

[综 述]

桂枝茯苓方质量控制技术研究进展

路立峰
(山东药品食品职业学院药品技术研发中心, 山东 威海 264210)

摘要: 桂枝茯苓方为治瘀阻胞宫证的代表方, 由桂枝、茯苓、桃仁、牡丹皮、芍药 5 味药材组成, 具有活血化瘀、缓消癥块的功效。本文就近十年来桂枝茯苓方在提取、纯化、鉴别、含有量测定等方面出现的新方法、新技术进行归纳总结, 以期为该方质量控制和二次开发提供全面参考。

关键词: 桂枝茯苓方; 提取; 纯化; 鉴别; 质量控制

中图分类号: R289.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2019)11-2711-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2019.11.030

桂枝茯苓方由桂枝、茯苓、桃仁、牡丹皮、芍药等 5 味药材组成, 为治瘀阻胞宫证的经典名方, 首载于张仲景《伤寒论·妇人妊娠病脉证并治》篇中, 亦为清代黄元御《四圣心源》收录, 名桂枝茯苓汤, 其制剂品种现有丸剂(大蜜丸、浓缩丸)、胶囊、片剂、贴剂等, 具有活血化瘀、缓消癥块之功效, 临床上广泛用于治疗女性痛经、子宫肌瘤、慢性盆腔炎、子宫内膜异位症、卵巢囊肿等, 也用于治疗男性前列腺增生等疾患。目前, 对桂枝茯苓方的研究大多集中在化学成分、药理作用^[1]、药代动力学、临床应用^[2]方面, 但鲜有其质量控制方面的报道。因此, 本文就近十年来桂枝茯苓方在提取、纯化、鉴别、含有量测定等方面出现的新方法、新技术进行归纳总结, 以期为该方质量控制及进一步开发应用提供科学依据。

1 提取

2015 年版《中国药典》收录的桂枝茯苓方制剂包括桂枝茯苓丸(大蜜丸)、桂枝茯苓片、桂枝茯苓胶囊^[3], 提取技术有水蒸气蒸馏、醇提取、水煎煮。其中, 大蜜丸由桂枝、茯苓、桃仁、赤芍、牡丹皮组成, 加全粉和蜂蜜制丸; 片剂和胶囊由桂枝、茯苓、桃仁、牡丹皮、白芍组成, 经水蒸气蒸馏、醇提、煎煮、细粉混合、制粒压片或填充胶囊而成。此外, 尚有闪式提取、动态循环提取、微波提取、半仿生提取等技术应用于桂枝茯苓方制剂的研究。

1.1 闪式提取 闪式提取具有提取效率高、耗能低、操作简便等特点, 适用于热敏性成分提取, 可有效保留组方中活性成分。王正宽等^[4]采用单因素试验结合 Box-Behnken 响应面法, 以水为提取溶剂, 没食子酸、芍药苷、苦杏仁苷、苯甲酸、肉桂酸、苯甲酰芍药苷含有量为指标, 确定了内刃转速 5 600 r/min、液固比 10.5 : 1、提取时间 60 s 为桂枝茯苓胶囊最优闪式提取工艺, 指标成分转移率高于常规煎煮提取。

1.2 动态循环提取 针对桂枝茯苓胶囊提取工艺周期长、能耗高、杂质多的缺点, 王正宽等^[5]采用动态循环提取法测定没食子酸、芍药苷、苦杏仁苷、苯甲酸、肉桂酸、苯甲酰芍药苷在醇提、水提工艺中的传递变化, 确定最优工艺为 4 倍量 90% 乙醇提取 130 min 后, 药渣加 6 倍量水提取 150 min, 该方法高效快速, 综合提取率高, 出膏率低, 有助于后续工序优化。

1.3 水蒸气蒸馏提取 药典中桂枝茯苓片、胶囊是通过牡丹皮进行水蒸气蒸馏获取丹皮酚, 而路丽等^[6]用水蒸气蒸馏法提取桂枝中挥发油, 确定 8 倍量水浸泡 4 h 后蒸馏提取 5 h 作为最佳提取工艺, 并进行 β-环糊精包合试验, 优选其工艺为桂枝挥发油与 β-环糊精投料比为 1 : 6, 70 ℃ 条件下包合 2 h, 该方法将桂枝挥发油与 β-环糊精包合后制成稳定的固态, 可增强桂枝茯苓复方的生物利用度。

1.4 微波提取 微波提取是利用微波照射产生的高频电波, 使植物细胞内部的极性分子形成偶极涡流、离子传导、高频摩擦等, 瞬时冲破细胞壁, 目标组分从细胞内释放到溶媒中的技术, 具有节能高效的优点, 但也极易造成热敏成分的破坏。王正宽等^[7]以水为溶剂, 没食子酸、芍药苷、苯甲酸、肉桂酸、苯甲酰芍药苷、苦杏仁苷含有量为指标, 在单因素实验基础上采用正交设计, 确定最优微波提取工艺为料液比 1 : 6, 微波功率 6 kW, 提取 3 次, 每次 20 min, 该方法提取效率高, 简便快捷, 稳定可靠, 并为中试规模下中药复方有效成分的提取提供了参考依据。

1.5 半仿生提取 半仿生技术以近似于胃、肠道的酸碱水溶液为溶剂, 在模拟胃肠道转运环境下能反映单体成分与有效成分群组的综合作用。李芳等^[8]用二氧化碳超临界流体萃取桂枝、牡丹皮、赤芍、桃仁混合挥发油, 再对萃取后的药渣与茯苓混合进行回流提取, 通过均匀设计法、标准化处理、加权系数综合评价, 确定桂枝茯苓丸半仿生提

收稿日期: 2019-05-05

基金项目: 2017 年中医药公共卫生服务补助专项“全国中药资源普查项目”(财社[2017]66); 山东省中医药科技发展计划项目(2017-527); 威海市重点研发计划项目(2017GNS14); 山东药品食品职业学院院级课题(2018Y02)

作者简介: 路立峰(1980—), 男, 硕士, 讲师, 从事中药质量控制研究。Tel: 13963182679, E-mail: 601592082@qq.com

取工艺优于水提取。

2 纯化工艺

2.1 大孔树脂纯化 大孔吸附树脂具有吸附量大、易解吸、简便易行的优点。郭先帅等^[9]基于单因素试验研究苦杏仁苷和芍药苷的吸附洗脱率,通过考察上样液质量浓度、径高比、洗脱剂类型及用量,优选出最佳工艺为样品溶液质量浓度 200 mg/mL,树脂柱径高比 1:9,树脂体积与上样量比 0.77:1,加 4 倍量体积水洗,30% 乙醇洗脱,AB-8 型大孔吸附树脂可对桃仁、赤芍提取物有效部位进行分离富集。孙永成等^[10]以芍药苷为指标,考察树脂型号、洗脱溶媒、树脂重复使用对其吸附、解吸的影响,确定 D101 大孔树脂,30% 乙醇洗脱,洗脱率可达 90.7%,树脂可重复使用 18 次,而且该树脂对白芍、牡丹皮共有成分芍药苷具有吸附容量大、解吸效果好的优势,并为纯化该成分的生产化提供实验依据。

2.2 分子印迹技术 分子印迹技术又称分子烙印技术,在药品、食品、环境等领域中的应用越来越广泛,可获取特定目标分子及其结构类似物,特异性识别和分离高分子聚合物,该技术通过高亲和力和聚合物材料与模板分子在空间结构上的高度互补,以及官能团之间的相互作用形成聚合物孔,以实现模板分子的亲和力和识别。目前,桂枝茯苓方中选用的分子模板有五没食子酰葡萄糖(1,2,3,4,6-五-*O*-没食子酰葡萄糖)、去氢土莫酸、芍药苷,制备方法以溶胶-凝胶法为主,可实现三者分离和纯化。

倪付勇等^[11]采用去氢土莫酸作为分子模板,采用溶胶-凝胶法制备去氢土莫酸分子印迹聚合物,并以后者作填料对桂枝茯苓胶囊进行洗脱、馏分收集和鉴定,发现该方法可从桂枝茯苓胶囊提取物中靶向分离制备去氢土莫酸,并有利于复方或单味制剂中低含量成分的快速定向分离与纯化,为单体化合物的制备提供了新思路。顾睿等^[12]以芍药苷为模板分子,溶胶-凝胶法制备分子印迹聚合物,特异性吸附芍药苷及芍药苷结构类似物。从中药复杂成分体系中实现了芍药苷快速分离。宋亚玲等^[13]通过胺化二氧化硅载体,并选择五没食子酰葡萄糖作为模板分子制备了二氧化硅表面分子印迹聚合物,从桂枝茯苓胶囊甲醇提取物中分离制备五没食子酰葡萄糖,实现了其特异性富集、分离与高效制备。曹泽或等^[14]采用分子印迹技术,梯度敲除桂枝茯苓胶囊中主要成分,制备目标化合物,通过离体子宫收缩、LPS 诱导 RAW264.7 释放 TNF- α 、小鼠脾淋巴细胞增殖、子宫肌瘤细胞增殖模型进行活性筛选,发现芍药苷、丹皮酚、苦杏仁苷可抑制离体子宫收缩,没食子酸、桂皮醛、五没食子酰葡萄糖、茯苓多糖能显著抑制 TNF- α 分泌,没食子酸、芍药苷、桂皮醛、槲皮素、茯苓多糖能增强免疫缓解盆腔炎作用,芍药苷、丹皮酚、五没食子酰葡萄糖、白芍苷能抑制子宫肌瘤细胞增殖,明确了桂枝茯苓胶囊治疗原发性痛经、盆腔炎、子宫肌瘤的活性成分。

3 鉴别

目前,在桂枝茯苓方制剂质量评价中大多采用显微鉴

别技术^[3]、薄层鉴别技术^[3,15]、HPLC 指纹图谱技术^[3],但一些新技术也逐渐得到广泛应用。

3.1 GC-MS 王书云等^[16]采用水蒸气蒸馏法提取桂枝茯苓胶囊中挥发性成分,通过 GC-MS 技术鉴定出 14 种,以 benzaldehyde (17.75%) 和 paenonol (68.25%) 为主,但与组方配伍的混合药材、单味药材挥发性成分种类及含量存在较大差异,可能与胶囊制备工艺中选择性地提取该类成分有关。

3.2 直接实时分析-离子源串联四级杆-飞行时间质谱(DART-Q-TOF-MS) DART-Q-TOF-MS 是一种新兴瞬时离子化技术,利用大气压条件下氦气放电而产生激发态原子快速加热和电场加速,导致瞬间脱附和离子化,运用重组或串联质谱检测待测样品。张伟等^[17]采用 DART-Q-TOF-MS 法对桂枝茯苓胶囊中苦杏仁苷、丹皮酚、芍药苷、肉桂酸、没食子酸、苯甲酸进行快速鉴别,与传统的 TLC、HPLC、MS 等技术比较,可极大缩短样品净化时间,提高色谱分离性能,具有省时省力、专属性强、稳定性好的优点。

3.3 指纹图谱 指纹图谱是以中药材、饮片、中药制剂为研究对象,经处理后采用一定分析手段,得到能标示其化学特征的色谱图或光谱图,包括紫外、红外、近红外(NIRS)、TLC、NMR、HPLC、GC-MS、高速逆流色谱(HSCCC)、高效毛细管电泳(HPCE)指纹图谱等,以 HPLC 指纹图谱应用最广泛,具有专属性强、稳定性好、重复性高的优点。

3.3.1 HPLC 《中国药典》,吴修红团队,李家春团队均选择芍药苷作为参照物,采用 HPLC 法梯度洗脱,建立桂枝茯苓方(胶囊和丸剂)HPLC 指纹图谱。其中,吴修红^[18]等指认出丸剂中 11 个主要色谱共有峰;李家春等^[19]用 LC-MS 法指认出指纹图谱中的没食子酸、芍药内酯苷、芍药苷、1,2,3,4,6- β -五没食子酰葡萄糖、肉桂酸、苯甲酰芍药苷、桂皮醛等 13 个共有峰,来自白芍、牡丹皮、桂枝,但由于茯苓中三萜类成分与桃仁中甾苷类成分在紫外区具有较强的末端吸收,导致 2 种药材在指纹图谱中的相关性没有得到体现。

3.3.2 UPLC 林夏等^[20]以茯苓酸为对照物,采用 UPLC 法对桂枝茯苓胶囊中茯苓有效成分三萜进行指纹图谱分析,确认出 20 个共有峰,指认出 13 个来自茯苓,并通过 UPLC/Q-TOF/MS 法鉴定出 15 种成分,可较好地表征其内在质量。马莹等^[21]在 26 个共有峰中指认出 18 个来自茯苓,建立了桂枝茯苓胶囊三萜酸的 UPLC/Q-TOF-MS 指纹图谱,为其制剂质量标准提升提供了参考。

3.3.3 GC-MS 耿放等^[22]以正己烷为溶剂,得到桂枝茯苓丸脂溶性成分,通过 GC-MS 法标定来自桂枝、赤芍、牡丹皮、桃仁中 9 个共有峰作为其特征峰,而且 10 批样品指纹图谱相似度均在 0.9 以上,为整体定性评价该制剂质量提供了有效可靠的参考。

3.4 UPLC/Q-TOF-MS 尹权微等^[23]采用 UPLC/Q-TOF-MS

法定性分析桂枝茯苓胶囊入血成分,将该信息与空白生物样品、对照提取离子色谱图、质谱碎裂信息进行比较,初步鉴定出 13 种原型成分和 1 个代谢产物(野樱苷)共 14 种入血成分,为其定性鉴别提供了一种快速、简便、可靠的分析手段,并有助于其药效物质基础研究的进一步阐释。

3.5 NIRS NIRS 技术因其快速、准确、无损、富含丰富化学信息、易于在线检测的优点,成功地应用于现代药物分析中。宫凯敏等^[24]选择声光可调滤光器结合近红外光谱法,结合主成分分析法和偏最小二乘法,以没食子酸、芍药苷、苯甲酰芍药苷、桂皮醛、丹皮酚为指标,建立桂枝茯苓胶囊快速无损定性定量分析。

4 含量测定

4.1 电感耦合等离子体质谱(ICP-MS) 有研究显示,无机元素配伍药物对某些疾病的治疗起协同增效作用,而 ICP-MS 适合测定药物中该类成分,具有操作简便、分析速度快、灵敏度高的优点。康玉等^[25]以浓硝酸为消解剂微波消解 12 批桂枝茯苓胶囊,Ge、In 为内标,灌木枝叶标准物质为质控标准物质,ICP-MS 法进行测定,发现 Ca、Na、Mg、Fe、Mn、Sr 等 29 种无机元素含量差别不明显,Be、As、Cd、Sb、Hg、Tl、Bi 等有害元素含量低。

4.2 液相色谱

4.2.1 HPLC 2015 年版《中国药典》针对桂枝茯苓方进行了质量控制,测定桂枝中肉桂酸、牡丹皮中丹皮酚、白芍和牡丹皮中芍药苷、桃仁中苦杏仁苷含量。杨鹏飞等^[26]以乙腈-0.2% 甲酸为流动相梯度洗脱,建立 HPLC 法同时测定使药茯苓中的去氢土莫酸、猪苓酸 C、3-表去氢茯苓酸、去氢茯苓酸含量,进一步完善了桂枝茯苓方的质量控制方法;众多学者也采用 HPLC 法同时测定丹皮酚、芍药苷含量^[27];也有学者采用 HPLC 法同时测定苦杏仁苷、芍药苷^[28],以及丹皮酚、芍药苷、苦杏仁苷含量^[29]。

闫冉等^[30]采用转浆法,以蒸馏水、盐酸氯化钠(pH 1.2)溶液、醋酸盐缓冲液(pH 4.0)、磷酸盐缓冲液(pH 6.8)为溶出介质,HPLC 法测定肉桂酸、芍药苷、丹皮酚含量,测定累积溶出率,发现同一厂家丸剂不同成分在同一介质中的溶出基本不同步;不同厂家丸剂在同一介质中体外溶出行为具有一定相似性,但仍存在差异,其中 pH 1.2 的介质对不同厂家间丸剂质量的“鉴别”更具区分性。

二维液相色谱技术已成为 HPLC 法测定复杂样品的发展方向和趋势,它是通过不同机理色谱柱串联,将一维组分选择性转至二维色谱柱中分析,实现样品分离分析技术。张艳海等^[31]采用双梯度高效液相系统(DGLC)在线二维色谱分离技术,将苦杏仁苷切至二维色谱中分离,从而提高分离性能,实现桂枝茯苓胶囊中含有量较低的苦杏仁苷与肉桂酸的分离,同时测定芍药苷、丹皮酚、苦杏仁苷、肉桂酸含量,该方法有助于消除基质成分干扰,增加测定结果准确性,提高分析效率,可用于桂枝茯苓胶囊质量分析。

4.2.2 UPLC-MS 桂枝茯苓方成分复杂,具有多种药理活

性,仅靠单一成分不能全面表征全方药效,由此也促成其含有量检测手段不断提高,UPLC 比 HPLC 更具选择性和特异性,分离度更好,专属性更强,广泛应用到中药质量控制中,受到科研工作者的青睐。马莹等^[32]针对桂枝茯苓方中茯苓三萜酸含量低、紫外吸收差、灵敏度不高的特点,采用 UPLC-MS/MS 法同时测定茯苓酸、去氢茯苓酸、去氢土莫酸、猪苓酸 C、去氢齿孔酸、松苓新酸含量,可为该方质量控制提供快速、准确、适应性强的方法。

4.3 GC 石向群^[33]根据桂枝茯苓胶囊中牡丹皮活性成分丹皮酚熔点低、加热易挥发的特性,采用毛细管 GC 法,结合程序升温、氢火焰离子化检测、外标法测定其含量。结果,丹皮酚在 20~200 μg/mL 范围内线性关系良好,平均加样回收率为 108.70%,该方法准确可靠,快速简便,补充完善了色谱技术在桂枝茯苓方定量测定中的应用。

4.4 过程控制 李家春等^[34]对 96 批桂枝茯苓胶囊应用过程控制技术,比较应用过程控制技术前后的主要质控指标。结果,经过程控制后样品水分、干燥失重、崩解时限均较过程控制前降低,而且波动范围更小;没食子酸、苦杏仁苷、肉桂酸、茯苓多糖、茯苓酸等 11 个质控成分含量波动更小,并趋于一致,表明实施过程控制方法及相应技术可提高桂枝茯苓胶囊质量的稳定性和均一性。

5 讨论

以桂枝茯苓方为代表的中药成方制剂是中医药产业现代化的重要组成部分,其质量优劣关乎产业持续发展,关系人们身体健康与生命安全。魏瑞丽等^[35]对桂枝茯苓胶囊不良反应发生特征进行分析,发现其药物警戒信号,建立了风险管理方法。近年来随着制剂工艺的革新,色谱指纹与显微、薄层、理化定性鉴别的结合及多成分的定量分析,中药成方制剂质量控制水平取得了巨大的发展。

在秦泗涟等^[36]中药复方“组分结构理论”质量控制模式基础上,鉴于中药成方制剂较传统中药饮片成分更复杂、药效物质更多样,其质量控制难度也更大,由此建议:(1)应考虑成方制剂制备工艺对药效物质的影响;(2)在指标成分或化学物质组选择上要兼顾君臣佐使配伍原则,以全面表达其功效与主治;(3)指标成分或化学物质组应有效、安全。

整体观念是中医药的一大特色,故中药成方制剂质量控制也应体现整体观。由此建议,在质量检验过程中引入一测多评、多维检测、中药质量标志物^[37]等现代新技术、新方法,实现指标成分的精准定性分析与定量测定,建立中药整体质量控制标准的精准评价;在制药过程中重视生产环节,引入“质量源于设计”等先进理念,在药物设计与研发、工艺建模、工艺放大、过程分析,乃至从种植、加工、制剂到流通建立全过程质量控制及可追溯体系,从而保证药品质量。

参考文献:

[1] 宿佩勇,王 健.桂枝茯苓丸研究进展[J].中药药理与临

床, 2015, 31(1): 356-357.

[2] 高世荣. 桂枝茯苓丸药理及临床应用综述[J]. 河南中医, 2016, 36(2): 358-359.

[3] 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: 1334-1336.

[4] 王正宽, 刘 圆, 石晓朦, 等. Box-Behnken 设计-响应面法优化桂枝茯苓胶囊的闪式提取工艺[J]. 中国药房, 2017, 28(31): 4429-4433.

[5] 王正宽, 刘 圆, 石晓朦, 等. 动态循环提取法优化桂枝茯苓胶囊的提取终点研究[J]. 中药材, 2017, 40(7): 1675-1678.

[6] 路 丽, 关琴笑, 赵 路, 等. 桂枝茯苓复方中桂枝挥发油提取及其包含工艺研究[J]. 亚太传统医药, 2015, 11(1): 20-22.

[7] 王正宽, 周 茆, 刘 圆, 等. 微波技术在桂枝茯苓胶囊提取过程中的应用[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(11): 2123-2127.

[8] 李 芳, 马梅芳, 张兆旺, 等. 桂枝茯苓丸方药半仿生提取法与水提取法的比较[J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(7): 1675-1677.

[9] 郭先帅, 刘冬云, 朱婉婷, 等. AB-8 型大孔吸附树脂纯化复方桂枝茯苓丸中桃仁、赤芍提取物工艺[J]. 广东药学院学报, 2015, 31(2): 167-170.

[10] 孙永成, 黄广伟, 尚 强, 等. 桂枝茯苓胶囊中白芍牡丹皮共有成分大孔树脂纯化工艺研究[J]. 世界科学技术(中医药现代化), 2011, 13(3): 537-540.

[11] 倪付勇, 刘 露, 宋亚玲, 等. 分子印迹技术定向分离桂枝茯苓胶囊中活性成分去氢土莫酸[J]. 中草药, 2015, 46(6): 853-856.

[12] 顾 睿, 李石平, 倪付勇, 等. 分子印迹技术分离桂枝茯苓胶囊中芍药苷类活性组分成分[J]. 世界科学技术(中医药现代化), 2015, 17(5): 1051-1055.

[13] 宋亚玲, 王雪晶, 倪付勇, 等. 表面分子印迹技术在分离桂枝茯苓胶囊中 PGG 的应用[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(6): 1012-1016.

[14] 曹泽彧, 丁 玥, 苏真真, 等. 分子烙印-活性筛选结合评价桂枝茯苓胶囊主要成分活性贡献度研究[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(12): 2420-2427.

[15] 张 明, 张 涛, 吕 卓, 等. 桂枝茯苓软胶囊质量标准研究[J]. 陕西中医, 2014, 35(9): 1249-1250; 1254.

[16] 王书云, 毛绘娟, 萧 伟, 等. GC-MS 分析桂枝茯苓胶囊及组方药材挥发油成分[J]. 石河子大学学报(自然科学版), 2013, 31(3): 359-364.

[17] 张 伟, 王 雪, 秦建平, 等. DART-Q-TOF-MS 快速鉴别桂枝茯苓胶囊中 6 种化学成分[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(21): 4118-4122.

[18] 吴修红, 方 衡, 朴成玉, 等. 桂枝茯苓丸的高效液相色谱指纹图谱研究[J]. 分析科学学报, 2014, 30(1): 100-102.

[19] 李家春, 孙 兰, 李红娟, 等. 桂枝茯苓胶囊 HPLC 指纹图谱研究[J]. 中草药, 2012, 43(7): 1333-1335.

[20] 林 夏, 何艳梅, 李家春, 等. 桂枝茯苓胶囊中三萜类成分 UPLC 指纹图谱研究[J]. 中草药, 2016, 47(16): 2857-2862.

[21] 马 莹, 郑伟然, 王振中, 等. 桂枝茯苓胶囊中三萜酸类成分的 UPLC/Q-TOF-MS 指纹图谱研究[J]. 中草药, 2019, 50(3): 626-631.

[22] 耿 放, 葛亚南, 方 衡, 等. 桂枝茯苓丸脂溶性成分 GC-MS 指纹图谱研究[J]. 药物分析杂志, 2014, 34(1): 174-177.

[23] 尹权微, 李家春, 秦建平, 等. UPLC/Q-TOF-MS 快速分析桂枝茯苓胶囊的入血成分[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(21): 83-86.

[24] 宫凯敏, 李家春, 徐连明, 等. 近红外光谱快速分析法在桂枝茯苓胶囊中的应用[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(8): 1004-1006.

[25] 康 玉, 刘先华, 王 斌. 基于 ICP-MS 法的桂枝茯苓胶囊中无机元素分析[J]. 中草药, 2018, 49(14): 3292-3297.

[26] 杨鹏飞, 李保明, 王振中, 等. HPLC 法同时测定桂枝茯苓胶囊中 4 种茯苓三萜酸成分[J]. 中草药, 2016, 47(18): 3215-3218.

[27] 李智慧, 吴素香, 石森林, 等. HPLC 测定不同厂家桂枝茯苓丸中丹皮酚及芍药苷[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(9): 121-123.

[28] 刘国红, 赵 路, 吴纯伟, 等. HPLC 法测定桂枝茯苓丸有效部位中苦杏仁苷、芍药苷的含量[J]. 广东药学院学报, 2015, 31(1): 50-53.

[29] 房利勤. HPLC 法同时测定桂枝茯苓胶囊中丹皮酚、芍药苷和苦杏仁苷的含量[J]. 北方药学, 2015, 12(5): 5-6.

[30] 闫 冉, 李智慧, 石森林, 等. 不同厂家桂枝茯苓丸在不同溶出介质中的多条溶出曲线比较[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(3): 1044-1048.

[31] 张艳海, 张大伟, 孟兆青, 等. 在线二维液相色谱法快速测定桂枝茯苓胶囊中芍药苷、丹皮酚、苦杏仁苷和肉桂酸的含量[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(23): 4088-4093.

[32] 马 莹, 李家春, 黄文哲, 等. UPLC-MS/MS 同时测定桂枝茯苓胶囊中 6 种三萜酸类成分的含量[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(17): 3368-3373.

[33] 石向群. 气相色谱法测定桂枝茯苓胶囊中丹皮酚的含量[J]. 广州化工, 2015, 43(4): 145-146; 173.

[34] 李家春, 王金玲, 伍静玲, 等. 过程控制技术对桂枝茯苓胶囊质量的影响[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(6): 1017-1022.

[35] 魏瑞丽, 谢雁鸣, 张文丽. 基于自发呈报系统 1500 例桂枝茯苓胶囊不良反应特征及预警分析[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(7): 1497-1502.

[36] 秦泗涟, 马利华, 贾晓斌, 等. 桂枝茯苓方物质基础及其制剂质量控制模式研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(13): 270-273.

[37] 张莉野, 田成旺, 刘素香, 等. 桂枝茯苓方的化学成分、药理作用及质量标志物(Q-marker)的预测分析[J]. 中草药, 2019, 50(2): 265-272.