

十味益脾颗粒的质量标准提升研究[△]

张鑫^{1,2*}, 卢新义², 马久太^{2#}, 李百华², 韩东³, 杜疏炀², 陈英², 刘峰^{1,2,3} (1. 陕西国际商贸学院中药研究院, 西安 712046; 2. 陕西步长高新制药有限公司, 西安 710119; 3. 陕西中医药大学药学院, 西安 712046)

中图分类号 R284.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)18-2214-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.18.07

摘要 目的: 为提升十味益脾颗粒的质量标准提供参考。方法: 按2015年版《中国药典》(四部)通则相关方法, 采用显微鉴别法鉴别六神曲和鸡内金药材, 薄层色谱法(TLC)鉴别山楂和莱菔子药材, 高效液相色谱法(HPLC)测定莱菔子中芥子碱硫氰酸盐的含量。结果: 十味益脾颗粒中六神曲(种皮栅状细胞和种皮石细胞)和鸡内金(不规则碎块)的显微特征明显; 山楂、莱菔子药材与熊果酸、芥子碱硫氰酸盐对照品和莱菔子对照药材在相应位置处显相同的荧光斑点。芥子碱硫氰酸盐检测进样量的线性范围为23.27~9 574.42 ng($r=1.000 0$), 检测限为0.50 $\mu\text{g/mL}$ 、定量限为1.68 $\mu\text{g/mL}$; 精密性、重复性、中间精密性、稳定性(24 h)试验的RSD均小于1.5%, 平均回收率为99.40%~100.89%(RSD为0.18%~0.49%, $n=3$)。3批十味益脾颗粒中芥子碱硫氰酸盐的含量为0.086 4~0.220 6 mg/g, 平均值为0.168 4 mg/g。结论: 成功建立十味益脾颗粒中六神曲、鸡内金、山楂、莱菔子药材的鉴别方法和莱菔子中芥子碱硫氰酸盐的含量测定方法; 该品含莱菔子以芥子碱硫氰酸盐($\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NO}_5\cdot\text{SCN}$)计不得少于0.16 mg/g。

关键词 十味益脾颗粒; 山楂; 莱菔子; 熊果酸; 芥子碱硫氰酸盐; 显微鉴别; 薄层鉴别; 含量测定; 质量标准

Study on Improvement of Quality Standards of Shiwei Yipi Granules

ZHANG Xin^{1,2}, LU Xinyi², MA Jiutai², LI Baihua², HAN Dong³, DU Shuyang², CHEN Ying², LIU Feng^{1,2,3} (1. Institute of TCM, Shaanxi Institute of International Trade & Commerce, Xi'an 712046, China; 2. Shaanxi Buchang Gaoxin Pharmaceutical Co., Ltd., Xi'an 710119, China; 3. College of Pharmacy, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xi'an 712046, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for the improvement of quality standards of Shiwei yipi granules. METHODS: According to the general rules of 2015 edition of *Chinese Pharmacopoeia* (part IV), microscopic identification was used to identify *Massa Medicata Fermentata* and *Galli Gigerii Endothelium Corneum*; TLC method was used to qualitatively identify *Crataegi Fructus* and *Semen Raphani*; the content of sinapine thiocyanate in *Semen Raphani* was determined by HPLC. RESULTS: The microscopic characteristics were obvious for *Massa Medicata Fermentata* (palisade cells of testa and stone cells of testa) and *Galli Gigerii Endothelium Corneum* (irregular fragments). The same fluorescent spots of *Crataegi Fructus* and *Semen Raphani* were displayed at the same position of ursolic acid, sinapine thiocyanate control and *Semen Raphani* reference substance. The linear range of sinapine thiocyanate was 23.27-9 574.42 ng ($r=1.000 0$). The LOD and LOQ were of 0.50 $\mu\text{g/mL}$ and 1.68 $\mu\text{g/mL}$, respectively. RSDs of precision, repeatability, intermediate precision and stability tests (24 h) were all less than 1.5%. The average recoveries were 99.40%-100.89% (RSDs were 0.18%-0.49%, $n=3$). The contents of sinapine thiocyanate in 3 batches of Shiwei yipi granules were 0.086 4-0.220 6 mg/g, the average was 0.168 4 mg/g. CONCLUSIONS: The identification method of *Massa Medicata Fermentata*, *Galli Gigerii Endothelium Corneum*, *Crataegi Fructus* and *Semen Raphani* in Shiwei yipi granules as well as the method for content determination of sinapine thiocyanate in *Semen Raphani* are established successfully. The content of *Semen Raphani* in the Shiwei yipi granules is no less than 0.16 mg/g calculated by sinapine thiocyanate ($\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NO}_5\cdot\text{SCN}$).

KEYWORDS Shiwei yipi granules; *Crataegi Fructus*; *Semen Raphani*; Ursolic acid; Sinapine thiocyanate; Microscopic identification; TLC; Content determination; Quality standard

十味益脾颗粒是山东步长制药有限公司国家科技重大专项创制新药, 由山药、鸡内金、薏苡仁、莲子、茯苓、大枣、山楂、六神曲、麦芽和莱菔子组成^[1]。方中山

[△] 基金项目: 国家科技重大专项(重大新药创制)(No.2018ZX-09721003-009-020)

* 主管中药师, 硕士。研究方向: 中药制剂分析和质量标准。E-mail: awoshizx@126.com

通信作者: 主任药师。研究方向: 创新药研发。E-mail: 874744894@qq.com

楂、麦芽、鸡内金、六神曲均为消食要药, 其中山楂主消肉食并止泻痢^[2]; 麦芽主消米面、诸果食积, 且能升发脾胃之气^[3]; 鸡内金有消化石之功, 为消化瘀积之要药, 又善治脾胃之虚弱^[4]; 六神曲为行气调中消食开胃之佳品^[5], 上述四者同为君药, 其余山药、薏苡仁、莲子、茯苓、大枣、莱菔子等均为臣药, 诸药合用共奏补脾益气、健胃消食之功效^[1]。

目前, 按原国家食品药品监督管理局相关标准^[1], 十

味益脾颗粒中麦芽通过显微鉴别进行控制,山药、莲子通过薄层色谱(TLC)鉴别进行控制,山楂以熊果酸的含量进行控制。但由于上述质量控制标准过于简单,难以全面反映和控制十味益脾颗粒的质量。莱菔子作为十味益脾颗粒处方中的臣药,处方量为165/2 075 g,具有降气除胀、化痰消食的作用^[6-7],其主要含有芥子碱、莱菔素、芥酸等成分,其中芥子碱硫氰酸盐具有降压、消食除胀、润肠通便等作用,是莱菔子发挥药效的关键成分^[8-11]。鉴于此,本文在前期研究^[12-13]和现行质量标准的基础上,参考文献方法^[14-16],建立了十味益脾颗粒中六神曲和鸡内金药材的显微鉴别法,山楂和莱菔子药材的TLC鉴别法,莱菔子中芥子碱硫氰酸盐含量测定的高效液相色谱法(HPLC),旨在为十味益脾颗粒质量标准的提高和改进提供依据。

1 材料

1.1 仪器

1260型HPLC仪,包括Agilent Chemstation C.01.07 SR2 [255]色谱工作站(美国Agilent公司);e2695型HPLC仪(美国Waters公司);DM3000型生物显微镜(德国Leica公司);SK8200Hp型科导超声仪(上海五久自动化设备有限公司);ML204T型万分之一、XPE205型十万分之一电子分析天平(瑞士Mettler Toledo公司)。

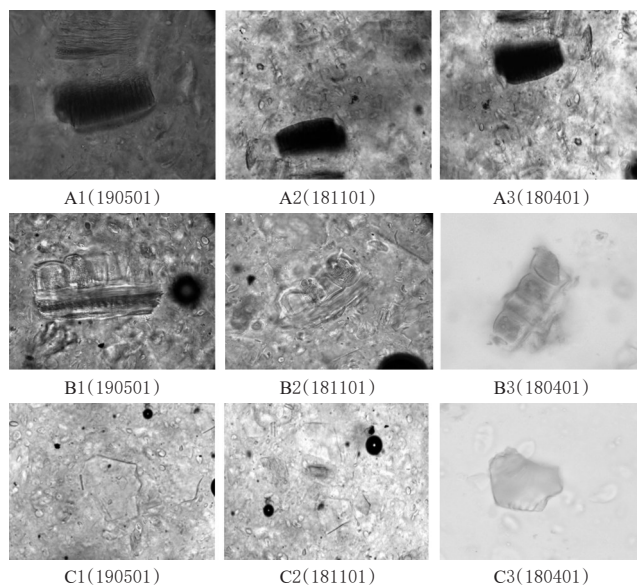
1.2 药品与试剂

十味益脾颗粒(山东步长制药有限公司,批号:190501、181101、180401,规格:每袋装5g);熊果酸对照品(批号:110742-200517,纯度:100%);莱菔子对照药材(批号:121074-201805,供鉴别使用);芥子碱硫氰酸盐对照品(批号:111702-201605,纯度:98.3%)均购自中国食品药品检定研究院;乙腈(美国Fisher公司,色谱纯);磷酸二氢钾(阿法埃莎天津化学有限公司);硅胶G薄层板(德国Merck公司、青岛海洋化工厂、烟台化学工业研究所);甲苯、乙酸乙酯、甲醇、环己烷、甲酸、硫酸、乙醇等(国药集团化学试剂上海有限公司)均为分析纯,水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 六神曲、鸡内金药材的显微鉴别

取3个批次的十味益脾颗粒,研成粉末,取少许置于载玻片上,使用水合氯醛进行透化,加稀甘油后装盖玻片,置于显微镜下观察,结果见图1。其中,图1A为六神曲中的种皮栅状细胞,胞腔内含淡红棕色物;图1B为六神曲中的种皮石细胞,数个相连或单个散在,呈类圆形、贝壳形、类多角形,纹孔甚密,二者可共同作为炒六神曲药材的专属性显微鉴别特征^[17]。图1C为鸡内金中不规则的无色或棕黄色碎块,其沟纹样可以作为鸡内金药材的专属性显微鉴别特征^[19]。



注:A1~A3为种皮栅状细胞(六神曲);B1~B3为种皮石细胞(六神曲);C1~C3为不规则碎块(鸡内金)

Note:A1-A3 are palisade cells of testa (Massa Medicata Fermentata);B1-B3 are stone cells of testa (Massa Medicata Fermentata);C1-C3 are irregular fragments (Galli Gigerii Endothelium Corneum)

图1 六神曲和鸡内金药材的显微鉴别图(×400)

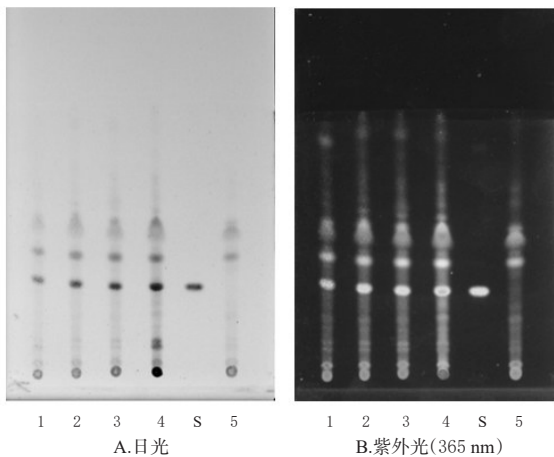
Fig 1 Microscopic identification maps of Massa Medicata Fermentata and Galli Gigerii Endothelium Corneum(×400)

2.2 山楂药材的TLC鉴别

取3个批次的十味益脾颗粒,研成粉末,各取15g,分别加入乙酸乙酯30mL,超声(功率:500W,频率:53kHz,下同)处理30min,滤过,滤液蒸干,残渣加甲醇1mL使溶解,作为供试品溶液。另取熊果酸对照品,加甲醇溶解稀释制成每1mL含熊果酸0.2mg的溶液。取处方量的1/10,按照十味益脾颗粒处方工艺制备模拟阳性样品和缺山楂药材的阴性样品,再按上述供试品溶液制备方法制成模拟阳性样品溶液和阴性样品溶液。按照2015年版《中国药典》(四部)中TLC法^[18],吸取上述溶液5~8μL,分别点于同一硅胶G薄层板上,以甲苯-乙酸乙酯-甲酸(20:4:0.5,V/V/V)为展开剂,展开,取出,晾干,喷洒10%硫酸乙醇试液,在105℃加热至斑点显色清晰,分别置于日光和紫外光灯(365nm)下检视。结果,供试品和模拟阳性样品在与熊果酸对照品相应位置处显相同的荧光斑点,且阴性样品无干扰,详见图2。

2.3 莱菔子药材的TLC鉴别

取3个批次的十味益脾颗粒,研成粉末,各取10g,分别加甲醇50mL,超声处理30min,滤过,滤液蒸干,残渣加水20mL使溶解,再用水饱和的正丁醇振摇萃取2次,每次20mL,合并正丁醇液,蒸干,残渣加甲醇1mL使溶解,作为供试品溶液。另取莱菔子对照药材1g,按上述供试品溶液制备方法制成对照药材溶液。再取芥



注:1~3为样品(依次为190501、181101、180401);4为模拟阳性样品;S为熊果酸对照品;5为阴性样品

Note:1-3 are samples (190501, 181101, 180401, respectively); 4 is simulated positive sample; S is ursolic acid control; 5 is negative sample

图2 山楂药材的薄层鉴别图

Fig 2 TLC chromatograms of Crataegi Fructus

子碱硫氰酸盐对照品,加甲醇溶解稀释制成每1 mL含1 mg的溶液,作为对照品溶液。取处方量的1/10,按照十味益脾颗粒处方工艺制备模拟阳性样品和缺莱菔子药材的阴性样品,按上述供试品溶液制备方法制成模拟阳性样品溶液和阴性样品溶液。按照2015年版《中国药典》(四部)中TLC法^[8],吸取上述溶液各3 μ L,分别点于同一硅胶G薄层板上,以乙酸乙酯-甲酸-水(10:2:3, V/V/V)的上层溶液为展开剂,展开,取出,晾干,置于紫外光灯(365 nm)下检视。结果,供试品和模拟阳性样品在与莱菔子对照药材和芥子碱硫氰酸盐对照品相应位置处显相同的荧光斑点,且阴性样品无干扰,详见图3。

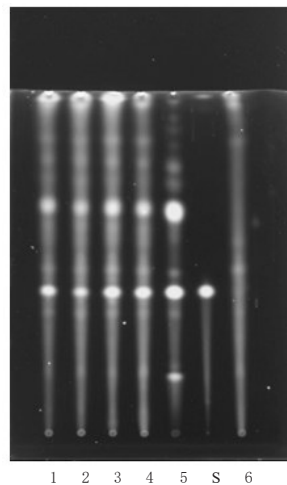
2.4 莱菔子药材中芥子碱硫氰酸盐的含量测定

2.4.1 色谱条件 色谱柱:Waters Xterra-RP C₁₈(250 mm \times 4.6 mm, 5 μ m);流动相:乙腈-0.08 mol/L磷酸二氢钾溶液(10:90, V/V);流速:1.0 mL/min;检测波长:326 nm,柱温:30 $^{\circ}$ C,进样量:10 μ L。

2.4.2 系列对照品溶液的制备 称取芥子碱硫氰酸盐对照品适量,精密称定,置于10 mL量瓶中,加流动相溶解并稀释至刻度,制成质量浓度分别为2.33、7.76、28.85、86.17、287.23、957.44 μ g/mL的系列对照品溶液。

2.4.3 供试品溶液的制备 取十味益脾颗粒,研成粉末,取约5 g,精密称定,置于具塞锥形瓶中,精密加入70%甲醇50 mL,称定质量,超声处理30 min,取出放凉,再次称定质量,用70%甲醇补足减失质量,摇匀,滤过,取续滤液用0.45 μ m滤膜滤过,即得供试品溶液。

2.4.4 阴性样品溶液的制备 取处方量的1/10,按照十味益脾颗粒处方工艺,制备缺莱菔子药材的阴性样品,再按照“2.4.3”项下方法制成阴性样品溶液。



注:1~3为样品(依次为190501、181101、180401);4为模拟阳性样品;5.莱菔子对照药材;S为芥子碱硫氰酸盐对照品;6为阴性样品

Note:1-3 are samples (190501, 181101, 180401, respectively); 4 is simulated positive sample; 5 is Semen Raphani reference substance; S is sinapine thiocyanate control; 6 is negative sample

图3 莱菔子药材的薄层鉴别图

Fig 3 TLC Chromatogram of Semen Raphani

2.4.5 专属性考察 分别取“2.4.2”“2.4.3”“2.4.4”项下对照品溶液(28.85 μ g/mL)、供试品溶液(批号:190501)和阴性样品溶液,按照“2.4.1”项下色谱条件进样测定,记录色谱图。结果,阴性样品对芥子碱硫氰酸盐的含量测定无干扰,理论板数按芥子碱硫氰酸盐峰计不低于8 000,详见图4。

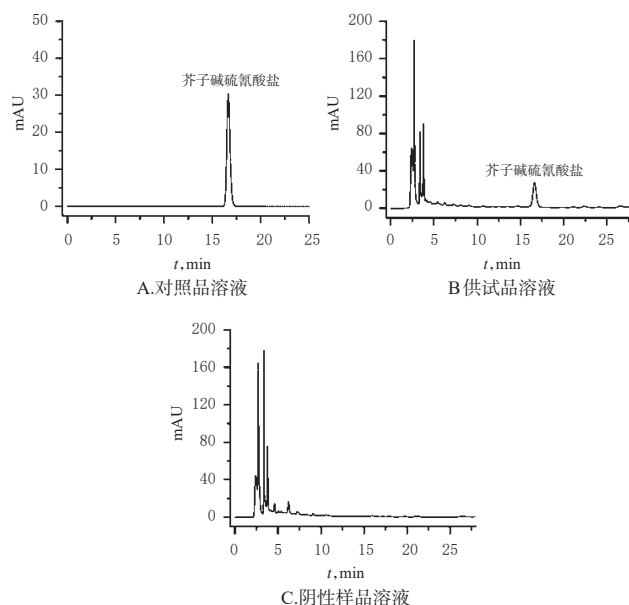


图4 高效液相色谱图

Fig 4 HPLC chromatograms

2.4.6 线性关系、检测限、定量限考察 精密吸取“2.4.2”项下的系列对照品溶液,按照“2.4.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。各样品平行进样2次。以峰面积的平均值为纵坐标(y)、进样量为横坐标(x, ng)进

行回归分析,得回归方程为 $y=3.296 2x+22.047$ ($r=1.000 0$)。结果显示,芥子碱硫氰酸盐检测进样量的线性范围为23.27~9 574.42 ng。以信噪比3:1得检测限为0.50 $\mu\text{g/mL}$,以信噪比10:1得定量限为1.68 $\mu\text{g/mL}$ 。

2.4.7 精密度试验 分别精密吸取质量浓度为28.85 $\mu\text{g/mL}$ 的对照品溶液,按照“2.4.1”项下色谱条件重复测定峰面积6次。结果,峰面积的RSD为0.24%($n=6$),表明仪器的精密度良好。

2.4.8 重复性试验 精密称取批号为190501的十味益脾颗粒5.0 g,共6份,按照“2.4.3”项下方法制成供试品溶液,再按照“2.4.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积并按标准曲线法计算含量。结果,芥子碱硫氰酸盐的平均含量为0.225 8 mg/g,RSD为0.29%($n=6$),表明该方法的重复性良好。

2.4.9 中间精密度试验 按“2.4.8”项下方法,由同一实验室的不同分析人员在不同时间分别制备十味益脾颗粒(批号:190501)供试品溶液6份,并按“2.4.1”项下色谱条件以不同仪器测定其中芥子碱硫氰酸盐的含量。结果,芥子碱硫氰酸盐的平均含量为0.221 2 mg/g,RSD为1.15%($n=6$),表明该方法的中间精密度良好。

2.4.10 稳定性试验 取“2.4.8”项下的供试品溶液(批号:190501),分别于室温下放置0、1、2、4、8、12、16、20、24 h时按照“2.4.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。结果,芥子碱硫氰酸盐峰面积的RSD为0.57%($n=9$),表明该溶液在24 h内稳定性良好。

2.4.11 加样回收率试验 精密称取批号为190501的十味益脾颗粒粉末2.5 g,共9份,置于具塞锥形瓶中,分别精密加入质量浓度为304.73 $\mu\text{g/mL}$ 的芥子碱硫氰酸盐对照品溶液1、2、3 mL,每个量3份,然后按照“2.4.3”项下方法制成供试品溶液,再按照“2.4.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积并计算加样回收率,结果见表1。

表1 加样回收率试验结果

Tab 1 Results of recovery tests

称样量/g	样品含量/ μg	加入量/ μg	测得值/ μg	回收率/%	平均回收率/%	RSD/%
2.502 9	565.2	304.7	871.2	100.43	100.89	0.41
2.502 3	565.0	304.7	872.6	100.95		
2.502 8	565.1	304.7	873.7	101.28		
2.502 4	565.0	609.5	1 174.2	99.95	99.40	0.49
2.502 1	565.0	609.5	1 168.4	99.00		
2.503 5	565.3	609.5	1 170.3	99.26		
2.503 8	565.4	914.2	1 478.0	99.82	99.63	0.18
2.503 7	565.3	914.2	1 475.7	99.58		
2.504 0	565.4	914.2	1 475.0	99.50		

2.4.12 系统耐用性考察 取“2.4.3”项下的供试品溶液(批号:190501),按“2.4.1”项下色谱条件进样测定,分别考察不同检测波长(324、326、328 nm)、不同流速(0.8、1.0、1.2 mL/min)、不同柱温(20、30、40 $^{\circ}\text{C}$)、不同色谱柱(Waters XTERRA[®] RP、Agilent Eclipse XDB、CAPCELL

PAK MG II、Shimadzu Shim-pack GIS和Welch Ultimate[®] XB-C₁₈)对芥子碱硫氰酸盐含量的影响。结果,芥子碱硫氰酸盐含量的RSD分别为0.92%、0.93%、1.05%、1.22%($n=3$ 或 $n=5$),表明该方法耐用性良好。

2.4.13 样品含量测定 取3个批次的十味益脾颗粒样品,按照“2.4.3”项下方法制成供试品溶液,每批平行制备2份,再按照“2.4.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积并按标准曲线法计算含量,结果见表2。3批样品中芥子碱硫氰酸盐的平均含量为0.168 4 mg/g。

表2 样品含量测定结果($n=2$)

Tab 2 Results of content determination of samples ($n=2$)

批号	含量/mg/g	SD,%
190501	0.220 6	2.15
181101	0.086 4	1.07
180401	0.198 1	1.10

3 讨论

3.1 显微鉴别的药材选择

在十味益脾颗粒的生产工艺中,有3味药材是经粉碎后入药,分别是麦芽、六神曲和鸡内金,现行标准^[1]中仅对麦芽药材进行了显微鉴别。显微鉴别是中药粉末的专属性鉴别方法,具有操作简单、专属性强的优点,常用于处方工艺中药材的粉末鉴别控制,同时也有助于研究者优化其生产工艺,因此笔者在现行质量标准的基础上增加了六神曲和鸡内金药材的显微鉴别,从而保证药品的质量。

3.2 TLC鉴别的药材选择

由于十味益脾颗粒的现行标准^[1]中仅有山药和莲子的TLC鉴别,同时除了方中对麦芽进行显微鉴别以外,其余药材均未有质量控制的方法,因此本课题组在前期的预试验中分别对茯苓、薏苡仁、山楂、鸡内金、大枣、莱菔子等药材进行了TLC鉴别考察。结果发现,茯苓、薏苡仁、大枣等药材的TLC鉴别阴性样品均有较大的干扰,且无法通过调整展开剂、显色剂和供试品的制备方法等予以排除,故未列入正文;本课题组只发现山楂、莱菔子药材的TLC鉴别具有专属性强、斑点显色清晰、分离良好的特点,故增加了山楂和莱菔子药材的TLC鉴别进行质量控制,从而完善十味益脾颗粒的质量标准。

3.3 色谱条件的选择

芥子碱硫氰酸盐是莱菔子药材中的主要活性成分,具有下气、降压和消食的作用,2015年版《中国药典》(一部)对其测定主要是采用苯基柱进行测定^[4]。由于苯基柱的适用范围较窄,且耐用性较差,因此选择通用的C₁₈柱进行分析测定具有更广泛的适用性。在色谱条件的选择时,本课题组分别对流动相的组成及比例进行了考察,曾采用乙腈-3%冰醋酸溶液(15:85, V/V)、甲醇-1%冰醋酸溶液(30:70, V/V)、乙腈-0.08 mol/L磷酸二氢钾

溶液(10:90, V/V)进行洗脱。结果发现,以乙腈-0.08 mol/L 磷酸二氢钾溶液(10:90, V/V)为流动相时,芥子碱硫氰酸盐的色谱峰峰形良好且对称,基线噪音小。同时,还采用正交法对提取溶剂(甲醇、70%甲醇、20%甲醇)、提取时间(20、30、40 min)及超声功率(150、250、500 W)进行筛选。结果发现,提取时间和超声功率对芥子碱硫氰酸盐的测定无显著影响,而提取溶剂影响较大;最终选择最优提取条件:75%甲醇作为提取溶剂、超声功率为500 W、提取时间为30 min。

3.4 芥子碱硫氰酸盐溶剂的选择

2015年版《中国药典》(一部)莱菔子项下中芥子碱硫氰酸盐对照品的溶剂为甲醇^[4]。但是本课题组在前期的预试验中发现,如果采用甲醇作为提取溶剂,芥子碱硫氰酸盐对照品会出现双色谱峰,且有干扰峰出现,推测可能是由于芥子碱硫氰酸盐存在两种形式,即芥子碱和硫氰酸盐形式;也可能是由于对照品溶剂的pH值不同所导致。因此,改用流动相溶解对照品,发现对照品色谱峰峰形改善,无拖尾,无干扰峰出现,因此本文采用流动相作为芥子碱硫氰酸盐对照品的稀释溶剂。

3.5 莱菔子药材验证

2015年版《中国药典》(一部)莱菔子药材中规定,按照干燥品计算,含芥子碱以芥子碱硫氰酸盐计,不得少于0.40%^[4]。取莱菔子药材按照本文所建立的方法进行测定,结果按干燥品计算,芥子碱硫氰酸盐的含量为0.4326%,结果符合《中国药典》规定。

3.6 限度确定

本研究结果表明,3批十味益脾颗粒中芥子碱硫氰酸盐的含量分别为0.2206、0.0864、0.1981 mg/g,平均含量为0.1684 mg/g。根据芥子碱硫氰酸盐转移率=成药中芥子碱硫氰酸盐的含量/(莱菔子中芥子碱硫氰酸盐的含量×莱菔子的处方量)×100%计算得芥子碱硫氰酸盐的转移率最低为25.12%,最高为64.14%,平均值为48.95%。为了保证药品质量,本研究暂将芥子碱硫氰酸盐的限度定为莱菔子最低含量×处方量×平均转移率=0.1556 mg/g;综合考虑,十味益脾颗粒含莱菔子以芥子碱硫氰酸盐(C₁₆H₂₄NO₅·SCN)计不得少于0.16 mg/g。由于本次研究样品量偏少,后期会进一步探索研究多批次样品的含量测定,从而保证限度制定的合理性。

综上所述,本研究成功建立了十味益脾颗粒中六神曲、鸡内金、山楂、莱菔子药材的鉴别方法和莱菔子中芥子碱硫氰酸盐的含量测定方法。该品含莱菔子以芥子碱硫氰酸盐(C₁₆H₂₄NO₅·SCN)计不得少于0.16 mg/g。

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理局.国家药品标准:YBZ00382008[S].2008-02-04.
- [2] 于蓓蓓,闫雪生,孙丹丹.山楂药理作用及其机制研究进展[J].中南药学,2015,13(7):79-82.
- [3] 李毅,杨敏,王颖,等.消食药三仙用法初探[J].华西医学,2010,25(8):1574-1576.
- [4] 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,2015:193,272,1096.
- [5] 唐莉.神曲消食口服液联合甘草锌颗粒治疗小儿厌食症的临床研究[J].现代药物与临床,2019,34(11):3310-3313.
- [6] 唐健元,张磊,彭成,等.莱菔子行气消食的机制研究[J].中国中西医结合消化杂志,2003,11(5):287-289.
- [7] 葛亚如,郭炜,董文亮,等.莱菔子降压机制研究与临床应用进展[C]//中华中医药学会第14次中医方剂学学术年会.北京:中华中医药学会,2014.
- [8] 张茜,周洪雷,李民,等.莱菔子化学成分研究[J].山东中医杂志,2018,37(8):684-687.
- [9] 马东.中药莱菔子的化学成分及药理作用研究进展[J].中国社区医师,2014,30(20):5-6.
- [10] 张茜,赵冉,周洪雷,等.莱菔子化学成分研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2018,20(4):137-140.
- [11] 王国青,赵云丽,王晶晶,等. HPLC法测定十味益脾颗粒中绿原酸和芥子碱硫氰酸盐的含量[J].沈阳药科大学学报,2012,29(4):280-283.
- [12] 王晓梅,张建,陈英,等.十味益脾颗粒矫味的模糊数学综合评价[J].世界中医药,2019,14(1):83-85,91.
- [13] 王晓梅,单娜,陈英,等.十味益脾颗粒矫味研究及处方研究[J].海峡药学,2018,30(2):1-3.
- [14] 田其学,陈玲珑,张艳.复方血脂片中山楂、麦芽与莱菔子的薄层色谱鉴别[J].湖南中医杂志,2016,32(6):179-181.
- [15] 刘起华,张萱,文谨.白芥子不同炮制品中芥子碱硫氰酸盐含量测定[J].中国中医药信息杂志,2007,14(11):46-47.
- [16] 蒋海强,丁臻,周洪雷.高效液相色谱测定莱菔子总碱中芥子碱硫氰酸盐含量[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(17):78-80.
- [17] 陕西省食品药品监督管理局.陕西省中药饮片标准:2册[S].2009年版.西安:陕西科学技术出版社,2009:135.
- [18] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:四部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:57.

(收稿日期:2020-06-30 修回日期:2020-08-03)

(编辑:邹丽娟)