

清肺口服液的多指标成分含量测定及提取工艺考察

张轶雯¹, 盛孔胜², 朱俊峰³, 秦辉¹, 孔思思³, 黄萍^{1*} (1.浙江省人民医院, 杭州医学院附属人民医院药学部, 杭州 310010; 2.浙江中医药大学药学院, 杭州 310053; 3.中国科学院大学附属肿瘤医院药剂科, 杭州 310022)

摘要: 目的 建立清肺口服液的多指标含量测定方法, 并对其提取工艺进行考察。方法 采用 HPLC 测定清肺口服液中绿原酸、咖啡酸、对香豆酸、野黄芩苷、迷迭香酸、芹菜素的含量。色谱条件: 流动相为 0.3% 甲酸溶液(A)和乙腈(B), 梯度洗脱, 流速 1.0 mL·min⁻¹, 进样量 10 μL; 采用 Agilent Zorbax SB-C₁₈(4.6 mm×150 mm, 5 μm)色谱柱, 柱温 35 °C, 检测波长为 310 nm(0~25 min)和 330 nm(25~75 min)。通过正交试验设计考察水提方法的纯水用量、浸泡时间、回流提取次数及回流提取时间对清肺口服液中各指标提取工艺的影响。结果 绿原酸、咖啡酸、对香豆酸、野黄芩苷、迷迭香酸、芹菜素分别在 2.28~145.70 μg·mL⁻¹($r^2=0.998\ 4$)、3.07~196.70 μg·mL⁻¹($r^2=0.998\ 9$)、1.63~104.30 μg·mL⁻¹($r^2=0.999\ 0$)、1.49~95.20 μg·mL⁻¹($r^2=0.998\ 8$)、1.22~77.80 μg·mL⁻¹($r^2=0.999\ 3$)、0.62~39.70 μg·mL⁻¹($r^2=0.999\ 0$)有良好的线性关系, 平均加样回收率分别为 98.82%, 100.71%, 100.06%, 99.09%, 98.73%, 101.71%, 相对标准偏差分别为 1.89%, 3.19%, 1.61%, 3.45%, 3.09%, 2.55%。最佳提取工艺为 8 倍量的纯水浸泡 1 h, 并连续回流提取 2 次, 每次回流提取时间为 1.5 h。结论 本研究建立的清肺口服液多指标含量测定方法简便、准确、重复性好; 优选的提取工艺稳定可行。

关键词: 清肺口服液; 高效液相色谱法; 多指标含量测定; 提取工艺优化

中图分类号: R917 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2021)19-2394-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.19.009

引用本文: 张轶雯, 盛孔胜, 朱俊峰, 等. 清肺口服液的多指标成分含量测定及提取工艺考察[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(19): 2394-2398.

Multi-indicator Components Determination and Extraction Process Investigation of Qingfei Oral-solution

ZHANG Yiwen¹, SHENG Kongsheng², ZHU Junfeng³, QIN Hui¹, KONG Sisi³, HUANG Ping^{1*} (1.Department of Pharmacy, Zhejiang Provincial People's Hospital, People's Hospital of Hangzhou Medical College, Hangzhou 310010, China; 2.College of Pharmaceutical Science, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; 3.Department of Pharmacy, Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310022, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish a method for determination of multiple-indicator components of Qingfei oral-solution and to investigate its extraction process. **METHODS** The HPLC was performed to determine the content of chlorogenic acid, caffeic acid, *p*-coumaric acid, scutellarin, rosemary acid, and apigenin in Qingfei oral-solution. Chromatographic conditions: the mobile phase was 0.3% formic acid(A) and acetonitrile(B) with gradient elution at the flow rate of 1.0 mL·min⁻¹ and injection volume was 10 μL. The chromatographic column was Agilent Zorbax SB-C₁₈(4.6 mm×150 mm, 5 μm) and the column temperature was 35 °C. The detection wavelength was 310 nm(0~25 min) and 330 nm(25~75 min). The effect of pure water amount, soaking time, number and time of reflux extraction on the extraction of multiple-indicator components from Qingfei oral-solution was studied via orthogonal design. **RESULTS** The calibration curve of chlorogenic acid, caffeic acid, *p*-coumaric acid, scutellarin, rosemary acid, and apigenin was linear over the range of 2.28~145.70 μg·mL⁻¹($r^2=0.998\ 4$), 3.07~196.70 μg·mL⁻¹($r^2=0.998\ 9$), 1.63~104.30 μg·mL⁻¹($r^2=0.999\ 0$), 1.49~95.20 μg·mL⁻¹($r^2=0.998\ 8$), 1.22~77.80 μg·mL⁻¹($r^2=0.999\ 3$) and 0.62~39.70 μg·mL⁻¹($r^2=0.999\ 0$). The average recoveries were 98.82%, 100.71%, 100.06%, 99.09%, 98.73%, 101.71% respectively. RSDs were 1.89%, 3.19%, 1.61%, 3.45%, 3.09%, 2.55% respectively. The optimum extraction process was as follows: 8 times volumes of water was used as solvent to soak for 1 h and extract with reflux 2 times for 1.5 h per time. **CONCLUSION** The established method is simple, accurate and reproducible for determination of multiple-indicator components of Qingfei oral-solution. The optimal extraction process is stable and feasible.

KEYWORDS: Qingfei oral-solution; HPLC; determination of multi-indicator content; optimization of extraction process

清肺合剂由浙贝母、防己、白花蛇舌草、龙葵、重楼、半枝莲、白茅根、仙鹤草、夏枯草、天龙 10 味中药组成, 主要用于治疗肺癌、肺炎、放射性肺炎引起的咳嗽多痰、胸痛、咳血等。现

代药理药效研究和临床研究表明清肺合剂对 Lewis 肺癌小鼠肿瘤细胞增殖和肿瘤组织中的血管形成具有明显抑制作用^[1-2], 可增加肿瘤细胞凋亡率^[3], 发挥显著的抗肿瘤肺转移作用^[4]; 同时,

基金项目: 浙江省自然科学基金项目(LYY19H280001); 浙江省中医药重点项目(2018ZZ006, 2020ZZ003)

作者简介: 张轶雯, 女, 博士, 副主任药师 Tel: (0571)85893222 E-mail: zhangyw@zjcc.org.cn *通信作者: 黄萍, 女, 博士, 主任药师 Tel: (0571)88122440 E-mail: huangpwly@sina.com

清肺合剂可以阻碍放射性肺纤维化大鼠肺组织的损伤进程,且降低了肺组织匀浆中羟脯氨酸的含量,进而明显减轻大鼠放射性肺损伤的程度,对大鼠的生存状态有明显的改善^[5-7]。但其对于肺纤维化的预防与治疗针对性不强。中医辩证认为肺纤维化常伴有肺阴亏虚、伤津耗气,故围绕专治肺纤维化的中医证候,进行组方优化,适当减少攻、清药味,去掉白茅根、仙鹤草、防己、天龙4味中药;增加补养肺阴、补气药,加入沙参、百合、制黄精3味中药,配伍成了新组方。方中浙贝母、白花蛇舌草共为君药;龙葵、重楼、半枝莲、南沙参、夏枯草共为臣药;百合、制黄精均为佐药。同时,由于清肺合剂单次口服剂量大、使用过程中剩余药液易腐败变质且携带不便,亟需开发更有利于临床应用的剂型。口服液制备工艺简单,患者顺应性好,携带方便,因此项目组基于前述处方优化开发清肺口服液。本研究以绿原酸、咖啡酸、对香豆酸、野黄芩苷、迷迭香酸、芹菜素为指标成分,采用HPLC测定肺口服液多指标成分的含量,并以多指标综合评分法对回流提取工艺进行考察评价。

1 仪器与试剂

Agilent 1260 高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司),色谱柱为 Agilent Zorbax SB-C₁₈ 键合硅胶柱(4.6 mm×150 mm, 5 μm);PURELAB Ultra II 型超纯水制备仪(杭州合众生物科技有限公司);R201B 型旋转蒸发仪、W201B 型数控恒温浴锅(上海申胜生物技术有限公司);SHZ-D(III)型循环水式减压泵、2 000 mL 和 5 000 mL PTHW 型电热套(巩义市予华仪器有限责任公司);DHG 型干燥箱(上海精宏实验设备有限公司);SB-80 型超声波清洗器(宁波新芝生物科技股份有限公司);BS-224S 型电子分析天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司);Sorvall ST8 型高速离心机(美国赛默飞世尔科技公司)。

绿原酸对照品(批号:110753;纯度:96.1%)、咖啡酸对照品(批号:110885;纯度:99.7%)、野黄芩苷对照品(批号:110842;纯度:91.5%)、迷迭香酸对照品(批号:111871;纯度:98.1%)、芹菜素对照品(批号:111901;纯度:99.4%)、对香豆酸对照品(批号:112037;纯度:99.3%)均购于北京北方伟业计量技术研究院;实验用药材龙葵(批号:180717)、百合(批号:180806)、夏枯草(批号:180823)、重楼(批号:180725)、制黄精(批号:

180725)、沙参(批号:180820)、半枝莲(批号:180908)、白花蛇舌草(批号:180908)均购自杭州华东中药饮片有限公司;甲醇、乙腈均为色谱纯,购自浙江临海市浙东特种试剂厂;甲酸(色谱纯,美国安可化学科技公司)。

2 方法与结果

2.1 多指标含量测定方法的建立

2.1.1 色谱条件 色谱柱:Agilent Zorbax SB-C₁₈(4.6 mm×150 mm, 5 μm);流动相:0.3%甲酸溶液(A)-乙腈(B),梯度洗脱(0~18 min, 8%→12% B; 18~25 min, 12%→14% B; 25~27 min, 14%→16% B; 27~40 min, 16%→6% B; 40~75 min, 6%→35% B);检测波长:310 nm(0~25 min)和 330 nm(25~75 min);柱温:35 °C;流速:1.0 mL·min⁻¹;进样量:10 μL。

2.1.2 溶液的配制

2.1.2.1 对照品储备液 分别精密称取绿原酸、咖啡酸对照品 4.37, 5.90 mg,各置于 5 mL 量瓶中;分别精密称取对香豆酸、野黄芩苷、迷迭香酸、芹菜素对照品 6.26, 5.71, 4.67, 2.38 mg,各置于 10 mL 量瓶中,再分别用甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,即得浓度分别为 0.874, 1.18, 0.626, 0.571, 0.467, 0.238 mg·mL⁻¹的绿原酸、咖啡酸、对香豆酸、野黄芩苷、迷迭香酸、芹菜素对照品储备液,4 °C 冰箱贮藏,备用。

2.1.2.2 混合对照品溶液 分别精密吸取绿原酸、咖啡酸、对香豆酸、野黄芩苷、迷迭香酸、芹菜素对照品储备液适量,混合均匀,配制成含绿原酸、咖啡酸、对香豆酸、野黄芩苷、迷迭香酸、芹菜素对照品浓度分别为 145.70, 196.70, 104.30, 95.20, 77.80, 39.70 μg·mL⁻¹的混合对照品溶液。

2.1.2.3 供试品溶液 按处方量,称取浙贝 12 g、白花蛇舌草 15 g、龙葵 15 g、重楼 5 g、半枝莲 15 g、沙参 12 g、夏枯草 8 g、百合 15 g、炙黄精 15 g,置于蒸馏瓶中,加入 10 倍量(1 120 mL)的水,180 °C 恒温回流提取 2 h,过滤得滤液,药渣加入 10 倍量水,第 2 次 180 °C 恒温回流 2 h,过滤得滤液,合并 2 次所得滤液,浓缩到适量体积,再用纯水重新定容至 1 120 mL,即得。

2.1.3 多指标含量测定的方法学考察

2.1.3.1 最佳波长的选择 方法学验证采用高效液相色谱-二极管阵列检测器(High-Performance Liquid Chromatography-Diode Array Detection,

HPLC-DAD)对绿原酸、咖啡酸、对香豆酸、野黄芩苷、迷迭香酸、芹菜素进行全波长光谱扫描, 见图 1。结果表明绿原酸、咖啡酸、对香豆酸约在 310 nm 处有最大吸收, 野黄芩苷、迷迭香酸、芹菜素在 330 nm 处有最大吸收。故选择绿原酸、咖啡酸、对香豆酸以 310 nm 作为检测波长, 野黄芩苷、迷迭香酸、芹菜素以 330 nm 作为检测波长。

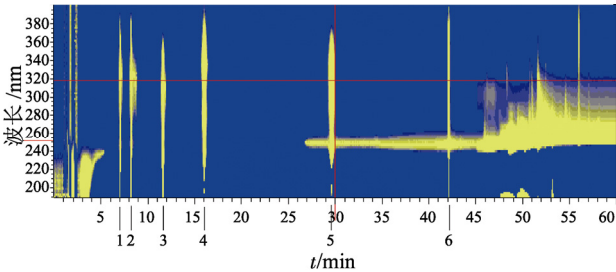


图 1 混合对照品的全波长扫描图
1-绿原酸; 2-咖啡酸; 3-对香豆酸; 4-野黄芩苷; 5-迷迭香酸; 6-芹菜素。
Fig. 1 Full wavelength scan spectra of mixed reference solution
1-chlorogenic acid; 2-caffeic acid; 3-*p*-coumaric acid; 4-scutellarin; 5-rosemary acid; 6-apigenin.

2.1.3.2 系统适用性和专属性考察 分别精密吸取混合对照品溶液和供试品溶液各 10 μL , 按“2.1.1”项下色谱条件进样测定, 记录色谱图。结果表明供试品溶液中绿原酸、咖啡酸、对香豆酸、野黄芩苷、迷迭香酸和芹菜素峰型良好, 与相邻峰的分度度均 >1.5 , 符合方法学验证要求。结果见图 2。

2.1.3.3 线性关系、检测限及定量限考察 精密量取“2.1.2.1”项下对照品储备液加甲醇逐级稀释, 配制系列浓度对照品溶液。按“2.1.1”项下色谱条件进样测定, 记录色谱图。以峰面积为纵坐标(y), 以对照品质量浓度为横坐标(x), 进行回归分析; 另将混合对照品溶液逐级稀释, 当信噪比(S/N)为 3 : 1 时即为检测限, 当信噪比(S/N)为 10 : 1 时即为定量限。结果见表 1。

表 1 清肺口服液 6 种成分的线性关系、检测限及定量限

Tab. 1 Linear relationships, LODs and LOQs of six components in Qingfei oral-solution

指标	回归方程	r^2	线性范围/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	检测限/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	定量限/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$
绿原酸	$y=27.777x+14.045$	0.998 4	2.28~145.70	0.019	0.058
咖啡酸	$y=67.917x+24.576$	0.998 9	3.07~196.70	0.026	0.089
对香豆酸	$y=97.774x+18.514$	0.999 0	1.63~104.30	0.028	0.092
野黄芩苷	$y=19.541x-5.070 1$	0.998 8	1.49~95.20	0.103	0.346
迷迭香酸	$y=30.209x-0.677$	0.999 3	1.22~77.80	0.084	0.276
芹菜素	$y=82.131x-30.71$	0.999 0	0.62~39.70	0.042	0.138

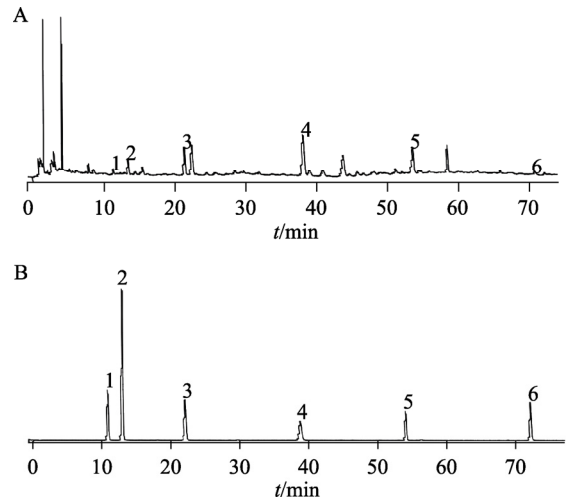


图 2 高效液相色谱图
A-混合对照品; B-供试品; 1-绿原酸; 2-咖啡酸; 3-对香豆酸; 4-野黄芩苷; 5-迷迭香酸; 6-芹菜素。
Fig. 2 HPLC chromatograms
A-mixed reference substance; B-sample; 1-chlorogenic acid; 2-caffeic acid; 3-*p*-coumaric acid; 4-scutellarin; 5-rosemary acid; 6-apigenin.

2.1.3.4 仪器精密度考察 精密吸取供试品溶液 10 μL , 按“2.1.1”项下色谱条件进样测定, 连续进样 6 次, 记录色谱图, 计算 6 次进样峰面积的相对标准偏差(relative standard deviation, RSD)值。绿原酸、咖啡酸、对香豆酸、野黄芩苷、迷迭香酸、芹菜素峰面积的 RSD 分别为 1.35%, 2.82%, 1.05%, 0.69%, 1.38% 和 2.88%, 结果表明该仪器精密度良好。

2.1.3.5 稳定性考察 精密吸取供试品溶液 10 μL , 按“2.1.1”项下色谱条件分别在 0, 2, 4, 8, 16, 24 h 进样, 记录色谱图, 测得峰面积。结果绿原酸、咖啡酸、对香豆酸、野黄芩苷、迷迭香酸、芹菜素峰面积的 RSD 分别为 1.79%, 3.04%, 0.96%, 1.08%, 0.89% 和 3.21%, 表明该样品在 24 h 内稳定性良好。

2.1.3.6 重复性考察 称取同一批次药材, 按“2.1.2.3”项下方法制备供试品溶液, 再按“2.1.1”

项下色谱条件进样测定,记录色谱图,测定峰面积。结果绿原酸、咖啡酸、对香豆酸、野黄芩苷、迷迭香酸、芹菜素峰面积的 RSD 分别为 1.93%, 2.51%, 1.18%, 1.60%, 1.39%和 3.83%,表明该方法重复性良好。

2.1.3.7 加样回收率考察 取同一批次已知含量的清肺口服液 9 份作为供试品溶液,精密吸取对照品储备液适量,分别加入配制相当于供试品溶液 80%, 100%, 120%的加样供试品溶液各 3 份,再按“2.1.1”项下色谱条件进样测定,记录色谱图,计算加样回收率。结果绿原酸、咖啡酸、对香豆酸、野黄芩苷、迷迭香酸、芹菜素平均回收率分别为 98.82%, 100.71%, 100.06%, 99.09%, 98.73%和 101.71%, RSD 分别为 1.89%, 3.19%, 1.61%, 3.45%, 3.09%和 2.55%,表明该方法回收率较好。

2.2 清肺口服液提取工艺优化的正交试验考察

2.2.1 综合评分法对清肺口服液提取工艺评价

2.2.1.1 转移率的测定 以绿原酸、咖啡酸、对香豆酸、野黄芩苷、迷迭香酸、芹菜素 6 个有效成分的平均转移率作为评价指标之一,对清肺口服液提取工艺进行考察。按下式计算转移率:转移率(%)=(浸膏中指标成分含量/药材中指标成分含量)×100%;平均转移率为各指标成分转移率的加和平均值。

2.2.1.2 出膏率的测定 精密吸取“2.1.2.3”项下供试品溶液 200 mL,置于干燥至恒重的蒸发皿中,80℃水浴蒸干,置干燥箱 105℃干燥 3 h,再在干燥箱中冷却 30 min,取出精密称定质量,并至恒重。按下式计算出膏率:出膏率(%)=(浸膏质量/药材质量)×100%。

2.2.1.3 综合评分法 以药材中指标性成分的平均转移率和出膏率的权重系数进行分配后所得综合评分作为清肺口服液提取工艺优化的评价方法。按下式计算综合评分:综合评分=平均转移率×60%+出膏率×40%。

2.2.2 基于综合评分法的正交试验设计 按处方量称取全方药材,共 112 g,分为 9 份。采用重复正交设计试验 $L_9(3^4)$,考察纯水用量(A)、浸泡时间(B)、回流提取次数(C)及回流提取时间(D) 4 种因素对药材提取率的影响,每种因素按照 3 个水平设计试验方案,因素水平见表 2。

根据正交表安排的试验方法,将称好的药材

表 2 $L_9(3^4)$ 正交试验的因素水平表

Tab. 2 Factors and levels of $L_9(3^4)$ orthogonal tests

水平	A 纯水 用量/倍	B 浸泡 时间/h	C 回流提 取次数/次	D 回流提 取时间/h
1	8	0.5	1	1.0
2	10	1.0	2	1.5
3	12	1.5	3	2.0

进行提取,并定容到一定体积,得到各样品溶液,取样,按“2.1”项下条件测定各指标成分的含量,再按“2.2.1”项下方法计算各样品溶液的平均转移率和出膏率,并基于综合评分法计算出各样品溶液的综合评分。

通过直观分析和方法分析得出最佳的提取工艺条件,结果见表 3~4。

极差分析结果显示,4 种因素中对清肺口服液提取工艺综合评分影响大小次序为 $C>D>B>A$,即回流提取次数>回流提取时间>浸泡时间>纯水用量,表明药材的回流提取次数对提取效果的影响最大,而纯水用量对药材提取效果的影响最小。

表 3 正交试验直观分析结果

Tab. 3 Visual analysis results of orthogonal tests

水平	因素				平均转移 率/%	出膏 率/%	综合 评分
	A	B	C	D			
1	1	1	1	1	66.8	12.88	0.45
2	2	1	2	2	96.5	26.71	0.69
3	3	1	3	3	116.2	37.73	0.85
4	3	2	1	2	77.8	16.74	0.53
5	1	2	2	3	125.0	29.11	0.87
6	2	2	3	1	101.6	26.03	0.71
7	2	3	1	3	90.3	19.14	0.62
8	3	3	2	1	102.8	20.77	0.70
9	1	3	3	2	123.1	34.77	0.88
K_1	0.732	0.662	0.535	0.622			
K_2	0.672	0.705	0.751	0.699			
K_3	0.694	0.732	0.813	0.778			
R	0.060	0.070	0.278	0.156			

表 4 方差分析结果

Tab. 4 Results of variance analysis

因素	离差平方和	自由度	F
浸泡时间	0.007 0	2	0.156
回流次数	0.128 0	2	2.844
回流时间	0.036 0	2	0.800
加水量	0.005 5	2	0.111
误差	0.180 0	8	

注: $F_{0.05}(2, 8)=4.46$ 。

Note: $F_{0.05}(2, 8)=4.46$ 。

方差分析结果显示 4 种因素均没有显著性差异, 其中回流提取次数的 F 最大, 说明药材回流提取次数对提取效率的影响最大。

另外, 效应曲线表明 8 倍用水量, 浸泡 1.5 h, 提取 3 次, 每次提取 2 h, 提取效果最佳。而从工业化生产节约能源成本角度考虑, 结合效应曲线图, 可以发现浸泡 1.5 h 与浸泡 1 h 的效果相差不大, 提取 3 次与提取 2 次的效果相差不大, 提取时间 1.5 h 与 2 h 的效果相差不大。所以综合考虑工业能耗问题, 最终选择 8 倍用水量, 浸泡 1 h, 提取 2 次, 每次提取 1.5 h 作为清肺口服液的最佳提取工艺。

3 讨论

中药药方的功效是其所含成分综合作用的效果, 选用多指标成分对中药药方的群体成分进行综合评价可以较好地反映其整体性与复杂性, 该方式普遍用于中药药方的制剂质量控制^[8]。

本研究选取清肺口服液中的多种药效成分(绿原酸、咖啡酸、对香豆酸、野黄芩苷、迷迭香酸、芹菜素)作为考察指标, 通过对 6 个指标成分的最佳检测波长、色谱柱类型、流动相、流速、柱温和洗脱梯度进行筛选, 建立了简单、高效及准确的含量测定方法, 并进行方法学验证, 保证了含量测定方法的精密度、稳定性、重复性、专属性和准确度。

同时, 以清肺口服液中的多指标的平均转移率和出膏率的权重系数加和值所得综合分数作为考察指标, 通过正交试验设计对提取工艺中的纯水用量、浸泡时间、回流提取次数及回流提取时间 4 种因素进行工艺优化并获得优选工艺, 从而为进一步制剂成型及工业化大生产提供研究基础。

REFERENCES

- [1] ZHANG H C, LIN N M, HAN J M, et al. The effects of Zhongfei mixture on proliferation and apoptosis in tumor cells from the mice bearing lewis lung carcinoma[J]. Chin Arch Tradit Chin Med(中华中医药学刊), 2010, 28(1): 155-158.
- [2] HE F G, LIN N M, HAN J M, et al. The effects of Zhongfei mixture on angiogenesis in tumor tissue from the mice bearing lewis lung carcinoma[J]. Chin Arch Tradit Chin Med(中华中医药学刊), 2010, 28(2): 355-358.
- [3] ZHOU X F, LIN N M, XU L, et al. The effects of Zhongfei mixture on the expression of survivin and caspase-3 in tumor tissues from the mice bearing lewis lung carcinoma[J]. Chin Arch Tradit Chin Med(中华中医药学刊), 2010, 28(4): 768-770, 898.
- [4] LIN N M, ZHANG H C, XU H Y. Anti-metastasis effect and mechanism of Zhongfei mixture in the mice bearing lewis lung carcinoma[J]. Chin Pharm J(中国药学杂志), 2010, 45(22): 1729-1733.
- [5] SUN Y, ZHANG A Q, MA S L, et al. The effect of ZhongFeiHeJi regulate the TGF- β 1 IL-6 and IL-1 expression in peripheral blood of rats with radioactive injury of lungs[J]. Chin Arch Tradit Chin Med(中华中医药学刊), 2010, 28(3): 571-573.
- [6] SUN Y, ZHANG A Q, ZHANG Y J, et al. The effect of ZhongFeiHeJi regulate the expression of MMP-9/TIMP-A in lung tissue of rats with radioactive injury of lungs[J]. Chin Arch Tradit Chin Med(中华中医药学刊), 2009, 27(11): 2394-2395.
- [7] 张爱琴, 张永军, 马胜林, 等. 中肺合剂对放射性肺损伤大鼠肺羟脯氨酸的影响[J]. 浙江中西医结合杂志, 2008, 18(5): 288-289.
- [8] ZHOU Y S, LIANG J, XIN C X, et al. Discussion on the quality evaluation method of traditional Chinese medicine compound preparations[J]. Chin Arch Tradit Chin Med(中华中医药学刊), 2019, 37(3): 589-592.

收稿日期: 2020-09-24

(本文责编: 李艳芳)