

HPLC法测定含黄芪中药制剂中毛蕊异黄酮葡萄糖苷的含量[△]

陈莉*,王盛,孟楣[#](安徽中医药大学第一附属医院药学部/国家中医药管理局中药制剂三级实验室,合肥230031)

中图分类号 R284;R921;R927.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)15-2041-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.15.06

摘要 目的:建立一种测定含黄芪中药制剂中毛蕊异黄酮葡萄糖苷含量的方法。方法:以我院中药制剂养肝益水颗粒为模型药物,参照2015年版《中国药典》(一部)(简称“药典”)中“黄芪”项下毛蕊异黄酮葡萄糖苷高效液相色谱(HPLC)含量测定方法,采用药典色谱条件并在此基础上,通过增加流动相甲酸比例、延长流动相大极性段洗脱时间等方法进行优化改进,建立含黄芪中药制剂中毛蕊异黄酮葡萄糖苷含量测定方法,并进行方法学考察。然后用另外2种含黄芪的中药制剂对该法进行初步验证。结果:在药典色谱条件下,模型药物中的毛蕊异黄酮葡萄糖苷色谱峰不能与基线分离;优化后,得到流动相为乙腈-0.2%甲酸溶液(14:86, V/V),检测波长为260 nm,柱温为30 ℃,流速为1.0 mL/min的色谱条件。优化条件下毛蕊异黄酮葡萄糖苷质量浓度线性范围为5.08~81.28 μg/mL;精密性、稳定性、重复性试验的RSD均<2.0%(n=6);平均加样回收率为100.22%(RSD=0.95%,n=6)。经该法测定的5批模型药物中毛蕊异黄酮葡萄糖苷的平均含量为0.014 2%。经验证,该法也可有效分离另外2种含黄芪中药制剂中的毛蕊异黄酮葡萄糖苷。结论:成功建立测定含黄芪中药制剂中毛蕊异黄酮葡萄糖苷含量的HPLC法,且该法准确可靠,重现性好,具有一定适用性,可为后续深入研究奠定基础。

关键词 含黄芪中药制剂;毛蕊异黄酮葡萄糖苷;高效液相色谱法;含量测定

Content Determination of Calycosin Glycoside in TCM Preparation Containing *Astragalus membranaceus* by HPLC Method

CHEN Li, WANG Sheng, MENG Mei (Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Anhui University of TCM/Third Level Lab of TCM Preparation, State Administration of TCM, Hefei 230031, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish a method for the content determination of calycosin glycoside in TCM preparation containing *Astragalus membranaceus*. METHODS: Using TCM preparation Yanggan yishui granules as model drug in our hospital, referring to HPLC method for content determination of calycosin glycoside stated in terms of “*A. membranaceus*” of 2015 edition of *Chinese Pharmacopoeia* (part I) (called “pharmacopoeia” for short), use pharmacopoeia chromatogram condition and on this foundation to optimize and improve which by the method of increasing the formic acid proportion of mobile phase and prolonging the gradient elution time of the high polar segment of the mobile phase; the method was established for content determination of calycosin glycoside in TCM preparation containing *A. membranaceus*. Preliminary verification was carried out by using other two kinds of TCM preparation containing *A. membranaceus*. RESULTS: Under the chromatographic condition of pharmacopoeia, chromatographic peaks of calycosin glycoside in model drug could not be separated from the baseline. Optimized chromatographic condition included that mobile phase was acetonitrile-0.2% formic acid solution (14:86, V/V); the detection wavelength was 260 nm; the column temperature was set at 30 ℃; the flow rate was 1.0 mL/min. Under optimal conditions, the linear range of calycosin glycoside was 5.08-81.28 μg/mL. RSDs of precision, stability and reproducibility tests were all lower than 2.0% (n=6). Average recovery was 100.22% (RSD=0.95%, n=6). Average content of calycosin glycoside in 5 batches of model drugs by this method was 0.014 2%. After validation, the method could effectively isolate calycosin glycoside from other 2 kinds of TCM preparations containing *A. membranaceus*. CONCLUSIONS: Established HPLC method can be used for content determination of calycosin glycoside in TCM preparations containing *A. membranaceus*. The method is accurate, reliable, reproducible and suitable, which lays the foundation for further research.

KEYWORDS TCM preparation containing *Astragalus membranaceus*; Calycosin glycoside; HPLC method; Content determination

[△] 基金项目:国家科技支撑计划新安医学传承与发展研究项目(No.2012BAI26B03)

* 主管中药师,硕士。研究方向:中药制剂分析。电话:0551-62838558。E-mail:46784412@qq.com

[#] 通信作者:主任中药师。研究方向:中药制剂分析。电话:0551-62838558。E-mail:ahzyymm@163.com

毛蕊异黄酮葡萄糖苷为黄芪的主要活性成分,具有免疫调节、抗肿瘤、抗突变、抗损伤、抑制动脉粥样硬化等多方面作用^[1-3]。在2015年版《中国药典》(一部)(简称“药典”)中“黄芪”项下收录了毛蕊异黄酮葡萄糖苷和黄芪甲苷的含量测定方法,黄芪甲苷常使用蒸发光散射器进行检测,但检测基线波动较大,影响试验结果的准

确性。毛蕊异黄酮葡萄糖苷有共轭基团,紫外有吸收,常使用紫外检测器检测,其最大吸收波长为260 nm,灵敏度高。因此,常将毛蕊异黄酮葡萄糖苷作为黄芪含量测定的指标。

有相关研究也报道了毛蕊异黄酮苷的含量测定方法^[3-10],但是大多都是参考药典中“黄芪”项下毛蕊异黄酮葡萄糖苷含量测定的梯度洗脱法。由于毛蕊异黄酮葡萄糖苷出峰时间太早(约6 min),分离效果差,虽然调整了药典中的流动相,推迟了毛蕊异黄酮葡萄糖苷的出峰时间^[2-10],可有效分离毛蕊异黄酮葡萄糖苷和杂质成分,但是笔者利用药典中的方法测定成分复杂的含黄芪中药制剂中的毛蕊异黄酮葡萄糖苷含量时,其分离效果欠佳。

因此,笔者选择我院制备的以黄芪为君药的中药制剂——养肝益水颗粒为模型药物,药典中“黄芪”项下毛蕊异黄酮葡萄糖苷的色谱条件为基础,通过增加甲酸比例、延长流动相高极性段洗脱时间等方法优化色谱条件,建立含黄芪中药制剂中毛蕊异黄酮葡萄糖苷的含量测定方法,并用另外2种含黄芪的中药制剂对该法进行初步验证,为后续的深入研究奠定基础。

1 材料

1.1 仪器

1260 高效液相色谱仪、DAD 紫外检测器均购自美国安捷伦科技公司;JA5003N 电子天平(上海菁海仪器有限公司)。

1.2 药品与试剂

养肝益水颗粒(批号:20151110、20151214、20160608、20160711、20160801、20160905,规格:10 g/袋)、芪藤消浊颗粒(批号:20160804,规格:10 g/袋)、复方芪薏胶囊(批号:20160808,规格:0.4 g/粒)均由我院制剂中心生产;毛蕊异黄酮葡萄糖苷对照品(中国食品药品检定研究院,批号:111920-201105,纯度:>97.1%);甲醇、乙腈均为色谱纯,水为蒸馏水,其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 溶液的制备

2.1.1 供试品溶液的制备 取养肝益水颗粒(批号:20160711)适量,于研钵中研细,精密称取2 g 药粉,加入圆底烧瓶中;再加入50 mL 甲醇并称质量,于水浴锅上加热回流4 h;于室温下放冷,再称质量,并用甲醇补足减失的质量,摇匀后滤过,取续滤液25 mL,置于蒸发皿中蒸干,残渣加甲醇定容至10 mL 量瓶中,摇匀,即得。

2.1.2 对照品溶液的制备 精密称定毛蕊异黄酮葡萄糖苷对照品6.35 mg,加甲醇定容至50 mL 量瓶中,摇匀,即得。

2.2 优化毛蕊异黄酮葡萄糖苷含量测定色谱条件

2.2.1 药典色谱条件 参考药典“黄芪”项下毛蕊异黄酮葡萄糖苷含量测定的色谱条件^[2]。色谱柱为Zorbax Eclipse XDB-C₁₈(250 mm×4.6 mm,5 μm);检测波长为

260 nm;柱温为30 ℃;进样量为10 μL;流速为1.0 mL/min;乙腈为流动相A,0.2%甲酸溶液为流动相B,梯度洗脱(0~20 min,20%→40% A;20~30 min,40% A);对供试品溶液及对照品溶液进行分析。结果,供试品溶液中的毛蕊异黄酮葡萄糖苷与基线不能分离,需进一步试验。色谱图详见图1。

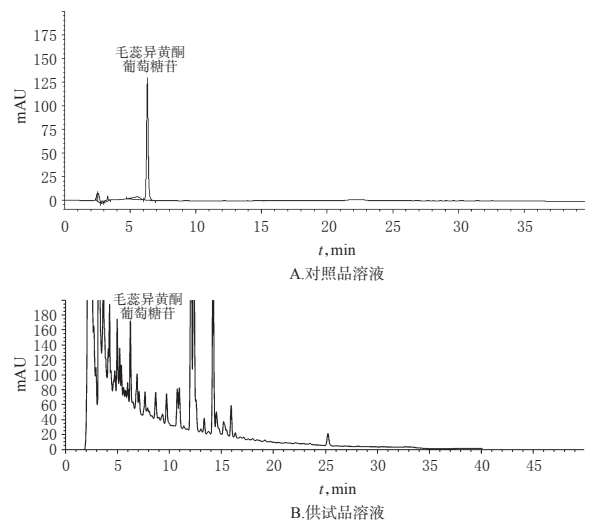


图1 药典色谱条件下两种溶液的HPLC图

Fig 1 HPLC chromatograms of 2 kinds of solution under pharmacopoeia chromatogram condition

2.2.2 药典色谱条件优化 (1)加大流动相极性。在“2.2.1”项试验结果的基础上,增加流动相中甲酸比例以增大流动相极性。同“2.2.1”项下色谱条件以梯度1(0~20 min,15%→40% A;20~30 min,40% A)或梯度2(0~20 min,10%→40% A;20~30 min,40% A)分别进行洗脱。结果,两种梯度洗脱方法仍不能使毛蕊异黄酮葡萄糖苷与基线分离,但随着流动相极性的增大,出峰时间有所推迟,从原来的6 min左右推迟到12 min左右,其分离效果相对“2.2.1”项试验结果有所改善,但仍需进一步试验。两种梯度洗脱后供试品溶液的色谱图见图2(对照品溶液色谱图略)。(2)延长流动相大极性段洗脱时间。在加大流动相极性的基础上,延长流动相中较大极性阶段的洗脱时间。①洗脱时间延长5 min,洗脱梯度为(0~5 min,15% A;5~30 min,15%→40% A;30~40 min,40% A);②洗脱时间延长10 min,洗脱梯度为(0~10 min,15% A;10~30 min,15%→40% A;30~40 min,40% A);③洗脱时间延长20 min,洗脱梯度为(0~20 min,15% A;20~30 min,15%→40% A;30~40 min,40% A)。以上述3种梯度洗脱条件,分别进行试验。结果,供试品溶液色谱图详见图3(对照品溶液色谱图略)。

由图3A、B可知,流动相中大极性阶段的等度洗脱时间越短,基线坡度越大,使得毛蕊异黄酮葡萄糖苷与基线不分离,且其左右干扰峰仍明显存在。将流动相大极性段等度洗脱时间延长至20 min时,毛蕊异黄酮葡萄糖苷在15 min左右出峰,且左边仅1个干扰峰(见图

3C);说明流动相以15% A 等度洗脱时对毛蕊异黄酮葡萄糖苷分离效果更佳。

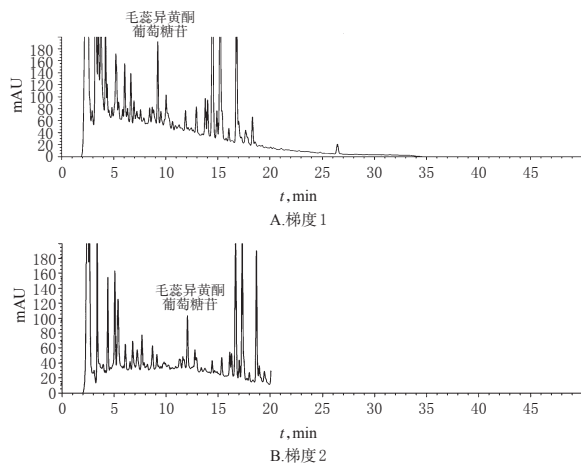


图2 两种梯度洗脱后供试品溶液的HPLC图
Fig 2 HPLC chromatograms of test sample solutions after eluted with 2 kinds of gradient

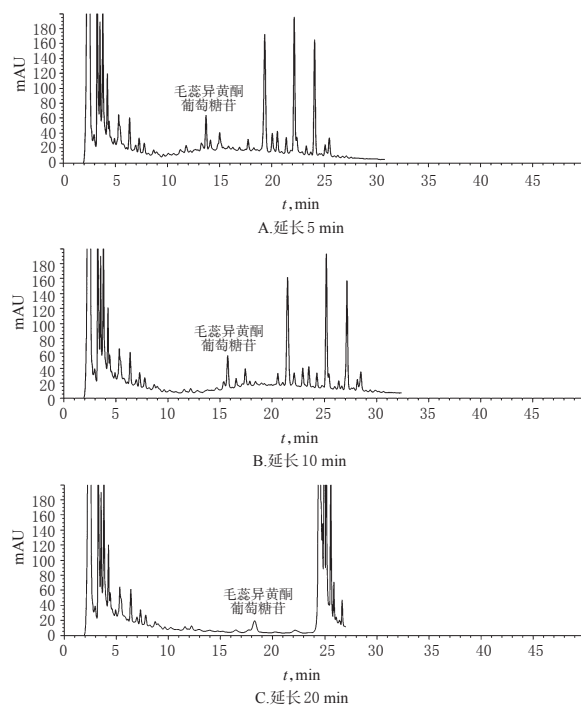


图3 流动相大极性段洗脱时间延长后供试品溶液的HPLC图
Fig 3 HPLC chromatograms of test sample solutions when the gradient elution time of the high polar segment of the mobile phase is prolonged

2.2.3 流动相等度洗脱试验 在“2.2.2”项试验结果的基础上,为了去除毛蕊异黄酮葡萄糖苷左边干扰峰,试验在“2.2.1”项下色谱条件下,调整流动相比例至乙腈-0.2%甲酸溶液(14:86, V/V),进行试验。结果,毛蕊异黄酮葡萄糖苷与杂质峰能够有效分离,色谱图详见图4。因此,确定该条件为毛蕊异黄酮葡萄糖苷含量测定的优选色谱条件。

2.3 系统适用性试验

精密吸取对照品溶液10 μ L,以“2.2.3”项优化的色谱条件进样测定。对照品溶液色谱图详见图5。

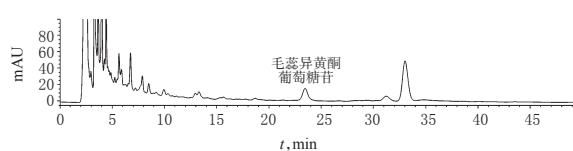


图4 等度洗脱供试品溶液的HPLC图

Fig 4 HPLC chromatogram of test sample solution with isometric elution

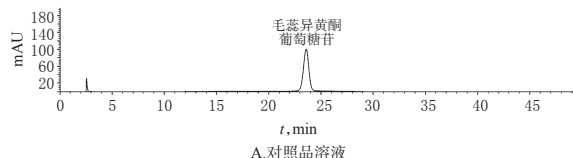


图5 对照品溶液高效液相色谱图

Fig 5 HPLC chromatogram of control solution

结合图4结果,以毛蕊异黄酮葡萄糖苷峰计理论板数 $>3\ 000$,相邻峰间分离度 >1.5 ,拖尾因子 $T=0.98$ ($0.95 < T < 1.05$),表明毛蕊异黄酮葡萄糖苷在该系统下适用性良好。

2.4 方法学考察

2.4.1 标准曲线的绘制与线性范围的考察 取“2.1.2”项下对照品溶液适量,用甲醇定量稀释成毛蕊异黄酮葡萄糖苷质量浓度分别为5.08、10.16、20.32、40.64、81.28 μ g/mL的溶液。分别精密吸取各质量浓度溶液10 μ L,注入色谱仪,按“2.2.3”项下色谱条件进行测定,以毛蕊异黄酮葡萄糖苷的质量浓度为横坐标(x)、以峰面积为纵坐标(y)作标准曲线,得到回归曲线方程为: $y=29.049\ 6x-10.814\ 7$ ($r=0.999\ 5$),表明毛蕊异黄酮葡萄糖苷检测质量浓度在5.08~81.28 μ g/mL范围内与峰面积呈良好的线性关系。

2.4.2 精密度的试验 精密吸取“2.1.2”项下对照品溶液10 μ L,按“2.2.3”项下色谱条件连续进样6次,记录色谱图,测定峰面积。结果,毛蕊异黄酮葡萄糖苷峰面积的RSD=1.24% ($n=6$),表明该方法精密度良好。

2.4.3 稳定性试验 取“2.1.1”项下供试品溶液,于室温放置0、2、4、6、8、10 h后按“2.2.3”项下色谱条件进样分析。结果,毛蕊异黄酮葡萄糖苷峰面积的RSD=1.94% ($n=6$),表明供试品溶液在10 h内稳定性良好。

2.4.4 重复性试验 取“2.1.1”项下供试品溶液6份,按“2.2.3”项下色谱条件进样分析,记录色谱图,测定峰面积,并计算毛蕊异黄酮葡萄糖苷含量。结果,毛蕊异黄酮葡萄糖苷含量的RSD=1.42% ($n=6$),表明该方法重复性良好。

2.4.5 方法回收率试验 精密称取约1 g养肝益水颗粒(批号:20160711)6份,分别加入“2.1.2”项下对照品溶液1.4 mL,按“2.1.1”项下方法制备供试品溶液,按“2.2.3”项下色谱条件进样测定,计算加样回收率。结果,毛蕊

异黄酮葡萄糖苷的平均加样回收率为100.22% (RSD=0.95%, n=6), 结果详见表1。

表1 加样回收率试验结果
Tab 1 Results of recovery tests

序号	样品含量,mg	对照品加入量,mg	测得量,mg	平均加样回收率, %	RSD, %
1	0.180 5	0.177 8	0.358 7	100.22	0.95
2	0.180 7	0.177 8	0.359 6		
3	0.180 9	0.177 8	0.359 3		
4	0.181 3	0.177 8	0.361 8		
5	0.180 4	0.177 8	0.358 2		
6	0.180 2	0.177 8	0.355 5		

2.5 样品含量测定

取6批养肝益水颗粒样品, 分别按“2.1.1”项下方法制备供试品溶液各3份, 依次进样测定, 计算毛蕊异黄酮葡萄糖苷含量。结果, 6批样品的平均含量为0.014 2%, 样品含量测定结果详见表2。

表2 6批样品含量测定结果(n=3)

Tab 2 Results of content determination of 6 batches of samples(n=3)

样品批号	毛蕊异黄酮葡萄糖苷含量, %	平均含量, %
20160711	0.018 0	0.014 2
20160801	0.017 1	
20160905	0.016 9	
20151110	0.007 3	
20151214	0.018 0	
20160608	0.007 8	

2.6 验证试验

将我院另外2种含黄芪的中药制剂, 利用建立的HPLC法测定毛蕊异黄酮葡萄糖苷的含量, 进行方法验证。精密称取芪藤消浊颗粒2 g、复方芪薏胶囊1.2 g, 分别按“2.1.1”项下方法制备供试品溶液, 以“2.2.3”项优化的色谱条件进样分析, 记录色谱图。结果, 2种含黄芪的中药制剂的毛蕊异黄酮葡萄糖苷峰附近无杂质干扰, 且基线分离良好; 以毛蕊异黄酮葡萄糖苷峰计理论板数均>3 000, 相邻峰间分离度均>1.5, 拖尾因子 $T=1.02$ ($0.95 < T < 1.05$); 表明该含量测定方法可靠、重现性好, 且具有一定的适用性。色谱图详见图6。

3 讨论

在前期研究中, 笔者查阅了大量有关毛蕊异黄酮葡萄糖苷含量测定的文献方法^[3-10], 通过总结发现文献多采用梯度洗脱的方法进行试验, 但考虑到梯度洗脱方法对于成分复杂的中药制剂分离效果欠佳, 因此, 本试验尝试优化HPLC色谱条件并建立HPLC测定我院含黄芪中药制剂中毛蕊异黄酮葡萄糖苷含量的方法。

笔者以药典中“黄芪”项下毛蕊异黄酮葡萄糖苷的色谱条件为基础, 以我院中药制剂养肝益水颗粒为模型药物, 优化HPLC色谱条件。以药典方法试验得到的毛蕊异黄酮葡萄糖苷色谱峰基线不能分离, 可能是由于中药制剂的成分复杂, 杂质干扰作用大。后加大流动相的极性并延长洗脱时间, 得出等度洗脱的分离效果更佳, 遂得出以乙腈-0.2%甲酸溶液(14:86, V/V)等度洗脱为

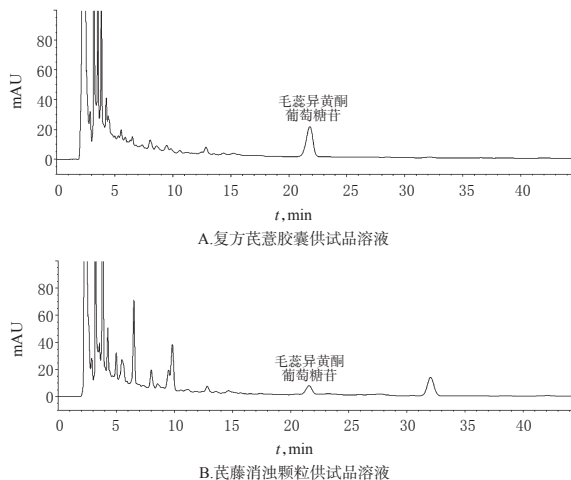


图6 2种含黄芪中药制剂供试品溶液的HPLC图

Fig 6 HPLC chromatograms of 2 kinds of TCM preparations containing *A. membranaceus*

最优色谱条件。等度洗脱的方法文献中鲜有报道^[11]。因此, 笔者对建立的方法, 以精密性、重复性、回收率等为考察指标, 进行了方法学的考察, 发现该含量测定方法可靠、重现性好, 且具有一定的适用性。同时, 利用我院生产的其他2种含黄芪中药制剂对建立的含量测定方法进行了验证, 最终也证明了该方法能够有效地测定这2种中药制剂中的毛蕊异黄酮葡萄糖苷含量。但是, 该方法是否广泛适用于中药制剂中的毛蕊异黄酮葡萄糖苷的含量测定, 笔者还拟将进行更多中药制剂的验证试验。

参考文献

- [1] 王玲丽, 丰华玲, 杨柯, 等. 黄芪生物学及化学成分研究进展[J]. 基因组学与应用生物学, 2017, 32(6): 2581-2585.
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[S]. 2015年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 302-303.
- [3] 胡琨. HPLC测定芪肾口服液黄芪甲苷和毛蕊异黄酮葡萄糖苷的含量[J]. 南京中医药大学学报, 2014, 30(2): 195-196.
- [4] 魏颖, 王东超, 高佳琪, 等. HPLC-DAD法同时测定糖痹康中6种主要活性成分[J]. 长春中医药大学学报, 2016, 32(6): 1135-1138.
- [5] 李军, 谷丽艳, 孙玉坤, 等. HPLC法同时测定参芪五味子片中毛蕊异黄酮葡萄糖苷、五味子酯甲和五味子甲素的含量[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(8): 1871-1873.
- [6] 潘自皓, 崔梦迪, 潘立群, 等. 当归补血汤中三种指标性成分的HPLC-DAD/ELSD法同时测定[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(3): 547-550.
- [7] 周劲松, 张洪坤, 黄玉瑶, 等. 多波长HPLC法测定玉屏风散中10种化学成分的含量[J]. 药物分析杂志, 2016, 36(6): 1072-1081.
- [8] 刘桂花, 邢建国, 何承辉, 等. 反相高效液相色谱法同时测定芪香胶囊中红景天苷、芍药苷及毛蕊异黄酮葡萄糖苷的含量[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(15): 1440-1443.

大鼠免疫抑制长期模型的建立及验证[△]

马盼盼*, 叶 军, 杨艳芳, 张 星, 王洪亮, 刘玉玲*(中国医学科学院北京协和医学院药物研究所/药物传输技术及新型制剂北京市重点实验室, 北京 100050)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)15-2045-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.15.07

摘要 目的:建立可用于免疫调节剂长期(1个月)药效评价的大鼠免疫抑制长期模型并进行验证实验。方法:以Wistar大鼠为实验动物,以环磷酰胺(CTX)为诱导剂。将大鼠随机分为正常对照组、模型组和治疗组,每组5只。模型组大鼠以35 mg/kg的CTX连续腹腔注射3 d,之后以相同剂量每周腹腔注射1次进行加强诱导,共加强诱导3次,全程31 d;正常对照组大鼠不作任何处理;治疗组大鼠在模型组大鼠建模的基础上,于第3天建模后肌内注射胸腺五肽(TP5)注射液1 mg/kg,隔天注射1次至实验结束。观察整个实验周期内大鼠的精神状况和体质量变化,分别于第4、11、18、25、32天取血,测定外周血中CD4⁺/CD8⁺比值。实验结束后处死大鼠,测定其胸腺指数和脾指数。结果:与正常对照组比较,模型组大鼠精神状态较差,体质量增加较缓慢,各时间点的CD4⁺/CD8⁺比值和实验结束后的胸腺指数均明显降低,脾指数明显升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与模型组比较,治疗组大鼠精神状态和体质量增加速度均有所改善,第11、25、32天的CD4⁺/CD8⁺比值和实验结束后的胸腺指数均明显升高,脾指数明显降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论:成功建立大鼠免疫抑制长期模型,该模型免疫抑制程度适中,可用于免疫调节剂1个月内的药效评价。

关键词 免疫抑制;长期模型;环磷酰胺;胸腺五肽;免疫调节剂;药效学;大鼠

Establishment and Validation of Long-term Immunosuppressive Model in Rats

MA Panpan, YE Jun, YANG Yanfang, ZHANG Xing, WANG Hongliang, LIU Yuling (Institute of Materia Medical, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College/Beijing Key Lab of Drug Delivery Technology and Novel Formulations, Beijing 100050, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To establish a long-term immunosuppressive rat model for immunomodulator long-term pharmacodynamic evaluation (1 month). **METHODS:** Wistar rats were selected as experimental animal and cyclophosphamide (CTX) was selected as an inducer. Rats were randomly divided into normal control group, model group and treatment group, with 5 rats in each group. Model group was given 35 mg/kg CTX intraperitoneally for consecutive 3 d, and then given same dose once a week to induce model, 3 times in total, for 31 d. Normal control group was not given any treatment. Treatment group was additionally given Thymopentin (TP5) injection 1 mg/kg at third day after modeling, every other day, till the end of experiment, on the basis of model group. The changes of mental status and body weight were observed during the whole experimental period. Blood samples were collected at 4th, 11th, 18th, 25th, 32th day, and CD4⁺/CD8⁺ ratio of peripheral blood was determined. Rats were sacrificed after experiment, and thymus index and spleen index were measured. **RESULTS:** Compared with normal control group, mental state of the rats in the model group was poor and the body weight increased slowly; CD4⁺/CD8⁺ ratio at different time points and thymus index after experiment were decreased significantly in model group, while spleen index increased significantly, with statistical significance ($P < 0.05$). Compared with model group, mental state of the rats and the increase of body weight were all improved in treatment group. CD4⁺/CD8⁺ ratio at 11th, 25th, 32th day and thymus index after experiment were increased significantly, while spleen index was decreased significantly, with statistical significance ($P < 0.05$). **CONCLUSIONS:** The long-term immunosuppressive rat model is established successfully. The immunosuppressive level of the model is middle, and it can be used for pharmacodynamic evaluation of immunomodulator within 1 month.

KEYWORDS Immunosuppression; Long-term model; Cyclophosphamide; Thymopentin; Immunomodulator; Pharmacodynamics; Rats

[9] 陈力,高守红,熊筱娟,等. HPLC法同时测定益心饮口服液液中6种成分的含量[J].中国药房,2016,27(9):1272-1274.

△基金项目:北京市自然科学基金资助项目(No.7162135)

* 实习研究员,硕士。研究方向:蛋白多肽类微球。电话:010-83160332。E-mail:mapanpan@imm.ac.cn

通信作者:高级研究员,博士。研究方向:缓控释和肿瘤靶向制剂。电话:010-63159373。E-mail:ylliu@inn.ac.cn

[10] 温丽宏,石克,黄世琼,等. HPLC法同时测定参芪颗粒中3种异黄酮成分的含量[J].中国药房,2015,26(36):5155-5157.

[11] 吴小斌,王洛临,李洁环,等.三黄益肾方的纯化工艺研究[J].中国药房,2017,28(7):957-960.

(收稿日期:2017-12-12 修回日期:2018-04-08)

(编辑:刘 萍)