

四妙勇安汤标准煎液煎煮工艺的建立

郭子娴¹, 郑 亮¹, 王梦月¹, 李寅庆², 李晓波^{1*}
(1. 上海交通大学药学院, 上海 200240; 2. 神威药业集团有限公司, 河北 石家庄 051430)

摘要: **目的** 建立四妙勇安汤标准煎液的煎煮工艺, 为相关临床应用及制剂开发提供基础。**方法** 正交试验考察药味浸泡时间、加水量、煎煮时间, 单因素试验考察汤剂过滤方式, 以哈巴苷、新绿原酸、绿原酸、隐绿原酸、阿魏酸、异绿原酸 B、异绿原酸 A、异绿原酸 C、安格洛苷 C、哈巴俄苷、肉桂酸、甘草酸含量及出膏率为评价指标, 确定煎煮工艺。**结果** 煎煮工艺为准确称取处方各味饮片, 混匀, 加 20 倍量去离子水, 置于陶瓷锅 (加盖) 中浸泡 60 min, 武火加热至沸腾, 文火保持微沸煎煮 60 min, 2 层纱布趁热过滤, 60 ℃减压浓缩, 定容至 100 mL, 各成分含量及出膏率稳定性良好 (RSD<3.0%)。**结论** 该方法稳定可行, 能较好地保留四妙勇安汤有效成分, 并保证其质量。
关键词: 四妙勇安汤; 标准煎液; 煎煮工艺; 正交试验; 单因素试验
中图分类号: R284.2 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2021)05-1300-05
doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.05.036

四妙勇安汤源自汉代《华佗神医秘传》, 后由清代名医鲍相璈将其收载于《验方新编》中^[1], 由金银花、玄参、当归、甘草组成, 是治疗热毒炽盛之脱疽的经典名方^[2-5], 现代临床常将其用于治疗血管闭塞性脉管炎、冠状动脉粥样硬化性心脏病、动脉硬化性闭塞症等^[6-11], 目前已入选 2018 年 4 月国家中医药管理局发布的《古代经典名方目录 (第一批)》^[12]。经典名方记载至今, 药材炮制方法、药味用量、煎煮方法等与现今存在一定差异, 为了确保临床用药的安全性和有效性, 有必要采用现代方法对其工艺参数进行合理优化, 明确制备工艺, 从而保证临床用药的有效性。

现代研究避免, 金银花主要含有机酸、黄酮、环烯醚萜类成分, 其中有机酸类成分, 尤其是绿原酸、新绿原酸、隐绿原酸、异绿原酸、异绿原酸 A、异绿原酸 C 等为金银花发挥抗炎、抗菌、抗氧化作用的主要活性物质^[13-16]; 玄参主要含有环烯醚萜苷 (如哈巴苷、哈巴俄苷)、苯乙醇苷 (如安格洛苷 C)、有机酸 (如肉桂酸) 等, 是其发挥抗炎、调节免疫、抗氧化的主要活性物质^[17-19]; 当归主要含有有机酸 (如阿魏酸), 具有抗血栓、抗炎、抗菌等功效^[20-22]; 甘草主要含有黄酮、皂苷, 其中甘草酸为其水提物中药理作用广泛、含量较高的代表性成分^[23-24]。因此, 本实验选取四妙勇安汤中与该方药理活性相关、在水煎液中含量较高的哈巴苷、新绿原酸、绿原酸、隐绿原酸、阿魏酸、异绿原酸 B、异绿原酸 A、异绿原酸

C、安格洛苷 C、哈巴俄苷、肉桂酸、甘草酸 12 种成分作为指标, 采用正交试验和单因素试验进行考察, 建立标准煎液的煎煮工艺, 为其进一步研究应用提供依据。

1 材料

1.1 仪器 电子分析天平 (BS124S、BS300S 型, 德国 Satrious 公司; XS105DU 型, 瑞士 Mettler-Toledo 公司); 高效液相色谱仪 (1200 型, 美国 Agilent 公司); 可调式封闭电炉 (FL-1 型, 北京永光明医疗仪器有限公司); 陶瓷锅 (P1716 型, 江西康舒陶瓷有限公司)。

1.2 试剂与药物 金银花 (批号 170412)、玄参 (批号 170506)、当归 (批号 170502)、甘草 (批号 170823) 均购自南京海源药饮片有限公司, 经上海交通大学药学院王梦月副教授鉴定为正品。新绿原酸 (批号 wkq16050805)、绿原酸 (批号 wkq16052705)、隐绿原酸 (批号 wkq16081903)、阿魏酸 (批号 wkq17022303)、异绿原酸 B (批号 wkq16040902)、异绿原酸 A (批号 wkq16070203)、异绿原酸 C (批号 wkq16081905)、安格洛苷 C (批号 wkq17041706)、哈巴俄苷 (批号 wkq16011402)、肉桂酸 (批号 wkq16071401)、甘草酸铵 (批号 wkq16082203) 对照品均购自成都维科奇公司; 哈巴苷对照品 (批号 111729-201707) 购自中国食品药品检定研究院。乙腈为色谱纯 (上海百灵威化学技术有限公司); 磷酸为色谱纯 (上海安谱实验科技股份有限公司); 水为超纯水 (Millipore 超滤系统自制); 其余试剂均为分析纯。

收稿日期: 2019-09-27
作者简介: 郭子娴 (1995—), 女, 硕士生, 从事中药品质评价与质量标准研究。Tel: (021) 34204805, E-mail: guozixian@sjtu.edu.cn
* 通信作者: 李晓波 (1963—), 女 (回族), 教授, 从事中药活性物质与质量标准研究。Tel: (021) 34204806, E-mail: xbli@sjtu.edu.cn
网络出版日期: 2020-05-21
网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.R.20200521.0951.004.html>

2 方法与结果

2.1 含量测定

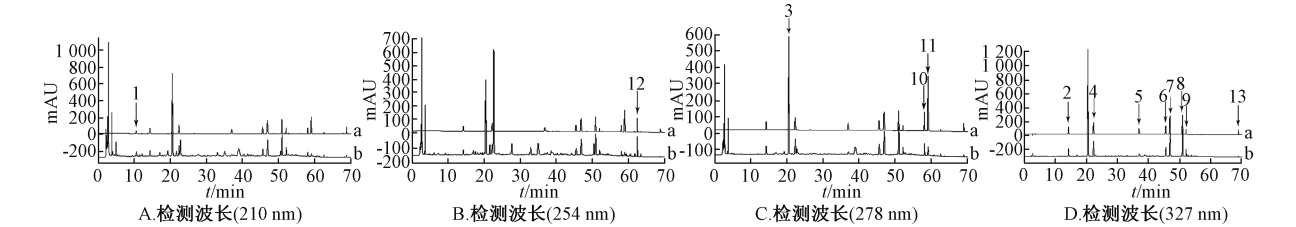
2.1.1 标准煎液制备 准确称取原处方（根据《经典名方古今剂量折算原则专家共识》确定为金银花 112.5 g、玄参 112.5 g、当归 75 g、甘草 37.5 g）1/10 剂量的各味饮片，混匀，加入 10 倍量去离子水（根据《经典名方标准颗粒研究技术规范草案》确定），置于陶瓷锅中浸泡 30 min，加盖，武火加热至沸腾，文火保持微沸继续煎煮 40 min，趁热倾倒，60 ℃ 下减压浓缩，定容至 100 mL，即得。

2.1.2 供试品溶液制备 精密量取 1 mL 汤剂于离心管中，加入等体积甲醇涡旋 3 min，充分混匀，12 000 r/min 离心 10 min，上清液转移至 2 mL 棕色量瓶中，约 200 μL 50% 甲醇润洗离心管，洗液一并转入量瓶中，50% 甲醇定容至刻度，0.22 μm 微孔滤膜过滤，即得。

2.1.3 对照品溶液制备 精密称取哈巴苷、新绿原酸、绿

原酸、隐绿原酸、阿魏酸、异绿原酸 B、异绿原酸 A、异绿原酸 C、安格洛苷 C、哈巴俄苷、肉桂酸、甘草酸对照品适量，加 50% 甲醇配制成每 1 mL 分别含 438.50、153.62、1416.23、254.64、110.90、219.71、461.26、324.02、154.98、120.74、167.58、396.22 μg 上述成分的溶液，即得。

2.1.4 色谱条件 参考文献 [25]，Kromasil 100-5-C₁₈ 色谱柱（250 mm×4.6 mm，5 μm）；流动相 0.4% 磷酸（A）-乙腈（B），梯度洗脱（0~3 min，95% A；3~18 min，95%~89% A；18~45 min，89%~80% A；45~55 min，80~67% A；55~60 min，67%~50% A；60~70 min，50% A~0）；体积流量 1.0 mL/min；柱温 38 ℃；检测波长 210 nm（哈巴苷）、254 nm（甘草酸）、278 nm（绿原酸、哈巴俄苷、肉桂酸）、327 nm（新绿原酸、隐绿原酸、阿魏酸异绿原酸 B、异绿原酸 A、异绿原酸 C、安格洛苷 C）；进样量 10 μL，色谱图见图 1，可知各成分色谱峰分离度良好。



注：a 为对照品，b 为供试品。

1. 哈巴苷 2. 新绿原酸 3. 绿原酸 4. 隐绿原酸 5. 阿魏酸 6. 异绿原酸 B 7. 异绿原酸 A 8. 异绿原酸 C 9. 安格洛苷 C
10. 哈巴俄苷 11. 肉桂酸 12. 甘草酸

图 1 各成分 HPLC 色谱图

2.1.5 方法学考察 精密量取对照品溶液适量，依次稀释至 1.0、0.8、0.4、0.2、0.1、0.05、0.025 倍，在“2.1.1”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，以信噪比为 3

时的质量浓度为检测限（LOD），信噪比为 10 时的为定量限（LOQ），结果见表 1，可知各成分在各自范围内线性关系良好。

表 1 各成分线性关系

成分	回归方程	r	线性范围/(μg·mL ⁻¹)	LOD/(μg·mL ⁻¹)	LOQ/(μg·mL ⁻¹)
哈巴苷	Y=3.695X+7.004 6	0.999 8	10.96~438.50	2.74	6.85
新绿原酸	Y=37.477X+17.061	0.999 9	3.84~153.62	0.32	0.96
绿原酸	Y=13.935X+84.033	0.999 8	35.41~116.23	0.89	2.53
隐绿原酸	Y=34.609X+26.642	0.999 9	6.37~254.64	0.35	1.06
阿魏酸	Y=67.728X-2.159 9	0.999 9	2.77~110.90	0.28	0.92
异绿原酸 B	Y=35.64X+4.1952	0.999 9	5.49~219.71	0.39	0.92
异绿原酸 A	Y=39.279X+21.961	0.999 9	11.53~461.26	0.64	1.92
异绿原酸 C	Y=39.754X+13.611	0.999 9	8.10~324.02	0.68	2.03
安格洛苷 C	Y=15.82X-16.328	1.000 0	3.87~154.98	0.97	3.87
哈巴俄苷	Y=30.962X+13.778	0.999 8	3.02~120.74	0.75	3.02
肉桂酸	Y=100.57X+82.294	0.999 8	4.19~167.58	0.42	1.40
甘草酸	Y=6.104 8X+9.011 4	0.999 9	9.91~396.22	2.48	9.91

取对照品溶液 1 份，同一天内在“2.1.4”项色谱条件下进样测定 6 次，测得日内精密度 RSD 为 0.2%~0.4%；每天测定 6 次，连续 3 d，测得日间精密度 RSD 为 0.3%~

0.9%，表明仪器精密度良好。按“2.1.2”项下方法平行制备 6 份供试品溶液，在“2.1.4”项色谱条件下进样测定，测得各成分峰面积 RSD 为 0.3%~1.0%，表明该方法

重复性良好。取供试品溶液 1 份，室温下于 0、2、4、6、8、12、24、48 h 在“2.1.4”项色谱条件下进样测定，测得各成分峰面积 RSD 均小于 1.0%，表明溶液在 48 h 内稳定性良好。精密量取含量已知的汤剂 0.5 mL，共 9 份，按供试品溶液中各成分含量的 50%、100%、120% 加入对照品溶液，按“2.1.2”项下方法制备供试品溶液 3 份，在“2.1.4”项色谱条件下进样测定，测得各成分平均加样回收率为 94.14%~106.17%，RSD 均小于 2.5%。

2.2 煎煮工艺优化

2.2.1 评价指标确定 精密量取 25 mL 汤剂于干燥至恒重的蒸发皿中，100 ℃水浴蒸干，105 ℃烘箱中干燥 8 h，转移至干燥器中，冷却至室温，精密称定质量，计算出膏率，公式为 出 膏 率 = (蒸发皿和浸膏总质量-蒸发皿质量) ×水煎液总体积 / 量取水煎液体积 × 全方质量 × 100%。

设定哈巴苷、新绿原酸、绿原酸、隐绿原酸、阿魏酸、异绿原酸 B、异绿原酸 A、异绿原酸 C、安格洛苷 C、哈巴俄苷、肉桂酸、甘草酸含量权重系数分别为 0.075、0.05、0.05、0.05、0.2、0.05、0.05、0.05、0.05、0.075、0.075、0.075、0.1，出膏率权重系数为 0.1，计算综合评分，公式为综合评分 = $\sum (\frac{\text{指标成分含有量}}{\text{最高含有量}} \times \text{指标权重系数})$ 。

2.2.2 单因素试验（浸泡时间） 根据《经典名方标准颗粒研究专家共识》，对全处方浸泡后煎煮的药渣吸水量与饮片饱和吸水量进行比较，若两者基本一致，则选择较短的浸泡时间。

按复方比例准确称取处方各味饮片，浸泡 30 min 后加 10 倍量水，武火加热至沸腾，文火保持微沸状态继续煎煮 40 min，趁热过滤，称定药渣质量，计算全方浸泡后煎煮

的药渣吸水率，平行 2 次，公式为吸水率 = (全方吸水后质量 - 浸泡前处方质量) / 浸泡前处方质量 × 100%。结果，测得其数值为 292.7%。

采用单因素试验，准确称取处方各味饮片于烧杯中，加入 10 倍量水分别浸泡 30、60、90、120、150、180 min 后排出水，剩余药渣沥尽水份，称定质量，按上式计算饮片饱和吸水率，平行 2 次，结果见图 2。由此可知，浸泡 150 min 时吸水率为 280.81%，基本达到饱和，接近全方浸泡后煎煮的药渣吸水率，但时间太长，不利于实际应用，故采用正交试验进一步优化。

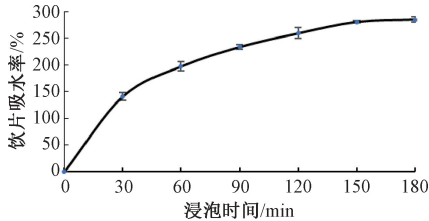


图 2 饮片吸水率与浸泡时间的关系

2.2.3 正交试验 结合本方传统用法及实际生产，确定煎煮次数为 1 次。选择浸泡时间 (A)、煎煮时间 (B)、加水量 (C) 作为影响因素，根据“2.2.2”项下单因素试验结果结合文献 [26-28] 报道，通过正交试验优化煎煮工艺，因素水平见表 2，结果见表 3，方差分析见表 4。

表 2 因素水平

水平	因素			
	A 浸泡时间/min	B 煎煮时间/min	C 加水量/倍	D (误差)
1	60	30	10	—
2	90	60	15	—
3	150	90	20	—

表 3 试验设计与结果

试验号	因素				含量/(mg·g ⁻¹)													出膏率/ %	综合 评分/分
	A	B	C	D	哈巴苷	新绿原酸	绿原酸	隐绿原酸	阿魏酸	异绿原酸 B	异绿原酸 A	异绿原酸 C	安格洛苷 C	哈巴俄苷	肉桂酸	甘草酸			
1	1	1	1	1	1.90	0.37	9.53	0.83	0.24	0.69	2.27	1.46	0.72	0.41	0.20	4.36	21.41	0.65	
2	1	2	2	2	1.51	0.78	10.22	1.49	0.32	1.26	1.93	2.06	0.79	0.33	0.23	9.68	28.11	0.83	
3	1	3	3	3	1.99	1.05	9.39	1.72	0.27	1.39	1.61	1.98	0.76	0.41	0.29	9.82	31.07	0.86	
4	2	1	2	3	1.89	0.45	9.85	1.00	0.25	0.83	2.21	1.50	0.86	0.50	0.21	7.35	26.04	0.74	
5	2	2	3	1	2.17	0.80	10.29	1.52	0.29	1.20	1.85	1.88	0.85	0.49	0.34	10.69	30.48	0.89	
6	2	3	1	2	1.61	0.76	7.33	1.26	0.23	0.95	1.20	1.51	0.51	0.26	0.20	6.47	22.33	0.64	
7	3	1	3	2	2.20	0.49	9.58	1.06	0.36	0.86	2.02	1.49	1.13	0.55	0.29	7.98	28.96	0.87	
8	3	2	1	3	1.33	0.49	7.76	0.97	0.22	0.75	1.46	1.39	0.71	0.37	0.21	5.42	21.87	0.61	
9	3	3	2	1	1.60	0.90	7.95	1.47	0.25	1.16	1.34	1.65	0.64	0.35	0.18	9.01	28.46	0.73	
K ₁	2.34	2.27	2.02	2.28	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
K ₂	2.27	2.34	2.31	2.34	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
K ₃	2.22	2.23	2.37	2.22	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
R	0.12	0.11	0.34	0.12	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	

表 4 方差分析

来源	离均差平方和	自由度	均方	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
<i>A</i>	0.003	2	0.001	1.000	0.500
<i>B</i>	0.002	2	0.001	0.622	0.617
<i>C</i>	0.087	2	0.043	30.740	0.032
<i>D</i> (误差)	0.003	2	0.001	—	—

注： $F_{0.05}(2,2)=19$ 。

由此可知，各因素影响程度依次为 $C>A>B$ ，因素 C （加水量）对煎煮效果有显著影响（ $P<0.05$ ），结合实际生产中药材量较大的情况，确定最优工艺为 $A_1B_2C_3$ ，即浸泡

表 5 汤剂过滤方式单因素试验结果

过滤方式	含量/(mg·g ⁻¹)												干膏率/ %	综合 评分/分
	哈巴昔	新绿原酸	隐绿原酸	绿原酸	阿魏酸	异绿原 酸 B	异绿原 酸 A	异绿原 酸 C	安格洛 苷 C	哈巴 俄昔	肉桂酸	甘草酸		
<i>A</i>	1.62	0.85	1.57	10.06	0.36	1.31	1.87	2.02	0.66	0.42	0.29	8.27	28.50	0.91
<i>B</i>	1.59	0.83	1.59	11.05	0.32	1.36	2.14	2.19	0.69	0.35	0.26	10.37	28.10	0.91
<i>C</i>	1.95	0.94	1.70	10.54	0.32	1.46	1.97	2.19	0.75	0.38	0.33	10.91	28.23	0.95
<i>D</i>	1.90	0.85	1.58	10.30	0.34	1.36	1.99	2.13	0.64	0.47	0.20	9.05	28.54	0.91

2.2.5 煎煮工艺确定 准确称取处方各味饮片，混匀，加 20 倍量去离子水，置于陶瓷锅（加盖）中浸泡 60 min，武火加热至沸腾，文火保持微沸煎煮 60 min，2 层纱布趁热过滤，60 ℃减压浓缩，定容至 100 mL，即得四妙勇安汤标准煎液。

表 6 验证试验结果 ($n=3$)

试验号	含量/(mg·g ⁻¹)												干膏率/ %	综合 评分/分
	哈巴昔	新绿 原酸	隐绿 原酸	绿原酸	阿魏酸	异绿原 酸 B	异绿原 酸 A	异绿 原酸 C	安格洛 苷 C	哈巴 俄昔	肉桂酸	甘草酸		
1	2.38	1.00	1.81	11.50	0.33	1.54	2.18	2.44	0.78	0.52	0.26	9.86	28.63	1.00
2	2.33	0.99	1.79	11.32	0.33	1.51	2.14	2.40	0.78	0.51	0.25	9.73	28.86	0.99
3	2.25	0.96	1.74	11.07	0.31	1.46	2.07	2.34	0.75	0.49	0.24	9.48	27.93	0.96
平均值	2.32	0.98	1.78	11.30	0.32	1.51	2.13	2.39	0.77	0.51	0.25	9.69	28.47	0.98
RSD/%	2.8	2.2	2.1	1.9	2.7	2.6	2.7	2.2	2.6	2.4	2.6	2.1	1.7	2.3

3 讨论

关于四妙勇安汤的用法，《验方新编》仅提及了处方剂量、水煎服^[1]。为了用药安全，需建立该方标准煎液的统一制法，以保证其制备工艺、给药途径与古代医籍记载基本一致。本实验在遵循原方、原剂量、原用法的基础上，参考《医疗机构中药煎药室管理规范》和相关文献，同时为便于实验研究，将原处方量缩小 10 倍，通过正交试验、单因素试验，对药材浸泡时间、加水量、煎煮时间、过滤方式进行考察，从而确定四妙勇安汤标准煎液煎煮工艺。

多指标综合评价的方式已成为优化中药复方煎煮工艺的重要手段。本实验在确定四妙勇安汤标准煎液工艺评价指标时，根据 2015 年版《中国药典》中金银花、玄参、当归、甘草的质控成分试图囊括木犀草苷、藜本内酯、甘草苷，但发现木犀草苷为脂溶性成分，在水煎液中无法检出；当归挥发油中主要成分是藜本内酯，但汤剂中其含量相对较低，受煎煮、浓缩等环节影响而不稳定；甘草苷在“2.1.4 项”色谱条件下，与周围色谱峰的分离度无法达到 1.5，故未将三者纳入研究。

时间 60 min，煎煮时间 60 min，加水量 20 倍，可确保有效成分最大程度的溶出。

2.2.4 单因素试验（汤剂过滤方式） 按“2.2.3”项下优化工艺煎煮后，采用单因素试验考察 160 目滤布趁热过滤（*A*）、300 目滤布趁热过滤（*B*）、2 层纱布趁热过滤（*C*）、离心（3 600 r/min，15 min）趁热过滤（*D*）对煎煮工艺的影响，评价指标同“2.2.1”项，结果见表 5。由此可知，因素 C 综合评分最高，故确定汤剂过滤方式为 2 层纱布趁热过滤。

2.3 验证试验 准确称取饮片金银花 11.25 g、玄参 11.25 g、当归 7.5 g、甘草 3.75 g，混匀，平行 3 份，按“2.2.5”项下煎煮工艺进行验证试验，结果见表 6。由此可知，各成分含量及出膏率 RSD 均小于 3.0%，表明工艺稳定可行。

目前，已有文献以总黄酮、总苷、绿原酸为评价指标，确定四妙勇安汤抗炎有效部位群最佳水提工艺^[27]；以绿原酸、阿魏酸、甘草酸、总多糖、醇浸出物、干浸膏为指标成分，通过正交试验优选四妙勇安汤水提工艺等^[28]，但评价指标相对较少，而且大类成分不能准确全面地评价其质量。本实验在“遵古”的基础上结合 2015 年版《中国药典》与相关文献，建立四妙勇安汤标准煎液煎煮工艺，可涵盖方中 4 味药材主要有效成分，全面反映其质量，为相关制备工艺的规范化、标准化提供依据。

参考文献：

[1] 鲍相敖. 验方新编[M]. 北京：人民卫生出版社，2007：351.

[2] 李 冀. 方剂学[M]. 北京：中国中医药出版社，2017：81.

[3] 刘 鹏，张恩惠，张 薇，等. 四妙勇安汤水煎液化学成分研究[J]. 中草药，2018，49(14)：3232-3239.

[4] 黄玉欣，赫志强，柳 祯，等. 四妙勇安汤中的化学成分[J]. 沈阳药科大学学报，2018，35(12)：1007-1015.

[5] 迟森森. 四妙勇安汤配伍规律研究[D]. 北京：北京中医药

大学, 2017.

[6] 刘永建, 陈 华. 四妙勇安汤治疗血管闭塞性脉管炎的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(19): 99-100.

[7] 褚连军. 四妙勇安汤治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病临床观察[J]. 亚太传统医药, 2010, 6(11): 67-68.

[8] Ren Y L, Chen X Y, Li P, *et al.* Si-Miao-Yong-An decoction ameliorates cardiac function through restoring the equilibrium of SOD and NOX2 in heart failure mice [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 146: 104318.

[9] Zhao Y Q, Jiang Y N, Chen Y M, *et al.* Dissection of mechanisms of Chinese medicinal formula Si-Miao-Yong-an decoction protects against cardiac hypertrophy and fibrosis in isoprenaline-induced heart failure [J]. *J Ethnopharmacol*, 248: 112050.

[10] 宋 哲, 路占忠, 李振彬. 四妙勇安方水提物对大鼠急性痛风性关节炎的治疗作用及其对外周血 IL-1 β 、TNF- α 和 MIF 水平的影响[J]. 解放军医药杂志, 2016, 28(5): 20-23.

[11] 宋 珂, 侯彦宏, 苏都娜, 等. 四妙勇安汤对 ApoE^{-/-} 动脉粥样硬化小鼠 IL-6 和 MCP-1 的影响[J]. 中国现代中药, 2019, 21(4): 441-447.

[12] 国家中医药管理局. 关于发布《古代经典名方目录（第一批）》的通知 [EB/OL]. [2019-09-20]. <http://kjs.satcm.gov.cn/zhengcewenjian/2018-04-16/7107.html>.

[13] Shang X F, Pan H, Li M X, *et al.* *Lonicera japonica* Thunb.: Ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacology of an important traditional Chinese medicine[J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 138(1): 1-21.

[14] Wang X Q, Wei F Y, Wei Z F, *et al.* Homogenate-assisted negative- pressure cavitation extraction for determination of organic acids and flavonoids in honeysuckle (*Lonicera japonica* Thunb.) by LC-MS/MS[J]. *Sep Purif Technol*, 2014, 135: 80-87.

[15] Xiong J H, Li S C, Wang W J, *et al.* Screening and identification of the antibacterial bioactive compounds from *Lonicera japonica* Thunb. leaves[J]. *Food Chem*, 2013, 138(1): 327-333.

[16] Seo O N, Kim G S, Park S, *et al.* Determination of polyphenol components of *Lonicera japonica* Thunb. using liquid chromatography-tandem mass spectrometry: Contribution to the overall antioxidant activity[J]. *Food Chem*, 2012, 134(1): 572-577.

[17] Chen Y H, Qi J, Hua J, *et al.* Structural characterization and identification of major constituents in *Radix Scrophulariae* by HPLC coupled with electrospray ionization quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry[J]. *Chin J Nat Med*, 2014, 12(1): 47-54.

[18] Jing J, Chan C O, Xu L J, *et al.* Development of an in-line HPLC fingerprint ion-trap mass spectrometric method for identification and quality control of *Radix Scrophulariae* [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2011, 56(4): 830-835.

[19] Li J, Huang X Y, Du X J, *et al.* Study of chemical composition and antimicrobial activity of leaves and roots of *Scrophularia ningpoensis*[J]. *Nat Prod Res*, 2009, 23(8): 775-780.

[20] Wei W L, Zeng R, Gu C M, *et al.* *Angelica sinensis* in China-A review of botanical profile, ethnopharmacology, phytochemistry and chemical analysis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 190: 116-141.

[21] Li J, Hua Y L, Ji P, *et al.* Effects of volatile oils of *Angelica sinensis* on an acute inflammation rat model[J]. *Pharm Biol*, 2016, 54(9): 1881-1890.

[22] Deng S X, Chen S N, Yao P, *et al.* Serotonergic activity-guided phytochemical investigation of the roots of *Angelica sinensis*[J]. *J Nat Prod*, 2006, 69(4): 536-541.

[23] Zhang Q Y, Ye M. Chemical analysis of the Chinese herbal medicine Gan-Cao (licorice) [J]. *J Chromatogr A*, 2009, 1216(11): 1954-1969.

[24] Long J P, Liang B, Li S X, *et al.* Preparation and characterization of a novel molecularly imprinted polymer for the separation of glycyrrhizic acid[J]. *J Sep Sci*, 2017, 40(24): 4847-4856.

[25] Zheng L, Wang M Y, Chen Z, *et al.* Simultaneous quantitation of 13 active components in Simiao Yong' an decoction using high-performance liquid chromatography with diode array detection[J]. *Acta Chromatogr*, 2019, 31(3): 216-221.

[26] 卜洪鹏. 四妙勇安颗粒制备工艺及其质量标准研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2016.

[27] 王光宁, 李伟东, 蔡宝昌. 正交试验法优选四妙勇安汤的提取工艺研究[J]. 南京中医药大学学报, 2005, 21(3): 168-170.

[28] 李凌军, 张兆旺. 用正交设计优选四妙勇安汤的水提工艺条件[J]. 山东中医药大学学报, 2005, 29(3): 213-216.