

黄芩饮片标准汤剂的制备和质量标准评价

李琦¹, 章军², 崔文金^{2,3}, 陈世涛², 程锦堂², 刘安^{2*}

(1. 上海市药材有限公司, 上海 200002; 2. 中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700;
3. 江西中医药大学, 南昌 330004)

[摘要] **目的:** 制备黄芩饮片标准汤剂并建立其质量标准, 为相关药物的研究与开发提供参考。**方法:** 根据中药饮片标准汤剂制备原则制备黄芩饮片标准汤剂, 计算黄芩苷的转移率和出膏率, 建立黄芩饮片标准汤剂质量标准, 流动相 0.2% 磷酸水溶液(A)-甲醇(B)梯度洗脱(0~20 min, 47% B; 20~40 min, 47%~87% B), 柱温 40 °C, 流速 1 mL·min⁻¹, 检测波长 280 nm。**结果:** 在所建立的制备条件下, 黄芩苷转移率 55.1%~82.2%, 出膏率 28.6%~43.8%, pH 4.5~5.5。15 批黄芩饮片标准汤剂指纹图谱与对照指纹图谱的相似度均 > 0.9。**结论:** 建立的制备方法稳定, 质量标准完善, 适用于黄芩饮片标准汤剂的质量评价。对标准汤剂而言, 固定原料能够获得稳定性更好的产品。

[关键词] 黄芩; 饮片; 标准汤剂; 质量标准; 黄芩苷; 提取工艺; 指纹图谱

[中图分类号] R283.6; R284.1; R944.6+1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)07-0036-05

[doi] 10.13422/j.cnki.sjfx.2017070036

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170109.1142.016.html>

[网络出版时间] 2017-01-09 11:42

Preparation and Quality Standard of Standard Decoction of Scutellariae Radix

LI Qi¹, ZHANG Jun², CUI Wen-jin^{2,3}, CHEN Shi-tao², CHENG Jin-tang², LIU An^{2*}

(1. Shanghai Traditional Chinese Medicine (TCM) Co. Ltd., Shanghai 200002, China;

2. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;

3. Jiangxi University of TCM, Nanchang 330004, China)

[Abstract] **Objective:** To prepare standard decoction of Scutellariae Radix and establish its quality standard. **Method:** According to the standard of Chinese herbal medicine decoction preparation principle, standard decoction of Scutellariae Radix was prepared to calculate its transfer rate of baicalin and the dry extract rate. In addition, the quality standard of standard decoction of Scutellariae Radix was also established. **Result:** Transfer rate of baicalin ranged from 55.1% to 82.2%, dry extract rate was at the range of 28.6%~43.8% and pH value was at the range of 4.5~5.5. The fingerprint similarities of 15 batches of standard decoction of Scutellariae Radix with reference fingerprint were > 0.9. **Conclusion:** The preparation method established in this study is standard and the quality standard is perfect, it is suitable for evaluating the quality of standard decoction of Scutellariae Radix.

[Key words] Scutellariae Radix; decoction pieces; standard decoction; quality standard; baicalin; extraction process; fingerprint

中药饮片标准汤剂是以中医理论为指导、临床应用为基础, 参考现代提取方法, 经标准化工艺制备

[收稿日期] 20161230(012)

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项(2014ZX09304307-001)

[第一作者] 李琦, 高级工程师, 从事中药生产质量科研工作, Tel: 021-63213817, E-mail: liq@shstcm.com

[通讯作者] * 刘安, 博士, 研究员, 从事中药化学研究, Tel: 010-64030267, E-mail: aliu@icmm.ac.cn

而成的单味中药饮片水煎剂^[1]。建立中药饮片标准汤剂的目的是适应当前临床用药特点,评价临床不同用药形式,以保障临床用药一致性。与饮片相比,标准汤剂能够体现提取工艺的影响;与配方颗粒相比^[2-3],标准汤剂没有辅料的干扰,未经过干燥过程,与传统临床直接服用的汤剂更为接近。而且标准汤剂易于通过饮片或提取液的调配来实现各种理想浓度,可用于计量不同临床用药形式。

中药饮片标准汤剂的制备必须以中医药理论为指导原则,与临床实际保持一致,尽可能地接近临床的用药习惯、煎煮方法及服用方法。因而《医疗机构中药煎药室管理规范》^[4]应该成为建立中药饮片标准汤剂制备方法的首要依据。但《医疗机构中药煎药室管理规范》中很多工艺参数并不是很明确,存在一定的变化范围,不符合生产工艺标准化的要求。《中药饮片标准汤剂研究策略》^[1]一文提出了中药饮片标准汤剂的制备方法及其质量标准建立策略,为中药饮片标准汤剂的研究提供了参考依据。

黄芩具有清热燥湿、泻火解毒、止血、安胎等功效,用于治疗湿温、胸闷呕恶、胎动不安等证^[5-7],其主要化学成分为黄酮类物质,黄芩苷是 2015 年版《中国药典》中该饮片的质控成分。本实验依据中药饮片标准汤剂研究策略^[1],开展黄芩饮片标准汤剂的制备研究并建立了其质量标准,为其他中药饮片标准汤剂的研究提供参考。

1 材料

LC-20A 型高效液相色谱仪(日本岛津公司),BS224S-型 1/10 万电子分析天平和 PB-10 型电子 pH 计(德国赛多利斯公司)。15 批黄芩饮片均经中国中医科学院中药研究所孙伟副研究员鉴定为唇形科植物黄芩 *Scutellaria baicalensis* 的干燥根;黄芩苷对照品(中国食品药品检定研究院,批号 110715-201117,纯度 91.7%),汉黄芩苷和黄芩素对照品(中药固体制剂制造技术国家工程研究中心,批号分别为 1119-090203,1150-080923),水为娃哈哈纯净水,甲醇为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 黄芩饮片标准汤剂的制备 精密称取黄芩饮片 100 g,加 7 倍量水浸泡 30 min,回流提取 30 min,趁热过滤(200 目筛网,下同);药渣加 6 倍水回流提取 20 min,趁热过滤,合并 2 次滤液,减压浓缩至 500 mL,得规格 0.2 g·mL⁻¹的黄芩饮片标准汤剂。

2.2 黄芩苷的含量测定^[8]

2.2.1 色谱条件 Diamonsil C₁₈ 色谱柱(4.6 mm ×

250 mm,5 μm),流动相 0.2% 磷酸水溶液(A)-甲醇(B)梯度洗脱(0~20 min,47% B;20~40 min,47%~87% B),柱温 40 ℃,流速 1 mL·min⁻¹,检测波长 280 nm。理论板数以黄芩苷峰计不低于 5 000。

2.2.2 对照品溶液的制备 取在 60 ℃ 减压干燥 4 h 的黄芩苷对照品适量,加甲醇制成 68.96 mg·L⁻¹ 的对照品溶液,即得。

2.2.3 供试品溶液的制备 精密称取黄芩饮片粉末 0.3 g,精密加入 70% 乙醇 40 mL,称重,水浴回流 3 h,取出,冷却,加 70% 乙醇补足失重,摇匀,过 0.45 μm 微孔滤膜,取续滤液 1 mL,置于 10 mL 量瓶中,加甲醇稀释至刻度,摇匀,得黄芩饮片供试品溶液。取 2.1 项下黄芩饮片标准汤剂,摇匀,精密吸取 1 mL,置于 10 mL 量瓶中,加水稀释至刻度,摇匀,精密吸取 2 mL 至 50 mL 量瓶中,加适量 20% 甲醇,超声处理 30 min,取出,冷却,加 20% 甲醇定容,摇匀,过 0.45 μm 微孔滤膜,取续滤液,得黄芩饮片标准汤剂供试品溶液。

2.2.4 线性关系考察 精密吸取黄芩苷对照品溶液 2,4,6,8,10 mL,分别置于 10 mL 量瓶中,加甲醇稀释并定容至刻度,摇匀,按 2.2.1 项下色谱条件测定,以进样量为横坐标,峰面积为纵坐标,得回归方程 $Y = 2.798 \times 10^6 X + 2477$ ($r = 0.9999$),线性范围 137.92~689.60 ng。

2.2.5 精密度试验 精密吸取同一供试品溶液适量,按 2.2.1 项下色谱条件连续进样 6 次,计算黄芩苷峰面积的 RSD 0.3%,表明仪器精密度良好。

2.2.6 重复性试验 精密量取同一批次黄芩饮片标准汤剂 6 份,按 2.2.3 项下方法制备供试品溶液,按 2.2.1 项下色谱条件测定,结果黄芩苷平均质量浓度 23.77 g·L⁻¹,RSD 0.6%,表明该方法的重复性良好。

2.2.7 稳定性试验 精密量取同一供试品溶液适量,分别于 0,2,4,8,12,24 h 按 2.2.1 项下色谱条件测定,计算黄芩苷峰面积的 RSD 0.4%,表明供试品溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.2.8 加样回收率试验 称取已知黄芩苷质量(0.95 mg)的同一批次黄芩饮片标准汤剂共 6 份,分别约按 1:1 精密加入黄芩苷对照品适量(1.14 mg),按 2.2.3 项下方法制备供试品溶液,按 2.2.1 项下色谱条件测定,计算黄芩苷的平均加样回收率 97.6%,RSD 0.7%,表明该方法准确可靠。

2.2.9 样品测定 精密吸取对照品溶液 10 μL,

黄芩饮片供试品溶液和黄芩饮片标准汤剂供试品溶液各 5 μL,按 2.2.1 项下色谱条件测定,按外标一点法计算黄芩苷含量,共测定 15 个批次,结果见表 1。

2.3 出膏率的测定 取 2.1 项下制得的黄芩饮片

标准汤剂适量,摇匀,精密吸取 10 mL 置已恒重的蒸发皿中,水浴蒸干,105 °C 烘箱干燥 3 h,取出,置干燥器中冷却 30 min,称定质量,计算出膏率,结果见表 1。

表 1 黄芩饮片及其标准汤剂中黄芩苷含量和出膏率的测定

Table 1 Determination of transfer rates of baicalin and dry extract rates of standard decoction of Scutellariae Radix

No.	来源	产地	批号	黄芩苷		转移率/%	出膏率/%	pH
				饮片/%	标准汤剂/g·L ⁻¹			
S1	江西樟树天齐堂中药饮片有限公司	内蒙古	C-001	18.7	24.4	65.2	40.4	5.1
S2	江西樟树天齐堂中药饮片有限公司	内蒙古	A-001	18.0	21.8	60.6	37.2	5.2
S3	江西樟树天齐堂中药饮片有限公司	甘肃	1510010	10.6	17.3	81.6	43.8	4.5
S4	广州市药材公司	河北	YPA5J0001	14.3	18.3	64.0	35.3	5.1
S5	安国药材市场	山西	MTHQ03	13.2	19.4	73.5	37.5	5.0
S6	北京华邈中药工程技术开发中心	河北	SAA281	12.5	18.6	74.4	42.8	4.7
S7	安国药材市场	内蒙古	MTHQ05	14.5	17.4	60.0	32.2	5.0
S8	安国药材市场	内蒙古	MTHQ07	12.9	14.9	57.8	29.6	5.0
S9	安国药材市场	内蒙古	MTHQ02	12.8	14.1	55.1	28.6	5.0
S10	安国药材市场	内蒙古	MTHQ04	14.3	20.3	71.0	36.9	4.9
S11	北京三和药业有限公司	河北	SAA281	14.4	19.8	68.8	38.6	5.4
S12	北京三和药业有限公司	河北	MTHQ05	13.7	18.4	67.2	36.6	5.4
S13	江西樟树天齐堂中药饮片有限公司	内蒙古	MTHQ07	13.9	20.0	71.9	36.8	5.5
S14	江西樟树天齐堂中药饮片有限公司	内蒙古	MTHQ02	13.8	22.6	81.9	40.0	5.3
S15	江西樟树天齐堂中药饮片有限公司	内蒙古	MTHQ04	12.1	19.9	82.2	38.6	5.2

注:转移率 = $C_{\text{标准汤剂中黄芩苷}} / (C_{\text{标准汤剂中黄芩}} \times 10 \times \text{饮片中黄芩苷质量分数}) \times 100\%$; $C_{\text{标准汤剂中黄芩}} = 0.2 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

2.4 指纹图谱的建立

2.4.1 色谱条件 同 2.2.1 项下条件

2.4.2 对照品溶液的制备 取黄芩苷、汉黄芩苷、黄芩素对照品适量,置于同一量瓶中,加甲醇制成质量浓度约 50 mg·L⁻¹的混合对照品溶液。

2.4.3 供试品溶液的制备 同 2.2.3 项下方法制备供试品溶液。

2.4.4 精密度试验 取 S1 黄芩饮片标准汤剂的供试品溶液,按 2.2.1 项下色谱条件连续进样 6 次,以 8 号峰为参照峰,结果各色谱峰相对保留时间的 RSD 0.1% ~ 0.3%; 相对峰面积 > 0.04 的各色谱峰相对峰面积的 RSD 0.5% ~ 2.3%; 相对峰面积 < 0.04 的 RSD 2.8% ~ 19.7%。表明仪器的精密度

良好。相对峰面积 < 0.04 的色谱峰,是由于峰面积过小、积分误差相对较大造成的。

2.4.5 重复性试验 取 S1 黄芩饮片标准汤剂的供试品溶液 6 份,按 2.2.1 项下色谱条件测定,以 8 号峰为参照峰,计算各色谱峰相对保留时间的 RSD 0.1% ~ 0.4%; 相对峰面积 > 0.04 的各色谱峰相对峰面积的 RSD 0.3% ~ 3.2%; 相对峰面积 < 0.04 的 RSD 1.8% ~ 30.6%。表明该方法重复性良好。

2.4.6 稳定性试验 取重复性试验项下 1 个供试品溶液,分别在制备后 0, 2, 4, 8, 12, 24 h 按 2.2.1 项下色谱条件测定,以 8 号峰为参照峰,计算各色谱峰相对保留时间的 RSD 0.1% ~ 0.4%; 相对峰面积 > 0.04 的各色谱峰相对峰面积的 RSD 0.6% ~ 2.4%;

相对峰面积 < 0.04 的 RSD 1.5% ~ 18.5%。表明供试品溶液在 24 h 内稳定。

2.4.7 各批次指纹图谱的采集 取 15 批不同产地黄芩饮片制成的标准汤剂,按 2.2.3 项下方法制备供试品溶液,按 2.2.1 项下色谱条件测定,记录 15 批黄芩饮片标准汤剂的色谱图,以“中药注射剂指纹图谱研究的技术要求(暂行)”建立黄芩饮片标准汤剂的 HPLC 指纹图谱。

2.4.8 参照色谱峰的建立 黄芩苷为黄芩中主要药效成分,而且含量最高,峰面积最大,保留时间适中,故选用黄芩苷(8 号峰)作为参照峰,见图 1。

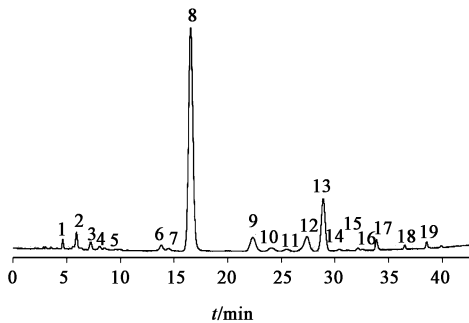


图 1 黄芩饮片标准汤剂的 HPLC 指纹谱
Fig. 1 HPLC fingerprint chromatograms of standard decoction of *Scutellariae Radix*

2.4.9 共有峰的确定 15 批样品共标定了 19 个共有指纹峰,见图 1。选择 S1 号黄芩饮片标准汤剂的图谱为参照图谱,以平均数法作为生成对照指纹图谱的方法,设定时间窗宽度 0.1 min,软件自动匹配图谱,生成对照指纹图谱作为黄芩标准汤剂的指纹图谱。将参照峰(8 号峰)的保留时间和峰面积记为 1,计算不同批次黄芩饮片标准汤剂共有峰相对保留时间 RSD 0.2% ~ 0.7%,相对峰面积 > 0.04 的各色谱峰的 RSD 4.3% ~ 17.4%;而相对峰面积 < 0.04 的 RSD 较大(11.4% ~ 74.9%)。说明建立的方法可以使不同批次的黄芩饮片标准汤剂具有基本一致的色谱行为,但不同批次标准汤剂中化学成分的含量差异较大。

2.4.10 共有峰的指认 利用对照品比对进行共有峰指认,取黄芩苷、汉黄芩苷和黄芩素对照品溶液,按 2.2.1 项下色谱条件测定,通过比对保留时间和 DAD 光谱图,确认 8,13,17 号峰分别为黄芩苷、汉黄芩苷和黄芩素,其中 13 号峰汉黄芩苷相对峰面积较大,可作为控制黄芩标准汤剂的指标之一。

2.4.11 相似度评价 采用“中药色谱指纹图谱相似度评价系统”(2004A 版)对黄芩饮片标准汤剂 HPLC 指纹图谱进行相似度计算,见图 2 和表 2。

结果发现 15 批黄芩饮片标准汤剂与对照指纹图谱的相似度均 > 0.9 。表明各批次黄芩饮片标准汤剂有较好的一致性。

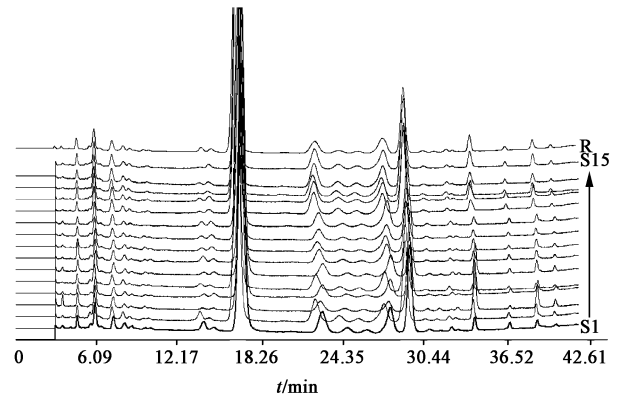


图 2 15 批黄芩饮片标准汤剂的 HPLC 指纹谱
Fig. 2 HPLC fingerprint chromatograms of 15 batches of standard decoction of *Scutellariae Radix*

2.5 提取工艺稳定性考察 取同一批饮片,按照 2.1 项下工艺重复提取 3 次,结果黄芩苷质量浓度分别为 12.14,11.99,11.59 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$,黄芩苷转移率分别为 78.34%,77.35% 和 74.80%,pH 分别为 5.12,5.10 和 5.10,出膏率分别为 41.6%,40.6% 和 40.9%,表明建立的工艺稳定性良好。

3 讨论

标准汤剂主要用于评价临床不同用药形式,衡量是否与临床汤剂一致。任何低于标准汤剂标准的用药形式,都可认为是不合格的,建议不能在临床使用。需要指出的是标准汤剂的制备工艺是标准工艺,其目的是尽量与临床应用相一致,尽量将最低标准控制在合理范围内,而不是尽量提高标准汤剂的标准,以免导致目前临床用药的不合格样品增多。

本文共采用了 5 个产地 5 个厂家共 15 个批次的药材研究黄芩饮片标准汤剂,样品包含了主产区和道地产区的药材。黄芩苷是《中国药典》2015 年版中黄芩饮片的定量成分,该成分含量较高,而且能够采用水提,提取率较为稳定,故本研究选择黄芩苷为黄芩饮片标准汤剂的指标成分,用于质量标准的建立和化学成分转移率的评价。本研究所用黄芩饮片中黄芩苷质量分数 10.6% ~ 18.7%,变化范围较为宽泛,基本能够覆盖市场上现有药材的实际情况,具有较好的代表性。从研究结果来看,对于黄芩饮片标准汤剂质量标准的建立,药材产地的影响比批次更大。为了更好地建立饮片标准汤剂,原则上应该收集尽可能多的不同产地药材,一般不应少于 5 个产地,每个产地的所选用批次并不是特别关键,

表 2 15 批黄芩饮片标准汤剂的指纹图谱相似度

Table 2 Fingerprint similarities of 15 batches of standard decoction of Scutellariae Radix

样品	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	S11	S12	S13	S14	S15	R
S1	1.000	0.987	0.999	1.000	0.994	1.000	1.000	1.000	1.000	0.999	0.936	0.971	0.938	0.938	0.940	0.992
S2	0.987	1.000	0.990	0.988	0.994	0.988	0.986	0.987	0.987	0.985	0.948	0.970	0.95	0.951	0.952	0.991
S3	0.999	0.990	1.000	0.999	0.995	0.999	0.999	0.999	0.999	0.998	0.932	0.968	0.935	0.935	0.937	0.991
S4	1.000	0.988	0.999	1.000	0.995	1.000	1.000	1.000	1.000	0.999	0.934	0.969	0.936	0.936	0.938	0.991
S5	0.994	0.994	0.995	0.995	1.000	0.996	0.995	0.996	0.995	0.995	0.939	0.968	0.941	0.941	0.943	0.991
S6	1.000	0.988	0.999	1.000	0.996	1.000	1.000	1.000	1.000	0.999	0.938	0.973	0.940	0.940	0.942	0.993
S7	1.000	0.986	0.999	1.000	0.995	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.932	0.967	0.935	0.935	0.936	0.990
S8	1.000	0.987	0.999	1.000	0.996	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.933	0.968	0.935	0.936	0.937	0.991
S9	1.000	0.987	0.999	1.000	0.995	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.932	0.968	0.935	0.935	0.937	0.991
S10	0.999	0.985	0.998	0.999	0.995	0.999	1.000	1.000	1.000	1.000	0.931	0.966	0.934	0.934	0.935	0.990
S11	0.936	0.948	0.932	0.934	0.939	0.938	0.932	0.933	0.932	0.931	1.000	0.964	1.000	1.000	1.000	0.972
S12	0.971	0.970	0.968	0.969	0.968	0.973	0.967	0.968	0.968	0.966	0.964	1.000	0.966	0.967	0.968	0.985
S13	0.938	0.950	0.935	0.936	0.941	0.940	0.935	0.935	0.935	0.934	1.000	0.966	1.000	1.000	1.000	0.974
S14	0.938	0.951	0.935	0.936	0.941	0.940	0.935	0.936	0.935	0.934	1.000	0.967	1.000	1.000	1.000	0.974
S15	0.940	0.952	0.937	0.938	0.943	0.942	0.936	0.937	0.937	0.935	1.000	0.968	1.000	1.000	1.000	0.975
R	0.992	0.991	0.991	0.991	0.991	0.993	0.99	0.991	0.991	0.990	0.972	0.985	0.974	0.974	0.975	1.000

除非批次之间具有明显差异。

由表 1 可知,样品对产品质量均一性具有较大的影响。这再次印证了对中药产品质量均一性而言,原料比工艺更重要^[9]。因而对于工业化的中药饮片产品,比如配方颗粒等,应该固定中药原料,以便获得均一性较好的产品。本研究对 15 批黄芩饮片标准汤剂的指纹图谱进行比较,发现指纹图谱的色谱峰个数及相对保留时间没有明显变化,峰面积较大的色谱峰的相对峰面积比较稳定,而峰面积较小的色谱峰则差异很大,因此,相对峰面积 <10% 的色谱峰,其变化范围暂不要求。

黄芩饮片标准汤剂中黄芩苷的限量标准暂定为 8.8 g·L⁻¹。计算依据为《中国药典》2015 年版中饮片限量标准乘以标准汤剂的规格再乘以最低转移率,即 8% × 0.2 g·mL⁻¹ × 55% = 8.8 g·L⁻¹。根据本文中所测黄芩苷的含量,发现 8.8 g·L⁻¹ 的标准非常低。因而一般不建议配方颗粒等采用此标准作为含量限定标准的依据,根据含量的平均值,乘以适当的系数,比如 80%,可能是比较合理的。以 8 号色谱峰为参照峰,13 和 17 号峰其相对保留时间应分别为 1.75 和 2.04,变化范围在规定值的 ±5% 范围之内。13 号峰的相对峰面积 0.23,变化范围都处于 ±20%。本文建立的黄芩饮片标准汤剂的制备方法稳定,建立的质量标准稳定可靠,可在实际生产中

推广应用。

[参考文献]

[1] 陈士林,刘安,李琦,等. 中药饮片标准汤剂研究策略[J]. 中国中药杂志, 2016,41(8):1367-1375.

[2] 崔景朝,赵自明. 中药配方颗粒研究进展(II)——中药单煎与合煎对比研究概况[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011,17(4):240-245

[3] 李松林,宋景政,徐宏喜. 中药配方颗粒研究浅析[J]. 中草药, 2009,40(S1):1-7.

[4] 卫生部,国家中医药管理局. 关于印发医疗机构中药煎药室管理规范的通知(国中医药发[2009]3号)[J]. 中华人民共和国卫生部公报,2009(6):29-31.

[5] 夏至,冯翠元,高致明,等. 黄芩及其同属近缘种的 DNA 条形码鉴定研究[J]. 中草药, 2014,45(1):107-112.

[6] 周国富,刘金欣,李晓娟,等. 黄芩生态适宜性评价及生态因子对 5 种主要指标性成分的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016,22(20):28-32.

[7] 谷婧,黄玮,张文生. 黄芩野生与栽培资源分布调查研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2013,20(12):42-45.

[8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2015:301-302.

[9] 钟文,陈莎,章军,等. 重点是原料,还是工艺?——以葛根芩连汤为例探讨中成药质量一致性控制方法[J]. 中国中药杂志, 2016,41(6):1027-1032.

[责任编辑 刘德文]