

附子理中丸质量标准的改进与提升研究

武红娜, 潘海霞, 赵庆林, 宋忠强, 姚晨, 王晓琦^{*}(沧州市食品药品检验所, 河北 沧州 061000)

摘要: 目的 改进和提升附子理中丸质量标准。方法 采用薄层色谱法对制剂中的干姜鉴别进行方法改进, 增加党参药材和白术内酯 I 和白术内酯 III 定性鉴别; 采用 HPLC 测定 6-姜辣素和辅料蜂蜜中 4 种糖成分的含量。结果 TLC 鉴别图谱斑点清晰、专属性强; 6-姜辣素在 0.04~0.30 mg 呈良好的线性($r=0.998\ 6$), 平均回收率为 99.43%, RSD 为 1.5%($n=9$); 果糖、D-无水葡萄糖、蔗糖、麦芽糖线性范围分别为 75.003 0~375.015 0 μg ($r=1.000\ 0$), 80.001 5~400.007 5 μg ($r=1.000\ 0$), 10.056 0~50.030 0 μg ($r=0.999\ 3$), 10.055 0~50.275 0 μg ($r=0.994\ 4$); 平均加样回收率分别为 100.03%, 99.34%, 94.66%, 97.46%, RSD($n=9$)分别为 1.33%, 1.42%, 1.25%, 0.46%。结论 改进和提升后的质量标准科学可行, 可用于附子理中丸的质量控制。

关键词: 附子理中丸; 薄层色谱; 高效液相色谱法; 质量标准; 6-姜辣素; 蜂蜜

中图分类号: R917.101

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2020)17-2098-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.17.009

引用本文: 武红娜, 潘海霞, 赵庆林, 等. 附子理中丸质量标准的改进与提升研究[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(17): 2098-2102.

Study on Improvement and Promotion of Quality Standard of Fuzi Lizhong Pills

WU Hongna, PAN Haixia, ZHAO Qinglin, SONG Zhongqiang, YAO Chen, WANG Xiaoqi^{*}(Cangzhou Food and Drug Inspection Institute, Cangzhou 061000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To improve and upgrade the quality standard of Fuzi Lizhong pills. **METHODS** TLC was used for improving qualitative identification of dried ginger in the preparation, adding qualitative identification of codonopsis, and alabaster I and alabaster III from Baizhu. The contents of 6-gingerol in Zingiberis Rhizoma and 4 kinds of sugar components in honey were determined by HPLC. **RESULTS** The TLC Chart showed clear spots and strong specificity. The 6-gingerol showed a good linear relationship in the linear range of 0.04–0.30 mg($r=0.998\ 6$), the average recovery rate was 99.43%, and RSD was 1.5%($n=9$). The calibration curves of fructose, D-anhydrous glucose, sucrose, maltose showed a good linear relationship over the range of 75.003 0–375.015 0 μg ($r=1.000\ 0$), 80.001 5–400.007 5 μg ($r=1.000\ 0$), 10.056 0–50.030 0 μg ($r=0.999\ 3$), 10.055 0–50.275 0 μg ($r=0.994\ 4$). The average recovery rate were 100.03%, 99.34%, 94.66%, 97.46% with RSD of 1.33%, 1.42%, 1.25%, 0.46%. **CONCLUSION** The improved and upgraded quality standard is scientific and feasible, and can be used for the quality control of Fuzi Lizhong pills.

KEYWORDS: Fuzi Lizhong pills; TLC; HPLC; quality standard; 6-gingerol; honey

附子理中丸处方出自宋代的《太平惠民和剂局方》, 由附子(制)、人参、炒白术、干姜、甘草 5 味药组方而成。方中附子(制)为君药, 温运中阳; 党参健脾益气; 炒白术健脾燥湿; 干姜的温热之性更甚, 但仍具有降胃气、止呕吐的作用; 甘草健脾益气, 兼补脾和中。附子理中丸具有温阳祛寒、益气健脾的功效, 临床用于脾胃虚寒所致脾胃虚寒、脘腹冷痛、手足不温等症^[1-6], 2009 年载入《国家基本药物目录》, 是甲类处方药, 临床应用广泛。

附子理中丸有大蜜丸、小蜜丸、水蜜丸、片剂和浓缩丸等多种剂型, 大蜜丸、小蜜丸和水蜜

丸均采用 5 味药材药原粉与炼蜜混合制成, 炼蜜是由蜂蜜炼制而成, 因此药品质量取决于每味药材及辅料蜂蜜的质量。白术内酯 I、III 是白术中主要成分, 具有抗炎、抗氧化和调节胃肠功能的作用; 党参药材和干姜中的 6-姜辣素具有抗氧化和抗炎等作用, 亦是方中的重要活性成分^[7]。葡萄糖、果糖、麦芽糖、蔗糖等成分均为蜂蜜的质量控制指标^[1]。附子理中丸现行质量标准为中国药典 2015 年版一部, 缺少对药味中一些有效成分、活性成分及辅料质量的监测, 其质量标准亟待提高。为保证临床用药安全有效, 在本研究中, 拟对药

基金项目: 河北省市场监督管理局重点科技项目(2020ZD38)

作者简介: 武红娜, 女, 硕士生, 主管药师 Tel: 15003375161

E-mail: 505982831@qq.com

^{*}通信作者: 王晓琦, 女, 主任药师

Tel:

13785494151 E-mail: w07011020114@126.com

· 2098 · Chin J Mod Appl Pharm, 2020 September, Vol.37 No.17

中国现代应用药学 2020 年 9 月第 37 卷第 17 期

品中进行干姜鉴别方法进行改进,增加党参和白术内酯 I, III 的薄层色谱 (thin layer chromatography, TLC)定性鉴别,并用 HPLC 分别对 6-姜辣素和辅料蜂蜜中 4 种糖成分(葡萄糖、果糖、麦芽糖、蔗糖)进行含量测定,以期建立新的定性和定量方法,使其质量标准改进和完善,为保障附子理中丸的质量提供技术支撑。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

Agilent 1200 型 HPLC 仪(美国 Agilent 公司); LC20AT 型 HPLC 仪、RID-10A 检测器(日本岛津公司); CP225D 型十万分之一电子天平(德国赛多利斯公司); Milli.Q Advantage A10 型超纯水仪(美国 Millipore 公司); Scanner 3 薄层色谱扫描仪(配置 ATS-192264 自动点样系统、ADC2-192020 自动展开系统、Visualizer-192142 拍照系统,瑞士 Camaga 公司); JAC-800 超声仪(济宁奥波超声电气有限公司)。

1.2 试剂

白术内酯 I 和白术内酯 III 对照品(批号: 111975-201501, 111978-201501; 供含量测定用; -20°C 保存); 6-姜辣素对照品(批号: 111833-201806; 含量以 99.9% 计; -20°C 保存); 果糖、D-无水葡萄糖、蔗糖及麦芽糖对照品(批号: 100231-201807, 110833-201707, 111507-201704, 100287-201604; 供含量测定用); 甘草、干姜、白术、党参对照药材(批号: 120904-201620, 120942-201510, 120925-201812, 121057-201206, 供鉴别用), 均购自中国食品药品检定研究院。附子理中丸样品抽自不同厂家 3 种剂型的样品共 15 批次, 具体信息见表 1。乙腈、甲醇、醋酸(色谱纯, 默克公司), 磷酸(纯度: 85%, 默克公司), 水为超纯水(自制), 其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 TLC

2.1.1 阴性对照溶液制备 根据附子理中丸处方减去各待测药味, 分别按制剂工艺方法制成相应阴性对照, 并制成相应的阴性对照溶液, 即得。

2.1.2 干姜鉴别改进 取本品大蜜丸或小蜜丸 6 g, 或取水蜜丸 4 g, 分别剪碎或研碎, 加入 70% 甲醇 40 mL 后超声 30 min 处理, 过滤, 挥干溶剂, 加甲醇 2 mL 溶解残渣, 即得供试品溶液。同时取 1 g 干姜对照药材平行操作, 同法制成干姜的对照药材溶液。另取 6-姜辣素对照品, 加甲醇制成

$0.25\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的溶液, 作为对照品溶液。分别吸取 $8\text{ }\mu\text{L}$ 上述 3 种溶液, 于 G 薄层板上点样。展开剂为)冰醋酸-甲醇-乙酸乙酯-石油醚[60~90 $^{\circ}\text{C}$ (0.4 : 1 : 3 : 20)], 取出, 晾干, 喷 $50\text{ mL}\cdot\text{L}^{-1}$ 香草醛硫酸溶液, 于 105°C 加热至斑点显色清晰, 自然光下检视。在供试品色谱中, 在与对照药材和 6-姜辣素对照品色谱相对应的位置上, 均可检视到相应的斑点, 结果见图 1。改进后干姜的 TLC 鉴别图, 斑点分离度良好, 明显比现行方法显色清晰, 同时增加了有效成分 6-姜辣素的鉴别。

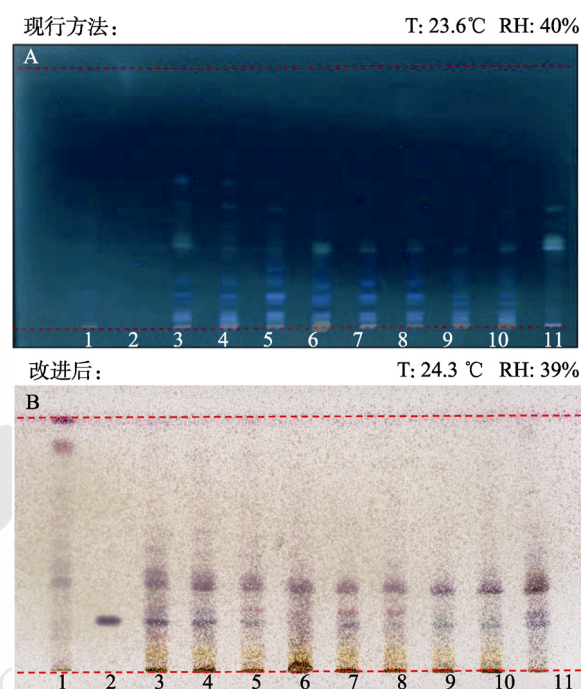


图 1 干姜 TLC 图

A-现行法定方法鉴别结果; B-改进后方法鉴别结果; 1-阴性对照; 2-6-姜辣素对照品; 3-干姜对照药材; A 图 4~11-供试品; B 图 4~11-供试品

Fig. 1 TLC chromatogram of Rhizoma Zingiberis

A-results of existing statutory method; B-identification results of the improved method; 1-negative sample; 2-6-gingerol reference substance; 3-reference medicinal materials of Rhizoma Zingiberis; Fig. A 4~11-samples; Fig. B 4~11-samples.

2.1.3 党参 取本品大蜜丸或小蜜丸 8.0 g, 剪碎, 或水蜜丸 6.0 g, 研碎, 加硅藻土研细, 分别加入 7% 的乙醇溶液 50 mL 和盐酸 3 mL, 水浴加热回流 1 h, 过滤, 分别用 30, 30, 20 mL 氯仿提取 3 次滤液, 提取液合并后挥干, 残渣加 1 mL 甲醇溶解, 即得供试品溶液。同时, 称取党参对照药材 1.0 g, 同法处理即得党参对照药材溶液。吸取 2 种溶液各 $10\text{ }\mu\text{L}$, 分别在 G 薄层板上点样, 展开剂为水-丙酮(1.5 : 10)进行展开, 取出后晾干, 于紫外光灯 (365 nm) 下检视, 结果见图 2。由图可知, 供试品

色谱与党参对照药材色谱相应的位置上,均显相同的斑点,斑点显色清晰,专属性强,说明该方法可用于党参药材鉴别。

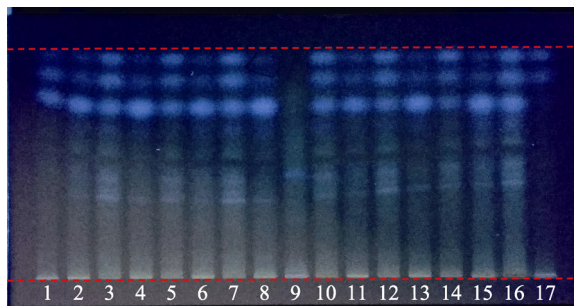


图2 党参 TLC 鉴别图

1, 17-党参对照药材; 9-阴性样品; 2~8, 10~16-供试品。

Fig. 2 TLC chromatogram of *Codonopsis pilosula*

1, 17-*Codonopsis pilosula* control herbs; 9-negative sample; 2-8, 10-16-sample.

2.1.4 白术内酯 I 和白术内酯 III 取本品大蜜丸或小蜜丸 6.0 g, 剪碎, 或水蜜丸 4.0 g, 研碎, 加水 250 mL, 连接挥发油测定器, 于测定器上端加适量水, 加 1 mL 乙酸乙酯, 加热回流 2 h, 放冷, 乙酸乙酯层即为供试品溶液。分别取白术内酯 I 和白术内酯 III 对照品, 加甲醇制成均含 0.5 mg·mL⁻¹ 的混合溶液, 作为对照品溶液。分别吸取供试品和对照品溶液 8, 4 μL, 在硅胶 G 薄层板上点样。展开剂为正丁醇-乙酸乙酯-石油醚(60~90 °C)(1:5:15)进行展开, 取出后晾干, 喷以碱性高锰酸钾溶液, 加热至斑点显色清晰, 自然光下检视。白术内酯 I 和白术内酯 III 的 TLC 图结果显示, 与白术内酯 I 和白术内酯 III 对照品色谱相对应的位置上, 均显同斑点, 斑点显色清晰, 分离度良好, 专属性强, 见图 3。

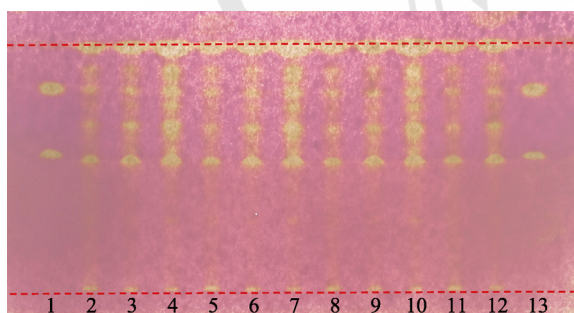


图3 白术内酯 I 和白术内酯 III 的 TLC 图

1, 13-对照品; 2~12-供试品。

Fig. 3 TLC chromatogram of atractyl I and atractyl III

1, 13- reference substance; 2-12-samples.

2.2 HPLC 含量测定

2.2.1 6-姜辣素

2.2.1.1 色谱条件 色谱柱: SHIDIO-C₁₈(250 mm×

4.6 mm, 5 μm); 流动相: 乙腈-甲醇-水(30:25:45), 等度洗脱; 流速: 0.8 mL·min⁻¹; 柱温: 25 °C; 检测波长: 280 nm; 进样量 10 μL。6-姜辣素的理论板数≥5 000, 色谱峰与其相邻色谱峰的分度均>1.5。

2.2.1.2 溶液的制备 取本品小蜜丸或大蜜丸, 剪碎, 取约 3.2 g, 或水蜜丸适量, 研细, 取约 2.2 g, 精密称定, 或精密称定精密称定, 精密加入 70% 的乙醇溶液 20 mL, 摇匀, 密封后称重, 超声(功率 250 W, 频率 30 kHz) 25 min, 放冷后补足减失的质量, 过 0.45 μm 微孔滤膜后, 作为供试品溶液。精密称取 6-姜辣素对照品适量, 加甲醇溶解并制成 0.1 mg·mL⁻¹ 的溶液, 作为对照品溶液。按附子理中丸处方及工艺制备缺少干姜的阴性样品, 同供试品制备方法制成阴性对照溶液。

2.2.1.3 方法学验证 线性范围以峰面积(y)和进样量(x, mg)分别为纵坐标和横坐标进行线性回归。回归方程为 $y=5\,706.5x+22.048$, 相关系数 $r=0.998\,6$, 结果显示对照品在 0.04~0.30 mg 内线性关系良好。仪器精密度试验良好, 6-姜辣素峰面积的 RSD 为 0.7%(n=6)。重复性试验较好, 峰面积 RSD 为 0.9%(n=6)。加样回收率试验良好, 平均回收率为 99.43%, RSD(n=9)为 1.3%。结果显示, 阴性无干扰, 专属性良好, 见图 4。

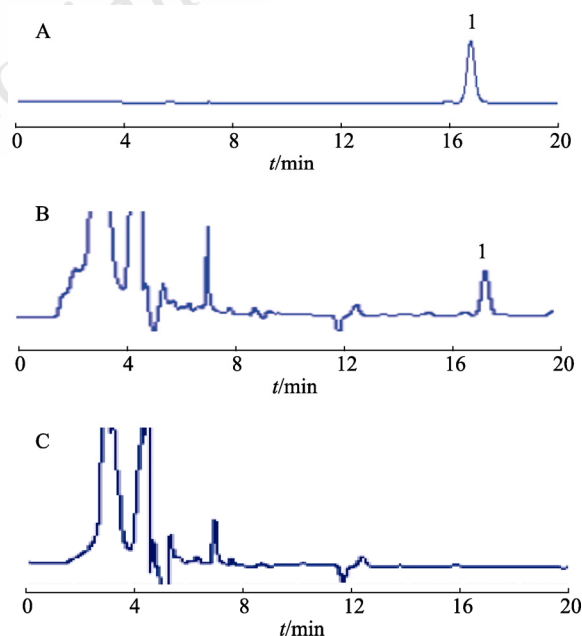


图4 6-姜辣素的 HPLC 图

A-对照品溶液; B-供试品溶液; C-阴性对照溶液; 1-6-姜辣素。

Fig. 4 HPLC chromatograms of 6-gingerol

A-reference control solution; B-sample solution; C-negative control solution; 1-6-gingerol.

2.2.2 果糖、葡萄糖、蔗糖、麦芽糖

2.2.2.1 色谱条件 以 Prevail Carbohydrate ES 为色谱柱；流动相：乙腈-水 (80 : 20)，流速 $1.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ，柱温 30°C ，示差折光检测器检测。进样体积 $15 \mu\text{L}$ 。理论板数：按果糖峰计算应 ≥ 2000 。各检测峰与相邻峰分离度应符合要求。

2.2.2.2 溶液的制备 取本品水蜜丸适量，研细，取约 1.5 g ，精密称定，或取小蜜丸或大蜜丸，剪碎，取约 2.0 g ，精密称定；置具塞锥形瓶中，精密加入 40% 乙腈 50 mL ，密塞，称定质量，超声处理 20 min ，放冷，用 40% 乙腈补足减失的质量，摇匀，滤过，取续滤液，作为供试品溶液。分别精密称取 4 种对照品，加 40% 乙腈分别制成每 1 mL 含果糖、D-无水葡萄糖、蔗糖、麦芽糖分别为 $15, 16, 2.0, 2.0 \text{ mg}$ 的溶液，摇匀，滤过，作为对照品溶液。

2.2.2.3 方法学验证 4 种糖成分线性关系良好，以峰面积 (Y) 对进样量 ($X, \mu\text{L}$) 进行线性回归，果糖、葡萄糖、蔗糖和麦芽糖的回归方程分别为 $Y=3.07523X+0.18501 (r=1.0000)$ ， $Y=3.2692X+0.1175 (r=1.0000)$ ， $Y=0.44799X+0.1593 (r=0.9993)$ ， $Y=0.35321X-0.01443 (r=0.9944)$ ；线性范围依次为 $75.0030 \sim 375.0150$ ， $80.0015 \sim 400.0075$ ， $10.0560 \sim 50.0300$ ， $10.0550 \sim 50.2750 \mu\text{g}$ 。精密度较高，果糖、葡萄糖、蔗糖、麦芽糖峰面积 $\text{RSD}(n=6)$ 分别为 0.5% ， 0.9% ， 1.6% ， 1.8% 。重复性良好，果糖、D-无水葡萄糖、蔗糖、麦芽糖的 $\text{RSD}(n=6)$ 分别为 0.6% ， 0.5% ， 1.3% ， 1.4% 。24 h 稳定性良好，果糖、D-无水葡萄糖、蔗糖、麦芽糖峰面积 $\text{RSD}(n=6)$ 分别为 0.3% ， 0.1% ， 1.1% ， 1.6% 。加样回收率良好，4 种糖成分平均加样回收率分别为 100.03% ， 99.34% ， 94.66% ， 97.46% ， $\text{RSD}(n=9)$ 分别为 1.33% ， 1.42% ， 1.25% ， 0.46% ，表明该方法回收率良好。结果显示，阴性无干扰，专属性良好，见图 5。

2.2.3 样品含有量测定 样品含量测定结果见表 1。

3 讨论

中药质量标准的规范化是现代中药发展的瓶颈之一^[8-13]。本实验先对样品根据法定标准进行检验，发现药品质量标准的不足与缺项，进而进行质量标准改进与提升。

根据中国药典 2015 年版规定，干姜含 6-姜辣素 ($\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_4$) 不得 $<0.60\%$ ^[1]，附子理中丸均采用原

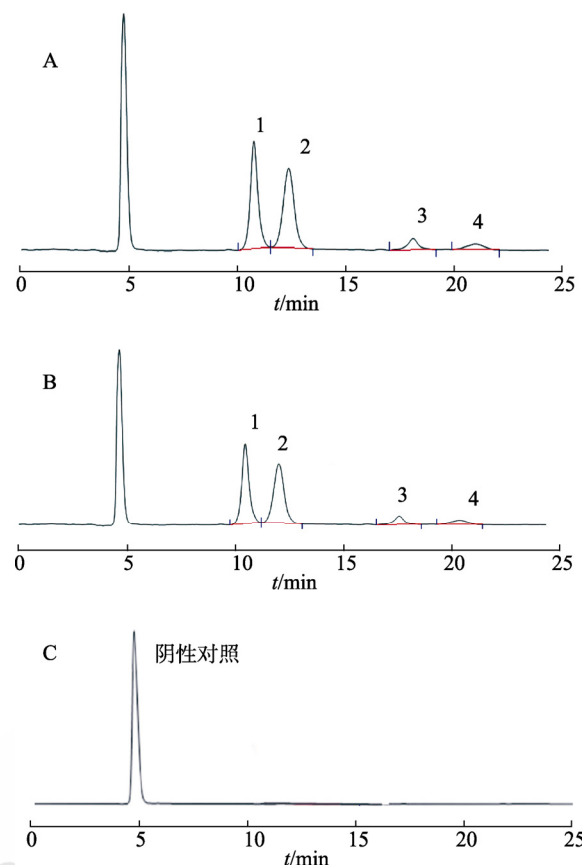


图 5 4 种糖成分色谱图

A-对照品；B-供试品；C-阴性对照；1-果糖；2-葡萄糖；3-蔗糖；4-麦芽糖。

Fig. 5 Chromatography of 4 sugar components

A-reference product; B-sample; C-negative control; 1-fructose; 2-glucose; 3-sucrose; 4-maltose.

表 1 含有量测定结果

Tab. 1 Content determination results

剂型	生产厂家	批号	每丸或每克 6-姜辣素含量/mg	果糖、葡萄糖总量/%	果糖、葡萄糖比值	蔗糖/%	麦芽糖/%
大蜜丸	1 号企业	17101011	5.5	37.2	1.5	1.1	0.0
	2 号企业	180101	4.5	41.5	1.3	2.3	0.0
		180103	4.9	41.6	1.3	2.4	0.0
	3 号企业	171001	4.0	22.3	0.6	1.8	0.7
小蜜丸	4 号企业	170401	4.5	40.3	1.3	2.2	0.0
	5 号企业	67160603	0.42	28.3	1.8	0.0	0.8
	6 号企业	116474	0.21	30.8	1.8	2.2	0.0
	7 号企业	1801492	0.26	37.4	1.8	0.0	1.4
水蜜丸	8 号企业	18010155	0.32	40.4	1.8	1.6	0.0
		19010155	0.30	25.2	1.8	0.4	1.1
	9 号企业	17033836	0.16	42.2	1.3	0.9	0.9
		17033679	0.20	47.1	1.3	1.8	0.3
	10 号企业	17033842	0.23	43.9	1.3	1.7	0.0
	11 号企业	9100010	0.15	47.4	1.3	0.9	0.2
	12 号企业	170605	0.64	46.9	1.1	1.6	0.0

粉入药, 结合 3 种剂型不同的制剂工艺, 暂时按照转移率为 90% 计算, 大蜜丸、小蜜丸、水蜜丸暂定限度分别为每丸 3.6 mg, 0.40 mg·g⁻¹, 0.60 mg·g⁻¹。根据 15 批次样品中 6-姜辣素的含量测定结果, 发现大蜜丸中 5 批次样品均在限度以上, 小蜜丸和水蜜丸的质量参差不齐, 可能与原药材质量与制剂工艺等有一定关联, 需进一步深入研究。

炼蜜是附子理中丸(蜜丸、水蜜丸)的主要辅料, 是由蜂蜜炼制而成, 具有润肠降压、保护肝脏、增强免疫力的效果^[14-15]。中国药典 2015 年版规定, 蜂蜜中果糖和葡萄糖的总含量不得<60%, 蔗糖和麦芽糖含量分别不得>5%^[1]。本研究可根据上述标准以及样品测定结果, 结合制剂工艺等因素, 拟定蜜丸(大蜜丸、小蜜丸)和水蜜丸分别为果糖、葡萄糖总量(%)不得<31.4%, 17.8%, 蔗糖和麦芽糖含量分别不得>2.9%, 1.5%, 对蜂蜜的质量进行控制。

本研究首次改进了现行标准中干姜鉴别方法, 增加了党参药材 6-姜辣素、白术内酯 I 和白术内酯 III 等活性成分鉴别, 以及 6-姜辣素和辅料中果糖、葡萄糖、蔗糖、麦芽糖的定量控制方法, 结果方法科学可行, 为附子理中丸质量标准修订和提升提供参考依据。首次对现行质量标准进行系统性研究, 在改进原方法基础上还增加了多个质量评价指标, 对该制剂及同类药品质量控制具有实用性和创新性。

REFERENCES

- [1] 中国药典. 二部[S]. 2015: 附录 191-193.
- [2] FANG D W, PENG J Q. Simultaneous determination of liquiritin and glycyrrhizic acid in Fuzi Lizhong pills (condensed pills) by HPLC [J]. China Pharm(中国药房), 2017, 28(36): 5147-5149.
- [3] GAN J H, WANG C, SONG Z Q, et al. Research progress on the quality standard of Fuzi Lizhong pill [J]. Chin J Basic Med Tradit Chin Med(中国中医基础医学杂志), 2017, 23(8): 1183-1186.
- [4] ZHANG Y M, HE Y, LI Y L, et al. Simultaneous determination of six diterpenoid alkaloids in Fuzilizhong pills by HPLC coupled with QDA mass detector [J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2018, 38(7): 1248-1253.
- [5] SONG Z Q, GAN J H, DONG Y Z, et al. Determination of 6 different alkaloids in processed Aconiti Lateralis Radix from Fuzi Lizhong wan [J]. China J Exp Tradit Med Formulae(中国实验方剂学杂志), 2017, 23(10): 55-60.
- [6] YANG C N, WANG D G, DAI W J, et al. Therapeutic analysis of Fuzi Lizhong wan with Danggui Shengjiang Yangrou decoction for treatment of deficiency of spleen-yang and kidney-yang of irritable bowel syndrome with predominant diarrhea [J]. Chin J Int Tradit Western Med Dig(中国中西医结合消化杂志), 2019, 27(3): 175-178.
- [7] SONG Z Q, WANG C, GAN J H, et al. Comparison of total daily doses of 16 active components in three dosage forms of Fuzi Lizhongwan [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae(中国实验方剂学杂志), 2019, 25(19): 17-24.
- [8] ZHU Y, ZHANG X Y, LUO X, et al. Study on quality standard for Fufang Fuqing lotion [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2018, 35(7): 1046-1049.
- [9] GU Y N, XIE C Y. Thoughts on RNA interference drugs and modern development in Chinese herbal medicine [J]. Shanghai J Tradit Chin Med(上海中医药杂志), 2019, 53(5): 20-24.
- [10] LIANG Q C. Research progress and application prospect of TCM granule [J]. Women's Health Res(中外女性健康研究), 2019, 49(7): 27-28.
- [11] GAO Y, LI H, CHEN W Y, et al. Quality standard for Dabaidu capsules [J]. Chin Tradit Patent Med(中成药), 2018, 40(11): 2450-2455.
- [12] ZHANG Y Q, QIAO J C, SUN X Q, et al. Study on quality standard for Hehui capsule [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2019, 36(10): 1240-1243.
- [13] LYU C Y, LYU S W, LI G Y, et al. Research progress on pharmacological effects of separation and combination methods based on traditional Chinese medicine property and flavor [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2018, 43(14): 2892-2898.
- [14] 谢亚晶, 席珊珊. HPLC 法测定附子理中丸(水蜜丸)含量[J]. 黑龙江科技信息, 2016(14): 8.
- [15] ZHANG X H. Determination of sugars in honey by high performance liquid chromatography and its application in honey quality control [J]. Food Res Develop, 2019, 40(16): 74-79.

收稿日期: 2019-10-06

(本文责编: 李艳芳)