经典名方桃红四物汤制剂过程成分-活性量值传递规律研究

何律辰[1]，杨若桐[1]，杜克群[2]，丁应娇[1]，吴彦欣[1]，李如萍[1]，杨雯菲[1]，冯宇静[1]，胡慧玲[1*]，何　瑶[1*]

1. 成都中医药大学药学院 中药种质资源创新与高效利用四川省重点实验室，四川 成都　611137
2. 成都市药品检验研究院 国家药品监督管理局中药材质量监测评价重点实验室，四川 成都　610045

摘　要：目的　探究桃红四物汤（Taohong Siwu Decoction，TSD）在制剂过程中 11 个主要成分与抗凝血生物活性的传递规律及其动态关联。**方法**　制备 15 批次 TSD 的 4 个制剂单元样品（水煎液、浓缩液、基准样品、颗粒剂），采用 UPLC 同步测定各制剂单元中 11 个主要成分（没食子酸、地黄苷 D、川芎嗪、苦杏仁苷、绿原酸、芍药苷、羟基红花黄色素 A、阿魏酸、槲皮素、佛手柑内酯、山柰酚）含量，计算其在制剂过程中的传递率；同时，以凝血酶时间（thrombin time，TT）为指标测定 TSD 抗凝血生物效价，计算生物活性保留率，计算其在制剂过程中的传递率；并运用随机森林（random forest，RF）模型分析 11 个主要成分对其抗凝血生物活性的预测贡献。**结果**　11 个主要成分含量的批次间波动基本控制在±30%以内，在水煎液-浓缩液阶段平均转移率为 44.85%～81.81%，浓缩液-基准样品阶段平均转移率为 76.63%～89.21%，基准样品-颗粒剂阶段平均转移率为 86.79%～93.69%。同时，抗凝血生物活性在 3 个阶段的平均保留率分别为 93.75%、94.23%和 91.05%。RF 模型显示主要成分含量与抗凝血生物活性关联模型（R^2＝0.900 6）在不同制剂单元间具有较好的稳定性（R^2＝0.647 2～0.812 8）。**结论**　TSD 制剂过程中 11 个主要成分与其抗凝血生物活性稳定传递，为其生产过程质量控制与标准制定提供科学依据。

关键词：桃红四物汤；抗凝血生物活性；量值传递；凝血酶时间；随机森林；没食子酸；地黄苷 D；川芎嗪；苦杏仁苷；绿原酸；芍药苷；羟基红花黄色素 A；阿魏酸；槲皮素；佛手柑内酯；山柰酚

中图分类号：R283.6　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**0253 - 2670(2026)22 - 8913 - 14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.22.009

Study on patterns of ingredient-bioactivity quantitative transfer in formulation process of classic formula Taohong Siwu Decoction

HE Lyuchen[1], YANG Ruotong[1], DU Kequn[2], DING Yingjiao[1], WU Yanxin[1], LI Ruping[1], YANG Wenfei[1], FENG Yujing[1], HU Huiling[1], HE Yao[1]

1. Chinese Medicine Germplasm Resources Innovation and Effective Uses Key Laboratory of Sichuan Province, School of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China
2. Key Laboratory for Quality Monitoring and Evaluation of Traditional Chinese Medicine, National Medical Products Administration, Chengdu Institute for Drug Control, Chengdu 610045, China

Abstract: Objective　To explore the transfer patterns and dynamic correlations of 11 major constituents and the anticoagulant bioactivity of Taohong Siwu Decoction (TSD, 桃红四物汤) during the formulation process. **Methods**　Four formulation units (decoction, concentrated solution, referencesamples, and granules) from 15 batches of TSD were prepared, and UPLC was used to simultaneously determine the contents of 11 components (gallic acid, rehmannioside D, tetramethylpyrazine, amygdalin, chlorogenic acid, paeoniflorin, hydroxysafflor yellow A, ferulic acid, quercetin, bergapten, kaempferol), and their transfer rates during the formulation process were calculated. Furthermore, the anticoagulant bioactivity was determined using thrombin time (TT) as an indicator, the bioactivity retention rate was calculated, and the transfer rate during the formulation process was determined. A random forest (RF) model was also used to analyze the predictive contribution of the 11 major constituents to anticoagulant bioactivity.. **Results** Batch-to-batch variations in the concentrations of the 11 components were generally maintained within ± 30%. The average transfer rate in the decoction-concentrate stage ranged from 44.85% to 81.81%, and in the concentrate-reference sample stage, it ranged from

收稿日期：2026-07-20

基金项目：四川省自然科学基金项目（2024NSFSC0696）

作者简介：何律辰，硕士研究生，主要从事新制剂、新剂型、新工艺研究。E-mail: sujianhongnian@163.com

***通信作者：**何　瑶，教授，主要从事中药新制剂、新剂型、新工艺研究。E-mail: heyao2010@cdutcm.edu.cn

胡慧玲，教授，主要从事中药制剂新剂型、新技术研究。E-mail: huhuiling@cdutcm.edu.cn

76.63% to 89.21%. and the average transfer rate in the reference sample to granules stage was 86.79%—93.69%. Furthermore, the average retention rates of anticoagulant activity across the three stages were 93.75%, 94.23%, and 91.05%. The RF model showing the correlation between constituent contents and anticoagulant bioactivity (R^2 = 0.900 6) demonstrated good stability across different formulation batches (R^2 = 0.647 2—0.812 8). **Conclusion** During the preparation of TSD, the 11 major constituents and their anticoagulant bioactivity were stably transferred, providing a scientific basis for quality control and the establishment of standards in the production process.

Key words: Taohong Siwu Decoction; anticoagulant bioactivity; traceability of measurement values; thrombin time; random forest; gallic acid; rehmannioside D; tetramethylpyrazine; amygdalin; chlorogenic acid; paeoniflorin; hydroxysafflor yellow A; ferulic acid; quercetin; bergapten; kaempferol

桃红四物汤（Taohong Siwu Decoction，TSD）是《古代经典名方目录（第一批）》第 97 号方剂，也是首批公布关键信息的 7 首经典名方之一[1-2]。该方出自清·柴得华所著《妇科冰鉴》，由酒地黄、酒当归、酒白芍、燁桃仁、川芎及酒红花组成，功效为养血、活血、逐瘀，主治血虚血瘀证[3-5]。该方是在妇科第一方四物汤基础上加桃仁、红花这一活血化瘀经典药对，并采用酒炙法炮制其中 4 味中药，增强全方活血化瘀之功[6-10]。现代临床和药理研究证实，基于其活血化瘀功效，TSD 能够显著改善血流动力学指标、修复微循环障碍，在缺血性脑卒中、冠心病、心肌梗死以及静脉血栓等疾病的临床治疗中展现出良好的疗效[11-14]。

近年来，《中药制剂稳定性研究技术指导原则（试行）》[15]、《中药新药质量研究技术指导原则（试行）》[16]、《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）》等多项指导原则均明确强调要建立和完善符合中药特点的全过程质量控制体系，需整合多成分含量测定、指纹/特征图谱、生物效应检测等技术方法，形成多维度评价体系，并坚持以临床价值为导向，遵循中医药理论，贯彻质量源于设计、全过程控制的理念。然而，现有研究多聚焦于单一或若干化学成分的含量转移，较少关联制剂所承载的临床功效，难以真实反映中药复方“多成分、多靶点、整体调节”的作用特点。亟须在化学含量测定的基础上引入生物活性评价，以临床功效为切入点建立综合评价指标，弥补单纯化学检测与药效学之间缺乏直接内在联系的不足。

生物活性评价具有整体可控、关联疗效的优点，是符合中药特点、推动中药质量评价关联临床功效的有效手段，是中药制剂“形变而质不变”的直接衡量指标[17]。特别是活血化瘀功效体外生物效价评价方法已较为成熟，如水蛭、消栓肠溶胶囊均以抗凝活性作为质控指标[18]。目前，抗血小板聚集、抗凝胶、抗凝血活性，已用于多种中药及中成药活血化瘀功效的活性评价研究[19-24]。这些研究为探索“成分-活性”传递规律提供了方法学基础和实践参照。在此基础上，深入揭示“成分”与“活性”之间的内在关联及其传递规律，推动质量控制从侧重化学指标转向兼顾生物效应评价，从而建立更贴近临床的质量评价体系，实现全过程质量可控且与疗效相关联。

本课题组长期开展 TSD 的质量控制与制剂研究工作[25-26]，前期采用 UPLC-QQQ-MS 技术对 TSD 中 31 个成分进行定量分析，并与抗凝血活性、抗血小板聚集活性、斑马鱼抗血栓模型药效进行多维度关联分析，从疗效的角度明确了 TSD 的 11 个主要成分，并且这些成分来源涵盖了处方中 6 味药材。具体为没食子酸归属红花和白芍；地黄苷 D 归属地黄；川芎嗪归属川芎；苦杏仁苷归属桃仁；绿原酸归属当归、川芎、红花和桃仁；芍药苷归属白芍；羟基红花黄色素 A 归属红花；阿魏酸归属当归和川芎；槲皮素归属桃仁和红花；佛手柑内酯归属当归；山柰酚归属川芎和红花[27]。同时，通过“药效-活性”关联分析，发现在凝血四项、抗血小板聚集活性等体外活性评价中，抗凝血活性中的凝血酶时间（thrombin time，TT）指标是与体内药效关联度最佳的活性指标。

在此背景下，本研究通过制备 15 批 TSD 水煎液、浓缩液、基准样品、颗粒剂，建立 11 个主要成分的 UPLC 多成分定量测定方法，并通过对 TT 的测定，同时计算制剂过程中的成分传递率与活性保留率，并整合分析其关联性，以期深入解析 TSD 制剂过程中的成分-活性量值传递变化规律，为 TSD 构建精准质控体系提供理论支撑与方法参考。

1 仪器与材料

1.1 仪器

岛津 Nexera LC-40 型超高效液相色谱（LC-

40），日本岛津公司；3L-陶瓷中药壶，潮州市潮安区钿兴电器厂；KQ5200DE 型数控超声波清洗器，昆山市超声仪器有限公司；CP225D 型十万分之一电子天平，德国 Sartorius 公司；N-1100 型旋转蒸发仪，上海泉杰仪器有限公司；SF8050 型血凝测定仪，北京赛科希德科技有限公司。

1.2 试剂与材料

对照品没食子酸（批号 MUST-25052526）、苦杏仁苷（批号 MUST-25041811）、地黄苷 D（批号 MUST-24010717）、川芎嗪（批号 MUST-25022120）、绿原酸（批号 MUST-25031002）、羟基红花黄色素 A（批号 MUST-25022610）、芍药苷（批号 MUST-25092516）、阿魏酸（批号 MUST-25101022）、槲皮素（批号 MUST-25092611）、佛手柑内酯（批号 MUST-25081720）、山柰酚（批号 MUST-25111807），质量分数均≥98.0%，购自成都曼思特生物科技有限公司；阿魏酸钠，批号 JS253535，购自上海源叶生物科技有限公司；麦芽糊精，批号 2025020552，购自中粮生化能源（公主岭）有限公司；TT 测定试剂盒，批号 R4D24H2，购自北京赛科希德科技股份有限公司；血凝 SKXD II-清洗液，批号 Q241296，购自浙江鑫科医疗科技有限公司；水为纯化水或 Milli-Q 超纯水；甲醇和磷酸为 HPLC 级，购自成都科隆化学品有限公司，其他试剂均为分析纯。

地黄、当归、白芍、川芎、桃仁、红花 6 味药材均选自道地产区，经成都中医药大学药学院裴瑾教授鉴定，各药材均符合《中国药典》2025 年版一部相关项下的性状规定，地黄为玄参科地黄属植物地黄 *Rehmannia glutinosa* Libosch.的干燥块根，当归为伞形科当归属植物当归 *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels 的干燥根，白芍为毛茛科芍药属植物芍药 *Paeonia lactiflora* Pall.的干燥根，川芎为伞形科藁本属植物川芎 *Oreocome striata* Hort.的干燥根茎，桃仁为蔷薇科桃属植物桃 *Prunus persica* (L.)的干燥成熟种子，红花为菊科红花属植物红花 *Carthamus tinctorius* L.的干燥花。按照国家发布的 TSD 关键信息及课题组前期确认的 6 味饮片炮制工艺[28]进行炮制，制备出酒地黄、酒当归、酒白芍、川芎生品、燀桃仁、酒红花 6 味饮片，并随机组合成 15 批 TSD 进行后续研究，产地及批号信息见表 1。

表 1 15 批 TSD 组方饮片随机组合信息

Table 1 Information on random combinations of medicinal slices for 15 batches of TSD

TSD	地黄		当归		白芍		川芎		桃仁		红花	
编号	批号	产地	批号	产地	批号	产地	批号	产地	批号	产地	批号	产地
P1	2510002	河南焦作	2240901	甘肃岷县	2409048	安徽亳州	2410141	四川成都	2410135	甘肃平凉	2408077	新疆伊犁
P2	240801	河南焦作	D2409106	甘肃岷县	2409048	安徽亳州	2410006	四川彭州	2410052	甘肃平凉	2508001	新疆伊犁
P3	D2409167	河南焦作	2509113JT	甘肃岷县	2409048	安徽亳州	2407179	四川彭州	2410135	甘肃平凉	2410126	新疆伊犁
P4	250100109	河南焦作	D2409106	甘肃岷县	20240801	安徽亳州	2410141	四川成都	241101	山东泰安	2409067	新疆伊犁
P5	250100109	河南焦作	2509113JT	甘肃岷县	240600189	安徽亳州	2408209	四川彭州	2410052	甘肃平凉	2508001	新疆伊犁
P6	2508095	河南焦作	20240301	甘肃岷县	2403064	安徽亳州	2408209	四川彭州	20240701	山东菏泽	2409067	新疆伊犁
P7	250100109	河南焦作	2240901	甘肃岷县	20240801	安徽亳州	2410006	四川彭州	20240601	山东菏泽	240805761	云南红河
P8	2510002	河南焦作	2407114	甘肃岷县	20240101	安徽亳州	241101	四川眉山	20240701	山东菏泽	2508001	新疆伊犁
P9	D2409167	河南焦作	2509113JT	甘肃岷县	2409048	安徽亳州	241101	四川眉山	20240601	山东菏泽	2508001	新疆伊犁
P10	240801	河南焦作	2509113JT	甘肃岷县	2403064	安徽亳州	2410141	四川成都	241101	山东泰安	240805761	云南红河
P11	2508095	河南焦作	D2409106	甘肃岷县	240600189	安徽亳州	2407179	四川彭州	2410052	甘肃平凉	240805761	云南红河
P12	2510002	河南焦作	2509113JT	甘肃岷县	2409048	安徽亳州	241101	四川眉山	2410052	甘肃平凉	2508001	新疆伊犁
P13	2510002	河南焦作	2509113JT	甘肃岷县	240600189	安徽亳州	241101	四川眉山	20240601	山东菏泽	2409067	新疆伊犁
P14	2510002	河南焦作	2407114	甘肃岷县	20240801	安徽亳州	2408209	四川彭州	2410135	甘肃平凉	2409067	新疆伊犁
P15	D2409167	河南焦作	2240901	甘肃岷县	20240101	安徽亳州	2410141	四川成都	2410135	甘肃平凉	2408077	新疆伊犁

1.3 动物

新西兰兔，体质量 2.0～2.5 kg，由四川达硕实验动物有限公司提供，许可证号 SCXK（川）2022-0039，合格证号 51203500060110；本研究中的动物实验已获得成都中医药大学动物伦理与实验委员会的批准，文件编号（2025164）。

2 方法与结果

2.1 样品的制备

2.1.1 水煎液的制备 按照 TSD 关键信息公布的处方剂量及课题组前期研究[26]得到的煎煮方法制备：

称取 3 倍处方量饮片，即酒地黄 33.57 g、酒当归 44.76 g、酒白芍 16.80 g、川芎 11.19 g、焯桃仁 11.34 g、酒红花 11.19 g，置陶瓷锅中，加 10 倍量水，放置浸泡 30 min，充分润湿，武火煮沸，文火保持微沸 60 min，待药液冷却至 80 ℃时，采用 200 目过滤纱布进行滤过，重复第 1 次操作煎煮 2 次，合并 2 次滤液，得到 15 批次 TSD（P1～P15）的水煎液（1 800 mL）。

2.1.2 浓缩液的制备 取上述水煎液 1 000 mL，在 −0.1 MPa、50 ℃条件下，旋转蒸发浓缩至相对密度为 1.17（50 ℃）的浸膏，得到 15 批次 TSD（P1～P15）的浓缩液（60 mL）。

2.1.3 基准样品的制备 取上述浓缩液 30 mL，在 −80 ℃冰箱中预冻 12 h 以上，转移至真空冷冻干燥机中，冷冻干燥（冷冻温度−40 ℃，真空度＜70 Pa），粉碎过筛，得 15 批次 TSD（P1～P15）基准样品。

2.1.4 颗粒剂样品的制备 将 TSD 基准样品粉末 4.5 g 与辅料麦芽糊精按照 9∶1 的比例[29]混合均匀，制粒，整粒，制备 15 批次 TSD（P1～P15）颗粒剂。

2.2 TSD 4 个制剂单元样品中 11 种主要成分的定量测定及量值传递关系分析

2.2.1 色谱条件 选择 Waters SunFire C_{18}（150 mm×3.0 mm，2.5 μm）色谱柱；以 0.1%磷酸水溶液-甲醇为流动相，梯度洗脱：0～3 min，3%甲醇；3～5 min，3%～10%甲醇；5～40 min，10%～33%甲醇；40～45 min，33%～37%甲醇；45～50 min，37%～46%甲醇；50～70 min，46%～90%甲醇；70～71 min，90%～100%甲醇；71～75 min，100%甲醇；体积流量为 0.3 mL/min；柱温为 30 ℃；检测波长为 210 nm；进样量为 10 μL。

2.2.2 对照品溶液的制备 精密称取地黄苷 D、芍药苷、苦杏仁苷、阿魏酸、羟基红花黄色素 A、没食子酸、槲皮素、绿原酸、川芎嗪、山柰酚、佛手柑内酯 11 个主要成分对照品适量，以甲醇为溶剂，充分溶解后，定容至 10 mL，配成质量浓度分别为 1 949.0、1 988.0、1 928.0、1 023.0、1 945.0、1 099.0、610.0、1 920.0、540.0、508.0、710.0 μg/mL 的对照品溶液。

2.2.3 供试品溶液的制备

（**1**）水煎液供试品溶液：取 15 批次 TSD 水煎液样品各 2 mL，4 000 r/min 离心（离心半径为 16 cm）10 min，取上清液过 0.22 μm 微孔滤膜，即得 TSD 水煎液供试品溶液。

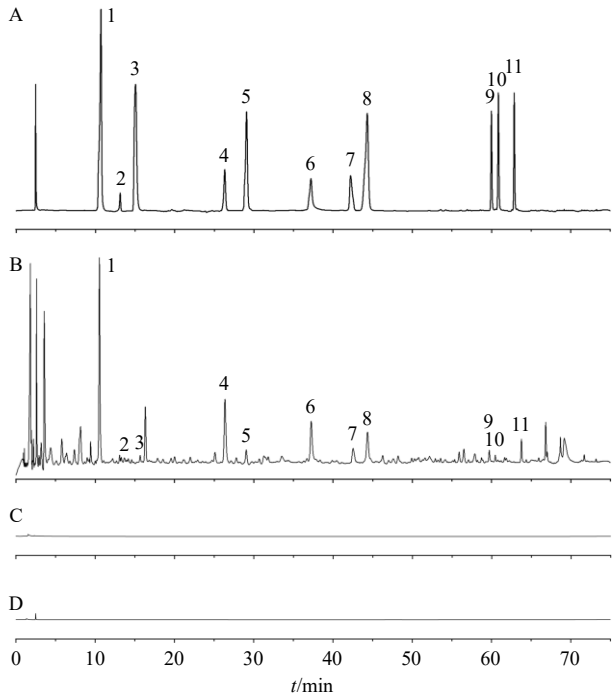
（**2**）浓缩液供试品溶液：取 15 批次 TSD 浓缩液样品各 1 mL，置于 10 mL 量瓶中，纯水微热后加入量瓶中摇匀融化，冷却至室温，纯水定容至刻度，密封后超声（功率 250 W、频率 40 kHz）30 min，超声后，补足减失的质量，转移至离心管中 4 000 r/min 离心（离心半径为 16 cm）10 min，取上清液过 0.22 μm 微孔滤膜，即得 TSD 浓缩液供试品溶液。

（**3**）基准样品供试品溶液：取 15 批次 TSD 基准样品各 1.0 g，置于 25 mL 锥形瓶中，精密加入纯水 15 mL，密封后超声（功率 250 W、频率 40 kHz）30 min，超声后，补足减失的质量，转移至离心管中，4 000 r/min 离心（离心半径为 16 cm）10 min，取上清液过 0.22 μm 微孔滤膜，即得 TSD 基准样品供试品溶液。

（**4**）颗粒剂供试品溶液：取 15 批次 TSD 颗粒剂样品各 1.0 g，置于 25 mL 锥形瓶中，精密加入纯水 15 mL，密封后超声（功率 250 W、频率 40 kHz）30 min，超声后，补足减失的质量，转移至离心管中，4 000 r/min 离心（离心半径为 16 cm）10 min，取上清液过 0.22 μm 微孔滤膜，即得 TSD 颗粒剂供试品溶液。

2.2.4 专属性考察 分别取甲醇-水空白溶剂、麦芽糊精辅料空白溶液、混合对照品溶液及 TSD 水煎液供试品溶液，按照“2.2.1”项下色谱条件进样测定，记录色谱图，典型色谱图见图 1。结果表明，11 种目标成分分离度均大于 1.5，空白溶剂及辅料均无干扰，基线平稳，专属性强，符合《中国药典》2025 年版要求。

2.2.5 线性关系考察 取“2.2.2”项下制备的混合对照品溶液适量，用甲醇逐级稀释配制系列不同质量浓度梯度的混合对照品溶液，分别进样测定，以各成分峰面积积分值（Y）对其质量浓度（X）进行线性回归，得回归方程分别为没食子酸 Y＝144 448.0 X＋238 237.0，R^2＝0.999 3，线性范围 0.219 8～109.900 0 μg/mL；地黄苷 D Y＝2 703.2 X＋875.2，R^2＝0.999 4，线性范围 1.949～974.500 μg/mL；川芎嗪 Y＝221 353.0 X＋1 876.9，R^2＝0.999 8，线性范围 13.5～6 750.0 ng/mL；苦杏仁苷 Y＝27 122.0 X－17 359.0，R^2＝0.999 3，线性范围 96.4～48 200.0 μg/mL；绿原酸 Y＝45 283.0 X－12 120.0，R^2＝0.999 5，线性范围 0.192～96.000 μg/mL；芍药苷 Y＝20 279.0 X－40 684.0，R^2＝0.999 7，线性范围



1-没食子酸；2-地黄苷 D；3-川芎嗪；4-苦杏仁苷；5-绿原酸；6-芍药苷；7-羟基红花黄色素 A；8-阿魏酸；9-槲皮素；10-佛手柑内酯；11-山柰酚。

1-gallic acid; 2-rehmannioside D; 3-tetramethylpyrazine; 4-amygdalin; 5-chlorogenic acid; 6-paeoniflorin; 7-hydroxysafflor yellow A; 8-ferulic acid; 9-quercetin; 10-bergapten; 11-kaempferol.

图 1 混合对照品 (A) 和水煎液样品 (P1, B) 及甲醇-水空白溶剂 (C) 和麦芽糊精空白溶剂 (D) 的 UPLC 图

Fig. 1 UPLC chromatograms of mixed reference substances (A), water decoction sample (P1, B), methanol-water blank solvent (C) and maltodextrin blank solvent (D)

0.497～248.500 μg/mL；羟基红花黄色素 A Y＝23 564.0 X－9 739.2，R^2＝0.999 9，线性范围 0.389～194.500 μg/mL；阿魏酸 Y＝117 944.0 X＋94 726.0，R^2＝0.999 5，线性范围 102.3～51 150.0 ng/mL；槲皮素 Y＝336 892.0 X＋1 745.6，R^2＝0.999 7，线性范围 15.25～7 625.00 μg/mL；佛手柑内酯 Y＝365 643.0 X－885.1，R^2＝0.999 7，线性范围 17.75～8 875.00 μg/mL；山柰酚 Y＝170 079.0 X－1 211.1，R^2＝0.999 2，线性范围 12.7～6 350.0 μg/mL；结果表明各成分在相应的质量浓度范围内线性关系良好。

2.2.6 精密度考察 取“2.2.5”项下线性考察第 3 组同一混合对照品溶液，连续进样 6 次，记录色谱图，计算 11 种主要成分没食子酸、地黄苷 D、川芎嗪、苦杏仁苷、绿原酸、芍药苷、羟基红花黄色素 A、阿魏酸、槲皮素、佛手柑内酯、山柰酚峰面积的 RSD 值分别为 0.91%、0.33%、0.10%、0.53%、0.89%、1.05%、0.94%、1.04%、0.69%、0.56%、0.54%，结果表明该仪器精密度良好。

2.2.7 稳定性考察 取 TSD 水煎液样品（P1），按照“2.2.3（1）”项下方法制备供试品溶液，分别在制备后 1、2、4、8、16、24 h 进样测定，记录色谱图，计算 11 种主要成分没食子酸、地黄苷 D、川芎嗪、苦杏仁苷、绿原酸、芍药苷、羟基红花黄色素 A、阿魏酸、槲皮素、佛手柑内酯、山柰酚峰面积的 RSD 值分别为 1.56%、1.74%、1.61%、0.50%、1.54%、0.96%、1.94%、0.82%、1.40%、1.78%、0.70%，结果表明 TSD 水煎液供试品溶液在 24 h 内保持稳定。

2.2.8 重复性考察 取 TSD 水煎液样品（P1），按照“2.2.3（1）”项下方法平行制备供试品溶液 6 份，分别进样测定，记录色谱图，计算 11 种成分没食子酸、地黄苷 D、川芎嗪、苦杏仁苷、绿原酸、芍药苷、羟基红花黄色素 A、阿魏酸、槲皮素、佛手柑内酯、山柰酚质量分数的 RSD 值分别为 0.69%、0.68%、1.77%、0.47%、1.62%、1.75%、1.38%、1.59%、1.53%、0.87%、0.52%，结果表明该方法重复性良好。

2.2.9 加样回收率考察 取已测知指标成分含量的 TSD 水煎液样品（P1），分别按样品中各成分含量的 100%水平加入各对照品溶液，平行制备 6 份供试品溶液，分别进样进行含量测定，计算 11 种指标成分没食子酸、地黄苷 D、川芎嗪、苦杏仁苷、绿原酸、芍药苷、羟基红花黄色素 A、阿魏酸、槲皮素、佛手柑内酯、山柰酚的加样回收率及 RSD 值，结果 11 种主要成分的平均加样回收率分别为 100.56%、97.57%、100.89%、94.96%、84.76%、82.74%、98.31%、98.64%、105.76%、109.65%、95.68%，RSD 分别为 1.56%、2.30%、1.99%、2.08%、1.61%、2.16%、1.94%、2.06%、0.93%、1.52%、2.47%，结果表明该方法加样回收率良好。

2.2.10 样品含量测定及量值传递关系分析 按照“2.2.3”项下方法分别制备 15 批 TSD 水煎液、15 批浓缩液、15 批基准样品、15 批颗粒剂的供试品溶液，并按照“2.2.1”项下色谱条件测定各样品中 11 种主要成分含量（每个制剂单元中各成分含量均换算为生药中的含量），并按以下公式计算水煎液-浓缩液-基准样品-颗粒剂中各成分的转移率。结果见表 2～7。

水煎液-浓缩液转移率＝浓缩液中成分含量/对应批次水煎液中成分含量

浓缩液-基准样品转移率＝基准样品中成分含量/对应批次浓缩液中成分含量

表 2 没食子酸和地黄苷 D 在各制剂单元中的含量及转移率

Table 2 Contents and transfer rates of gallic acid and rehmannioside D in various formulation units

TSD 样品	没食子酸/(mg·g^{-1})				没食子酸转移率/%			地黄苷 D/(mg·g^{-1})				地黄苷 D 转移率/%		
	水煎液	浓缩液	基准样品	颗粒剂	水煎液-浓缩液	浓缩液-基准样品	基准样品-颗粒剂	水煎液	浓缩液	基准样品	颗粒剂	水煎液-浓缩液	浓缩液-基准样品	基准样品-颗粒剂
P1	0.655	0.435	0.360	0.316	66.45	82.62	87.91	1.955	1.669	1.500	1.430	85.39	89.88	95.30
P2	0.802	0.634	0.494	0.441	79.06	77.80	89.25	1.740	1.618	1.383	1.179	92.96	85.51	85.21
P3	0.837	0.737	0.611	0.565	87.98	82.93	92.48	2.123	1.642	1.088	0.993	77.33	66.24	91.30
P4	1.265	0.759	0.710	0.689	59.99	93.56	97.02	1.634	1.155	1.031	0.987	70.67	89.29	95.75
P5	1.276	0.890	0.650	0.515	69.74	72.99	79.25	2.622	2.152	1.750	1.631	82.06	81.32	93.21
P6	1.005	0.833	0.738	0.729	82.82	88.68	98.79	2.439	2.253	2.102	1.992	92.38	93.31	94.79
P7	0.998	0.846	0.762	0.727	84.79	90.06	95.33	1.905	1.620	1.498	1.287	85.01	92.46	85.95
P8	1.101	0.808	0.742	0.710	73.40	91.87	95.58	2.080	2.010	1.831	1.791	96.65	91.08	97.84
P9	1.036	0.865	0.783	0.580	83.54	90.53	73.99	2.275	2.116	1.886	1.749	93.01	89.10	92.73
P10	1.087	0.937	0.818	0.709	86.20	87.31	86.63	1.892	1.565	1.147	0.979	82.69	73.28	85.40
P11	0.712	0.461	0.379	0.347	64.67	82.26	91.52	2.432	1.612	1.382	1.336	66.29	85.75	96.67
P12	0.922	0.643	0.507	0.422	69.67	78.85	83.29	2.593	2.004	1.577	1.562	77.29	78.70	99.02
P13	0.638	0.424	0.346	0.296	66.46	81.54	85.51	1.666	1.174	1.035	0.977	70.47	88.17	94.44
P14	0.782	0.432	0.344	0.311	55.30	79.52	90.37	2.234	1.391	1.233	1.025	62.28	88.65	83.08
P15	0.565	0.439	0.388	0.342	77.69	88.26	88.25	2.646	2.453	1.969	1.688	92.68	80.29	85.74
$\bar{x} \pm s$	0.912± 0.222	0.676± 0.192	0.575± 0.180	0.513± 0.170	73.85± 10.19	84.59± 5.96	89.01± 6.74	2.149± 0.347	1.762± 0.387	1.494± 0.352	1.374± 0.346	81.81± 10.82	84.87± 7.60	91.76± 5.28

表 3 川芎嗪和苦杏仁苷在各制剂单元中的含量及转移率

Table 3 Contents and transfer rates of ligustrazine and amygdalin in various formulation units

TSD 样品	川芎嗪/(μg·g^{-1})				川芎嗪转移率/%			苦杏仁苷/(mg·g^{-1})				苦杏仁苷转移率/%		
	水煎液	浓缩液	基准样品	颗粒剂	水煎液-浓缩液	浓缩液-基准样品	基准样品-颗粒剂	水煎液	浓缩液	基准样品	颗粒剂	水煎液-浓缩液	浓缩液-基准样品	基准样品-颗粒剂
P1	12.496	9.870	9.129	8.479	78.99	92.49	92.88	2.981	1.379	1.143	1.053	46.27	82.86	92.14
P2	21.953	20.141	14.944	12.523	91.75	74.20	83.80	3.321	2.825	2.281	2.058	85.06	80.75	90.22
P3	34.654	21.520	17.545	16.050	62.10	81.53	91.48	2.869	2.112	1.927	1.584	73.63	91.24	82.17
P4	22.579	19.135	14.384	11.116	84.75	75.17	77.28	2.530	2.172	1.768	1.717	85.82	81.42	97.11
P5	32.055	25.193	20.084	19.203	78.59	79.72	95.61	2.637	2.299	2.191	2.155	87.20	95.30	98.36
P6	34.183	22.764	21.962	21.761	66.59	96.48	99.08	2.218	1.955	1.861	1.671	88.14	95.20	89.78
P7	25.932	20.322	16.789	15.350	78.37	82.61	91.43	2.927	2.221	1.964	1.549	75.87	88.43	78.89
P8	24.322	21.468	17.398	15.726	88.27	81.04	90.39	2.707	2.183	1.804	1.595	80.64	82.66	88.39
P9	24.507	21.986	15.312	14.197	89.71	69.64	92.72	2.506	1.734	1.482	1.399	69.17	85.45	94.45
P10	21.254	18.990	10.374	8.793	89.35	54.63	84.76	3.017	1.971	1.615	1.468	65.33	81.93	90.92
P11	22.634	14.187	12.101	8.180	62.68	85.30	67.60	3.080	2.229	2.003	1.806	72.39	89.83	90.15
P12	21.959	14.465	11.345	10.271	65.87	78.43	90.53	3.515	2.472	1.693	1.218	70.34	78.99	71.91
P13	14.542	10.290	8.953	8.214	70.76	87.01	91.75	2.284	1.659	1.310	1.063	72.62	78.99	81.15
P14	20.914	11.005	9.390	8.542	52.62	85.32	90.97	2.864	1.679	1.557	1.304	58.64	92.72	83.73
P15	15.873	14.225	10.624	8.855	89.62	74.69	83.35	2.140	1.888	1.622	1.476	88.22	85.89	91.00
$\bar{x} \pm s$	23.324± 6.527	17.704± 4.938	14.022± 4.146	12.484± 4.371	76.67± 12.47	79.88± 9.93	88.24± 7.87	2.773± 0.396	2.052± 0.361	1.748± 0.310	1.541± 0.319	74.62± 11.96	86.11± 5.66	88.02± 7.17

基准样品-颗粒剂转移率＝颗粒剂中成分含量/对应批次基准样品中成分含量

对 TSD 4 个制剂单元（水煎液、浓缩液、基准样品及颗粒剂）中 11 种主要成分含量测定结果（表

表 4 绿原酸和芍药苷在各制剂单元中的含量及转移率

Table 4 Contents and transfer rates of chlorogenic acid and paeoniflorin in various formulation units

TSD 样品	绿原酸/(mg·g^{-1})				绿原酸转移率/%			芍药苷/(mg·g^{-1})				芍药苷转移率/%		
	水煎液	浓缩液	基准样品	颗粒剂	水煎液-浓缩液	浓缩液-基准样品	基准样品-颗粒剂	水煎液	浓缩液	基准样品	颗粒剂	水煎液-浓缩液	浓缩液-基准样品	基准样品-颗粒剂
P1	0.255	0.214	1.143	1.053	83.91	81.05	84.39	2.148	1.573	1.025	1.004	73.21	65.18	97.97
P2	0.507	0.456	2.281	2.058	89.89	81.25	98.25	3.173	2.815	2.563	2.245	88.73	91.05	87.57
P3	0.351	0.320	1.927	1.584	91.26	72.21	92.35	2.896	2.353	1.916	1.469	81.25	81.41	76.67
P4	0.404	0.370	1.768	1.717	91.43	97.12	97.48	2.470	2.200	1.906	1.865	89.05	86.66	97.85
P5	0.462	0.391	2.191	2.155	84.54	94.23	96.44	3.043	2.824	2.251	2.197	92.79	79.70	97.60
P6	0.531	0.468	1.861	1.671	88.15	98.49	89.57	3.287	2.423	2.379	2.056	73.72	98.20	86.41
P7	0.544	0.456	1.964	1.549	83.78	89.82	94.85	2.719	2.290	1.889	1.730	84.22	82.50	91.58
P8	0.557	0.497	1.804	1.595	89.16	87.08	97.59	3.395	2.588	2.420	2.389	76.23	93.51	98.72
P9	0.554	0.505	1.482	1.399	91.19	87.88	90.81	3.118	2.323	2.084	2.004	74.51	89.68	96.20
P10	0.551	0.358	1.615	1.468	64.94	84.93	95.38	3.707	2.554	2.066	2.021	68.91	80.88	97.85
P11	0.517	0.382	2.003	1.806	73.92	88.89	90.07	3.052	2.232	1.728	1.505	73.14	77.39	87.13
P12	0.599	0.427	1.693	1.218	71.41	89.63	92.54	3.422	2.462	2.273	2.123	71.95	92.32	93.41
P13	0.362	0.267	1.310	1.063	73.61	94.24	94.63	2.672	1.978	1.458	1.421	74.00	73.74	97.46
P14	0.614	0.363	1.557	1.304	59.13	89.57	95.27	2.584	1.547	1.210	1.140	59.87	78.20	94.19
P15	0.347	0.306	1.622	1.476	88.38	92.67	95.78	2.493	2.209	2.067	1.970	88.60	93.58	95.30
$\bar{x}\pm s$	0.477± 0.108	0.385± 0.085	0.342± 0.082	0.322± 0.079	81.65± 10.44	88.6± 6.81	93.69± 3.76	2.945± 0.427	2.291± 0.374	1.949± 0.441	1.809± 0.415	78.01± 9.11	84.27± 8.92	93.06± 6.20

表 5 羟基红花黄色素 A 和阿魏酸在各制剂单元中的含量及转移率

Table 5 Contents and transfer rates of hydroxysafflor yellow A and ferulic acid in various formulation units

TSD 样品	羟基红花黄色素 A/(mg·g^{-1})				羟基红花黄色素 A 转移率/%			阿魏酸/(mg·g^{-1})				阿魏酸转移率/%		
	水煎液	浓缩液	基准样品	颗粒剂	水煎液-浓缩液	浓缩液-基准样品	基准样品-颗粒剂	水煎液	浓缩液	基准样品	颗粒剂	水煎液-浓缩液	浓缩液-基准样品	基准样品-颗粒剂
P1	1.111	0.822	0.531	0.467	74.01	64.58	87.93	0.220	0.185	0.138	0.123	84.14	74.57	88.72
P2	2.110	1.714	1.537	1.050	81.22	89.71	68.32	0.379	0.349	0.201	0.171	92.06	57.55	85.12
P3	1.424	1.047	0.714	0.606	73.55	68.18	84.88	0.345	0.317	0.194	0.167	91.97	61.03	86.31
P4	1.319	0.935	0.622	0.598	70.87	66.53	96.22	0.375	0.335	0.157	0.138	89.33	46.89	87.68
P5	2.273	1.781	1.558	1.459	78.36	87.45	93.65	0.379	0.325	0.218	0.183	85.87	66.84	84.06
P6	2.570	1.494	1.187	1.087	58.12	79.46	91.54	0.434	0.359	0.244	0.221	82.79	68.00	90.35
P7	1.632	0.996	0.824	0.668	61.02	82.75	81.03	0.366	0.328	0.255	0.235	89.46	77.64	92.46
P8	2.797	2.040	1.796	1.724	72.92	88.05	96.00	0.485	0.341	0.267	0.255	70.35	78.26	95.73
P9	2.702	2.037	1.912	1.802	75.40	93.86	94.24	0.492	0.372	0.320	0.284	75.53	86.19	88.66
P10	1.454	1.010	0.778	0.718	69.48	77.03	92.22	0.516	0.409	0.345	0.302	79.13	84.43	87.52
P11	1.235	0.913	0.639	0.570	73.94	69.92	89.23	0.506	0.334	0.322	0.304	66.00	96.48	94.42
P12	2.220	1.582	1.330	0.980	71.28	84.05	73.68	0.366	0.253	0.220	0.173	69.12	87.18	78.73
P13	1.321	0.979	0.810	0.697	74.08	82.73	86.09	0.296	0.209	0.183	0.168	70.51	87.36	92.08
P14	1.552	0.907	0.805	0.718	58.41	88.76	89.16	0.326	0.181	0.168	0.160	55.49	92.87	95.44
P15	1.351	1.189	0.944	0.841	88.01	79.35	89.09	0.295	0.254	0.214	0.186	85.95	84.22	86.88
$\bar{x}\pm s$	1.805± 0.580	1.296± 0.434	1.066± 0.453	0.932± 0.422	72.04± 8.08	80.16± 9.20	87.55± 7.96	0.385± 0.087	0.303± 0.070	0.230± 0.062	0.205± 0.059	79.18± 10.92	76.63± 14.05	88.94± 4.63

2～7）表明，各单元大多数批次中的成分含量处于均值的 70%～130%。从水煎液到颗粒剂的制备过程中，各单元内部批次间的一致性总体较高，仅在少数批次中，个别成分含量超出上述范围，该类情况

表 6 槲皮素和佛手柑内酯在各制剂单元中的含量及转移率结果

Table 6 Contents and transfer rates of quercetin and bergapten in various formulation units

TSD 样品	槲皮素/(μg·g^{-1})				槲皮素转移率/%			佛手苷内酯/(μg·g^{-1})				佛手苷内酯转移率/%		
	水煎液	浓缩液	基准样品	颗粒剂	水煎液-浓缩液	浓缩液-基准样品	基准样品-颗粒剂	水煎液	浓缩液	基准样品	颗粒剂	水煎液-浓缩液	浓缩液-基准样品	基准样品-颗粒剂
P1	5.767	4.669	3.070	2.917	80.97	65.75	95.02	4.519	3.491	3.093	2.911	77.25	88.60	94.10
P2	11.031	9.963	6.134	5.756	90.32	61.57	93.83	8.767	7.954	7.064	6.677	90.72	88.82	94.52
P3	6.297	5.395	4.837	4.206	85.69	89.65	86.97	6.532	6.204	5.245	4.654	94.98	84.54	88.74
P4	13.353	9.958	7.833	6.303	74.57	78.66	80.47	7.945	6.525	5.112	4.594	82.13	78.34	89.86
P5	8.702	5.689	4.306	4.032	65.37	75.69	93.64	6.441	5.995	5.618	5.566	93.08	93.70	99.08
P6	7.757	5.380	3.728	3.648	69.36	69.30	97.83	7.211	6.286	6.032	5.686	87.17	95.97	94.26
P7	6.742	5.415	3.665	3.412	80.32	67.68	93.10	6.490	5.101	4.642	4.118	78.60	90.99	88.72
P8	12.796	10.959	7.794	6.898	85.65	71.11	88.51	6.611	6.004	5.872	5.757	90.82	97.80	98.04
P9	12.027	13.158	7.982	5.224	91.41	66.36	65.45	7.132	6.648	5.022	4.675	93.21	75.55	93.09
P10	8.058	6.924	5.891	4.332	85.93	85.08	73.53	5.154	4.085	3.602	3.324	53.36	88.16	92.30
P11	6.823	5.001	4.785	4.380	73.31	95.68	91.54	7.148	4.846	4.083	3.825	67.79	84.26	93.69
P12	12.174	8.248	7.490	6.875	67.75	90.81	91.79	7.814	5.357	5.136	4.904	68.55	95.87	95.49
P13	6.157	4.229	3.994	3.833	68.69	94.43	95.97	6.366	4.484	3.981	3.846	70.44	88.78	96.60
P14	6.296	3.356	3.192	2.726	53.31	95.10	85.39	7.479	4.375	4.155	3.860	58.50	94.96	92.90
P15	7.134	6.299	5.722	5.450	88.30	90.84	95.25	6.406	5.522	5.068	4.604	86.19	91.79	90.84
$\bar{x} \pm s$	8.741± 2.735	6.976± 2.841	5.362± 1.763	4.667± 1.352	77.40± 11.01	79.85± 12.33	88.55± 9.10	6.801± 1.057	5.525± 1.163	4.915± 1.027	4.600± 1.011	79.52± 13.22	89.21± 6.44	93.48± 3.11

表 7 山柰酚在各制剂单元中的含量及转移率

Table 7 Contents and transfer rates of kaempferol in various formulation units

TSD 样品	山柰酚/(μg·g^{-1})				山柰酚转移率/%		
	水煎液	浓缩液	基准样品	颗粒剂	水煎液-浓缩液	浓缩液-基准样品	基准样品-颗粒剂
P1	33.639	8.945	8.187	7.595	26.59	91.53	92.77
P2	61.342	27.537	22.362	20.561	44.89	81.21	91.95
P3	48.441	16.042	14.102	12.597	33.12	87.91	89.33
P4	50.898	18.924	16.679	14.354	37.18	88.13	86.06
P5	62.386	28.267	18.069	14.600	45.31	63.92	80.80
P6	46.769	25.660	21.074	13.724	54.86	82.13	65.12
P7	45.104	26.952	24.204	19.093	59.75	89.81	78.88
P8	58.340	31.742	27.371	23.793	54.41	86.23	86.93
P9	63.260	30.895	25.769	22.604	48.84	83.41	87.72
P10	37.687	20.108	16.061	15.750	53.36	79.88	98.06
P11	45.775	28.806	22.366	16.369	62.93	77.64	73.19
P12	62.122	23.235	20.730	18.393	37.40	89.22	88.72
P13	43.618	18.162	16.552	15.513	41.64	91.14	93.72
P14	43.682	14.147	13.412	12.521	32.39	94.80	93.35
P15	33.598	13.453	11.784	11.231	40.04	87.59	95.31
$\bar{x} \pm s$	49.111± 10.306	22.192± 7.059	18.582± 5.447	15.913± 4.373	44.85± 10.7	84.97± 7.53	86.79± 8.93

在不同单元与不同成分之间呈零星分布，未表现出集中于特定批次或特定成分的规律性趋势。

在水煎液-浓缩液的传递过程中，仅川芎嗪（1 批）、山柰酚（3 批）、苦杏仁苷（1 批）和槲皮素（1 批）的转移率超出平均值的 70%～130%，提示这些成分较其他组分更易受浓缩温度、时间等工艺条件影响。在浓缩液-基准样品的传递阶段中，仅川芎嗪（1 批）、阿魏酸（1 批）的转移率偏离均值的 70%～130%。在基准样品-颗粒剂的传递过程中，11 种成分的平均转移率总体较高，且所有批次转移率均处于均值的 70%～130%，无离散异常值，其中绿原酸、地黄苷 D 和佛手柑内酯的平均转移率均超过 90%。

就整体传递趋势而言，在“水煎液-浓缩液”阶段，整体传递率为 44.85%～81.81%，部分成分波动明显。其中阿魏酸、绿原酸和地黄苷 D 等成分传递率相对较高且稳定性较好，而山柰酚、没食子酸等成分的传递率偏低且波动较大，推测可能与其化学性质敏感或对提取浓缩工艺条件较为严格有关。

在“浓缩液-基准样品”阶段，整体传递率为 76.63%～89.21%，大部分成分传递率较高，槲皮素、阿魏酸、川芎嗪等成分的传递率波动较大，可能因其浓缩基准过程中发生化学降解有关。在“基准样

品-颗粒剂”阶段，整体传递率为 86.79%～93.69%，传递效率和稳定性较高，波动主要集中在山柰酚、川芎嗪和槲皮素等较为敏感的成分。总体来看，各阶段成分传递率呈现一定规律性，但部分成分在不同阶段仍表现出不同程度波动。

2.3 抗凝血生物活性测定

取健康家兔，取血前禁食 12 h，耳缘静脉取血，加 3.2%枸橼酸钠溶液与血液以 1∶9 抗凝，上下颠倒混匀，使抗凝剂与血液充分混合均匀。再将血液收集于离心管中，3 000 r/min 离心（离心半径为 16 cm）15 min，吸取上清液，即得待测血浆。

依据课题组前期基础，选择以临床凝血四项之一 TT 作为生物活性检测指标[27]。根据《中国药典》2025 年版三部 1431 生物检定统计法项下“量反应平行线法”，以阿魏酸钠作为工作参照物，测定 TSD 的凝血指标，并通过生物检定统计程序 BS2000 计算各组供试品的生物效价和可信限率，取一次性血凝仪四联测试杯，每通道加入血浆 200 μL，TSD 待测药液 100 μL 和测试珠 1 颗，轻轻摇动，使血浆和药物混合均匀，放置在预温区，37 ℃预温 3 min，结束后迅速转移至测试区，并加入 100 μL 凝血酶试剂，立即开始计时。

反应结束后，读取数值。将各剂量组所得的 TT 数值填入 BS2000，设定相邻剂量间比值为 0.8，测定 TSD 的抗凝血活性效价，按以下公式计算 15 批 TSD 4 个制剂单元生物活性保留率，分析其抗凝血生物活性在制剂工艺过程中的变化趋势。生物活性结果见表 8。

水煎液-浓缩液生物活性保留率＝浓缩液生物效价/对应批次水煎液生物效价

浓缩液-基准样品生物活性保留率＝基准样品生物效价/对应批次浓缩液生物效价

基准样品-颗粒剂生物活性保留率＝颗粒剂生物效价/对应批次基准样品生物效价

表 8 TSD 水煎液-浓缩液-基准样品-颗粒剂 4 个制剂单元生物活性保留情况

Table 8 Retention of biological activity of TSD across four formulation units decoction-concentrated solution-reference sample-granules

TSD 样品	生物效价值/(U·g^{-1})				可信限率/%				生物活性保留率/%		
	水煎液	浓缩液	基准样品	颗粒剂	水煎液	浓缩液	基准样品	颗粒剂	水煎液-浓缩液	浓缩液-基准样品	基准样品-颗粒剂
P1	12.74	12.72	12.47	11.35	3.33	6.87	6.03	3.48	99.87	98.06	91.01
P2	13.41	13.00	12.80	11.28	6.32	5.49	5.43	5.89	96.93	98.49	88.13
P3	15.23	13.31	12.69	11.19	3.97	2.77	6.20	7.72	87.40	95.33	88.18
P4	14.56	13.33	13.11	10.78	11.42	5.91	7.11	9.83	91.60	98.31	82.21
P5	15.72	14.52	12.60	11.15	5.89	5.13	3.34	4.04	92.36	86.83	88.45
P6	17.25	14.87	14.65	13.12	10.50	5.15	7.35	3.82	86.23	98.51	89.56
P7	15.89	14.13	13.01	11.58	8.21	7.28	3.93	5.38	88.95	92.05	89.07
P8	14.60	13.65	12.78	10.73	7.66	9.46	4.79	4.32	93.53	93.59	83.97
P9	12.91	12.41	11.93	10.66	7.60	8.44	10.59	7.23	96.09	96.13	89.36
P10	14.51	14.21	13.31	12.83	7.92	10.35	5.57	4.31	97.98	93.62	96.43
P11	15.42	15.00	13.72	12.60	10.16	8.54	7.92	9.98	97.28	91.50	91.81
P12	14.98	14.90	14.89	14.27	10.70	11.08	5.56	10.99	99.47	99.95	95.82
P13	15.63	13.82	12.27	12.21	9.65	6.76	10.77	9.97	88.38	88.83	99.49
P14	15.93	15.50	13.31	12.61	6.24	6.42	9.65	6.80	97.27	85.91	94.75
P15	13.50	12.53	12.07	11.78	3.37	6.50	8.85	10.46	92.84	96.33	97.57
$\bar{x} \pm s$	14.82± 1.26	13.86± 0.97	13.04± 0.85	11.88± 1.04	7.53± 2.67	7.08± 2.19	6.87± 2.30	6.95± 2.72	93.75± 4.51	94.23± 4.44	91.05± 4.93

生物活性保留情况的结果表明，制剂单元的生物效价均值从水煎液 14.82 U/g、浓缩液 13.86 U/g、基准样品 13.04 U/g 到制剂成品的 11.88 U/g，对应的生物活性保留率均值分别为水煎液-浓缩液阶段为 93.75%，浓缩液-基准样品阶段为 94.23%，基准样品-颗粒剂阶段为 91.05%，表明制剂工艺整体稳定可控，处于逐级缓降但总体保留率高的状态。生物活性表现的稳定趋势与制剂过程中个别成分展

现的剧烈波动表现并不一致，提示复方的整体药效并非单个成分作用的简单加和，而是多个成分通过多靶点、多通路、多途径协同作用的整体表达，从而维持生物活性和药效作用的稳定性。这也提示采用生物活性评价对 TSD 等中药复方制剂质量控制的稳健性。除此之外，在基准样品-颗粒剂环节大多数指标成分的平均转移率维持在较高水平，但该阶段的平均生物活性保留率却是全过程 3 个环节中最低的。可能与辅料的添加、成型工艺的选择影响了成分的溶出或相互作用有关，导致较高的成分含量未能完全转化为等效的生物活性，也说明了成分作为静态的控制指标与药效这一实际的呈现效果在最终剂型中可能发生脱节，质量保障需要多方面的考量，在实际生产中考虑结合生物活性进行质量控制，从而建立覆盖制剂全过程的、精准的动态质量控制体系。

2.4　成分-活性传递信息整合分析

首先，为探究 11 个成分在动态制剂过程中与生物活性的关联，将 15 批 TSD 的 4 个制剂单元，共 60 个样本的 11 个成分含量数据与生物活性数据导入 MATLAB R2024b 软件中，采用随机森林（random forest，RF）模型对成分-活性关联性进行预测。RF 是一种基于 Bagging 集成学习策略的统计学习方法。其以分类与回归树为基学习器，通过 Bootstrap 重抽样生成多个训练子集，并在构建每棵树的过程中随机选择部分特征进行节点分裂。该模型最终通过投票（分类）或取均值（回归）的方式集成所有决策树的预测结果。该方法对数据中的异常值与噪音干扰不敏感具有较好的稳定性，并能够借助袋外样本（out-of-bag，OOB）进行模型验证，评估特征重要性[30]。本次研究设置决策树数量为 500[31]，样本划分为训练集-测试集的比例为 7∶3，该模型训练集 R^2 为 0.900 6，测试集 R^2 为 0.714 1，表明所建模型具有优异的拟合优度与预测性能。基于此模型计算了各成分对生物活性的贡献度，结果（图 2）显示各成分的特征重要性为绿原酸（1.78）、阿魏酸（1.45）、川芎嗪（1.42）、芍药苷（1.09）、苦杏仁苷（0.93）、羟基红花黄色素 A（0.81）排名前 6，表明这 6 种成分在整个制剂过程中，其含量变化与抗凝活性关联最为紧密。

同时，通过 Bootstrap 重采样计算了各成分特征重要性的 95%置信区间，并进行了 1 000 次置换检验，结果显示绿原酸、川芎嗪、阿魏酸和芍药苷 4 种成分的置信区间下限均大于零且 P 值小于 0.05，表明其重要性相对稳定且统计显著，其余成分未同时满足特征重要性排名靠前及统计显著条件，因此讨论将着重围绕上述 4 个成分展开。

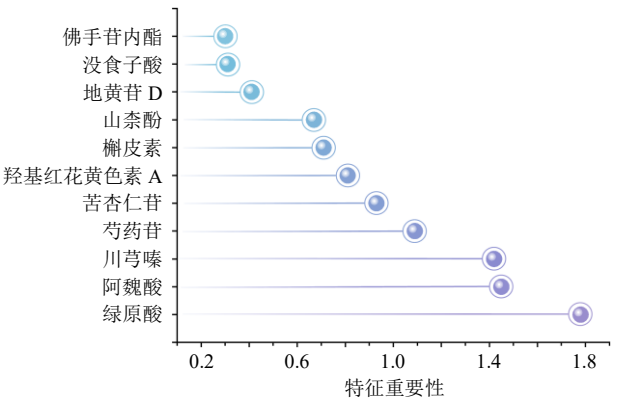


图 2　基于 RF 模型的 11 个成分对生物活性的重要性排序

Fig. 2　Ranking of importance of 11 components for bioactivity based on RF model

进一步将“成分-活性”关联置于在制剂单元之间发现，从水煎液到颗粒剂，针对整体样本构建的 RF 模型的 R^2 在各制剂单元保持在 0.647 2～0.812 8，表明化学成分与生物活性之间的内在关联模式是基本一致的，模型从一个单元中学到的规律，可以有效地应用到其他单元，尽管制剂工艺环节变化，但复方内在的成分-活性关联逻辑是稳定的。

3　讨论

经典名方制剂作为中医药传承创新的核心载体之一，其质量控制面临着“传承”与“创新”的双重挑战。传承，要求经典名方制剂的质量评价必须紧扣方剂的传统功效内涵；创新，则要求建立能够适应现代化工业生产、保障不同批次产品疗效均一稳定的客观控制方法与质量控制指标[32]。一个可靠的质量控制指标不仅应具备明确疗效，也需在其转化为产品的过程中稳定传递。

从药材到成品制剂的制剂过程包含多步工艺，每一个环节的物理化学变化，成为保障终产品物质基础与疗效稳定的关键[33]，将已明确的与功效关联的成分置于动态的制剂单元间进行考察与再筛选，成为验证其质控价值、推动其走向实际应用的关键步骤。为此，本研究以 TSD 为研究对象，通过同步检测前期筛选出的 11 个主要成分在制剂过程中 4 个单元的量值传递规律，并平行测定以 TT 为核心的抗凝血生物活性在各阶段的活性保留率，最后应用 RF 模型解析其动态关联，旨在探究 TSD“成分-活

性”在制剂单元间的量值传递规律及其动态关联，从而为建立面向生产过程的质量控制策略奠定基础。11 个成分的量值传递结果显示，制剂单元间各成分含量及转移率基本控制在均值±30%范围内，但存在个别批次的山柰酚、羟基红花黄色素 A 等部分成分含量或转移率在某一阶段出现批间波动较大的情况，推测可能由以下因素造成：一是成分本身对浓缩过程中的加热温度、时间及随之发生的复方整体环境变化较为敏感[34-35]；二是在浓缩过程中，随着各成分浓度同步升高，可能会与其他共存的成分发生动态的相互作用，如络合或共沉淀，导致其含量测定值降低，且这种相互作用受具体微环境影响较大[36]。因此，为保障制剂批次间质量的一致性与量值传递的稳定性，应优化并控制浓缩过程关键工艺参数，以降低热敏性成分波动；同时，应在后续研发与生产中进一步强化对原料饮片的质量均一性控制，并考虑通过多批次饮片混批投料的方式，降低由原料差异引起的成品质量波动[37-38]。

抗凝血活性传递结果显示，TSD 制剂过程中的生物活性保留率基本在 90%以上，表明 TSD“养血活血、化瘀通络”的核心功效在制备过程中得到了较好的保持。同时，这一高活性保留率的现象与部分成分在制剂过程转移率出现较大波动的现象，体现了经典名方制剂整体功效并非依赖所有成分的等比例传递，而更倚重于多成分协同互补的作用网络及核心功效成分的稳定传递。这也进一步彰显经典名方制剂质量不仅在于某些特定成分的绝对含量，更在于其疗效物质基础的整体性能被完整、稳定地传递。在制剂过程中成分含量与生物活性之间可能存在非线性关系，测得的成分含量并不能直接等同其最终体现的生物活性强度。因此，经典名方制剂的质量控制应纳入与功效相关的生物活性评价，它不仅是化学成分检测的补充，更是制剂临床功效的保障。

经典名方制剂的质量控制研究近年来取得了显著进展。在量值传递研究方面，黄芪桂枝五物汤、完带汤、小续命汤、金水六君煎等多个经典名方已开展了从饮片到基准样品的化学成分转移规律研究，但这些研究多止步于化学成分的含量测定与转移率计算，未能将成分传递与生物效应相关联[39-42]。在生物活性评价方面，清金化痰汤的抗炎活性评价、当归补血汤基于药物吸收仿生系统的质量一致性评价等研究虽已关注到生物活性指标，但尚未将化学传递与活性传递纳入统一的动态制剂过程中进行关联分析[43-44]。血府逐瘀制剂研究团队构建的“谱-吸收-效”关联策略，为本研究提供了方法学参照，但其考察终点为吸收后的药效响应，而非制剂全过程的动态传递[45]。本研究首次将 11 个关键化学成分的量值传递与抗凝血生物活性的传递置于同一制剂过程的 4 个单元（提取、浓缩、干燥、成型）中进行监测，并引入 RF 模型解析不同制剂单元中“成分-活性”的动态关联模式。研究将化学成分传递与生物活性评价纳入同一动态制剂过程进行平行考察，不仅追踪了成分的转移路径，更验证了其对活性的实际贡献，避免了既往研究将二者割裂分析的局限。

本研究将 11 个关键成分置于动态制剂过程中进行“成分-活性”关联分析。RF 分析识别出绿原酸、川芎嗪、阿魏酸和芍药苷共 4 个成分与抗凝血生物活性存在较强关联且统计稳定，是保障制剂有效性的关键成分。从药理学机制来看，这 4 个成分呈现出明确的分工协同特征：绿原酸与阿魏酸可作用于凝血级联反应的核心环节，延长凝血酶原时间（prothrombin time，PT）、活化部分凝血活酶时间（activated partial thromboplastin time，APTT）、TT 发挥抗凝作用[46-49]；川芎嗪侧重于抑制血小板聚集与黏附，发挥抗血小板作用，且兼具调节血栓素 A_2/前列环素 I_2（thromboxane A_2/prostacyclin I_2，TXA_2/PGI_2）平衡、参与血管舒缩状态调控的功能[50-51]；芍药苷则侧重于改善血液流变学与微循环状态[52-53]。三者分别对应“凝血-血小板-微循环”3 个维度，覆盖了凝血级联、血小板功能、纤溶活性及微循环调节等多个环节，呈现出多靶点、多途径的协同特征。这种“各有侧重、协同互补”的作用网络，正是经典名方“整体起效”的物质基础。单一成分的抗凝活性或许有限，但多成分在不同环节的协同干预，共同构成了 TSD 抗凝血生物活性的完整表达，也为“成分-活性”传递规律的物质内涵提供了合理的药理学解释。

进一步考察该关联模式在制剂过程中的稳定性，结果显示：针对整体样本构建的 RF 模型在不同制剂单元的预测性能表现一致（R^2＝0.647 2～0.812 8），表明化学成分与生物活性之间的内在关联模式在整个制剂过程中基本保持稳定，也侧面说明 TSD 复方内在的多成分相互作用关系在制剂过程中未发生实质改变。然而，成分传递的稳定性分析

显示，虽然所有成分均能从上一单元传递至下一单元，但不同成分的转移率存在一定差异，其中山柰酚、苦杏仁苷等对浓缩温度、时间等工艺参数较为敏感，其传递率波动较大。而一个合格的质控指标，不仅需要具备“可传递”的属性，更应具备“稳定传递”的特性，一个自身传递不稳定的成分，其含量在批次间难以预测和控制，无法可靠地表征产品质量的一致性[54]。因此，RF 模型识别出的主要成分虽在药理机制上与抗凝血活性高度吻合，但其作为质控指标的适用性还需结合其传递稳定性加以综合评判，这也为后续质控指标的筛选与确认提供了更为严谨的考量维度。

本研究尚存在一定局限性，TT 虽能较好反映凝血通路变化，但 TSD“养血活血、化瘀通络”的功效尚涉及血管内皮保护、微循环改善、炎症调控等多重维度，后续可纳入血小板聚集抑制率、纤溶活性等多维指标，构建更全面的评价体系。生物活性评价基于体外试验，与体内环境存在差异，后续有待在动物模型或临床样本中进一步验证“成分-活性”传递规律与疗效的关联。RF 模型识别出的主要成分-活性关联属统计相关性，其分子靶点和信号通路尚需通过靶点结合、通路抑制剂验证等分子生物学实验加以证实；同时本研究样本量有限，模型外推性有待在大规模批次中进一步确认。

综上所述，本研究通过将 11 个关键化学成分的量值传递与抗凝血生物活性的传递置于 TSD 制剂全过程中进行平行监测，并结合 RF 模型解析“成分-活性”的动态关联，揭示了经典名方制剂过程中化学成分与生物效应之间的内在联系规律。研究发现，绿原酸、阿魏酸、芍药苷等成分凭借其明确的抗凝血药理机制，与生物活性保持较强关联，且该关联模式在整个制剂过程中基本稳定。这一结果提示，经典名方制剂的质量控制不应仅关注化学成分的含量一致性，更应纳入与功效相关的生物活性评价，建立“化学成分＋生物活性”的双维度质控体系。后续研究仍需在多指标生物效应评价、分子层面的机制验证及体内外关联性等方面作进一步探索，以更全面地揭示 TSD“成分-活性”传递规律的科学内涵。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布《中药注册分类及申报资料要求》的通告（2020 年第 68 号）[EB/OL]. (2020-09-28) [2026-10-31]. https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20200928164311143.html.

[2] 国家中医药管理局. 国家中医药管理局办公室国家药品监督管理局综合和规划财务司关于发布《古代经典名方关键信息考证原则》《古代经典名方关键信息表(7 首方剂)》的通知 [EB/OL]. (2020-11-11) [2026-10-31]. http://www.natcm.gov.cn/kejisi/zhengcewenjian/2020-11-10/18132.html.

[3] 江华娟, 李敏敏, 何瑶, 等. 基于 HPLC 指纹图谱和化学模式识别的经典名方桃红四物汤制备过程质量评价研究 [J]. 中草药, 2021, 52(4): 1000-1010.

[4] 常昊, 唐林峰, 赵梦蝶, 等. 桃红四物汤化学成分分析及活性组分含量测定 [J]. 中成药, 2026, 48(4): 1069-1078.

[5] 高瑞, 高世佳, 罗杰, 等. 经典名方桃红四物汤物质基准质量评价研究 [J]. 中药材, 2024, 47(10): 2560-2565.

[6] 成颜芬, 江华娟, 王琳, 等. 经典名方桃红四物汤化学指纹图谱及 9 种成分含量测定研究 [J]. 中草药, 2020, 51(3): 653-661.

[7] Tang J Y, Li X, Yu X, *et al*. Downregulation of cardiac inflammation via the CaMKII δ/NF-κB pathway in heart failure by *Lonicerae Japonicae Flos* and *Angelicae Sinensis Radix* [J]. *Phytomedicine*, 2025, 136: 156326.

[8] 姚雪莲, 赵美茜, 杨明, 等. 酒炙当归炮制历史沿革、化学成分、药理作用研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2026, 44(7): 40-44.

[9] 王升菊, 何瑶, 吴清华, 等. 经典名方桃红四物汤炮制方法考证 [J]. 中药与临床, 2021, 12(3): 95-101.

[10] 刘现磊, 李琨, 孙文静, 等. 川芎化学成分、药理作用及质量标志物的预测分析 [J]. 中国新药杂志, 2025, 34(15): 1569-1576.

[11] 时小明, 唐家发, 张驰. 桃红四物汤合瓜蒌薤白半夏汤治疗不稳定型心绞痛痰瘀互结证临床观察 [J]. 四川中医, 2025, 43(2): 134-137.

[12] 周久鑫. 瓜蒌薤白半夏汤合桃红四物汤治疗冠心病不稳定型心绞痛的临床观察 [D]. 南宁: 广西中医药大学, 2025.

[13] 王国锋. 中医补气活血法治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病临床观察 [J]. 中医临床研究, 2020, 12(26): 48-50.

[14] 苏垠旭, 周彩彩, 周晓鹏. 涤痰汤合桃红四物汤治疗脑卒中后面瘫痰瘀互结型的临床研究 [J]. 中医药学报, 2025, 53(4): 92-96.

[15] 国家药品监督管理局. 国家药监局药审中心关于发布《中药制剂特征图谱研究技术指导原则（试行）》《中药制剂稳定性研究技术指导原则（试行）》的通告（2024 年第 16 号) [EB/OL]. (2024-02-27) [2026-10-31]. https://www.ccfdie.org/zryyxxw/cfdazsjg/ypspzx/webinfo/2024/

03/1708466965749874.html.

[16] 国家药品监督管理局. 国家药监局药审中心关于发布《中药新药质量研究技术指导原则（试行）》的通告(2021 年第 3 号) [EB/OL]. (2021-01-15) [2026-10-31]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/eda07852d89f6fa7a6da7db6577d5695.

[17] 段成思, 刘志勇, 史兰云, 等. 中药质量标志物多维度评价体系的构建与应用: 化学、生物及整合分析视角 [J]. 中草药, 2025, 56(22): 8395-8402.

[18] 中国药典 [S]. 四部. 2025: 381.

[19] 张海珠, 谭鹏, 刘振杰, 等. 基于活血生物效价和化学指纹图谱的大黄品质评价研究 [J]. 药学学报, 2017, 52(3): 436-442.

[20] 高天红, 董培智, 朴晋华, 等. 红花注射液生物活性质量控制方法的建立 [J]. 中国药理学通报, 2020, 36(5): 727-731.

[21] 肖斯婷, 胡宇驰, 郭玉东, 等. 兔血浆—APTT 法测定水蛭抗凝血活性的剂量—效应曲线考察和测定方法确定研究 [J]. 中国药理学通报, 2023, 39(1): 170-177.

[22] 张宇航, 杨静, 吴宿慧, 等. 基于抗凝血活性的丹红注射液生物效价测定方法的建立 [J]. 中草药, 2022, 53(8): 2348-2355.

[23] Zhang Y X, Wang X, Lu B N, *et al*. Functional and binding studies of gallic acid showing platelet aggregation inhibitory effect as a thrombin inhibitor [J]. *Chin Herb Med*, 2022, 14(2): 303-309.

[24] 娄天宇, 李瑞吉, 刘金辉, 等. 基于体外抗血小板聚集活性的丹参注射液生物活性测定法 [J]. 中国药理学通报, 2020, 36(6): 875-879.

[25] 杜克群, 成颜芬, 李敏敏, 等. 基于特征图谱与 5 种成分含量的经典名方桃红四物汤量值传递分析 [J]. 中草药, 2022, 53(22): 7058-7069.

[26] 何瑶, 江华娟, 成颜芬, 等. 基于 Box-Behnken 设计-响应面法与质量综合评价优化经典名方桃红四物汤煎煮工艺 [J]. 中草药, 2021, 52(22): 6845-6855.

[27] Yang R T, Wu Y X, He L C, *et al*. A multidimensional integrated strategy for identifying anti-thrombotic quality markers (Q-Markers) in Taohong Siwu Decoction through combined analysis of chemical profiling, bioactivity, and pharmacodynamic efficacy [J]. *J Ethnopharmacol*, 2026, 369: 121937.

[28] 王升菊. 经典名方桃红四物汤组方药味古今炮制差异性研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2021.

[29] 赵婷, 李响, 杨晓阳, 等. 经典名方桃红四物汤颗粒剂的制备工艺研究 [J]. 生物化工, 2024, 10(04): 8-12.

[30] 郭兴, 李旭东, 张蕾. 贵州省人口结构对经济高质量发展的影响—基于随机森林模型的分析 [J/OL]. 天津师范大学学报（自然科学版), 2026-02-09. https://link.cnki.net/urlid/12.1337.N.20260209.1549.002.

[31] 怀听听. 随机森林分类算法的改进及其应用研究 [D]. 杭州: 中国计量大学, 2016.

[32] 陈浩, 宋菊, 杨平, 等. 《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)》简介 [J]. 中国食品药品监管, 2021(9): 78-87.

[33] 庄重, 侯文成, 刘伟锐, 等. 中药制剂量值传递研究进展 [J]. 中草药, 2024, 55(18): 6448-6454.

[34] Yang Y Y, He L C, Yang W F, *et al*. Hydroxy safflower yellow A: A natural compound from *Carthamus tinctorius* L. with potent activity against liver fibrosis and cancer [J]. *Phytomedicine*, 2026, 153: 157858.

[35] Sutedja A M, Yanase E, Batubara I, *et al*. Thermal stability of anisoyl kaempferol glycosides in jack bean (*Canavalia ensiformis* (L.) DC) and their effect on α-glucosidase inhibition [J]. *J Agric Food Chem*, 2022, 70(8): 2695-2700.

[36] 邢丹彤, 丘燃云, 沈欣, 等. 中药复杂溶液环境中成分存在状态解析及制药控制研究 [J]. 中草药, 2026, 57(3): 1123-1137.

[37] 刘杏健, 齐娅汝, 伍振峰, 等. 中药制剂质量均一性研究现状与发展趋势 [J]. 中草药, 2025, 56(19): 7211-7221.

[38] 刘佳萌, 刘岩, 彭佳慧, 等. 中成药均一化投料工艺研究: 以芍药甘草汤为例 [J]. 中草药, 2025, 56(5): 1534-1548.

[39] 谢思梅, 陈盛君, 祝倩倩, 等. 经典名方黄芪桂枝五物汤不同形态基准物质质量评价及分析 [J]. 南京中医药大学学报, 2024, 40(7): 710-721.

[40] 王萌, 解红刚, 黄能听, 等. 经典名方完带汤复方制剂关键质量属性及量值传递研究 [J]. 西部中医药, 2023, 36(3): 68-77.

[41] 刘臻茵, 王雪颖, 王雪仪, 等. 经典名方小续命汤基准样品关键质量属性量值传递研究 [J]. 时珍国医国药, 2025, 36(7): 1267-1273.

[42] 李红亮, 原欢欢, 安太勇, 等. 经典名方金水六君煎基准样品量值传递研究 [J]. 中草药, 2025, 56(22): 8139-8152.

[43] 张琼玲. 经典名方清金化痰汤生物活性评价研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2021.

[44] 张佳, 高媛, 周湘杰, 等. 基于药物吸收仿生系统的经典名方当归补血汤多指标成分肠吸收特征考察 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(16): 188-195.

[45] Ding Z Y, Tang D Y, Yu Y L, *et al*. A multidimensional strategy for exploring quality markers of Xue-Fu-Zhu-Yu Decoction and its three processed products based on intestinal absorption and pharmacodynamics [J]. *J Ethnopharmacol*, 2026, 355(Pt A): 120672.

[46] Choi J H, Kim S. Investigation of the anticoagulant and antithrombotic effects of chlorogenic acid [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2017, 31(3): e21865.

[47] 宁亚维, 李明蕊, 陈艺, 等. 食物来源有机酸及其衍生物抗血栓作用机制研究进展 [J]. 食品科学, 2022, 43(13): 292-301.

[48] Hong Q, Ma Z C, Huang H, *et al*. Antithrombotic activities of ferulic acid via intracellular cyclic nucleotide signaling [J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 777: 1-8.

[49] Choi J H, Park J K, Kim K M, *et al*. *In vitro* and *in vivo* antithrombotic and cytotoxicity effects of ferulic acid [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2018, 32(1): e22004.

[50] Zhang Y F, Ma C, He L F, *et al*. Tetramethylpyrazine protects endothelial injury and antithrombosis via antioxidant and antiapoptosis in HUVECs and zebrafish [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 2232365.

[51] 官宝怡. 川芎嗪通过 $P2Y_{12}$ 受体信号通路抗血小板活化的作用机制研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2020.

[52] Zhu M, Tang Y P, Duan J N, *et al*. Roles of paeoniflorin and senkyunolide I in SiWu Decoction on antiplatelet and anticoagulation activities [J]. *J Sep Sci*, 2010, 33(21): 3335-3340.

[53] 武艳雪, 陈天丽, 侯晓琳, 等. 酒赤芍炮制工艺优化及其体外抗凝血作用考察 [J]. 中国药房, 2021, 32(21): 2613-2618.

[54] 鲍洋, 谢易伶, 周靖惟, 等. 炒九香虫饮片-标准汤剂-配方颗粒指标成分的量值传递与挥发性气味物质变化研究 [J]. 中草药, 2025, 56(8): 2786-2798.

[责任编辑 郑礼胜]