

清瘟化湿颗粒制备工艺优化及其质量一致性评价

赵 琼, 马云淑, 李 钦, 许 松, 侯安国*, 王泽锋*

(云南中医药大学中药学院, 云南省高校外用给药系统与制剂技术研究重点实验室, 云南 昆明 650500)

摘要: **目的** 优化清瘟化湿颗粒制备工艺, 并对其质量一致性进行评价。**方法** 在单因素试验基础上, 以提取次数、提取时间、加水倍数为影响因素, 黄芩苷含量、连翘苷含量、出膏率、挥发油体积的综合评分为评价指标, Box-Behnken 响应面法优化提取工艺。采用单因素试验筛选成型工艺。采用 HPLC 指纹图谱与物理指纹图谱相结合的评价模式, 对不同批次间颗粒质量的一致性进行评价。**结果** 最佳提取条件为 10 倍量水提取 2 h, 提取 3 次, 综合评分为 0.991 4 分; 最佳成型条件为糊精-麦芽糊精-微晶纤维素 (1:1:1), 药辅比 1:0.8, 润湿剂 85% 乙醇。10 批样品 HPLC 指纹图谱中有 18 个共有峰, 相似度大于 0.997, 与对照图谱的相似度均大于 0.99。**结论** 该工艺合理可行, 不同批次清瘟化湿颗粒质量稳定, 可用于进一步完善该制剂的质量一致性评价。

关键词: 清瘟化湿颗粒; 制备工艺; 质量一致性; Box-Behnken 响应面法; HPLC 指纹图谱; 物理指纹图谱

中图分类号: R927.2

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2024)09-3072-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.09.037

病毒能够突破种属障碍并在新宿主中有效感染和传播, 使得抗病毒药物研发的成本和难度加大^[1-2]。目前西药常用抗病毒药物较少, 广泛使用抗病毒药物还会引起严重的不良反应, 同时增加耐药风险^[3-4]。相比而言, 中药在治疗新型冠状病毒感染和流行性感冒中有独特的理论基础和治疗方案^[5-7]。

清瘟化湿方由广藿香、黄芩、连翘等 18 味中药组成, 在治疗 COVID-19 时, 清瘟解热合剂在云南省医院及多地单位被使用, 疗效显著, 未出现不良反应^[8]。但中药合剂与颗粒剂相比, 开封后药物的保留时间相对短, 稳定性较差, 保存困难, 口味不佳^[9]。因此, 本研究拟将其开发成颗粒剂, 方便患者服用, 便于保存和携带, 采用单因素和 Box-Behnken 响应面试验筛选出最佳提取工艺, 控制变量用单因素试验优化成型工艺; 将 HPLC 指纹图谱与物理指纹图谱结合对成品颗粒进行质量一致性评价, 以期为清瘟化湿颗粒建立更完整、更科学的评价模式。为提高制剂的质量和疗效提供实验基础。

1 材料

1.1 仪器 GT-SONIC-P3 超声波清洗机 (广东固特超声股份有限公司); BCE224-1CCN 电子天平 (德国赛多利斯公司); Agilent 1260 Infinity II 高效液相色谱仪 (美国 Agilent 公司)。

1.2 试剂与药物 法半夏 (批号 D2111012)、青蒿 (批号 2110082)、厚朴 (批号 2201104)、茵陈 (批号 2208123) 饮片购于四川新荷花中药饮片股份有限公司; 生石膏 (批

号 21901)、甘草 (批号 211101) 购于昆明道地中药饮片厂; 滑石 (批号 21031602) 购于云南展熠药业有限公司; 太子参 (批号 20090303)、连翘 (批号 20072103) 购于云南井田生物科技有限公司; 金银花 (批号 20220201)、滇柴胡 (批号 20210701) 购于桂林中南 (亳州) 药业有限公司; 黄芩 (批号 2105020)、马鞭草 (批号 2105070) 购于云南和合中药饮片有限公司; 神曲 (批号 210601) 购于四川生乐制药有限公司; 蜘蛛香 (批号 20300506) 购于安徽致良中药饮片有限公司; 虎杖 (批号 20200401)、广藿香 (批号 20200501)、草果 (20200507) 购于云南健安堂生物科技有限公司。上述药材经云南中医药大学侯安国教授鉴定为正品。

黄芩苷 (批号 110715-202122)、汉黄芩苷 (批号 112002-202303)、连翘苷 (批号 110821-202117)、连翘酯苷 A (批号 111810-202108)、虎杖苷 (批号 111575-201603)、甘草苷 (批号 11610-201108)、槲皮素 (批号 100081-200406)、咖啡酸 (批号 110885-200102) 对照品均购于中国食品药品检定研究院。乙腈为色谱纯; 无水乙醇、磷酸为分析纯; 水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 AHP 法确定各评价指标权重系数 参考文献 [10-14] 报道, 将黄芩苷含量、连翘苷含量、出膏率、挥发油体积分为 2 个等级, 以其指标提取量及在处方中的占比确定权重指标, 确定各项指标的顺序依次为黄芩苷含量=连翘苷含量=挥发油体积>出膏率, 利用 SPSSPRO 软件构建

收稿日期: 2024-02-26

基金项目: 云南省科技厅重点研发计划 (202103AC100005)

作者简介: 赵 琼 (1999—), 女, 硕士生, 研究方向为中药药剂学。E-mail: 3264682773@qq.com

* 通信作者: 侯安国 (1972—), 男, 硕士, 教授, 研究方向为中药药剂学。E-mail: 1324491101@qq.com

王泽锋 (1984—), 男, 博士, 讲师, 研究方向为中药药剂学。E-mail: wangzefeng841006@163.com

成对相互比较的判断矩阵，得到各项指标权重系数^[15]，结果见表 1，可知黄芩苷含量、连翘苷含量、出膏率、挥发油体积权重系数分别为 0.312 5、0.312 5、0.312 5、0.062 5，其一致性比例因子 *CR* 为 0，说明矩阵评分具有良好的一致性，权重系数有效。最终确定综合评分 (*Y*) = 黄芩苷/黄芩苷含量最大值×0.312 5+连翘苷/连翘苷含量最大值×0.312 5+挥发油体积/挥发油体积最大值×0.312 5+出膏率/出膏率最大值×0.062 5。

表 1 各指标优先判断矩阵				
指标指数	黄芩苷	连翘苷	挥发油	出膏率
黄芩苷	1	1	1	5
连翘苷	1	1	1	5
挥发油	1	1	1	5
出膏率	0.2	0.2	0.2	1

2.2 含量测定

2.2.1 对照品溶液制备 精密称取黄芩苷、连翘苷对照品适量，甲醇稀释，分别制成每 1 mL 含黄芩苷 0.516 mg、连翘苷 0.306 mg 的溶液，即得。

2.2.2 供试品溶液制备 按比例称取 0.5 倍量清瘟化湿方饮片煎煮，甲醇稀释，0.22 μm 微孔滤膜过滤，即得。按上述方法分别制备缺黄芩、缺连翘的阴性样品溶液。

2.2.3 色谱条件 Agilent ZORBAX SB-C₁₈ 色谱柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm)；流动相乙腈-水 (含 0.1% 磷酸) (23 : 77)；体积流量 1 mL/min；柱温 35 ℃；检测波长 280 (黄芩苷)、230 nm (连翘苷)；进样量 10 μL。

2.2.4 专属性试验 吸取对照品、供试品、阴性样品溶液适量，在“2.2.3”项色谱条件下进样测定，结果见图 1。由此可知，阴性样品在各成分色谱峰出峰位置均无干扰，分离度均大于 1.5，表明该方法专属性良好。

2.2.5 线性关系考察 分别精密量取“2.2.1”项下对照品溶液，逐级稀释至不同质量浓度，在“2.2.3”项色谱条件下进样测定。以对照品质量浓度为横坐标 (*X*)，峰面积 (*Y*) 为纵坐标进行回归，得方程为黄芩苷 $Y=31\,922X-273.36$ ($r=0.999\,6$)，连翘苷 $Y=19\,318X+4.536\,7$ ($r=0.999\,5$)，可知黄芩苷在 0.516~0.016 125 mg/mL、连翘苷在 0.306~0.001 912 5 mg/mL 范围内线性关系良好。

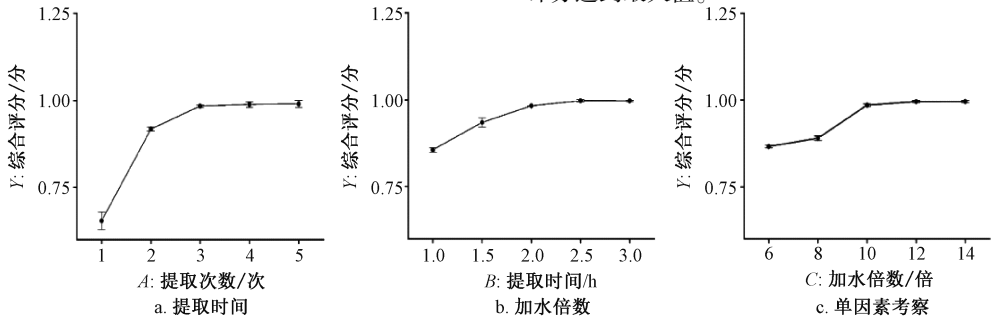


图 2 单因素试验结果

2.3.2 Box-Behnken 响应面法 在单因素试验基础上，以提取次数 (*A*)、提取时间 (*B*)、加水倍数 (*C*) 为影响因

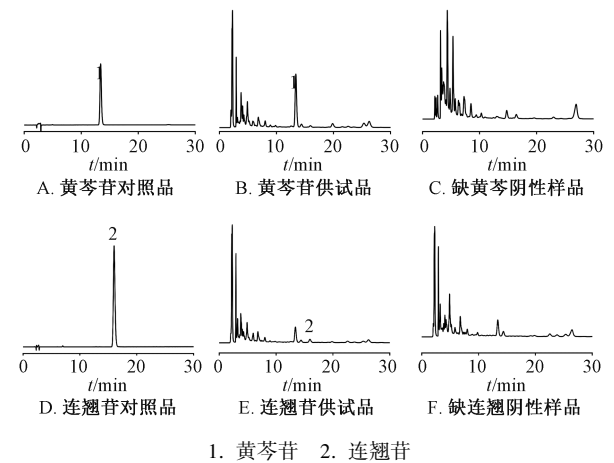


图 1 黄芩苷、连翘苷 HPLC 色谱图

2.2.6 精密度试验 取“2.2.1”项下对照品溶液适量，在“2.2.3”项色谱条件下进样测定 6 次，测得黄芩苷、连翘苷峰面积 RSD 分别为 1.20%、1.80%，表明仪器精密度良好。

2.2.7 稳定性试验 取“2.2.2”项下供试品溶液适量，于 0、2、4、8、12、24、48 h 在“2.2.3”项色谱条件下进样测定，测得黄芩苷、连翘苷峰面积 RSD 分别为 1.31%、1.52%，表明溶液 48 h 内稳定性良好。

2.2.8 重复性试验 精密量取 6 份清瘟化湿方水提液，按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液，在“2.2.3”项色谱条件下进样测定，测得黄芩苷、连翘苷含量 RSD 分别为 0.97%、1.20%，表明该方法重复性良好。

2.3 提取工艺优化

2.3.1 单因素试验 以提取次数 (1、2、3、4、5 次)、提取时间 (1、1.5、2、2.5、3 h)、加水倍数 (6、8、10、12、14 倍) 为影响因素，综合评分为评价指标。按比例称取 0.5 倍量清瘟化湿方饮片煎煮，加 10 倍量水，提取 2 h，保持微沸，提取 3 次。按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液，在“2.2.3”项色谱条件下进样测定，按“2.1”项下方法计算综合评分，结果见图 2。由此可知，随着提取次数、加水倍数的增加，提取时间的延长，综合评分先增加后平稳。提取 3 次、提取时间 2 h、加水量 10 倍时，综合评分达到最大值。

素，黄芩苷含量、连翘苷含量、出膏率、挥发油体积的综合评分 (*Y*) 为评价指标，设计三因素三水平共 17 组实验，

因素水平见表 2，结果见表 3。

表 2 Box-Behnken 响应面法因素水平			
水平	因素		
	A 提取次数/次	B 提取时间/h	C 加水倍数
-1	2	1.5	8
0	3	2	10
1	4	2.5	12

表 3 Box-Behnken 响应面法设计与结果								
试验号	A 提取次数/次	B 提取时间/h	C 加水倍数	黄芩苷含量/ (mg·g ⁻¹)	连翘苷含量/ (mg·g ⁻¹)	挥发油体积/ mL	出膏率/%	Y 综合 评分/分
1	4	2.5	10	114.27	5.82	0.15	23.41	0.886 6
2	3	2.5	8	129.96	6.30	0.10	21.46	0.834 8
3	3	2	10	119.67	6.44	0.15	25.85	0.931 9
4	3	2	10	122.31	6.82	0.15	24.88	0.951 9
5	4	1.5	10	129.80	6.97	0.10	23.41	0.868 1
6	2	2	8	135.02	6.28	0.10	23.41	0.850 2
7	2	2.5	10	114.02	5.54	0.15	20.98	0.867 7
8	3	2.5	12	111.10	5.21	0.15	24.39	0.854 7
9	3	2	10	125.26	6.77	0.15	23.41	0.953 0
10	3	2	10	117.45	7.19	0.15	25.85	0.959 3
11	3	1.5	8	133.03	7.02	0.10	20.98	0.871 8
12	3	1.5	12	105.54	4.84	0.10	19.51	0.710 2
13	2	2	12	85.54	4.53	0.15	18.05	0.751 0
14	3	2	10	118.74	6.95	0.15	23.41	0.945 8
15	4	2	8	127.45	6.94	0.10	23.41	0.861 3
16	4	2	12	106.65	5.18	0.15	23.41	0.841 0
17	2	1.5	10	114.49	5.39	0.10	23.41	0.764 2

表 4 方差分析结果					
来源	离均差平方和	自由度	均方	F 值	P 值
A	0.006 3	9	0.006 3	75.81	<0.000 1
B	0.006 6	1	0.006 6	79.62	<0.000 1
C	0.008 5	1	0.008 5	103.14	<0.000 1
AB	0.001 8	1	0.001 8	21.85	<0.000 1
AC	0.001 6	1	0.001 6	18.82	0.002 3
BC	0.008 2	1	0.008 2	99.75	0.003 4
A ²	0.009 3	1	0.009 3	111.97	<0.000 1
B ²	0.012 7	1	0.012 7	153.33	<0.000 1
C ²	0.024 1	1	0.024 1	291.54	<0.000 1
残差	0.000 6	7	0.000 1	—	—
失拟项	0.000 1	3	0	0.452 3	0.729 7
纯误差	0.000 4	4	0.000 1	—	—
总误差	0.084 7	16	—	—	—

响应面分析见图 3。由此可知，提取次数和提取时间的 3D 响应面图曲面较陡，等高线呈长椭圆形，再次证明两者交互作用极显著。预测最佳提取工艺为提取 3.23 次、提取 2.08 h、加水量 9.7 倍，预测综合评分为 0.956 7 分。结合实际生产条件，调整为 10 倍量水提取 2 h，提取 3 次。

按照上述优化工艺进行验证试验，按比例称取 3 份药材，结果见表 5。由此可知，所得结果与预测值相差不大（0.956 7 分），且基本平行，表明该工艺重复性良好，稳定可行。

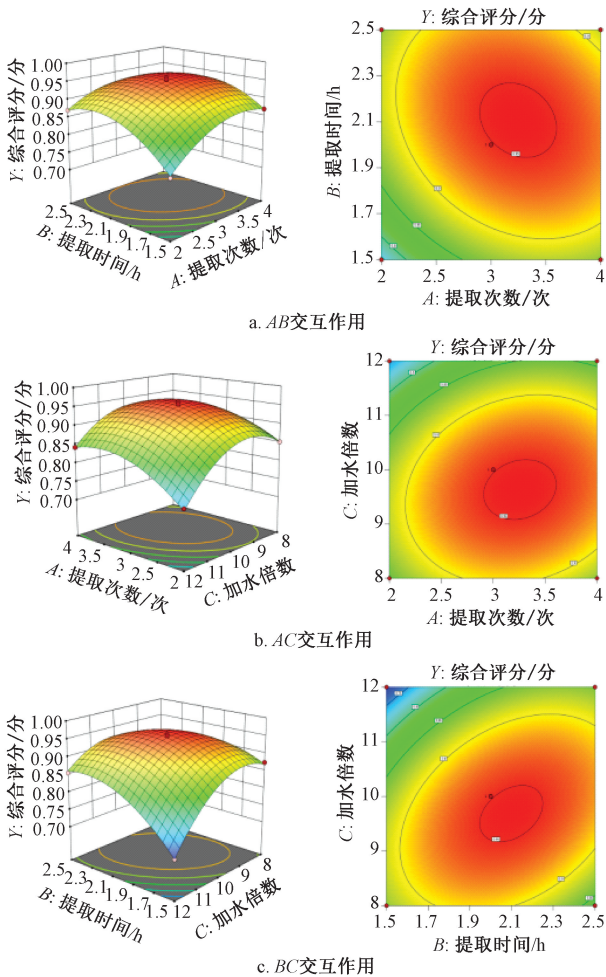
采用 Design-Expert 13 软件对表 3 数据进行多元回归拟合，得方程为 $Y=0.949\ 0+0.027\ 6A+0.028\ 5B-0.032\ 4C-0.021\ 4AB+0.019\ 2AC+0.044\ 9BC-0.046\ 6A^2-0.054\ 4B^2-0.074\ 9C^2$ ，方差分析见表 4。由此可知，模型 $P<0.01$ ，具有高度显著性；失拟项 $P>0.05$ ，表明方程拟合度较好；一次项 A、B、C，交互项 AB，二次项 A²、B²、C² 具有极显著影响，影响程度依次为 C>B>A。

表 5 验证试验结果					
序号	黄芩苷含量/ (mg·g ⁻¹)	连翘苷含量/ (mg·g ⁻¹)	挥发油体积/ mL	黄芩苷含量/ (mg·g ⁻¹)	Y 综合 评分/分
1	124.71	7.09	0.15	24.15	0.999 4
2	123.3	6.93	0.15	24.02	0.988 9
3	124.95	6.77	0.15	23.90	0.986 0
平均值	124.32	6.93	0.15	24.02	0.991 4
RSD/%	0.72	2.30	0	0.51	0.71

2.4 成型工艺优化 选择固定药辅比为 1：1，考察辅料（糊精、麦芽糊精、β-环糊精、微晶纤维素、糊精+麦芽糊精+微晶纤维素）；固定辅料糊精+麦芽糊精+微晶纤维素（1：1：1），考察药辅比（1：0、1：0.5、1：0.8、1：1）；固定 2 个因素不变，考察润湿剂（乙醇）体积分数（80%、85%、90%、95%）的影响；对制得颗粒的吸湿率、休止角、成型率、溶化时间进行综合评分（M）计算，公式为综合评分（M）=吸湿率最小值/吸湿率×0.25+休止角最小值/休止角×0.25+成型率/成型率最大值×0.25+溶化时间最小值/溶化时间×0.25。最终确定辅料为糊精+麦芽糊精+微晶纤维素（1：1：1）、药辅比 1：0.8、润湿剂体积分数 85%。

2.5 HPLC 指纹图谱建立

2.5.1 对照品溶液制备 分别取汉黄芩苷、连翘酯苷 A、黄芩苷、虎杖苷、连翘苷、甘草苷、咖啡酸、槲皮素对照品适量，精密称定，加甲醇制成质量浓度分别为 0.057 1、



注：左图为三维曲面图，右图为等高线图。

图3 各因素响应面图

0.114 5、0.226 8、0.112 4、0.014 9、0.017 1、0.018 1、0.039 6 mg/mL 的溶液，即得。

2.5.2 供试品溶液制备 按“2.3.2”项下最佳提取工艺提取制备 10 批颗粒，取颗粒 2 g，精密称定，50% 甲醇溶解并定容至 50 mL，称定质量，超声处理（功率 250 W，频率 40 kHz）30 min，放冷后再次称定质量，50% 甲醇补足减失的质量，摇匀，0.22 μm 微孔滤膜过滤，即得。

2.5.3 色谱条件：Agilent ZORBAX SB-C₁₈ 色谱柱（250 mm×4.6 mm，5 μm）；流动相乙腈-0.1% 磷酸水，梯度洗脱（0~6 min，10%~14% A；6~35 min，14%~17% A；35~55 min，17%~24% A；55~80 min，24%~60% A）；体积流量 1 mL/min；柱温 35℃；检测波长 280 nm；进样量 10 μL。

2.5.4 精密度试验 取“2.5.1”项下对照品溶液适量，在“2.5.3”项色谱条件下进样测定 6 次，测得黄芩苷、汉黄芩苷、连翘苷、连翘酯苷 A、虎杖苷、甘草苷、咖啡酸、槲皮素峰面积 RSD 分别为 0.81%、0.66%、0.89%、1.69%、1.01%、1.15%、1.25%、0.93%，表明仪器精密度良好。

2.5.5 稳定性试验 取“2.5.2”项下供试品溶液适量，于 0、2、4、8、12、24、48 h 在“2.5.3”项色谱条件下进

样测定，测得黄芩苷、汉黄芩苷、连翘苷、连翘酯苷 A、虎杖苷、甘草苷、咖啡酸、槲皮素峰面积 RSD 分别为 0.81%、0.93%、1.48%、1.78%、1.29%、1.67%、1.38%、1.92%，表明溶液在 48 h 内稳定性良好。

2.5.6 重复性试验 取同批样品 6 份，按“2.5.2”项下方法制备供试品溶液，在“2.5.3”项色谱条件下进样测定，测得黄芩苷、汉黄芩苷、连翘苷、连翘酯苷 A、虎杖苷、甘草苷、咖啡酸、槲皮素峰面积 RSD 分别为 0.96%、1.06%、1.76%、1.23%、1.74%、1.28%、1.87%、1.12%，表明该方法重复性良好。

2.5.7 图谱生成 取 10 批样品，按“2.5.2”项下方法制备供试品溶液，在“2.5.3”项色谱条件下进样测定，将图片导入“中药色谱指纹图谱相似度评价系统”（2012 版），以 S1 为参照图谱，采用平均数法，设定时间窗为 0.1 s，生成指纹图谱，确定了 18 个共有峰，见图 4。

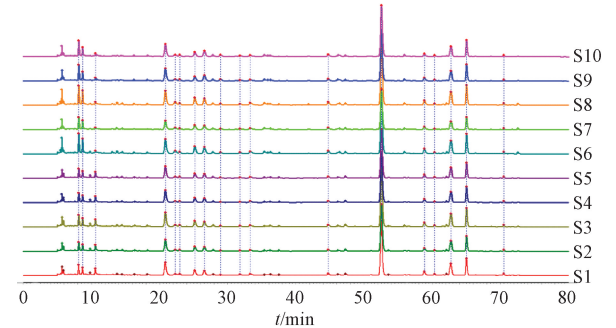


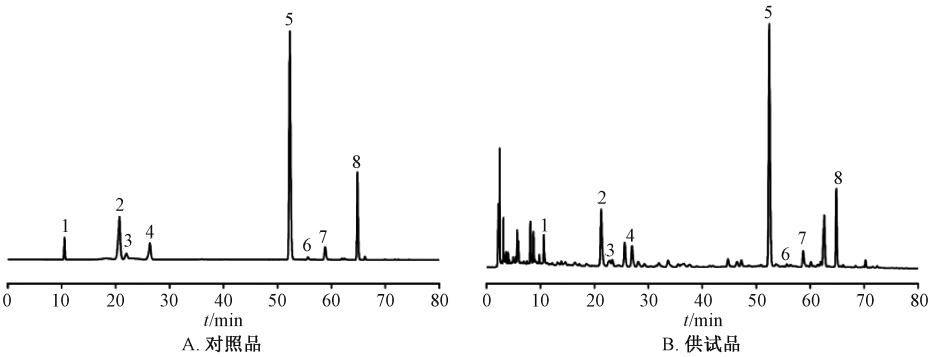
图4 10批样品 HPLC 指纹图谱

2.5.8 共有峰标定、相似度评价 通过对照品比对指认出 8 个共有峰，分别为属于黄芩的黄芩苷（5 号峰）、汉黄芩苷（8 号峰）；属于连翘的连翘苷（6 号峰）、连翘酯苷 A（4 号峰）；属于虎杖的虎杖苷（2 号峰）；属于甘草的甘草苷（3 号峰）；属于广藿香的咖啡酸（1 号峰）；属于滇柴胡的槲皮素（7 号峰）。对照品、供试品 HPLC 色谱图见图 5。再采用“中药色谱指纹图谱相似度评价系统”（2012 版），对 HPLC 指纹图谱与对照图谱的相似度进行计算，结果分别为 1.000、1.000、0.997、0.997、1.000、1.000、1.000、1.000、1.000、1.000，表明不同批次样品成分种类一致性良好，性质稳定。

2.6 物理指纹图谱建立

2.6.1 物理质量指标测定及标准化转换 取 10 批清瘟化湿颗粒成品，参考文献 [16-17] 报道，选择相对均齐指数、松密度、振实密度、休止角、豪斯纳比、干燥失重、吸湿性为二级物理指标，将 10 批样品的二级物理指标转换为 1~10，转化后的值见表 6。

2.6.2 物理图谱建立及相似度评价 根据转化后的值绘制各批次颗粒物理指纹图谱，见图 6。将转换后的平均值作为对照物理指纹图谱（R），采用夹角余弦法对各批次颗粒物理指纹图进行相似度分析。结果，10 批颗粒的物理指纹图谱相似度均高于 0.99，表明该颗粒的物理性质较为稳定。



1. 咖啡酸 2. 虎杖苷 3. 甘草苷 4. 连翘酯苷 A 5. 黄芩苷 6. 连翘苷 7. 槲皮素 8. 汉黄芩苷

图 5 各成分 HPLC 色谱图

表 6 物理指纹图谱指标转化结果

批号	松密度	振实密度	相对均齐数	吸湿率	水分	休止角	豪纳斯比
P1	4.70	4.90	2.66	5.15	7.50	5.90	9.80
P2	4.80	5.00	2.64	5.20	7.40	5.94	9.80
P3	4.50	5.10	2.67	5.30	7.30	5.96	9.35
P4	4.90	5.10	2.67	5.00	7.40	6.00	9.75
P5	4.60	5.20	2.61	5.25	7.40	5.98	9.35
P6	4.90	5.10	2.65	5.10	7.50	5.84	9.75
P7	4.40	5.00	2.66	5.05	7.40	5.92	9.35
P8	4.80	4.90	2.65	5.15	7.30	5.94	9.75
P9	4.50	5.10	2.64	5.20	7.50	5.88	9.30
P10	4.70	5.20	2.66	5.10	7.40	5.96	9.45
R	4.68	5.06	2.65	5.15	7.41	5.93	9.57

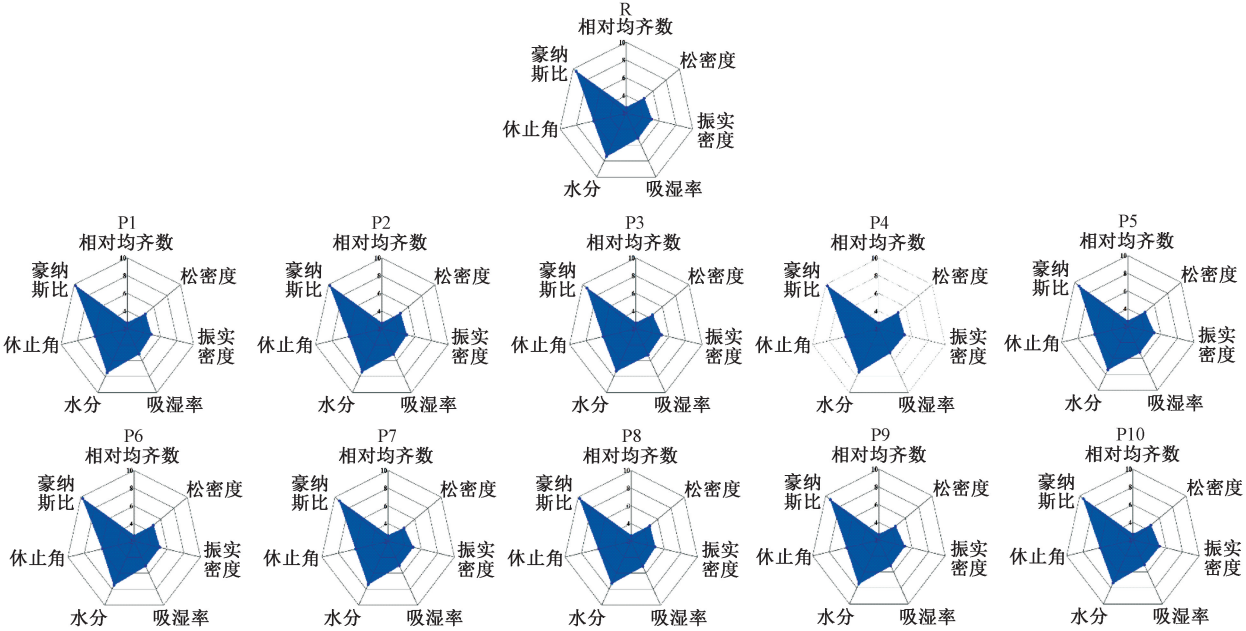


图 6 10 批样品物理指纹图谱雷达图

3 讨论

清瘟化湿方中黄芩和连翘是君药，其主要有效成分分别为黄芩苷和连翘苷，故提取工艺中选取这 2 种成分含量作为指标。处方中广藿香、滇柴胡、金银花、连翘、厚朴、草果、青蒿、茵陈、马鞭草、蜘蛛香、生姜的主要成分也为挥发油，现代药理研究表明这些挥发油具有抗菌、抗炎、

抗氧化、抗病毒、调节胃肠道功能等作用^[18-26]，所以提取工艺中将挥发油体积也作为考察指标之一。提取工艺中出膏率越高并非药效就越好，在颗粒剂生产中出膏过多会成型困难，辅料比例也会随之增大，最终导致患者服用量增大；本方药味较多，服用量已经较大，故在提取时更需要保证的是有效成分的充分提取。综上所述，提取工艺中的

考察指标的等级顺序依次为黄芩苷含量=连翘苷含量=挥发油体积>出膏率。

清瘟化湿方干膏粉吸湿性较强，无法直接制粒，故需要加入适量的辅料。预实验发现单用糊精可改善颗粒的吸湿性；单用麦芽糊精可改善颗粒的溶化性；单用微晶纤维素可改善颗粒流动性；综合考察了混合辅料糊精：麦芽糊精：微晶纤维素的不同比例，最终结果表明糊精-麦芽糊精-微晶纤维素（1：1：1）为辅料制粒颗粒成型率和流动性较好，且不容易吸湿。

参考文献：

[1] Dhama K, Khan S, Tiwari R, *et al.* Coronavirus disease 2019-COVID-19[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2020, 33(4): 20-28.

[2] DeGrace M M, Ghedin E, Frieman M B, *et al.* Defining the risk of SARS-CoV-2 variants on immune protection [J]. *Nature*, 2022, 605(7911): 640-652.

[3] 黄 兰, 周剑芳, 韦 红, 等. 流感病毒神经氨酸酶抑制剂药物耐药现状及机制研究进展[J]. 病毒学报, 2012, 28(5): 572-576.

[4] Lampejo T. Influenza and antiviral resistance: an overview[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2020, 39(7): 1201-1208.

[5] 史鹏辉, 曲新艳, 周 喆, 等. 中药复方抗流感病毒的研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(3): 1172-1175.

[6] 王小强, 谢兴文, 赵 军, 等. 具有抗病毒作用的中药多糖化物的研究进展[J]. 时珍国医国药, 2023, 34(7): 1717-1720.

[7] 王亚杰, 徐红日, 马 洁, 等. 扶正透邪解毒化痰方对不同时间点老年肺炎大鼠炎症及免疫功能的影响[J]. 世界中医药, 2024, 19(6): 807-812.

[8] 朱波宇, 杨 璐, 王洪武, 等. 基于网络药理学探讨清瘟解热合剂治疗新型冠状病毒肺炎的作用机制[J]. 云南中医学院学报, 2020, 43(4): 71-78.

[9] 管玉波. 中药合剂与中药颗粒剂比较探析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(18): 183; 193.

[10] 李 娜, 杜海涛, 王晓雪, 等. 黄芩苷抗呼吸道合胞病毒的细胞代谢组学研究[J]. 中国药理学通报, 2023, 39(4): 750-757.

[11] 郭健敏, 富 力, 秦丽莉, 等. 连翘苷体内外抗病毒及解

热作用机制 [J]. 中国药理学通报, 2022, 38 (8): 1170-1175.

[12] 景奉堂, 李 峰, 张天屹, 等. 连翘的化学成分与生物活性的最新研究进展[J]. 中药材, 2023, 46(1): 242-251.

[13] 高 燕, 吕 凌, 翟 阳, 等. 网络药理学联合灰色关联分析黄芩抗呼吸道合胞病毒小鼠肺炎的药效物质基础研究 [J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(15): 2056-2063.

[14] 高 源, 朱丽云, 赵 前, 等. 植物精油抗呼吸道病毒活性作用研究进展[J]. 病毒学报, 2023, 39(3): 816-828.

[15] 王嘉雯, 王 洁, 樊强强, 等. 基于网络药理学和 Box-Behnken 响应面法优化养心颗粒提取工艺[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(15): 2064-2075.

[16] 唐 茜, 韩云凤, 石 懿, 等. 视力舒颗粒制备工艺优化及其物理指纹图谱建立 [J]. 中成药, 2023, 45 (11): 3729-3735.

[17] 李素丽, 玄 敏, 杨 涛, 等. 鹿红方颗粒制备工艺优化及其质量评价[J]. 中成药, 2023, 45(8): 2477-2483.

[18] 彭绍忠, 李 耿, 秦 臻, 等. 广藿香不同提取部位体内抗流感病毒作用研究[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(11): 2578-2579.

[19] 刘晓龙, 李春燕, 薛金涛. 金银花主要活性成分及药理作用研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2021, 38(10): 992-995.

[20] 景奉堂, 李 峰, 张天屹, 等. 连翘的化学成分与生物活性的最新研究进展[J]. 中药材, 2023, 46(1): 242-251.

[21] 张晓娟, 左冬冬, 胡妮娜, 等. 厚朴的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药信息, 2023, 40(2): 85-89.

[22] 尚明越, 王嘉乐, 代国娜, 等. 草果化学成分、药理作用、临床应用研究进展及质量标志物预测分析[J]. 中草药, 2022, 53(10): 3251-3268.

[23] 陆兆光, 万 琴, 孟 瑾, 等. 青蒿挥发油羟丙基-β-环糊精包合物的制备及其抗病毒活性分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(18): 11-15.

[24] 何 俊, 樊瑜琪, 杨丰文, 等. 马鞭草化学成分及药理活性研究进展[J]. 天津中医药, 2020, 37(11): 1205-1212.

[25] 龙庆德, 杨南赞, 李启瑞, 等. 蜘蛛香不同部位挥发性化学成分分析 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36 (10): 6193-6197.

[26] 谭玉梅, 江洪波, 高梦祥, 等. 生姜现代药理学特性研究进展[J]. 食品安全质量检测学报, 2022, 13(15): 4908-4916.