基于多成分定量结合化学计量学评价青黛的质量Δ

孙　全[1,2*]，王立娟[2]，唐　菱[2]，冷　静[2]，傅超美[1#]（1.成都中医药大学药学院，成都　611137；2.重庆市中医院药剂科，重庆　400021）

中图分类号　R917；R284.1　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）08-0941-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.08.09

摘　要　目的　综合评价青黛的质量，为青黛质量控制提供参考。**方法**　采用超高效液相色谱-三重四极杆串联质谱（UPLC-MS/MS）法同时测定不同产地青黛中6个吲哚生物碱（靛蓝、靛玉红、靛红、色胺酮、吲哚、吲哚-3-甲醛）的含量，采用聚类分析、主成分分析、偏最小二乘法-判别分析（PLS-DA）对不同产地的青黛质量进行评价。**结果**　不同产地青黛中靛蓝、靛玉红、靛红、色胺酮、吲哚、吲哚-3-甲醛含量的范围分别为20 320.83～26 585.01、1 327.69～3 102.25、141.69～894.50、2.17～5.27、2.14～5.93、1.69～4.34 μg/g。聚类分析将不同产地的青黛聚为2类，S1、S2、S4、S6、S7、S9、S10号样品聚为Ⅰ类，S3、S5、S8、S11、S12号样品聚为Ⅱ类。用3个主成分对不同产地青黛进行评价，结果显示，Ⅰ类样品得分较高，质量较优，Ⅱ类样品得分较低，质量较差。PLS-DA结果显示，靛蓝、靛玉红、色胺酮、靛红是体现青黛质量差异的主要物质。**结论**　不同产地的青黛质量差异较大，且同一产地不同批次的青黛质量不稳定。本文所建立的青黛质量评价方法稳定可靠，可为青黛的质量控制提供依据。

关键词　青黛；吲哚生物碱；超高效液相色谱-三重四极杆串联质谱；含量测定；化学计量学；质量评价

Quality evaluation of Indigo Naturalis based on multi-component quantification combined with chemometrics

SUN Quan[1,2], WANG Lijuan[2], TANG Ling[2], LENG Jing[2], FU Chaomei[1]（1. College of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China; 2. Dept. of Pharmacy, Chongqing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400021, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To evaluate the quality of Indigo Naturalis, and to provide reference for the quality control of Indigo Naturalis. **METHODS** UPLC-MS/MS method was used to determine the contents of 6 indole alkaloids (indigo, indirubin, isatin, tryptanthrin, indole and indole-3-carboxaldehyde) in Indigo Naturalis from different origins. Cluster analysis, principal component analysis and partial least squares-discriminant analysis (PLS-DA) were used to evaluate the quality of Indigo Naturalis from different origins. **RESULTS** The contents of indigo, indirubin, isatin, tryptanthrin, indole and indole-3-carboxaldehyde in Indigo Naturalis from different origins were 20 320.83-26 585.01, 1 327.69-3 102.25, 141.69-894.50, 2.17-5.27, 2.14-5.93 and 1.69-4.34 μg/g, respectively. The Indigo Naturalis from different areas were clustered into two categories by cluster analysis. Samples S1, S2, S4, S6, S7, S9 and S10 were clustered into category Ⅰ, and samples S3, S5, S8, S11 and S12 were clustered into category Ⅱ. Indigo Naturalis from different origins was evaluated with 3 principal components. The results showed that category Ⅰ sample scored higher and had better quality, while category Ⅱ sample scored lower and had worse quality. PLS-DA showed that indigo, indirubin, tryptanthrin and isatin were the main substances that reflected the quality difference of Indigo Naturalis. **CONCLUSIONS** The quality of Indigo Naturalis from different origins is different, and the quality of Indigo Naturalis of different batches from the same area is not stable. The quality evaluation method of Indigo Naturalis established in this paper is stable and reliable, which can provide a basis for the quality control of Indigo Naturalis.

KEYWORDS　Indigo Naturalis; indole alkaloid; UPLC-MS/MS; content determination; chemometrics; quality evaluation

青黛为爵床科马蓝属植物马蓝 *Baphicacanthus cusia*（Nees）Bremek.、蓼科蓼属植物蓼蓝 *Polygonum tinctorium* Ait.或十字花科菘蓝属植物菘蓝 *Isatis indigotica* Fort.的叶或茎叶经加工制得的干燥粉末、团块或颗粒，其味淡，性寒，具有清热解毒、凉血消斑、泻火定惊的功

Δ **基金项目**　重庆市科研机构绩效激励引导专项项目（No.jxyn2021-1-13，No.cstc2019jxjl130009）

＊**第一作者**　主管中药师。研究方向：中药药理、中药质量控制。E-mail：327435387@qq.com

＃ **通信作者**　教授，博士。研究方向：中药新制剂与新剂型。E-mail：chaomeifu@126.com

效[1]。青黛主产于福建、四川、贵州等地。近年来，青黛在溃疡性结肠炎、牛皮癣等疾病的治疗中取得了良好的临床疗效[2－3]，其化学成分也受到了越来越多的关注。青黛主要含有生物碱、有机酸、萜类、类固醇、核苷等成分[4]。其中，吲哚生物碱是青黛中非常重要的一类活性成分，是青黛在抗肿瘤、促进组织修复、抑菌、抑制炎症反应等方面发挥药理作用的物质基础[5－6]。建立与青黛药理作用相关的活性成分的含量测定方法，可以为青黛质量控制研究提供支撑。

目前，2020年版《中国药典》及相关文献报道均是通过高效液相色谱法测定靛蓝、靛玉红的含量进而对青黛进行质量控制[7－11]。青黛在药理作用方面表现出多成分、多靶点的特点，仅采用靛蓝、靛玉红作为质量控制的指标难以全面反映青黛的质量。建立青黛中多种生物碱的含量测定方法，可以较为全面地对青黛药材的质量进行控制。超高效液相色谱-三重四极杆串联质谱（UPLC-MS/MS）法具有快速、高效和灵敏度高等优点[12]，能有效用于青黛中多种生物碱的同时测定。本文建立了UPLC-MS/MS法同时测定青黛中6种吲哚生物碱，并结合聚类分析、主成分分析、偏最小二乘法-判别分析等化学计量学方法对不同产地的青黛进行质量评价，为提高其质量控制水平提供参考。

1　材料

1.1　主要仪器

本研究所用主要仪器有XA205DU型十万分之一天平[瑞士梅特勒-托利多国际贸易（上海）有限公司]、Nexera X2型超高效液相色谱仪（日本Shimadzu公司）、Triple Quad 4500型三重四极杆串联质谱仪（美国AB SCIEX公司）、AS10200AT型超声波清洗器（天津奥特赛恩斯仪器有限公司）、AXLM型超纯水机（重庆阿修罗科技发展有限公司）等。

1.2　主要药品与试剂

靛红对照品（批号DSTDD018202，纯度≥98%）、色胺酮对照品（批号DST200611-256，纯度≥98%）、靛蓝对照品（批号DSTDD008801，纯度≥98%）均购自成都德思特生物技术有限公司；靛玉红对照品（批号110717-201805，纯度≥99%）购自中国食品药品检定研究院；吲哚对照品（批号H2127379，纯度≥99%）、吲哚-3-甲醛对照品（批号G2021117，纯度≥98%）均购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司。乙腈（色谱纯）购自上海安谱实验科技股份有限公司，甲酸（色谱纯）购自赛默飞世尔科技有限公司。收集5个产地共12批青黛药材，经重庆市中医院药剂科副主任中药师陈玲鉴定为青黛，药材信息见表1。

表1　不同产地青黛样品信息

样品编号	植物来源	产地	批号
S1	马蓝	四川雅安	210707
S2	马蓝	四川江油	201003
S3	马蓝	四川江油	17080075
S4	马蓝	福建仙游	190517
S5	马蓝	福建漳州	20220201
S6	马蓝	福建仙游	20200807
S7	马蓝	贵州独山	20210801
S8	马蓝	福建仙游	20210702
S9	马蓝	四川雅安	220702
S10	马蓝	四川江油	210901
S11	马蓝	福建仙游	20210803
S12	马蓝	福建仙游	20220701

2　方法与结果

2.1　色谱条件和质谱条件

2.1.1　色谱条件　采用Venusil MP C_{18}（100 mm×2.1 mm，3 μm）为色谱柱；采用乙腈（A）和0.1%甲酸溶液（B）为流动相进行梯度洗脱（0～3.0 min，10%A；3.0～18.0 min，10%A→50%A；18.0～21.0 min，50%A→85%A；21.0～22.0 min，85%A；22.0～22.1 min，85%A→10%A；22.1～25.0 min，10%A）；流速为0.30 mL/min；柱温为40 ℃；进样量为5 μL。

2.1.2　质谱条件　采用电喷雾离子源正离子模式进行扫描；检测方式为多重反应监测；气帘气为30 L/min；GS1雾化气为50 L/min，GS2辅助加热气为50 L/min；CAD碰撞气为Medium；辅助加热气温度为500 ℃；喷雾电压为5 500 V。6个成分的质谱条件见表2，对照品及样品的多反应监测（multi-reaction monitoring，MRM）色谱图见图1。

表2　青黛中6个成分的质谱参数

成分	t_R/min	母离子 m/z	子离子 m/z	解簇电压/V	碰撞能量/V
靛蓝	15.98	262.9	219.0	91	33
靛玉红	17.39	262.9	190.1	91	48
靛红	4.81	148.0	102.1	80	24
色胺酮	14.07	248.9	130.2	80	38
吲哚	7.55	117.9	91.2	103	28
吲哚-3-甲醛	7.55	145.9	118.1	80	18

2.2　溶液的制备

2.2.1　混合对照品溶液　取靛蓝、靛玉红、靛红、色胺酮、吲哚、吲哚-3-甲醛对照品适量，精密称定，加入2%水合氯醛的三氯甲烷溶液（取硅胶干燥器中放置24 h的水合氯醛，称取2.0 g，加三氯甲烷至100 mL，放置，出现浑浊，以无水硫酸钠脱水，滤过，即得[7]），分别制备上述成分质量浓度为62.6、59.6、60.2、57.8、28.1、26.3 μg/mL的对照品储备液。分别精密量取各对照品储备液适量，用2%水合氯醛的三氯甲烷溶液配制质量浓度为9 390.00、894.00、451.50、28.90、28.10、13.15 ng/mL的混合对照品溶液。

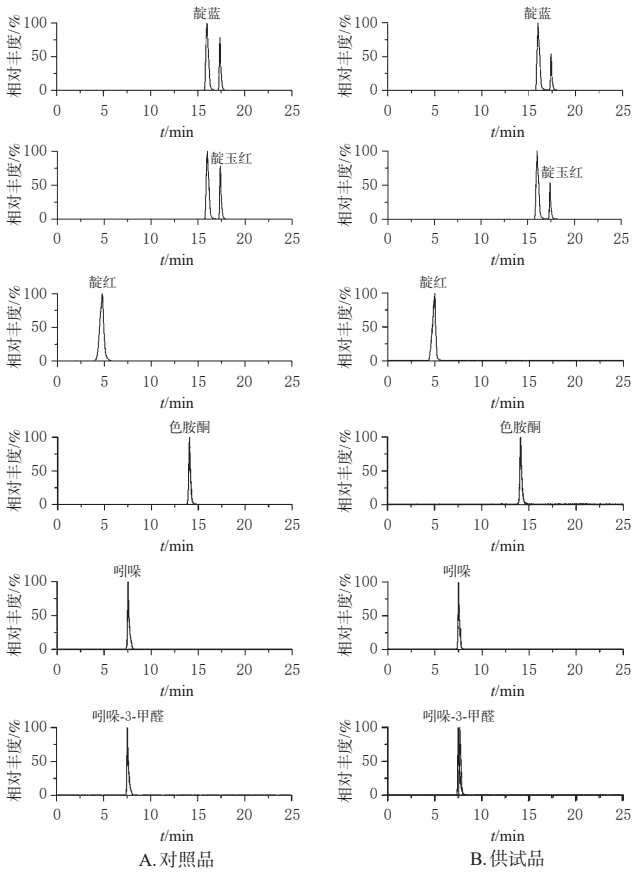


图1　6个成分对照品（A）和青黛供试品（B）的MRM色谱图

2.2.2　供试品溶液　取青黛样品约20 mg，精密称定，置于具塞锥形瓶中，加入2%水合氯醛的三氯甲烷溶液100 mL，称定质量。超声（功率300 W，频率25 kHz）提取90 min，取出，放冷，用2%水合氯醛的三氯甲烷溶液补足减失的质量，摇匀，取上清液，用0.22 μm的微孔滤膜过滤，即得供试品溶液。

2.3　方法学考察

2.3.1　线性关系、检测限和定量限考察　取“2.2.1”项下的混合对照品溶液，用2%水合氯醛的三氯甲烷溶液逐级稀释为系列浓度的混合对照品溶液，按“2.1”项下条件分析。以各成分的质量浓度为横坐标（X），定量离子的峰面积为纵坐标（Y）绘制标准曲线。结果显示，各成分的质量浓度与其峰面积有良好的线性关系。用2%水合氯醛的三氯甲烷溶液稀释混合对照品溶液一定倍数后，进行测定。以信噪比3∶1和10∶1时对应的最低质量浓度分别确定各成分的检测限、定量限，结果见表3。

2.3.2　精密度试验　取“2.2.1”项下的混合对照品溶液，稀释一定倍数以后，按“2.1”项下条件连续进样6次进行分析，记录峰面积，计算RSD。结果显示，靛蓝、靛玉红、靛红、色胺酮、吲哚、吲哚-3-甲醛峰面积的RSD分别为1.87%、1.34%、3.83%、1.08%、3.27%、3.10%（n=6），表明仪器的精密度良好。

表3　青黛中6个成分的回归方程、线性范围、检测限及定量限的结果

成分	回归方程	线性范围/(ng/mL)	r	检测限/(ng/mL)	定量限/(ng/mL)
靛蓝	Y=5 261.32X+2 536 057.47	146.70～9 390.00	0.998 6	2.115	6.346
靛玉红	Y=8 173.21X+111 339.66	13.97～894.00	0.999 5	1.238	3.715
靛红	Y=5 106.63X+32 021.72	7.06～451.50	0.999 1	0.468	1.403
色胺酮	Y=405 869.68X+75 701.15	0.45～28.90	0.999 8	0.072	0.217
吲哚	Y=23 139.58X+1 189.31	0.44～28.10	0.999 9	0.079	0.236
吲哚-3-甲醛	Y=41 272.07X+7 936.38	0.21～13.15	0.999 6	0.033	0.100

2.3.3　重复性试验　按照“2.2.2”项下方法制备S2青黛样品供试品溶液6份，按照“2.1”项下条件进样分析，计算各成分的含量。结果显示，靛蓝、靛玉红、靛红、色胺酮、吲哚、吲哚-3-甲醛的平均含量分别为25 475.01、2 512.91、343.12、3.42、4.19、3.04 μg/g（n=6），含量的RSD分别1.92%、2.20%、2.17%、1.68%、3.81%、3.91%（n=6），表明方法的重复性良好。

2.3.4　稳定性试验　取同一供试品溶液，分别于0、4、8、12、24 h时按照“2.1”项下条件进样分析，记录峰面积，计算RSD。结果显示，靛蓝、靛玉红、靛红、色胺酮、吲哚、吲哚-3-甲醛峰面积的RSD分别为2.03%、1.19%、2.93%、0.82%、3.41%、3.24%（n=5），表明供试品溶液在24 h内稳定性良好。

2.3.5　加样回收率试验　取S2青黛样品的粉末6份，每份10 mg，精密称定。分别精密加入6个吲哚生物碱对照品储备液适量。按照“2.2.2”项下方法制备供试品溶液，按照“2.1”项下条件进样分析，记录峰面积，计算各成分的加样回收率及RSD。结果显示，靛蓝、靛玉红、靛红、色胺酮、吲哚、吲哚-3-甲醛的平均加样回收率分别为96.81%、95.03%、94.48%、90.49%、90.71%、92.30%（n=6），RSD分别为2.00%、1.20%、3.15%、3.20%、4.02%、3.09%（n=6），表明方法准确度良好。

2.4　样品测定

称取不同产地的青黛20 mg，精密称定。按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液，按“2.1”项下条件进样分析。计算靛蓝、靛玉红、靛红、色胺酮、吲哚、吲哚-3-甲醛的含量。每批样品平行测定3次，取平均值，结果见表4。

2.5　化学计量法评价青黛的质量

2.5.1　聚类分析　采用SPSS 21.0软件，以6个成分的含量为变量进行聚类分析，结果见图2。从图2可知，当平方欧氏距离为10时，12批青黛药材可以聚为2类，S1、S2、S4、S6、S7、S9、S10号样品聚为Ⅰ类，S3、S5、S8、S11、S12号样品聚为Ⅱ类。在Ⅰ类样品中，S1、S2、S9、S10号样品产自四川，S4、S6号样品产自福建，S7号样品产自贵州；Ⅱ类样品中，S3号样品产自四川，S5、S8、S11、S12号样品产自福建。

表4　不同产地青黛中6个成分的含量测定结果（n=3，μg/g）

编号	靛蓝	靛玉红	靛红	色胺酮	吲哚	吲哚-3-甲醛
S1	24 525.05	1 563.11	363.73	2.39	2.99	1.79
S2	25 475.31	2 512.90	343.12	3.36	4.19	3.69
S3	20 851.29	1 514.37	141.69	2.17	4.48	4.34
S4	24 010.06	3 102.25	243.94	2.27	5.83	3.00
S5	20 320.83	1 327.69	285.75	5.27	5.73	3.59
S6	25 183.28	1 824.40	456.27	2.58	5.93	3.39
S7	25 785.83	2 260.82	338.46	4.95	4.62	3.69
S8	21 907.40	1 808.93	894.50	4.95	2.14	1.97
S9	24 106.24	1 624.31	383.13	2.55	3.17	1.69
S10	26 585.01	2 588.96	331.15	3.79	3.98	3.82
S11	22 398.74	1 750.11	778.19	4.52	2.58	2.29
S12	20 713.98	1 833.00	623.78	4.11	2.44	2.65

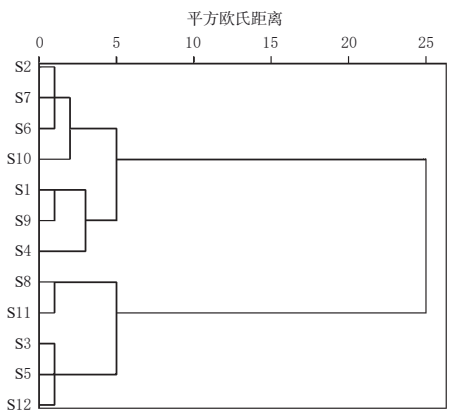


图2　不同产地青黛聚类分析树状图

2.5.2　主成分分析　采用SPSS 21.0软件对12批青黛药材6个成分进行主成分分析，对6个成分含量测定数据进行标准化处理以后，计算初始特征值，累计方差贡献及主成分综合得分，前3个主成分累计贡献率为85.225%，可以解释大部分信息。主成分1中符号为正且特征向量载荷较高的为吲哚、吲哚3-甲醛、靛蓝、靛玉红；主成分2中符号为正且特征向量载荷较高的为靛蓝、靛玉红、靛红；主成分3中符号为正且特征向量载荷较高的为色胺酮与靛玉红。用3个主成分的综合得分作为评价指标对不同产地的青黛药材进行综合评价，Ⅰ类样品得分较高，质量较优，Ⅱ类样品得分较低，质量较差，结果见表5。

表5　不同产地青黛各主成分得分、综合得分及排名

样品编号	主成分1得分	主成分2得分	主成分3得分	主成分综合得分	排名
S1	−0.62	0.78	−1.68	−0.48	7
S2	1.30	0.71	0.53	0.99	3
S3	1.17	−1.97	−1.19	−0.13	6
S4	2.23	0.91	−0.17	1.39	1
S5	−0.03	−2.63	0.69	−0.56	9
S6	1.23	−0.04	−0.37	0.57	5
S7	0.96	0.18	1.47	0.86	4
S8	−2.93	0.46	0.75	−1.29	12
S9	−0.71	0.71	−1.56	−0.51	8
S10	1.41	1.00	0.96	1.21	2
S11	−2.20	0.26	0.46	−1.01	10
S12	−1.81	−0.36	0.10	−1.04	11

2.5.3　偏最小二乘法-判别分析　将各样品6种成分含量测定数据导入SIMCA14.1软件进行偏最小二乘法-判别分析，进一步比较不同产地青黛的质量，寻找差异性成分，结果见图3。由图3可知，S1、S2、S4、S6、S7、S9、S10号样品分为Ⅰ类，S3、S5、S8、S11、S12号样品分为Ⅱ类，与聚类分析结果一致。根据变量重要性投影（variable importance in the projection，VIP）值＞1的原则筛选不同产地青黛的差异成分，靛蓝、靛玉红、色胺酮、靛红的VIP值大于1（VIP值分别为1.005 6、1.003 0、1.002 9、1.001 7），说明这4个成分是造成2类样品质量差异的主要物质。吲哚、吲哚-3-甲醛的VIP值大于0.95（VIP值分别为0.987 6、0.982 1），这2个成分对分类结果也有一定影响。结果见图4。

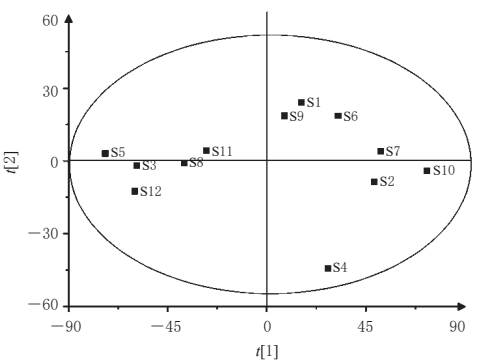


图3　12批青黛样品基于6个成分的偏最小二乘法-判别分析图

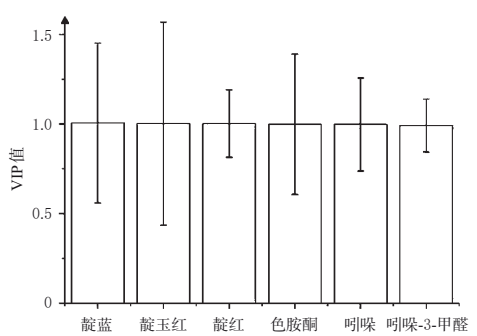


图4　6个成分的偏最小二乘法-判别分析VIP得分图

3　讨论

在供试品溶液制备的过程中，本研究考察了甲醇、乙酸乙酯、*N*-*N*二甲基甲酰胺、三氯甲烷及2%水合氯醛的三氯甲烷溶液作为提取溶剂对提取率的影响。结果表明，在其他提取条件一致的情况下，选择2%水合氯醛的三氯甲烷溶液作为提取溶剂，提取率最高。水合氯醛是一种优良的透化剂，可迅速透入组织，溶解淀粉、树脂、蛋白质等细胞内容物，从而提高三氯甲烷对吲哚生物碱的提取率。在确定提取溶剂的情况下，本研究还考察了不同的提取时间（60、90、120 min）对测定结果的影响。结果表明，提取时间为90 min的时候，提取率最高，故选择90 min为提取时间。

在色谱条件优化的过程中，本实验考察了甲酸溶液-甲醇及甲酸溶液-乙腈作为流动相系统。结果表明，选择甲酸溶液-乙腈作为流动相时，靛蓝、靛玉红、靛红、色胺酮、吲哚、吲哚-3-甲醛的峰形及分离度较好。由于所测化合物中靛蓝与靛玉红为同分异构体，其分子离子峰和碎片离子峰完全一致，通过进一步优化流动相的比例，使二者达到了基线分离。在质谱条件优化的过程中，由于靛蓝、靛玉红等6个吲哚生物碱的分子结构中碳碳双键和碳氮单键具有较强的质子亲和力，更倾向于形成正离子，因此采用正离子模式扫描。结果表明，靛蓝、靛玉红、靛红、色胺酮、吲哚、吲哚-3-甲醛在正离子模式下响应较好。通过优化各个成分的解簇电压及碰撞能量，选择响应值最高的参数确定各个成分的质谱参数。

通过对不同产地及批次青黛的质量进行评价，发现不同产地的青黛质量有较大差异，同时，相同产地中不同批次的青黛质量也不稳定。聚类分析将12批青黛药材聚为2类，S1、S2、S4、S6、S7、S9、S10号样品聚为Ⅰ类，样品产自四川、福建、贵州；S3、S5、S8、S11、S12号样品聚为Ⅱ类，样品产自四川、福建。主成分分析结果显示，Ⅰ类样品得分较高，质量较优，Ⅱ类样品得分较低，质量较差。青黛的原料植物在不同产地由于生长环境、栽培方式的不同，其内在质量的差异是造成青黛质量差异的一个因素。此外，《中国药典》以及各地方炮制规范还未对青黛炮制加工过程的主要工艺参数进行规范控制，炮制加工工艺的不同也是造成青黛质量差异的另一因素[13]，提示可通过药材的规范化种植以及炮制工艺的规范化研究提高青黛质量的均一性和稳定性。偏最小二乘法-判别分析结果显示，靛蓝、靛玉红、色胺酮、靛红是造成样品质量差异的主要物质，提示后续可多关注这4个成分，建立质量控制体系，以提高药材质量的一致性。

综上所述，不同产地的青黛质量差异较大，且同一产地不同批次的青黛质量不稳定。本文所建立的青黛质量评价方法稳定可靠，可为青黛的质量控制提供依据。

参考文献

[1] 南京中医药大学. 中药大辞典[M]. 2版. 上海：上海科学技术出版社，2006：1726.

[2] NAGANUMA M，SUGIMOTO S，MITSUYAMA K，et al. Efficacy of indigo naturalis in a multicenter randomized controlled trial of patients with ulcerative colitis [J]. Gastroenterology，2018，154(4)：935-947.

[3] LIN Y K，SEE L C，HUANG Y H，et al. Comparison of indirubin concentrations in indigo naturalis ointment for psoriasis treatment：a randomized，double-blind，dosage-controlled trial[J]. Br J Dermatol，2018，178(1)：124-131.

[4] SUN Q，LENG J，TANG L，et al. A comprehensive review of the chemistry，pharmacokinetics，pharmacology，clinical applications，adverse events，and quality control of indigo naturalis[J]. Front Pharmacol，2021，12：664022.

[5] MOHAN L，RAGHAV D，ASHRAF S M，et al. Indirubin，a bis-indole alkaloid binds to tubulin and exhibits antimitotic activity against HeLa cells in synergism with vinblastine[J]. Biomedecine Pharmacother，2018，105：506-517.

[6] SHANKAR G M，ALEX V V，NISTHUL A A，et al. Preclinical evidences for the efficacy of tryptanthrin as a potent suppressor of skin cancer[J]. Cell Prolif，2020，53(1)：e12710.

[7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：一部[S]. 2020年版. 北京：中国医药科技出版社，2020：208.

[8] 姚志昂，郭力，周娟，等. 三十八批青黛的对比研究[J]. 成都中医药大学学报，2011，34(2)：86-88.

[9] 谢友良，何百寅，李远彬，等. 青黛药材中的靛蓝和靛玉红含量的同时测定[J]. 中药新药与临床药理，2011，22(4)：452-455.

[10] 裴玉，黄芝娟，霍志鹏，等. 多波长HPLC法同时测定青黛药材中靛蓝和靛玉红的含量[J]. 天津药学，2017，29(2)：14-18.

[11] 高思雨，白彩虹，王晓波，等. 青黛的质量标准研究[J]. 中国医药指南，2020，18(12)：35-36.

[12] 张强，张纯刚，郭勇，等. UPLC-MS/MS法同时测定藿香正气软胶囊中10种成分的含量[J]. 中国药房，2022，33(3)：287-292.

[13] 石岩，魏锋，马双成. 关于青黛来源、制法及质量问题的探讨[J]. 中国中药杂志，2019，44(3)：608-613.

（收稿日期：2022-08-29　修回日期：2022-12-18）

（编辑：曾海蓉）