

小儿柴桂退热颗粒的UPLC指纹图谱及聚类、主成分分析

林源*, 陈敏#(澳门科技大学中医药学院, 澳门 999078)

中图分类号 R284.1;R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)04-0474-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.04.11

摘要 目的:建立小儿柴桂退热颗粒的超高效液相色谱(UPLC)指纹图谱,并进行聚类分析与主成分分析。方法:采用UPLC法,色谱柱为Waters Acquity UPLC BEH C₁₈,流动相为甲醇-0.05%磷酸溶液(梯度洗脱),流速为0.5 mL/min,检测波长为260 nm,柱温为40 ℃,进样量为0.5 μL。以葛根素为参照,测定14批小儿柴桂退热颗粒样品的UPLC图谱,采用《中药色谱指纹图谱相似度评价系统》(2012版)对14批样品进行相似度评价,确定共有峰。采用SPSS 19.0软件进行聚类分析与主成分分析。结果:14批样品的UPLC图谱有15个共有峰,相似度均>0.90;经验证,14批样品UPLC图谱与对照指纹图谱具有较好的一致性。14批样品可聚为两大类。结论:所建指纹图谱可为小儿柴桂退热颗粒的质量评价提供参考。

关键词 小儿柴桂退热颗粒;超高效液相色谱;指纹图谱;聚类分析;主成分分析;质量控制

UPLC Fingerprint, Cluster and Principal Component Analysis of Xiao'er Chaigui Tuire Granules

LIN Yuan, CHEN Min (College of TCM, Macau University of Science and Technology, Macau 999078, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish UPLC fingerprint of Xiao'er chaigui tuire granules, and to conduct cluster analysis (CA) and principal component analysis (PCA). METHODS: UPLC method was adopted. The determination was performed on Waters Acquity UPLC BEH C₁₈ column with mobile phase consisted of methanol-0.05% formic acid solution (gradient elution) at the flow rate of 0.5 mL/min. The detection wavelength was 260 nm, the column temperature was 40 ℃, and sample size was 0.5 μL. Using puerarin as reference, UPLC fingerprints of 14 batches of Xiao'er chaigui tuire granules were determined. The similarity of 14 batches of samples was evaluated by using TCM Chromatographic Fingerprint Similarity Evaluation System (2012 edition), and common peak was identified. CA and PCA were conducted by using SPSS 19.0 software. RESULTS: There were 15 common peaks in UPLC chromatograms of 14 batches of samples. The similarity of UPLC fingerprints of 14 batches of samples was higher than 0.90, and UPLC fingerprint was in good agreement with control fingerprint. The 14 batches of samples could be clustered into 2 categories. CONCLUSIONS: Established fingerprint can provide reference for quality evaluation of Xiao'er chaigui tuire granules. **KEYWORDS** Xiao'er chaigui tuire granules; UPLC; Fingerprint; Cluster analysis; Principal component analysis; Quality control

小儿柴桂退热颗粒由柴胡、桂枝、葛根、黄芩、浮萍、白芍、蝉蜕等7味中药组合而成,具有发汗解表、清里退热之功效,常用于小儿外感发热,症见发热、头身痛、流涕、口渴、咽红、溲黄、便干等^[1]。临床上,该药经常联合利巴韦林、阿莫西林、头孢克肟等化学药治疗小儿上呼吸道感染、手足口病等^[2-4]。2015年版《中国药典》(一部)对小儿柴桂退热颗粒的质量控制仅规定了薄层色谱鉴别和葛根素含量测定,但其作为复方制剂,现行《中国药典》所采用的质量检测方法有较大局限性,难以全面地评价质量。指纹图谱技术是表征中药所含成分与其质量的一种有效方法,是目前中药及中药制剂质量控制的有效手段^[5-9]。超高效液相色谱法(UPLC)相比传统高效液相色谱法(HPLC),具有分析速度快、分离度好、灵敏度高特点,已广泛应用于食品、化妆品、药品分析等领域^[10-12]。因此,笔者采用UPLC法建立小儿柴桂退热颗粒指纹图谱,结合聚类分析与主成分分析,以期为其

质量控制及快速评价提供技术依据。

1 材料

1.1 仪器

Nexera UHPLC System 型超快速UPLC仪,包括SPD-M20A型光电二极管阵列检测器(日本Shimadzu公司);KQ-3200E型超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司);MILLI-Q型超纯水仪(德国Merck公司)。

1.2 药品与试剂

小儿柴桂退热颗粒(编号:S1~S14)均购自本地药店,其中编号S1~S7为贵州百灵企业集团制药股份有限公司产品,批号:20141144、20151016、20151221、20151225、20160624、20160922、20161112,规格:4 g/袋;编号S8~S14为葵花药业集团(襄阳)隆中有限公司产品,批号:150711、151017、151220、160718、160924、161009、161201,规格:5 g/袋;乙腈、磷酸为色谱纯,其余试剂均为分析纯;水为纯化水。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱:Waters Acquity UPLC BEH C₁₈(100 mm×3.0 mm, 1.7 μm);流动相:甲醇(A)-0.05%磷酸溶液

* 硕士研究生。研究方向:针灸治疗疑难病症。电话:853-65562485。E-mail:332423238@qq.com

通信作者:助理教授,硕士生导师。研究方向:经方结合针灸治疗疑难病症。电话:853-88972411。E-mail:mchen@must.edu.mo

(B), 梯度洗脱(其洗脱程序见表1);流速:0.5 mL/min;检测波长:260 nm;柱温:40 ℃;进样量:0.5 μL。

表1 梯度洗脱程序

Tab 1 Gradient elution procedure

时间, min	A, %	B, %
0.01	14	86
13	18	82
20	23	77
30	30	70
40	45	55

2.2 供试品溶液的制备

取样品适量,置于研钵中研成细粉,混匀,称取上述细粉1.0 g,置于50 mL具塞锥形瓶中,称定质量,加70%甲醇溶液50 mL,超声(功率:150 W,频率:40 kHz)提取30 min,放冷至室温,用70%甲醇溶液补足减失的质量,经0.22 μm微孔滤膜滤过,取续滤液,即得。

2.3 方法学考察

2.3.1 精密度试验 取“2.2”项下供试品溶液(编号:S1)适量,按“2.1”项下色谱条件连续进样6次测定,以葛根素峰的保留时间和峰面积为参照,记录各共有峰相对保留时间和相对峰面积。结果,15个共有峰相对保留时间和相对峰面积的RSD<2.0%(n=6),表明方法精密度良好。

2.3.2 稳定性试验 取“2.2”项下供试品溶液(编号:S1)适量,分别于室温下放置0、2、4、8、16、24 h时按“2.1”项下色谱条件进样测定,以葛根素峰的保留时间和峰面积为参照,记录各共有峰相对保留时间和相对峰面积。结果,15个共有峰相对保留时间和相对峰面积的RSD<2.0%(n=6),表明供试品溶液室温放置24 h内基本稳定。

2.3.3 重复性试验 精密称取样品(编号:S1)适量,按“2.2”项下方法制备供试品溶液,共6份,再按“2.1”项下色谱条件进样测定,以葛根素峰的保留时间和峰面积为参照,记录各共有峰相对保留时间和相对峰面积。结果,15个共有峰相对保留时间和相对峰面积的RSD<2.0%(n=6),表明本方法重复性良好。

2.4 UPLC 指纹图谱的生成与相似度、共有峰相关分析

2.4.1 指纹图谱的生成 取14批样品各适量,按“2.2”项下方法制备供试品溶液,再按“2.1”项下色谱条件进样测定,采用《中药色谱指纹图谱相似度评价系统》(2012版)对14批样品的UPLC图谱进行分析,得UPLC指纹图谱,详见图1、图2。

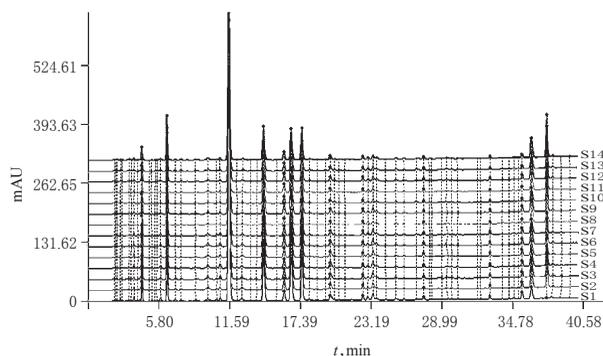


图1 14批样品UPLC叠加指纹图谱

Fig 1 UPLC superposed fingerprints of 14 batches of samples

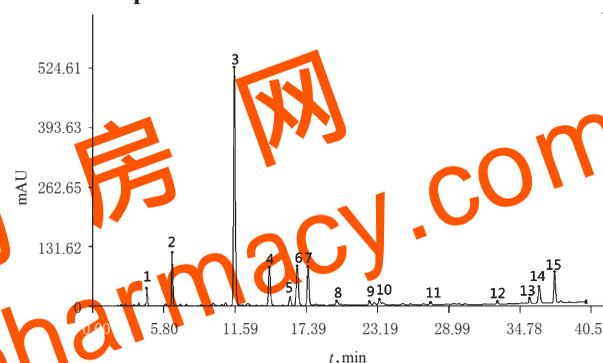


图2 样品UPLC对照指纹图谱

Fig 2 UPLC control fingerprint of sample

2.4.2 相似度分析 采用《中药色谱指纹图谱相似度评价系统》(2012版)对14批样品的UPLC图谱进行比较分析,详见表2。结果,14批样品UPLC图谱的相似度均>0.90,表明各样品间差异较小,质量稳定性良好。

表2 14批样品相似度评价结果

Tab 2 Results of similarity evaluation for 14 batches of samples

峰品	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	S11	S12	S13	S14
S1	1.000	0.994	0.994	0.992	0.998	0.994	0.998	0.983	0.991	0.980	0.982	0.987	0.981	0.983
S2	0.994	1.000	0.999	0.997	0.998	0.999	0.999	0.995	0.999	0.994	0.995	0.997	0.995	0.995
S3	0.994	0.999	1.000	0.997	0.998	0.999	0.998	0.995	0.999	0.995	0.995	0.998	0.995	0.996
S4	0.992	0.997	0.997	1.000	0.998	0.999	0.996	0.994	0.997	0.993	0.995	0.996	0.994	0.994
S5	0.998	0.998	0.998	0.998	1.000	0.999	0.999	0.992	0.996	0.989	0.991	0.994	0.990	0.991
S6	0.994	0.999	0.999	0.999	0.999	1.000	0.998	0.995	0.999	0.995	0.996	0.998	0.995	0.996
S7	0.998	0.999	0.998	0.996	0.999	0.998	1.000	0.991	0.997	0.989	0.990	0.994	0.990	0.991
S8	0.983	0.995	0.995	0.994	0.992	0.995	0.991	1.000	0.998	0.999	0.998	0.999	0.999	0.999
S9	0.991	0.999	0.999	0.997	0.996	0.999	0.997	0.998	1.000	0.997	0.998	0.999	0.998	0.998
S10	0.980	0.994	0.995	0.993	0.989	0.995	0.989	0.999	0.997	1.000	0.999	0.999	0.999	0.999
S11	0.982	0.995	0.995	0.995	0.991	0.996	0.990	0.998	0.998	0.999	1.000	0.999	0.999	0.999
S12	0.987	0.997	0.998	0.996	0.994	0.998	0.994	0.999	0.999	0.999	0.999	1.000	0.999	0.999
S13	0.981	0.995	0.995	0.994	0.990	0.995	0.990	0.999	0.998	0.999	0.999	0.999	1.000	0.999
S14	0.983	0.995	0.996	0.994	0.991	0.996	0.991	0.999	0.998	0.999	0.999	0.999	0.999	1.000
对照	0.993	0.999	0.999	0.998	0.998	0.999	0.998	0.997	0.999	0.997	0.997	0.999	0.997	0.998

2.4.3 共有峰相关数据分析 对图2进行分析,结果,共确定15个共有峰,其总面积占色谱峰总面积的87.85%,具有较大代表性。3号峰(葛根素)的色谱峰分离良好,

峰面积较大,在图谱中较稳定,因此确定3号峰为参照峰,计算其他峰相对于3号峰的相对保留时间和相对峰面积,详见表3、表4。

表3 14批样品UPLC图谱共有峰的相对保留时间

Tab 3 Relative retention time of common peaks in UPLC chromatograms from 14 batches of samples

峰号	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	S11	S12	S13	S14
1	0.383 4	0.384 1	0.383 9	0.384 0	0.383 6	0.383 4	0.383 0	0.382 5	0.383 2	0.383 6	0.383 0	0.384 1	0.384 8	0.382 8
2	0.561 4	0.561 5	0.561 6	0.562 2	0.561 3	0.561 1	0.560 9	0.561 1	0.561 2	0.561 3	0.561 0	0.562 0	0.562 3	0.560 7
3	1.000 0	1.000 0	1.000 0	1.000 0	1.000 0	1.000 0	1.000 0	1.000 0	1.000 0	1.000 0	1.000 0	1.000 0	1.000 0	1.000 0
4	1.247 1	1.248 2	1.248 3	1.246 6	1.247 5	1.247 6	1.248 0	1.246 1	1.247 4	1.247 0	1.247 6	1.246 1	1.246 2	1.246 8
5	1.392 3	1.393 5	1.393 5	1.391 2	1.393 4	1.393 1	1.393 8	1.390 2	1.392 9	1.392 8	1.393 0	1.390 5	1.391 2	1.392 2
6	1.443 5	1.443 1	1.444 0	1.440 6	1.443 8	1.443 6	1.444 6	1.440 3	1.443 5	1.444 8	1.444 0	1.441 9	1.444 5	1.445 6
7	1.519 1	1.519 1	1.520 4	1.515 9	1.520 1	1.519 6	1.520 7	1.515 6	1.519 5	1.520 8	1.519 7	1.516 9	1.519 2	1.520 6
8	1.721 3	1.720 1	1.722 0	1.715 4	1.721 9	1.721 3	1.723 0	1.715 6	1.721 4	1.723 9	1.721 9	1.719 1	1.723 7	1.725 5
9	1.951 9	1.950 1	1.953 1	1.944 7	1.952 0	1.952 2	1.954 3	1.944 4	1.951 9	1.956 3	1.952 7	1.948 6	1.954 5	1.957 1
10	2.023 1	2.021 1	2.023 6	2.015 1	2.022 5	2.023 1	2.025 4	2.015 3	2.023 0	2.027 7	2.024 0	2.020 4	2.027 0	2.029 4
11	2.383 1	2.380 9	2.382 8	2.372 0	2.380 3	2.384 4	2.386 0	2.374 1	2.383 1	2.389 5	2.383 7	2.379 6	2.387 9	2.390 8
12	2.854 0	2.849 9	2.852 7	2.838 9	2.846 6	2.854 8	2.858 6	2.841 2	2.853 9	2.863 1	2.855 3	2.851 1	2.863 0	2.866 2
13	3.081 9	3.075 4	3.079 8	3.064 6	3.072 7	3.081 0	3.085 7	3.067 2	3.081 0	3.092 0	3.083 1	3.079 5	3.094 2	3.097 8
14	3.149 4	3.142 5	3.146 8	3.131 5	3.140 2	3.148 3	3.153 1	3.134 7	3.148 4	3.159 4	3.150 3	3.146 7	3.162 4	3.166 3
15	3.257 8	3.246 5	3.253 6	3.237 9	3.246 7	3.254 3	3.261 0	3.241 5	3.255 5	3.268 3	3.258 3	3.254 9	3.271 5	3.275 7

表4 14批样品UPLC图谱共有峰的相对峰面积

Tab 4 Relative peak area of common peaks in UPLC chromatograms from 14 batches of samples

峰号	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	S11	S12	S13	S14
1	0.046 5	0.042 6	0.042 7	0.051 8	0.054 8	0.053 5	0.049 8	0.041 8	0.054 2	0.049 3	0.041 1	0.054 7	0.044 2	0.051 3
2	0.130 5	0.155 0	0.154 8	0.197 7	0.165 7	0.175 4	0.142 5	0.149 3	0.143 9	0.153 0	0.152 4	0.157 3	0.152 1	0.146 1
3	1.000 0	1.000 0	1.000 0	1.000 0	1.000 0	1.000 0	1.000 0	1.000 0	1.000 0	1.000 0	1.000 0	1.000 0	1.000 0	1.000 0
4	0.202 0	0.159 1	0.158 6	0.231 1	0.216 8	0.190 4	0.179 7	0.175 7	0.175 3	0.169 3	0.188 1	0.174 2	0.180 0	0.180 1
5	0.041 8	0.041 3	0.041 2	0.040 7	0.041 3	0.040 7	0.041 3	0.033 9	0.041 7	0.041 8	0.041 8	0.037 8	0.041 3	0.037 1
6	0.210 6	0.210 0	0.208 8	0.204 1	0.207 2	0.206 3	0.209 2	0.157 5	0.202 1	0.171 8	0.190 9	0.181 0	0.181 9	0.171 8
7	0.184 9	0.173 3	0.173 7	0.175 8	0.170 9	0.173 6	0.178 4	0.152 5	0.160 2	0.163 9	0.158 1	0.155 2	0.159 0	0.153 2
8	0.030 8	0.024 2	0.024 2	0.031 4	0.031 1	0.027 5	0.027 0	0.020 5	0.024 7	0.021 0	0.024 6	0.023 0	0.023 0	0.022 5
9	0.020 9	0.016 5	0.016 9	0.016 0	0.018 4	0.016 3	0.018 1	0.016 4	0.018 7	0.016 3	0.015 4	0.017 8	0.015 7	0.015 7
10	0.032 4	0.028 7	0.028 9	0.033 7	0.033 0	0.030 9	0.029 9	0.021 9	0.027 9	0.024 4	0.026 1	0.025 1	0.025 4	0.023 4
11	0.014 9	0.007 6	0.007 6	0.012 8	0.014 2	0.016 0	0.011 4	0.012 9	0.011 3	0.011 6	0.014 7	0.011 5	0.013 2	0.013 1
12	0.012 2	0.010 2	0.010 1	0.011 9	0.012 3	0.011 5	0.011 0	0.009 4	0.010 4	0.008 9	0.007 9	0.009 8	0.008 2	0.008 8
13	0.025 1	0.020 9	0.020 4	0.020 1	0.024 3	0.020 8	0.022 2	0.016 9	0.020 7	0.016 9	0.016 6	0.020 7	0.016 9	0.017 0
14	0.056 9	0.079 4	0.077 5	0.074 7	0.072 4	0.076 7	0.065 0	0.126 3	0.089 5	0.093 1	0.091 3	0.109 4	0.092 7	0.109 2
15	0.001 6	0.008 6	0.103 6	0.112 6	0.063 9	0.106 3	0.053 4	0.168 0	0.134 9	0.204 6	0.197 8	0.154 5	0.202 2	0.184 9

2.5 聚类分析与主成分分析

2.5.1 聚类分析 以各共有峰相对峰面积为变量,采用SPSS 19.0软件对样品进行系统聚类分析,采用组间平均数联结法,以欧氏距离平方为区间进行聚类,详见图3。由图3可见,14批样品可聚为两大类: S8、S10、S11、S13、S14为第1类; S1、S2、S3、S4、S5、S6、S7、S9、S12为第2类。第1类全部为葵花药业集团(襄阳)隆中有限公司产品;第2类除S9、S12外,均为贵州百灵企业集团制药股份有限公司产品,说明同一厂家产品质量具有较高的稳定性。

后的主成分因子载荷矩阵见表5。

2.5.2 样品共有峰主成分分析 以共有峰的峰面积为变量,将14批样品15个共有峰数据(14×15)标准化后导入SPSS 19.0软件进行因子分析。根据主成分特征值和贡献率,提取了2个主成分因子(A1、A2),其累计贡献率达87.806%。其中,A1特征值为11.188,贡献率为74.588%;A2特征值为1.983,贡献率为13.217%。旋转

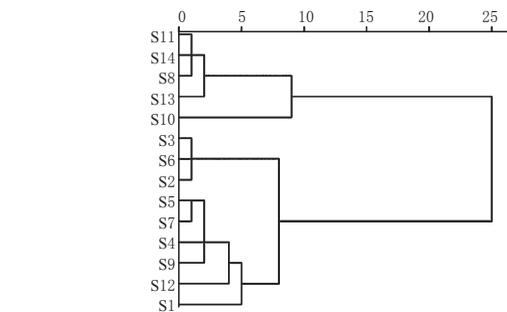


图3 聚类分析树状图

Fig 3 Dendrogram of cluster analysis

表5中每一个载荷量表示主成分与对应变量的相关系数,经计算得主成分的模型为: $F_1=0.264 6X_1+0.255 6X_2+0.282 2X_3+0.273 3X_4+0.282 5X_5+0.289 4X_6+0.292 1X_7+0.291 2X_8+0.278 3X_9+0.295 4X_{10}+0.121 1X_{11}+0.294 2X_{12}+0.290 6X_{13}+0.012 3X_{14}-0.161 7X_{15}$ 。 $F_2=0.125 7X_1+$

表5 旋转后的主成分因子载荷矩阵

Tab 5 Rotated principal composition factor loading matrix

峰号	主成分		峰号	主成分	
	1	2		1	2
1	0.885	0.177	9	0.931	-0.027
2	0.855	0.341	10	0.988	-0.044
3	0.944	0.289	11	0.405	-0.598
4	0.914	-0.124	12	0.984	-0.039
5	0.945	0.156	13	0.972	-0.063
6	0.968	0.123	14	0.041	0.863
7	0.977	0.062	15	-0.541	0.746
8	0.974	-0.161			

$0.242 2X_2+0.205 2X_3-0.088 1 X_4+0.110 8X_5+0.087 3X_6+0.044 0X_7-0.114 3X_8-0.019 2 X_9-0.031 2X_{10}-0.424 7X_{11}-0.027 7X_{12}-0.044 7X_{13}+0.612 8X_{14}+0.529 8X_{15}$ 。公式中 F_1 、 F_2 分别表示 2 个主成分, X_1 、 X_2 …… X_{15} 分别表示经标准化后的共有峰的相对峰面积。2 个主成分中, F_1 特征值最大, 所含信息最多, 而 $A1$ 中系数较大的为 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{12} 、 X_{13} , 表明共有峰 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、13 在小儿柴桂退热颗粒质量控制中起着较重要作用, 为重点控制成分。

3 讨论

本研究组考察流动相时, 选用了甲醇-0.05%磷酸溶液、甲醇-0.1%磷酸溶液、乙腈-0.05%磷酸溶液、乙腈-0.1%磷酸溶液进行梯度洗脱。结果表明, 以甲醇-0.05%磷酸溶液为流动相时, 各待测成分峰基本达到基线分离, 无明显拖尾现象。

进样分析后, 笔者在 210~400 nm 条件下进行供试品溶液全波长扫描, 对比不同波长下各成分的响应值。结果表明, 各色谱峰在 260 nm 波长附近响应值均较高, 各主要色谱峰响应值均较大, 且分离度良好。

研究过程中, 笔者比较了不同体积分数甲醇溶液 (100%、90%、70%、50%、30%) 和水提取的效果。结果, 以 70% 甲醇溶液提取时, 效果最好, 各待测成分提取率高, 提取液易于滤过。同时, 笔者比较了超声提取和加热回流提取两种提取方法的差异。结果, 超声提取相比加热回流的提取率略低, 但超声提取时间短、操作简便, 故采用超声提取法。

中药复方制剂通常由多种中药材组合而成, 所含化学成分较为复杂, 本研究前期采用 HPLC 法, 结果显示各主要色谱峰达到较好分离度的分析时间需要 90

min 左右。通过对比 HPLC 法与 UPLC 法发现, 在各主要色谱峰实现同等分离度条件下, UPLC 法可显著缩短分析时间, 提高工作效率, 并节省溶剂, 故采用 UPLC 法进行测定。

综上所述, 所建指纹图谱可为小儿柴桂退热颗粒的质量评价提供参考。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[S]. 2015 年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 547-548.
- [2] 霍先利. 小儿柴桂退热颗粒联合头孢克肟颗粒治疗儿童上呼吸道感染疾病临床疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(15): 148-149.
- [3] 李智永. 小儿柴桂退热颗粒联合小儿氨酚烷胺颗粒治疗儿童感冒发热疾病临床疗效观察[J]. 中国实用医药, 2016, 11(17): 207-208.
- [4] 朱祎宏. 小儿柴桂退热颗粒联合利巴韦林治疗小儿急性上呼吸道感染的临床疗效分析[J]. 儿科药学杂志, 2015, 21(2): 26-28.
- [5] 周建良, 齐炼文, 李萍. 色谱指纹图谱在中药质量控制中的应用[J]. 色谱, 2008, 26(2): 153-159.
- [6] 李小亭, 李瑞盈, 相海恩, 等. 基于 HPLC 指纹图谱及聚类分析对不同产地枸杞质量评价研究[J]. 现代食品科技, 2012, 28(9): 1251-1253.
- [7] 刘文杰, 孙志葵, 杜远, 等. 不同产地铁皮石斛主要化学成分及指纹图谱研究[J]. 北京中医药大学学报, 2013, 36(2): 117-120.
- [8] 汪悦, 邵青, 瞿海斌, 等. 丹红注射液多元指纹图谱及多成分定量分析研究[J]. 中草药, 2014, 45(4): 490-497.
- [9] 宋洁瑾, 陈涛, 李进. 丹芪偏瘫胶囊挥发性成分的 GC-MS 指纹图谱研究[J]. 中国药房, 2015, 26(33): 4716-4718.
- [10] 陈静, 郑荣, 季申, 等. 超高效液相色谱法同时测定化妆品中的 19 种喹诺酮类抗生素[J]. 分析化学, 2013, 41(6): 931-935.
- [11] 洪燕, 韩燕全, 夏伦祝, 等. 超高效液相色谱法同时测定不同产地苍耳子 9 种酚酸类成分的含量[J]. 中国药学杂志, 2013, 48(13): 1109-1112.
- [12] 肖立群, 张承聪, 张承明. 超高效液相色谱法测定食品中 5 种人工合成甜味剂[J]. 理化检验化学分册, 2012, 48(12): 1427-1429.

(收稿日期: 2017-05-09 修回日期: 2017-08-15)

(编辑: 张 静)