚	$Y=21\,964.000X+5\,573.600$	0.999 8	2.31~195.55	0.83	1.64	1.43	96.44	1.35
和厚朴酚	$Y=31\,543.722\,7X+2\,368.381\,5$	0.999 9	2.89~119.95	0.67	1.49	1.25	95.64	2.27
黄芩苷	$Y=42\,327.000X-346\,572.000$	0.999 7	9.17~172.63	1.20	0.67	0.67	99.86	2.06
芍药苷	$Y=13\,686.000X+9\,752.900$	0.999 8	4.10~524.30	0.36	1.23	2.41	98.36	1.19
芒果苷	$Y=43\,092.000X+30\,131.000$	0.999 6	1.75~224.42	0.46	0.94	1.89	103.46	2.36
甘草酸铵	$Y=4\,067.200X+1\,750.000$	0.999 9	2.98~190.51	0.83	2.01	1.93	101.36	1.95

2.5.7 稳定性试验 取同一批 (S1) 达原饮基准样品, 按“2.5.3”项下方法制备供试品溶液, 室温放置, 按“2.5.1”项下色谱条件, 于制备后 0、2、4、8、12、24、48 h 进样测定, 记录槟榔碱、厚朴酚、和厚朴酚、黄芩苷、芒果苷、芍药苷和甘草酸铵峰面积的 RSD 见表 4, 结果表明供试品溶液在 48 h 内稳定。

2.5.8 加样回收率试验 取已测定指标成分含量的同一批达原饮基准样品 (S1) 共 6 份, 每份 0.15 g, 分别加入与供试品溶液中相应成分含量约 1:1 的对照品溶液, 按“2.5.3”项下方法制备供试品溶液, 按“2.5.1”项下色谱条件进样测定, 测定供试品溶液中各指标成分含量, 计算加样回收率及其 RSD 值, 结果见表 4, 槟榔碱、厚朴酚、和厚朴酚、黄芩苷、芒果苷、芍药苷和甘草酸铵的平均加样回收率均在 95%~105%, 结果表明该方法准确度良好。

2.5.9 含量测定及量值传递关系研究 15 批达原饮基准样品和对应饮片中指标成分含量测定结果及转移率见表 5。15 批达原饮基准样品中指标成分槟榔碱质量分数为 0.08%~0.19%, 平均转移率为 18.97%; 厚朴酚与和厚朴酚质量分数之和为 0.021 5%~0.052 2%, 平均转移率为 15.85%; 黄芩苷质量分数为 22.12%~28.72%, 平均转移率为 59.36%; 芍药苷质量分数为 0.84%~1.32%, 平均转移率为 38.88%; 芒果苷质量分数为 0.08%~0.13%, 平均转移率为 21.58%; 甘草酸铵质量分数为 0.15%~0.25%, 平均转移率为 10.39%。

饮片-基准样品中指标转移率=基准样品中指标成分的含量/饮片中指标成分的含量^[14]

根据《古代经典名方中药复方制剂基准样品的申报资料要求 (征求意见稿)》中相关规定, 不同批

次基准样品的转移率也应在其均值±30%的范围之内^[15], 在本研究中槟榔碱、黄芩苷、芍药苷、芒果苷和甘草酸铵 5 个成分的转移率都在其均值的±30%, 说明前期槟榔、黄芩、白芍、知母和甘草的饮片及基准样品的制备工艺相对稳定可行。但是部分批次中厚朴酚与和厚朴酚的转移率超出了其均值±30%的范围内, 考虑到由于厚朴酚与和厚朴酚为木脂素类成分, 难溶于水, 而达原饮基准样品的制备工艺是加水煎煮, 因此在基准样品中该类成分含量较小波动较大, 取其均值的±30%, 存在的误差相对较大, 且厚朴各批次间含量差异也较大^[16]。因此, 在制备达原饮基准样品时, 要确定饮片中各成分的标准范围, 确保饮片质量的均一和稳定。

3 讨论

3.1 处方组成及剂量考证

根据对《温疫论》中记载的达原饮的处方原文和国家发布的关键信息进行考证, 对方剂基原、组成及剂量考证, 《温疫论》^[17]中记载达原饮煎煮方法为“槟榔二钱, 厚朴一钱, 草果仁五分, 知母一钱, 芍药一钱, 黄芩一钱, 甘草五分, 右用水一盅, 煎八分”。根据《中国科学技术史·度量衡卷》记载, 明清每斤单位量值为 596.8 g。由此可得, 明清 1 斤约 600 g; 《中国度量衡史》载清初衡法: “1 斤=16 两, 1 两=10 钱, 1 钱=10 分”, 故明清时期的 1 两约 37.3 g, 1 钱约 3.73 g, 1 分约 0.373 g, 根据参考《经典名方开发指引》^[18]及文献考证, 原文中热伤荣气, 加芍药以和血, 通过方解确定芍药指的是白芍。制法中的一盅为 200 mL, 指以上药物用 200 mL 的水进行煎煮。“煎八分”为煎取至剩水 8 分为止, 煎至剩水为 160 mL。最终确定了达原饮基准样品的制备工艺。

表 5 达原饮基准样品中指标成分含量及转移率结果

Table 5 Results of index component content and transfer rate in benchmark samples of Dayuan Decoction																		
编号	槟榔碱/%		转移率/%	厚朴酚+和厚朴酚/%		转移率/%	黄芩苷/%		转移率/%	芍药苷/%		转移率/%	芒果苷/%		转移率/%	甘草酸铵/%		转移率/%
	饮片	基准样品		饮片	基准样品		饮片	基准样品		饮片	基准样品		饮片	基准样品		饮片	基准样品	
S1	0.79	0.12	15.46	0.236 1	0.036 1	15.30	40.83	27.07	66.29	3.00	0.86	28.79	0.55	0.11	19.67	1.81	0.21	11.49
S2	0.67	0.12	17.19	0.208 7	0.021 5	10.32	45.23	27.02	59.75	2.17	1.01	46.33	0.42	0.12	27.76	1.81	0.22	12.24
S3	0.78	0.17	21.43	0.245 2	0.048 5	19.76	43.80	27.06	61.77	2.73	0.99	36.24	0.48	0.08	17.65	1.81	0.21	11.78
S4	0.47	0.09	18.20	0.208 5	0.027 3	13.10	41.96	26.44	63.02	2.88	1.32	45.67	0.36	0.07	20.14	1.94	0.17	8.59
S5	0.50	0.08	16.42	0.231 3	0.038 5	16.62	42.97	22.12	51.48	2.56	1.12	43.83	0.44	0.11	25.05	1.75	0.15	8.72
S6	0.86	0.19	22.27	0.235 2	0.038 5	16.35	47.39	27.97	59.03	2.91	0.97	33.18	0.43	0.08	19.12	1.94	0.17	8.76
S7	0.52	0.08	16.21	0.249 3	0.041 8	16.75	46.82	24.64	52.63	2.46	0.88	35.53	0.53	0.10	19.57	1.80	0.25	13.71
S8	0.80	0.15	18.71	0.213 4	0.032 6	15.29	43.85	28.02	63.89	2.83	1.02	36.04	0.49	0.11	23.55	1.82	0.24	12.92
S9	0.50	0.09	18.57	0.226 7	0.037 6	16.57	45.33	28.72	63.35	2.35	1.11	47.11	0.43	0.10	22.40	1.88	0.24	12.59
S10	0.53	0.09	17.64	0.203 5	0.021 6	10.60	42.86	23.48	54.78	2.43	0.99	40.53	0.54	0.13	23.24	1.92	0.17	8.71
S11	0.58	0.09	15.82	0.247 2	0.044 9	18.14	44.38	24.26	54.66	2.26	0.86	38.08	0.50	0.09	17.11	1.90	0.18	9.24
S12	0.57	0.09	15.28	0.229 2	0.034 5	15.07	40.38	27.51	68.12	2.95	1.00	33.87	0.43	0.08	19.30	1.83	0.20	10.78
S13	0.52	0.08	16.13	0.236 5	0.044 8	18.94	41.65	24.56	58.96	2.76	0.84	30.51	0.50	0.12	24.30	2.01	0.17	8.61
S14	0.70	0.10	14.01	0.249 6	0.052 2	20.91	43.45	27.28	62.77	2.61	1.17	44.67	0.40	0.08	20.65	2.09	0.21	9.97
S15	0.52	0.10	18.78	0.224 8	0.031 5	14.03	44.69	22.31	49.93	2.83	1.21	42.82	0.48	0.12	24.17	2.05	0.16	7.69
均值	0.62	0.11	17.48	0.229 7	0.036 8	15.85	43.71	25.90	59.36	2.65	1.02	38.88	0.46	0.10	21.58	1.89	0.20	10.39
范围	0.47~	0.08~	14.01~	0.203 5~	0.021 5~	10.32~	40.38~	22.12~	49.93~	2.17~	0.84~	28.79~	0.36~	0.08~	17.11~	1.75~	0.15~	7.69~
	0.86	0.19	22.27	0.249 3	0.052 2	20.91	47.39	28.72	68.12	3.00	1.32	47.11	0.55	0.13	27.76	2.09	0.25	12.92

3.2 供试品溶液制备方法考察

本实验对特征图谱样品提取方式、提取溶剂及提取时间分别进行了考察,结果显示,以 50%甲醇为溶剂时,特征图谱色谱峰数目较多且分离度较好;不同提取方式对特征图谱无明显差异;提取时间在 45 min 以上时,提取效率随时间延长无明显变化。最后确定采用超声提取 45 min, 50%甲醇为溶剂,提取效果最优。

同时,因为《中国药典》2020 年版中槟榔的槟榔碱含量测定供试品制备方法复杂,且需要用到易致毒试剂乙醚及加热回流的方法制备样品溶液,故本实验对其方法进行改进,分别考察不同提取溶剂和提取方式,结果显示 50%甲醇提取最优,超声和加热回流提取对提取效果无明显差异,最终采用以 50%甲醇超声提取效果最佳。

3.3 色谱条件优化

本实验采用 HPLC 建立达原饮特征图谱和指标成分含量测定,由于达原饮基准样品中化学成分较多,故采取梯度进行洗脱。比较不同流动相甲醇-0.1%磷酸水溶液、乙腈-0.05%磷酸水溶液和乙腈-

0.1%磷酸水溶液体系,经过对比发现,发现甲醇-0.1%磷酸水溶液为流动相时,色谱峰数目较少,乙腈-0.05%磷酸水溶液为流动相时,芍药苷拖尾,但乙腈洗脱分离效果较好,结果采用乙腈-0.1%磷酸水溶液进行梯度洗脱时,基线平稳,色谱峰分离效果较好。另外考察柱温 25、30、35 ℃和体积流量 0.6、0.8、1.0 mL/min 对色谱峰分离度的影响,结果柱温 30 ℃,体积流量 0.8 mL/min 时色谱条件最佳。

本研究使用 DAD 检测器进行 200~800 nm 全波长扫描,通过特征色谱峰数目和响应值大小进行筛选,波长在 225 nm 时,色谱峰数目较多。但由于达原饮基准样品化学成分复杂,含量和紫外吸收差异较大,其中黄芩苷含量高峰面积过大,导致其余色谱峰峰面积发生变化时,难以被准确通过相似度反映,并且达原饮基准样品中所含大部分物质处于末端吸收,而臣药厚朴中厚朴酚和和厚朴酚在 290 nm 附近有强吸收,且厚朴酚和和厚朴酚为脂溶性成分在水煎煮提取中含量较低,单一波长不能更好地反映各类化学成分的全部信息。为解决上述问题,采用 HPLC 三波长切换法进行测定。

3.4 基准样品关键质量属性量值传递分析

达原饮具有抗病毒、抗炎、解热、减轻肺损伤及保肝方面等作用^[2-3]，基于《中国药典》2020 年版药材项下规定的指标成分与药效关联性分析，槟榔碱是君药槟榔中生物碱类主要成分，具有抗菌、抗炎、抗病毒作用^[19]，是其关键药效物质；臣药厚朴中厚朴酚、和厚朴酚等成分可以通过阻止磷脂酰肌醇 3-激酶（phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K）/蛋白激酶 B（protein kinase B, PKB）、细胞外调节蛋白激酶（extracellular regulated protein kinases, ERK）/丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase, MAPK）和 Toll 样受体（Toll-like receptors, TLR）/MAPK 的信号通路，抑制炎症因子的表达，从而实现抗炎的作用^[20]；黄芩苷可减轻脂多糖诱导的大鼠急性肺损伤，具有保护和抗炎作用^[21]；知母主要成分芒果苷具有抗炎、抗病毒作用^[22-24]；芍药苷为白芍中白芍总苷的代表成分，含量高且稳定，具有抗炎作用^[25]；甘草酸铵作为甘草酸衍生物通过影响环氧合酶-2（cyclooxygenase-2, COX-2）、前列腺素 E₂（prostaglandin E₂, PGE₂）和 NO 的表达调节炎症过程，有抗菌、抗炎多种作用^[26-27]。故本研究选取槟榔碱、厚朴酚、和厚朴酚、黄芩苷、芍药苷、芒果苷和甘草酸铵 7 个指标成分建立含量测定方法，并进行饮片-基准样品中量值传递的研究。

15 批基准样品中黄芩苷、芍药苷、甘草酸铵含量较高，槟榔碱、芒果苷、厚朴酚、和厚朴酚成分含量较低，各批样品中成分含量有差异，与各批次单味药成分含量相关。

厚朴酚和和厚朴酚在基准样品中含量较低，是因为厚朴酚和和厚朴酚是属于木脂素类成分极性偏小，在煎煮过程中难溶于水。特征图谱及多成分含量测定色谱峰来自于厚朴、黄芩、知母、白芍、甘草 5 味药，槟榔和草果的药味信息未能很好的体现，槟榔的槟榔碱为小分子生物碱，在 C₁₈ 柱上几乎无保留^[28]，故本研究利用阳离子交换柱对槟榔碱进行含量测定；在研究基准样品过程中未检测到草果中成分，经分析草果主要含有挥发油和多酚类成分^[29]，在水煎煮中含量极低未达到高效液相色谱仪定量限，同时为符合遵古原则要求，本研究只采用水煎煮的制备方法，未进行挥发油或醇提物的收集，后期将采用 GC-MS 法对草果单独进行研究分析，以更为全面地体现药味信息。

本研究从达原饮基准样品特征图谱、指标性成

分含量和出膏率 3 方面的关键质量属性，全面分析达原饮基准样品的量值传递规律，为经典名方达原饮后续开发及相关制剂的质量控制提供科学依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 国家中医药管理局. 关于发布《古代经典名方目录（第一批）》的通知 [EB/OL]. (2018-04-16) [2023-08-15]. <http://kjs.satcm.gov.cn/zhengcewenjian/2018-04-16/7107.html>.
- [2] 王进宝, 刘思鸿, 张磊, 等. 经典名方达原饮的关键信息考证 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(24): 1-9.
- [3] 刘爽, 晋臻, 刘海林, 等. 达原饮的临床应用与药理作用研究进展 [J]. 中南药学, 2021, 19(8): 1695-1699.
- [4] 邱智东, 李银清, 张文凤. 建立重大疫情防控中药方剂应急储备库的思考与对策 [J]. 吉林中医药, 2021, 41(5): 565-568.
- [5] 张茹, 王晓雪, 杜海涛, 等. 基于代谢组学研究经典名方达原饮对 RSV 寒湿郁肺证小鼠模型的作用机制 [J/OL]. 中华中医药学刊, (2023-07-26) [2023-08-12]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20230726.0846.002.html>.
- [6] 李瑞, 孙国同, 黄贝, 等. 达原饮抗病毒肺炎研究进展 [J]. 中药药理与临床, 2023, 39(6): 117-121.
- [7] 王建美, 王冉冉, 袁天翊, 等. 达原饮通过 NF- κ B 信号通路预防低氧性肺动脉高压作用及机制研究 [J]. 药学报, 2023, 58(4): 928-937.
- [8] 肖康宁, 苏酩, 侯玉洁, 等. 经典名方达原饮化学成分 of UPLC-Q-Exactive Orbitrap MS 快速表征 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(10): 1-12.
- [9] 王金艳, 任静, 陈世彬, 等. HPLC 法同时测定达原饮中芒果苷等 6 种成分的含量 [J]. 天津中医药大学学报, 2018, 37(1): 72-75.
- [10] 宋茹, 迟归兵. 达原饮胶囊的质量标准研究 [J]. 中成药, 2008, 30(8): 1257-1259.
- [11] 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/zhqyj/zhqyjyp/20190327150101694.html>.
- [12] 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.
- [13] 刘雨涵, 关雅戈, 韩晨, 等. 经典名方桃核承气汤物质基准关键质量属性传递规律分析 [J]. 中草药, 2022, 53(7): 2011-2021.
- [14] 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.
- [15] 张泽康, 王昌海, 赵玥瑛, 等. 经典名方阳和汤基准样

- 品量值传递分析 [J]. 中草药, 2023, 54(3): 756-767.
- [16] 荆文光, 张权, 杜杰, 等. 不同产地厚朴药材中 3 种木脂素类成分含量测定及聚类分析 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2018, 20(10): 1822-1827.
- [17] 明·吴有性撰. 张志斌整理. 温疫论 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 13.
- [18] 陈士林, 刘安. 经典名方开发指引 [M]. 北京: 科学出版社, 2020: 625.
- [19] 周明玺, 郭亦晨, 李珂, 等. 槟榔活性成分及药理毒理作用研究进展 [J]. 中成药, 2022, 44(3): 878-883.
- [20] 张晓娟, 左冬冬, 胡妮娜, 等. 厚朴的化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中医药信息, 2023, 40(2): 85-89.
- [21] 袁静, 从人愿, 夏金婵, 等. 黄芩苷调节巨噬细胞极化减轻脂多糖诱导的大鼠急性肺损伤 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2022, 38(1): 9-15.
- [22] 邓家刚, 郝二伟, 郑作文, 等. 芒果苷对两种不同炎症模型前列腺素 E₂ 含量的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(10): 2085-2086.
- [23] 胡军峰, 聂颖, 徐辉甫. 芒果苷通过抑制炎症、肺泡化阻滞和肺微血管受损来减轻高氧诱导的新生小鼠肺损伤 [J]. 中国病理生理杂志, 2023, 39(6): 1014-1020.
- [24] 陈燕芳, 卞卡. 知母皂苷 A III 药理活性及机制研究进展 [J]. 上海中医药杂志, 2016, 50(11): 102-104.
- [25] 闫雪孟, 刘世勇, 林诚诚, 等. 白芍作用机制探究及质量标志物预测 [J]. 中医药信息, 2023, 40(2): 45-52.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] 毛春芹, 陆兔林, 季德, 等. 高效液相色谱法测定不同产地大腹皮中槟榔碱的含量 [J]. 中国药学杂志, 2013, 48(11): 909-911.
- [29] 尚明越, 王嘉乐, 代国娜, 等. 草果化学成分、药理作用、临床应用研究进展及质量标志物预测分析 [J]. 中草药, 2022, 53(10): 3251-3268.

[责任编辑 郑礼胜]