

生血宝的液-固制剂质量属性传递规律分析

陈爱军¹, 黄思琪², 刘晓轩², 唐宇², 张芳华³, 孔雨朦², 刘文龙^{2*}, 张喜利^{2*}

1. 湖南环境生物职业技术学院, 湖南 衡阳 421005;
2. 湖南中医药大学药学院, 中药成药性与制剂制备湖南省重点实验室, 长沙 410208;
3. 湖南省中医药研究院附属医院, 长沙 410006)

[摘要] 目的:以生血宝为模型中药,探索中药复方制剂从液体到固体剂型的成分变化研究方法 with 传递规律。方法:基于前期所建立的生血宝超高效液相色谱法(UPLC)定性、定量方法,建立生血宝自制汤剂、市售颗粒剂与合剂3种制剂的指纹图谱,并对其中19种成分进行定量分析;分别采用“中药色谱指纹图谱相似度评价系统”(2012版)与总量统计矩相似度法评价3种制剂的指纹图谱相似度;计算3种制剂化学成分分子连接性指数(MCI)及平均摩尔MCI,计算各成分0~8阶、8亚类共计72个MCI值,选用0~3阶平均摩尔MCI研究其中药成分群“印迹模板”结构特征及传递规律。结果:汤剂指纹图谱与对照指纹图谱、颗粒剂和合剂指纹图谱的相似度分别为0.971、0.888和0.799,表明颗粒剂和合剂2种剂型的化学组成与汤剂存在差异,且19种成分能够基本反应生血宝汤剂成分群整体情况;测得生血宝汤剂、颗粒剂与合剂3种制剂中可检出主要成分的质量分数总和分别5.498 6、2.282 0、1.416 6 mg·g⁻¹;3种制剂0~3阶的平均摩尔MCI整体上逐渐减小,且在同一类别的平均摩尔MCI里3种制剂也呈汤剂>颗粒剂>合剂的递减趋势,表明3种制剂所得样品化学成分的整体结构特征发生了细微变化。结论:生血宝3种制剂中传统汤剂中所含成分种类及含量最高、所携带成分信息量最大,颗粒剂与合剂依次递减。该研究进一步印证了传统汤剂是基础可靠的剂型,为中药现代剂型改革与复方制剂的质量一致性评价提供参考。

[关键词] 中医药; 质量控制; 一致性评价; 剂型改革; 质量属性传递规律; 生血宝; 指纹图谱

[中图分类号] R22;R943;R28;O657 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2024)20-0135-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20240861 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20240322.1722.003>

[网络出版日期] 2024-03-23 16:47:19

Analysis on Quality Attribute Transfer Law of Liquid-solid Preparation of Shengxuebao

CHEN Aijun¹, HUANG Siqi², LIU Xiaoxuan², TANG Yu², ZHANG Fanghua³, KONG Yumeng²,
LIU Wenlong^{2*}, ZHANG Xili^{2*}

1. Hunan Polytechnic of Environment and Biology, Hengyang 421005, China;
2. School of Pharmacy, Hunan Provincial Key Laboratory of Drugability and Preparation Modification of Traditional Chinese Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China;
3. Affiliated Hospital of Hunan Academy of Chinese Medicine, Changsha 410006, China)

[Abstract] **Objective:** Taking Shengxuebao as the model traditional Chinese medicine (TCM), this study aims to explore the methodologies and transfer patterns in the composition changes of TCM compound preparations from liquid to solid dosage forms. **Method:** Based on the previously established ultra-high performance liquid chromatography (UPLC) qualitative and quantitative methods for Shengxuebao, the

[收稿日期] 2024-01-11

[基金项目] 湖南省重点领域研发计划项目(2023SK2046);湖南省自然科学基金项目(2023JJ60474);长沙市自然科学基金项目(kq2208191);湖南省创新型省份建设专项科普专题项目(2023NK4110);湖南省科技创新计划项目(2023NK4144)

[第一作者] 陈爱军, 硕士, 副教授, 从事中药质量控制研究, E-mail: 20181995@qq.com

[通信作者] * 刘文龙, 博士, 教授, 从事中药质量与药剂学等研究, E-mail: dragon5240@126.com;

* 张喜利, 硕士, 副教授, 从事中药成药性研究, E-mail: xiaoli610@126.com

fingerprint profiles of three preparations of Shengxuebao (homemade decoction, commercially available granules and mixtures) were established, and nineteen components were quantitatively analyzed. The similarities of fingerprint profiles among these three preparations were assessed using the Similarity Evaluation System for Chromatographic Fingerprint of TCM (2012 edition) and the total quantum statistical moment similarity method, respectively. The molecular connectivity index (MCI) and the average molar MCI of the chemical components in the three preparations were calculated. Seventy-two MCI values across 0-8 orders, including 8 subclasses, were calculated. The average molar MCI of 0-3 orders was used to study the "imprint template" structural characteristics and transfer patterns of the medicinal component groups. **Result:** The similarities of the fingerprint profile of the decoction with those of the control, granules, and mixtures were 0.971, 0.888 and 0.799, respectively, indicating that the chemical composition of the granules and mixtures differed from that of the decoction, and that the 19 components were able to basically respond to the overall situation of the component group of Shengxuebao decoction. The total mass fractions of the detectable major components in Shengxuebao decoction, granules and mixtures was measured to be 5.498 6, 2.282 0, 1.416 6 mg·g⁻¹, respectively. The average molar MCI of 0-3 orders showed a gradual decrease across the three preparations, with the trend of decoction>granules>mixtures, indicating subtle changes in the overall structural characteristics of the chemical components in the samples of the three preparations. **Conclusion:** Among the three formulations of Shengxuebao, the traditional decoction contained the highest variety and quantity of components and carried the most substantial amount of component information, with a decreasing order observed in the granules and mixtures. This study further validates that traditional decoction is a reliable and fundamental dosage form, providing a reference for the modernization of TCM dosage forms and the quality consistency evaluation of compound preparations.

[Keywords] traditional Chinese medicine; quality control; consistency evaluation; reform of dosage form; quality attribute transfer patterns; Shengxuebao; fingerprint

汤剂是几千年来一直传承至今的经典有效剂型,也是最被中医认可与施治的用药形式。因其遣药组方灵活多变,可根据中医临床辨证施治实现个体化用药而深受医生与患者的信赖,因其吸收好、起效快,是守正传承的经典剂型^[1]。然而,汤型也存在一些短板,如有效期短、易变质、储藏携带不便,服用量大等,有待进一步创新发展。中药颗粒剂是将原汤剂的液体用药形式固体化,对原汤剂主要成分种类及构成比改变甚微,弥补了汤药服用前临时煎煮、耗时费能、久置易霉败变等不足^[2];中药合剂是将中药提取液浓缩到即定浓度后按剂量分装的内服液体制剂,解决了汤剂临时配方和煎煮等缺点。后两者是对传统汤剂的继承与创新,其所含成分的变化情况、质量标志物及质量属性传递规律需要进一步探究。

中药复方的质量属性是整体表征中药复方质量的重要指标。中药成分是中药复方发挥临床功效的微观物质基础,然其成分种类众多,且成分与功效的内在联系不明朗,需从整体上探索中药复方的质量属性及传递规律^[3-4],为此,本团队前期已建

立了指纹图谱总量统计矩及相似度分析方法,以及中药成分群 0~8 阶分子连接性指数测算的方法及自编程序。生血宝由白芍、制何首乌、黄芪、桑椹、女贞子、墨旱莲、狗脊 7 味中药组成,具有滋补肝肾,益气生血等功效^[5]。因其疗效显著,被 2020 年版《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)收载^[6-7],从最初的汤剂发展到颗粒剂和合剂,历经了这 3 种不同剂型的演变。本文拟以生血宝的超高效液相色谱法(UPLC)指纹图谱为基础,同时测定 3 种制剂中主要成分的总量,通过指纹图谱相似度评价,并基于中药超分子“印迹模板”结构特征的定量表征,采用平均分子连接性指数(MCI)进行相似度评价。探究生血宝 3 种复方剂型的质量属性及其传递规律,为科学把控生血宝制剂的宏观质量、指导临床合理用药提供一定的科学与实验依据,为中药复方的质量属性及其传递规律研究作出积极探索。

1 材料

ACQUITY UPLC H-Class 型超高效液相色谱仪,包括二极管阵列检测器与色谱工作站(美国沃特世公司),MS205DU 型万分之一电子分析天平

(瑞士梅特勒-托利多公司), SB·5200DT型超声波清洗机(宁波新芝生物科技股份有限公司), RC809型溶出试验仪(天津市天大天发科技有限公司)。

制何首乌(批号20201101)、黄芪(批号20210401)、桑椹(批号20210401)、女贞子(批号20201101)、墨旱莲(批号20210701)、白芍(批号20210701)、狗脊(批号20201101)饮片均购于湖南老百姓大药房,经湖南中医药大学炮制教研室石继连教授鉴定均符合2020年版《中国药典》要求,生血宝颗粒剂购于湖南康寿制药有限公司(国药准字Z43020045, 8 g/袋, 12袋/盒);生血宝合剂购于清华德人西安幸福制药有限公司(国药准字Z20050770, 100 mL/瓶)。特女贞苷、2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O-β-D葡萄糖苷、木犀草素、木犀草苷、蟛蜞菊内酯、旱莲苷A、毛蕊异黄酮苷、芒柄花素、白藜芦醇、原儿茶酸、原儿茶醛、红景天苷、毛蕊异黄酮、山柰酚、芹菜素、槲皮素对照品(湖南乐美天生物科技有限公司,批号分别为DSTDT000901、DST201021-061、DSTDM003202、DST201102-016、DST210319-003、DST200401-021、DST201220-013、DST201025-011、DST200308-045、DSTDY008001、DST200425-037、DST200609-012、DSTDS005601、DSTDQ002601、DSTDH210603), 大黄素、大黄素甲醚、原儿茶酸对照品(中国药品生物制品研究院,批号分别为110756-200110、16070403、110809-200604), 芍药苷对照品(上海源叶生物科技有限公司,批号L07M9Q60533), 所有对照品纯度均>98.0%。甲醇、乙腈均为色谱纯,其余试剂均为分析纯,水为怡宝纯净水。

2 方法与结果

2.1 供试液的配制

2.1.1 汤剂供试品溶液^[8-9] 分别取制何首乌、女贞子、桑椹、墨旱莲、白芍、黄芪和狗脊645、807.5、807.5、807.5、645、645、645 g。将以上7味药材粉碎过一号筛,加8倍量水浸泡20 min, 95℃加热,动态回流提取1.0 h,冷却至50℃,滤过,滤液加热浓缩后加压滤过,即得含生药量1.0 g·L⁻¹生血宝汤剂供试液,冷藏备用。

2.1.2 颗粒剂供试品溶液 取适量生血宝颗粒剂,混匀,研细,精密称定4.0 g,置具塞锥形瓶中,加水超声(功率1 500 W、频率50 kHz,下同)处理15 min,摇匀滤过并稀释,制得含生药量1.0 g·L⁻¹的生血宝颗粒剂供试品溶液,冷藏备用。

2.1.3 合剂供试品溶液 精密量取生血宝合剂2.5 mL,置具塞锥形瓶中,加水超声处理15 min,摇

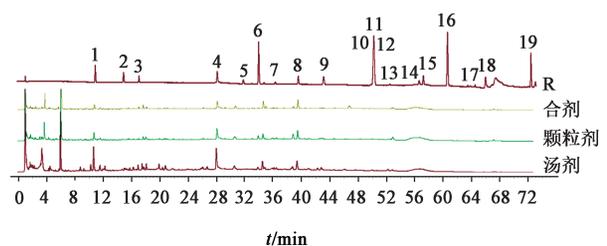
匀滤过定容,即得含生药量1.0 g·L⁻¹的生血宝颗粒剂供试液,冷藏备用。

2.1.4 混合对照品溶液的配制 精密称取芍药苷、特女贞苷、2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O-β-D葡萄糖苷、木犀草素、木犀草苷、蟛蜞菊内酯、旱莲苷A、芹菜素、大黄素、大黄素甲醚、毛蕊异黄酮苷、芒柄花素、槲皮素、山柰酚、白藜芦醇、原儿茶酸、原儿茶醛、红景天苷、毛蕊异黄酮对照品共19种置于量瓶中,加甲醇溶解并定容,制成质量浓度分别为8.125、16.25、2.50、4.375、3.75、0.625、38.75、21.88、19.38、162.50、212.50、3.75、5.00、10.62、6.25、181.20、12.23、6.67、21.35 mg·L⁻¹的混合对照品溶液,冷藏备用。

2.2 生血宝指纹图谱的建立

2.2.1 色谱条件^[10-14] 采用Waters ACQUITY UPLC BEH C₁₈色谱柱(2.1 mm×150 mm, 1.8 μm),以流动相乙腈(A)-0.04%磷酸水溶液(B),梯度洗脱(0~54 min, 26%A; 54~59 min, 26%~35%A; 59~75 min, 35%~80%A),流速0.3 mL·min⁻¹,柱温30℃,进样量1.0 μL,检测波长220 nm。

2.2.2 生血宝UPLC指纹图谱的建立 取生血宝汤剂、颗粒剂、合剂供试品溶液和混合对照品溶液,按上述色谱条件获得其220 nm下的指纹图谱。通过比较各成分的相对保留时间,发现除毛蕊异黄酮、槲皮素和木犀草素3种成分分离效果不理想外,其余16种成分分离良好。此外,除了白藜芦醇、槲皮素、芹菜素、山柰酚及旱莲苷A等5种成分在3种制剂的供试品中均未检出外,大黄素甲醚仅在颗粒剂中检出,芒柄花素仅在合剂中未检出。对于分离度较低的3种成分,可通过调整检测波长实现定量分析,见图1。



注: R. 对照图谱; 1. 原儿茶酸; 2. 原儿茶醛; 3. 红景天苷; 4. 芍药苷; 5. 毛蕊异黄酮苷; 6. 二苯乙烯苷; 7. 木犀草苷; 8. 特女贞苷; 9. 白藜芦醇; 10. 槲皮素; 11. 木犀草素; 12. 毛蕊异黄酮; 13. 蟛蜞菊内酯; 14. 芹菜素; 15. 山柰酚; 16. 芒柄花素; 17. 旱莲苷A; 18. 大黄素; 19. 大黄素甲醚

图1 生血宝3种制剂及对照品的UPLC指纹谱

Fig. 1 UPLC fingerprint of three dosage forms of Shengxuebao and reference substances

2.3 3种制剂中主要成分的总量传递规律 按照前期建立的生血宝制剂多成分同时检测方法^[14],测定了生血宝3种制剂中主要成分的含量,14种成分总量呈现汤剂>颗粒剂>合剂的含量递减规律。见表1。

表1 3种剂型中主要成分的含量比较

Table 1 Comparison of contents of main components in three dosage forms of Shengxuebao

化合物	汤剂	颗粒剂	合剂
原儿茶酸	0.107 5	0.042 9	0.025 2
原儿茶醛	0.092 4	0.052 8	0.017 8
红景天苷	0.153 7	0.034 0	0.051 0
芍药苷	2.953 6	0.545 7	0.178 6
毛蕊异黄酮苷	0.060 5	0.038 5	0.009 2
二苯乙烯苷	0.169 7	0.118 0	0.145 9
木犀草苷	0.390 5	0.021 0	0.014 6
特女贞苷	0.062 2	0.054 4	0.053 8
木犀草素	0.873 4	0.799 3	0.539 1
毛蕊异黄酮	0.609 6	0.557 1	0.372 8
蟛蜞菊内酯	0.017 5	0.008 2	0.004 5
芒柄花素	0.005 3	0.003 2	-
大黄素	0.002 7	0.005 9	0.004 1
大黄素甲醚	-	0.001 0	-
总量	5.498 6	2.282 0	1.416 6

注:-,未检出

2.4 3种制剂的UPLC全响应成分整体性传递规律

2.4.1 基于传统方法的相似度评价 将汤剂、颗粒剂与合剂不同批次样品的指纹图谱导入中药色谱指纹图谱相似度评价系统(2012版),对不同批次生血宝制剂的UPLC指纹图谱进行相似度计算,评价生血宝3种剂型的质量变化情况,汤剂与颗粒剂、合剂的相似度分别为0.888、0.799,2种剂型和汤剂相似度均较低,其中颗粒剂高于合剂,表明3种制剂主要成分存在一定差异,而颗粒剂与汤剂的化学组成更为一致,汤剂与对照指纹图谱相似度为0.971,表明本研究所用对照品能够基本反应汤剂的整体情况。

2.4.2 总量统计矩参数分析及其相似度评价 为了进一步剖析3种制剂的UPLC全响应成分整体质量的详细情况,采用本课题组创立的总量统计矩参数及其相似度分析方法,计算3种剂型的UPLC指纹图谱总量零阶矩AUC_T、总量一阶矩λ_T、总量二阶矩σ_T²与其相似度^[15-16]。结果显示,生血宝汤剂、颗粒剂及合剂的总量零阶矩AUC_T呈递减趋势,说明

成分与含量的流失逐步递增,3种制剂溶出总成分的种类及含量呈递减规律;而总量一阶矩λ_T呈小幅度递增趋势,说明流失成分当中水溶性成分比例较高,3种制剂水溶性成分所占比例逐渐减少;与汤剂比较,颗粒剂与合剂总量二阶矩σ_T²均增加,说明流失成分大多为中等极性成分,说明各溶出成分色谱行为的离散程度增加,极性差异增加。汤剂与颗粒剂、合剂相似度分别为0.898和0.884。据此进一步印证了汤剂是最传统有效剂型,颗粒剂是将原汤剂固体化,其原微观物质构成比改变甚少,而合剂因浓缩到即定浓度,需要弃去一些析出成分而引起原成分构成比变化更大。见表2。

表2 生血宝不同制剂的总量统计矩参数

Table 2 Total quantum statistical moment parameters of Shengxuebao in different preparations

参数	零阶矩 AUC _T /μv·s	一阶矩 λ _T /min	二阶矩 σ _T ² /min ²
汤剂	7.043×10 ⁷	19.21	267.6
颗粒剂	3.313×10 ⁷	20.22	406.3
合剂	2.009×10 ⁷	22.30	405.4

2.5 3种制剂成分“印迹模板”结构特征传递规律

中药的药效成分复杂,并通过多途径、多把点直接或间接作用于疾病,采用化学成分控制模式的局限性逐渐凸显。课题组认为,中药与人体都具有天然属性,中药成分(超分子客体)在中药原生物体(超分子主体I)中的产生、以及中药成分作用于机体(超分子主体II)的过程,都应遵循超分子“印迹模板”自主作用规律^[17-21]。中药成分群是中药原生物体内超分子“印迹模板”聚集体,进入机体发挥作用时其空间结构和结合位点都完全能匹配机体靶区的“空穴模板”,因此,中药复方整体质量属性可采用其超分子“印迹模板”结构特征的定量表达参数进行研究。因此,本文以拓扑指数中的MCI定量表征生血宝3种制剂的“印迹模板”结构特征。

$${}^m X_t = \sum_{j=t}^{N_m} \prod_{i=1}^{m+1} (\delta_i)^{-1/2} \quad (1)$$

$${}^m \bar{X}_t = \sum_{i=1}^p ({}^m X_i \cdot x_i) \quad (2)$$

式中^mX_t为m阶的MCI;t代表子图类型;δ为原子i的非原子点价,即与原子i相连接的其他非氢原子数目;N_m为阶数为m的t类型子图的数目。随着阶数m的增高,^mX_t表达的结构信息能力亦增强,可获得m×t的矩阵数据信息集。本文阶数m为0~8阶,类型子图t为8。x_i表示i化合物的摩尔分数,p为中药中化合物总数。

故用公式(1)每个分子获得0~8阶共9阶、每一阶8亚类的分子连接性指数,即每个分子共获得72(9×8)个MCI值,绘制成72个MCI值分布情况图(列举了4种化合物的计算结果见增强出版附加材料)。如此,计算19种中药成分即获得了1368个MCI值。由于分子连接性是针对单一化合物而言的,对于多成分共存的中药体系则可采用多成分同时检测所得含量折算成摩尔比,进而用公式(2)可计算平均摩尔MCI来表征多成分中药复方体系的整体质量,其计算结果见表3。结果显示,0~3阶的平均摩尔MCI整体上逐渐减小,且在同一类别的平均摩尔MCI值里3种制剂也呈递减趋势,预示3种制剂所得样品化学成分的整体结构特征发生细微变化,但这种变化趋势会不会最终趋于稳定,稳定阈值是多少还有待进一步研究。

表3 3种生血宝制剂的平均摩尔MCI比较

Table 3 Comparison of average molar MCI of three compound preparations of Shengxuebao

平均摩尔MCI	汤剂	颗粒剂	合剂
${}^0\bar{X}_p$	19.01	16.45	16.29
${}^0\bar{X}_{vp}$	14.16	12.03	11.84
${}^1\bar{X}_p$	12.62	10.90	10.77
${}^1\bar{X}_{vp}$	8.42	6.94	6.78
${}^2\bar{X}_p$	12.25	10.35	10.14
${}^2\bar{X}_{vp}$	6.99	5.43	5.19
${}^3\bar{X}_p$	11.05	9.01	8.71
${}^3\bar{X}_{vp}$	5.45	3.98	3.70
${}^3\bar{X}_c$	2.61	2.00	1.89
${}^3\bar{X}_{vc}$	1.24	0.82	0.72

3 讨论

本研究运用前期所建立的生血宝UPLC指纹图谱与多成分同时含量测定方法,通过对19种成分及其总溶出量进行检测与分析,由于本研究是探索3种剂型临床用药时所表现出来的实际溶出物的内在质量特征,所检测的均为水制样品,故其检出量与药典规定量相差甚远。同时作出指纹图谱相似度评价,以及对中药成分群“印迹模板”结构特征进行测算与评价,综合测评了生血宝合剂、颗粒剂、汤剂剂型之间的质量属性差异及其传递规律。根据本研究结果,基于中药质量一致性的判断方法^[22-26],

可得出,3种生血宝制剂种以汤剂的质量更优且质量属性相对稳定,而颗粒剂、合剂次之。进一步科学验证了汤剂最基础有效的传统剂型,因为其制备工艺与其患者服用方法具有很强的相关性;考虑服用与保存因素,颗粒剂比汤剂便于大规模生产与携带,且其整体质量及其属性与汤剂的变化不大,因此可认为颗粒剂为生血宝的最佳固体化剂型;而合剂为达到既定浓度在制备过程中存在有一些成分析出的隐患,其质量及属性相对差一些。

本课题组经前期研究认为,中药是一个巨大的生物超分子体系,其发挥功效作用于机体的过程就是中药化学成分(客体小分子)与作用靶点(主体大分子)相结合印迹作用的结果,因此,中药化学成分群即为“印迹模板”的聚集体,其“印迹模板”结构特征直接关联中药的有效性与安全性,可作为表征中药宏观质量的关键指标之一^[27-32]。因此,本研究结合课题组前期研究成果,综合建立了生血宝3种制剂从液体到固体制剂的质量属性整体评价方法,利用本中药复方制剂整体质量综合评价方法,不仅反映了汤剂、颗粒剂与合剂等复方制剂整体的质量概貌,并且为生血宝3种剂型及其后续的质量控制研究提供了参考,也为之后的药效学的差异性研究奠定了基础。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] GAO Y, DONG Y, GUO Q, et al. Study on supramolecules in rraditional Chinese medicine decoction[J]. *Molecules*, 2022, 27(10): 3268.
- [2] YU H, TANG H, HU G, et al. Comparative study on main compounds and hypoglycemic effects of dispensing granules of Coptidis Rhizoma and Scutellaria-Coptis herb couple with traditional decoction[J]. *Chin Med*, 2023, 18(1): 141.
- [3] 陈荣, 钟水生, 王亚琼, 等. 六味地黄丸定量分析方法和评价体系的建立[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(16): 177-184.
- [4] 苏江敏, 劳永真, 陈莎, 等. 市售7种养阴清肺制剂质量均一性分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, doi: 10.13422/j.cnki.syfjx.20240963.
- [5] 于金高, 唐志书, 刘妍如, 等. 基于“扶正祛邪”理论的生血宝合剂辅助治疗新型冠状病毒肺炎的可行性分析[J]. *中国现代中药*, 2020, 22(4): 504-511, 551.
- [6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 833-834.
- [7] HE Y, YU J, SONG Z, et al. Anti-oxidant effects of

- herbal residue from Shengxuebao mixture on heat-stressed New Zealand rabbits[J]. J Therm Biol, 2024, 119: 103752.
- [8] 潘坚扬,周紫楣,瞿海斌,等. 生血宝合剂浓缩液质量快速分析方法研究[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(9): 2115-2121.
- [9] 寇婉青,张爱琴. 生血宝颗粒中何首乌苷的含量测定[J]. 安徽中医学院学报, 2013, 32(5): 86-88.
- [10] 丁梦磊,蔡淑慧,张丹,等. 附子水煎液指纹图谱及多元统计分析评价[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(10): 5918-5922.
- [11] 易子漾,陈林,郝婧,等. 六味地黄丸指纹图谱和抗氧化活性的“谱-效”关系研究[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(7): 4096-4101.
- [12] 王康宇,何文媛,葛威,等. 当归四逆汤物质基准的HPLC指纹图谱分析[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(7): 4102-4108.
- [13] 王琳,蒋燕萍,江华娟,等. 经典名方身痛逐瘀汤物质基准UPLC指纹图谱建立及其5种成分含量测定[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(2): 334-342.
- [14] 李世雄,赵思宇,李源,等. 中药复方配伍理论下生血宝复方化学成分溶出规律研究[J]. 中草药, 2022, 53(14): 4298-4306.
- [15] 贺福元,邓凯文,黄胜,等. 总量统计矩标准相似度数学模型的建立及应用研究[J]. 药学学报, 2013, 48(9): 1453-1458.
- [16] 贺福元,周宏灏,邓凯文,等. 指纹图谱的一种定性定量研究新方法:总量统计矩分析法[J]. 药学学报, 2008, 43(2): 195-201.
- [17] 刘惠,吴月峰,朱志飞,等. 基于分子印迹技术对金银花与山银花“异质等效”的研究[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(2): 1027-1035.
- [18] 周燕子,陈锋,王敏存,等. 基于超分子“印迹模板”的鱼腥草注射剂致敏原研究[J]. 中草药, 2022, 53(1): 154-161.
- [19] 李海英,贺琪琚,邓凯文,等. 基于超分子“气析”理论构建中药质量标志物的印迹性新评价体系[J]. 中草药, 2021, 52(16): 4771-4778.
- [20] 周燕子,王敏存,贺玉婷,等. 鱼腥草挥发油体外代谢通用客体“印迹模板”研究[J]. 中草药, 2021, 52(1): 75-81.
- [21] 贺福元,邓凯文,樊启猛,等. 基于中医药超分子“气析”理论破解中医药重大科学问题和工程技术难题[J]. 中草药, 2020, 51(20): 5381-5388.
- [22] 周振宇,余璇,刘虹,等. 载中药/天然抗肿瘤药物的超分子药物传递体系研究进展[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(7): 1611-1619.
- [23] 李文姣,肖美凤,李海英,等. 中药超分子“印迹模板”作用对成分簇动态性与稳态性变化规律的理论研究[J]. 中草药, 2023, 54(8): 2659-2667.
- [24] 贺琪琚,盛丹丹,陈泽,等. 基于分子连接性指数相似度探讨归肺和大肠经中药成分“印迹模板”的分布特征及实验验证[J]. 中草药, 2023, 54(11): 3622-3630.
- [25] 潘雪,樊启猛,余格,等. 基于超分子“印迹模板”特性的中药质量标志物研究模式的思考[J]. 中草药, 2019, 50(19): 4569-4575.
- [26] 李惟. 生物超分子体系[M]. 北京:化学工业出版社, 2003: 15-48.
- [27] 国晓莹,王雨伟,于晓,等. HPLC-DAD同时测定忍冬不同发育期花和叶片中11种活性成分含量[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(8): 2148-2157.
- [28] 胡乃华. 基于串联紫外/带电气溶胶检测和相似性分析建立生脉胶囊的色谱指纹图谱[J]. 天然产物研究与开发, 2022, 34(3): 426.
- [29] 杨东风,梁宗锁. 基于有效成分比例一致性的三维多组分中药质量评价研究——以丹参为例[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(11): 3118-3124.
- [30] 袁筱,吴月峰,李世雄,等. 基于总量统计矩分析法与分子连接性指数探讨枳实、枳壳“同源异效”的物质基础[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(3): 161-168.
- [31] 贺琪琚,盛丹丹,陈宇霞,等. 4味归肺经中药的黄酮成分簇“印迹模板”特征分析及其体外归经研究方法建立[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(9): 141-147.
- [32] 张伟龙,贺红,谯茹,等. 双黄连注射剂成分与类过敏靶点的网络关联性分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(19): 190-197.

[责任编辑 李嘉麟]