复方茴芹颗粒的指纹图谱建立、化学模式识别及多成分含量测定Δ

李慧峰[1*]，孔祥鹏[1]，孟　霜[2]，李　慧[1]，裴妙荣[1#]（1.山西中医药大学中药与食品工程学院，山西 晋中　030619；2.山西省中西医结合医院中心实验室，太原　030013）

中图分类号　R917；R284　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2022）21-2627-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2022.21.12

摘　要　目的　建立复方茴芹颗粒的高效液相色谱（HPLC）指纹图谱并结合化学模式识别技术进行分析，同时测定该颗粒剂中8种有效成分的含量。**方法**　采用HPLC法，以葛根素的色谱峰为参照峰，绘制10批复方茴芹颗粒样品的指纹图谱；采用《中药色谱指纹图谱相似度评价系统（2012版）》进行相似度评价，并指认共有峰；采用SPSS 22.0、SIMCA 14.0软件进行聚类分析和主成分分析。采用HPLC法测定样品中8种有效成分绿原酸、葛根素、3′-甲氧基葛根素、大豆苷、木犀草素-7-*O*-*β*-D-葡萄糖醛酸苷、异绿原酸A、芹菜素-7-*O*-*β*-D-葡萄糖醛酸苷、异绿原酸C的含量。**结果**　10批复方茴芹颗粒的指纹图谱中共有26个共有峰，相似度均大于0.900；共指认出11个共有峰，分别为没食子酸、新绿原酸、绿原酸、葛根素、3′-甲氧基葛根素、大豆苷、木犀草素-7-*O*-*β*-D葡萄糖醛酸苷、异绿原酸A、芹菜素-7-*O*-*β*-D-葡萄糖醛酸苷、异绿原酸C及大豆苷元。聚类分析和主成分分析结果显示，10批复方茴芹颗粒可聚为4类，其中S2、S3、S6为一类，S4、S8、S10为一类，S7为一类，S1、S5、S9为一类。10批复方茴芹颗粒中8种有效成分的平均含量分别为1.30、17.42、3.51、3.57、0.75、0.41、0.31、0.32 mg/g。**结论**　本研究成功建立了复方茴芹颗粒的指纹图谱及多成分含量测定方法，可为该颗粒剂的质量控制提供依据。

关键词　复方茴芹颗粒；高效液相色谱法；指纹图谱；含量测定；化学模式识别

Establishment of fingerprint, chemical pattern recognition and multi-component content determination of Compound huiqin granules

LI Huifeng[1], KONG Xiangpeng[1], MENG Shuang[2], LI Hui[1], PEI Miaorong[1] (1. College of Chinese Medicine and Food Engineering, Shanxi University of Traditional Chinese Medicine, Shanxi Jinzhong 030619, China; 2. Central Laboratory, Shanxi Hospital of Integrated Traditional and Western Medicine, Taiyuan 030013, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To establish the high-performance liquid chromatography (HPLC) fingerprint of Compound huiqin granules and analyze it with chemical pattern recognition, and determine the contents of 8 active components in the granules. **METHODS** Using puerarin as reference peak, the fingerprints of 10 batches of Compound huiqin granules were drawn by HPLC method. *Similarity Evaluation System for Chromatographic Fingerprint of Traditional Chinese Medicine* (2012 edition) was used to evaluate the similarity and identify common peaks; SPSS 22.0 and SIMCA 14.0 software were used for cluster analysis and principal component analysis. HPLC method was used to determine the contents of 8 active components, such as chlorogenic acid, puerarin, 3′-methoxypuerarin, daidzin, luteolin-7-*O*-*β*-D-glucuronide, isochlorogenic acid A, and apigenin-7-*O*-*β*-D-glucuronide and isochlorogenic acid C. **RESULTS** There were 26 common peaks in the fingerprints of 10 batches of Compound huiqin granules, the similarity was greater than 0.900, and 11 peaks were identified, which were gallic acid, neochlorogenic acid, chlorogenic acid, puerarin, 3′-methoxypuerarin, daidzin, luteolin-7-*O*-*β*-D glucuronide, isochlorogenic acid A, apigenin-7-*O*-*β*-D-glucuronide, isochlorogenic acid C and daidzein. The results of cluster analysis and principle component analysis showed that 10 batches of Compound huiqin granules could be clustered into 4 categories, in which S2, S3 and S6 belonged to one category, S4, S8, S10 belonged to one category, S7 belonged to one category, and S1, S5, S9 belonged to one category. Average contents of 8 active components were 1.30, 17.42, 3.51, 3.57, 0.75, 0.41, 0.31, 0.32 mg/g, respectively. **CONCLUSIONS** In this study, the fingerprints and multi-component content determination method of Compound huiqin granules are successfully established, which can provide a basis for the quality control of the granules.

KEYWORDS　compound huiqin granules; high-performance liquid chromatography method; fingerprint; content determination; chemical pattern recognition

Δ基金项目 山西省应用基础研究计划项目（No.201901D211542）；山西中医药大学科技创新能力培育计划项目（No.2020PY-YC-06）

＊第一作者 讲师，硕士。研究方向：中药药效物质及质量控制。电话：0351-3179979。E-mail：lihuifeng2046@163.com

＃通信作者 教授，硕士。研究方向：中药复方化学及新药开发。电话：0351-3179979。E-mail：peimr602@163.com

复方茴芹颗粒是根据山西中医药大学附属医院王世民国医大师临床经验方研制而成的中药新制剂，由羊红膻、葛根、山楂、枸杞子、西洋参5味中药组成，具有补

肾气、化血瘀的功效，可用于治疗良性前列腺增生[1]。复方茴芹颗粒处方成分复杂，且尚缺乏质量控制研究。中药指纹图谱能较全面地反映中药内在化学成分的种类与数量，评价和控制中药材及复方的质量[2-3]；其结合化学模式识别技术能够对高效液相色谱（HPLC）数据进行综合处理和分析，科学、全面地反映中药及中药复方的质量[4]。此外，多成分含量测定可以更全面地反映制剂的质量[5]。因此，本研究在完成复方茴芹颗粒（原名“羊红膻癃闭平颗粒”）制备工艺及中试生产的基础上[6]，建立复方茴芹颗粒的HPLC指纹图谱，并结合化学模式识别技术对该颗粒质量进行评价，同时测定该颗粒中绿原酸、葛根素、3′-甲氧基葛根素、大豆苷、木犀草素-7-*O*-*β*-D-葡萄糖醛酸苷、异绿原酸A、芹菜素-7-*O*-*β*-D-葡萄糖醛酸苷及异绿原酸C 8种有效成分的含量，旨在为全面有效地控制该颗粒制剂质量以及新药开发提供依据。

1 材料

1.1 主要仪器

2695型HPLC仪及配套的2998 PAD检测器、Empower2色谱工作站均购自美国Waters公司；AB135-S型十万分之一分析天平购自瑞士Mettler Toledo公司；FA2104型万分之一分析天平购自上海精密科学仪器有限公司天平仪器厂；SB-800 DTD型超声波萃取仪购自宁波新芝生物科技股份有限公司。

1.2 主要药品与试剂

葛根素、木犀草素-7-*O*-*β*-D葡萄糖醛酸苷、绿原酸、大豆苷、大豆苷元、没食子酸的对照品均购自中国食品药品检定研究院（批号分别为110752-201816、111968-201602、110753-201413、111738-201904、111502-202003、110831-201906，纯度均大于99%）；3′-甲氧基葛根素、新绿原酸、异绿原酸A、异绿原酸C的对照品均购自成都普菲德生物技术有限公司（批号分别为17111305、19081403、19120606、18070401，纯度均大于99%）；芹菜素-7-*O*-*β*-D葡萄糖醛酸苷对照品（批号20120601，纯度大于99%）购自上海诗丹德标准技术服务有限公司。复方茴芹颗粒样品共10批（编号S1～S10），均由山西中医药大学附属医院提供，批号分别为20190506、20190724、20190725、20190726、20191103、20191104、20191105、20201114、20201116、20201118，规格为10 g/袋。

2 方法与结果

2.1 溶液的制备

2.1.1 供试品溶液的制备 取复方茴芹颗粒约1 g，研细，精密称定，精密加入75%甲醇25 mL，称质量；超声萃取（功率250 W，频率40 kHz，下同）30 min，放冷，再次称定质量，用75%甲醇补足减失的质量，摇匀，用0.22 μm微孔滤膜滤过，即得。

2.1.2 混合对照品溶液的制备 取没食子酸、新绿原酸、绿原酸、葛根素、3′-甲氧基葛根素、大豆苷、木犀草素-7-*O*-*β*-D-葡萄糖醛酸苷、异绿原酸A、芹菜素-7-*O*-*β*-D-葡萄糖醛酸苷、异绿原酸C及大豆苷元对照品适量，精密称定，置于同一25 mL容量瓶中，加入适量甲醇，超声使其完全溶解，放冷后用甲醇定容，摇匀，滤过，即得上述成分质量浓度分别为0.024、0.037、0.073、0.317、0.116、0.102、0.047、0.063、0.035、0.054、0.047 mg/mL的混合对照品溶液。

2.2 色谱条件

色谱柱为SunFire™ C_{18}（4.6 mm×250 mm，5 μm）；柱温为30 ℃；流动相为乙腈（A）-0.2%磷酸溶液（B），梯度洗脱（0～25 min，5%A→10%A；25～35 min，10%A→15%A；35～46 min，15%A→17%A；46～60 min，17%A→22%A；60～80 min，22%A→42%A）；流速为1.0 mL/min；检测波长为278 nm；进样量为10 μL。

2.3 方法学考察

2.3.1 精密度试验 取同一复方茴芹颗粒供试品溶液（样品S1），按“2.2”项下色谱条件连续进样6次，记录色谱图。以10号峰（葛根素的色谱峰，该峰出峰时间居中、峰形好，下同）为参照峰，测得26个共有峰的相对保留时间、相对峰面积的RSD分别为0.07%～0.30%、0.57%～1.72%（n=6），表明该方法精密度良好。

2.3.2 稳定性试验 取同一复方茴芹颗粒供试品溶液（样品S1），于室温放置0、3、6、9、12、15 h时，按“2.2”项下色谱条件进样测定，记录色谱图。以10号峰为参照峰，测得26个共有峰的相对保留时间、相对峰面积的RSD分别为0.06%～0.48%、0.72%～1.83%（n=6），表明供试品溶液在室温放置15 h内稳定性良好。

2.3.3 重复性试验 取同一批复方茴芹颗粒（样品S1）6份，分别按“2.1.1”项下方法制备供试品溶液，再按“2.2”项下色谱条件进样测定，记录色谱图。以10号峰为参照峰，测得26个共有峰的相对保留时间、相对峰面积的RSD分别0.46%～1.78%、0.93%～2.31%（n=6），表明该方法重复性良好。

2.4 指纹图谱的建立及相似度分析

2.4.1 指纹图谱的建立 按“2.1.1”项下供试品溶液的制备方法及“2.2”项下色谱条件建立10批复方茴芹颗粒的指纹图谱。采用《中药色谱指纹图谱相似度评价软件（2012版）》对10批复方茴芹颗粒的HPLC图进行分析处理，采用中位数法生成对照指纹图谱。结果显示，10批复方茴芹颗粒样品共有26个共有峰。10批复方茴芹颗粒样品的HPLC指纹图谱和对照指纹图谱（R）见图1。

2.4.2 共有峰的标定与指认 取“2.1.2”项下混合对照品溶液适量，按“2.2”项下色谱条件进样测定，即得混合对照品溶液的色谱图（图2）。根据10批复方茴芹颗粒HPLC指纹图谱中各色谱峰的相对保留时间，并结合图2，指认出11个共有峰，分别为没食子酸、新绿原酸、绿原酸、葛根素、3′-甲氧基葛根素、大豆苷、木犀草素-7-*O*-*β*-

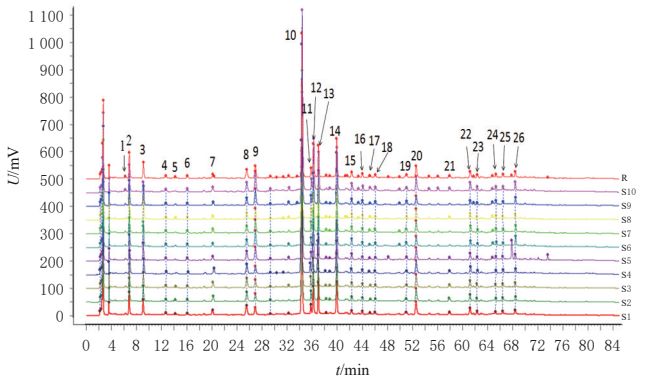
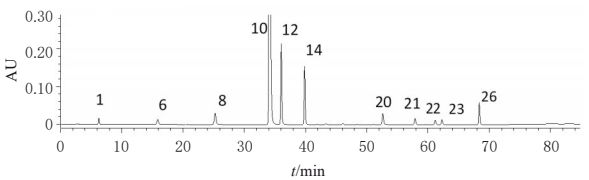


图1　10批复方茴芹颗粒样品的HPLC指纹图谱和对照指纹图谱（R）

D葡萄糖醛酸苷、异绿原酸A、芹菜素-7-*O*-*β*-D-葡萄糖醛酸苷、异绿原酸C、大豆苷元。



1：没食子酸；6：新绿原酸；8：绿原酸；10：葛根素；12：3′-甲氧基葛根素；14：大豆苷；20：木犀草素-7-*O*-*β*-D葡萄糖醛酸苷；21：异绿原酸A；22：芹菜素-7-*O*-*β*-D-葡萄糖醛酸苷；23：异绿原酸C；26：大豆苷元

图2　混合对照品溶液的色谱图

2.4.3　相似度评价　采用《中药色谱指纹图谱相似度评价软件（2012版）》对10批复方茴芹颗粒进行相似度评价，结果显示，10批复方茴芹颗粒的相似度均大于0.900，表明这10批样品之间的化学成分基本一致，制剂工艺相对稳定，与对照指纹图谱相似度较高。

2.5　化学模式识别分析

2.5.1　聚类分析　利用SPSS 22.0软件，将10批复方茴芹颗粒指纹图谱中26个共有峰的峰面积作为参量，运用Ward法、平方欧氏距离法进行系统聚类分析[7]，并绘制树状图（图3）。结果显示，当平方欧氏距离为5时，10批复方茴芹颗粒可聚为4类，第1类为S2、S3、S6，第2类为S4、S8、S10，第3类为S7，第4类为S1、S5、S9。该聚类分析结果提示，虽然10批复方茴芹颗粒的指纹图谱相似度较好，但化学成分含量可能存在一定差异。

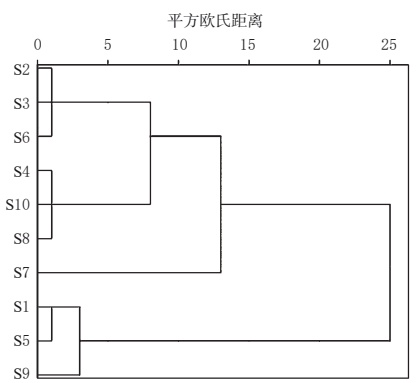


图3　10批复方茴芹颗粒样品的聚类分析树状图

2.5.2　主成分分析　利用SPSS 22.0、SIMCA 14.0软件，首先将10批复方茴芹颗粒样品的26个共有峰进行*Z*-Score标准化处理，然后导入软件进行主成分分析[8—10]。结果显示，复方茴芹颗粒中共有4个主成分的特征值大于1，方差贡献率分别为47.144%、18.665%、16.737%、8.781%，累计方差贡献率可达91.327%，这表明通过因子分析降维处理后所提取的4个主成分可代表复方茴芹颗粒指纹图谱中26个共有峰的主要信息，且主成分1的特征值最大，所涵盖信息最多。进一步采用SIMCA 14.0软件分析发现，10批复方茴芹颗粒可聚为4类，第1类为S2、S3、S6，第2类为S4、S8、S10，第3类为S7，第4类为S1、S5、S9（图4），由此可知，该主成分分析结果与聚类分析结果一致。

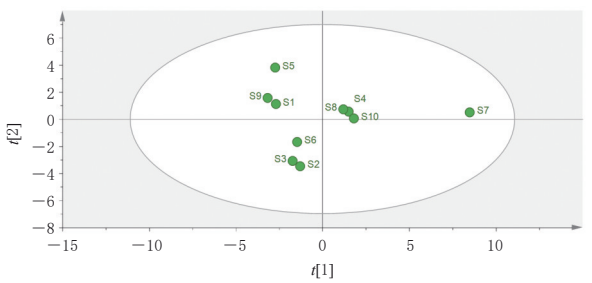


图4　10批复方茴芹颗粒的主成分分析图

2.6　8种有效成分的含量测定

2.6.1　供试品溶液的制备　制备方法同“2.1.1”项。

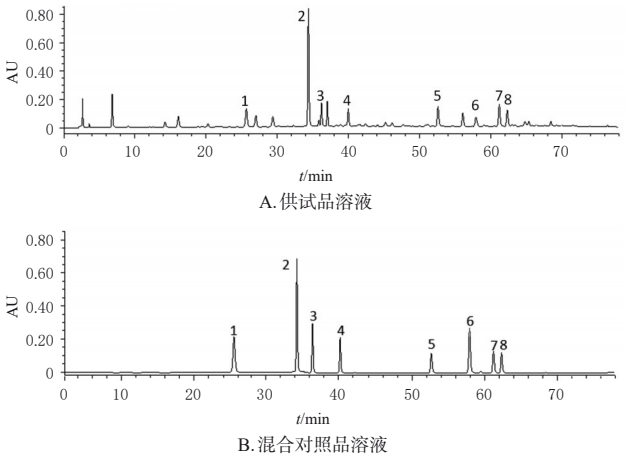
2.6.2　混合对照品溶液的制备　取绿原酸、葛根素、3′-甲氧基葛根素、大豆苷、木犀草素-7-*O*-*β*-D-葡萄糖醛酸苷、异绿原酸A、芹菜素-7-*O*-*β*-D-葡萄糖醛酸苷、异绿原酸C的对照品各适量，精密称定，置于同一25 mL容量瓶中，加入适量甲醇，超声使其完全溶解，放冷后用甲醇定容，摇匀，滤过，即得上述成分质量浓度分别为0.145、0.630、0.320、0.348、0.094、0.126、0.047、0.108 mg/mL的混合对照品溶液。

2.6.3　色谱条件　色谱条件同“2.2”项。

2.6.4　专属性考察　取“2.6.1”“2.6.2”项下供试品溶液和混合对照品溶液，按“2.6.3”项下色谱条件进样分析，记录色谱图。结果显示，各成分色谱峰与其相邻色谱峰的分离度良好，说明该方法专属性良好。结果见图5。

2.6.5　线性关系考察　分别精密吸取“2.6.2”项下混合对照品溶液0.20、0.40、0.60、0.80、1.00、1.20、1.60、2.00 mL，置于不同的2 mL容量瓶中，以甲醇定容，摇匀，按“2.6.3”项下色谱条件进样分析。以对照品质量浓度为横坐标（*X*）、峰面积积分值为纵坐标（*Y*）进行线性回归，结果见表1。

2.6.6　精密度试验　取同一份供试品溶液（样品S1），按“2.6.3”项下色谱条件连续进样测定6次，测得绿原酸、葛根素、3′-甲氧基葛根素、大豆苷、木犀草素-7-*O*-*β*-D-葡萄糖醛酸苷、异绿原酸A、芹菜素-7-*O*-*β*-D-葡萄糖醛酸苷以及异绿原酸C峰面积的RSD分别为0.86%、1.27%、



A.供试品溶液

B.混合对照品溶液

1：绿原酸；2：葛根素；3：3′-甲氧基葛根素；4：大豆苷；5：木犀草素-7-*O*-*β*-D葡萄糖醛酸苷；6：异绿原酸A；7：芹菜素-7-*O*-*β*-D-葡萄糖醛酸苷；8：异绿原酸C

图5　专属性考察结果

表1　各成分线性关系考察结果

成分	回归方程	线性范围/(μg/mL)	*r*
绿原酸	*Y*=1 409.4*X*+33 074	14.5～145	0.999 5
葛根素	*Y*=5 291.8*X*+497 059	63～630	0.999 7
3′-甲氧基葛根素	*Y*=3 398.5*X*+179 861	32～320	0.999 4
大豆苷	*Y*=3 750.1*X*+147 486	34.8～348	0.999 3
木犀草素-7-*O*-*β*-D-葡萄糖醛酸苷	*Y*=3 371.6*X*+1 078.8	9.4～94	0.999 2
异绿原酸A	*Y*=1 753.3*X*+35 754	12.6～126	0.999 3
芹菜素-7-*O*-*β*-D-葡萄糖醛酸苷	*Y*=1 685.8*X*+269.69	4.7～47	0.999 1
异绿原酸C	*Y*=4 221.0*X*+264 529	10.8～108	0.999 4

2.09%、1.23%、2.17%、1.64%、2.15%、2.27%（*n*=6），表明该方法精密度良好。

2.6.7　稳定性试验　取同一供试品溶液（样品S1），于室温放置0、3、6、9、12、15 h后，按“2.6.3”项下色谱条件进样测定，测得绿原酸、葛根素、3′-甲氧基葛根素、大豆苷、木犀草素-7-*O*-*β*-D-葡萄糖醛酸苷、异绿原酸A、芹菜素-7-*O*-*β*-D-葡萄糖醛酸苷以及异绿原酸C峰面积的RSD分别为1.02%、1.18%、1.96%、1.07%、2.09%、2.04%、2.28%、2.36%（*n*=6），表明供试品溶液在室温放置15 h内稳定性良好。

2.6.8　重复性试验　取同一批复方茴芹颗粒（样品S1）6份，研细，分别按“2.6.1”项下方法制备供试品溶液，按“2.6.3”项下色谱条件进样测定，采用外标法测得绿原酸、葛根素、3′-甲氧基葛根素、大豆苷、木犀草素-7-*O*-*β*-D-葡萄糖醛酸苷、异绿原酸A、芹菜素-7-*O*-*β*-D-葡萄糖醛酸苷以及异绿原酸C的平均含量分别为1.35、16.97、4.36、3.24、0.84、0.42、0.34、0.32 mg/g，RSD分别为2.15%、1.67%、1.75%、1.63%、2.16%、2.12%、2.28%、2.19%（*n*=6），表明该方法重复性良好。

2.6.9　加样回收率试验　称取已知各成分含量的复方茴芹颗粒（样品S1）9份，每份0.5 g，精密称定；按照1∶0.5、1∶1、1∶1.5质量比加入各成分对照品，每个比例3份，分别按“2.6.1”项下方法制备供试品溶液，按“2.6.3”项下色谱条件进样测定，计算得绿原酸、葛根素、3′-甲氧基葛根素、大豆苷、木犀草素-7-*O*-*β*-D-葡萄糖醛酸苷、异绿原酸A、芹菜素-7-*O*-*β*-D-葡萄糖醛酸苷以及异绿原酸C的平均加样回收率分别为98.73%、101.27%、100.21%、102.51%、93.33%、94.75%、95.32%、98.99%，RSD分别为2.31%、1.39%、1.29%、2.06%、2.58%、2.39%、2.17%、2.36%（*n*=3），表明该方法准确度良好。

2.6.10　样品含量测定　取10批复方茴芹颗粒，研细，按“2.6.1”项下方法制备供试品溶液，按“2.6.3”项下色谱条件进样测定，采用外标法计算各成分的含量，平行测定3份，取平均值。结果见表2。

表2　10批复方茴芹颗粒中8种成分的含量测定结果（*n*=3，mg/g）

批次	绿原酸	葛根素	3′-甲氧基葛根素	大豆苷	木犀草素-7-*O*-*β*-D-葡萄糖醛酸苷	异绿原酸A	芹菜素-7-*O*-*β*-D-葡萄糖醛酸苷	异绿原酸C
S1	1.35	16.97	4.36	3.24	0.84	0.42	0.34	0.32
S2	1.28	16.94	4.27	3.19	0.90	0.47	0.39	0.42
S3	1.19	16.74	4.12	3.33	0.83	0.38	0.37	0.29
S4	1.27	15.54	3.28	3.17	0.69	0.36	0.23	0.36
S5	1.34	20.09	3.21	3.76	0.53	0.47	0.26	0.37
S6	1.49	21.23	3.28	4.10	0.71	0.42	0.29	0.23
S7	1.26	15.31	3.05	4.03	0.84	0.38	0.31	0.23
S8	1.23	15.85	3.13	4.17	0.72	0.35	0.28	0.35
S9	1.29	20.07	3.27	3.28	0.69	0.40	0.27	0.28
S10	1.33	15.46	3.08	3.39	0.74	0.41	0.33	0.33
均值	1.30	17.42	3.51	3.57	0.75	0.41	0.31	0.32

3　讨论

本研究首先对乙腈-水、甲醇-水、乙腈-0.1%甲酸溶液、乙腈-0.2%磷酸溶液等流动相进行了考察。结果发现，当使用乙腈-水、甲醇-水或乙腈-0.1%甲酸溶液作为流动相时，色谱峰分离效果较差；当使用乙腈-0.2%磷酸溶液作为流动相时，出峰数较多，色谱峰分离度较好且基线平滑，故选择乙腈-0.2%磷酸溶液作为流动相。随后笔者在200～400 nm下进行全波长扫描，结果显示，在278 nm波长下色谱信息全面，色谱峰出峰较多且特征性强，故选择278 nm为检测波长。

本研究建立了复方茴芹颗粒的指纹图谱，共确定了26个共有峰，并指认出11个共有峰，分别为没食子酸、新绿原酸、绿原酸、葛根素、3′-甲氧基葛根素、大豆苷、木犀草素-7-*O*-*β*-D葡萄糖醛酸苷、异绿原酸A、芹菜素-7-*O*-*β*-D-葡萄糖醛酸苷、异绿原酸C及大豆苷元。经相似度评价发现，10批复方茴芹颗粒样品的整体差异较小。进一步经聚类分析和主成分分析发现，10批复方茴芹颗粒可聚为4类，其中S2、S3、S6为一类，S4、S8、S10为一类，S7为一类，S1、S5、S9为一类，这提示复方茴芹颗粒不同批次间的化学成分含量可能存在一定差异。结合文献资料发现，该方君药羊红膻中含有绿原酸、木犀草素-7-*O*-*β*-D葡萄糖醛酸苷、异绿原酸A、芹菜素-7-*O*-*β*-D-葡萄糖醛酸苷及异绿原酸C等成分[11]；臣药葛根中含有绿原酸、葛根素、3′-甲氧基葛根素、大豆苷等成分[12]，这8种成分均具有抗前列腺增生、抗炎、抗氧化、降

血压、保护心脏、抗动脉粥样硬化等作用[13-15]，与本制剂的药效作用相符。基于此，本研究也对这些成分建立了含量测定方法。

综上所述，本研究成功建立了复方茴芹颗粒的指纹图谱及多成分含量测定方法，可为该颗粒剂的质量控制提供依据。

参考文献

[1] 裴妙荣，李慧峰，曾桐春. 一种抗前列腺增生的药物组合物：CN109700891B[P]. 2021-07-02.

[2] 卢汝梅，张进燕，王肖，等. 龙骨风HPLC指纹图谱建立及5种成分测定[J]. 中成药，2021，43(7)：1788-1793.

[3] 赵志峰，邹婷，吴安，等. 经典名方黄连汤UPLC指纹图谱及6种成分含量测定研究[J]. 中国新药杂志，2020，29(24)：2859-2867.

[4] 何翠敏，黄伟斌，邱雨，等. 基于HPLC指纹图谱结合化学模式识别分析相思子叶质量[J]. 中成药，2021，43(6)：1521-1525.

[5] 徐翠珊，陈俭双，张舒彦，等. 复方麝香黄芪滴丸HPLC指纹图谱的建立及多成分含量测定[J]. 中国新药杂志，2020，29(16)：1894-1901.

[6] 曾桐春. 羊红膻癍闭平颗粒药学药效学及作用机制研究[D]. 太原：山西中医药大学，2019.

[7] 卢森华，甘洋萦，唐莲，等. HPLC特征指纹图谱结合化学计量学评价不同寄主来源的桑寄生药材质量[J]. 中国药房，2020，31(7)：794-799.

[8] 何利，姚晓艳，金阳，等. 芍药甘草汤HPLC指纹图谱的建立和7种成分含量测定[J]. 中药材，2019，42(8)：1837-1841.

[9] 薛起梅，施海蔚，钱叶飞，等. 基于HPLC指纹图谱结合化学模式识别的黄蛭益肾胶囊质量控制[J]. 药物评价研究，2021，44(5)：956-963.

[10] 李慧峰，田凡玉，孟霜，等. 酒五味子的指纹图谱建立及化学模式识别分析[J]. 中国药房，2021，32(24)：3008-3013.

[11] 刘瑞，泰刚，裴晓丽，等. UPLC法测定羊红膻药材中9个活性成分的含量[J]. 药物分析杂志，2020，40(6)：1097-1103.

[12] 史晨旭，杜佳蓉，吴威，等. 葛根化学成分及药理作用研究进展[J]. 中国现代中药，2021，23(12)：2177-2195.

[13] 金振国，王忙生. 草药羊红膻的研究进展[J]. 商洛学院学报，2008，22(5)：43-46.

[14] 陈艳，文佳玉，谢晓芳，等. 葛根的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中药与临床，2021，12(1)：53-60.

[15] 曹盼，张樱山，魏学明，等. 葛根素药理作用研究新进展[J]. 中成药，2021，43(8)：2130-2134.

（收稿日期：2022-04-11　修回日期：2022-09-22）

（编辑：唐晓莲）

（上接第2626页）

[3] MACINTYRE C R, CHUGHTAI A A, BARNES M, et al. The role of pneumonia and secondary bacterial infection in fatal and serious outcomes of pandemic influenza A (H1N1)pdm09[J]. BMC Infect Dis, 2018, 18(1): 637.

[4] 梅周芳，陈家君，施天昀，等. 黄芪甲苷对甲型H1N1流感病毒和呼吸道合胞病毒的抑制作用[J]. 中国动物传染病学报，2017，25(5)：5-10.

[5] 段琦梅，梁宗锁，杨东风，等. 黄芪、党参乙醇提取物抗菌活性研究[J]. 中成药，2012，34(11)：2220-2222.

[6] 梁羽茜，王如峰，黄松丽，等. 黄芪水煎剂对流感病毒感染Raw264.7细胞的保护作用及机制[J]. 中国药理学通报，2022，38(4)：639-640.

[7] GENG Z K, LI Y Q, CUI Q H, et al. Exploration of the mechanisms of Ge Gen Decoction against influenza A virus infection[J]. Chin J Nat Med, 2019, 17(9): 650-662.

[8] RYU S, COWLING B J. Human influenza epidemiology [J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2021, 11 (12): a038356.

[9] PARK S S, GONZALEZ-JUARBE N, RIEGLER A N, et al. *Streptococcus pneumoniae* binds to host GAPDH on dying lung epithelial cells worsening secondary infection following influenza[J]. Cell Rep, 2021, 35(11): 109267.

[10] GAO G H, LAW F, WONG R N S, et al. A physiologically-based pharmacokinetic model of oseltamivir phosphate and its carboxylate metabolite for rats and humans[J]. ADMET DMPK, 2019, 7(1): 22-43.

[11] ROBINSON K M, MCHUGH K J, MANDALAPU S, et al. Influenza A virus exacerbates *Staphylococcus aureus* pneumonia in mice by attenuating antimicrobial peptide production[J]. J Infect Dis, 2014, 209(6): 865-875.

[12] KUDVA A, SCHELLER E V, ROBINSON K M, et al. Influenza A inhibits Th17-mediated host defense against bacterial pneumonia in mice[J]. J Immunol, 2011, 186 (3): 1666-1674.

（收稿日期：2022-06-06　修回日期：2022-10-10）

（编辑：林　静）