

· 中药工业 ·

制川乌《中华人民共和国药典》含量测定方法的改进[△]赵振霞¹, 段琼¹, 孔亚萍¹, 朱靖^{1,2}, 刘永利^{1*}

1. 河北省药品医疗器械检验研究院 河北省中药质量评价与标准研究重点实验室, 河北 石家庄 050227;

2. 河北医科大学, 河北 石家庄 050017

[摘要] **目的:** 改进《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》) 2020年版中制川乌含量测定方法, 进一步优化固相萃取技术, 建立同时测定制川乌中苯甲酰新乌头原碱、苯甲酰乌头原碱、苯甲酰次乌头原碱、新乌头碱、次乌头碱、乌头碱的高效液相色谱方法。**方法:** 采用强阳离子吸附树脂 MCX 固相萃取小柱对制川乌进行纯化, 制备供试品溶液; 使用 COSMOSIL C₁₈ 色谱柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm), 以甲醇、乙腈和 0.1% 磷酸水溶液为流动相梯度洗脱, 流速为 1.0 mL·min⁻¹, 柱温为 25 °C, 检测波长为 232 nm。**结果:** 6 个成分分别在各自范围内线性关系良好 ($r=0.9999$), 平均加样回收率分别为 101.8%、100.2%、100.8%、99.0%、99.7%、98.2%, RSD 分别为 0.9%、1.2%、0.9%、1.3%、1.5%、1.0%。**结论:** 改进了《中国药典》2020年版中制川乌含量测定的方法, 解决了样品前处理复杂、使用有毒有害试剂较多的问题。建立了同时测定制川乌 6 个生物碱成分含量的方法, 该方法准确、简便、快速、重复性好, 对不同仪器和不同色谱柱的适应性好, 可用于制川乌的质量控制。

[关键词] 制川乌; 乌头碱; 次乌头碱; 新乌头碱; 苯甲酰乌头原碱; 苯甲酰次乌头原碱; 苯甲酰新乌头原碱; 含量测定

[中图分类号] R282 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-4890(2023)01-0165-06

doi:10.13313/j.issn.1673-4890.20220804001

Improvement of Determination Method of Aconiti Radix Cocta in Chinese PharmacopoeiaZHAO Zhen-xia¹, DUAN Qiong¹, KONG Ya-ping¹, ZHU Jing^{1,2}, LIU Yong-li^{1*}

1. Hebei Institute for Drug and Medical Device Control, Hebei Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine

Quality Evaluation and Standard Research, Shijiazhuang 050227, China;

2. Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China

[Abstract] **Objective:** To improve the method of determination of Aconiti Radix Cocta in Chinese Pharmacopoeia (2020 edition), and further optimize the technology of solid-phase extraction, thereby establishing a new high-performance liquid chromatography (HPLC) for the simultaneous determination of benzoylmesaconine, benzoylaconine, benzoylhypaconine, mesaconitine, hypaconitine, and aconitine in Aconiti Radix Cocta. **Methods:** The test solution was purified by solid-phase extraction using a strong cationic adsorption resin MCX column. The analysis was performed on COSMOSIL C₁₈ column (250 mm×4.6 mm, 5 μm), with methanol-acetonitrile-0.1% phosphoric acid solution as the mobile phase in gradient elution, and the flow rate was 1.0 mL·min⁻¹. The column temperature was 25°C and the detection wavelength was 232 nm. **Results:** Six constituents showed good linear relationships in their respective ranges ($r=0.9999$), and the average recoveries were 101.8%, 100.2%, 100.8%, 99.0%, 99.7%, and 98.2% respectively. The relative standard deviation (RSD) were 0.9%, 1.2%, 0.9%, 1.3%, 1.5%, and 1.0%, respectively. **Conclusion:** This experiment has improved the method for determination of Aconiti Radix Cocta in Chinese Pharmacopoeia (2020 edition) and also solved the problems such as the complex pretreatment of samples and excessive use of toxic and harmful reagents. The improved method for simultaneous determination of 6 alkaloids is established in this study, which is simple, rapid, and highly accurate. This method has good reproducibility and good adaptability to different instruments and chromatographic columns, which can be used for the quality control of Aconiti Radix Cocta.

[△] [基金项目] 河北省市场监督管理局科研计划项目 (2021YJ01)

* [通信作者] 刘永利, 主任药师, 研究方向: 中药质量控制方法与质量评价; E-mail: liuyongli2008@126.com

[Keywords] Aconiti Radix Cocta; aconitine; hypaconitine; mesaconitine; benzoylaconine; benzoylhypaconine; benzoylmesaconine; content determination

川乌为毛茛科植物乌头 *Aconitum carmichaelii* Debx. 的干燥母根, 已有多年的临床应用历史, 是一类毒效双性的中药。制川乌为川乌经净制、润制、煮或蒸制、切片干燥后得到的炮制加工品, 其具有祛风除湿、温经止痛的功效, 用于治疗痹症, 如风湿、骨关节疼痛等症^[1-2]。现代药理学研究表明, 制川乌的作用主要体现在抗炎镇痛和免疫调节等方面, 其主要药效和毒性成分皆为生物碱类成分, 川乌采用各种炮制方法是因为其有效成分如新乌头碱(MA)、次乌头碱(HA)、乌头碱(AC)等双酯型生物碱有很强毒性, 需经炮制后转化为苯甲酰新乌头原碱(BMA)、苯甲酰乌头原碱(BAC)、苯甲酰次乌头原碱(BHA)等单酯型生物碱, 单酯型生物碱与双酯型生物碱药效相同但毒性降低, 常作为主要的药效成分应用于质量控制^[3-5]。

川乌收载于《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)2020年版, 自《中国药典》1977年版起制川乌项下开始收载AC的限量检查项, 从最初的薄层鉴别方法到后来的紫外检测, 再到现在的高效液相色谱法(HPLC), 控制指标也从单一的AC发展为现在的单酯型生物碱、双酯型生物碱。制川乌测定方法由最初的滴定法发展为现在的HPLC。生物碱成分的提取多以乙醚、三氯甲烷、乙酸乙酯为溶剂, 沸点较低, 易挥发, 导致测定结果不稳定, 不能准确检测中药中乌头类生物碱的含量^[6-7]。日常检验过程中发现《中国药典》2020年版制川乌含量测定方法中6个乌头类生物碱的分离度不佳, 测定时常有相邻峰和假阳性峰的干扰, 影响准确定量, 毒性较大的双酯型生物碱更是难以准确测定。本研究参考文献[8-12], 采用固相萃取结合液相色谱方法, 以BMA、BAC、BHA、MA、HA和AC作为指标成分, 建立了同时测定制川乌中6个生物碱类成分含量的方法, 为制川乌及其相关中成药的质量标准制定提供参考。

1 材料

1.1 仪器

e2695型高效液相色谱仪, 配备四元泵和二极阵列检测器(美国Waters公司); KQ-400KDE型超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司); XPE26型

百万分之一电子天平、XS105型十万分之一电子天平(瑞士Mettler-Toledo公司); QB型超纯水净化系统(美国Millipore公司)。

1.2 试药

乌头双酯型生物碱对照提取物(批号: 112029-201601, 供含量测定用, MA纯度: 31.7%、HA纯度: 30.0%、AC纯度: 31.8%)、BMA(批号: 111795-201604, 纯度: 94.0%)、BAC(批号: 111794-201705, 纯度: 99.1%)、BHA(批号: 111796-201906, 纯度: 97.2%)均购自中国食品药品检定研究院; 甲醇、乙腈均为色谱纯; 浓氨试液、盐酸均为分析纯; 水为超纯水。

3批制川乌样品(批号分别为ZCW-2021001、ZCW-2021002、ZCW-2021003)均购自药店, 经河北省药品医疗器械检验研究院段吉平主任药师鉴定均为毛茛科植物乌头 *Aconitum carmichaelii* Debx. 干燥母根的炮制加工品。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

COSMOSIL C₁₈色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm), 甲醇(A)-乙腈(B)-0.1%磷酸水溶液(C)为流动相梯度洗脱(0~10 min, 30%A、7%B、63%C; 10~50 min, 30%~45%A、7%B、63%~48%C); 柱温为25℃; 流速为1.0 mL·min⁻¹; 检测波长为232 nm; 进样量为15 μL。

2.2 溶液的制备

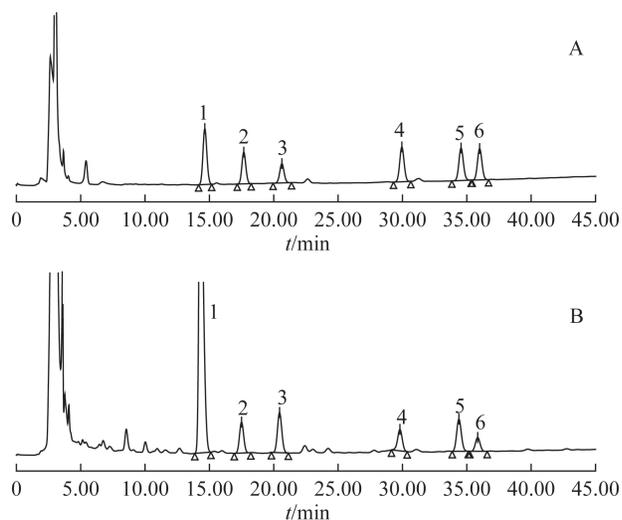
2.2.1 对照品溶液的制备 精密称取乌头双酯型生物碱对照提取物30.230 mg、BMA 30.014 mg、BAC 10.014 mg、BHA 10.003 mg置同一100 mL量瓶中, 加乙腈制成对照品储备液, 精密量取5 mL, 置于50 mL量瓶中, 加乙腈-浓氨试液(90:10)稀释至刻度, 摇匀, 即得。

2.2.2 供试品溶液的制备 取本品粉末(过三号筛)约0.5 g, 精密称定, 置具塞锥形瓶中, 精密加入0.2 mol·L⁻¹盐酸25 mL, 密塞, 称定质量, 超声处理(400 W, 40 kHz)30 min(水温40℃以下), 放冷, 再称定质量, 用0.2 mol·L⁻¹盐酸补足减失的质

量, 摇匀, $6000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 20 min (离心半径为 16 cm), 精密量取续滤液 15 mL 置于处理好的固相萃取柱 (以混合型阳离子交换反相吸附剂为填充剂的固相萃取柱, 500 mg, 6 mL, 用前依次用乙腈、水各 6 mL 洗脱), 依次以 $0.05 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸、乙腈各 10 mL 洗脱, 弃去洗脱液, 放置 5 min, 继续用乙腈-浓氨试液 (90:10) 5 mL 洗脱, 洗脱液收集于 5 mL 量瓶中, 并定容至刻度, 摇匀, 滤过, 取续滤液, 即得。

2.3 测定法

分别取混合对照品溶液、供试品溶液按 2.1 项色谱条件, 分别进样 15 μL 进行分析, 记录色谱图 (图 1)。供试品色谱图中, 分别显示与对照品 BMA、BAC、BHA、MA、HA 与 AC 保留时间一致的色谱峰, 待测成分色谱峰峰形良好, 与相邻峰分离度 > 1.5, 说明该方法可用于制川乌中乌头类生物碱成分的含量测定。



注: A. 混合对照品; B. 制川乌样品; 1. BMA; 2. BAC; 3. BHA; 4. MA; 5. HA; 6. AC。

图 1 混合对照品和制川乌的 HPLC 图

2.4 方法学考察

2.4.1 线性关系考察 用乙腈-浓氨试液 (90:10) 分别配制 BMA、BAC、BHA、MA、HA 与 AC 混合对照品储备液, 质量浓度分别为 485.14、108.32、105.18、91.81、86.89、92.10 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 精密吸取对照品储备液 1、2、5、10、50 mL, 分别置于 5 个 100 mL 量瓶中, 加乙腈-浓氨试液 (90:10) 定容至刻度, 摇匀, 即得系列质量浓度的混合对照品溶液。精密吸取上述系列对照品溶液及储备液各 15 μL , 分别注

入 HPLC 仪, 按 2.1 项的色谱条件测定, 以对照品进样量为横坐标 (X), 峰面积积分为纵坐标 (Y), 绘制标准曲线, BMA、BAC、BHA、MA、HA 与 AC 回归方程依次为 $Y=1415.3X-8145.2$ ($r=0.9999$)、 $Y=1265.8X-3585.3$ ($r=0.9999$)、 $Y=1301.5X-3455.3$ ($r=0.9999$)、 $Y=1345.4X-8115.3$ ($r=0.9999$)、 $Y=1398.5X-8363.7$ ($r=0.9999$)、 $Y=1315.9X-8133.4$ ($r=0.9999$), 线性范围依次为 72.771~7277.100、16.248~1624.800、15.777~1577.700、13.772~1377.200、13.033~1303.300、13.815~1381.500 ng, 表明各成分在各自线性范围内线性关系良好。

2.4.2 精密度试验 分别精密吸取混合对照品溶液 15 μL , 按 2.1 项色谱条件进样, 连续进样 6 次, 记录各成分峰面积积分值, 并计算 RSD, 结果 BMA、BAC、BHA、MA、HA 和 AC 的 RSD 分别为 0.7%、0.4%、0.5%、0.5%、0.2% 和 0.3%, 表明仪器精密度良好。

2.4.3 稳定性试验 精密吸取 2.2.2 项下供试品溶液各 15 μL , 分别于配制后 0、2、4、8、12、18、24 h 按 2.1 项色谱条件进样测定, 记录各成分峰面积积分值, 计算 RSD, 结果 BMA、BAC、BHA、MA、HA 和 AC 的 RSD 分别为 0.2%、0.4%、0.5%、0.7%、0.6%、0.7%, 表明制得的供试品溶液在 24 h 内稳定。

2.4.4 重复性试验 取制川乌样品粉碎 (过三号筛), 取约 0.25、0.50、0.75 g, 各取 3 份, 精密称定, 按 2.2.2 项下方法制备供试品溶液, 按 2.1 项的色谱条件进样测定, 记录各成分峰面积积分值, 计算含量及其 RSD。结果显示, BMA、BAC、BHA、MA、HA 和 AC 的平均质量分数分别为 1422.400 0、162.230 0、186.940 0、44.258 0、105.870 0、9.188 3 $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$, RSD 分别为 0.7%、1.5%、1.7%、1.6%、1.7%、1.7%, 表明该方法重复性良好。

2.4.5 加样回收率试验 取制川乌样品粉碎 (过三号筛), 精密称取 9 份, 每份约 0.25 g, 每 3 份为 1 组, 分别加入用 $0.2 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸配制的低、中、高 3 个质量浓度的混合对照品溶液 25 mL, 按 2.2.2 项下方法分别制备供试溶液。由于本方法中双酯型生物碱 (MA、HA、AC) 为限量成分, 样品中一般含量较低, 所以加入对照品的量以限度为依据进行折算。按 2.1 项下色谱条件进样测定, 计算回收率, 结果见表 1, 表明该方法回收率较好。

表1 制川乌中6个待测组分加样回收率试验结果

成分名称	取样量/g	样品中含量/ μg	对照品加入量/ μg	测得量/ μg	回收率/%	平均回收率/%	RSD/%
BMA	0.251 8	358.160 0	180.040	542.580	102.43	101.8	0.9
	0.251 3	357.450 0	180.040	540.440	101.64		
	0.253 5	360.580 0	180.040	546.120	103.05		
	0.253 6	360.720 0	360.080	729.710	102.47		
	0.253 9	361.150 0	360.080	728.050	101.89		
	0.252 8	359.580 0	360.080	721.580	100.53		
	0.251 1	357.160 0	540.120	906.050	101.62		
	0.251 2	357.310 0	540.120	906.250	101.63		
	0.250 4	356.170 0	540.120	899.930	100.67		
BAC	0.251 8	40.850 0	20.494	61.598	101.24	100.2	1.2
	0.251 3	40.768 0	20.494	61.324	100.30		
	0.253 5	41.125 0	20.494	61.631	100.06		
	0.253 6	41.141 0	40.988	82.734	101.48		
	0.253 9	41.190 0	40.988	82.545	100.90		
	0.252 8	41.012 0	40.988	82.014	100.03		
	0.251 1	40.736 0	61.482	102.780	100.91		
	0.251 2	40.752 0	61.482	101.010	98.01		
	0.250 4	40.622 0	61.482	101.520	99.05		
BHA	0.251 8	47.071 0	23.541	70.847	101.00	100.8	0.8
	0.251 3	46.978 0	23.541	70.738	100.93		
	0.253 5	47.389 0	23.541	70.942	100.05		
	0.253 6	47.408 0	47.082	95.182	101.47		
	0.253 9	47.464 0	47.082	95.436	101.89		
	0.252 8	47.258 0	47.082	94.448	100.23		
	0.251 1	46.941 0	70.623	118.160	100.84		
	0.251 2	46.959 0	70.623	117.210	99.47		
	0.250 4	46.810 0	70.623	118.150	101.02		
MA	0.251 8	11.144 0	17.213	28.116	98.60	99.0	1.3
	0.251 3	11.122 0	17.213	27.843	97.14		
	0.253 5	11.219 0	17.213	28.371	99.65		
	0.253 6	11.224 0	34.426	45.853	100.59		
	0.253 9	11.237 0	34.426	45.532	99.62		
	0.252 8	11.188 0	34.426	45.091	98.48		
	0.251 1	11.113 0	51.639	61.446	97.47		
	0.251 2	11.118 0	51.639	63.025	100.52		
	0.250 4	11.082 0	51.639	62.231	99.05		
HA	0.251 8	26.658 0	16.290	42.891	99.65	99.7	1.5
	0.251 3	26.605 0	16.290	43.051	100.96		
	0.253 5	26.838 0	16.290	43.032	99.41		
	0.253 6	26.849 0	32.580	59.552	100.38		
	0.253 9	26.880 0	32.580	59.768	100.95		
	0.252 8	26.764 0	32.580	58.979	98.88		
	0.251 1	26.584 0	48.870	73.816	96.65		
	0.251 2	26.595 0	48.870	76.058	101.21		
	0.250 4	26.510 0	48.870	75.011	99.24		
AC	0.251 8	2.313 6	17.267	19.558	99.87	98.2	1.0
	0.251 3	2.309 0	17.267	19.270	98.23		
	0.253 5	2.329 2	17.267	19.479	99.32		
	0.253 6	2.330 2	34.534	36.146	97.92		
	0.253 9	2.332 9	34.534	35.997	97.48		
	0.252 8	2.322 8	34.534	35.973	97.44		
	0.251 1	2.307 2	51.801	52.627	97.14		
	0.251 2	2.308 1	51.801	53.126	98.10		
	0.250 4	2.300 8	51.801	53.077	98.02		

2.5 样品测定

采用所建立的新方法与《中国药典》2020年版方法分别对收集到的3批制川乌样品进行6个生物碱成分的含量测定,结果见表2。

3 讨论

3.1 提取方法的选择

前处理方法选择在很大程度上会影响到分析方法的准确性与可靠性,中药及天然药物的传统前处理方法耗时较长,占用约1/2的样品分析时间,且复杂的前处理过程更容易带来误差。《中国药典》2020年版制川乌含量测定项下供试品溶液制备方法中,使用异丙醇-乙酸乙酯(1:1)混合溶液作为提取溶剂,在超声提取过程中该溶剂挥发较多,不太适宜作为提取溶剂,之后的减压至干、再溶解等步骤造成的累计误差较大,因此使用新型简单、高效、快速的样品前处理方法十分重要。固相萃取是由液固萃取和液相色谱技术相结合发展而来的一项样品前处理技术,用于待测组分的分离、纯化和富集,具有样品使用量少、分离快速、回收率高、纯化除杂效果明显、方法简便等优点^[13-15]。本研究采用固相萃取技术对提取液进行选择净化,结果表明方法简单、可操作性强,提取效率较高,可用于制川乌含量测定供试品溶液的制备。

3.2 流动相的选择及优化

《中国药典》2020年版制川乌含量测定项下HPLC采用的流动相为乙腈-四氢呋喃(25:15),其中四氢呋喃末端吸收严重,基线常难以保持平稳,且四氢呋喃易对仪器及色谱柱造成损伤^[16],所以在实验过程中笔者对流动相的组成进行了重新选择,考察了甲醇-0.1%磷酸水溶液、乙腈-0.1%磷酸水溶液、甲醇-乙腈-0.1%磷酸水溶液、乙腈-异丙醇4种

流动相体系对6个待测成分的分离效果,结果以甲醇-乙腈-0.1%磷酸水溶液为流动相梯度洗脱,各待测峰分离度好、检测过程中基线平稳、周围无杂质峰干扰、保留时间合理,确定为本研究的流动相。

3.3 2种方法含量测定结果的对比分析

从对2种方法含量测定结果的对比中可看出,新方法对6个成分的测定结果均明显高于《中国药典》2020年版中方法的测定结果,说明新方法不但具有简便、快速、分离度好等优点,还具有更高的提取率,可以达到更加准确对样品测定的目的,保证临床用药的安全有效。

3.4 制川乌《中国药典》2020年版含量测定标准改进的意义

制川乌作为1味毒性中药,其药用历史悠久且药用价值较高,但不同来源或不同产地的产品质量差异较大,炮制方法与时间不同都可能影响产品质量,给临床用药的安全性及有效性带来隐患,尤其作为毒性药味更应严格控制其质量,这就需要有可靠的分析方法,在保证测定结果准确的前提下,才能保证产品的质量。采用《中国药典》2020年版方法,测试了3种不同品牌色谱柱,明确《中国药典》2020年版含量测定方法存在问题,有必要对现有方法进行改进。另外,《中国药典》2020年版标准在供试品溶液制备与流动相配制过程中都使用了较多的毒性有机试剂,不符合绿色化学理念。绿色分析化学方法的开发旨在减少或消除对人体健康和环境有害的试剂或其他化学物质的使用,从而在不影响分析性能的情况下使分析过程更加高效和环保,将绿色分析方法纳入国家标准是实现绿色分析化学的重要手段^[17-18]。本研究建立的方法以不用或少用毒性试剂为核心,更符合现代分析技术的要求。

表2 2种方法测定的制川乌中6个成分质量分数

样品编号	方法	$\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$					
		BMA	BAC	BHA	MA	HA	AC
1	《中国药典》2020年版方法	854.3	99.6	112.9	36.7	78.1	7.4
	新方法	1 422.5	162.2	186.9	44.1	105.9	8.9
2	《中国药典》2020年版方法	701.5	156.3	63.9	15.4	24.8	5.1
	新方法	1 109.9	243.1	96.9	18.7	31.0	6.2
3	《中国药典》2020年版方法	753.5	112.4	85.4	35.8	65.4	7.2
	新方法	1 239.7	185.3	132.9	45.3	93.8	8.5

参考文献

- [1] 王瑞,王秋红. 川乌炮制历史沿革以及现代应用研究进展[J]. 中南药学,2021,19(5):915-920.
- [2] 李双,黎锐,曾勇,等. 川乌的化学成分和药理作用研究进展[J]. 中国中药杂志,2019,44(12):2433-2443.
- [3] 陈良妮,程雪梅,陈勇,等. 川乌药理作用、毒性、质量控制方法研究进展[J]. 中成药,2021,43(3):722-729.
- [4] 叶协滔,钟凌云,杨明,等. 不同炮制方法对川乌抗痛风性关节炎及心脏毒性作用的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(18):121-127.
- [5] 刘帅,李妍,李卫飞,等. 乌头类中药毒性及现代毒理学研究进展[J]. 中草药,2016,47(22):4095-4102.
- [6] 董运茁,王淳,宋志前,等. 黑顺片中6种酯型生物碱提取方法对比研究[J]. 药物分析杂志,2016,36(8):1495-1502.
- [7] 毕健丽,陈婷,金文芳,等. SPE-HPLC测定川乌炮制过程中6个乌头类生物碱动态变化及其毒性分析[J]. 药物分析杂志,2021,41(8):1389-1398.
- [8] DING J Y, LIU X X, XIONG D M, et al. Simultaneous determination of thirteen aminoalcohol-diterpenoid alkaloids in the lateral roots of *Aconitum carmichaeli* by solid-phase extraction-liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *Planta Med*, 2014, 80 (8/9) : 723-731.
- [9] 朱定姬,卢敏萍,黄克建,等. 在线固相萃取结合液相色谱-线性离子阱多级质谱法同时检测生物样品中7种乌头类生物碱[J]. 色谱,2016,34(3):249-257.
- [10] 霍彬科,黄安军. HPLC法测定强筋健骨丸中3种乌头原碱的含量[J]. 西北药学杂志,2019,34(4):483-486.
- [11] 黄志芳,易进海,陈东安,等. 制川乌HPLC特征图谱研究和6种酯型生物碱的含量测定[J]. 药物分析杂志,2011,31(2):217-221.
- [12] 庞小莲,刘吉成,林生,等. 超高效液相色谱串联质谱法同时测定走川骨刺酊中3种乌头类生物碱含量[J]. 中国药业,2021,30(2):59-62.
- [13] 刘世欣,陈良妮,程雪梅,等. 固相萃取辅助UPLC-MS/MS同时测定肾康宁胶囊中乌头类生物碱的含量[J]. 药物分析杂志,2022,42(2):302-311.
- [14] 荆文光,程显隆,郭晓晗,等. 中药及天然药物质量分析样品前处理技术研究进展[J]. 药物分析杂志,2021,41(9):1487-1504.
- [15] 段明慧,马晋芳,张陈,等. 中药活性成分样品前处理方法研究进展[J]. 中药材,2017,40(6):1495-1498.
- [16] 赫清雪. 含乌头类生物碱药物的质量分析与评价[D]. 济南:山东中医药大学,2013.
- [17] 鲁静,石上梅. 绿色分析化学与中药检测方法[J]. 药物分析杂志,2019,39(4):580-587.
- [18] 张秋菊,曹林波,王硕. 绿色分析化学在检验检测机构中的应用[J]. 中国卫生检验杂志,2019,29(21):2682-2685.

(收稿日期: 2022-08-04 编辑: 王笑辉)