

结构确定[J]. 黑龙江医药科学, 2016, 39(2): 21-24.

[11] 李 颖. 葛根素磷脂复合物的制备技术及体内外特性研究[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2006.

[12] 许润春, 林彦君, 吴品江, 等. 黄芩苷磷脂复合物制备工艺的研究[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(1): 132-134.

[13] 陈志鹏, 孙 俊, 刘 丹, 等. 银杏叶提取物磷脂复合物大鼠体内药动学研究[J]. 中成药, 2010, 32(12): 2067-2070.

[14] 卫世杰, 霍务贞, 李晓芳, 等. 水飞蓟宾磷脂复合物自乳化片的制备及体外溶出度考察[J]. 中成药, 2010, 32(12): 1688-1691.

[15] 罗见春, 何 丹, 尹华峰, 等. 姜黄素磷脂复合物的药代动力学评价[J]. 第二军医大学学报, 2014, 35(7): 754-757.

大川芎方多组分制剂释药特性的评价

马诗瑜^{1,2}, 沈 岚^{1,3*}, 王清清¹, 林 晓^{1,3}, 冯 怡³
(1. 上海中医药大学中药学院, 上海 201203; 2. 上海交通大学医学院附属瑞金医院药剂科, 上海 200025; 3. 上海中医药大学中药现代制剂技术教育部工程研究中心, 上海 201203)

摘要: **目的** 评价大川芎方(川芎和天麻)多组分制剂的释药特性。**方法** 采用基于自身对照原理和基于组间比较原理的方法, 对大川芎方多组分制剂的释药特性进行评价, 比较两种方法的特点和获得信息量。**结果** 基于自身对照原理时, 洋川芎内酯 I、阿魏酸、洋川芎内酯 H、天麻苷元可作为区分制剂质量的指标成分, 但无法比较不同批次样品之间的释药情况是否与原方制剂同步; 基于组间比较原理时, 批次 20131010 样品与原方制剂的释药情况最接近, 但无法判定何种成分对释药评价的贡献度较大。**结论** 以上两种方法各自有其优缺点, 在多组分中药制剂的释药评价时, 应根据不同评价需求选择方法。

关键词: 大川芎方; 多组分制剂; 释药特性; 自身对照; 组间比较

中图分类号: R927. 11 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2017)05-0939-07

doi:10. 3969/j. issn. 1001-1528. 2017. 05. 011

Evaluation of drug release character of Dachuanxiong Prescription multi-component preparation

MA Shi-yu^{1,2}, SHEN Lan^{1,3*}, WANG Qing-qing¹, LIN Xiao^{1,3}, FENG Yi³
(1. School of Pharmacy, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2. Department of Pharmacy, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; 3. Ministry of Education Engineering Research Center for Modern Preparation Technology of Traditional Chinese Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

KEY WORDS: Dachuanxiong Prescription; multi-component preparation; drug release character; self-reference; between-group comparison

中药多组分制剂^[1-3]是在中医药理论指导下, 以临床有效的中药方剂为基础, 将提取分离得到的中药效应组分进行重组, 采用现代制剂技术将其制成多种释药单元并有机组合而成, 其既能充分体现

中药多途径、多环节、多靶点的整体治疗理念, 又具有安全、有效、稳定、质量可控等特征。由于其来源于临床有效方剂(即原方制剂), 故由不同释药单元有机组合而成的多组分中药制剂必须还原原

收稿日期: 2016-08-15

基金项目: 上海市卫计委资助项目(ZY3-CCCX-3-5001); 上海市科委平台资助项目(15DZ2292000); 浦东新区科技发展基金资助项目(PKF-2003-003)

作者简介: 马诗瑜(1990—), 女, 硕士, 研究方向为化学计量学在中药复方中的应用。E-mail: may7679@163.com

* 通信作者: 沈 岚(1975—), 女, 博士, 教授, 硕士生导师, 研究方向为中药制剂关键技术与新剂型。Tel: (021) 51322211, E-mail: alansusu@sina.com

方制剂的释药特性才能保证药效,即中药多组分制剂释药性能的评价是决定制剂质量的重要指标。

然而,目前鲜有适用于中药多组分制剂释药性能评价的方法,主要是通过少数指标成分的相似度分析和定量指纹图谱来表征,但如无合适的对照指纹图谱,则无法进行目标样品与对照样品之间的准确定量,而且在进行相似度分析时,一般仅关注于峰值较大的峰,而较小的峰容易被忽略,从而产生误差等问题,故其是否能准确进行释药的定量表征尚有待争议^[4]。文献[5-6]报道,Kalman 滤波法虽可适用于多组分中药制剂的评价,但其是以紫外分光光度法进行测定,以检测波长为“组分数”,过于宏观,不能指出具体为何种成分造成了整体的不同步性,难以对中药多组分制剂的释药单元设计和构建提供有效依据。

由此,现阶段研究者已开始尝试借助模式识别这类大数据统计学方法,应用“整体观”的思路来研究多组分中药制剂的质量,打破化学药质量控制模式的约束,从而逐步实现将中药制剂质量评价从“点”向“面”、从“分解”向“综合”,以及从“线性”向“非线性”发展和过渡,为制订更适合中药多组分制剂特点的质量评价和控制模式打下基础^[7-8]。但由模式识别为基础构成的释药评价其各有侧重及局限性,如基于自身对照原理的释药评价方法,以主成分分析为主,通过用少数的变量来概括所有原始变量的信息,归纳总结何种有效成分对释药评价的影响程度;基于组间比较原理的释药评价方法,通过系统聚类分析和判别分析的手段,其分类准则为使得类间差异最大,而类内差异最小,并同时具有分类和预测的功能。因此,如何采用合理的模式识别所构成的释药评价方法对合适的研究对象进行研究显得尤为重要,但该方面的报道尚不多见。

本实验研究对象大川芎方多组分制剂来源于原方制剂大川芎方胶囊,将川芎-天麻效应组分调释微丸以 4:9 配比有机组合进行构建,采用基于自身对照原理和组间比较原理的评价方法对其释药特性进行表征,阐释不同释药评价方法的应用特点和获得的信息,为合理使用模式识别方法评价多组分中药制剂提供启示。

1 仪器与试药

Agilent 1200 高效液相色谱仪(美国安捷伦科技公司);FA2104N 电子天平(上海精密科学仪器有限公司);ERWEKA 溶出仪(德国艾维卡公

司)。大川芎方胶囊剂(自制,共 10 批,编号 S1~S10);大川芎方多组分制剂(自制,批次 20131010、20131020、20131030);川芎效应组分(自制,阿魏酸含量 6.20%,洋川芎内酯 I 含量 10.74%);天麻效应组分(自制,天麻素含量 14.85%);阿魏酸、天麻素对照品(中国食品药品检定研究院,含量 $\geq 98\%$,批号 110773-201012、110807-200205)。乙腈、甲醇为色谱纯;甲酸为优级纯;其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 释药试验方法 取原方制剂同一批样品胶囊内容物 20 粒,精密称取 0.5 g(相当于 1.25 倍平均内容物量),按照 2015 版《中国药典》第四部“0931 溶出度与释放度测定方法”进行测定^[9]。以 500 mL 水为释放介质,转速 75 r/min,温度 $(37.0 \pm 0.5)^\circ\text{C}$,于不同时间点各取样 5 mL,并及时补充 5 mL 相应介质,0.45 μm 微孔滤膜滤过,备用。

2.2 HPLC 指纹图谱建立

2.2.1 色谱条件 ZORBAX SB-C₁₈ 色谱柱(4.6 mm \times 250 mm, 5 μm);Phenomenex C₁₈ 保护柱(4 mm \times 3.0 mm);流动相乙腈(A)-0.01% 甲酸(B),梯度洗脱(0~5 min, 3% A; 5~12 min, 3%~15% A; 12~32 min, 15%~25% A; 32~37 min, 25%~27% A; 37~42 min, 27%~36% A; 42~52 min, 36%~46% A; 52~58 min, 46%~78% A; 58~62 min, 78%~85% A; 62~65 min, 85%~3% A; 65~70 min, 3% A);柱温 30 $^\circ\text{C}$;体积流量 0.8 mL/min;检测波长 270、321 nm。

2.2.2 溶液制备

2.2.2.1 原方制剂溶液 精密称取不同批次的原方制剂,按“2.1”项下进行释药试验,于释放 180 min 后各取样 5 mL,0.45 μm 微孔滤膜滤过,即得。

2.2.2.2 样品溶液 精密称取不同批次大川芎方多组分制剂,按“2.1”项下方法进行释药试验,于释放 180 min 后各取样 5 mL,0.45 μm 微孔滤膜滤过,即得。

2.2.2.3 混合对照品溶液 精密称取阿魏酸、洋川芎内酯 I、洋川芎内酯 H、丁苯酞、丁烯基苯酞、天麻素、香草醛、天麻苷元、巴利森苷对照品各约 5.0 mg,置于 50 mL 量瓶中,加甲醇稀释至刻度,配成 100.0 $\mu\text{g/mL}$ 混合对照品溶液。

2.2.2.4 效应组分溶液 精密称取川芎效应组分约 10.0 mg，置于 25 mL 量瓶中，25% 乙腈稀释至刻度，振摇溶解，配制后质量浓度为 400.0 μg/mL，作为川芎指纹图谱的供试液。再精密称取天麻效应组分约 7.5 mg，置于 25 mL 量瓶中，3% 乙腈稀释至刻度，振摇溶解，配制后质量浓度为 300.0 μg/mL，作为天麻指纹图谱的供试液。

2.2.3 方法学验证

2.2.3.1 精密度试验 取原方制剂溶液，在“2.2.1”项色谱条件下连续进样 6 次，记录色谱图。结果，各特征峰保留时间 RSD 为 0.03% ~ 0.12%，峰面积 RSD 为 0.15% ~ 3.09%，表明该方法精密度良好。

2.2.3.2 稳定性试验 取同一样品溶液在“2.2.1”项色谱条件下于 0、3、6、9、12、24 h 进样，记录色谱图。结果，各特征峰保留时间 RSD 为 0.05% ~ 2.38%，峰面积 RSD 为 0.10% ~ 5.71%，表明样品溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.2.3.3 重复性试验 平行制备 6 批原方制剂溶液，在“2.2.1”项色谱条件下进样，记录色谱图。结果，各特征峰保留时间 RSD 为 0.05% ~ 2.80%，峰面积 RSD 为 0.15% ~ 8.62%，表明该方法重复性良好。

2.2.4 图谱建立 取 10 批原方制剂，按“2.1”项下方法进行释药试验，在“2.2.1”项色谱条件下进行测定，结果见图 1。再取川芎、天麻效应组分适量，在“2.2.1”项色谱条件下进样，测定并记录色谱图，采用《中药色谱指纹图谱相似度评价系统 A 版》软件对 HPLC 指纹图谱进行分析，结果见图 2。

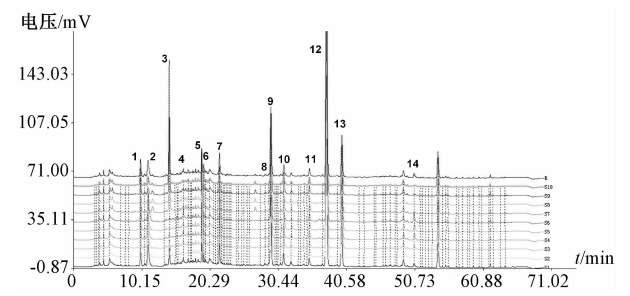
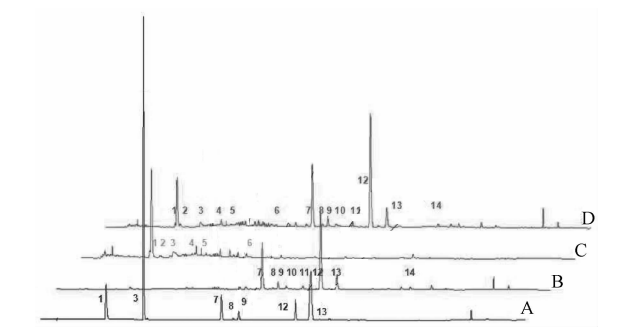


图 1 10 批样品 HPLC 指纹图谱
Fig. 1 HPLC fingerprints of ten batches of samples

由图可知，原方制剂图谱中 1~6 号峰来自天麻效应组分，7~14 号峰来自川芎效应组分。经与对照品比对，确定 1 号峰为天麻素、3 号峰为天麻苷元、7 号峰为巴利森苷、8 号峰为香草醛、9 号



1. 天麻素 3. 天麻苷元 7. 巴利森苷 8. 香草醛 9. 阿魏酸
12. 洋川芎内酯 I 13. 洋川芎内酯 H A. 对照品 B. 川芎效应
组分 C. 天麻效应组分 D. 原方制剂
1. gastrodin 3. 4-hydroxyphenethyl alcohol 7. parishin 8. vanillin
9. ferulic acid 12. senkyunolide I 13. senkyunolide H A. stand-
ard reference B. effective ingredients of *Chuanxiong Rhizoma* C. ef-
fective ingredients of *Gastrodiae Rhizoma* D. reference preparation

图 2 共有峰 HPLC 指纹图谱
Fig. 2 HPLC fingerprints of common peaks

峰为阿魏酸、12 号峰为洋川芎内酯 I、13 号峰为洋川芎内酯 H。

2.3 基于自身对照原理释药评价方法的建立^[10]

其核心思路是将指定剂量下的原方制剂在溶出介质中完全释放的样品作为自身对照样品，将多组中药制剂样品与自身对照样品通过主成分分析与自身对照样品进行关联，最终可以判断每一批次多组中药制剂是否同时释放，并计算其总释放度，同时寻找对于其溶出质量影响最大的指标成分。

2.3.1 自身对照样品制备 将原方制剂按“2.1”项下方法进行释药试验，于释放 180 min 后取样 5 mL，作为自身对照样品溶液，代表原方制剂已在 500 mL 介质中完全溶解，即原方制剂内容物的总溶出度为 125%。再用溶出介质将其等比稀释至 100%、75%、50%、25%，进样测定，记录峰面积。

2.3.2 主成分分析 将样品序号、色谱峰序号、峰面积等数据导入 SIMCA-P + 11.5 软件进行主成分分析，先进行缩放模型筛选，通过二维主成分分析图和载荷图对溶出结果进行解释。在二维得分图中，提取各样品数据，得到前 2 个主成分（PC1 和 PC2），根据基于自身对照的原理，以每批样品总浓度为应变变量，各样品数据的 2 个主成分为自变量。在载荷图中，选取距离原点较远的几个点，可以得到相对于 PC1 或 PC2 中变量的权重值，权重值越大，表明该成分在决定样品区分中的作用

越大。

2.3.3 缩放类型选择 基于自身对照原理，取 25%、50%、75%、125%、150% 自身对照样品在各个样品主成分分析图中的 PC1、PC2 数据，对其相应浓度的百分值进行回归，得到以总浓度为应变变量（Y），PC1 及 PC2 为自变量（ X_1 和 X_2 ）的回归方程，结果见表 1，均表现出良好的线性关系。

表 1 各样品线性关系与总溶出度

Tab.1 Linear relationships and total dissolution rates of various samples

批次	回归方程	r	总溶出度/%
原方制剂-无缩放形式	$Y=0.006+3.925\times10^{-4}X_1+1.0\times10^{-6}X_2$	1.000 0	99.67
原方制剂-中心缩放形式	$Y=1.309+1\times10^{-6}X_1+0.001X_2$	1.000 0	103.15
原方制剂-Patemo缩放形式	$Y=1.288+1\times10^{-6}X_1+0.019X_2$	1.000 0	101.78
原方制剂-UV缩放形式	$Y=0.718+0.084X_1+0.009X_2$	1.000 0	100.58
20131010	$Y=0.704+0.067X_1+0.051X_2$	1.000 0	83.96
20131020	$Y=0.835+0.084X_1+0.101X_2$	1.000 0	112.36
20131030	$Y=0.838+0.079X_1+0.095X_2$	1.000 0	104.92

再将原方制剂的色谱数据进行主成分分析，并选定无缩放的主成分模型、Centering、UV、Pareto 缩放形式的模型进行比较，结果见图 3。由图可知，无论选取何种缩放形式或无缩放形式，均对其回归方程的线性和溶出分布无明显影响^[10-11]，但在回归方程拟合时，Centering 及 Pareto 缩放形式均出现了 PC1 前系数接近于 0 的情况，即 PC1 对溶出度的计算无影响，而主要依赖于 PC2 的主成分值；无缩放形式中则出现了相反的情况。同时，每个 PC 值决定了其可以解释原始数据的百分比。在 Centering 缩放的模型中，PC1 和 PC2 可分别解释 76.41% 和 21.18% 的原始信息；在 Pareto 模型中，PC1 和 PC2 可分别解释 76.81% 和 16.55% 的原始信息；在无缩放模型中，PC1 和 PC2 可分别解释 96.42% 和 3.35% 的原始信息；在 UV 缩放模型中，PC1 和 PC2 可分别解释 78.73% 和 9.26% 的原始信息。在 PC1 与 PC2 拟合的回归方程中，若出现任一系数接近于 0 的情况，必然造成部分原始数据信息的损失，且单一使用 PC1 或 PC2 解释所有原始数据信息易造成较大的误差，故对主成分分析模型的选择非常重要^[11]。Pareto 缩放、无缩放及 Centering 缩放模式均出现了仅使用单一 PC1 或 PC2 解释所有原始数据信息的情况，故 UV 缩放形式为最好的模型，其可以较为全面地解释原始信息。

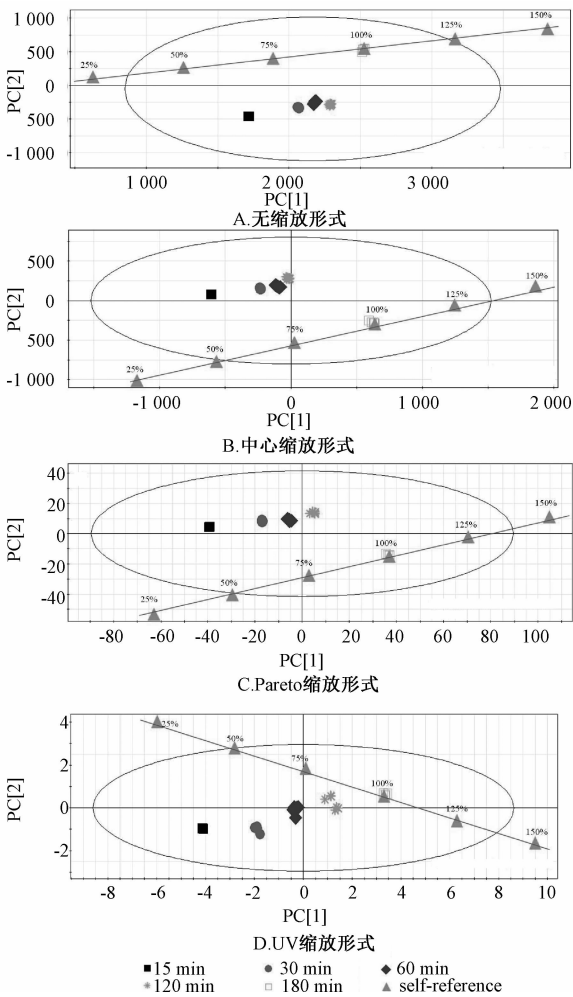


图 3 各样品主成分分析图（I）

Fig.3 Principal component analysis diagrams of various samples（I）

原方制剂溶出度的载荷图见图 4，可知无缩放形式和其他 3 种缩放形式的原点各在不同位置，其中 Centering 缩放和无缩放形式的载荷图非常相似，其大部分数据都在原点周围，未达到分布于两点之间区分；UV 缩放的数据集中于最远点的位置，也未分布于两点之间，其样品辨别度不高；Pareto 缩放模型选择标准偏差作为缩放因子，与其他缩放形式相比，其缩放的数据点既不集中于原点，也不聚集于最远点，而是分布于两点之间，故相关变量的区别度高。因此，在载荷图中选择 Pareto 缩放作为缩放模型。

2.3.4 基于自身对照原理的大川芎方多组分制剂释药评价结果 原方制剂和大川芎方多组分制剂的主成分分析得分图和载荷图见图 5，为了评估总浓度，将 PC1 和 PC2 的值代入相应的每个批次的校准线，得到总溶出度，只要溶出样品位于或接近校

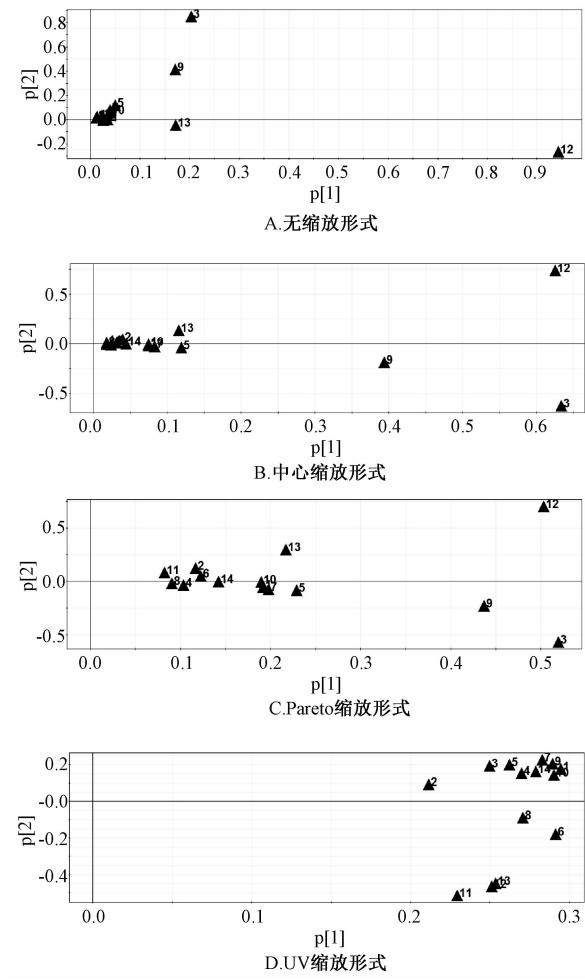


图 4 各样品载荷图 (I)

Fig. 4 Loading diagrams of various samples (I)

准线，即可认为其成分是同时释放，能与自身对照回归方程进行比对^[10]。由图可知，原方制剂在 180 min 时的溶出度已在自身对照回归方程上，表明其释放趋于同步。表 1 显示，180 min 时 3 批样品间的总溶出度均各不相同，批次 20131030 的大川芎方多组分制剂与原方制剂在最大溶出时最接近，但样品在大部分时间点均没有同时释放。虽然批次 20131020 和 20131030 在 15 min 时较接近回归方程，但不能认为是同步释放，因为在这时间点时样品刚开始释放，大多有效成分并没有完全被释放，而正因为其释放量较小，故有可能接近于回归方程曲线。

图 6 显示，原方制剂及 3 批大川芎方多组分制剂中对其释药影响最大的点均为 12、3、9、13、5 号峰，其中 12、13、9 号峰均来自川芎，分别为洋川芎内酯 I、洋川芎内酯 H、阿魏酸；3、5 号峰均来自于天麻，前者为天麻苷元。因此，洋川芎内

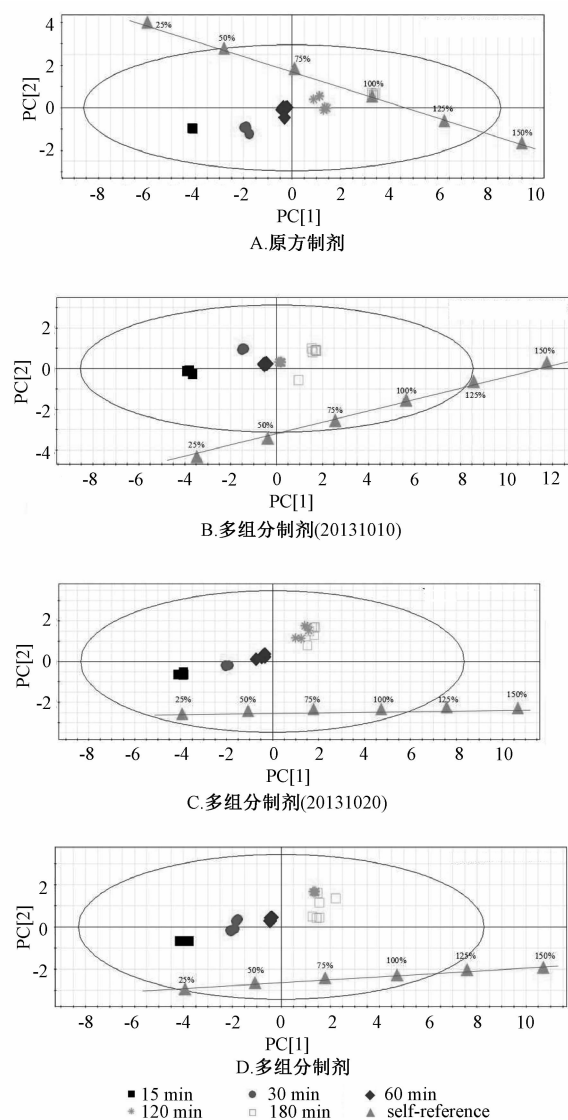


图 5 各样品主成分分析图 (II)

Fig. 5 Principal component analysis diagrams of vari-
ous samples (II)

酯 I、阿魏酸、洋川芎内酯 H、天麻苷元对于大川芎方多组分制剂的质量控制评价贡献度最显著，可作为区分其质量的指标性成分。

2. 4 基于组间比较原理的释药评价方法的建立^[12]

其核心思路是将原方制剂和大川芎方多组分制剂中最大溶出时间点的样品作为基于组间比较原理的供试品，通过系统聚类分析及线性判别分析来判别大川芎方多组分制剂与原方制剂是否释药同步。

2. 4. 1 系统聚类分析

以欧式距离衡量样品之间差异大小，采用类内平均链锁法对各个样品进行系统聚类分析，根据其归类情况分析各批次样品是否与原方制剂释药同步。

2. 4. 2 线性判别分析

判别函数可以在一批已知

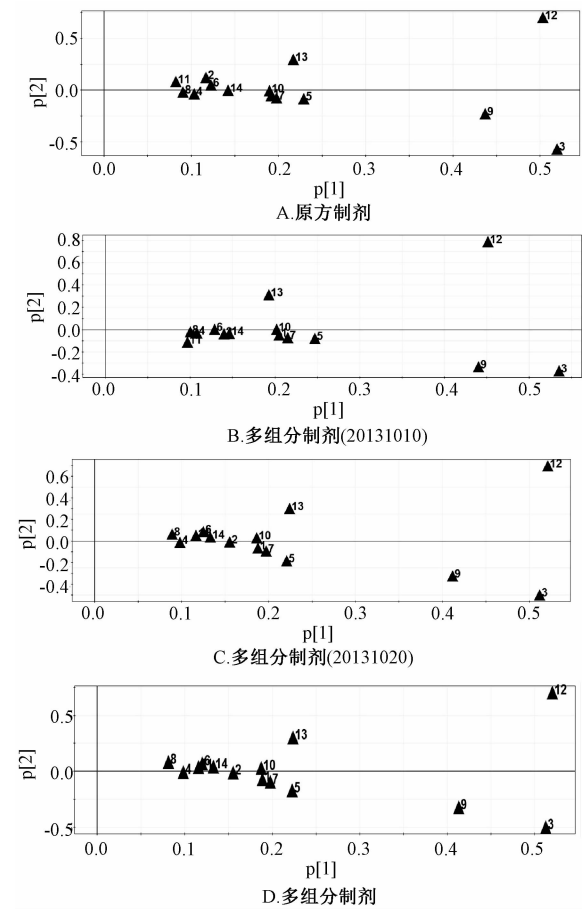


图 6 各样品载荷图 (II)

Fig. 6 Loading diagrams of various samples (II)

样品的观测数据的基础上建立判别式，然后对未知类型的样品进行判别分析。首先将大川芎方多组分制剂样品中 50% 的样品作为模型样品，建立其判别函数，再用另外 50% 的样品作为测试样品。当分析某一未知样品时，将样品中的峰面积代入线性判别函数中，样品属于函数的计算值越趋近于 0，则趋近于该组。

2. 4. 3 评价结果

2. 4. 3. 1 系统聚类分析 将原方制剂（批次 131001，Case 1 ~ 6）和大川芎方多组分制剂（批次 20131010，Case 7 ~ 12；批次 20131020，Case 13 ~ 18；批次 20131030，Case 19 ~ 24）180 min 时的溶出数据（序号、色谱峰序号、峰面积等）导入 SPSS 18.0 软件，通过系统聚类分析和线性判别分析进行处理。以 Minkowski distance 衡量各批样品差异大小，采用类内平均链锁法对各批次样品进行系统聚类分析，结果见图 7。由图可知，24 个样品被聚成 3 类，第 1 类为原方制剂组，包括 Case 1 ~ 6；第 2 类为批次 20131010 的大川芎方多组分

制剂，包括 Case 7 ~ 12，但 Case 24 也被分类到该类中；第 3 类为批次 20131020 和 20131030 的大川芎方多组分制剂，两者差异不显著。同时，批次 20131010 的大川芎方多组分制剂与原方制剂之间的 Minkowski distance 最接近。

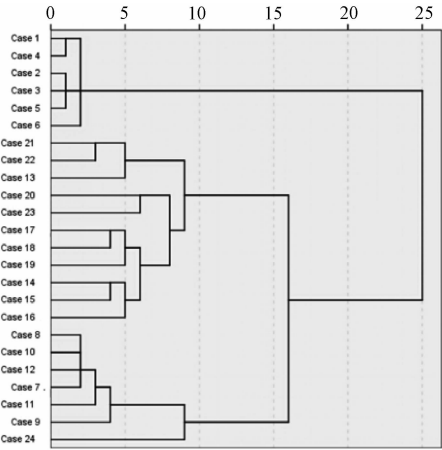


图 7 各样品系统聚类分析树状图

Fig. 7 Hierarchical cluster analysis dendrogram of various samples

2. 4. 3. 2 线性判别分析 原方制剂（Batch 1）和 3 批大川芎方多组分制剂（Batch 2 ~ 4）的 4 个判别函数如下：

$$\text{Batch 1} = 9.983 \times \text{Peak 4} + 11.332 \times \text{Peak 7} + 3.887 \times \text{Peak 8} + 27.715 \times \text{Peak 10} + 86.407 \times \text{Peak 13} - 111\,188.054$$

$$\text{Batch 2} = 6.146 \times \text{Peak 4} + 20.003 \times \text{Peak 7} + 23.097 \times \text{Peak 8} - 8.096 \times \text{Peak 10} + 98.937 \times \text{Peak 13} - 127\,333.556$$

$$\text{Batch 3} = 5.319 \times \text{Peak 4} + 16.692 \times \text{Peak 7} + 18.388 \times \text{Peak 8} - 4.432 \times \text{Peak 10} + 84.937 \times \text{Peak 13} - 94\,557.785$$

$$\text{Batch 4} = 5.290 \times \text{Peak 4} + 16.125 \times \text{Peak 7} + 18.106 \times \text{Peak 8} - 3.841 \times \text{Peak 10} + 84.980 \times \text{Peak 13} - 94\,688.474$$

有 5 个变量生成了判别函数，依次标示峰序号为 4、7、8、10、13。当分析某一未知样品时，将 5 个变量的峰面积值代入 4 个函数中，样品属于函数的计算值越趋近于 0，则越趋近于该组。由判别函数可知，95.83% 的样品被正确分类；在所有样品中，只有批次 20131030 的 Case 19 号样品被归类到批次 20131020 中，而原方制剂和大川芎方多组分制剂都正确划分归类到相应批次中；当 3 批多组分制剂的峰面积代入原方制剂判别函数时，发现

20131010 批次所得值更趋近于 0，即与原方制剂最接近。

3 讨论

本实验分别建立了基于自身对照原理及基于组间比较原理的评价方法，对大川芎方多组分制剂的释药特性进行表征，两者各自有其优缺点^[10-12]。采用前者评价时，在载荷图中发现洋川芎内酯 I、阿魏酸、洋川芎内酯 H、天麻苷元对多组分制剂质量评价的贡献度最大，该方法虽可分辨出影响释药同步性的关键指标成分，但无法比较不同批次之间的释药情况是否与原方制剂同步；采用后者评价时，在系统聚类分析和线性判别分析中均发现批次 20131010 的大川芎方多组分制剂与原方制剂最接近，其中前者为无监督的模式识别方法，其简单、快速、可靠，可作为初步分类方法；后者为有监督的模式识别方法，用一组已知类别的样品作为训练集进行训练，得到判别模型，以其对未知样品进行分类和预测，故结合这两种模式识别方法可以对复杂的多组分中药制剂释药模式进行深度分析^[12]，但该方法无法判定何种成分对释药评价的贡献度较大。

综上所述，这两种评价方法各有利弊之处，故在多组分中药制剂的释药评价过程中，应根据不同需求来选择合适的方法，以期进行全面细致地表征。

参考文献：

[1] 冯 怡，徐德生，洪燕龙，等. 药物释药系统产品市场与中药复方释药系统[J]. 中国中药杂志，2006，31(20)：1669-1670.

[2] 杨 明，冯 怡，徐德生，等. 现代中药复方释药系统的构建[J]. 世界科学技术：中医药现代化，2006，8(5)：10-15.

[3] 冯 怡，林 晓，沈 岚，等. 组分中药应重视制剂学方面的研究[J]. 中国中药杂志，2013，38(3)：6-9.

[4] 苏碧茹，邓慧敏，马宏亮，等. HPLC-DAD-ELSD 指纹图谱的化学模式识别用于黄芪质量评价[J]. 中国中药杂志，2013，38(19)：3319-3323.

[5] 沈 岚，翟 宇，马诗瑜，等. 应用于多组分中药制剂释药评价的基于数学集合的释放动力学评价方法与 Kalman 滤波法的比较研究[J]. 中国中药杂志，2013，38(8)：1165-1171.

[6] Ma S Y, Lan S, Zhai Y, *et al.* An integral evaluation method for the synchronous drug release based on a mathematics set in guiding the preparation of multi-component traditional Chinese medicine[J]. *Anal methods*, 2014, 6(7)：2260-2269.

[7] 伍振峰，郑 琴，杨 明，等. 中药制剂质量控制的方法模式分析与研究[J]. 中国中药杂志，2012，37(9)：1332-1336.

[8] 郁丹红，刘 丹，贾晓斌，等. 基于组分层次的中药多元释药系统评价体系的构建[J]. 中国中药杂志，2012，37(17)：2667-2671.

[9] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：2015 年版四部[S]. 北京：中国医药科技出版社，2015：121.

[10] Wang A Q, Wang Z G, Yu W J, *et al.* Self-reference chemical profiling in the comprehensive dissolution test of herbal medicines[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2012, 70：117-125.

[11] 张伟泉，郭怀忠，张小倩，等. 主成分分析辅助高效液相色谱法测定双黄连胶囊的溶出度[J]. 中国中药杂志，2013，38(7)：985-989.

[12] Li Y, Wu T, Zhu J, *et al.* Combinative method using HPLC fingerprint and quantitative analyses for quality consistency evaluation of an herbal medicinal preparation produced by different manufacturers[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2010, 52(4)：597-602.