

· 药剂与炮制 ·

基于谱动学研究金(山)银花的生物等效性

贺红, 杨姣, 胡超, 周逸群, 唐宇, 周晋, 贺福元*

(湖南中医药大学药学院, 中药药性与药效国家中医药管理局重点实验室, 现代中药制剂制备技术与评价实验室, 中医药超分子机理与数理特征化实验室, 长沙 410208)

[摘要] **目的:**运用中药谱动学研究方法对金银花、山银花的生物等效规律进行探索求证。**方法:**通过口服给药的方式,对3组SD大鼠分别给予金银花提取液、山银花提取液和水2 mL,分别于给药后0.25,0.5,1,1.5,2,3,4,6,8,12,24 h后取血,通过HPLC测定血样中药物的代谢指纹图谱,运用谱动学公式计算药物动力学参数与谱动学参数。**结果:**金银花谱动学总量零阶矩、整体药物代谢一阶矩、整体药物代谢二阶矩、指纹图谱特征峰总量一阶矩和指纹图谱特征峰总量二阶矩参数分别为1 621.014 $\mu\text{g}\cdot\text{min}\cdot\text{L}^{-1}$,12.632 min,34.717 min^2 ,16.088 min和16.626 min^2 ;山银花谱动学这些参数分别为1 769.339 $\mu\text{g}\cdot\text{min}\cdot\text{L}^{-1}$,13.308 min,38.929 min^2 ,16.569 min和17.391 min^2 ,两组数据经SPSS 17.0软件配对 t 检验,双侧 $P=0.352$,说明两者的谱动学参数不具有统计学差异。**结论:**金(山)银花血药浓度随时间的变化规律基本上同步,金银花、山银花在体内代谢效应相同。

[关键词] 金银花; 山银花; 中药谱动学; 指纹图谱; 生物等效性

[中图分类号] R283.6;R284.1;R945;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)16-0001-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016160001

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160628.1129.002.html>

[网络出版时间] 2016-06-28 11:29

Bioequiavailability Research Between Lonicerae Japonicae Flos and Lonicerae Flos Based on Chromatokinetics

HE Hong, YANG Jiao, HU Chao, ZHOU Yi-qun, TANG Yu, ZHOU Jin, HE Fu-yuan*

(Laboratory of Supramolecular Mechanism and Mathematic-physics Characterization of Traditional Chinese Medicine (TCM), Laboratory of Pharmaceutical Preparation Technology and Evaluation of Modern Chinese Materia Medica, Key Laboratory of Chinese Materia Medica Property and Pharmacodynamic, State Administration of TCM, School of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China)

[Abstract] **Objective:** To explore and confirm the bioequiavailability between Lonicerae Japonicae Flos and Lonicerae Flos, and provide a new solution for the dispute between them. **Method:** Three groups of rats were treated with 2 mL of Lonicerae Japonicae Flos extract, Lonicerae Flos extract and ultrapure water by oral administration, respectively. Blood taking time points were 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24 h, then determined by HPLC and calculated pharmacokinetic parameters and spectral parameters by chromatokinetics formula. **Result:** Total amount of zero-order moment, the first and second-order moment of overall drug metabolism, the first and second-order moment of total amount of fingerprint characteristic peaks of Lonicerae

[收稿日期] 20151012(009)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81270055,81573691);湖南省自然科学基金项目(2015JJ2111);湖南中医药大学研究生创新课题(2015CX18)

[第一作者] 贺红,在读硕士,从事药剂学研究,Tel:18774804147,E-mail:164403794@qq.com

[通讯作者] *贺福元,教授,从事中药药理学、中药药剂学、中医药超分子与数理特征化的研究,E-mail:pharmsharking@tom.com

Japonicae Flos were 1 621. 014 $\mu\text{g}\cdot\text{min}\cdot\text{L}^{-1}$, 12. 632 min, 34. 717 min^2 , 16. 088 min and 16. 626 min^2 ; these parameters of Lonicerae Flos were 1 769. 339 $\mu\text{g}\cdot\text{min}\cdot\text{L}^{-1}$, 13. 308 min, 38. 929 min^2 , 16. 569 min and 17. 391 min^2 , respectively. These parameters between Lonicerae Japonicae Flos and Lonicerae Flos had no significant difference. **Conclusion:** Plasma concentration of Lonicerae Japonicae Flos and Lonicerae Flos can keep pace with the time, they have the same *in vivo* metabolic effects.

[Key words] Lonicerae Japonicae Flos; Lonicerae Flos; chromatokinetics of Chinese materia medica; fingerprint; bioequiavailability

金(山)银花两者原同属金银花,在我国药用历史悠久,南朝时期陶弘景的《名医别录》云:“处处有之,藤生,凌冬不凋,故名忍冬”是忍冬的最早用药记载^[1];南宋时期《履巉岩本草》中“鹭鸳藤,性温无毒,治筋骨疼痛,名金银花”则为“金银花”一名的最早出处^[2]。1963 年版《中国药典》首次收录金银花,规定金银花原植物仅为忍冬科植物忍冬 *Lonicera japonica*。1977 年版《中国药典》在金银花标准中增添华南忍冬 *L. confusa*, 红腺忍冬 *L. hypoglauca* 和毛花柱忍冬 *L. dasystyla* 共 3 个品种来源。其药材品种多基源的局面一直持续了 28 年;2005 年后,《中国药典》将灰毡毛忍冬 *L. macranthoides*, 华南忍冬、红腺忍冬和黄褐毛忍冬 *L. fulvotomentosa* 作为山银花并与金银花分别列入^[3]。由于 2005 年版《中国药典》将南方金银花更名山银花,山银花普遍产生滞销,损失较为严重^[4]。与此同时,金(山)银花该不该合用引起了广泛的争议,归根结底是对中药异质等效规律的求证,即不同物质作用相同的规律。《中国药典》将两者分列归于金银花与山银花产地、外观、成分结构及含量不一,然而两者在中药药性、功效主治、用法用量上却描述一致。在中药入药史上,一药多种,一种多药的现象较为常见,但到底能否合应该由临床等效情况确定。本实验通过谱动力学研究方法,对金银花和山银花的体内代谢成分群进行 HPLC 指纹图谱分析与相应参数比较,考察二者的生物等效性,为解决金银花和山银花的争议提供参考。

1 材料

2695 型高效液相色谱仪(美国 Waters 公司), TGL-20 型低温高速离心机(长沙英泰仪器有限公司), YP-B10001 型电子天平(上海光正医疗仪器有限公司), DFY-400 型摇摆式高速中药粉碎机(温岭市林大机械有限公司), DZF-6050 型真空干燥箱(上海精宏实验设备有限公司)。金银花(*Lonicera japonica*, 产地山东,批号 140601,委托本校第一附属医院药剂科定点采购),山银花(灰毡毛忍冬 *L. macranthoides*, 产地湖南邵阳,批号 20150127,购于

邵东县廉桥中药材专业市场宽华药材栈),均由本校药学院中药鉴定教研室石继连副教授按《中国药典》2015 年版(一部)^[5]有关项下进行鉴别,均符合规定;水为自制超纯水,乙腈为色谱纯,其余试剂为分析纯。

SD 雄性大鼠 24 只,体重 220 ~ 250 g,购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司,合格证号 SCXK(湘)2011-0003。

2 方法与结果

2.1 试验原理 谱动力学是将中药指纹图谱与药物动力学进行关联,可用于研究金银花与山银花有效成分群时量关系^[6-8]。由指纹图谱响应曲线与药物动力学代谢曲线的乘积的代数和构成中药多成分谱动力学二维变量的曲线函数。

$$R = \sum_{i=1}^n \frac{k_i}{\sqrt{2\pi}\sigma_i} e^{-\frac{(\lambda_i - \bar{\lambda})^2}{2\sigma_i^2}} C_i(t) \quad (1)$$

式中 R 为成分指纹图谱曲线的响应值, k_i 为成分 i 在一定浓度下的峰面积, σ_i 为 i 成分色谱峰方差, λ_i 为 i 成分的保留时间, $C_i(t)$ 表示 t 时间点下的药物浓度。根据多维曲线统计矩的计算性质,二维变量曲线的总量统计矩参数包括零阶矩、一和二阶矩坐标投影参数。

2.1.1 总量零阶矩 二维曲线下的总体积,式(1)对 λ, t 从 0 到 $+\infty$ 积分,对于含 m 个线性, s 个非线性, q 个不规则共 n 个成分的中药谱动力学的总量零阶矩式为式(2)。

$$\text{AMC}_T = \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^r \frac{A_i f_{i,j}}{\alpha_{i,j}} + \sum_{i=1}^s \left(\frac{K_m A_0}{V_m} + \frac{A_0^2}{2V_m} \right)_i + \frac{t_1}{2} \sum_{i=1}^q (A_{1,i} + A_{0,i}) + \sum_{i=1}^{p-1} \left(\frac{t_{i+1} - t_i}{2} \sum_{i=1}^q (A_{t_i} + A_{(t+1),i}) \right) + \sum_{i=1}^q \frac{A_{p,i}}{k_{0,i}} \quad (2)$$

式中 AMC 表示总量零阶矩,下标 T 为总线性成分的意思, A_i 为指纹图谱中第 i 成分的峰面积, $f_{i,j}$ 为第 i 成分第 j 室指数前系数(采用峰面积代替浓度进行药物动力学曲线拟合获得的指数项前的系

数), $\alpha_{i,j}$ 为第 i 成分第 j 室对应的指数系数, A_0 为非线性成分 i 的初始峰面积, K_m 和 V_m 为其代谢的米氏常数, t_l 为取样点时间, $A_{0,i}$ 和 $A_{1,i}$ 分别为 0, 1 取样点指纹图谱 i 成分的峰面积。

2.1.2 总量一阶矩坐标 包括整体中药药物代谢一阶矩, 中药指纹图谱特征峰总量一阶矩。整体中药药物代谢一阶矩为二维曲线平均值中心在两变量坐标上投影, 也就是指纹图谱的出峰时间与药物代谢时间的平均驻留时间坐标, 对于 m 个线性, s 个非线性, q 个不规则共 n 个成分的中药谱动力学药物代谢总量一阶矩可表示为式(3)。指纹图谱特征峰总量一阶矩为指纹图谱的平均驻留时间, 可表示为式(4)。式中 MRT 表示整体药物代谢一阶矩, MCRT 表示指纹图谱特征峰总量一阶矩。

$$\begin{aligned} \text{MRT}_T = & \frac{1}{\text{AMC}_T} \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^{r_i} \frac{A_{i,j} f_{i,j}}{\alpha_{i,j}} + \\ & \frac{1}{\text{AMC}_T} \sum_{i=1}^s \left(\frac{2A_0^2 + 9K_m A_0 + 12K_m^2}{V_m (12K_m + 6A_0)} \right)_i + \\ & \frac{1}{\text{AMC}_T} \left\{ \frac{t_1}{2} \sum_{i=1}^q (t_1 A_{1,i} + 0) + \right. \\ & \left. \sum_{l=1}^{p-1} \left(\frac{t_{l+1} - t_l}{2} \sum_{i=1}^q (t_{l,i} A_{l,i} + t_{(l+1),i} A_{(l+1),i}) \right) + \right. \\ & \left. \sum_{i=1}^q \frac{A_{p,i}}{k_{0,i}} \left(t_p + \frac{1}{k_{0,i}} \right) \right\} \quad (3) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{VRT}_T^2 = & \frac{1}{\text{AMC}_T} \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^{r_i} \frac{A_{i,j} f_{i,j}}{\alpha_{i,j}^2} + \frac{1}{\text{AMC}_T} \sum_{i=1}^s \left(\frac{2A_0^2 + 9K_m A_0 + 12K_m^2}{V_m (12K_m + 6A_0)} \right)_i + \\ & \frac{t_1}{2} \sum_{i=1}^q (t_1 A_{1,i} + 0) + \sum_{l=1}^{p-1} \left(\frac{t_{l+1} - t_l}{2} \sum_{i=1}^q (t_{l,i} A_{l,i} + t_{(l+1),i} A_{(l+1),i}) \right) + \sum_{i=1}^q \frac{A_{p,i}}{K_{0,i}} \left(t_p + \frac{1}{k_{0,i}} \right) \\ & \text{AMC}_T - \text{MCRT}_T^2 \quad (5) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{VCRT}_T = & \frac{1}{\text{AMC}_T} \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^{r_i} (\overline{\sigma_i^2} + \overline{\lambda_i^2}) \frac{A_{i,j} f_{i,j}}{\alpha_{i,j}} + \frac{1}{\text{AMC}_T} \sum_{i=1}^s \left((\overline{\sigma_i^2} + \overline{\lambda_i^2}) \left(\frac{K_m A_0}{V_m} + \frac{A_0^2}{2V_m} \right) \right)_i + \\ & \frac{\text{AMC}_{Tl} (\sigma_{Tl}^2 + \overline{\lambda_{Tl}^2}) + \text{AMC}_{Tn} (\sigma_{Tn}^2 + \overline{\lambda_{Tn}^2}) + \text{AMC}_{Ti} (\sigma_{Ti}^2 + \overline{\lambda_{Ti}^2})}{\text{AMC}_T} - \text{MCRT}_T \quad (6) \end{aligned}$$

2.2 提取液的制备 称取金(山)银花各适量, 分别粉碎并过 40 目筛, 各取药粉 50 g, 分别置于 3 L 圆底烧瓶中, 加水 1.5 L, 常温下超声提取 1 h (因考虑到金银花、山银花中含有挥发油成分, 传统煎煮法会导致其挥发性成分散失, 不利于二者整体成分异质等效规律的求证, 故此处采用常温超声提取), 真空抽滤, 将所得滤液于 75 °C 下进行减压浓缩, 随后于 65 °C 条件下真空干燥得浸膏, 将浸膏溶解并加水定容至 25 mL。

2.3 空白及含药血浆样品的制备 实验前禁食 24 h, 将 18 只大鼠分成 3 组, 分别灌胃金银花提取液、

$$\begin{aligned} \text{MCRT}_T = & \frac{1}{\text{AMC}_T} \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^{r_i} \frac{\overline{\lambda_i} A_{i,j} f_{i,j}}{\alpha_{i,j}} + \\ & \frac{1}{\text{AMC}_T} \sum_{i=1}^s \left(\overline{\lambda_i} \left(\frac{K_m A_0}{V_m} + \frac{A_0^2}{2V_m} \right) \right)_i + \\ & \frac{1}{\text{AMC}_T} \left\{ \frac{t_1}{2} \sum_{i=1}^q \overline{\lambda_i} (A_{1,i} + A_{0,i}) + \right. \\ & \left. \sum_{l=1}^{p-1} \left(\frac{t_{l+1} - t_l}{2} \sum_{i=1}^q (\overline{\lambda_{l,i}} A_{l,i} + \overline{\lambda_{(l+1),i}} A_{(l+1),i}) \right) + \right. \\ & \left. \sum_{i=1}^q \frac{\overline{\lambda_i} A_{p,i}}{k_{0,i}} \right\} \quad (4) \end{aligned}$$

2.1.3 总量二阶矩坐标 包括整体中药药物代谢二阶矩和中药指纹图谱特征峰总量二阶矩。总量药物代谢时间的平均驻留时间方差, 亦为整体中药药物代谢二阶矩, 可表示为式(5)。指纹图谱特征峰总量二阶矩, 亦为指纹图谱平均驻留时间方差, 可表示为式(6)。谱动力学零阶矩参数表征所研究对象作用的整体大小, 属容量性质, 即可分析金银花、山银花整体成分的代谢规律; 总量响应率、一阶矩坐标、二阶矩坐标参数可表征金银花、山银花的整体灵敏度、中心与离散程度, 为强度性质; 因此通过金银花、山银花谱动力学分析可用来研究两者的成分群差异。式中 VRT 表示整体药物代谢二阶矩, VCRT 表示指纹图谱特征峰总量二阶矩。

山银花提取液和水 2 mL, 纪录给药时间, 给药后分别于 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24 h 经眼球取血 2 mL, 置于肝素钠抗凝管中, 在 1 h 内进行离心处理 (4 000 r·min⁻¹, 4 °C, 15 min, 下同), 取上清液得血浆样品, -20 °C 冷冻备用。

2.4 血浆样品及提取液的处理 分别取上述待测血浆 400 μL 置于离心管中, 加入甲醇 1.6 mL, 充分振荡混合, 离心, 取上清液, 常温下氮气吹干, 残渣加甲醇 200 μL 使溶解, 经 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 待测。分别取金银花提取液、山银花提取液 1 mL, 加水稀释至 100 mL, 各取 1 mL 经 0.45 μm 微孔滤膜

滤过,待测。

2.5 色谱条件^[9] UltiMate AQ-C₁₈ 色谱柱 (4.6 mm × 250 mm, 5 μm), 流动相 0.4% 磷酸水溶液 (A)-乙腈 (B) 梯度洗脱 (0 ~ 8 min, 95% ~ 87% A; 8 ~ 20 min, 87% ~ 70% A; 20 ~ 30 min, 70% A; 30 ~ 35 min, 70% ~ 95% A; 35 ~ 45 min, 95% A), 流速 1.0 mL · min⁻¹, 进样量 10 μL, 检测波长 238 nm, 柱温 30 °C。见图 1 ~ 3。

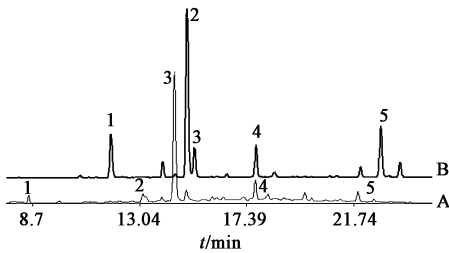
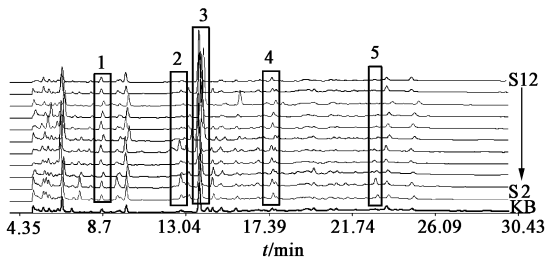
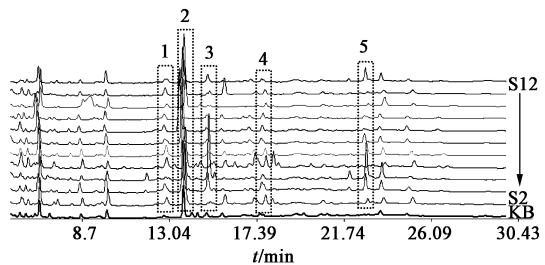


图 1 金银花 (A) 与山银花 (B) 提取液的 HPLC 指纹谱
Fig. 1 HPLC fingerprints of Lonicerae Japonicae Flos (A) extract and Lonicerae Flos (B) extract



KB. 空白血浆; S2 ~ S12. 金银花代谢血浆
图 2 金银花血浆代谢成分 HPLC 指纹谱
Fig. 2 HPLC fingerprints of plasma metabolic components of Lonicerae Japonicae Flos



KB. 空白血浆; S2 ~ S12. 山银花代谢血浆
图 3 山银花血浆代谢成分 HPLC 指纹谱
Fig. 3 HPLC fingerprints of plasma metabolic components of Lonicerae Flos

2.6 方法学考察

2.6.1 精密度试验 取金银花提取液,按 2.5 项下色谱条件连续进样 5 次,结果主要色谱峰峰面积的 RSD 1.2% ~ 2.9%,表明仪器精密度高。

2.6.2 稳定性试验 分别取金银花、山银花提取液,放置 0, 2, 4, 8, 12, 24 h 后分别按 2.5 项下色谱

条件测定,结果主要色谱峰峰面积的 RSD 分别为 2.0% ~ 4.3% 和 0.9% ~ 3.6%。取金银花、山银花给药后 0.25 h 的血浆处理样品,放置 0, 2, 4, 8, 12, 24 h 按 2.5 项下色谱条件测定,结果主要色谱峰峰面积的 RSD 分别为 0.6% ~ 4.3% 和 1.9% ~ 4.5%。表明供试品溶液在 24 h 内稳定。

2.6.3 重复性试验 取金银花药材按 2.2 项下方法制备 6 份提取液,按 2.5 项下色谱条件测定,结果主要色谱峰峰面积的 RSD 1.1% ~ 4.5%。将制得的 6 份取金银花提取液对 SD 大鼠进行灌胃,0.5 h 后取血,按上述方法制得血浆样品,按 2.5 项下色谱条件测定,计算主要色谱峰峰面积的 RSD 0.6% ~ 4.0%,表明该方法重复性较好。

2.7 样品总量统计矩参数 以空白血浆作对照,按总量统计矩原理^[10] 计算金银花、山银花总量统计矩参数,见表 1。

表 1 金银花、山银花总量统计矩参数对比
Table 1 Comparison of total quantum statistical moment parameters of Lonicerae Japonicae Flos and Lonicerae Flos

样品	金银花			山银花		
	零阶矩 /μg· min·L ⁻¹	一阶矩 /min	二阶矩 /min ²	零阶矩 /μg· min·L ⁻¹	一阶矩 /min	二阶矩 /min ²
提取液	73 458.21	16.09	16.63	63 940.32	16.57	17.39
空白血浆	1 114.57	12.62	39.28	1 114.57	12.62	39.28
0.25 h	1 872.85	11.99	34.60	1 850.37	12.58	36.97
0.5 h	2 005.88	11.90	36.85	2 399.57	15.62	40.13
1 h	2 197.60	16.37	37.56	2 608.59	14.29	42.68
1.5 h	2 109.14	14.22	39.80	2 743.67	13.76	39.82
2 h	1 894.87	12.22	31.06	2 275.58	13.83	40.30
3 h	1 802.56	11.85	30.29	1 650.04	13.93	41.19
4 h	1 750.83	11.97	36.44	1 562.42	12.36	35.73
6 h	1 271.65	11.81	32.09	1 420.88	12.02	37.26
8 h	1 284.32	12.39	31.80	1 261.15	11.94	38.58
12 h	1 154.12	12.65	34.18	1 183.73	13.16	34.23
24 h	993.78	11.60	32.67	1 161.50	13.61	40.98

2.8 金(山)银花总量零阶矩药时曲线 零阶矩参数反应了指纹图谱的总体容量大小,通过对不同时间点样品零阶矩参数拟合,可得到成分群的药-时关系。运用 Origin 绘图软件对表 1 中金、山银花代谢零阶矩(减去空白后的总量零阶矩)与取血时间点拟合,得药-时曲线,见图 4。

2.9 金(山)银花谱动力学参数比较 按照谱动力学公式计算金银花、山银花的谱动力学参数,在 SPSS 17.0

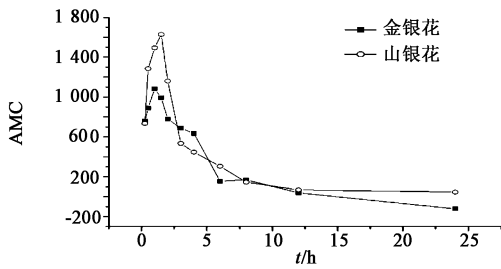


图 4 消除空白影响后的金银花、山银花药-时曲线
Fig.4 Concentration-time curve of Lonicerae Japonicae Flos and Lonicerae Flos based on background deduction

软件处理下,运用配对 T 检验对金银花、山银花谱动力学参数进行对比分析,结果见表 2。配对检验统计量 $t = -1.052$, 自由度 $f = 4$, 双侧 $P = 0.352 > 0.05$, 说明两者谱动力学参数不具有显著性差异。

表 2 金银花、山银花的谱动力学参数比较
Table 2 Comparison of chromatokinetics parameters of Lonicerae Japonicae Flos and Lonicerae Flos

配对	AMC $/\mu\text{g}\cdot\text{min}\cdot\text{L}^{-1}$	MRT $/\text{min}$	VRT $/\text{min}^2$	MCRT $/\text{min}$	VCRT $/\text{min}^2$
金银花	1 621.014	12.632	34.717	16.088	16.626
山银花	1 769.339	13.308	38.929	16.569	17.391

3 讨论

金银花、山银花争议的本质在于两者的异质等效性,即不同物质具有相同疗效。金(山)银花成分的差异可通过色谱、光谱等方法确定,然而其等效性的验证则需通过生物体内外进行等效性评价,其中体内生物等效性包括药效学等效性和药物动力学等效性。本文运用 HPLC 指纹图谱结合中药谱动力学方法研究金(山)银花体内代谢情况,从药物代谢动力学评价角度,比较二者的体内代谢动力学参数。结果证实金(山)银花血药浓度随时间的变化规律基

本上同步,并从统计学检验结果可知,二者的谱动力学参数不具有显著性差异,初步表明金(山)银花在生物体内代谢效应等同。当然生物等效规律也不仅仅限于体内代谢等效,要想彻底阐明异质等效规律,还需进一步通过药理和毒理实验进行药效评价。

[参考文献]

- [1] 陶弘景. 名医别录. 辑校本[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1986: 50.
- [2] 王介. 履巉岩本草. 卷下[M]. 1220: 147.
- [3] 吴飞燕, 冯宋岗, 曾建国. 金银花和山银花的鉴别与归属研究[J]. 中草药, 2014, 45(8): 1150-1156.
- [4] 丁万隆, 赵东岳, 李勇, 等. 我国主要金银花和山银花产区及栽培现状[C]. 平邑: 中国金银花节暨金银花高峰论坛, 2011.
- [5] 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, 2015: 30-31, 221.
- [6] 贺福元, 邓凯文, 刘文龙, 等. 中药复方对人体作用本质: “网通虹势”的多重遗传谱效动力学[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(2): 240-247.
- [7] 邓俊林, 邓凯文, 刘文龙, 等. 中药多成分体系谱动力学数学模型的研究[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(10): 3058-3062.
- [8] 贺福元. 中药复方药物动力学数学模型的建立及对补阳还五汤的研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2006.
- [9] 韩永成, 刘伟, 陈宁, 等. 不同产地金银花药材的 UPLC 指纹图谱分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(2): 67-69.
- [10] 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.

[责任编辑 刘德文]