

· 工艺与制剂 ·

中药谱效学溶度参数制样法考察

雷虹¹, 段晓鹏¹, 邓俊林¹, 杜玉然¹, 夏赞韶¹, 孙青辉¹, 包小燕¹, 贺福元^{2,3,*}

- (1. 湖南中医药大学药学院, 长沙 410208;
2. 中药药性与药效国家中医药管理局重点实验室, 长沙 410208;
3. 湖南中医药大学现代中药制剂制备技术与评价实验室, 长沙 410208)

[摘要] 目的: 研究不同溶度参数的溶剂对中药复方成分溶出规律, 为谱效学制样提供新思路及理论依据。方法: 用不同溶度参数溶媒溶解补阳还五汤浸膏, 所得溶解物通过 HPLC 获得其成分的指纹图谱, 结合总量统计矩原理, 采用总量统计矩相似度法评价不同溶度参数的溶剂对总方成分溶出液指纹图谱的差异性。结果: 样品的零阶矩 AUC_T 、一阶矩 $\bar{\lambda}_T$ 、二阶矩 σ_T^2 的 RSD 分别为 58.2%、12.8%、24.8%, 说明不同溶度参数溶媒溶解所得的化学成分及总量存在明显差异, 其总量统计矩标准相似度介于 0.370~0.998。S4, S5, S6 (溶度参数 18.33~20.60 $J^{1/2} \cdot cm^{-3/2}$) 与其他样品的相似度, 以及 S7, S8 (溶度参数 21.73~22.87 $J^{1/2} \cdot cm^{-3/2}$) 与除了相邻样品之外的样品相似度均 < 0.9 , 说明其溶媒对总方溶出成分构成比不同。结论: 溶度参数制样法能得到具有显著差异性的中药复方成分组成比, 不同溶度参数的溶剂对总方的溶出具有明显规律, 可为谱效学体外制样提供一种全新的、可借鉴的思路, 为谱效学制样建立完整的理论指导提供参考。

[关键词] 溶度参数; 谱效学; 指纹图谱; 总量统计矩; 相似度

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)20-0006-06

Investigation of Solubility Parameter Sampling Method with Chromatographic Pharmacodynamics of Chinese Materia Medica

LEI Hong¹, DUAN Xiao-peng¹, DENG Jun-lin¹, Du Yu-ran¹, XIA Zan-shao¹,
SUN Qing-hui¹, BAO Xiao-yan¹, HE Fu-yuan^{2,3,*}

- (1. College of Pharmacy, Hunan University of Tradition Chinese Medicine (TCM), Changsha 410208, China;
2. Key Laboratory of Property and Pharmacodynamic of TCM, State Administration of TCM, Changsha 410208, China;
3. Laboratory of Pharmaceutical Preparation Technology and Evaluation of TCM, Hunan University of TCM, Changsha 410208, China)

[Abstract] **Objective:** To study dissolution regular pattern of ingredients from traditional Chinese medicine compound by solvent with different solubility parameter, and provide new ideas and theoretical basis for chromatographic pharmacodynamics sampling. **Method:** With different solubility parameters of solvent to dissolve Buyang Huanwu decoction extract, fingerprint chromatogram of ingredients from obtained lysate were determined by HPLC, and combining with total statistical moment theory, difference of solvent with different solubility parameter on component solution from total prescription was evaluated by total statistical moment similarity method. **Result:** RSD of AUC_T , MCRTT, VCRTT from samples were 58.2%, 12.8%, 24.8%, respectively. It showed that chemical composition and total amount had significant difference, which was dissolved from solvent with different

[收稿日期] 20120510(001)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81073142,8117358)

[第一作者] 雷虹, 在读硕士, 从事中药制剂及其质量控制的研究, E-mail: leihong2007110@126.com

[通讯作者] * 贺福元, 博士生导师, 教授, 从事中药“四谱学”、中药药剂学、药理学与中医药信息数学的研究, Tel: 0731-5387312, E-mail: pharmsharking@tom.com

solubility parameter, its range of total statistical moment standard similarity 0.370-0.998. Sample similarity of S4, S5, S6 (solubility parameter of $18.33-20.60 \text{ J}^{1/2} \cdot \text{cm}^{-3/2}$) compared to other samples, S7 and S8 (solubility parameter $21.73-22.87 \text{ J}^{1/2} \cdot \text{cm}^{-3/2}$) compared to other samples except adjacent samples, these were less than 0.9, it indicated that constituent ratio of solvent on total prescription dissolution composition was different.

Conclusion: Solubility parameter sampling method could make composition ratio of traditional Chinese medicine compound with significant difference, dissolution of solvent with different solubility parameter on total prescription had obvious law, it could provide an entirely new and referenced ideas for *in vitro* sampling with chromatographic pharmacodynamics, and could lay foundation for establishing a complete theoretical guidance of chromatographic pharmacodynamics sampling.

[Key words] solubility parameter; chromatographic pharmacodynamics; fingerprint; total statistical moment; similarity

现代中药有效性研究多采用谱效学的思路进行。“中药谱效学”通过指纹图谱与药物的效应进行关联,反映中药复方内在质量及化学成分与效应之间的关系^[1]。这需从两方面进行考虑,一是对作为多成分体系的中药进行量比特征的整体分析,二是研究中药复方“多组分多靶点”关联。谱效学的数据处理,主要采用多元回归法、多元非线性回归、参数估计、神经网络及主成分分析等数学方法,以寻找谱与效两者的相关性,但均要建立非线性关系。以往常用的谱效学药物制样法大多是水提全成分制样,但为了更明确找到主要药效成分,近期研究中更倾向于将全方药通过不同方式提取和分离后,将所得的各部分进行色谱分析。但在这些方法中,或者根据研究者对有效成分特性进行经验性选择溶剂,或者通过大量实验进行提取分离,其实验难度及繁琐性增加。因此,本课题组希望找到一种既能将中药的多成分以构比形式分离,同时具有可重复性及参数控制性的方法来指导谱效学的体外制样。

溶度参数^[4]是“相似相溶”原理的定量表达,Hildebrand-Scatchard 建立药物溶解分数与溶度参数定量表达式,能定量描述药物在不同溶度参数溶剂中的溶解特性。研究证明利用溶解度参数法选择提取溶剂是可行的^[5],也有研究建立了溶度参数与中药成分与 HPLC 图谱对应关联^[6]。基于以上思路,本文在前期已建立的中药指纹图谱总量统计矩原理^[7]及总量统计矩相似度分析^[8]的基础上,以补阳还五汤作为模型,取其提取物浸膏用不同溶度参数的溶媒溶解制样,对其样品 HPLC 指纹图谱进行分析,探讨不同溶解度参数的溶剂对总方成分溶出规律。

1 材料

补阳还五汤全方药材(黄芪、当归、川芎、赤芍、

桃仁、红花、地龙)委托本校第一附属医院药剂科定点采购,由本校药学院中药鉴定教研室石继连副教授按《中国药典》2005年版(一部)有关项下进行鉴别,结果均为正品。乙腈、甲醇、乙酸为色谱纯,水为自制超纯水,其余试剂为分析纯。盐酸川芎嗪、阿魏酸、苦杏仁苷等对照品均购自中国药品生物制品检定所(批号分别为 110817-200305, 0773-9910, 110820-200403)。

1200 型高效液相色谱仪(G1311A 型四元泵, G1314B 型可变波长检测器, G1329A 型温控自动进样器, Agilent LC 色谱工作站, 美国安捷伦), Denver instrument T-214 型电子天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司)。

2 方法与结果

2.1 试验原理 真实溶液的摩尔分数溶解度可根据 Hildebrand-Scatchard 方程^[9]进行计算:

$$-\ln X_2 = \frac{\Delta H_f}{RT} \left(\frac{T_0 - T}{T_0} \right) + \frac{V_2 \varphi_1^2}{RT} (\delta_1 - \delta_2)^2 \quad (1)$$

其中 X_2 为溶质的溶解摩尔分数溶解度, ΔH_f 为固体的摩尔溶化热, T_0 为固体的熔点, T 为实验温度, $R = 8.314 \text{ J} \cdot (\text{mol} \cdot \text{K})^{-1}$, δ_1 , δ_2 分别为溶剂和溶质的溶度参数, φ_1 为溶剂的体积分数。在稀溶液中, 体积分数 φ_1 接近于 1。

在一定条件下, ΔH_f , T_0 , T , V_2 均为常数, 故式(1)可简化为:

$$\ln X_2 = a - b(\delta_1 - \delta_2)^2 \quad (2)$$

$$\text{其中 } a = -\frac{\Delta H_f}{RT} \left(\frac{T_0 - T}{T_0} \right); b = \frac{V_2 \varphi_1^2}{RT}$$

从式(2)可知, 物质的溶解度与溶质、溶剂的溶度参数有关, 试验中溶质的溶度参数是固定不变的, 因此可将其看为常数, 故溶剂的溶度参数与物质的溶解度成二次曲线关系(即表现为一开口向下的抛

物线),如果 δ_1 和 δ_2 越接近, X_2 就越大,当 $\delta_1 - \delta_2 = 0$ 时,具有最大的溶解度 X_2 ,说明溶度参数是“相似相溶”原理的定量表达,即有“相似的溶度参数有相似的溶解规律,有相似的扩散、渗透、释放、吸收特性”。

溶度参数 δ 作为分子间内聚力的定量表达,针对中药的多成分体系,不同成分的分子结构不同则其内聚力不同,即溶度参数不同,根据以上溶解度的方程,溶解规律可用溶度参数进行定量表达,溶剂与溶质的 δ 值越接近就越容易互溶,所以利用溶度参数的“相似相溶”原理,可将中药成分按溶度参数不同进行分段呈现。本试验将补阳还五汤全方药材浸膏溶解在一系列不同溶度参数的溶剂中,以达到浸出不同成分的效果,得到成分不同构比。

2.2 对照品的制备 精密称取盐酸川芎嗪 4.2 mg,苦杏仁苷 3.7 mg,阿魏酸 1.8 mg,用超纯水溶解定容至 5 mL,经 0.45 μm 水滤膜过滤,制得混合对照品,备用。

2.3 溶剂的选择 从溶度参数 14.93 ~ 47.83 $\text{J}^{1/2} \cdot \text{cm}^{-3/2}$ 的溶剂中选择单一或混合溶剂,等间隔分为 30 组,编号 1 ~ 30,见表 1。

表 1 补阳还五汤不同溶剂配比试验

No.	溶剂	δ $/\text{J}^{1/2} \cdot \text{cm}^{-3/2}$	No.	溶剂	δ $/\text{J}^{1/2} \cdot \text{cm}^{-3/2}$
1	正己烷	14.93	16	甲醇-水(87:13)	31.95
2	乙醚:环己烷(64:36)	16.06	17	甲醇-水(80:20)	33.08
3	环己烷:四氯化碳(59:41)	17.20	18	甲醇-水(75:25)	34.21
4	苯	18.33	19	甲醇-水(67:23)	35.35
5	丙酮	19.47	20	甲醇-水(62:38)	36.49
6	正辛醇	20.60	21	甲醇-水(56:44)	37.62
7	正辛醇-正丁醇(65:35)	21.73	22	甲醇-水(50:50)	38.75
8	正辛醇-正丁醇(12:88)	22.87	23	甲醇-水(44:56)	39.89
9	正丁醇-正丙醇(38:62)	24.01	24	甲醇-水(37:63)	41.02
10	正丙醇-乙醇(70:30)	25.14	25	甲醇-水(31:69)	42.15
11	乙醇	26.27	26	甲醇-水(25:75)	43.29
12	乙醇-甲醇(71:29)	27.41	27	甲醇-水(19:81)	44.43
13	乙醇-甲醇(40:60)	28.54	28	甲醇-水(12:88)	45.56
14	甲醇	29.68	29	甲醇-水(7:93)	46.69
15	甲醇-水(93:17)	30.81	30	水	47.83

注: δ 为溶度参数, $\delta_{\text{混}} = \delta_1\varphi_1 + \delta_2\varphi_2$, φ 为体积比。

2.4 供试品的制备 补阳还五汤药材处方(黄芪 60 g,当归 9 g,川芎 6 g,赤芍 9 g,桃仁 9 g,红花 9 g,

地龙 9 g)^[8] 水提醇沉法制得浸膏,浸膏打粉后分装 30 份。取 1 ~ 30 号配好溶液各 10 mL,分别加入 30 份浸膏中,超声 2 min,放置 2 h,保证浸膏充分溶解。过滤,取 5 mL 滤液,挥干溶剂,各加入 2 mL 超纯水溶解,过 0.45 μm 水滤膜,装入进样瓶中,备用,即得。

2.5 方法学考察

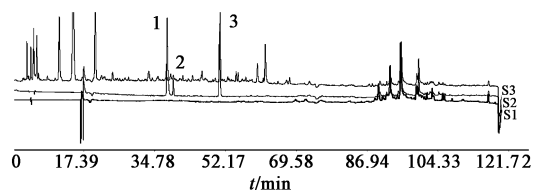
2.5.1 色谱条件 UltimateTM AQ-C₁₈ 色谱柱(4.6 mm \times 250 mm, 5 μm),流动相乙腈(A)-1%乙酸(B)梯度洗脱(0 ~ 10 min, 0% A; 10 ~ 25 min, 7% A; 25 ~ 35 min, 12.5% A; 35 ~ 45 min, 18% A; 45 ~ 55 min, 25% A; 55 ~ 65 min, 30% A; 65 ~ 70 min, 32.5% A; 70 ~ 71 min, 37% A; 71 ~ 80 min, 40% A; 80 ~ 100 min, 80% A; 100 ~ 115 min, 100% A),检测波长 264 nm,柱温 30 $^{\circ}\text{C}$,进样量 10 μL 。

2.5.2 精密度试验 取同一供试品溶液连续进样 5 次,每次 10 μL ,主要色谱峰的峰面积 RSD < 1.3%。表明仪器的精密度良好。

2.5.3 重复性试验 取同一供试品溶液 6 份,每个样品自动进样 10 μL ,主要色谱峰的峰面积 RSD < 1.6%。表明该方法重复性较好。

2.5.4 稳定性试验 取同一供试品溶液,按上述色谱条件进样,放置 0, 2, 4, 8, 12, 48 h 分别进样 10 μL ,主要色谱峰的峰面积 RSD < 2.4%。表明供试品在 48 h 内稳定。

2.5.5 样品进样 按 2.4 项下供试品制备方法制备空白溶液(超纯水)、对照品溶液及 30 批样品溶液,在色谱条件下自动进样 10 μL ,记录 120 min 的色谱图。结果见图 1, 2。



S1. 空白; S2. 混合对照品; 1. 盐酸川芎嗪, 2. 苦杏仁苷, 3. 阿魏酸; S3. 补阳还五汤

图 1 补阳还五汤总液 HPLC

2.6 样品总量统计矩参数 以空白溶剂作对照,去除梯度峰,按总量统计矩原理^[7],计算总量统计矩参数,结果见表 2。

2.7 样品相似度软件评价及总量统计矩相似度评价 根据总量统计矩参数及总量统计矩参数相似度公式^[8]计算 3 ~ 30 号样品的相似度,结果见表 3。

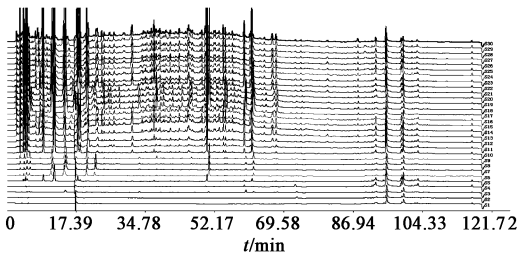


图2 1~30号供试品HPLC指纹图谱叠加

表2 补阳还五汤不同溶剂的空白组和各样品组的总量统计矩参数

No.	$AUC_T / \mu\text{V}\cdot\text{s}$	$\bar{\lambda}_T / \text{min}$	$\bar{\sigma}_T^2 / \text{min}^2$
空白	7.862×10^2	85.82	1.038×10^3
S1	-	-	-
S2	-	-	-
S3	-	-	-
S4	1.002×10^3	63.97	9.706×10^2
S5	1.425×10^3	35.09	2.509×10^2
S6	1.576×10^3	31.64	1.408×10^2
S7	1.779×10^3	35.90	5.742×10^2
S8	2.559×10^3	40.00	7.301×10^2
S9	1.175×10^4	44.64	8.971×10^2
S10	1.418×10^4	46.35	1.009×10^3
S11	1.914×10^4	47.99	1.021×10^3
S12	1.865×10^4	48.92	9.954×10^2
S13	3.407×10^4	49.57	9.676×10^2
S14	4.408×10^4	50.66	9.935×10^2
S15	4.145×10^4	50.39	1.001×10^3
S16	4.988×10^4	49.04	9.818×10^2
S17	2.838×10^4	45.91	9.152×10^2
S18	3.177×10^4	46.25	9.503×10^2
S19	3.432×10^4	46.42	9.188×10^2
S20	3.863×10^4	48.13	9.548×10^2
S21	4.580×10^4	48.50	9.366×10^2
S22	4.207×10^4	49.19	9.932×10^2
S23	4.839×10^4	48.89	9.523×10^2
S24	4.887×10^4	49.45	1.008×10^3
S25	4.921×10^4	50.30	9.835×10^2
S26	4.337×10^4	49.55	9.498×10^2
S27	4.764×10^4	50.56	9.529×10^2
S28	4.670×10^4	49.63	9.316×10^2
S29	5.219×10^4	49.75	9.931×10^2
S30	4.746×10^4	49.37	9.534×10^2

以上试验结果证实,通过溶度参数原理利用不同溶度参数的溶媒可将中药复方中极性不同的成分以一定构比关系分离出来,这种构比可从中药指纹

图谱数据中得以体现。依据《药剂学》质量标准研究以0.9作为差异指标,当样品指纹图谱相似度 < 0.9 时,可判定样品所含成分的构比不同,如S4,S5,S6与除自身之外的其他所有号样品,S7与除S8之外的其他所有号样品,S8与除S7,S9之外的其他所有号样品,S9与S4~S7,S10~S30分别与S4~S8之间的指纹图谱相似度均 < 0.9 ,可作为不同样品在谱效学制样中使用。

综上所述,通过对不同溶度参数的溶剂对中药复方成分溶出规律的研究,证明溶度参数制样法能得到具有显著差异性的中药复方成分组成比,不同溶度参数的溶剂对总方成分的溶出具有规律性。运用溶度参数原理能够指导化学成分进行可控性分段,得到不同的中药成分群构成比,再与效应进行关联,可更明确其成分与效应的关系,使寻找中药作用靶点更有针对性,为中药网络靶点的测算提供理论依据。再则,成分构比不同的样品通过溶度参数指导制得,便于进行药效实验前进行预判,并利用对分离不同成分建立线性关系,便于谱效学的研究。可作为谱效学体外制样的一种全新的、可借鉴的思路,为谱效学制样建立完整的理论指导奠定基础。但对于谱量关系研究成分构比及与体内谱效动力学的相关性,还需要此基础上进一步深入研究,相关研究结果将陆续报道。

3 分析与讨论

在中药谱效学研究中,体外制样是必不可少的步骤,其制样方法是影响谱效关系研究的关键之一。中药(复方)作为多成分体系,多成分的构比直接影响到药物与效应的关联,在中药谱效学中数据分析及构建数学模型都需要对不同成分建立不同线性关系,为找到影响药效的关键成分,要求制样方式使中药(复方)多成分能够得到不同构比。目前中药谱效学的制样方法即盲目又缺少预测性,尚未有完整的理论指导,未建立具重复性的操作参数体系,易造成工作材料的浪费及经济损失。所以本文考虑到溶度参数作为“相似相溶”原理的定量表达,用Hildebrand-Scatchard方程能体现化合物与溶解程度之间的对应关系,溶剂的溶度参数与物质的溶解度成二次曲线关系,即物质的溶度参数和溶剂的溶度参数越接近,其溶剂度就越大,当物质与溶剂溶度参数之差为零时,具有最大的溶解度。那么依据中药(复方)中不同成分其内聚能不同,体现出不同溶度参数值,通过不同溶媒的溶度参数不同,可将极性不同的成分以一定构比分离出来。

本试验以补阳还五汤作为模型,由于中药复方最经典的用法就是水煎剂,认为起药效的主要为水煎剂内的成分,则选择水提醇沉法制得补阳还五汤水提浸膏,再根据溶度参数原理,通过不同比例混合不同纯溶剂得到不同溶度参数的混合溶液,从而对补阳还五汤成分产生不同的溶解能力,经过 HPLC 分析得到稳定性精密度重复性较好的指纹图谱。30 个样品的指纹图谱依次呈现:S1 ~ S3 没有出现明显特征峰,S4 ~ S8 前 20 min 内开始出现特征峰 20 min 后无特征峰,S9 ~ S11 在 20 min 后开始出现少量峰,S12 之后在 35 min 后的特征峰增多且峰高增高,可见复方成分在不同溶度参数的溶媒中溶出呈段带型变化,而溶剂溶度参数越大其可溶解极性范围越大。从指纹图谱的直观分析,可认为这种方法能达到分离补阳还五汤不同极性段成分的效果,制得不同成分构成比的样品。

按指纹图谱总量统计矩分析法^[7],分别计算出不同处理方法的补阳还五汤样品的 AUC_T 、 $MCRT_T$ 和 $VCRT_T$,S1 ~ S3 样品除梯度峰之外几乎没有成分峰出现可忽略,S4 ~ S30 样品的零阶矩 AUC_T 的 RSD 58.2%,一阶矩 $\bar{\lambda}_T$ 的 RSD 12.8%,二阶矩 $\bar{\sigma}_T^2$ 的 RSD 24.8%,总量统计矩是一种具有统计学意义的分析方法,能体现指纹图谱模糊性及整体性的统一,通过综合所有指纹图谱峰分析指纹图谱内在特征,其零阶矩用于定量表现成分含量变化,一阶矩、二阶矩用于定性体现成分构成比特点,本试验结果 RSD 较大,表明不同溶度参数的溶剂对中药成分的溶出总量及总方溶出成分构成比存在明显差异。

根据 Hildebrand-Scatchard 方程,补阳还五汤成分作为溶质(其溶度参数为 δ_2),则当 δ_2 一定时,随着不同溶剂的溶度参数 δ_1 不同, δ_1 - δ_2 发生变化,溶解度也相应发生变化,不同溶剂对补阳还五汤成分产生不同的溶解能力,根据总量统计矩参数及总量统计矩参数相似度公式^[6]计算 S4 ~ S30 样品的相似度,结果显示各样品指纹图谱的总量统计矩标准相似度介于 0.370 ~ 0.998,体现不同溶剂对补阳还五汤成分产生溶解能力的差异。药剂学中稳定性通常定到能保持原成分的 90%,则在此以 0.9 作为相似度的差异指标,也就是 < 0.90 说明基本不同, > 0.9 说明相似。S4,S5,S6(溶度参数 18.33 ~ 20.60 $J^{1/2} \cdot cm^{-3/2}$)与其他所有号样品及 S7,S8(溶度参数

21.73 ~ 22.87 $J^{1/2} \cdot cm^{-3/2}$)与除了相邻样品之外的其他样品相似度都 < 0.9,说明其溶媒对总方溶出成分构成比基本不同。S30(溶度参数 47.83 $J^{1/2} \cdot cm^{-3/2}$)是总方水提液,与 S9 之后(溶度参数 > 24 $J^{1/2} \cdot cm^{-3/2}$)的样品,相似度都 > 0.90,成分差异性小,说明极性大溶液的兼容性广。再则 S1,S2,S3(溶度参数 < 17.20 $J^{1/2} \cdot cm^{-3/2}$)对水溶出物浸膏无法溶出物质,说明其与水提取针对物质不同。

[参考文献]

- [1] 陈晓燕,狄留庆,赵晓莉. 中药复方谱效学研究初探[J]. 中国中医药信息杂志,2006,13(11):52.
- [2] 李鹏,李祥,陈建伟,等. 桃红四物汤干预痛经模型小鼠有效部位的谱效关系研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(9):144.
- [3] 王柳卜,贾先生,陈秀芬,等. 金果榄二萜类成分色谱及相关药效学研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(15):83.
- [4] 邹亮,罗杰英. 溶度参数理论在药学领域中的应用[J]. 成都中医药大学学报,2007,30(4):46.
- [5] 王康,张效林,薛伟明,等. 侧柏叶有效成分提取过程研究[J]. 化学工程,1998,26(3):211.
- [6] 贺福元,刘文龙,扶瑾,等. HPLC 测定中药多成分总量溶度参数的理论及实验研究[J]. 中国中药杂志,2010,35(8):977.
- [7] 贺福元,罗杰英,邓凯文. 中药复方动力学数学模型总量统计矩法的研究[J]. 世界科学技术——中医药现代化,2006,8(6):13.
- [8] 黄胜,贺福元,刘文龙,等. 总量统计矩相似度法对左金缓释片多成分释放相似度的评价研究[J]. 中成药,2009,31(1):35.
- [9] 殷恭宽. 物理药学[M]. 北京:人民卫生出版社,1993:134.
- [10] 王清任. 医林改错[M]. 上海:上海科技出版社,1996:31.
- [11] 邹欢,贺福元,罗杰英,等. 补阳还五汤溶度峰及介电需求的研究[J]. 中国中药杂志,2009,34(13):1648.
- [12] 聂磊,罗国安,曹进,等. 中药二维信息指纹图谱模式识别[J]. 药学学报,2004,39(2):136.
- [13] 陈华国,赵宏宾,赵超,等. 虎杖提取物 HPLC 指纹图谱归属分析及谱效关系初探[J]. 中国药房,2010,12(19):1775.

[责任编辑 仝燕]