齿痛消炎灵颗粒中5种成分在大鼠体内的药动学研究Δ

张子建[1*]，张婉婉[2]，张洁茹[2]，王伟然[2]，张炜曼[2]，王春英[2,3#]（1.河北省中医院口腔科，石家庄 050011；2.河北医科大学药学院药物分析教研室，石家庄 050017；3.新疆科技学院医学院，新疆 库尔勒 841000）

中图分类号 R969.1　　**文献标志码** A　　**文章编号** 1001-0408(2023)15-1815-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.15.05

摘　要　目的 研究齿痛消炎灵颗粒中芍药苷、橙皮苷、柚皮素、芒柄花素和甘草次酸5种成分在大鼠体内的药动学。**方法** 取6只雄性SD大鼠，禁食不禁水12 h后一次性灌胃齿痛消炎灵颗粒（5.0 g/kg），分别于给药后的不同时间点经眼内眦取血。血浆样品经乙腈沉淀蛋白预处理后（磺胺甲噁唑为内标），采用液相色谱-串联质谱（LC-MS/MS）法检测血浆中5种成分的浓度；采用DAS 3.0软件，计算各成分的药动学参数。**结果** 大鼠灌胃齿痛消炎灵颗粒后，5种成分中芒柄花素的t_{max}、$t_{1/2}$均最短（分别为0.25、0.39 h）；柚皮素和甘草次酸的t_{max}较短，但$t_{1/2}$较长，且柚皮素的药-时曲线出现了双峰现象；与其他3个成分相比，芍药苷和橙皮苷的c_{max}、AUC与体外成分含量高低不成正比。**结论** 齿痛消炎灵颗粒中芒柄花素、柚皮素、甘草次酸均在大鼠体内迅速吸收，芍药苷、橙皮苷均吸收较慢。

关键词 齿痛消炎灵颗粒；大鼠；药动学；液相色谱-串联质谱

Pharmacokinetic study of five ingredients from Chitong xiaoyanling granules in rats

ZHANG Zijian[1], ZHANG Wanwan[2], ZHANG Jieru[2], WANG Weiran[2], ZHANG Weiman[2], WANG Chunying[2, 3]（1. Dept. of Stomatology, Hebei Provincial TCM Hospital, Shijiazhuang 050011, China; 2. Dept. of Pharmaceutical Analysis, School of Pharmacy, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China; 3. Medical College, Xinjiang University of Science & Technology, Xinjiang Kuerle 841000, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To study the pharmacokinetics of paeoniflorin, hesperidin, naringenin, formononetin and enoxolone from Chitong xiaoyanling granules in rats. **METHODS** Six male SD rats fasted but not deprived of water for 12 h were given Chitong xiaoyanling granules (5.0 g/kg) intragastrically at one time. Blood was collected from inner canthus of rats at different time points after administration. Plasma samples were pretreated with acetonitrile precipitated protein (sulfamethoxazole as internal standard), and the concentrations of 5 ingredients in plasma were determined by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). The pharmacokinetic parameters of each ingredient were calculated using DAS 3.0 software. **RESULTS** After intragastric administration of Chitong xiaoyanling granules, t_{max} and $t_{1/2}$ of formononetin were the shortest among 5 ingredients (0.25 h and 0.39 h, respectively). For naringenin and enoxolone, the t_{max} was shorter, but $t_{1/2}$ was longer, and there was an obvious double-peak phenomenon in the drug-time curve of naringenin. Compared with the other three components, c_{max} and AUC of paeoniflorin and hesperidin were not directly proportional to the content of *in vitro* components. **CONCLUSIONS** Formononetin, naringin and enoxolone in Chitong xiaoyanling granules were absorbed rapidly in rats, while paeoniflorin and hesperidin were absorbed slowly.

KEYWORDS Chitong xiaoyanling granules; rat; pharmacokinetics; LC-MS/MS

齿痛消炎灵颗粒是由10味中药（石膏、荆芥、防风、青皮、牡丹皮、地黄、青黛、细辛、白芷及甘草）组成的复方制剂，收载于《中国药典》，具有解热、镇痛、消炎的作用，主要用于治疗风热上攻引起的牙龈肿痛、牙周炎、牙髓炎、口干、口臭、便秘以及发热头痛等病症[1－3]。目前对该制剂的研究多集中于其质量标准的完善和临床疗效的观察上[4－6]，而缺少其药动学方面的相关研究。基于此，本研究采用专属性好、灵敏度高的液相色谱-串联质谱（liquid chromatography-tandem mass spectrometry，LC-MS/MS）法，同时测定大鼠给予齿痛消炎灵颗粒后血浆中具有明显抗炎活性的芍药苷、橙皮苷、柚皮素、芒柄

Δ **基金项目** 河北省自然科学基金资助项目（No.H2020206404）；河北省中医药管理局科研计划项目（No.2020162）

＊ **第一作者** 副主任医师。研究方向：口腔医学。电话：0311-69095238。E-mail：zjzh3@163.com

＃ **通信作者** 教授，博士。研究方向：中药质量控制和体内过程。电话：0311-86266419。E-mail：wangcy730301@163.com

花素和甘草次酸[7－11]的浓度，并利用DAS 3.0软件分析上述成分的主要药动学参数，以期为该制剂的体内代谢过程研究及活性代谢物的寻找提供参考。

1 材料

1.1 主要仪器

1200型高效液相色谱仪购自美国Agilent公司；3200 QTRAP™型串联型三重四极杆线性离子阱质谱仪（配备有Analyst 1.6.2数据采集、分析软件）购自美国AB SCIEX公司；BP21ID型分析天平购自北京赛多利斯仪器有限公司；KQ5200E型超声波清洗器购自昆山市超声仪器有限公司；LG16-B型高速离心机购自北京雷勃尔离心机有限公司；MTN-2800D型氮吹仪购自天津奥特赛恩斯仪器有限公司。

1.2 主要药品与试剂

齿痛消炎灵颗粒（批号20171002，规格20 g/袋）购自河南辅仁堂制药有限公司，经测定[4]，其中芍药苷、橙皮苷、柚皮素、芒柄花素、甘草次酸的含量分别为86.42、1 607.35、8.69、9.74、8.71 μg/g。柚皮素对照品（批号PS010355）购自成都普思生物科技股份有限公司；芒柄花素对照品（批号ZL20100605MBS）购自南京泽朗医药科技有限公司；芍药苷、橙皮苷、甘草次酸对照品（批号分别为wkq16062205、wkq17021408、wkq16070701）均购自四川省维克奇生物科技有限公司；磺胺甲噁唑对照品（内标，批号S861458）购自上海麦克林生化科技有限公司；上述对照品纯度均大于98%。甲醇和乙腈为色谱纯，其他试剂为分析纯，水为超纯水。

1.3 实验动物

本研究所用动物为健康雄性SD大鼠，共6只，体重为（250±20）g，由河北医科大学实验动物中心提供，动物生产许可证号为SCXK（冀）2019-1-003。本研究通过河北医科大学动物伦理委员会的伦理审查（批准号为DW2019003）。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱为COSMOSIL C_{18}（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相为乙腈（A）-水（含0.05%甲酸，B），梯度洗脱（0～5 min，20%A→60%A；5～12 min，60%A→95%A；12～15 min，95%A；15～15.1 min，95%A→20%A），进样前初始比例流动相预平衡10 min；柱温为40 ℃；流速为0.8 mL/min；自动进样器温度为4 ℃；进样量为10 μL。

2.2 质谱条件

采用电喷雾离子源（ESI）的负离子化方式，源喷射电压为－4 500 V，离子源温度为650 ℃，气帘气压力为30 psi，雾化气压力为60 psi，辅助气压力为65 psi，采用多反应监测（multiple reaction monitoring，MRM）模式扫描。各化合物的反应离子对分别为芍药苷质荷比（*m/z*）525.2→449.1、橙皮苷*m/z* 609.7→301.1、柚皮素*m/z* 271.1→150.9、芒柄花素*m/z* 267.0→251.9；甘草次酸*m/z* 471.5→149.3、磺胺甲噁唑*m/z* 252.0→155.9，去簇电压分别为－21、－74、－62、－42、－85、－30 V，碰撞电压分别为－25、－36、－35、－28、－61、－20 eV。各化合物的二级质谱图见图1。

2.3 溶液的制备

2.3.1 贮备液及混合标准溶液的配制

分别精密称取芍药苷、橙皮苷、柚皮素、芒柄花素和甘草次酸对照品11.20、10.60、10.84、12.30、10.55 mg至不同10 mL容量瓶中，加甲醇溶解并稀释至刻度，制成各成分质量浓度分别为1.12、1.06、1.08、1.23、1.06 mg/mL

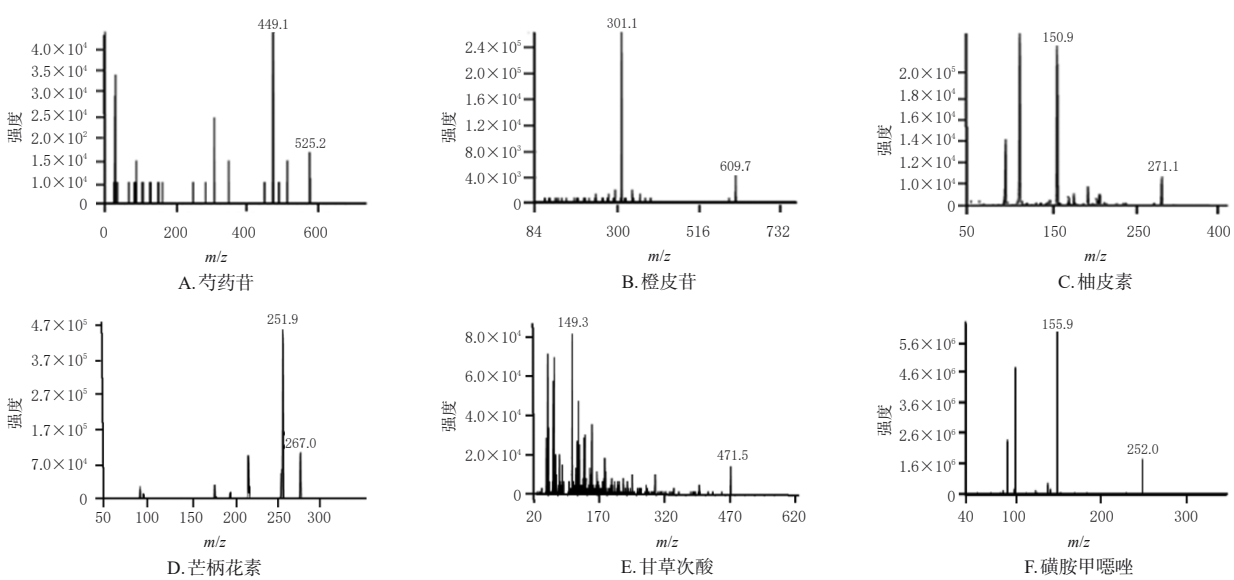


图1 芍药苷、橙皮苷、柚皮素、芒柄花素、甘草次酸和磺胺甲噁唑的二级质谱图

的贮备液。分别精密量取0.1 mL上述各成分贮备液置于同一10 mL容量瓶中，用甲醇稀释至刻度，配制成混合标准溶液贮备液，然后用倍比稀释法制成系列浓度的混合标准溶液。

2.3.2 内标溶液的配制

精密称取内标磺胺甲噁唑适量，加甲醇溶解制成质量浓度为0.10 mg/mL的贮备液，临用前用甲醇稀释成质量浓度为1.0 μg/mL的内标溶液。

2.4 血浆样品预处理

取血浆样品100 μL，加入内标溶液10 μL，再加入乙腈300 μL，涡旋1 min使蛋白充分沉淀后以12 000 r/min离心10 min，定量吸取上清液250 μL至另一干净试管中，在氮气流下吹干后加入50 μL甲醇复溶，再以12 000 r/min离心10 min，取上清液进行分析。

2.5 方法学验证

2.5.1 专属性考察

取6只大鼠，分别采集空白血浆，进行等量混合后制成混合空白血浆。取上述混合空白血浆按“2.4”项下方法进行样品处理（内标溶液用甲醇替代）后进样测定，得空白血浆样品色谱图2A；取上述混合空白血浆加入各待测成分混合标准溶液，制备得到质量浓度为定量下限的标准血浆样品，按照上述方法处理后进样测定，得到色谱图2B；取大鼠灌胃给予齿痛消炎灵颗粒后4 h的血浆样品，按照上述方法处理后进样测定，得到色谱图2C。结果显示，芍药苷、橙皮苷、柚皮素、芒柄花素、甘草次酸、磺胺甲噁唑的保留时间分别为4.64、6.43、14.20、9.73、13.89、7.50 min，且血浆中的内源性化学物质对各待测物测定没有影响。

2.5.2 标准曲线与定量下限

取各待测成分系列浓度的混合标准溶液各20 μL，用氮气流吹干，然后依次加入大鼠空白血浆100 μL，并进行涡旋混合，获得系列浓度的标准血浆样品。每个浓度点均采取双样本分析以减少测定误差，具体按照“2.4”项下方法进行样品处理后进样测定。以信噪比10∶1时标准血浆样品的最低浓度作为定量下限。以标准血浆样品中各待测物的质量浓度为横坐标（X），待测成分与内标的峰面积比值为纵坐标（Y），采用加权后的最小二乘法进行线性回归，结果见表1。

2.5.3 准确度与精密度考察

按“2.5.2”项下方法制备定量下限及低、中、高3个质量浓度（芍药苷为1.12、3.36、56.00、84.00 ng/mL；橙皮苷为2.12、6.36、212.00、318.00 ng/mL；柚皮素为0.36、1.08、180.60、270.98 ng/mL；芒柄花素为1.23、3.69、61.50、92.25 ng/mL；甘草次酸为1.06、3.16、105.50、158.25 ng/mL）的质控（QC）血浆样品，每个质量浓度各6份，依法测定并分别计算各待测成分与内标的峰面积比值，并代入其当日随行的标准曲线，获得QC样品的测定质量浓度。根据各QC样品的理论质量浓度与实测质量浓度计算该方法的日内精密度[以相对标准偏差（RSD）表示]和准确度[以相对误差（RE）表示]。经过3 d的重复操作，计算各待测成分的日间RSD和RE。结果见表2。由表2可知，5种待测成分的日内、日间RSD均低于15.0%，RE为−8.40%～8.94%，符合2020年版《中国药典》（四部）对生物样品分析的要求。

2.5.4 基质效应与提取回收率考察

分别取6只大鼠的空白血浆各3份，每份100 μL，向上述每份空白血浆中依次加入甲醇10 μL、乙腈300 μL，然后按“2.4”项下方法进行操作，直至氮气流吹干；向同一只大鼠的3份样品中分别加入低、中、高质量浓度的混合标准溶液20 μL和内标溶液10 μL，再次以氮气流吹干后，加入80%甲醇50 μL，涡旋复溶后依法进行分析，计算各待测成分与内标的峰面积比值（A）。另取100 μL水代替空白血浆按上述方法依法分析，得各待测成分与内标的峰面积比值（B）。另取各大鼠的空白血浆3份，按“2.5.2”项下方法制备低、中、高质量浓度的QC样品，按“2.4”项下方法操作，计算各待测成分与内标的峰面积比值（C）。以A/B计算得经内标归一化基质因子，以C/A计算得提取回收率。结果显示，5种待测成分在不同大鼠空白血浆中的经内标归一化基质因子在（71.57±7.39）%～（100.92±0.28）%，RSD≤13.36%（n=6），说明基质效应对测定结果没有影响；5种待测成分在低、中、高质量浓度下的平均提取回收率在（72.75±5.48）%～（93.54±0.48）%，RSD≤14.74%（n=6），符合2020年版《中国药典》（四部）对生物样品分析的要求。结果见表3。

2.5.5 残留效应考察

将空白血浆与特定浓度的各待测成分混合，制备浓度高达定量上限的标准血浆样品，按2020年版《中国药典》（四部）“9012生物样品定量分析方法验证指导原则”项下方法进行残留验证。结果显示，空白血浆样品色谱图上没有出现任何与待测成分相关的色谱峰，说明未产生残留效应。

2.5.6 稳定性考察

按“2.5.2”方法制备低、中、高质量浓度的QC样品，分别考察其经过3次反复冻融（−80 ℃～20 ℃）、在−80 ℃贮存15 d和室温贮存4 h等不同贮藏条件下放置后的稳定性；将QC样品按“2.4”项下方法处理后，在自动进样器中放置12 h，考察样品处理后的稳定性。结果显示，低、中、高质量浓度的QC样品在上述条件下稳定性良好，RE均在±15%以内。

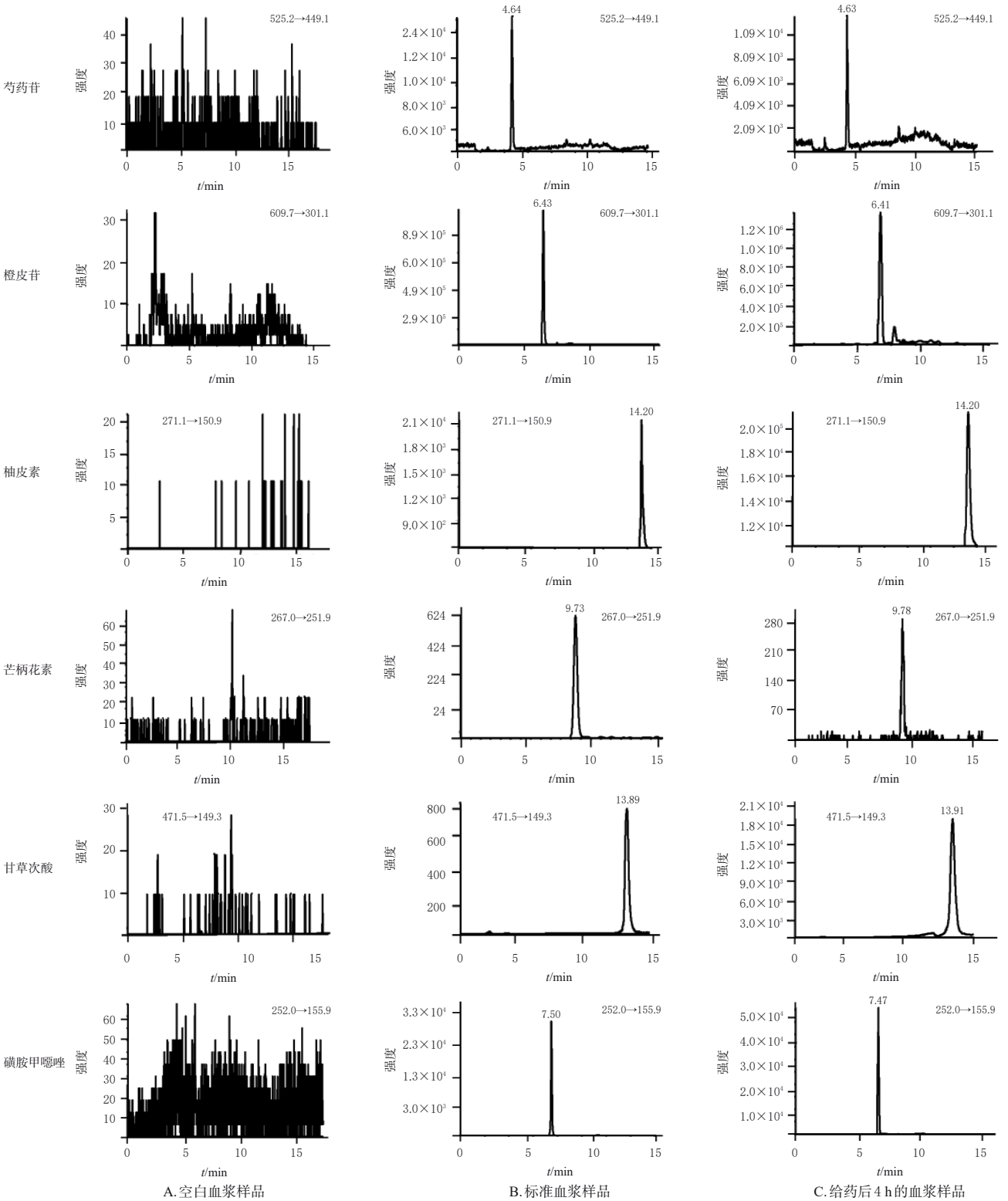


图2　大鼠血浆中5种成分和内标的典型提取离子流色谱图

表1　5种成分的线性范围及定量下限

成分	回归方程	R^2	线性范围/(ng/mL)	定量下限/(ng/mL)
芍药苷	$Y=3.2\times10^{-4}X-4.8\times10^{-4}$	0.995 0	1.12～112.00	1.12
橙皮苷	$Y=1.1\times10^{-4}X+6.2\times10^{-4}$	0.998 8	2.12～424.00	2.12
柚皮素	$Y=1.73\times10^{-3}X+1.0\times10^{-4}$	0.993 0	0.36～361.30	0.36
芒柄花素	$Y=5.6\times10^{-4}X+8.2\times10^{-4}$	0.997 0	1.23～123.00	1.23
甘草次酸	$Y=1.1\times10^{-4}X+5.1\times10^{-4}$	0.996 8	1.06～211.00	1.06

2.6　药动学研究

取6只雄性SD大鼠，实验开始前需禁食12 h，但可自由饮水。将齿痛消炎灵颗粒溶解于适量水中，制成一定浓度的灌胃液，并按5.0 g/kg的剂量（剂量根据临床等效剂量换算而得）给予大鼠。分别于给药后的不同时间点（0、0.08、0.3、0.75、1、2、3、4、6、8、10、12、24 h）依次从

表2　日内、日间精密度和准确度考察结果

成分	理论质量浓度/(ng/mL)	日内(n=6)			日间(n=18)		
		实测质量浓度($\bar{x}\pm s$)/(ng/mL)	精密度 RSD/%	准确度 RE/%	实测质量浓度($\bar{x}\pm s$)/(ng/mL)	精密度 RSD/%	准确度 RE/%
芍药苷	1.12	1.20±0.14	11.83	7.14	1.19±0.05	4.60	6.25
	3.36	3.27±0.19	5.68	−2.68	3.26±0.25	7.64	−2.98
	56.00	54.89±1.78	3.25	−1.98	53.89±3.70	6.87	−3.77
	84.00	85.65±3.37	3.93	1.96	86.65±4.20	4.85	3.15
橙皮苷	2.12	2.15±0.28	13.14	1.42	2.16±0.31	14.22	1.89
	6.36	6.85±0.58	8.51	7.70	6.65±0.46	6.98	4.56
	212.00	215.22±4.54	2.11	1.52	214.22±2.98	1.39	1.05
	318.00	315.74±4.26	1.35	−0.71	309.74±2.69	0.87	−2.60
柚皮素	0.36	0.37±0.05	14.55	2.78	0.37±0.05	14.57	2.78
	1.08	1.05±0.12	11.36	−2.78	1.04±0.10	10.06	−3.70
	180.60	181.30±11.29	6.23	0.39	185.30±10.53	5.68	2.60
	270.98	276.20±9.28	3.36	1.93	280.20±6.98	2.49	3.40
芒柄花素	1.23	1.34±0.08	6.31	8.94	1.32±0.11	8.25	7.32
	3.69	3.58±0.20	5.59	−2.98	3.38±0.16	4.87	−8.40
	61.50	62.10±0.71	1.14	0.98	63.10±0.55	0.87	2.60
	92.25	95.28±0.91	0.96	3.28	95.28±1.20	1.26	3.28
甘草次酸	1.06	1.14±0.15	12.76	7.55	1.09±0.07	6.49	2.83
	3.16	3.25±0.34	10.54	2.82	3.29±0.23	6.89	4.11
	105.50	106.77±9.25	8.66	1.20	107.56±7.05	6.55	1.95
	158.25	158.63±4.98	3.14	0.24	159.63±7.28	4.56	0.87

表3　提取回收率和基质效应(n=6)

成分	理论质量浓度/(ng/mL)	提取回收率		基质因子	
		均值($\bar{x}\pm s$)/%	RSD/%	均值($\bar{x}\pm s$)/%	RSD/%
芍药苷	1.12	88.05±3.23	3.67	88.39±3.46	3.92
	11.20	77.44±1.10	1.42	84.06±5.67	6.75
	112.00	80.21±7.67	9.56	100.92±0.28	0.28
橙皮苷	2.12	73.54±9.52	12.95	89.19±4.80	5.38
	21.20	72.76±1.70	2.33	84.29±0.56	0.66
	424.00	80.47±2.82	3.50	99.36±0.74	0.74
柚皮素	0.36	83.55±12.32	14.74	96.74±12.50	12.92
	36.13	92.47±6.24	6.75	71.57±7.39	10.32
	361.30	93.53±9.16	9.79	84.23±0.06	0.07
芒柄花素	1.23	72.75±5.48	7.53	74.63±9.97	13.36
	12.3	88.12±1.63	1.85	76.06±0.04	0.05
	123.00	82.04±3.89	4.74	83.42±6.25	7.49
甘草次酸	1.06	87.78±9.30	10.60	99.94±4.87	4.87
	10.60	93.20±5.58	5.99	99.25±3.03	3.05
	211.00	93.54±0.48	0.51	93.55±0.21	0.22

眼内眦取血约0.5 mL，置于预先肝素化的试管中，以3 000 r/min离心5 min，取上层血浆样品，按“2.4”项下方法处理样品并进行分析，计算得各成分与内标的峰面积比值。将上述比值代入当日随行的标准曲线中计算出各待测成分在血浆样品中的质量浓度。各成分在大鼠体内的药-时曲线见图3。采用DAS 3.0软件，通过非房室模型运算，最终得出各待测成分在大鼠体内的主要药动学参数，详见表4。

3　讨论

3.1　质谱条件和色谱条件的选择

本研究前期采用正、负离子模式对芍药苷、橙皮苷、柚皮素、芒柄花素、甘草次酸和内标进行扫描发现，在负离子模式下，所有待测成分的离子化程度更高，且干扰较少，故选用负离子模式。笔者也对多种品牌、规格的色谱柱进行了考察，包括DIKMA Diamonsil™ C_{18}（4.6 mm×150 mm，5 μm）、COSMOSIL Packed Column 5C_{18}-PAQ（4.6 mm× 250 mm，5 μm）和Agilent ZORBAX SB-C_{18}（4.6 mm×150 mm，5 μm），同时也考察了不同流动相系统（甲醇-水、甲醇-乙腈-水、乙腈-水）。由于待测成分多具有弱酸性，故笔者尝试在水相中加入不同浓度的甲酸、乙酸等改性剂，用以改善色谱分离情况。结果表明，加入甲酸效果最好，但由于在负离子模式下，甲酸对离子化具有抑制作用，故选用低浓度甲酸。

3.2　血浆样品预处理方法选择

血浆样品前处理常用方式主要有液液萃取法与蛋白沉淀法。由于待测成分的理化性质相差较大，很难用同一有机溶剂进行萃取，故本研究采用蛋白沉淀法。笔者对比常见的蛋白质沉淀剂甲醇、乙腈、乙醇和丙酮后发现，乙腈用作沉淀剂，能够有效地提高5种待测成分的检测灵敏度、回收率，降低基质效应的干扰等，所以本研究选用乙腈作为蛋白质沉淀剂，并采用氮气流吹干、溶剂复溶的方式进一步提高方法的灵敏度；且为消除分析时产生的溶剂效应，笔者在复溶时采用80%甲醇为溶剂。

3.3　测定指标的选择

齿痛消炎灵颗粒含有10味中药，化学成分复杂，其药效物质仍不明确。但是，药效物质只有进入体内才能发挥药效，因此，在前期化学成分研究的基础上[4]，本研究对齿痛消炎灵颗粒的入血成分进行了研究。其中，芍药苷、橙皮苷、柚皮素、芒柄花素、甘草次酸5种成分被文献报道具有抗炎的药理作用[7−11]，尤其是芍药苷已被证明对牙周炎具有一定的治疗作用[7]，故本研究选取这5种成分为测定指标进行齿痛消炎灵颗粒的药动学研究。

3.4　药动学评价

本研究结果显示，5种成分中芒柄花素的t_{max}和$t_{1/2}$最短，分别为0.25、0.39 h，推测其在体内发挥药效的结构形式很可能是其代谢物，但未见相关报道，有待进一步深入研究。柚皮素的t_{max}（0.25 h）与芒柄花素t_{max}相同，但其$t_{1/2}$长达8.96 h，且其药-时曲线出现了双峰现象，这种情况很可能是齿痛消炎灵颗粒中的柚皮苷在胃肠道内被水解生成柚皮素后吸收入血，或是进入体内的柚皮苷被代谢生成柚皮素造成的。在这5种成分中，甘草次酸的$AUC_{0\text{-}24\,h}$和$AUC_{0\text{-}\infty}$最大，这可能是由于齿痛消炎灵颗粒中甘草药材含有的甘草酸易在体内代谢为甘草次酸，从而导致甘草次酸出现了与柚皮素类似的t_{max}短（0.75 h）而$t_{1/2}$长（2.96 h）的现象。由5种成分在该制剂中的含

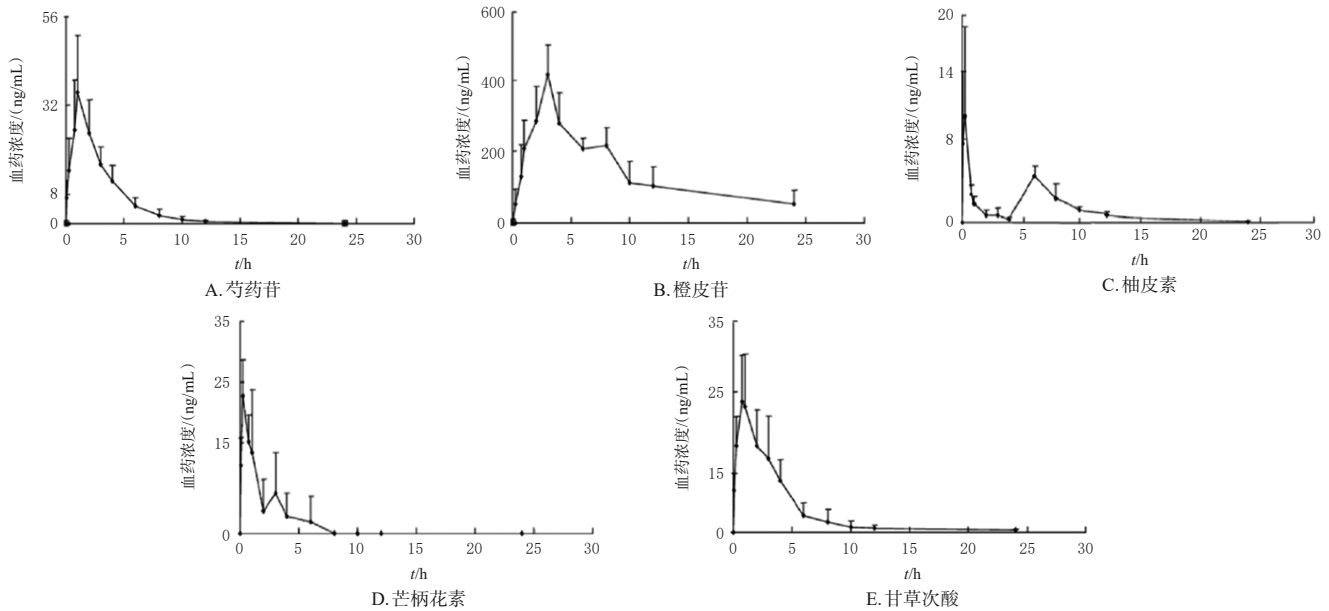


图3　大鼠灌胃给予齿痛消炎灵颗粒后5种成分的药-时曲线（n=6）

表4　大鼠灌胃齿痛消炎灵颗粒后5种成分的主要药动学参数（n=6）

药动学参数	芍药苷	橙皮苷	柚皮素	芒柄花素	甘草次酸
剂量/(mg/kg)	0.432	8.037	0.043 4	0.048 7	0.043 6
c_{max}/(ng/mL)	35.71	399.60	11.05	18.62	21.50
t_{max}/h	2.00	3.00	0.25	0.25	0.75
$t_{1/2}$/h	1.45	3.86	8.96	0.39	2.96
$AUC_{0\text{-}24\,h}$/[(μg·h)/L]	420.72	253.03	599.31	626.08	1 265.14
$AUC_{0\text{-}\infty}$/[(μg·h)/L]	420.74	253.04	633.64	626.08	1 266.97

量可知，橙皮苷的含量最高，其次是芍药苷，但与其他3种成分相比，二者在体内的c_{max}和AUC与体外成分含量高低不成正比。这可能是由于二者均为苷类物质，用药过程中，在肠道菌群的作用下糖苷键易发生水解生成相应的苷元[12]，导致大部分不能进入血液。

综上所述，齿痛消炎灵颗粒中芒柄花素、柚皮素、甘草次酸均在大鼠体内迅速吸收，芍药苷、橙皮苷均吸收较慢。

参考文献

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：一部[M]. 2020年版. 北京：中国医学科学出版社，2020：1121.

[2] 贾茂健，胡温庭，牟宝秋，等. 齿痛消炎灵颗粒配合氯己定含漱液治疗急性根尖周炎疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志，2017，26(3)：299-301.

[3] 何文娟. 齿痛消炎灵颗粒治疗牙周炎60例临床观察[J]. 新中医，2015，47(10)：161-163.

[4] 张子建，樊雪艳，马红云，等. 齿痛消炎灵颗粒中22种成分的HPLC-MS/MS法测定[J]. 中国医药工业杂志，2020，51(7)：916-925.

[5] 徐放，李明珠，孙阳，等. 齿痛消炎灵颗粒HPLC特征指纹图谱研究及多成分定量测定[J]. 中草药，2017，48(18)：3748-3753.

[6] 李海婷. 齿痛消炎灵颗粒联合替硝唑治疗智齿冠周炎的疗效观察[J]. 现代诊断与治疗，2021，32(10)：1520-1522.

[7] NI J，YANG D，SONG L，et al. Protective effects of paeoniflorin on alveolar bone resorption and soft-tissue breakdown in experimental periodontitis[J]. J Periodontal Res，2016，51(2)：257-264.

[8] 谢琪，王强，高淑清，等. 橙皮苷生物活性作用及机制研究进展[J/OL]. 肿瘤代谢与营养电子杂志，2020，7(1)：13-17[2023-06-20]. http://kns.cnki.net/kns8/defaultresult/index.

[9] ESCRIBANO-FERRER E，QUERALT REGUÉ J，GARCIA-SALA X，et al. *In vivo* anti-inflammatory and antiallergic activity of pure naringenin，naringenin Chalcone，and quercetin in mice[J]. J Nat Prod，2019，82(2)：177-182.

[10] 白月，王红芳，黄怀鹏. 芒柄花素药理作用的研究进展[J]. 现代药物与临床，2022，37(2)：425-432.

[11] 智信，陈晓，苏佳灿. 甘草次酸药理作用研究进展[J]. 现代中西医结合杂志，2019，28(25)：2847-2850.

[12] ZHOU G S，ZHANG Y L，LI Y，et al. The metabolism of a natural product mogroside Ⅴ，in healthy and type 2 diabetic rats[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci，2018，1079：25-33.

（收稿日期：2023-02-11　修回日期：2023-06-22）

（编辑：唐晓莲）