

正交设计结合药效学试验 优选小儿肺咳口服液的提取工艺

李微¹, 罗先钦², 周文杰³, 吴统选³, 陈娇¹, 余姣¹, 裴太荣^{2*}, 杨荣平^{1,2*}
(1. 成都中医药大学药学院, 成都 611137; 2. 重庆市中药研究院, 重庆 400065;
3. 天圣制药集团股份有限公司, 重庆 400065)

[摘要] 目的: 优选小儿肺咳口服液的提取工艺, 为其工业化生产提供参考。方法: 通过镇咳、平喘、祛痰药效学试验优选小儿肺咳口服液的提取工艺路线。采用单因素试验考察加水量、浸泡时间、提取时间对干姜等药材中挥发油提取工艺的影响。以人参皂苷 Rb₁ 和橙皮苷含量、干膏得率为综合评价指标, 采用正交试验考察加醇量、提取时间、提取次数对小儿肺咳口服液醇提工艺的影响。结果: 最佳提取工艺路线为干姜等 6 味药材水蒸气蒸馏法提取挥发油, 其余人参等 16 味药材进行醇提。挥发油最佳提取工艺为加 8 倍量水浸泡 0.5 h, 蒸馏 8 h; 挥发油提取量 0.81 mL。最佳醇提工艺为加 8 倍量 75% 乙醇回流提取 3 次, 每次 2 h。人参皂苷类 Rb₁ 和橙皮苷提取量分别为 1.59, 2.84 mg·g⁻¹, 干膏得率 19.53%。结论: 优选的提取工艺稳定可行, 适用于小儿肺咳口服液的工业化生产。

[关键词] 人参皂苷 Rb₁; 橙皮苷; 挥发油; 镇咳试验; 祛痰试验; 平喘试验; 小儿肺咳口服液

[中图分类号] R283.6; R284.1; R284.2; R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)02-0028-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016020028

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20151210.1434.002.html>

[网络出版时间] 2015-12-10 14:34

Optimization of Extraction Process of Xiaoer Feike Oral Liquid by Combining with Orthogonal Design and Pharmacodynamic Test

LI Wei¹, LUO Xian-qin², ZHOU Wen-jie³, WU Tong-xuan³, CHEN Jiao¹,
YU Jiao¹, PEI Tai-rong^{2*}, YANG Rong-ping^{1,2*}

(1. College of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China;
2. Chongqing Academy of Chinese Materia Medica, Chongqing 400065, China;
3. Tiansheng Pharmaceutical Group Co. Ltd., Chongqing 400065, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize extraction process of Xiaoer Feike oral liquid and provide a reference for industrial production of this preparation. **Method:** Developing the antitussive, antiasthmatic and expectorant experiments, the best extraction method was optimized. Single factor tests was adopted to investigate effects of the amount of water, soaking time and extraction time on extraction process of volatile oil. With contents of ginsenoside Rb₁ and hesperidin, dry extract yield as comprehensive evaluation index, orthogonal design was adopted to predict ethanol process conditions by taking ethanol volume, extraction time and times as factors. **Result:** Optimum extraction process of volatile oil were as follows: adding 8 folds of water, extracting for 8 h after being soaked 0.5 h; yield of volatile oil was 0.81 mL. The best conditions for ethanol extraction process were extracting thrice with 8 times of 75% ethanol, 2 hours for per time. Extracting amounts of ginsenoside Rb₁ and

[收稿日期] 20150622(005)

[基金项目] 重庆市“121”科技支撑示范工程(cstc2014fazktjesf10009)

[第一作者] 李微, 在读硕士, 从事中药制剂新剂型与新技术研究, Tel:18716416327, E-mail:692312967@qq.com

[通讯作者] *裴太荣, 副主任中药师, 从事新药药理学研究, Tel:023-62923883, E-mail:8624996033@qq.com;

*杨荣平, 博士, 研究员, 从事中药制剂新剂型、新技术及其分析研究, Tel:023-89029056, E-mail:yangrp@cqacmm.com

hesperidin were 1.59, 2.84 mg·g⁻¹, dry extract rate was 19.53%. **Conclusion:** These optimized technologies are stable and reliable for industrial production of Xiaoer Feike oral liquid.

[**Key words**] ginsenoside Rb₁; hesperidin; volatile oil; antitussive test; expectorant test; antiasthmatic test; Xiaoer Feike oral liquid

小儿肺咳口服液由人参、干姜、款冬花、白术等 22 味中药材组成,是在继承 6 个名方(四君子汤、五味异功散、保元汤、泻白散、附子理中汤、黄芪鳖甲散)的基础上,结合 50 多年临床心得组合而成的经验方。目前临床剂型为颗粒剂,主要用于治疗小儿肺脾两虚所致的咳嗽、喘息、痰鸣。鉴于原工艺将人参、干姜等药材粉碎成细粉,制成颗粒,儿童吸收不完全,且服用不方便。为提高患者顺应性和药物的生物利用度,本实验拟将小儿肺咳颗粒二次开发为口服液。

该方组成药味虽多,但组合精密而不乱,符合中药复方之组成原则。方中君药人参补脾益肺、生津、安神^[1],人参皂苷类是其重要特征性成分且人参皂苷 Rb₁ 在药材中含量较高^[1-2];干姜等药材具有镇痛抗炎作用,挥发油是其有效成分^[3]。为筛选与原工艺药效相关的最佳提取工艺,同时结合实际生产,本实验通过小鼠氨水引咳、小鼠气管酚红排泄和豚鼠平喘药药效学实验初步确定提取工艺路线,以挥发油提取量为指标,通过单因素试验优化挥发油的提取工艺;以人参皂苷 Rb₁ 和橙皮苷含量、干膏得率为综合评价指标,采用正交试验优选人参等药材的醇提工艺,以保证小儿肺咳口服液的质量和疗效。

1 材料

Primaide 型高效液相色谱仪(日本日立公司), CP225D 型电子分析天平(德国赛多利斯公司), WH-2000 型超声波雾化器(粤华医疗器械厂有限公司), TU-1810 型紫外-可见分光光度计(北京普析通用仪器有限公司)。

人参等饮片由重庆奇仙中药材开发有限公司提供,经重庆市中药研究院秦松云研究员鉴定,均符合《中国药典》2010 年版的相关项下要求。人参皂苷 Rb₁ 和橙皮苷对照品(中国食品药品检定研究院,批号分别为 110704-201122, 110721-201115),磷酸可待因片(青海制药厂有限公司,批号 2000301),氨茶碱(湖南制药有限公司,批号 010201-6),甲醇、乙腈、磷酸为色谱纯,水为纯净水,其他试剂均为分析纯。

昆明种小鼠,体重 18~22 g,雌雄各半,由重庆市中药研究院实验动物中心提供,合格证号 SCXK

(渝)2014-0007。幼年豚鼠,雌雄各半,体重 200~250 g,由重庆市中药研究院实验动物中心提供,合格证号 SCXK(渝)2014-0012。

2 方法与结果

2.1 提取工艺路线的确定

2.1.1 提取工艺路线方案^[2-9] ①全方醇提法。按处方比例称取全方药材,加 10 倍量 75% 乙醇回流提取 2 次,每次 2 h,过滤,滤液合并,回收乙醇,浓缩成 1 g·mL⁻¹ 样品溶液,作为样品 1,备用。②全方水提法。按处方比例称取全方药材,加 10 倍量水提取 2 次,每次 2 h,过滤,滤液合并,浓缩成 1 g·mL⁻¹ 样品溶液,作为样品 2,备用。③水蒸气蒸馏法+水提法。按处方比例称取干姜等 6 味含有挥发油的药材,加 10 倍量水提取 1 次,水蒸气蒸馏 10 h,收集挥发油,水煎液过滤,另存备用;其余人参等 16 味药材加 10 倍量水提取 2 次,每次 2 h,滤液与上述水煎液合并,浓缩至适量,加入挥发油,制成 1 g·mL⁻¹ 样品溶液,作为样品 3,备用。④水蒸气蒸馏法+醇提法。按处方比例称取干姜等 6 味药材,加 10 倍量水提取 1 次,水蒸气蒸馏 10 h,收集挥发油,水煎液过滤,另存备用;其余人参等 16 味药材加 10 倍量 75% 乙醇提取 2 次,每次 2 h,回收乙醇,滤液与上述水煎液合并,浓缩至适量,加入挥发油,制成 1 g·mL⁻¹ 样品溶液,作为样品 4,备用。

2.1.2 小鼠氨水引咳试验^[10-13] 取小鼠 70 只,雌雄各半,随机分为空白组,阳性组(磷酸可待因),样品 1 组,样品 2 组,样品 3 组,样品 4 组,小儿肺咳颗粒组,每组 10 只,根据等效剂量的直接折算算法计算^[6],5 个样品组给药剂量均为 1.9 g·kg⁻¹,均灌胃给药,每天 1 次,连续 5 d,阳性组仅在第 5 天腹腔注射给药,给药剂量 0.007 g·kg⁻¹,空白组则给予等体积生理盐水。末次给药 0.5 h 后进行氨水引咳试验,即逐只将小鼠放入钟罩内后用超声波雾化器以恒定压力匀速将 17% 氨水喷入箱内,15 s 后立即取出,计算咳嗽潜伏期(从开始喷雾到引起小鼠第 1 次咳嗽的时间)分别为(47.46 ± 6.87), (98.34 ± 34.17), (66.63 ± 21.73), (57.34 ± 19.56), (75.92 ± 38.21), (88.92 ± 24.61), (87.43 ± 18.40) s;每 3 min 内咳嗽数(以小鼠腹肌收缩,张

大口并同时伴有咳嗽声为准)分别为(72.78 ± 15.54), (31.23 ± 16.09), (61.80 ± 14.03), (69.19 ± 13.27), (51.27 ± 15.82), (42.00 ± 19.82), (49.32 ± 14.73)次。说明磷酸可待因、小儿肺咳颗粒及 4 组样品均可对浓氨水诱导的小鼠咳嗽产生不同程度的抑制作用,延长咳嗽潜伏期。其中样品 4 组镇咳作用优于小儿肺咳颗粒组,与空白组相比有极显著性差异。

2.1.3 小鼠气管酚红排泄试验^[10-14] 精密称取酚红 0.5 mg,用 5% 碳酸氢钠溶解,配成 5 mg·L⁻¹ 酚红溶液,依次配成系列质量浓度的溶液,于 546 nm 处测定吸光度 A。以 A 对酚红溶液质量浓度进行线性回归,得回归方程 $Y = 5.395X + 0.143$ ($r = 0.9997$),线性范围 0 ~ 2.50 mg·L⁻¹。取小鼠 70 只,雌雄各半,按体重随机分成 7 组,分别为空白组,阳性组(氯化铵),样品 1 组,样品 2 组,样品 3 组,样品 4 组,小儿肺咳颗粒组,后五者给药剂量同 2.1.2 项,阳性组给药量 0.15 g·kg⁻¹,连续灌胃给药 7 d,末次给药前,禁食不禁水 8 ~ 12 h,给药 2 h 后,各组均腹腔注射 0.5% 酚红溶液 0.5 mL,0.5 h 后脱颈椎处死小鼠,剥离气管周围组织,剪下自甲骨下至气管分支处的一段气管,放入盛有生理盐水 2 mL 的试管中,加入 5% 碳酸氢钠溶液 0.1 mL,离心 30 min,取上清液,于 546 nm 处测定 A,计算酚红分泌量分别为(0.76 ± 0.06), (1.96 ± 0.51), (1.12 ± 0.17), (1.11 ± 0.17), (1.28 ± 0.33), (1.28 ± 0.40), (1.28 ± 0.43) mg·L⁻¹。与空白组比较,阳性组、样品 3 组、样品 4 组及小儿肺咳颗粒组小鼠气管酚红分泌量极显著增加,具有明显的祛痰作用。样品 3 组和 4 组与小儿肺咳颗粒组祛痰作用等效。

2.1.4 平喘试验^[10-14] 将豚鼠放入喷雾装置内,以 2% 氯化乙酰胆碱和 0.1% 磷酸组胺的等量混合液定量恒压(53.3 ~ 66.6 kPa)喷雾,每只豚鼠接受 25 s 后立即取出,记录豚鼠从接受喷雾开始到出现喘息性抽搐的潜伏期。引喘潜伏期 > 150 s 的舍弃。将合格豚鼠随机分为空白组,阳性组(氨茶碱),样品 1 组,样品 2 组,样品 3 组,样品 4 组,小儿肺咳颗粒组共 7 组,每组 6 只,根据等效剂量的直接折算法^[6]计算,后五者给药剂量均为 0.17 g·kg⁻¹,阳性组给药剂量 0.006 g·kg⁻¹,空白组则给予等体积生理盐水,均灌胃给药,连续 5 d,第 5 天给药 30 min 后以同样条件引喘并记录引喘潜伏期变化,见表 1。结果表明与空白组相比,阳性组、小儿肺咳颗粒组、样品 1 组、样品 3 组、样品 4 组均能延长引喘潜伏

期,有一定平喘作用;样品 2 组无统计学差异。样品 4 组平喘作用优于小儿肺咳颗粒组。

表 1 不同提取工艺小儿肺咳口服液对豚鼠引喘潜伏期的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 1 Antiasthmatic effect of Xiaoe Feike oral liquid with different extraction technology ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	用药前	用药后	差值
空白	-	60.00 ± 11.53	65.33 ± 15.18	5.33 ± 4.72
阳性	0.006	56.14 ± 8.42	92.71 ± 15.06	36.57 ± 6.64 ³⁾
样品 1	0.17	60.42 ± 9.71	71.30 ± 17.90	10.88 ± 8.19 ¹⁾
样品 2	0.17	60.84 ± 8.55	68.52 ± 14.61	7.68 ± 6.06
样品 3	0.17	58.27 ± 7.23	69.32 ± 10.34	11.05 ± 3.11 ¹⁾
样品 4	0.17	57.66 ± 2.02	76.33 ± 5.50	18.67 ± 3.48 ²⁾
小儿肺咳颗粒	0.17	61.87 ± 11.58	76.11 ± 12.02	14.24 ± 0.44 ²⁾

注:与空白组比较¹⁾P < 0.05, ²⁾P < 0.01, ³⁾P < 0.001。

经药效学试验研究发现,样品 4 组(水蒸气蒸馏法 + 醇提组)可延长由浓氨水诱导的小鼠咳嗽的潜伏期,明显延长磷酸组胺所致豚鼠哮喘的潜伏期,且优于小儿肺咳颗粒组,可明显增加小鼠排痰量。证明有很好的镇咳、祛痰、平喘作用。故选择方案④进一步优化提取工艺。

2.2 挥发油提取工艺优选

2.2.1 浸泡时间和提取时间考察 按处方比例称取干姜等 6 味药材,共 5 份,每份 113.0 g,置于挥发油提取装置中,各加入 10 倍量水,分别浸泡 0, 0.5, 1, 2, 3 h,根据《中国药典》2010 年版一部附录 X D 挥发油测定甲法提取挥发油,水蒸气蒸馏 10 h,记录每小时挥发油出油量。结果发现随着提取时间的延长,挥发油体积显著增多,但在蒸馏 8 h 后,挥发油体积并无明显变化,说明挥发油已被提取完全,故确定提取时间 8 h;浸泡时间对增加挥发油体积影响并不显著,但加快了挥发油的出油时间,结合生产实际,确定浸泡时间 0.5 h。

2.2.2 加水量考察 按处方比例称取干姜等药材 4 份,分别加 6, 8, 10, 12 倍量水浸泡 0.5 h,水蒸气蒸馏 8 h,记录每小时挥发油体积。结果显示加水量对挥发油的提取影响不大,结合实际生产,确定加水量 8 倍。

2.2.3 验证试验 按处方比例称取干姜等药材 3 份,加 8 倍量水浸泡 0.5 h,水蒸气蒸馏 8 h,结果挥发油提取量分别为 0.81, 0.80, 0.81 mL,说明该工艺稳定可行。

2.3 人参皂苷 Rb₁ 和橙皮苷的含量测定

2.3.1 色谱条件 Ultimate XB-C₁₈ 色谱柱

(4.6 mm × 250 mm, 5 μm), 人参皂苷 Rb₁ 和橙皮苷的流动相分别为乙腈(A)-水(B)梯度洗脱(0 ~ 10 min, 30% A; 10 ~ 15 min, 30% ~ 35% A; 15 ~ 25 min, 35% A)和乙腈(A)-0.1% 磷酸(B)梯度洗脱(0 ~ 10 min, 20% A; 10 ~ 20 min, 20% ~ 25% A), 检测波长分别为 203, 283 nm, 流速 1 mL·min⁻¹, 柱温 35 °C, 进样量 10 μL。见图 1。

2.3.2 对照品溶液的制备 精密称取人参皂苷 Rb₁ 和橙皮苷对照品适量, 加甲醇制成质量浓度分别为 0.988, 0.381 g·L⁻¹ 的对照品溶液。

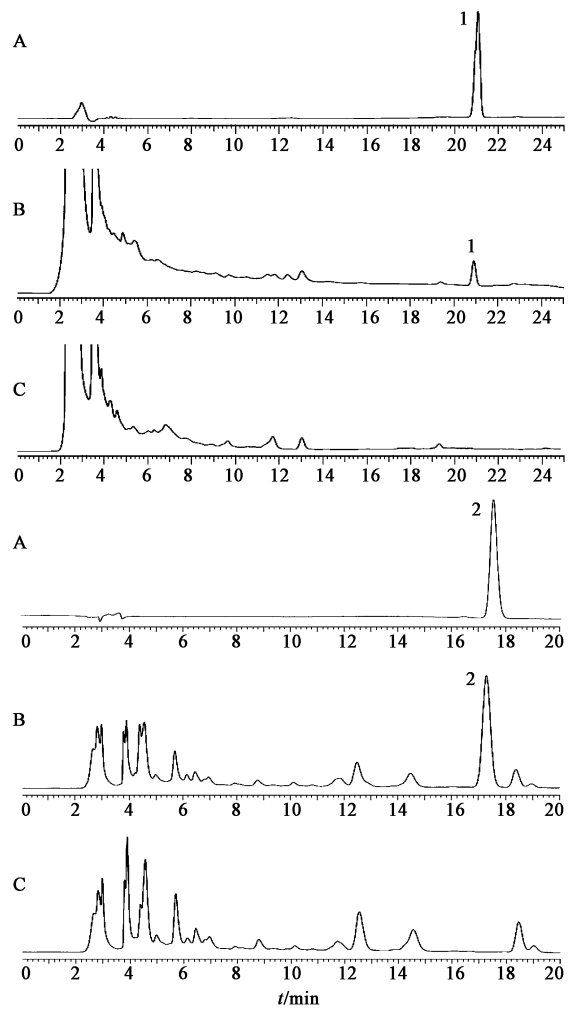
2.3.3 供试品溶液的制备 精密移取提取液 5 mL 置蒸发皿上, 水浴蒸干, 残渣加 50% 甲醇使溶解并转移至 5 mL 量瓶中, 加 50% 甲醇稀释至刻度, 摇匀, 滤过, 即得。

2.3.4 线性关系的考察 取 2.3.2 项下人参皂苷 Rb₁ 和橙皮苷对照品溶液适量, 分别稀释成系列质量浓度对照品溶液, 精密吸取上述对照品溶液各 10 μL, 按 2.3.1 项下色谱条件分析, 以峰面积为纵坐标, 质量浓度为横坐标, 得标准曲线分别为 $Y = 2429.2X + 9058.9$ ($r = 0.9999$), $Y = 19226X - 8660.9$ ($r = 0.9999$), 线性范围依次为 23.71 ~ 494.08, 7.47 ~ 149.43 mg·L⁻¹。

2.3.5 精密度试验 精密吸取同一对照品溶液 10 μL (人参皂苷 Rb₁ 和橙皮苷质量浓度分别为 59.29, 37.36 mg·L⁻¹), 按 2.3.1 项下色谱条件重复进样 6 次, 结果人参皂苷 Rb₁ 和橙皮苷峰面积的 RSD 分别为 0.1% 和 0.2%, 表明仪器精密度良好。

2.3.6 稳定性试验 精密吸取同一供试品溶液适量, 分别于制备后 0, 2, 4, 8, 12, 24 h 按 2.3.1 项下色谱条件测定, 结果人参皂苷 Rb₁ 和橙皮苷峰面积的 RSD 依次为 0.2% 和 0.4%, 表明供试品溶液在常温下放置 24 h 稳定。

2.4 醇提工艺优选 在预试验基础上, 选择加醇



A. 对照品; B. 供试品; C. 阴性样品; 1. 人参皂苷 Rb₁; 2. 橙皮苷

图 1 小儿肺咳口服液醇提液 HPLC

Fig. 1 HPLC of ethanol extract of Xiaoer Feike oral liquid

量、提取时间、提取次数为考察因素, 以人参皂苷 Rb₁ 和橙皮苷提取量、出膏率的综合评分为指标, 权重系数分别为 0.4, 0.4, 0.2。按处方比例称取人参等 16 味药材共 68.50 g, 平行 9 份, 按 L₉(3⁴) 正交表设计试验, 试验安排及结果见表 2, 方差分析见表 3。

表 2 小儿肺咳口服液提取工艺正交试验分析

Table 2 Orthogonal test analysis of extraction technology of Xiaoer Feike oral liquid

No.	A 加醇量 / 倍	B 提取时间 / h	C 提取次数 / 次	人参皂苷 Rb ₁ / mg·g ⁻¹	橙皮苷 / mg·g ⁻¹	干膏得率 / %	综合评分 / 分
1	6	1	1	0.34	1.41	10.82	36.87
2	6	2	2	0.93	2.22	16.42	66.99
3	6	3	3	1.65	3.21	19.57	100
4	8	1	2	0.62	1.80	14.68	52.46
5	8	2	3	1.58	2.81	19.53	93.28
6	8	3	1	0.60	1.72	13.89	50.17
7	10	1	3	1.04	2.32	18.29	72.81
8	10	2	1	0.77	1.90	12.83	55.45
9	10	3	2	1.36	2.51	17.73	82.37

表 3 综合评分方差分析

Table 3 Variance analysis of comprehensive score

方差来源	SS	MS	F	P
A	36.19	18.10	0.38	>0.05
B	901.09	450.55	9.52	>0.05
C	2 547.52	1 273.76	26.92	<0.05
D(误差)	94.62	47.31		

注: $F_{0.05}(2,2) = 19$ 。

由直观分析可知,各因素对提取效果影响主次为 $C > B > A$ 。方差分析结果显示因素 C 对醇提工艺有显著影响,因素 A, B 无显著性影响,选择最佳提取工艺为 $A_3B_3C_3$ 。综合考虑节省能源及提取完全等因素,提取溶剂用量不同水平间差异不大,另外,提取 3 h 与 2 h 相比,人参皂苷 Rb_1 和橙皮苷含量并无明显增多,且提取时间越长,次数越多,溶剂用量越大,对下步浓缩带来不便,故考察最佳提取工艺选择 $A_2B_2C_3$,即加 8 倍量 75% 乙醇提取 3 次,每次 2 h。

2.5 醇提工艺验证试验 为比较 2 个工艺($A_2B_2C_3$ 与 $A_3B_3C_3$)的提取效果,按处方比例称取各药材,各平行 3 份,结果工艺 $A_3B_3C_3$ 人参皂苷 Rb_1 提取量分别为 1.69, 1.74, 1.70 $mg \cdot g^{-1}$,橙皮苷提取量分别为 3.21, 3.18, 3.24 $mg \cdot g^{-1}$,干膏得率分别为 19.54%, 19.58%, 19.57%;工艺 $A_2B_2C_3$ 人参皂苷 Rb_1 提取量分别为 1.56, 1.61, 1.59 $mg \cdot g^{-1}$,橙皮苷提取量分别为 2.87, 2.84, 2.81 $mg \cdot g^{-1}$,干膏得率分别为 19.51%, 19.55%, 19.53%。说明工艺 $A_2B_2C_3$ 与 $A_3B_3C_3$ 提取效果无显著性差异,故确定最终工艺定为 $A_2B_2C_3$ 。

3 讨论

预试验探索色谱条件时,考虑同时测定人参皂苷 Rb_1 和橙皮苷的含量,结果发现 2 个指标成分分离效果不好,且含量差异较大,故分别测定。在 2010 年版《中国药典》^[1] 收录的色谱条件中,人参皂苷 Rb_1 含量的测定以乙腈-水为流动相进行梯度洗脱,本文采用此色谱条件测定时,发现人参皂苷 Rb_1 易受其他成分干扰,峰形不对称,严重拖尾,通过改变流动相比例,改用 2.3.1 项下色谱条件测定,结果峰形良好、分离度得到改善。

在醇提工艺供试品溶液制备预试验中,将浓缩液 5 mL 直接蒸干,加甲醇溶解并定容至 5 mL,结果发现由于药液中含有较多的多糖类等水溶性成分,甲醇对其溶解不完全,量瓶里有较多沉淀物,影响了供试液体积的准确性。后改为 2.3.3 项下方法制备,提取物能较好地溶解在 50% 甲醇中,这样既克服了提取物对检测成分的包裹,也能准确地定量供

试液的体积。

小儿肺咳口服液处方中药材繁多,化学成分复杂,有效物质基础不明确,根据处方的功能、主治,通过查阅文献资料,对方中药材所含有效成分及药理作用进行综合分析,紧密结合生产可行性和生产成本,设计出适宜的提取工艺路线。本方临床疗效确切,以药效确定提取工艺,再结合单因素试验和正交试验进行优化,使提取工艺更趋科学、合理,达到与原工艺等效甚至优效的作用,为小儿肺咳口服液的工业生产及深入研制提供理论依据。

[参考文献]

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 8.
- [2] 黎阳, 张铁军, 刘素香, 等. 人参化学成分和药理研究进展[J]. 中草药, 2009, 40(1): 164-166.
- [3] 薛丹丹, 张科卫, 钱璁. 干姜、姜皮和姜炭的 HPLC 指纹图谱比较[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(5): 57-60.
- [4] 王耀文, 孟宪生, 包永睿, 等. 人参提取工艺的优化及其有效成分与药理学相关性分析[J]. 中成药, 2012, 34(11): 2240-2242.
- [5] 李计萍, 王跃生, 马华, 等. 干姜与生姜主要化学成分的比较研究[J]. 中国中药杂志, 2001, 26(11): 748-751.
- [6] 黄小千, 牟洁, 朱莹, 等. 白术挥发油提取工艺的优化及其化学成分研究[J]. 山东中医药大学学报, 2013, 37(4): 339-342.
- [7] 杨娥, 钟艳梅, 冯毅凡. 白术化学成分和药理作用的研究进展[J]. 广东药学院学报, 2012, 28(2): 218-221.
- [8] 刘可越, 张铁军, 高文远, 等. 款冬花的化学成分及药理活性研究进展[J]. 中国中药杂志, 2006, 31(22): 1837-1841.
- [9] 凌珊, 易炳学, 袁千锋, 等. 生品和蜜炙款冬花不同提取物的镇咳祛痰作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(11): 187-190.
- [10] 陈奇. 中药药理实验方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 136, 627, 630.
- [11] 李仪奎. 中药药理研究方法学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2006: 424, 433, 435.
- [12] 徐叔云, 卞如谦, 陈修. 药理实验方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 203, 1360.
- [13] 匡森, 杨巧丽, 王林林, 等. 蒿蓝感冒颗粒抗炎、镇痛、镇咳及解热作用研究[J]. 中药药理与临床, 2013, 29(6): 144-147.
- [14] 王丹, 向阳, 常军民. 天山花楸平喘胶囊镇咳、祛痰、平喘、抗炎及免疫作用研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(23): 262-265.

[责任编辑 刘德文]