

· 学术探讨 ·

基于超分子理论探索古代经典名方的质量控制模式

贺鹏, 李海英, 樊启猛, 潘雪, 贺玉婷, 杨岩, 肖美凤*, 贺福元*

(湖南中医药大学药学院, 中药成药性与制剂制备湖南省重点实验室,
中医药超分子机理与数理特征化实验室, 长沙 410208)

[摘要] 古代经典名方是基于疗效优、毒副作用小、临床上广泛应用的特点进行研发,其发展将切实推动中医药的应用,具有重要的社会效益和经济效益。中药及中药复方是多成分体系,通过多成分、多靶点和多途径作用于人体,其疗效是多成分协同作用的结果,如何在中药多成分的生物化学性质基础上,阐述药材-饮片-制剂制备过程及质量属性显得非常关键。中药和人体均是巨复超分子体,其成分是反映原生物体“印迹模板”特征聚集客体,具有遗传多态性。中药质量属性、炮制、制剂制备与质量属性评价都受到超分子化学的影响,最终反映到“印迹模板”的制备及其质量属性的传递规律上。因此,经典名方研发时运用超分子“印迹模板”理论来研究中药生物遗传多态性,以及药材炮制、制剂制备与质量属性评价,可提高研发成功的可获得率。

[关键词] 超分子理论; 古代经典名方; “印迹模板”; 质量控制; 传递性; 稳定性; 均一性

[中图分类号] R22;R28;O657;O641.3;G353.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)16-0161-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.20191652

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190505.0935.018.html>

[网络出版时间] 2019-05-08 11:11

Research on Quality Control Model of Ancient Famous Classical Formulas Based on Supramolecular Theory

HE Peng, LI Hai-ying, FAN Qi-meng, PAN Xue, HE Yu-ting, YANG Yan, XIAO Mei-feng*, HE Fu-yuan*

(College of Pharmacy, Hunan Provincial Key Laboratory of Druggability and Preparation Modification for
Traditional Chinese Medicine, Laboratory of Supramolecular Mechanism and Mathematic-Physics
Characterization for Chinese Materia Medica, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China)

[Abstract] The ancient famous classical formulas were developed based on the characteristics of excellent curative effect, small toxic and side effects, and wide clinical application. Its development will promote the development of traditional Chinese medicine (TCM) with huge social and economic benefits. TCM and TCM compounds are multi-component systems, which are multi-component, multi-target and multi-pathway effect on human body, their curative effect is the result of synergistic effect of multi-component. Because of its characteristics, its mechanism of action is still unclear and quality is difficult to control. Therefore, on the basis of biological properties of the multi-components of TCM, it is the key issue to study the preparation process of the medicinal materials-decoction pieces-preparations and the transferability, stability and homogeneity of the quality attributes. Moreover, the supramolecular theory can explain the basic theory of TCM from the macroscopic and

[收稿日期] 20190130(008)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81573691,81703824);湖南省自然科学基金项目(2017JJ3236);湖南省教育厅基金项目(17B200);湖南中医药大学研究生科研创新课题(CX2018B504,2018CX18)

[第一作者] 贺鹏,在读硕士,从事中药复方的生物有效性及其新制剂、新技术与新工艺研究,E-mail:hepengmails@163.com

[通信作者] *贺福元,博士,博士生导师,教授,从事中药复方的生物有效性及其新制剂、新技术与新工艺研究,E-mail:pharmsharking@tom.com;

*肖美凤,在读博士,讲师,从事中药复方的生物有效性及其新制剂、新技术与新工艺研究,E-mail:xiaomf.002@163.com

microscopic aspects, the study of ancient famous classical formulas can use the supramolecular theory. Both TCM and human body are giant complex supramolecules, and their components are clustered objects reflecting the characteristics of the original imprinting template with genetic polymorphism. The quality attributes, processing, formulation preparation and quality attribute evaluation of TCM are all affected by supramolecular chemistry, which is finally reflected in the preparation of imprinting template and the transfer law of quality properties. Therefore, the application of supramolecular imprinting template theory to study the biogenetic polymorphism of TCM, processing, formulation preparation and quality attribute evaluation of medicinal materials can improve the availability rate of successful research and development of ancient famous classical formulas.

[Key words] supramolecular theory; ancient famous classical formulas; imprinting template; quality control; transitivity; stability; homogeneity

中医药学是中华民族的瑰宝,在中华民族医疗健康和社会的发展中作出了巨大贡献^[1-2]。自从屠呦呦研究员从医学典籍获得启发,发现青蒿素并将其用于治疗疟疾获得诺贝尔医学奖后,我国掀起了对中医药经典名方研发的热潮^[3]。为支持和加快中药经典名方开发,相关课题多次获得国家重大专项支持^[4]。中医学的临床用药特点是以中药配伍入药,而作为中药本身就是多化学成分体系,其成分和含量会随药材的基原、种植、炮制、制剂技术等变化,由单味中药组成的复方在质量控制方面更难以阐明。故如何阐述“中药材-饮片-制剂”质量属性来确保经典名方制剂产品的均一性、稳定性和传递性是研发中药经典名方的关键。

本课题组前期运用超分子化学系统阐述中医药理论,包括中药四气、炮制、归经、中药成药性及制剂修饰研究^[5-8]。超分子由主、客体分子以非共价键连接而构成,其形成过程遵循自组织、自组装、自识别与自复制规律^[9-11]。人体和中药均是由小分子组成的巨复超分子体,其中子体超分子通过自组织、自组装、自识别与自复制形成母体超分子,进而形成巨复超分子体系,即人体与中药。在超分子主体生成过程中,母体超分子保留了子体超分子的“印迹模板”,故人体与中药是各层次“印迹模板”按一定的空间孔穴通道结构进行联接所形成的巨复超分子体。中药产生药理作用的核心是基于中药与人体有相同或相似的超分子“印迹模板”。本课题组进一步推动超分子化学定性定量研究,以量子化学、光谱学、拓扑指数等表征中药分子群整体性质用于定性研究,以超分子化学键能、燃烧焓、微量热滴定法表征中药分子群体量变关系用于定量研究。

古代经典名方潜在的社会效益与经济效益是毋庸置疑的,亟需研究者突破研发中如何控制质量、建立质量评价标准和阐述质量属性的技术瓶颈。本文

首先分析经典名方研究与质量相关的关键问题,然后基于超分子化学理论从药材的基原、炮制、制剂和质量评价等方面进行阐述,并提出了超分子化学的定性定量质量控制方法,旨在为古代经典名方的研发提供新思路。

1 经典名方研究中关键质量控制问题

1.1 “物质基准”的质量评价 目前,中药的质量标准难以统一,同一味中药治疗不同疾病时主要有有效成分不同,国家中医药管理局遴选出的经典名方中最少也有 2 味中药。经典名方“物质基准”要求处方药材质量均一、稳定。故研发前确定各味中药的基原,对方中各味药材的临床用药情况、药材来源变化和历版《中国药典》的修订情况进行深入的考证确定,特别是同名异物与同物异名用药情况的考证^[12-14]。同一植物作多种药用,如桑枝、桑叶、桑椹、桑白皮;麻黄分地上和地下部分,地上部分功效发汗解表,地下部分功效固表止汗,二者功效全然相反。目前,中药质量标准主要是对有效成分以及有效部位含量的测定,但中药成分较为复杂,单一有效成分或有效部位难以阐明中药质量,因此,“物质基准”的质量标准怎么制定以及能否制定出较为公认的评价标准是大家关注的焦点。目前,“物质基准”采用整体物质群控制的指纹图谱方法、制备工艺过程中物质群量值传递研究思路与技术经济指标评价相结合的模式,采用 HPLC 指纹图谱检测方法进行药材-饮片-物质基准制备过程中的物质群量值传递研究,并结合出膏率和有效成分转移率等指标。但“物质基准”的均一性、稳定性和可溯源性随着药味的增加越来越差,因此,怎样研制出符合复方要求的“物质基准”和如何阐述饮片质量属性的传递性、稳定性、均一性是古代经典名方复方制剂研制成功的关键所在^[15-17]。

1.2 中药炮制原理欠明确,不利于质量属性控制 古代经典名方的制备用饮片需按古法炮制才能

使用,然而古法炮制方法较为粗放,且大多原理不明。中药材经炮制后出现物理性状变化,如溶解性的改变,其原理主要是经高温高湿处理后药材内部结构遭到破坏,如大分子链的断裂、大分子的水解,便于成分的溶出,但炮制的机制至今尚未有明确清晰的解释^[8]。炮制改变药性或者减毒增效,如川乌、草乌、附子等毒性经炮制后大大减弱,可通过毒性成分的化学变化和生物效应的测定进行阐明;同一药材不同炮制程度药效也将不同,如生姜有炮制品干姜、炮姜与姜炭;中药炮制后性味、归经、毒性、升降沉浮等药性变化研究甚多,也取得了一定的成果,但大多是对炮制前后化学成分及其含量的变化或者是生物效应的检测。炮制过程涉及到火候、辅料、炮制时间、炮制程度等,如果不从精确数学模型控制角度来研究炮制,就难以从本质阐明质量属性变化规律,更难以保证饮片质量稳定及其溯源^[18-20]。

1.3 中药制剂制备工艺复杂 《中药注册管理补充规定》第七条明确规定:经典名方的生产工艺与传统工艺基本一致。如何实现“基本一致”是古代经典名方生产工艺研究的关键和核心问题。古代经典名方生产工艺“基本一致”包括投料用饮片质量一致和生产工艺条件一致。由于中药材具生物多样性,质量属性处于动态变化之中,需建立适宜配投料方法以了解整体质量属性量变传递规律来制订标准的上下限^[21]。国家要求通过每味药材的3个产地15批配料制备的“物质基准”质量分析来确定质量属性指标的上下限,从而制定出质量标准,对于药味较多或药味基原较多的经典名方,配料样本数极其庞大。因此,制剂制备采用怎样科学的小样本搭配投料方式以使其质量属性具有代表性也是制剂学关键的问题。饮片前处理方法、饮片的破碎程度、煎煮次数、加水量、煎煮时间等相关参数的参考值优选研究,若采用常见的多因素多水平设计实验,可获得间断性的粗放工艺参数,但对成分在整个提取过程中溶出稳态规律不能系统了解,就不易找到精细的优化工艺条件。浓缩与干燥工艺时,缺少深入研究质量属性成分的热力学传质和干燥物物料特性。中药运输与储藏过程中,中药制剂容易受到外界环境因素影响,如何解决中药制剂吸潮、长霉等问题也是关键所在。

1.4 中药质量评价模式落后 古代医籍对功能主治的描述抽象,多是对证候的描述,怎样方-证-症对接也是亟需研究的问题。由于同一味中药在不同组

方中由于临床适应症不同,所对应的效应成分不同,测定评价指标的上下限不同,因此就必须建立起一种既适应稳定性要求又具备溯源性功能的质量评价研究方法^[21]。目前,中药质量评价内容主要包括外观鉴别、性状检查、有效成分的含量测定以及全成分的指纹图谱,还包括生物效应测定,但以往的中药质量评价多强调方法的稳定性,当面对因方效应而异的质量评价应更需强调质量属性的传递规律阐明,这是由复方对照品质量属性要求有明确的归属所决定的,只有在明确其传递规律的基础才能实现整体质量稳定。目前中药指纹图谱的峰数、峰高、峰形受进样量、仪器种类、操作方法影响较大,稳定性与溯源性较差,怎样建立一种具加合性、抗干扰性、具统计性且易表征峰值量变传递关系的指纹图谱分析方法是“物质基准”评价的关键问题^[22-23]。

上述问题相互交织,导致经典名方难以研制成功,其原因是长期以来,大家多是从宏观方面寻找中医药现代化的线索,否认能从微观物质基础层面上找到诠释中医药理论,且认为中医药理论有完整的理论体系,这容易强化中医药不存在微观物质属性。而超分子化学的“印迹模板”自主作用原理是从宏观上和微观上相结合进行解释。古代经典名方所产生的疗效是建立在单味中药成分基础上按中医药基础理论据证依法遣药组方治病的整合结果。缘于中药材的超分子属性,古代经典名方的作用也是单味中药有效成分群相互配伍与病证多靶点按超分子“印迹模板”作用的结果。经典名方的研发要建立质量标准及评价方法,就必须阐明药材-饮片-复方制剂的制备过程及质量属性传递规律,而超分子理论则可从微观与宏观2个层面阐明其机制,用于经典名方的研发。

2 超分子理论研究经典名方的质量控制

2.1 超分子理论概述 中药与人体都是自然界生物超分子体,各级分子按“印迹模板”有序组成。超分子“印迹模板”概念源于化学上的分子结构,是在空间结构和结合位点上能完全匹配的空间聚集结构,对药物成分来说既是其分子结构的活性结构,或是活性原子团的空间排列点阵,具有相似的“印迹模板”就有相似的中药质量属性以及相应的炮制与制剂、制备和质量评价方法^[6]。

中药是巨复超分子体,其成分是反映原生物体“印迹模板”特征聚集客体,具有遗传多态性。中药质量属性、炮制、制剂制备与质量属性评价都受到超分子化学的影响,最终反映到“印迹模板”的制备及

质量属性的传递规律上。具体来说,中药是自然界的巨复生物超分子体,药渣为主体分子,药材成分为客体分子,是体现原药材遗传特征“印迹模板”的聚集体。药材质量受控于超分子体属性,呈现道地性和生物遗传多样性^[22]。饮片炮制受控于超分子化学,呈现主客体“印迹模板”的制约性。制剂制备受控于配投料及制剂过程的超分子状态,呈现客体“印迹模板”自主作用性(自识别、自组装、自组织)^[8]。质量评价时受控于分析方法,呈现客体“印迹模板”印迹性。特别是在经典名方制剂过程中,更受到超分子“印迹模板”的自主作用,易与原药材主体分子结合而影响解吸扩散。易形成超分子胶束溶液而制约传质扩散。易形成超分子聚集体而阻滞浓缩干燥传能脱水,易镶嵌在浸取物表面上影响到物料的制剂学性质,最终反映到制备及质量属性的传递规律上。因此,超分子化学对经典名方制剂质量属性的影响贯穿始终。

2.2 中药超分子“印迹模板”常用定性定量研究方法

2.2.1 定性研究法

包括量子化学、光谱学、化学动力学、微量热、色谱、表观分子量、网络拓扑学、网络动力学等方法,其中常用的方法有 6 种:①量子化学方法。有多电子体系波函数方程(Hartree-Fock 方程, HF 方程),自洽场(self-consistent field, SCF)和密度泛函理论(density functional theory, DFT)等方法。但目前可在简化了的量子化学基础上建立的分子拓扑学指数理论,采用 Wiener, Hosoya, Randic 等分子拓扑指数量化研究其与分子性质的关系,借用此法可进行中药制剂与质量评价研究,本课题组采用 Kier 等构建的分子连接性指数计算。②物理观察法。包括采用扫描电镜、扫描隧道显微镜、原子力显微镜等方法观察超分子的结构特征等。③波谱方法。比对分析不同分子组成情况下波谱特征峰变化,从中分析超分子主客体“印迹模板”结合信息。④化学动力学法。建立超分子主客体“印迹模板”作用的动力学数学模型,研究两者的结合平衡常数,从而确定中药成分中形成超分子的作用大小。⑤微量热测定法。采用等温微量热测定仪测定中药主客体结合后放出的热量,从而推知中药超分子键的类型。⑥印迹作用。针对“印迹模板”特点合成或制备主体印迹聚合物,药材可以除去客体分子制备,以此为固定相进行分子印迹行为差异研究,从而推知超分子键的类型。

2.2.2 定量研究方法

①中药超分子化学键。化

学键类型主要有离子键、偶极键、金属键、疏水键及氢键等,可检测超分子之间形成键的类型。②Hess 热力学法。对于中药材或饮片,用与所测化学键同类型相似极性的溶剂浸提,实现主客体分离,除去药材、药渣、提取物的溶剂,测定其燃烧焓,按 $\Delta H_{\text{超分子键能}} = H_{\text{药材或饮片(超分子体)}} - H_{\text{药渣(主体)}} - H_{\text{提取物(客)}}$ 计算固体型超分子“印迹模板”化学键键能;对于液体型,可加入与主客极性相似的溶剂萃取分离主客体,按上法测定三者的燃烧焓计算出化学键键能。③等温滴定微量热法。对于溶液型的超分子结构采用等温滴定微量热法测定主客体结合后放出的热量,推知化学键类型。④化学平衡常数法。对于溶液型的超分子结构采用与标准化学键型物质竞争,计算结合平衡常数,推知化学键类型。⑤提取动力学法。建立包括各提取工艺参数和工艺变量的动力学数学模型以及测算方法,建立最优工艺参数评价体系(最大提取浓度、最大提取浓度所需时间、提取率、损失率等),对于中药提取过程的超分子行为进行定量研究,了解整个饮片炮制与提取过程的超分子定量作用机制。⑥网络药理学。采用理论计算化学和统计学方法研究化合物的结构与其活性之间的定量构效关系并进行化学对接,同时结合“印迹模板”特征及大型文献库的数据,以无尺度、相似度、贝叶斯概率、空间与时间等参数形式关联成拓补网络,可完成大样本信息的整合,分析以超分子体特征成分与靶点的网络特征。

2.3 经典名方的超分子研究方法

前期本课题组全面诠释了中医药基础理论的超分子“印迹模板”自主作用规律,而蕴含在中药材、饮片与制剂中的重大科学问题均可从超分子化学窥见端倪。首先,中药对人体经络脏腑的超分子“印迹模板”自主作用规律贯穿始终。中药是按超分子主客体“印迹模板”自然生长而成的巨复超分子体,成分质量的遗传多态属性可用分子拓扑指数表征。炮制是对生物超分子体的加工制药技术,炮制程度可用超分子主客体“印迹模板”化学变化表征,通过化学键能的热力学和成分的分子拓扑指数变化来研究^[24]。其次,提取是如何高效的从超分子主体中解离出客体成分,可采用提取动力学研究。浓缩、干燥是如何从超分子溶液中蒸发除去水分子,可采用蒸发焓研究。物性改造是如何利用镶嵌在浸出物表面的超分子基团改变物料的表面药剂学性质,可采用表面吸附和电镜观察研究。再次,饮片与制剂的质量标准则是对“印迹模板”作用的综合评价,方法具溯源性和

稳定性,可采用指纹图谱法研究。最后,中药材的配投料方式可采用统计学方法解决。因此,抓住了中药超分子“印迹模板”作用机制研究就能切中经典名方研制的关键所在。

经典名方制备过程的成分关系可概括为“分子社会”作用关系,宜用超分子主客体“印迹模板”自主作用规律进行解析。中药材是在体现原植物遗传和环境作用特征条件下自然生长而成,具有生物超分子体属性,其质量属性表现在药材成分动态变化规律中,具备 Hard-Weinberg 平衡规律^[25];在高温、高湿条件下,用酸、碱、盐作辅料进行超分子药材炮制,其质量属性表现在主客键能性质和“印迹模板”的变化。饮片的提取分离、浓缩干燥、制剂成型,其实质是客体分子从饮片主体结构上分离出来,以及客体分子相互自主作用后,在溶液中再重构成新的超分子,进而影响到溶解和扩散、传质和传能、物料的药剂学性质,其质量属性变化可用提取动力学参数和物料性质参数表示。在对各种成分指纹图谱的测定和评价中,色谱学行为实质上是中药成分“印迹模板”在色谱柱上综合作用的动力学行为,测试结果表现到质量属性的传递和稳定上。因此,中药经典名方的制备及质量属性传递规律的研究难题都可从中药超分子“印迹模板”自主作用规律层面得以解决。而中药经典名方制剂的制备及质量属性则需要对其进行定性与定量控制分析。

3 结语

为确保经典名方研发产品在临床上能够安全性和有效性使用,国家需对经典名方产品质量严格把控。超分子理论基于现代科学理论阐述传统中医药学理论,其定性定量方法可用于经典名方质量控制研究。传统经典名方蕴含着丰富的中医理论内涵,体现了古代医家对病证和方剂配伍理论的认识,在传统经典名方开发过程中融入现代制剂、技术、设备、辅料等元素,必将极大地丰富和推进我国中医药事业的发展。经典名方的研发是利国利民的事业,将推动中医药的发展,并带动其相关产业的发展,具有重要的社会价值和经济价值。因此,经典名方的研发从基础研究到产品上市都需切实把好质量关,以保证中药经典名方制剂质量的安全性^[26-28]。本课题组提出经典名方研发以中药超分子“印迹模板”作用规律与动态中药提取技术为基础,展开“物质基准”制备及其质量属性传递的超分子机制研究,阐明其制备方法与质量属性传递规律,旨在为古代经典名方的研发

提供一种新方法。

[参考文献]

- [1] 王国强. 贯彻落实十九大精神 传承发展中医药事业 [N]. 中国中医药报, 2018-01-03(001).
- [2] 张伯礼, 张俊华. 中医药现代化研究 20 年回顾与展望 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(17): 3331-3334.
- [3] 刘霁堂, 凌子平. 青蒿素发明的历史追踪及启示 [J]. 新中医, 2018, 50(3): 1-5.
- [4] 蒋毅, 毕开顺. 国际新药创新体系比较及对中国的启示 [J]. 科学学与科学技术管理, 2010, 31(2): 40-45.
- [5] 邓凯文, 陶叶琴, 唐闻汉, 等. 循生物演化轨迹, 析经络超分子体属性 [J]. 中国针灸, 2017, 37(3): 325-330.
- [6] 贺福元, 周逸群, 邓凯文, 等. 超分子化学对中医药理论的特殊影响 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(8): 1534-1543.
- [7] 周晋, 刘惠, 肖美凤, 等. 基于超分子“印迹模板”的中药成药性及制剂修饰研究策略 [J]. 中草药, 2018, 49(18): 4205-4211.
- [8] 周逸群, 陶叶琴, 邱云, 等. 中药炮制的超分子化学机制探讨 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(18): 3496-3500.
- [9] Lehn J M. Toward complex matter: Supramolecular chemistry and self-organization [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99(8): 4763-4768.
- [10] Lehn J M. Supramolecular chemistry: from molecular information toward self-organization and complex matter [J]. Rep Prog Phys, 2004, 67(3): 249-265.
- [11] Klein D J, Mihalic Z, Plavsic D, et al. Molecular topological index: a relation with the Wiener index [J]. J Chem Inf Comput Sci, 1992, 32(4): 304-305.
- [12] 朱彦, 高博, 崔蒙. 中药名称同名异物及同物异名情况统计分析 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(12): 4422-4425.
- [13] 孙宝惠, 刘铁钢, 段吉平, 等. 中药材同名异物与中药质量 [J]. 中草药, 2002, 33(6): 93-95.
- [14] 贺福元, 周宏灏, 罗杰英, 等. 生物遗传多态性规律揭示中药材质量稳定性规律的探讨 [J]. 中草药, 2008, 39(1): 2-6, 12.
- [15] 杨明, 伍振峰, 郑琴, 等. 中药经典名方开发与制剂研究的关键问题 [J]. 中草药, 2010, 41(10): 1590-1592.
- [16] 杨立伟, 王海南, 耿莲, 等. 基于标准汤剂的中药整体质量控制模式探讨 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(8): 1-6.
- [17] 刘安. 中药饮片标准汤剂制备与质量标准研究方法概述 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(7): 1.
- [18] 唐廷猷. 中药炮制原理研究史初探(新中国部分) [J]. 中国现代中药, 2017, 19(11): 1639-1642.

- [19] 方文韬,詹志来,彭华胜,等.干姜、生姜、炮姜分化的历史沿革与变迁[J].中国中药杂志,2017,42(9):1641-1645.
- [20] 李娟,王智民,高慧敏.炮制对生姜及其不同炮制品中挥发性成分的影响[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(19):77-81.
- [21] 肖小河,金城,赵中振,等.论中药质量控制与评价模式的创新与发展[J].中国中药杂志,2007,32(14):1377-1381.
- [22] 李强,杜思邈,张忠亮,等.中药指纹图谱技术进展及未来发展方向展望[J].中草药,2013,44(22):3095-3104.
- [23] 陆兔林,翟为民,蔡宝昌,等.对照提取物在中药质量控制中的应用[J].中国中药杂志,2013,38(3):462-465.
- [24] ZHANG Y T, XIAO M F, DENG K W, et al. Novel mathematic models for quantitative transitivity of quality-markers in extraction process of the Buyanghuanwu decoction[J]. Phytomedicine, 2018, 45: 68-75.
- [25] 李海英,贺鹏,樊启猛,等.桃红四物汤的 HPLC 指纹图谱总量统计矩及一次稳态投料量分析[J].中国实验方剂学杂志, 2019, doi: 10.13422/j.cnki.syfjx.20191462.
- [26] 邓哲,刘德文,杜杰,等.经典名方研发建议的梳理和探讨[J].中国实验方剂学志,2019, doi: 10.13422/j.cnki.syfjx.20190554.
- [27] 陈畅,程锦堂,刘安.经典名方研发策略[J].中国中药杂志,2017,42(9):1814-1818.
- [28] 樊启猛,贺鹏,李海英,等.经典名方物质基准研制的关键技术分析[J].中国实验方剂学杂志,2019, doi: 10.13422/j.cnki.syfjx.20191549.

[责任编辑 刘德文]