

虎杖解毒颗粒(无糖型)的质量标准研究^Δ

白雨鑫^{1*}, 童荣生², 李晋齐² (1. 四川省骨科医院药学部, 成都 610072; 2. 四川省人民医院药学部, 成都 610072)

中图分类号 R932; R927.11

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2022)08-0910-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.08.004

摘要 目的:评价虎杖解毒颗粒(无糖型)的质量,建立质量标准。方法:参照《中华人民共和国药典》(2020年版)对虎杖解毒颗粒(无糖型)的质量进行考察;用薄层色谱法建立制剂中虎杖、板蓝根和川射干的定性鉴别方法;用高效液相色谱法建立虎杖苷、大黄素的含量测定方法,测定了3批样品中虎杖苷、大黄素的含量,并考察颗粒稳定性。结果:虎杖解毒颗粒(无糖型)的粒度、水分、溶化性和装量差异均符合规定;薄层鉴别结果显示,虎杖、川射干和板蓝根色谱斑点显色清晰,阴性样品无干扰;高效液相色谱法测定结果显示,虎杖苷、大黄素分别在0.017 7~0.176 6 μg、0.014 6~0.145 6 μg范围内线性关系良好($r=0.999\ 8$ 、 $0.999\ 9$),精密度、稳定性和重复性试验的RSD均 $\leq 2\%$ ($n=6$),平均加样回收率分别为98.79% ($RSD=1.97\%$, $n=9$)、101.53% ($RSD=1.63\%$, $n=9$)。暂定本品每袋含虎杖以虎杖苷计,不得少于8 mg/g;每袋含虎杖以大黄素计,不得少于5 mg/g。颗粒稳定性考察期间质量稳定。结论:本研究所建立的质量标准,可用于虎杖解毒颗粒(无糖型)的质量控制。

关键词 虎杖解毒颗粒(无糖型);质量标准;薄层色谱法;高效液相色谱法

Quality Standard of Huzhang Antidote Granules (Sugar-Free)^Δ

BAI Yuxin¹, TONG Rongsheng², LI Jinqi² (1. Dept. of Pharmacy, Sichuan Orthopaedic Hospital, Chengdu 610072, China; 2. Dept. of Pharmacy, Sichuan People's Hospital, Chengdu 610072, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the quality of Huzhang antidote granules (sugar-free) and establish the quality standard. METHODS: The quality of Huzhang antidote granules (sugar-free) was investigated with reference to Chinese Pharmacopoeia (2020). Qualitative identification method of polygonum cuspidatum, radix isatidis and Chuanshegan in preparations was established by thin-layer chromatography (TLC), and content determination method of polydatin and emodin was established by high performance liquid chromatography. The contents of polydatin and emodin in three batches of samples were determined, and the stability of the particles was investigated. RESULTS: The particle size, water content, solubility and loading difference of Huzhang antidote granules (sugar-free) were in line with the regulations. Results of TLC identification showed that the chromatographic spots of polygonum cuspidatum, Chuanshegan and radix isatidis were clear, and the negative samples had no interference. Results of high performance liquid chromatography showed that polydatin and emodin had good linear relationship in the range from 0.017 7 μg to 0.176 6 μg and from 0.014 6 μg to 0.145 6 μg respectively ($r=0.999\ 8$, $0.999\ 9$). RSD of the precision, stability and repeatability tests were all $\leq 2\%$ ($n=6$), and the average recovery rates were 98.79% ($RSD=1.97\%$, $n=9$) and 101.53% ($RSD=1.63\%$, $n=9$). Tentatively, each bag containing polygonum cuspidatum shall not be less than 8 mg/g in polydatin. Each bag containing polygonum cuspidatum shall not be less than 5 mg/g in emodin. The particle quality was stable during the inspection. CONCLUSIONS: The quality standard established by this study can be used for quality control of Huzhang antidote granules (sugar-free).

KEYWORDS Huzhang antidote granules (sugar-free); Quality standard; Thin-layer chromatography; High performance liquid chromatography

虎杖解毒颗粒(无糖型)为四川省人民医院的医院制剂(批准文号为川药制字Z20080173),已在临床应用30余年,清热、解毒疗效显著,广受患者好评^[1-2]。根据临床实际需要,结合该制剂载药量的要求,拟研制成无糖颗粒。课题组前期开展了虎杖解毒颗粒(无糖型)成型工艺研究,获得了稳定可行的制备工艺^[3]。为保证工艺变更后产品

质量稳定可靠,本研究对虎杖解毒颗粒(无糖型)的质量标准进行了研究。根据《中华人民共和国药典·四部》(2020年版)通则^[4],测定其粒径、水分、溶化性和装量差异,采用薄层色谱法定性鉴别虎杖解毒颗粒(无糖型)中的虎杖、板蓝根和川射干3味药材,采用高效液相色谱法定量测定颗粒中虎杖苷、大黄素的含量,采用加速稳定性实验对颗粒样品进行稳定性考察,以期对虎杖解毒颗粒(无糖型)的质量控制提供依据^[5-7]。

Δ 基金项目:国家重点研发计划项目(No. 2020YFC2005506)

* 主管药师。研究方向:药剂学。E-mail:278181627@qq.com

1 材料

1.1 仪器

Waters e2695 型高效液相色谱仪, Waters 2998PDA 型检测器, Empower3 色谱数据工作站(美国 Waters 公司); BP211D 型十万分之一电子分析天平(德国 Sartorius 公司); 优普 ULPHW 型纯水机(成都超纯科技有限公司); KX-85-2A 数显恒温磁力搅拌器(郑州南北仪器设备有限公司); 双框冲压型标准药典筛(浙江绍兴市不锈钢筛厂, 1 号、3 号和 5 号药典筛)。

1.2 药品与试剂

虎杖苷(批号: 11575-200502)、L-精氨酸(C6H14N4O2)、大黄素(批号: 110756-200110)、大黄素甲醚(批号: 110578-200610)、射干苷(批号: 111632-200501)、虎杖对照药材(批号: 110980-200902)、板蓝根对照药材(批号: 121177-201006)和川射干对照药材(批号: 110264-200902)均购自中国食品药品检定研究院; 薄层层析硅胶板(青岛海洋化工厂分厂); 甲醇、乙腈为色谱纯(美国 DIKMA 公司); 磷酸、乙酸乙酯、石油醚、甲酸乙酯、甲酸甲酯、正丁醇、冰醋酸、浓硫酸、三氯甲烷、丁酮和乙醚为分析纯, 均购于成都市科龙化工试剂厂; 试验用水超纯水。

2 方法与结果

2.1 性状评价

本品为棕黄色至棕色颗粒, 颗粒大小适中, 色泽均匀, 气微香, 味微甜, 无吸潮、结块现象。

2.2 粒度检查

称取 3 批颗粒各 50 g, 按《中华人民共和国药典: 四部》(2020 年版)通则“物理检查法 0982”(第二法双筛分法)下的方法进行测定。结果显示, 3 批颗粒中不合格颗粒均未超过颗粒总量的 15%, 符合药典规定。

2.3 溶化性检查

称取 3 批颗粒各 10 g, 加热水 200 mL (70 ℃), 用磁力搅拌器以固定转速搅拌, 搅拌 5 min, 立即观察。结果显示, 3 批颗粒全部溶化且无异物, 符合药典规定。

2.4 水分检查

称取 3 批颗粒各 2 g, 按《中华人民共和国药典: 四部》(2020 年版)通则“水分测定法 0832”(第二法烘干法)进行测定。结果显示, 3 批颗粒的含水率均未超过 6.0%, 符合药典规定。

2.5 装量差异检查

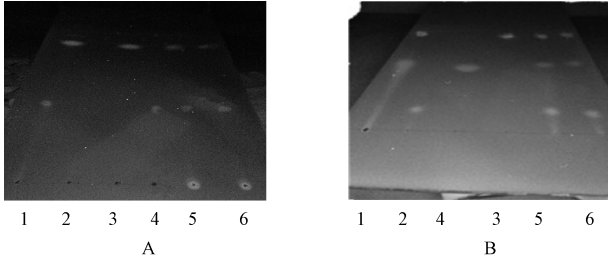
从 3 批颗粒中各随机抽取 10 袋, 去除包装, 分别称定每袋内容物的重量, 并与标示重量比较。结果显示, 3 批样品颗粒的装量差异 $\leq \pm 5\%$, 符合药典规定。

2.6 鉴别

参考《中华人民共和国药典: 四部》(2020 年版)及大量相关文献中资料, 应用通则“0502 薄层色谱法”对方中药材进行定性鉴别。结果显示, 虎杖、川射干和板蓝根色谱斑点显色清晰, 可作为制剂质量鉴别, 但白芷、贯众和青蒿专属性不佳, 未能纳入质量标准草案鉴别项。

2.6.1 虎杖的薄层鉴定: 参照相关方法^[8-11], 将虎杖解毒颗粒(无糖型)研细后过三号筛, 称取过筛粉末 0.3 g, 加入甲醇 20 mL, 超声(功率 720 W, 频率 40 kHz)1 h 后滤过, 挥干滤液,

向残渣中加入硫酸(2.5 mol/L)和氯仿各 10 mL, 100 ℃ 条件下加热回流 1 h, 放冷, 转移液体至分液漏斗中, 加入氯仿 10 mL 振摇, 收集氯仿液, 重复 2 次后合并氯仿液, 水浴蒸干, 用 1 mL 氯仿液溶解残渣, 即得供试液。处方中去除虎杖药材, 以原工艺制备阴性样品, 称取阴性样品 0.3 g、虎杖对照药材 0.1 g, 按供试液制备法制得阴性对照溶液、对照药材溶液。以甲醇为溶剂制备 0.5 mg/mL 的大黄素对照品溶液、大黄素甲醚对照品溶液。吸取上述 5 种溶液, 各 5 μ L, 在同一硅胶 GF 薄层板上点样(样品液点样 2 份), 展开剂选定 2 种, 分别为石油醚-甲酸乙酯-甲酸(V: V: V=15: 5: 1)的上层溶液和石油醚-甲酸甲酯-甲酸(V: V: V=15: 5: 1)的上层溶液^[12]。跑板结束后取出晾干, 置紫外灯(365 nm)下检视。结果显示, 供试品在对照药材与大黄素、大黄素甲醚对照品的薄层色谱的相同位置上显示相同颜色的斑点, 阴性对照品的相应位置没有斑点, 见图 1。



A. 展开剂 1; B. 展开剂 2; 1. 对照药材; 2. 阴性对照品; 3. 大黄素甲醚; 4. 大黄素; 5—6. 供试品

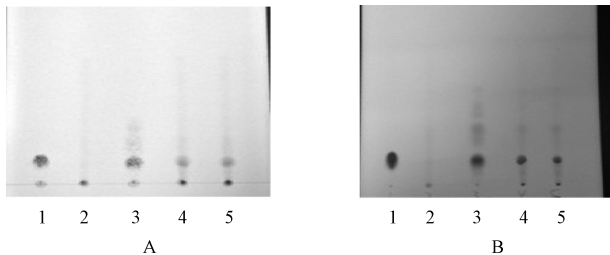
A. developing solvent 1; B. developing solvent 2; 1. control reference; 2. negative control reference; 3. physcion; 4. emodin; 5-6. samples for test

图 1 虎杖的薄层色谱图

Fig 1 Thin-layer chromatography of polygonum cuspidatum

2.6.2 板蓝根的薄层鉴别: 参考相关方法^[13-14], 将虎杖解毒颗粒(无糖型)研细后过三号筛, 称取过筛粉末 0.5 g, 加入稀乙醇 20 mL, 超声(功率 720 W, 频率 40 kHz)1 h 后滤过, 挥干滤液, 加稀乙醇 1 mL 溶解残渣, 即得供试液。处方中去除板蓝根药材, 以原工艺制备阴性样品, 称取阴性样品 0.5 g、板蓝根对照药材 0.2 g, 按供试液制备法制得阴性对照溶液、对照药材溶液。以稀乙醇为溶剂制备 0.5 mg/mL 的精氨酸对照品溶液。吸取上述 4 种溶液, 各 5 μ L, 在同一硅胶 GF 薄层板上点样(样品液点样 2 份), 展开剂选定 2 种, 分别为正丁醇-冰醋酸-水(V: V: V=19: 5: 5)和正丁醇-冰醋酸-水(V: V: V=22: 6: 3), 跑板结束后取出晾干, 喷以茚三酮显色试液, 吹风加热至斑点清晰。结果显示, 日光下, 供试品在对照药材与精氨酸对照品的薄层色谱的相同位置上显示相同颜色的斑点, 阴性对照品的相应位置没有斑点, 见图 2。

2.6.3 川射干的薄层鉴别: 参考相关方法^[15], 将虎杖解毒颗粒(无糖型)研细后过三号筛, 称取过筛粉末 0.5 g, 加甲醇 10 mL, 超声(功率 720 W, 频率 40 kHz)0.5 h 后滤过, 挥干滤液, 加 1 mL 甲醇溶解残渣, 即得供试液。处方中去除川射干药材, 以原工艺制备阴性样品, 称取阴性样品 0.5 g、川射干对照药材 0.5 g, 按供试液制备法制得阴性对照溶液、对照药材溶液。以甲醇为溶剂制备 0.5 mg/mL 的射干苷对照品溶液。吸取上述 4 种溶液, 各 5 μ L, 在同一硅胶 GF 薄层板上点样(样品液点样 2 份), 展开剂选定 2 种, 分别为三氯甲烷-丁酮-甲醇



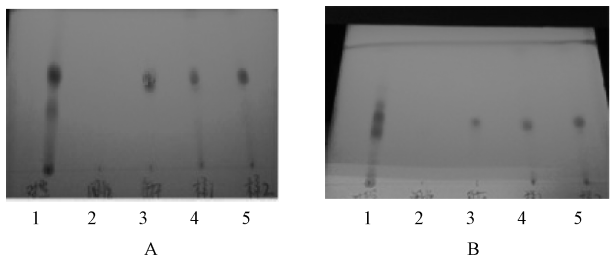
A. 展开剂 1; B. 展开剂 2; 1. 精氨酸; 2. 阴性对照品; 3. 对照药材; 4—5. 供试品

A. developing solvent 1; B. developing solvent 2; 1. arginine; 2. negative control reference; 3. control reference; 4-5. samples for test

图 2 板蓝根的薄层色谱图

Fig 2 Thin-layer chromatography of radix isatidis

($V:V:V=3:1:1$) 和三氯甲烷-冰醋酸-甲醇 ($V:V:V=8:0.2:2$), 跑板结束后取出晾干, 置紫外灯 (254 nm) 下检视。结果显示, 供试品在对照药材与射干苷对照品的薄层色谱的相同位置上显示斑点, 阴性对照品的相应位置没有斑点, 见图 3。



A. 展开剂 1; B. 展开剂 2; 1. 对照药材; 2. 阴性对照品; 3. 射干苷; 4—5. 供试品

A. developing solvent 1; B. developing solvent 2; 1. control reference; 2. negative control reference; 3. tectoridin; 4-5. samples for test

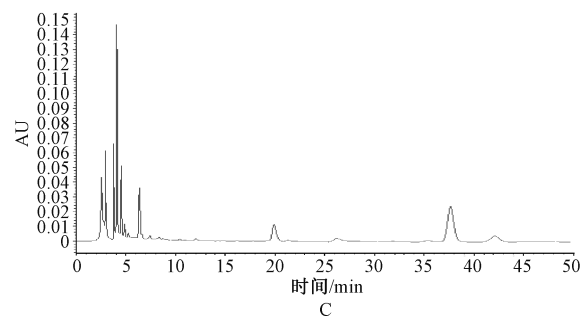
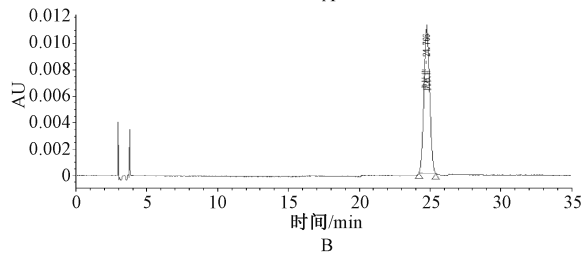
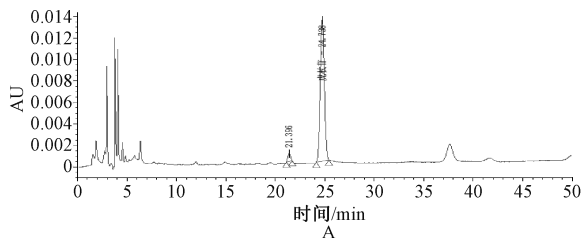
图 3 川射干的薄层色谱图

Fig 3 Thin-layer chromatography of Chuanshegan

2.7 含量测定

2.7.1 虎杖苷含量测定: (1) 色谱条件。色谱柱为 Phenom Gemini C_{18} 色谱柱 (250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μ m); 流动相为乙腈-水 ($V:V=15:85$); 检测波长为 306 nm; 流速为 1.0 mL/min; 柱温为 30 $^{\circ}$ C; 进样量为 10 μ L。 (2) 溶液的制备。将虎杖解毒颗粒 (无糖型) 研细后过三号筛, 精密称定过筛粉末 (约 0.5 g) 入棕色容量瓶中, 加甲醇 40 mL, 超声 (功率 720 W, 频率 40 kHz) 1 h, 放冷再精密定容, 摇匀溶液, 经 0.45 μ m 有机系微孔滤膜滤过, 续滤液即为供试品溶液^[16]。处方中去除虎杖药材, 以原工艺制备阴性样品, 按供试品溶液制备方法制得阴性对照溶液。精密称取干燥后的虎杖苷对照品, 加甲醇制得 8.83 μ g/mL 的对照品溶液。 (3) 系统适用性实验。取虎杖苷对照品溶液、供试品溶液和阴性对照溶液, 在上述色谱条件下进样。结果显示, 虎杖苷色谱峰与其他组分分离良好, 与其相邻色谱峰的分度度 >1.5 , 阴性对照溶液在虎杖苷色谱峰位置上无干扰, 虎杖苷保留时间为 24.738 min, 该法具有良好的专属性, 见图 4。 (4) 方法学考察。采用高效液相色谱法, 精密吸取上述虎杖苷对照品溶液 2、4、6、8、10、14、18 和 20 μ L, 进样测定。结果显示, 虎杖苷在 0.017 6 ~ 0.176 6 μ g 范围内线性关系良好

($r=0.9998$)。连续进样 6 次, 虎杖苷平均含量为 1.071 5 mg/g, RSD 为 0.95%, 仪器精密性良好。稳定性、重复性考察结果的 RSD 分别为 1.22%、1.12%。加样回收率考察结果平均值为 98.79%, RSD 为 1.97%。 (5) 样品测定。取 3 批虎杖解毒颗粒 (无糖型) 样品, 每批取 3 份, 每份 0.5 g, 制备供试品溶液, 进样测定。计算得出不同批次虎杖苷含量范围为 1.064 2 ~ 1.075 6 mg/g, 平均含量为 1.070 3 mg/g, RSD 为 0.54%。根据上述试验结果, 考虑到药材的来源、制剂生产和贮藏等因素, 暂定本品每袋含虎杖以虎杖苷计, 不得少于 8 mg/g。



A. 虎杖解毒颗粒 (无糖型) 供试品; B. 虎杖苷对照品; C. 虎杖苷阴性对照品

A. sample of Huzhang antidote granules (sugar-free); B. reference substance of polydatin; C. negative control reference of polydatin

图 4 虎杖苷的高效液相色谱图

Fig 4 High performance liquid chromatography of polydatin

2.7.2 大黄素含量测定: (1) 色谱条件。色谱柱为 Phenomenex Gemini C_{18} 色谱柱 (250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μ m); 流动相为甲醇-0.1% 磷酸溶液 ($V:V=72:28$); 检测波长为 254 nm; 流速为 1.0 mL/min; 柱温为 30 $^{\circ}$ C; 进样量为 10 μ L^[17]。 (2) 溶液的制备。将虎杖解毒颗粒 (无糖型) 研细后过三号筛, 精密称定过筛粉末 (约 0.5 g) 入棕色容量瓶中, 加 40 mL 甲醇, 超声 (功率 720 W, 频率 40 kHz) 1 h, 放冷再精密定容, 摇匀溶液, 经 0.45 μ m 有机系微孔滤膜滤过, 精确量取 9 mL 续滤液, 挥干滤液, 向残渣中加入硫酸 (2.5 mol/L) 和氯仿各 10 mL, 100 $^{\circ}$ C 条件下加热回流 1 h, 放冷, 转移液体至分液漏斗中, 加入氯仿 10 mL 振摇, 收集氯仿液, 重复 2 次后合并氯仿液, 水浴挥干, 用甲醇溶解残渣并精密定容至 10 mL 容量瓶中, 经 0.45 μ m 微孔滤膜滤过, 续滤液即为供试品溶液^[18]。处方中

去除虎杖药材,以原工艺制备阴性样品,参照供试品溶液制备方法制得阴性对照溶液。精密称取干燥后的大黄素对照品,加甲醇制得 7.28 g/mL 的对照品溶液。(3)系统适用性实验。取大黄素对照品溶液、供试品溶液及阴性对照溶液,以上述色谱条件进样。结果显示,大黄素色谱峰与其相邻色谱峰的分度度>1.5,大黄素保留时间为 16.803 min,阴性对照溶液在该位置上无干扰,该法具备良好专属性,见图 5。(4)方法学考察。利用高效液相色谱,精密吸取上述大黄素对照品溶液 2、4、6、8、10、14、18 和 20 μ L,进样测定。结果显示,大黄素在 0.014 56~0.145 6 μ g 范围内线性关系良好($r=0.999\ 9$)。连续进样 6 次,大黄素平均含量为 0.675 9 mg/g, RSD 为 0.68%,仪器精密度良好。稳定性、重复性考察结果的 RSD 分别为 1.7%、1.67%。加样回收率考察结果平均值为 101.53%, RSD 为 1.63%。(5)样品测定。取虎杖解毒颗粒(无糖型)样品 3 批,每批 3 份,每份 0.5 g,制备供试品溶液,进样测定。结果显示,不同批次的大黄素含量范围为 0.682 4~0.701 2 mg/g,平均含量为 0.694 2 mg/g, RSD 为 1.48%。根据上述试验结果,考虑到药材的来源、制剂生产和贮藏等因素,暂定本品每袋含虎杖以大黄素计,不得少于 5 mg/g。

2.8 虎杖解毒颗粒(无糖型)的加速稳定性实验

为考察颗粒质量稳定性,将 3 批样品(市售包装),置温度为 40 $\text{^\circ C}\pm 2\text{^\circ C}$,相对湿度为 75% $\pm$ 5%的恒温恒湿培养箱中,于第 1 个月、2 个月和 3 个月取样,进行含量测定和薄层鉴别,并考察记录颗粒性状、粒度、水分、溶化性和装量差异情况,结果见表 1。与 0 个月考察结果进行对比,在实验期内,3 批制剂样品的各项检查指标均符合规定,在加速稳定性实验条件下质量基本稳定^[19]。

表 1 加速稳定性实验结果

Tab 1 Results of accelerated stability

考察项目	标准规定	0 个月			1 个月			2 个月			3 个月		
		1 批	2 批	3 批	1 批	2 批	3 批	1 批	2 批	3 批	1 批	2 批	3 批
性状	棕黄色颗粒;气微香;味微苦;颗粒大小适中;无吸潮结块	符合规定			符合规定			符合规定			符合规定		
鉴别	虎杖(检出虎杖苷大黄素相对应的荧光斑点)	检出			检出			检出			检出		
	板蓝根(检出精氨酸相对应的色斑)	检出			检出			检出			检出		
	川射干(检出射干苷相对应的斑点)	检出			检出			检出			检出		
粒度/%	不能过 1 号筛和能过 5 号筛的颗粒总和 $\leq$ 15%	4.62	5.18	5.62	4.76	4.97	5.88	4.58	4.99	6.14	4.36	4.42	4.98
水分/%	水分 $\leq$ 6%	2.06	2.73	1.71	2.18	2.87	2.03	2.23	3.01	2.12	2.47	2.88	2.25
溶化性	5 min 内应全部溶化;允许少量浑浊	符合规定			符合规定			符合规定			符合规定		
装量差异/%	装量差异 $\leq\pm 5\%$	1.64	1.88	1.75	1.72	1.64	1.83	1.79	1.69	1.79	1.70	1.79	2.01
虎杖苷/(mg/袋)	每袋含虎杖苷不得少于 8 mg	10.88	10.89	10.73	10.79	10.83	10.63	10.68	10.73	10.33	10.66	10.58	10.28
大黄素/(mg/袋)	每袋含大黄素不得少于 5 mg	7.71	7.78	7.66	7.64	7.62	7.54	7.48	7.54	7.30	7.47	7.45	7.29

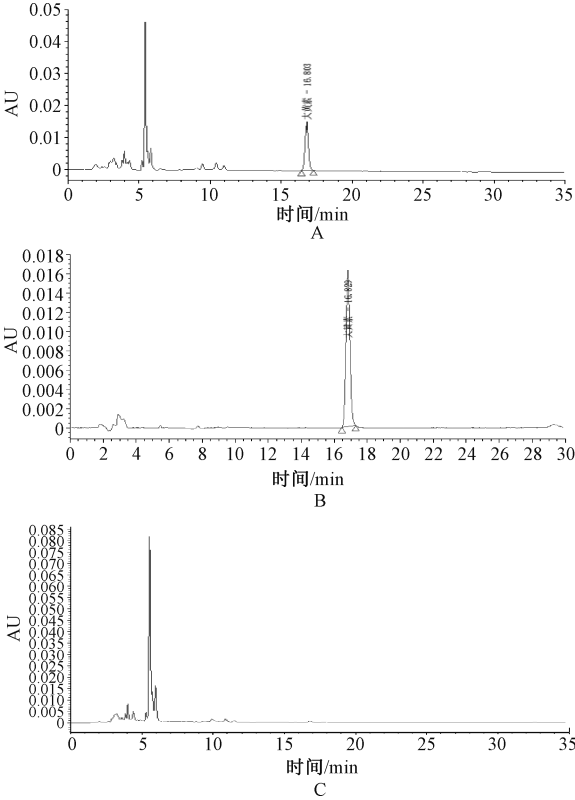
3 讨论

3.1 颗粒剂质量检查

参照《中华人民共和国药典·四部》(2020 年版),检查了 3 批颗粒样品的粒径、溶化性、水分和装量的差异,结果表明,颗粒质量符合规定。

3.2 薄层色谱法鉴别

为了控制制剂的质量,保证疗效,对方处方的药材进行薄层鉴别。为确保鉴别结果科学可靠,本研究对方中虎杖、川射干和板蓝根均选择 2 种不同的展开剂进行分离。结果显示,不同展开剂条件下分离效果均理想,斑点清晰,阴性无干扰;并且



A. 虎杖解毒颗粒(无糖型)供试品;B. 大黄素对照品;
C. 大黄素阴性对照品

A. sample of Huzhang antidote granules (sugar-free); B. reference substance of emodin; C. negative control reference of emodin

图 5 大黄素的高效液相色谱图

Fig 5 High performance liquid chromatography of emodin

3 批颗粒样品结果一致,表明鉴别方法稳定可行,重现性高,可作为该颗粒的质量控制方法。

3.3 含量测定

本研究中,虎杖苷和大黄素的含量测定直接参照《中华人民共和国药典·四部》(2020 年版)虎杖的含量测定方法。实验发现,当虎杖苷采用药典流动相条件(乙腈-水, $V:V=23:77$)时,杂质干扰很大,虎杖苷不能与相邻的色谱峰完全分离。根据经验和对实验条件的不断探索,以乙腈-水($V:V=15:85$)为流动相,以去除其他成分的干扰。

综上所述,本研究对虎杖解毒颗粒(无糖型)的质量进行

了考察,建立了虎杖、板蓝根和川射干共 3 味中药的薄层色谱鉴别法,以及以虎杖苷、大黄素为指标成分的高效液相色谱含量测定方法。加速稳定性实验结果证明制剂具有较好的稳定性,工业生产后可长期保质存放,有效期的最终确立有待继续考察。本研究为虎杖解毒颗粒(无糖型)的质量研究提供了实验依据,建立的方法准确可靠、专属性强、重复性好,可用于虎杖解毒颗粒(无糖型)的质量控制。

参考文献

[1] 白雨鑫,李晋齐,童荣生.虎杖解毒颗粒(无糖型)改制前后指纹图谱对比研究[J].实用药物与临床,2021,24(11):1028-1034.

[2] 唐荣霜,石洲,帅小翠,等.虎杖解毒颗粒抗病毒的药效物质探究[J].中国药业,2021,30(7):1-8.

[3] 刘易陇,童荣生,李晋奇.虎杖解毒无糖颗粒成型工艺的优选研究[J].中国医院药学杂志,2016,36(20):1759-1763.

[4] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:四部[S].北京:中国医药科技出版社,2020:6,59-64.

[5] 孙毅东,张美容,詹亚坤,等.乌黄骨外散的质量标准提高研究[J].中国医院用药评价与分析,2021,21(11):1313-1316.

[6] 梁国成,陈斯宁,陈舒茵,等.三味板蓝根颗粒的质量标准研究[J].中国医院用药评价与分析,2021,21(8):938-943.

[7] 胡春晓,庞建云,汪小涵,等.十二味菝葜颗粒质量标准研究[J].中国医院用药评价与分析,2017,17(4):438-441.

[8] 彭政忠,唐靖雯,潘梅,等.金钱胆通颗粒质量标准提升研究[J].中国民族民间医药,2021,30(20):36-40.

[9] 覃媛媛,杨剑启,罗艳珠.彝心康胶囊中虎杖的鉴别与含量测定方法研究[J].中国药品标准,2021,22(2):119-123.

[10] 胡婧文,赵颖.不同产地虎杖的薄层色谱和 HPLC 指纹图谱研究[J].中医药导报,2020,26(16):56-60.

[11] 饶海,刘永琴,罗忠圣,等.苗药组方二岩虎果无糖颗粒质量标准研究及药效评价[J].中国药业,2022,31(5):71-75.

[12] 庞会明,李爽,范玲,等.清肺消痰颗粒的薄层鉴别研究[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(18):123-125.

[13] 李柯,臧建中,符国成,等.复方板蓝根颗粒标准研究与产品评价[J].中医药导报,2021,27(9):78-81,90.

[14] 罗晖明,彭艳梅,程雪清,等.炎可宁丸质量评价研究[J].湖南中医杂志,2021,37(11):200-204,217.

[15] 邓杰华,周云峰,邓见春,等.射干与川射干的鉴别研究[J].药品评价,2021,18(14):844-847.

[16] 李林杰,谢谭芳,王昱涵,等.壮药金母颗粒的指纹图谱建立、化学计量学分析及多组分含量测定[J].中国药房,2022,33(4):439-445,464.

[17] 卢爱莲.乌金止痛丸中大黄的质量标准[J].海峡药学,2013,25(1):69-71.

[18] 邱天宝,刘占通,刘素梅,等.HPLC 法同时测定七清败毒颗粒中黄芩苷、大黄素含量的方法研究[J].中兽医医药杂志,2021,40(5):76-78.

[19] 乔子安.葵花盘中黄酮成分鉴定及葵花盘颗粒剂的制备工艺研究[D].长春:吉林大学,2021.

(收稿日期:2022-01-06 修回日期:2022-05-07)

(上接第 909 页)

[30] SOUTO G R, QUEIROZ-JUNIOR C M, DE ABREU M H N G, et al. Pro-inflammatory, Th1, Th2, Th17 cytokines and dendritic cells: a cross-sectional study in chronic periodontitis[J]. PLoS One, 2014, 9(3): e91636.

[31] OATES T W, GRAVES D T, COCHRAN D L. Clinical, radiographic and biochemical assessment of IL-1/TNF-alpha antagonist inhibition of bone loss in experimental periodontitis[J]. J Clin Periodontol, 2002, 29(2): 137-143.

[32] KADKHODA Z, AMIRZARGAR A, ESMAILI Z, et al. Effect of TNF- α blockade in gingival crevicular fluid on periodontal condition of patients with rheumatoid arthritis[J]. Iran J Immunol, 2016, 13(3): 197-203.

[33] SAWADA S, CHOSA N, ISHISAKI A, et al. Enhancement of gingival inflammation induced by synergism of IL-1 β and IL-6[J]. Biomed Res, 2013, 34(1): 31-40.

[34] EMINGIL G, HAN B, GÜRKAN A, et al. Matrix metalloproteinase (MMP)-8 and tissue inhibitor of MMP-1 (TIMP-1) gene polymorphisms in generalized aggressive periodontitis: gingival crevicular fluid MMP-8 and TIMP-1 levels and outcome of periodontal therapy[J]. J Periodontol, 2014, 85(8): 1070-1080.

[35] 龚忠诚.白细胞介素家族促炎细胞因子在骨关节病中的研究进展[J].新疆医科大学学报,2019,42(7):852-855.

[36] DE OLIVEIRA P A, DE PIZZOL-JÚNIOR J P, LONGHINI R, et al. Cimetidine reduces interleukin-6, matrix metalloproteinases-1

and -9 immunoeexpression in the gingival mucosa of rat molars with induced periodontal disease[J]. J Periodontol, 2017, 88(1): 100-111.

[37] 苗艳菊,杨敏,郑娇,等. Akt1 在高血压心肌纤维化中的作用及其机制[J].中华高血压杂志,2013,21(3):265-271.

[38] EFERL R, RICCI R, KENNER L, et al. Liver tumor development: c-Jun antagonizes the proapoptotic activity of p53 [J]. Cell, 2003, 112(2):181-192.

[39] FOURNET M, BONTÉ F, DESMOULIÈRE A. Glycation damage: a possible hub for major pathophysiological disorders and aging[J]. Aging Dis, 2018, 9(5): 880-900.

[40] ABBASS M M, KORANY N S, SALAMA A H, et al. The relationship between receptor for advanced glycation end products expression and the severity of periodontal disease in the gingiva of diabetic and non diabetic periodontitis patients[J]. Arch Oral Biol, 2012, 57(10): 1342-1354.

[41] 邓涵丹,张岚,刘浏,等.晚期糖基化终产物及其胞膜受体在口腔领域的研究进展[J].中国病理生理杂志,2021,37(6):1133-1138.

[42] 马遥,姜兆伟,靳云轶,等.大鼠牙周炎正畸牙移动初期 TNF 信号通路的基因本体分析[J].口腔疾病防治,2019,27(11):695-702.

[43] 高碧云,马化兵. Epstein-Barr 病毒感染与慢性牙周炎关系的研究进展[J].广西医科大学学报,2021,38(3):623-626.

(收稿日期:2021-11-04 修回日期:2022-01-12)