

白花香莲解毒颗粒制备工艺研究

邱华^{1,2}, 范春娇³, 苏翠丽³, 黄鹏³, 刘雪梅³, 李旺³, 蒙荫杰³, 何锦轶³, 毛德文^{1*}, 姚春^{3*} (1.广西中医药大学第一附属医院, 南宁 530023; 2.广西医科大学附属肿瘤医院, 南宁 530021; 3.广西中医药大学研究生院, 南宁 530001)

摘要: 目的 优选出白花香莲解毒颗粒的最佳制备工艺。方法 以方中主药白花蛇舌草的特异性成分去乙酰车叶草酸甲酯及出膏率为考察指标, 采用正交试验方法, 优选出白花香莲解毒颗粒的最佳提取工艺。以成型率、溶化性、流动性等多项指标, 对辅料、用量、工艺等条件进行考察, 确定处方的成型工艺。结果 白花香莲解毒颗粒的最佳提取工艺为加10倍量水, 提取2次, 每次1.5 h; 成型工艺为按稠膏: 糊精=1:2比例加入糊精, 以糊精稠膏混合物0.25%的阿司帕坦和0.25%甜菊素作为矫味剂, 再加入45%乙醇作为润湿剂, 混匀, 过14目筛制粒, 80℃鼓风干燥, 整粒, 即得。结论 优选出的提取工艺和成型工艺稳定可行, 可为白花香莲解毒颗粒的制备与生产提供参考。

关键词: 白花香莲解毒颗粒; 去乙酰车叶草酸甲酯; 正交试验; 制备工艺; 壮药

中图分类号: R944.2+7

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2021)23-2921-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.23.002

引用本文: 邱华, 范春娇, 苏翠丽, 等. 白花香莲解毒颗粒制备工艺研究[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(23): 2921-2925.

Study on the Preparation of Baihua Xianglian Jiedu Granules

QIU Hua^{1,2}, FAN Chunjiao³, SU Cuili³, HUANG Peng³, LIU Xuemei³, LI Wang³, MENG Yinjie³, HE Jinyi³, MAO Dewen^{1*}, YAO Chun^{3*} (1. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, China; 2. Affiliated Cancer Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021; 3. Graduate School of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530001, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To optimize the preparation process of Baihua Xianglian Jiedu granules. **METHODS** The best extraction technology of Baihua Xianglian Jiedu granules was optimized by orthogonal test, with the specific component of deacetyl asperulosidic acid methyl ester of Hedyotis diffusa and the extract rate as the index. Based on the indexes of molding rate, solubility and fluidity, the conditions of excipients, dosage and technology were investigated to determine the molding technology of the prescription. **RESULTS** The best extraction process of Baihua Xianglian Jiedu granules was: add 10 times of water, extract twice, each time for 1.5 h; the molding process was add dextrin according to the proportion of thick paste : dextrin = 1:2, take 0.25% aspartan and 0.25% stevia of the mixture of dextrin thick paste as the flavoring agent, then add 45% ethanol as the wetting agent, mix well, sift through 14 mesh, dry by air at 80℃, and complete the granules. **CONCLUSION** The optimized preparation technology is stable, simple and feasible, which can provide reference for the preparation and production of Baihua Xianglian Jiedu granules.

KEYWORDS: Baihua Xianglian Jiedu granule; deacetyl asperulosidic acid methyl ester; orthogonal test; preparation process; Zhuang medicine

白花香莲解毒方是在壮医“毒虚致病”理论指导下, 由白花蛇舌草、黄花倒水莲、三叶香茶菜、排钱草共4味壮药组成, 具有攻毒补虚, 疏三道, 通两路, 调三气, 平阴阳之效, 是广西中医药大学第一附属医院的临床经验方, 至今已有十余年的临床应用历史, 主要用于治疗慢性乙型肝炎, 在提高HBV DNA阴转率、增加HBeAg血清学转换率、改善生活质量等方面具有显著疗效^[1-4]。

白花香莲解毒方在临床上多以汤剂服用, 但汤剂口服剂量大, 贮藏、携带不便, 且临用需新配, 不利于工业化大批量生产及该方的推广使用。因此, 拟在不改变给药途径和药效的前提下, 将其开发成制剂成本低、便于患者临床用药的颗粒剂。本实验采用正交试验方法, 优选出白花香莲解毒颗粒的最佳提取工艺, 再以成型率、溶化性、流动性等多项指标, 对辅料类型、用量、工艺等条件进行考察, 优化该方的成型工艺。

基金项目: 国家自然科学基金项目(81860889); 中国博士后科学基金面上资助项目(2019M653312); 广西自然科学基金项目(2020JJA140308); 广西重点研发计划项目(桂科 AB18126086); 广西中医药大学第一附属医院院内制剂课题(2017ZJ004)

作者简介: 邱华, 男, 博士, 副教授 Tel: 13507861837 E-mail: qiuhsua8899@163.com *通信作者: 毛德文, 男, 博士, 教授 Tel: 13132905888 E-mail: mdwboshi2005@163.com 姚春, 女, 博士, 教授 Tel: 18907715711 E-mail: 1197840425@qq.com

1 仪器与试剂

Agilent1260 型高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司); YP5000 型电子天平(余姚市金诺天平仪器有限公司); SQP 型分析天平[赛利斯科多学仪器(北京)有限公司]; 98-1-B 型电子调温电热套(天津市泰斯仪器有限公司); 101-2 型电热鼓风干燥箱(北京科伟永兴仪器有限公司); HWS-28 型电热恒温水浴锅(上海齐欣科学仪器有限公司)。

乙腈(色谱纯,美国 Fisher 公司,批号:166579), 去乙酰车叶草酸甲酯对照品(成都曼思特生物科技有限公司,批号: MUST-16101706; 纯度为 99%), 其他试剂均为分析纯。白花香莲解毒颗粒(广西中医药大学附属瑞康医院药物研发中心制备,批号分别为 20171201, 20171202, 20171203)。白花蛇舌草、排钱草、三叶香茶菜、黄花倒水莲 4 味药材均购于南宁市中药材供应站,经广西中医药大学廖月葵教授鉴定均为正品。

2 方法与结果

2.1 去乙酰车叶草酸甲酯含量测定方法的建立

2.1.1 色谱条件 Inertsil ODS-3 色谱柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm); 流动相: 水-乙腈(91:9); 检测波长: 238 nm; 柱温: 30 °C; 流速: 0.85 mL·min⁻¹; 进样量: 5 μL。

2.1.2 对照品溶液的制备 称取适量的去乙酰车叶草酸甲酯对照品,置于量瓶中,用 9%乙腈水溶解并稀释至刻度,摇匀,即得 1.010 mg·mL⁻¹的去乙酰车叶草酸甲酯对照品溶液,作为标准储备液,精密吸取标准储备液适量,置于量瓶中,加流动相稀释并定容,得 15.15 μg·mL⁻¹去乙酰车叶草酸甲酯标准溶液,过 0.45 μm 微孔滤膜,取续滤液,作为对照品溶液。

2.1.3 供试品溶液的制备 取白花香莲解毒颗粒适量,置于研钵中研细,取 0.6 g,精密称定,置于具塞锥形瓶中,精密加水 20 mL,精密称定,超声使溶解,放冷,补足减失的质量,摇匀,过 0.45 μm 的针式微孔滤膜,收集续滤液,作为供试品溶液。

2.1.4 白花蛇舌草阴性对照溶液的配制 吸取不含白花蛇舌草的白花香莲解毒方水提液适量,使用 0.45 μm 的针式微孔滤膜过滤,收集续滤液,作为阴性对照溶液。

2.1.5 测定方法 上述对照品溶液、供试品溶液、白花蛇舌草阴性对照溶液分别进样 5 μL,按“2.1.1”项下色谱条件进行测定,色谱图见图 1,

在对照品溶液去乙酰车叶草酸甲酯的出峰位置,供试品溶液在相同位置出峰且能较好分离($R_s > 1.5$),阴性对照溶液在同一位置不出峰。

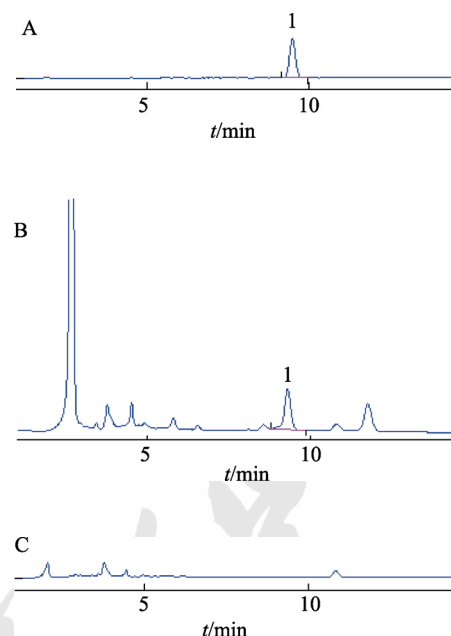


图 1 高效液相色谱图

A-对照品溶液; B-供试品溶液; C-阴性对照溶液; 1-去乙酰车叶草酸甲酯。

Fig. 1 HPLC chromatogram

A-standard solution; B-sample solution; C-negative control solution; 1-deacetyl asperulosidic acid methyl ester.

2.2 干膏率测定方法

精密量取水提液 25 mL,置干燥至恒重的蒸发皿中,水浴蒸干,于烘箱中 105 °C 烘干 5 h,取出,干燥器中冷却至室温,精密称定。然后继续 105 °C 干燥 0.5 h,取出,干燥器中冷却至室温,精密称定。如此反复直至恒重。计算干膏率。

2.3 提取工艺的研究

2.3.1 提取溶剂用量的考察 称取处方药材 80 g(批号: 20171201),5 份,分别加入 6, 10, 14, 18, 22 倍水,回流提取 2 次,每次 1 h,滤过,合并 2 次滤液,浓缩并定容。吸取滤液适量过 0.45 μm 针式微孔滤膜,收集续滤液,照“2.1.1”项下色谱条件测定去乙酰车叶草酸甲酯的含量。吸取滤液照“2.2”项下的方法测定干膏率。结果见表 1。

由表 1 可知,随着加水倍量的增加,去乙酰车叶草酸甲酯得率和干膏得率不断增加,当加水的倍量增加到 14 倍时,去乙酰车叶草酸甲酯得率为 0.101%,当加水的倍量增加至 22 倍时,与 14 倍相比去乙酰车叶草酸甲酯得率无显著性提高,故选择 6, 10, 14 倍为正交试验加水倍量考察水平。

表 1 提取溶剂用量考察结果

Tab. 1 Results of investigation on the amount of extraction solvent

提取时间/h	提取次数/次	水用量/倍	去乙酰车叶草酸甲酯得率/%	干膏得率/%
1	2	6	0.073	6.28
		10	0.095	7.45
		14	0.101	7.97
		18	0.102	8.84
		22	0.099	9.30

2.3.2 提取时间的考察 称取处方药材 80 g(批号: 20171201), 5 份, 分别加 14 倍量水提取 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5 h, 回流提取 2 次, 滤过, 合并 2 次滤液, 浓缩并定容。吸取滤液适量过 0.45 μm 针式微孔滤膜, 收集续滤液, 照“2.1.1”项下色谱条件测定去乙酰车叶草酸甲酯得率。吸取滤液照“2.2”项下方法测定干膏率。结果见表 2。

表 2 提取时间考察结果

Tab. 2 Results of investigation on extraction time

溶剂用量/倍	提取次数/次	提取时间/h	去乙酰车叶草酸甲酯得率/%	干膏得率/%
14	2	0.5	0.084	8.14
		1.0	0.100	8.29
		1.5	0.107	8.65
		2.0	0.108	9.36
		2.5	0.107	9.43

由表 2 可知, 随着提取时间的延长, 去乙酰车叶草酸甲酯得率和干膏得率随之提高, 当提取时间延长至 1.5 h 后, 去乙酰车叶草酸甲酯得率无显著性增加, 故选择 0.5, 1, 1.5 h 为正交试验提取时间考察水平。

2.4 正交试验考察

以去乙酰车叶草酸甲酯得率、干膏率为主要考察指标, 选取提取时间、水用量、提取次数 3 个因素, 各个因素选择 3 个水平按 $L_9(3^4)$ 表进行正交试验, 筛选出最佳提取工艺条件^[5]。正交试验因素与水平见表 3。

表 3 因素与水平

Tab. 3 Factors and levels

试验号	A 用水量/倍	B 提取时间/h	C 提取次数/次	D 空白
1	6	0.5	1	1
2	10	1.0	2	2
3	14	1.5	3	3

2.4.1 试验方法 按处方量 80 g 称取药材(批号: 20171201), 按表 4 $L_9(3^4)$ 正交表进行提取试验, 合

并滤液, 滤液浓缩并定容, 分别取滤液适量, 过 0.45 μm 针式微孔滤膜, 收集续滤液, 照“2.1.1”项下色谱条件进行测定去乙酰车叶草酸甲酯得率。吸取滤液照“2.2”项下方法测定干膏率。

2.4.2 正交试验设计及结果 本试验采用综合加权评分法对试验结果进行方差分析。设定满分为 100 分, 以各指标的最大值作为参照, 对同一指标各数据进行标准化处理, 利用综合评分值对试验结果进行方差分析。指标性成分相对浸出物重要得多, 因为它是发挥临床药效的物质基础, 故设定去乙酰车叶草酸甲酯的权重系数为 70, 干膏率的权重系数为 30。结果见表 4。

表 4 水回流提取正交试验设计及结果

Tab. 4 Orthogonal experimental design and results of water reflux extraction

编号	因素				去乙酰车叶草酸甲酯得率/%	干膏得率/%	综合评分/分
	A	B	C	D(空白)			
1	1	1	1	1	0.022	2.98	23.5
2	1	2	2	2	0.076	6.20	68.6
3	1	3	3	3	0.109	8.65	98.0
4	2	1	2	3	0.070	7.48	69.1
5	2	2	3	1	0.108	9.26	99.4
6	2	3	1	2	0.081	5.70	70.4
7	3	1	3	2	0.084	9.01	83.1
8	3	2	1	3	0.063	5.99	59.9
9	3	3	2	1	0.106	8.62	96.0
K1	63.367	58.567	51.267	72.967			
K2	79.633	75.967	77.900	74.033			
K3	79.667	88.133	93.500	75.667			
R	16.300	29.566	42.233	2.700			

2.4.3 方差分析 将上述正交试验结果进行方差分析, 结果见表 5。

表 5 去乙酰车叶草酸甲酯质量分数方差分析

Tab. 5 Analysis of variance of mass fraction of deacetylated methyl oxalate

因素	因素偏差平方	自由度	F 值	F 临界值	P 值
A	530.296	2	47.792	19.000	<0.05
B	1 324.976	2	119.410	19.000	<0.05
C	2 736.349	2	246.607	19.000	<0.05
D(误差)	11.10	2			

注: $F_{0.05}(2, 2)=19.000$ 。

Note: $F_{0.05}(2, 2)=19.000$ 。

2.4.4 正交试验及方差结果分析 从表 4~5 直观分析和方差分析结果可以看出: 各因素的影响顺序为 $C>B>A$; 由直观分析可知 A_2 、 A_3 水平无显著

性差异,因此全面考察 2 项指标,优化组合是 $A_2B_3C_3$ 。C 因素虽然 $C_3>C_2$,但选 C_3 提取液过多,浓缩耗能较大,提取周期较长,故从提取周期、节能降耗方面综合考察,对 $A_2B_3C_2$ 与 $A_2B_3C_3$ 进行比较试验,结果见表 6。

表 6 $A_2B_3C_2$ 与 $A_2B_3C_3$ 的比较试验($\bar{x}\pm s$, $n=3$)
Tab. 6 Comparison test of $A_2B_3C_2$ and $A_2B_3C_3$ ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

试验号	因素			去乙酰车叶草酸 甲酯得率/%	干膏得率/%
	A/倍	B/h	C/次		
1	10	1.5	2	0.107±0.001	8.46±0.15
2	10	1.5	3	0.109±0.002	9.88±0.23

以上试验结果显示,所得到去乙酰车叶草酸甲酯得率无明显变化, $A_2B_3C_2$ 方案的干膏率(8.46%)比 $A_2B_3C_3$ 方案少 1.42%。考虑到实际生产需要缩短提取和浓缩时间,减少溶媒用量,最后决定选择 $A_2B_3C_2$ 为白花香莲解毒方的回流提取工艺条件,即用 10 倍水回流提取 2 次,每次 1.5 h。
2.5 提取工艺验证试验 称取不同的 3 批药材(80 g),按“2.4.4”项下优选的工艺 $A_2B_3C_2$ 进行 3 次验证试验,结果见表 7。

验证试验结果表明,采用该提取工艺的去乙酰车叶草酸甲酯得率和干膏得率均较高,重复性好。

表 7 验证试验结果($n=3$)
Tab. 7 Result of verification testing($n=3$)

批次	去乙酰车叶草 酸甲酯得率/%	去乙酰车叶草 酸甲酯得率均值/%	干膏得 率/%	干膏得率 均值/%
1	0.105		8.46	
2	0.107	0.106±0.003	9.60	9.20±0.64
3	0.108		9.55	

2.6 成型工艺研究

2.6.1 稠膏的制备 称取处方药材,加入 10 倍量的水回流提取 2 次,每次 1.5 h,合并滤液,滤液相对密度为 1.20~1.25(50~60 °C)的稠膏,备用。

2.6.2 辅料的选择

2.6.2.1 稀释剂的选择 淀粉与稠膏制得的颗粒比较均匀,但在溶化性检查中也存在不溶性白色粉末;甘露醇、乳糖与稠膏混合制粒时,软材较黏,过筛易黏网,制成的颗粒呈棍棒状,干燥时不易烘透,整粒后发现颗粒表面有较多白点,颗粒色泽不均匀;稠膏与一定比例的糊精、乳糖分别混合制粒时,软材合适,所得颗粒具有良好的成型性和溶化性,符合要求。但由于部分人对乳糖不耐受,若以乳糖为辅料,则白花香莲解毒颗

粒的适用人群将大大减少,故最终确定以糊精作为稀释剂^[6]。

2.6.2.2 甜味剂的选择 预试验研究发现单用阿司帕坦作为矫味剂时,颗粒伴有涩味且甜度不自然,单用甜菊素时,颗粒味道较自然,但伴有异味,所以综合考虑选择阿斯帕坦、甜菊素的混合物作为白花香莲解毒颗粒的矫味剂。

2.6.3 稀释剂用量的考察 称取处方药材,按照“2.6.1”项下的方法制备稠膏,将稠膏分成 4 份,分别加入 1.5, 2, 2.5, 3 倍的糊精,再加入 65%乙醇作为润湿剂,14 目筛制粒,80 °C 鼓风干燥,整粒,记录制粒情况及颗粒外观并测定颗粒的吸湿率、休止角、溶化性,即可^[7]。试验结果见表 8。

由表 8 可知,制得的颗粒溶化性均符合规定,当辅料用量为 1:2 或 1:2.5 时,软材黏性适中,色泽均匀,容易制粒。随着辅料用量的增加,颗粒的吸湿率降低,但考虑服用量应以少量为佳,故综合考虑确定稠膏与糊精的比例为 1:2。

表 8 稀释剂用量考察结果
Tab. 8 Results of investigation on the amount of diluent

稠膏与糊 精的比值	制粒情况及颗粒外观	吸湿率/%	休止角/°	溶化性
1:1.5	软材较黏,色泽不均匀,易黏筛,有明显结块现象,颗粒成条状	16.80	33.71	全部溶解,有轻微浑浊
1:2	软材合适,色泽均匀,易过筛,无明显结块现象,颗粒色泽均匀	16.67	32.66	全部溶解,有轻微浑浊
1:2.5	软材合适,色泽均匀,易过筛,无明显结块现象,颗粒色泽均匀	16.49	34.19	全部溶解,有轻微浑浊
1:3	软材合适,色泽均匀,易过筛,无明显结块现象,颗粒不均匀、细粉稍多	16.00	35.24	全部溶解,有轻微浑浊

2.6.4 过筛目数的考察 称取处方药材,按照“2.6.1”项下的方法制备稠膏,将稠膏分成 3 份,分别加入 2 倍糊精,再加入 65%乙醇作为润湿剂,分别用 10 目、14 目、20 目筛制粒,干燥,整粒,记录制粒情况及颗粒外观,即可。颗粒剂过 14 目筛时,颗粒的外观、粒径均较均匀,试验考察结果与工业生产颗粒过 12~14 目筛相符合,故选择白花香莲解毒颗粒过筛目数为 14 目。

2.6.5 润湿剂浓度的考察 称取处方药材,按照“2.6.1”项下方法制备稠膏,将稠膏分成 4 份,分别加入 2 倍糊精,再分别加入 35%, 45%, 55%, 65%乙醇作为润湿剂,14 目筛制粒,80 °C 鼓风干

燥，整粒，记录制粒情况及颗粒外观，并计算成型率，即可。润湿剂乙醇的浓度对制剂成型率影响不大，故选择制粒容易、颗粒成型率较高，制备成本较低的乙醇浓度，经过试验结果分析采用45%乙醇作为白花香莲解毒颗粒的润湿剂。

2.7 矫味剂的选择

取稠膏适量与糊精按1:2比例混合，分别加入稠膏与糊精混合物0.2%，0.5%，0.7%，0.9%的甜菊素、阿司帕坦以及0.25%甜菊素和0.25%阿司帕坦混合物，再加入45%的乙醇适量，制备颗粒，80℃鼓风干燥，整粒，即制得干颗粒。干颗粒开水冲服后，尝试口感。结果单用阿司帕坦时，甜味较浓不自然，且伴有涩味；单用甜菊素时，甜味自然，但颗粒伴有异味。以糊精稠膏混合物0.25%的阿司帕坦和0.25%的甜菊素作为矫味剂时，颗粒甜味适宜，口感较好，故选用糊精稠膏混合物0.25%的阿司帕坦及0.25%的甜菊素作为白花香莲解毒颗粒的矫味剂。

2.8 成型工艺验证试验

按比例称取处方药材，按照“2.6.1”项下方法制备稠膏，将稠膏分成3份，分别加入2倍糊精，45%乙醇，糊精稠膏混合物0.25%的阿司帕坦和0.25%的甜菊素，14目筛制粒、80℃鼓风干燥，整粒，即可。颗粒成型工艺验证结果见表9。

表9 成型工艺验证结果

Tab. 9 Verification result of forming process

序号	溶性性	成型率/ %	休止角/ °	吸湿率/ %	成型率 RSD/%	休止角 RSD/%	口感
1	全部溶解，有 轻微浑浊	87.89	34.54	16.56			
2		86.42	35.02	16.59	2.10	2.77	味微甜，口 感适宜
3		90.10	33.28	16.33			

3 讨论

制剂一般根据功能主治或活性试验结果来选择相应的专属性成分、活性成分作为含量测定的指标，一般多选择主药、君药中的有效成分及专属性成分^[8]。白花蛇舌草为白花香莲解毒方的主药，其主要有效成分有蒽醌类、黄酮类、萜类等化学成分^[9]。本试验选择白花蛇舌草环烯醚萜类成分中专属性较强的去乙酰车叶草酸甲酯作为含量测定的指标性成分，有利于该方后期制剂的质量控制。中药复方成分复杂、药效各异，单一成分并不

能反映整体活性，故本试验选用全方的浸出物及去乙酰车叶草酸甲酯作为提取工艺的评价指标。

本试验优选出的最佳提取工艺为加10倍量水，提取2次，每次1.5h；最佳成型工艺为按稠膏：糊精=1:2比例加入糊精，以糊精稠膏混合物0.25%的阿司帕坦和0.25%甜菊素作为矫味剂，再加入45%乙醇作为润湿剂，混匀，过14目筛制粒，80℃鼓风干燥，整粒，即得。本试验优选出的白花香莲解毒颗粒的制备工艺，方法合理、可行，可为该方今后的制备与生产提供依据，对促进壮医药发展具有一定意义。

REFERENCES

- [1] 邱华, 毛德文, 舒发明, 等. 壮医对慢性乙型病毒性肝炎病因病机及治则的认识[J]. 中国民族民间医药, 2019, 28(12): 9-11.
- [2] QIU H, MAO D W, HU Z B, et al. Clinic Study of Baihua Xianglian detoxification granule on the immunotolerant phase in chronic HBV infection with HBeAg positive[J]. Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis(中西医结合肝病杂志), 2019, 29(2): 121-123, 139.
- [3] 蒋琴. 白花香莲解毒颗粒联合恩替卡韦治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的疗效观察[D]. 南宁: 广西中医药大学, 2019.
- [4] QIU H, MAO D W, LONG F L, et al. The effects on the viral replication and expression by treated with Baihua Xianglian detoxification granule in the 1.3 ploid HBV cell model[J]. Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis(中西医结合肝病杂志), 2018, 28(6): 345-348.
- [5] GUO J L, SHAO Q, WU L L, et al. Production process optimization of Fructus Corni formula granules[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2019, 36(22): 2800-2804.
- [6] ZHU Y L, ZHANG L, PENG X X, et al. Optimization of damp-proof excipients for Gushuling granules[J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2014, 45(14): 2005-2008.
- [7] ZHANG X, WANG R, WANG W P, et al. Optimization of the preparation process of complex prescription Yungui granules[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2011, 28(3): 222-226.
- [8] WU Z F, ZHENG Q, YANG M, et al. Analysis and study on quality control methods and modes of traditional Chinese medicine preparations[J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2012, 37(9): 1332-1336.
- [9] YU L, WANG F, GUO Q, et al. Research progress on chemical constituents of *Hedyotis diffusa* Willd. and its pharmacological activities[J]. J Shenyang Pharm Univ(沈阳药科大学学报), 2017, 34(12): 1104-1114.

收稿日期: 2020-11-22

(本文责编: 李艳芳)