

茯苓配方颗粒、猪苓配方颗粒标准汤剂的质量评价

刘洁¹，徐云辉¹，张倩倩^{1,2}，朱敏航¹，华茉莉¹，周靖^{1*}

(1. 中国医药工业研究总院, 上海医药工业研究院创新药物与制药工艺国家重点实验室, 上海 201203;
2. 复旦大学药学院, 上海 201203)

摘要: 目的 对茯苓配方颗粒、猪苓配方颗粒标准汤剂进行质量评价。方法 采集不同产地茯苓、猪苓饮片, 分别制备两者配方颗粒标准汤剂, 酸水解其中的多糖组分, 对水解后单糖进行衍生化处理。HPLC 法分析单糖组成, 建立相应指纹图谱。以栀子苷为内标, HPLC 法测定标准汤剂中尿苷、鸟苷、腺苷含有量。结果 2 种配方颗粒标准汤剂中单糖组成具有明显差异。22 批茯苓 HPLC 指纹图谱中有 5 个共有峰(甘露糖、核糖、葡萄糖、半乳糖、岩藻糖), 相似度 0.890~0.999; 20 批猪苓 HPLC 指纹图谱中有 8 个共有峰(7 个为甘露糖、核糖、鼠李糖、葡萄糖、半乳糖、木糖、岩藻糖), 相似度 0.853~0.999。尿苷、鸟苷、腺苷分别在 1~100、0.5~5、1~100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 范围内线性关系良好($r \geq 0.9999$), 平均加样回收率 96.66%~101.54%, RSD 1.30%~1.85%。结论 本研究将多糖水解后单糖组成的 HPLC 指纹图谱和核苷的含有量测定相结合, 可用于茯苓配方颗粒、猪苓配方颗粒标准汤剂的质量评价。

关键词: 茯苓配方颗粒; 猪苓配方颗粒; 标准汤剂; 指纹图谱; 尿苷; 鸟苷; 腺苷; HPLC

中图分类号: R927.2 文献标志码: A 文章编号: 1001-1528(2020)08-2003-06

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2020.08.008

Quality evaluation for standard decoction of Fuling Formula Granules and Zhuling Formula Granules

LIU Jie¹, XU Yun-hui¹, ZHANG Qian-qian^{1,2}, ZHU Min-hang¹, HUA Mo-li¹, ZHOU Jing^{1*}

(1. State Key Laboratory for Innovative Drugs and Pharmaceutical Process, Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203, China; 2. School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 201203, China)

KEY WORDS: Fuling Formula Granules; Zhuling Formula Granules; standard decoction; fingerprints; uridine; guanosine; adenosine; HPLC

茯苓、猪苓均是临床应用历史悠久的常用中药, 前者为多孔菌科真菌茯苓 *Poria cocos* (Schw.) Wolf 的干燥菌核, 性平, 味甘、淡, 具有利水渗湿、健脾宁心之功效^[1], 中医有“十药九茯苓”之说^[2]; 后者为多孔菌科真菌猪苓 *Polyporus umbellatus* (Pers.) Fr. 的干燥菌核, 性平, 味甘、淡, 具有利水渗湿之功效^[1]。《本草纲目》明确记载:“猪苓与茯苓同功, 但入补药不如茯苓也”。

在 2015 年版《中国药典》中, 茯苓药材项下仍无明确含有量测定项, 而猪苓药材项下规定麦角甾醇含有量不得低于 0.07%。目前, 一般认为茯苓活性成分为三萜和多糖^[3], 而猪苓为甾体和多

糖^[4]。对于茯苓中三萜和猪苓中甾体类, 国内已开展诸多研究^[5-8], 发现前者含有量极低, 单一成分大多不足万分之一^[5], 可能是《中国药典》未将其列为茯苓药材及饮片含有量测定项的主要原因; 后者含有量稍高, 但麦角甾醇也不足千分之一^[6]。对于茯苓、猪苓中多糖含有量的测定, 大多通过苯酚-硫酸法水解显色, 以葡萄糖(单糖)为对照, 再采用紫外分光光度法计算^[9], 但该方法误差大, 缺少专属性, 无法有效表征 2 种药材中多糖类成分的组成差异。

中药配方颗粒是单味中药饮片经提取、浓缩、干燥、制粒而成, 中医临床配方后供患者冲服使

收稿日期: 2019-04-28

基金项目: 国家科技重大专项课题任务 (2018ZX0921003-009-011); 上海市生物医药领域科技支撑计划项目 (16401900800)

作者简介: 刘洁 (1994—), 女, 硕士生, 从事中药质量研究。E-mail: 18305850205@163.com

* 通信作者: 周靖 (1976—), 男, 副研究员, 从事中药质量研究。E-mail: jingzs@163.com

用,也称为免煎中药饮片,是对传统中药饮片的一种改进。由于配方颗粒已失去中药饮片的外在形态特征,因此对其质量控制标准的制定显得尤为重要,可有效客观地反映不同药材的内在质量与特征,以保证临床用药的可靠性和量效化^[10]。

本实验参考2016年8月国家药典委员会发布的《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求》(征求意见稿)相应要求,前期制备多批次茯苓、猪苓标准汤剂。经反复研究发现,标准汤剂中茯苓所含三萜和猪苓所含甾体类成分的提取转移率极低,即使配制每1mL含10g药材的供试品溶液,HPLC法分析时仍低于检测限,无法将其作为有效的含有量测定指标^[11-12]。核苷类成分也是真菌类中药特有的活性物质^[13],而且在水煎液中能达到较好转移,虽然其含有量偏低,但基本可实现检测,同时采用内标法以减小误差。

本实验首先以茯苓、猪苓中的水溶性多糖为研究对象,结合多糖水解后单糖的衍生化处理^[14],通过HPLC指纹图谱展示多糖组成,可较好地实现两者有效区分。同时,以2种药材中共有的微量核苷为研究对象,选择栀子苷作为内标,再通过HPLC法同时测定尿苷、鸟苷、腺苷含有量,计算相应转移率,可有效控制茯苓配方颗粒、猪苓配方颗粒质量,以期为相关标准的制定提供参考依据。

1 材料

1.1 仪器 U3000型高效液相色谱仪(美国Dionex公司);变色龙工作站(美国Thermo Fisher Scientific公司);Extend C₁₈、Zorbax SB-Aq色谱柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm, 美国Agilent公司);AL204型电子天平(瑞士Mettler-Toledo公司);FD-1A-50型冷冻干燥机(北京博医康实验仪器有限公司);Millipore超纯水仪(德国Merck公司)。

1.2 试剂与药物 茯苓药材饮片22批(批号FL-001~FL-022)、猪苓药材饮片20批(批号ZL-001~ZL-020),产自安徽、云南、陕西等省,经上海医药工业研究院华茉莉研究员鉴定为正品,按2015年版《中国药典》方法检测均合格。*D*-半乳糖(批号840215)、*L*-鼠李糖(批号839801)、*D*-木糖(批号820115)(上海试剂二厂);*D*-甘露糖(批号F20120107)、无水葡萄糖(批号20070115)(国药集团化学试剂有限公司);*D*-核糖(批号1451793)、*D*-岩藻糖(批号050M1909)(美国Sigma公司);栀子苷(纯度97.6%,批号110749-201718)、鸟苷(纯度93.6%,批号111977-2004

201501)、尿苷(纯度99.5%,批号110887-201803)、腺苷(纯度99.7%,批号110879-201703)对照品(中国食品药品检定研究院)。1-苯基-3-甲基-5-吡唑啉酮[PMP,批号H1718064,阿拉丁试剂(上海)有限公司]。乙腈为色谱纯(阿达玛斯试剂有限公司);其他试剂均为分析纯(国药集团化学试剂有限公司);水为超纯水(Milli-Q超纯水仪制备)。

2 方法与结果

2.1 标准汤剂制备 参考2016年8月国家药典委员会发布的《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求》(征求意见稿)相应要求制备。称取茯苓、猪苓饮片各约100g,加9倍量水浸泡一定时间,煮沸后再煎煮30min,趁热过滤,滤渣加7倍量水,煮沸后再煎煮30min,趁热过滤,合并滤液,减压浓缩至一定体积后冷冻干燥,即得。

2.2 多糖水解后单糖组成HPLC指纹图谱建立

2.2.1 色谱条件 Agilent Extend C₁₈色谱柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm);流动相乙腈-50 mmol/L磷酸盐缓冲液(pH=6.80)(17.5:82.5);体积流量1.0 mL/min;柱温30℃;检测波长250 nm;进样量10 μL。

2.2.2 多糖提取 精密称取“2.1”项下标准汤剂适量,加水至完全溶解,配制成每1mL相当于含1g茯苓或猪苓饮片的溶液,缓慢滴加无水乙醇至含醇量约80%,混匀,4℃冰箱中静置过夜,离心,沉淀,冷冻干燥,即得。

2.2.3 供试品溶液制备 精密称取“2.2.2”项下多糖20 mg,加入5.00 mL 4 mol/L盐酸,90℃水浴加热6 h,取出,加入适量甲醇进行减压浓缩,重复操作数次以除去盐酸,残渣加水定容至1 mL,得水解液。再进行衍生化,吸取100 μL水解液,加入0.3 mol/L NaOH溶液50 μL、0.5 mol/L 1-苯基-3-甲基-5-吡唑啉酮(PMP)甲醇溶液60 μL,70℃水浴加热30 min,取出,冷却至室温,加入50 μL 0.3 mol/L盐酸中和,加入适量氯仿萃取数次,水层定容至1 mL,即得。

2.2.4 对照品溶液制备 精密称取甘露糖、核糖、鼠李糖、葡萄糖、半乳糖、岩藻糖对照品适量,加水制成每1mL含上述单糖各1 mg的贮备液,各精密移取100 μL,按“2.2.3”项下方法衍生化,即得。

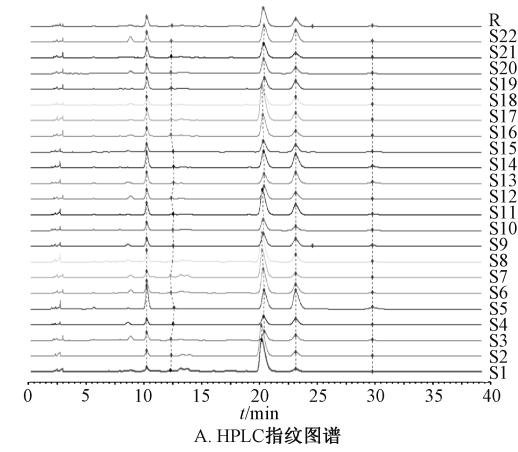
2.2.5 精密度试验 取同一供试品溶液,在“2.2.1”项色谱条件下进样测定6次,选择半乳

糖作为参照峰, 测得各共有峰相对保留时间 RSD 均小于 3%, 相对峰面积 RSD 也均小于 3%, 表明该方法精密度良好。

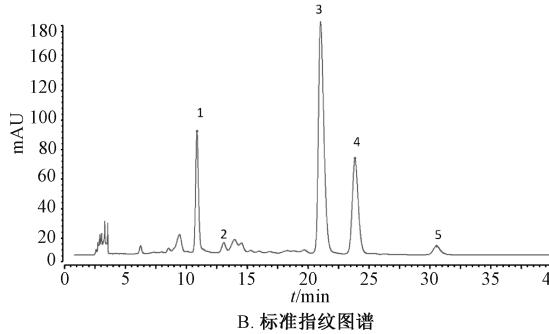
2.2.6 稳定性试验 取同一供试品溶液, 于 1、2、4、6、12、24 h 在“2.2.1”项色谱条件下进样测定, 测得各共有峰相对保留时间 RSD 均小于 3%, 相对峰面积 RSD 也均小于 3%, 表明供试品溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.2.7 重复性试验 取同一批标准汤剂, 按“2.2.3”项下方法平行制备 6 份供试品溶液, 在“2.2.1”项色谱条件下进样测定, 测得共有峰相对保留时间 RSD 均小于 3%, 各共有峰相对峰面积 RSD 均小于 8.73%, 表明该方法重复性良好。

2.2.8 指纹图谱生成及相似度分析 在“2.2.1”项色谱条件下检测 22 批茯苓供试品溶液、20 批猪苓供试品溶液, 所得 HPLC 指纹图谱导入中药指纹图谱相似度分析软件 (2004A 版), 见图 1~2, 相似度见表 1。



A. HPLC 指纹图谱



B. 标准指纹图谱

1. 甘露糖 2. 核糖 3. 葡萄糖 4. 半乳糖 5. 岩藻糖
1. mannose 2. ribose 3. glucose 4. galactose 5. fucose

图 1 茯苓单糖组成的指纹图谱

Fig. 1 Fingerprints for monosaccharide composition of *P. cocos*

表 1 各样品相似度测定结果

Tab. 1 Results of similarity determination of various samples

茯苓			猪苓		
批号	产地	相似度	批号	产地	相似度
标准图谱	—	1.000	标准图谱	—	1.000
FL-001	安徽	0.929	ZL-001	陕西	0.969
FL-002	安徽	0.947	ZL-002	四川	0.977
FL-003	云南	0.976	ZL-003	四川	0.953
FL-004	云南	0.972	ZL-004	四川	0.853
FL-005	云南	0.910	ZL-005	吉林	0.995
FL-006	安徽	0.999	ZL-006	四川阿坝	0.997
FL-007	安徽亳州	0.955	ZL-007	陕西	0.988
FL-008	安徽大别山	0.981	ZL-008	陕西	0.993
FL-009	云南	0.991	ZL-009	陕西	0.944
FL-010	湖北	0.996	ZL-010	陕西	0.921
FL-011	安徽岳西	0.999	ZL-011	陕西	0.990
FL-012	安徽岳西	0.994	ZL-012	陕西商洛	0.977
FL-013	安徽岳西	0.890	ZL-013	陕西商洛	0.989
FL-014	安徽岳西	0.948	ZL-014	陕西商洛	0.965
FL-015	安徽岳西	0.981	ZL-015	陕西商洛	0.929
FL-016	安徽岳西	0.986	ZL-016	陕西商洛	0.953
FL-017	陕西	0.974	ZL-017	陕西汉中	0.982
FL-018	安徽	0.947	ZL-018	山西	0.962
FL-019	云南	0.962	ZL-019	陕西	0.995
FL-020	安徽大别	0.999	ZL-020	河南	0.994
FL-021	安徽金寨	0.994			
FL-022	云南	0.977			

由此可知, 同一品种水溶性多糖的单糖组成相似度较高, 但不同品种其共有色谱峰存在明显差异; 不同批次茯苓饮片指纹图谱中有 5 个共有峰, 通过与对照品比对确认为甘露糖、核糖、葡萄糖、半乳糖、岩藻糖; 不同批猪苓饮片指纹图谱中有 8 个共有峰, 通过与对照品比对确定其中 7 个为甘露糖、核糖、鼠李糖、葡萄糖、半乳糖、木糖、岩藻糖, 表明可在一定程度上表征和区分 2 种饮片。

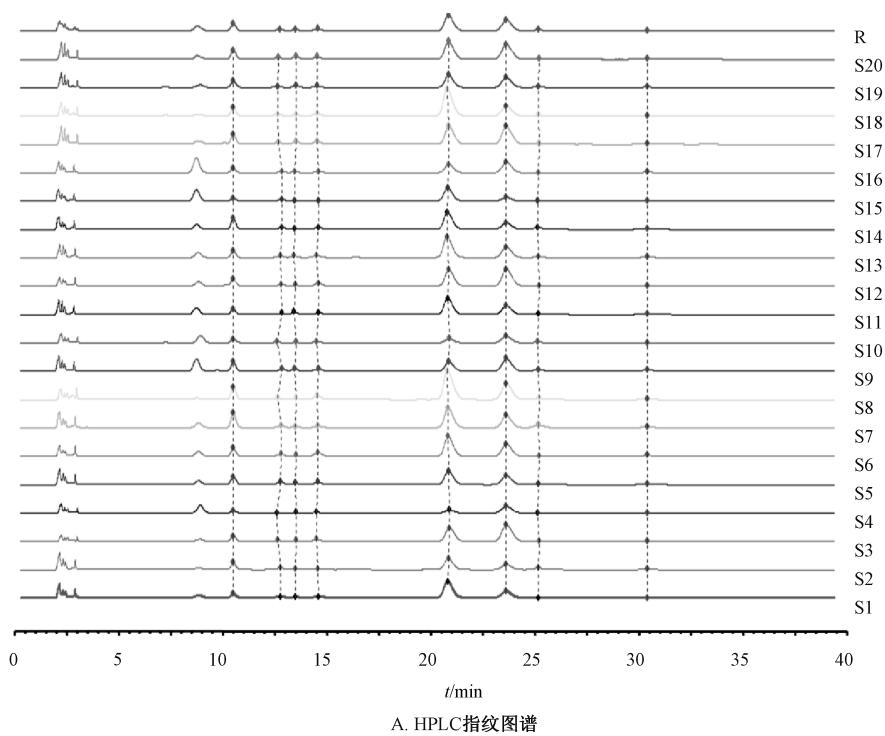
2.3 核苷含有量测定

2.3.1 色谱条件 Agilent Zorbax SB-Aq 色谱柱 (4.6 mm×250 mm, 5 μ m); 流动相乙腈-水, 梯度洗脱, 程序见表 2; 体积流量 0.8 mL/min; 柱温 30 $^{\circ}$ C; 检测波长 260 nm; 进样量 10 μ L。色谱图见图 3。

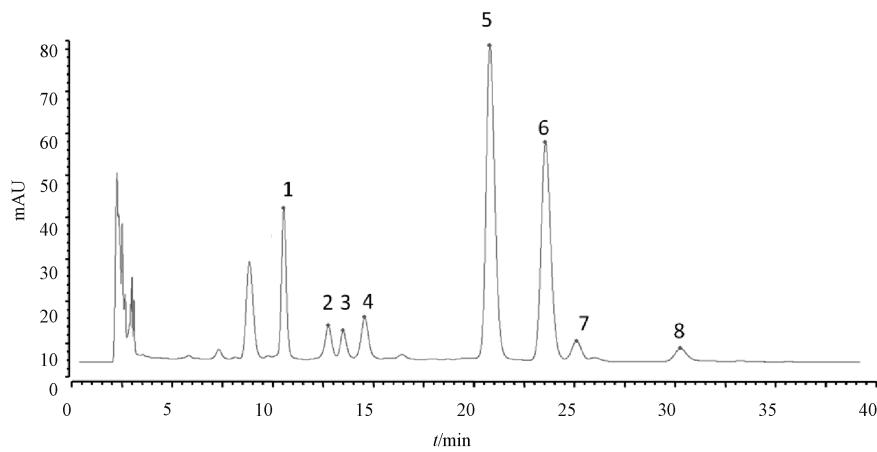
表 2 梯度洗脱程序

Tab. 2 Gradient elution programs

时间/min	乙腈/%	水/%
0~12	0	100
12~20	0~2	100~98
20~45	2~20	98~80
45~46	20~0	80~100
46~60	0	100



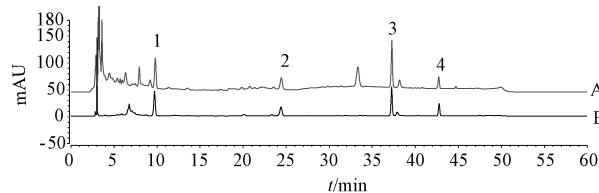
A. HPLC指纹图谱



B. 标准指纹图谱

1. 甘露糖 2. 核糖 3. 鼠李糖 5. 葡萄糖 6. 半乳糖 7. 木糖 8. 岩藻糖
1. mannose 2. ribose 3. rhamnose 5. glucose 6. galactose 7. xylose 8. fucose

图2 猪苓单糖组成的指纹图谱

Fig. 2 Fingerprints for monosaccharide composition of *P. umbellatus*

注: A、B 分别为猪苓饮片标准汤剂、茯苓饮片标准汤剂。

1. 尿苷 2. 鸟苷 3. 腺苷 4. 栀子苷
1. uridine 2. guanosine 3. adenosine 4. geniposide

图3 各核苷 HPLC 色谱图

Fig. 3 HPLC chromatograms of various nucleosides

2.3.2 内标溶液制备 精密称取适量栀子苷对照品, 甲醇溶解定容, 制成每1 mL含0.6 mg该成分的溶液, 即得。

2.3.3 对照品溶液制备 精密称取尿苷、鸟苷、腺苷对照品, 加水制成每1 mL分别含三者0.2、0.1、0.2 mg的贮备液, 各精密移取1 mL, 置于10 mL量瓶中, 精密加入1.00 mL内标溶液, 加水至刻度, 摆匀, 滤过, 即得。

2.3.4 供试品溶液制备 精密称取标准汤剂冷冻干燥粉末200 mg, 置于10 mL量瓶中, 加8 mL水

超声处理30 min, 精密加入1.00 mL内标溶液, 加水至刻度, 滤过, 即得。

2.3.5 线性关系考察 精密移取0.05、0.25、0.50、1.00、2.50、5.00 mL“2.3.3”项下贮备液, 精密加入1.00 mL内标溶液, 加水至刻度, 摆匀, 滤过, 得不同质量浓度的对照品溶液, 各精密吸取10 μ L, 在“2.3.1”项色谱条件下进样测定。以溶液质量浓度为横坐标(X), 峰面积为纵坐标(Y)进行回归, 得方程分别为尿苷 $Y=87.986X+0.0311$ ($r=0.9999$)、鸟苷 $Y=97.446X+0.0151$ ($r=1.0000$)、腺苷 $Y=120.26X+0.0502$ ($r=0.9999$), 分别在1~100、0.5~5、1~100 μ g/mL范围内线性关系良好。

2.3.6 精密度试验 取同一份供试品溶液, 在“2.3.1”项色谱条件下进样测定6次, 测得茯苓饮片中尿苷、鸟苷、腺苷峰面积RSD分别为0.87%、0.43%、0.49%, 猪苓饮片中分别为0.38%、1.20%、0.15%, 表明仪器精密度良好。

2.3.7 重复性试验 取同一批样品, 按“2.3.4”项下方法平行制备6份供试品溶液, 在“2.3.1”项色谱条件下进样测定, 测得茯苓饮片中尿苷、鸟苷、腺苷含有量RSD分别为2.65%、1.32%、

0.78%, 猪苓茯苓饮片中分别为1.39%、0.60%、1.92%, 表明该方法重复性良好。

2.3.8 稳定性试验 取同一份供试品溶液, 于0、2、4、8、12、24 h在“2.3.1”项色谱条件下进样测定, 测得茯苓饮片中尿苷、鸟苷、腺苷峰面积RSD分别为0.52%、0.42%、0.46%, 猪苓饮片中分别为0.58%、0.55%、0.69%, 表明供试品溶液在24 h内稳定性良好。

2.3.9 加样回收率试验 精密称取含有量已知的同一批样品9份, 每份0.1 g, 精密加入高、中、低质量浓度的对照品溶液, 按“2.3.4”项下方法制备供试品溶液, 在“2.3.1”项色谱条件下进样测定, 计算回收率。结果, 茯苓饮片中尿苷、鸟苷、腺苷平均加样回收率分别为96.66% (RSD=1.32%)、99.76% (RSD=1.56%)、100.15% (RSD=1.30%), 猪苓饮片中分别为101.54% (RSD=1.85%)、98.13% (RSD=1.79%)、101.01% (RSD=1.66%)。

2.4 样品含有量测定 取不同批次样品, 按“2.3.4”项下方法制备供试品溶液, 在“2.3.1”项色谱条件下进样测定, 计算含有量, 结果见表3。

表3 各核苷含有量测定结果 (mg/g)

Tab. 3 Results of content determination of various nucleosides (mg/g)

茯苓					猪苓				
批号	标准汤剂出膏率/%	尿苷	鸟苷	腺苷	批号	标准汤剂出膏率/%	尿苷	鸟苷	腺苷
FL-001	5.88	0.87	0.02	0.06	ZL-001	3.36	0.50	0.43	1.17
FL-002	3.67	1.32	0.14	0.45	ZL-002	3.11	2.73	0.82	1.63
FL-003	3.31	1.11	0.20	0.51	ZL-003	2.25	2.67	0.89	1.66
FL-004	2.28	1.25	0.31	0.68	ZL-004	3.25	3.00	0.87	1.70
FL-005	2.66	1.26	0.47	0.92	ZL-005	2.31	1.48	0.67	1.58
FL-006	3.92	1.05	0.29	0.63	ZL-006	3.60	2.55	1.72	2.40
FL-007	2.79	1.26	0.23	0.57	ZL-007	3.48	2.95	1.58	2.56
FL-008	2.14	0.85	0.08	0.36	ZL-008	2.00	0.78	0.53	0.82
FL-009	3.00	0.65	0.18	0.30	ZL-009	3.38	1.96	1.15	1.81
FL-010	2.22	1.14	0.33	0.71	ZL-010	3.28	1.39	0.92	2.29
FL-011	3.71	1.06	0.36	0.87	ZL-011	3.06	1.74	0.98	1.86
FL-012	2.82	1.58	0.55	0.99	ZL-012	2.48	1.71	0.92	1.80
FL-013	2.68	1.46	0.58	0.10	ZL-013	1.15	1.33	0.75	1.44
FL-014	2.88	1.35	0.48	0.85	ZL-014	2.57	2.08	0.98	1.58
FL-015	2.47	1.40	0.49	0.87	ZL-015	2.54	2.26	1.04	1.85
FL-016	1.25	0.54	0.13	0.52	ZL-016	2.16	1.88	1.15	2.19
FL-017	3.17	1.28	0.48	0.91	ZL-017	2.60	1.27	0.83	1.78
FL-018	1.74	1.22	0.38	0.84	ZL-018	2.56	2.38	1.61	2.74
FL-019	1.13	1.30	0.49	0.10	ZL-019	2.83	1.35	1.15	2.23
FL-020	1.81	1.66	0.47	0.96	ZL-020	2.74	1.89	1.00	1.84
FL-021	1.65	0.94	0.39	0.94					
FL-022	1.38	0.81	0.16	0.70					

3 讨论与结论

本实验在制备茯苓配方颗粒、猪苓配方颗粒标准汤剂的过程中,对影响出膏率的工艺参数(浸泡时间、加水量、煎煮时间)进行了比较。最终确定,两者出膏率分别为1.13%~5.88%、1.15%~3.60%。

多糖是茯苓、猪苓重要的活性物质^[15],由于中药配方颗粒终产品大多会添加淀粉或糊精类辅料,故采用分光光度法测定其含有量,但并无实际质量控制意义。因此,本实验建立其单糖组成的HPLC指纹图谱,以共有峰特征来区分茯苓、猪苓差异,并将其作为标准汤剂的质量检查项,对相关配方颗粒的质量控制是非常必要的。

核苷作为真菌类药材中公认的活性成分^[16-17],对其含有量进行测定是茯苓标准汤剂、猪苓标准汤剂有效的质量控制方法,由于该成分含有量偏低,故采用内标法以减小误差。本实验考察了不同内标(如肌苷、红景天苷等)的效果,最终选择不干扰目标成分分析、分离度好、响应值高的核苷,可用于测定标准汤剂中尿苷、尿苷、腺苷含有量,而且该方法稳定可靠。

综上所述,本实验制备的各批次茯苓配方颗粒、猪苓配方颗粒标准汤剂均一性较高,质量相对稳定。将多糖水解后单糖组成的HPLC指纹图谱与核苷的含有量测定相结合时,可有效控制上述2种标准汤剂的质量,并为其标准制定提供参考依据。

参考文献:

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2015年版一部 [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 240; 318.
- [2] 陈晔. 茯苓的医著分析及不同产地质量研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2014.
- [3] Wang Y Z, Zhang J, Zhao Y L, et al. Mycology, cultivation, traditional uses, phytochemistry and pharmacology of *Wolfiporia cocos* (Schwein.) Ryvarden et Gilb.: a review [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 147(2): 265-276.

- [4] Zhao Y Y. Traditional uses, phytochemistry, pharmacology, pharmacokinetics and quality control of *Polyporus umbellatus* (Pers.) Fries: a review [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 149(1): 35-48.
- [5] Zhu L X, Xu J, Zhang S J, et al. Qualitatively and quantitatively comparing secondary metabolites in three medicinal parts derived from *Poria cocos* (Schw.) Wolf using UHPLC-QTOF-MS/MS-based chemical profiling [J]. *J Pharmaceut Biomed Anal*, 2018, 150: 278-286.
- [6] 陈晓梅, 周微微, 王春兰, 等. 猪苓甾酮类化合物的HPLC含量测定及指纹图谱研究[J]. 菌物学报, 2017, 36(1): 83-97.
- [7] 刘校妃, 李健康, 唐怡, 等. 茯苓中去氢土莫酸和茯苓酸含量的高效液相色谱波长切换法同时测定[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(3): 516-518.
- [8] 谭庆龙, 李楚坚, 金苗, 等. HPLC法同时测定猪苓中6个甾体类成分的含量[J]. 中药材, 2017, 40(8): 1892-1894.
- [9] 康玉姿, 王维皓. 近红外漫反射法测定茯苓中水溶性多糖及碱溶性多糖[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(24): 80-83.
- [10] 郑敏霞, 何佳奇, 王晓鸣, 等. 浙江省中药配方颗粒发展情况、面临问题与管理思路[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(3): 408-410.
- [11] 周军, 史德胜, 王杰, 等. HPLC法测定茯苓配方颗粒中茯苓酸的含量[J]. 天津药学, 2015, 27(6): 16-17.
- [12] 李思明, 冯怡, 曾星. HPLC-APCI-MS/MS法同时测定猪苓颗粒中麦角甾酮与麦角甾醇的含量[J]. 药物分析杂志, 2014, 34(4): 649-653.
- [13] 丁兴杰, 熊亮, 周勤梅, 等. 天然核苷类成分的化学结构和药理活性研究进展[J]. 成都中医药大学学报, 2018, 41(2): 102-108.
- [14] 宗雯雯, 沈照鹏, 卜义明, 等. 蛇床子多糖单糖组成的方法学研究[J]. 菌物学报, 2018, 37(3): 395-404.
- [15] Yu Y, Shen M Y, Song Q Q, et al. Biological activities and pharmaceutical applications of polysaccharide from natural resources: a review [J]. *Carbohydr Polym*, 2018, 183: 91-101.
- [16] 王金艳, 王晨光, 张劲松, 等. 灵芝孢子粉中核苷类成分分析[J]. 菌物学报, 2016, 35(1): 77-85.
- [17] 鲍珂, 崔淦, 过立农, 等. 一测多评法同时测定冬虫夏草中5个核苷类成分的含量[J]. 药物分析杂志, 2018, 38(4): 630-635.