

· 研究报告 ·

基于UHPLC-Q-TOF/MS技术对扶正化瘀胶囊入血成分的快速鉴别

邢心睿^{1,2}, 曹奇¹, 陈思³, 朱臻宇¹ (1. 海军军医大学药学院, 上海 200433; 2. 临沂市检验检测中心, 山东 临沂 276037; 3. 解放军 210 医院, 辽宁 大连 116000)

[摘要] 目的 本研究运用超高效液相色谱-高分辨飞行时间质谱(UHPLC-Q-TOF/MS)联用技术鉴别扶正化瘀胶囊入血成分。方法 色谱分离采用 ACQUITY UPLCHSS T3 (2.1 mm×100 mm, 1.8 μm); 流动相 0.1% 甲酸水溶液(A)-0.1% 甲酸乙腈溶液(B), 梯度洗脱条件: 0~3 min, 2%B; 3~18 min, 2%~50%B; 18~22 min, 50%~95%B; 22~25 min, 95%B。平衡时间为 10 min, 流速为 0.4 ml/min, 分析时间为 25 min。质谱定性电喷雾离子源采用在正、负离子模式扫描, 采集范围从 100~1 100 *m/z*。结果 在血清样品中一次性鉴别出 49 个成分, 其中正、负离子模式下均有响应的有 4 个。结论 本研究较全面地阐明了扶正化瘀胶囊的入血成分, 丰富了扶正化瘀胶囊的科学内涵, 为该复方的深入研究奠定了基础。

[关键词] 扶正化瘀胶囊; 鉴别; 入血成分

[中图分类号] R284.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2020)03-0250-05

[DOI] 10.12206/j.issn.1006-0111.201906027

Rapid identification of chemical constituents in serum and plasma of Fuzheng Huayu capsules by UHPLC-Q-TOF/MS

XING Xinrui^{1,2}, CAO Qi¹, CHEN Si³, ZHU Zhenyu¹ (1. Department of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Linyi Inspection and Testing Center, Linyi 276037, China; 3. No. 210 Hospital of Chinese People's Liberation Army, Dalian 116000, China)

[Abstract] **Objective** To identify the blood components of Fuzheng Huayu capsule by ultra performance liquid chromatography-high resolution time-of-flight mass spectrometry (UHPLC-Q-TOF/MS). **Methods** ACQUITY UPLCHSS T3 (2.1 mm × 100 mm, 1.8 μm) was used to chromatographic separation; mobile phase was 0.1% formic acid aqueous solution (A) -0.1% formic acid acetonitrile solution (B). The gradient elution conditions included: 0-3 min, 2% B; 3-18 min, 2%-50% B; 18-22 min, 50%-95% B; 22-25 min, 95% B. The equilibration time was 10 min, the flow rate was 0.40 ml/min, and the analysis time was 25 min. The mass spectrometry was characterized by electrospray ionization by a positive-negative ion mode scan with a range of 100-1 100 *m/z*. **Results** 49 components were identified in the serum samples at one time, of which 4 were positive and negative ion modes. **Conclusion** The blood components of Fuzheng Huayu capsule were clarified by this method, which enriched the scientific connotation of Fuzheng Huayu capsule, and laid the foundation for the in-depth study of the compound.

[Key words] Fuzheng Huayu capsule; identification; chemical composition in plasma and serum

扶正化瘀胶囊(旧名扶正化瘀方)是针对肝纤维化“正虚血瘀”的基本病机研制而成的^[1],该复方由丹参、桃仁、五味子、冬虫夏草、绞股蓝、松花粉六味药材组成^[2-7],丹参在方中活血祛瘀作为君药,冬虫夏草补虚损、益精气,桃仁助丹参活血祛瘀,共为臣药,松花粉益气润燥,绞股蓝清热解毒,两者共为佐药;五味子味酸,为引经使药。从中医

角度出发,丹参、冬虫夏草、桃仁、松花粉、绞股蓝、五味子这六味药材的药效物质基础主要包含脂溶性的丹参酮类和水溶性的丹酚酸类、多糖、甾醇、多种氨基酸、多种维生素、挥发油、木脂素等物质。以上六味药合用共奏活血化瘀、益精养肝之功效,适用于肝纤维化证属“瘀血阻络,肝肾不足”者^[8]。其临床疗效显著,已受国家发明专利保护,获得国家中药Ⅲ类新药证书。而且 2006 年扶正化瘀片通过美国食品药品监督管理局审批,免于进行 I 期临床,直接进入 II 期临床试验,并在 2013 年圆满完成 II 期临床实验,成为肝病领域中首个通过美国 III 期临床试验的中成药^[9],将来也有望成为第一个获准进入美国主流医药市场的复方中药。(标红

[基金项目] 国家自然科学基金(81773683)

[作者简介] 邢心睿, 硕士研究生, Tel: 18721807231, Email: xingxinruiha@163.com

[通讯作者] 朱臻宇, 副教授, 研究方向: 中药复杂体系信息获取技术以及质量控制与评价方法研究, Tel: (021)81871335, Email: zzyzfzhu@163.com

的5处字体均用罗马字)

该复方在我国已使用多年,但由于其组分复杂,一直缺乏系统性研究,尽管目前关于该复方作用机制报道较多^[10-15],然而对于整个复方的入血成分还未见报道。而且复方组成复杂,比分析单位药材的入血成分更困难,因此,明确扶正化瘀胶囊各部分的入血成分对于该复方治疗效果、作用机制的深入研究具有重要意义。

UHPLC和Q-TOF/MS的串联技术在中药复方等复杂体系研究中占有一定优势,该技术集色谱的高效分离能力和质谱的高灵敏、高分辨、强定性能力于一体,已经成为中药复方化学成分分析和鉴定的有效手段之一^[16-18]。本实验采用UHPLC-QTOF/MS技术首次对扶正化瘀胶囊中的入血成分进行快速分析,并对其成分进行药材归属鉴定,进一步阐明了扶正化瘀胶囊的药效物质基础,具有重要的临床意义。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

Agilent 1290 Infinity 液相系统,包括 G4220A 四元泵、G4226 自动进样器 G1316C 柱温箱(安捷伦科技有限公司,美国); Agilent 6538 UHD and Accurate-Mass Q-TOF/MS 质谱仪,配有标准电喷雾离子源(ESI)及 MassHunter Qualitative Analysis Software 分析工作站(安捷伦科技有限公司,江苏); JY10001 十万分之一电子天平(精密科学仪器有限公司,上海); Heal Force SMART-N 超纯水机(力康生物医疗科技控股有限公司,香港); Micro 17 高速离心机(Thermo Fisher Scientific,美国); 甲醇、乙腈均为色谱纯试剂(Merck,德国),甲酸为色谱级试剂(ROE scientific INC,美国),水为实验室制备的超纯水,其他试剂均为分析级。

1.2 药品与试剂

丹参素、丹酚酸 B、二氢丹参酮 I、丹酚酸 A、五味子乙素、苦杏仁苷、腺苷、五味子醇甲、绞股蓝皂苷 XLIX、山奈酚对照品(一飞生物科技有限公司,纯度 $\geq 98\%$),批号分别为:76822-21-4、121521-90-2、87205-9-0、96574-01-5、61281-37-6。扶正化瘀胶囊(黄海制药有限责任公司,上海)购于益丰大药房,批号分别为:161220、170640、171116。

1.3 混合对照品溶液的制备

取丹参素、丹酚酸 B、二氢丹参酮 I、丹酚酸

A、五味子乙素对照品适量,精密称定后,用甲醇溶解并定容成 10 mg/ml 的对照品储备液。吸取各对照品溶液适量,用甲醇稀释成各对照品浓度约 2 mg/ml 的对照品混合溶液。

1.4 血清样品的采集

称取扶正化瘀胶囊适量,配制成浓度为 0.3 g/ml 的混悬水溶液,供大鼠灌胃使用。取雄性 SD 大鼠 6 只,随机分为两组(空白组和给药组),给药前 12 h 禁食、不禁水,按照给药体积 4 ml/kg(0.3 g/ml,临床 4 倍剂量)灌胃给药样品,空白组灌胃蒸馏水。给药 23 min 后采用眼眶取血约 1.5 ml 置离心管中,静置 1 h 后,离心(3 500 r/min, 10 min)后取上清液约 0.5 ml, $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冷冻保存。

1.5 血清样品制备

精确吸取 50 μl 血清,溶于 150 μl 含有内标的 100% 甲醇中,涡旋 30 s,静置 5 min,于 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、1000 r/min 离心 10 min,取上清液,即得血清样品。

1.6 色谱条件

色谱柱: ACQUITY UPLCHSS T3(2.1 mm \times 100 mm, 1.8 μm , Waters Corporation, Ireland)。流动相由 0.1% 甲酸水溶液(A)-0.1% 甲酸乙腈溶液(B)组成。梯度洗脱条件: 0~3 min, 2%B; 3~18 min, 2%~50%B; 18~22 min, 50%~95%B; 22~25 min, 95%B。平衡时间为 10 min,流速为 0.40 ml/min,分析所用时间为 25 min。进样体积设置为 3 μl ,柱温箱温度为 $40\text{ }^{\circ}\text{C}$,自动进样器的温度为 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。

1.7 质谱条件

电喷雾离子源采用正、负离子模式。正离子模式条件:毛细管电压 4 V;干燥气体流速 11 L/min;干燥气体温度 $350\text{ }^{\circ}\text{C}$;雾化器压力 45 psig;碎片电压 120 V; skimmer 电压 60 V。质谱采集范围从 100~1 100 m/z ,参比离子为 121.051 和 922.010 m/z 。负离子模式下,除了毛细管电压为 3.5 kV,其余条件与正离子模式相同。负离子模式下的参比离子分别为 119.036 3 和 966.000 7 m/z 。

1.8 扶正化瘀胶囊化学成分数据库的建立

根据国内外已有的专业数据库 TCM@taiwan、TCMID(traditional Chinese medicine integrative database)和上海中科院化学专业数据库及相关研究文献,共收集了扶正化瘀胶囊六味药材中 801 个化学成分。利用 Agilent 公司研发的“Formula-Database-Generator”软件,通过各化学成分包含碳、氢、氧的个数,计算化合物精确的相对分子质量,建立化学成分的分子式和相对分子质量的数据库。

2 结果与讨论

2.1 血清样品总离子流图

精密吸取扶正化瘀胶囊血清样品溶液和对照品混合溶液 200 μl 于进样小瓶,按照上述质谱和色谱测试条件进行样品分析。同时检测空白血清、混合对照品溶液和含药血清在正离子检测模式下的总离子流图,如图 1 所示。

2.2 利用对照品鉴别化合物

利用实验中已有的对照品,无差别鉴别出血清中二氢丹参酮 I(峰 3)、五味子乙素(峰 5),如图 1B、1C。

2.3 化合物鉴别

以正离子模式下 3 号峰二氢丹参酮 I 为例,说明扶正化瘀胶囊中的色谱峰鉴别过程。TIC 图中

的保留时间为 10.453 min(图 1B),色谱峰显示的准分子离子峰为 279.101,利用 Qualitative Analysis 软件分析工具(calculator)精确计算质量数可能的元素组成(<5 ppm),结合数据库内已知的化合物核比,可以初步确定分子式为 $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_3$ 。通过计算准分子离子的核素分布情况,得出同位素分布的理论值与实际值吻合良好,确定此峰为二氢丹参酮 I(图 2)。

2.4 扶正化瘀胶囊中入血成分的鉴别结果

根据飞行时间质谱测得的精确相对分子质量,比对所建的扶正化瘀胶囊化学成分数据库,应用 Qualitative Analysis 质谱分析软件计算分子组成,将理论值与实测值进行比对,结合上述对照品鉴别结果及相关文献报道^[19-20],对扶正化瘀胶囊血清供试品在正、负离子模式下所得的色谱图中色谱峰进一步分析,其中,血清供试品在正离子模式下初步鉴

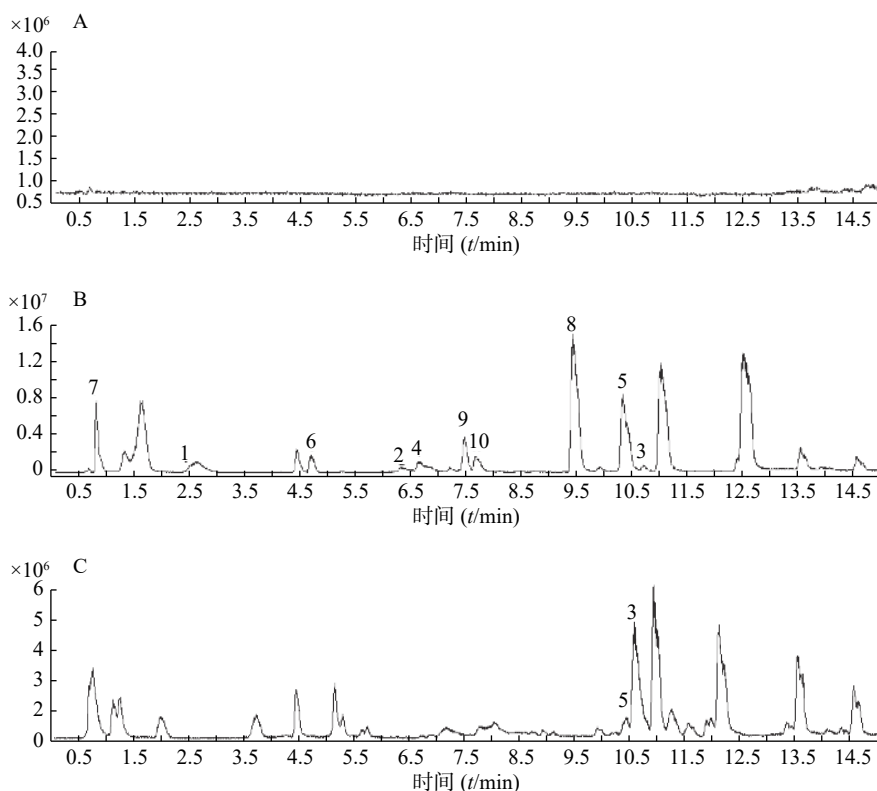


图 1 空白血清 (A)、混合对照品溶液 (B)、含药血清 (C) 在正离子模式下的总离子流图

1. 丹参素; 2. 丹酚酸 B; 3. 二氢丹参酮 I; 4. 丹酚酸 A; 5. 五味子乙素; 6. 苦杏仁苷; 7. 腺苷; 8. 五味子醇甲; 9. 绞股蓝皂苷 XLIX; 10. 山柰酚

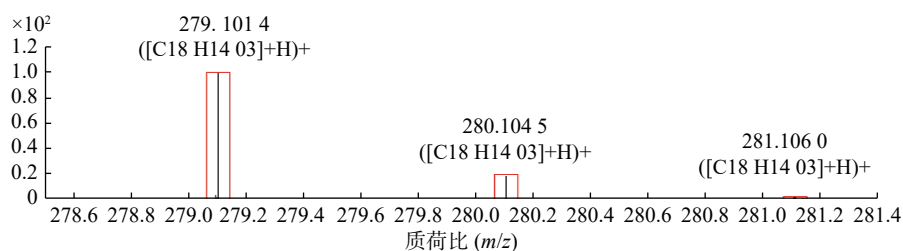


图 2 正离子模式下二氢丹参酮 I 的准确分子质量及同位素分布图

别出 43 个化学成分, 结果见表 1。在负离子模式下初步鉴别出 10 个化学成分, 结果见表 2。其中, 正、负离子模式下均有响应的有 4 个(表中标[Ⓞ])。对于化学成分的药材归属, 见表 1。

表 1 入血化学成分的正离子模式鉴别结果

编号	保留时间 (t/min)	化合物名称	分子式	M+X	理论分子量 (m/z)	实际分子量 (m/z)	误差(ppm)	归属药材
1	10.157	dihydrokaranone	C ₁₅ H ₂₂ O	(M+H) ⁺	219.174 1	219.174 3	2.01	<i>Salvia miltiorrhiza</i> Bge.
2	10.453	dihydrotanshinone I	C ₁₈ H ₁₄ O ₃	(M+H) ⁺	279.101 0	279.101 4	0.29	<i>Salvia miltiorrhiza</i> Bge.
3	12.031	salvianonol	C ₁₈ H ₂₀ O ₄	(M+H) ⁺	301.141 7	301.141 3	5.72	<i>Salvia miltiorrhiza</i> Bge.
4	10.009	isocryptotanshinone II	C ₁₉ H ₂₀ O ₃	(M+H) ⁺	297.148 1	297.148 1	1.49	<i>Salvia miltiorrhiza</i> Bge.
5	11.078	sugiol	C ₂₀ H ₂₈ O ₂	(M+H) ⁺	301.216 0	301.216 0	0.78	<i>Salvia miltiorrhiza</i> Bge.
6	11.636	salviol	C ₂₀ H ₃₀ O ₂	(M+H) ⁺	303.231 9	303.232 2	-0.13	<i>Salvia miltiorrhiza</i> Bge.
7	12.762	dihydrovalepotriate	C ₂₂ H ₃₂ O ₈	(M+H) ⁺	425.216 3	425.215 1	2.87	<i>Salvia miltiorrhiza</i> Bge.
8	7.232	4-methyl salicylaldehyde	C ₈ H ₈ O ₂	(M+H) ⁺	137.059 9	137.059 8	0.05	<i>Salvia miltiorrhiza</i> Bge.
9	1.168	nicotinamide	C ₆ H ₆ N ₂ O	(M+H) ⁺	123.055 1	123.054 1	2.14	<i>Cordyceps sinensis</i>
10	0.642	histidine [Ⓞ]	C ₆ H ₉ N ₃ O ₂	(M+H) ⁺	156.075 8	156.076 8	1.52	<i>Cordyceps sinensis</i>
11	1.061	valine	C ₅ H ₁₁ N O ₂	(M+H) ⁺	118.086 2	118.086 2	0.61	<i>Cordyceps sinensis</i>
12	1.357	adenosine	C ₁₀ H ₁₃ N ₅ O ₄	(M+H) ⁺	268.104 2	268.104 4	-0.54	<i>Cordyceps sinensis</i>
13	0.765	arginine	C ₆ H ₁₄ N ₄ O ₂	(M+H) ⁺	175.118 7	175.118 8	2.03	<i>Cordyceps sinensis</i>
14	0.634	lysine	C ₆ H ₁₄ N ₂ O ₂	(M+H) ⁺	147.112 9	147.112 8	-0.45	<i>Cordyceps sinensis</i>
15	9.590	cis-9-octadecenoic acid	C ₁₈ H ₃₄ O ₂	(M+NH ₄) ⁺	300.289 2	300.289 4	1.78	<i>Cordyceps sinensis</i>
16	9.360	octadecanoic acid	C ₁₈ H ₃₆ O ₂	(M+NH ₄) ⁺	302.305 4	302.305 1	-0.76	<i>Cordyceps sinensis</i>
17	1.751	leucine	C ₆ H ₁₃ N O ₂	(M+H) ⁺	132.102 1	132.101 3	-1.57	<i>Cordyceps sinensis</i>
18	1.361	pedatisectine B	C ₅ H ₅ N ₅	(M+H) ⁺	136.062 2	136.061 8	1.02	<i>Cordyceps sinensis</i>
19	8.259	linoleic acid	C ₁₈ H ₃₂ O ₂	(M+NH ₄) ⁺	298.274 0	298.274 1	0.9	<i>Cordyceps sinensis</i>
20	1.102	methionine	C ₅ H ₁₁ N O ₂ S	(M+H) ⁺	150.058 5	150.058 4	-0.61	<i>Cordyceps sinensis</i>
21	10.979	linoleic acid	C ₁₈ H ₃₂ O ₂	(M+NH ₄) ⁺	298.273 9	298.274 1	2.57	<i>Semen Persicae</i>
22	4.726	glucose	C ₆ H ₁₂ O ₆	(M+H) ⁺	181.070 5	181.070 8	0.95	<i>Semen Persicae</i>
23	9.648	GA17 [Ⓞ]	C ₂₀ H ₂₆ O ₇	(M+Na) ⁺	401.158 3	401.159 2	-2.24	<i>Semen Persicae</i>
24	5.194	prunasin [Ⓞ]	C ₁₄ H ₁₇ N O ₆	(M+Na) ⁺	318.095 6	318.096 0	-1.94	<i>Semen Persicae</i>
25	9.623	gomisin R	C ₂₂ H ₂₄ O ₇	(M+H) ⁺	401.158 5	401.159 1	2.71	<i>Schisandra chinensis</i> Fructus
26	11.168	2-(2-phenyl cyclohexyloxy) ethanol	C ₁₄ H ₂₀ O ₂	(M+Na) ⁺	243.135 3	243.135 8	1.78	<i>Schisandra chinensis</i> Fructus
27	9.911	deangeloylgomisin F	C ₂₃ H ₂₈ O ₈	(M+Na) ⁺	455.168 9	455.168 2	-0.19	<i>Schisandra chinensis</i> Fructus
28	12.524	schisandrin B	C ₂₃ H ₂₈ O ₆	(M+Na) ⁺	423.177 5	423.177 6	1.88	<i>Schisandra chinensis</i> Fructus
29	8.333	gomisin Q	C ₂₄ H ₃₂ O ₈	(M+Na) ⁺	471.198 1	471.198 2	1.56	<i>Schisandra chinensis</i> Fructus
30	9.130	(±)-gomisin m1	C ₂₂ H ₂₆ O ₆	(M+Na) ⁺	409.161 8	409.161 8	0.64	<i>Schisandra chinensis</i> Fructus
31	11.973	1,1alpha,4,5,6,7,7alpha,7beta-a-octahydro-1,1,7,7alpha-tetramethyl-2h-cyclopropa(alpha)-naphthalen-2-one	C ₁₄ H ₂₂ O	(M+H) ⁺	207.174 9	207.174 2	-2.61	<i>Schisandra chinensis</i> Fructus
32	6.870	1-phenyl-1,3-butanedion	C ₁₀ H ₁₀ O ₂	(M+H) ⁺	163.075 5	163.075 8	-1.40	<i>Schisandra chinensis</i> Fructus
33	10.839	geranyl acetate	C ₁₂ H ₂₀ O ₂	(M+H) ⁺	197.153 8	197.153 5	1.07	<i>Schisandra chinensis</i> Fructus
34	11.110	tigloylgomisin P	C ₂₈ H ₃₄ O ₉	(M+NH ₄) ⁺	532.254 3	532.253 8	0.22	<i>Schisandra chinensis</i> Fructus
35	7.322	citronellyl acetate	C ₁₂ H ₂₂ O ₂	(M+NH ₄) ⁺	216.195 3	216.195 4	2.48	<i>Schisandra chinensis</i> Fructus
36	0.814	gamma-octalactone	C ₈ H ₁₄ O ₂	(M+NH ₄) ⁺	160.133 0	160.132 9	0.27	<i>Schisandra chinensis</i> Fructus
37	9.607	gomisin D	C ₂₈ H ₃₄ O ₁₀	(M+Na) ⁺	553.204 2	553.203 9	0.61	<i>Schisandra chinensis</i> Fructus

(续表 1)

编号	保留时间 (t/min)	化合物名称	分子式	M+X	理论分子量 (m/z)	实际分子量 (m/z)	误差(ppm)	归属药材
38	10.248	1,1 α ,2,4,6,7,7 α ,7 β -octahydro-1,1,7,7 α -tetramethyl-5h-cyclopropa (α)-naphthalen-5-one	C ₁₅ H ₂₂ O	(M+H) ⁺	219.173 7	219.174 3	2.92	<i>Schisandra chinensis</i> Fructus
39	9.935	phenyl-2-propanone	C ₉ H ₁₀ O	(M+H) ⁺	135.080 2	135.080 2	1.81	<i>Schisandra chinensis</i> Fructus
40	11.834	prehispanolone ^①	C ₂₀ H ₃₀ O ₃	(M+H) ⁺	319.226 3	319.225 7	2.56	<i>Schisandra chinensis</i> Fructus
41	9.919	psilostachyin	C ₁₅ H ₂₀ O ₅	(M+H) ⁺	281.137 9	281.138 4	1.67	<i>Schisandra chinensis</i> Fructus
42	11.324	santlic acid	C ₁₅ H ₂₂ O ₂	(M+H) ⁺	235.168 3	235.170 5	0.58	<i>Schisandra chinensis</i> Fructus
43	7.355	gomisin A	C ₂₃ H ₂₈ O ₇	(M+H) ⁺	417.190 6	417.190 3	0.23	<i>Schisandra chinensis</i> Fructus

注：“①”表示正、负离子模式下都已鉴别出。

表 2 入血化学成分的正离子模式鉴别结果

编号	保留时间 (t/min)	化合物名称	分子式	M-X	理论分子量 (m/z)	实际分子量 (m/z)	误差(ppm)	归属药材
1	6.795	tanshindiol C	C ₁₈ H ₁₆ O ₅	(M+COOH) ⁻	357.098 9	357.099 7	-1.34	<i>Salvia miltiorrhiza</i> Bge.
2	13.681	paramiltioic acid	C ₁₉ H ₂₄ O ₅	(M+COOH) ⁻	377.161 6	377.161 9	-1.84	<i>Salvia miltiorrhiza</i> Bge.
3	0.812	histidine ^①	C ₆ H ₉ N ₃ O ₂	(M-H) ⁻	154.062 6	154.061 2	-2.28	<i>Cordyceps sinensis</i>
4	0.764	glutamic acid	C ₅ H ₉ N O ₄	(M-H) ⁻	146.045 7	146.044 9	1.02	<i>Gynostemma pentaphyllum</i> (Thunb.) Makino
5	13.632	GA17 ^①	C ₂₀ H ₂₆ O ₇	(M-H) ⁻	377.161 6	377.161 9	-2.18	<i>Semen Persicae</i>
6	3.714	GA19	C ₂₀ H ₂₆ O ₆	(M+COOH) ⁻	407.171 9	407.171 7	0.02	<i>Semen Persicae</i>
7	13.632	GA119	C ₁₉ H ₂₄ O ₅	(M+COOH) ⁻	377.161 6	377.161 9	-2.48	<i>Semen Persicae</i>
8	5.209	prunasin ^①	C ₁₄ H ₁₇ N O ₆	(M+COOH) ⁻	340.102 9	340.102 3	0.40	<i>Semen Persicae</i>
9	11.060	prehispanolone ^①	C ₂₀ H ₃₀ O ₃	(M-H) ⁻	317.211 5	317.210 9	2.19	<i>Schisandra chinensis</i> Fructus
10	14.158	schisandrone	C ₂₁ H ₂₄ O ₅	(M-H) ⁻	355.156 4	355.156 6	-2.79	<i>Schisandra chinensis</i> Fructus

注：“①”表示正、负离子模式下都已鉴别出。

3 结论

本研究首次运用 UHPLC-Q-TOF/MS 对扶正化痰胶囊入血成分进行分析,该方法效率高、稳定性好、灵敏度高,能快速检测出含量较低的化学成分,优于其他方法。利用该技术快速初步鉴别出扶正化痰胶囊血清供试品共 49 个化学成分,推测其可能为扶正化痰胶囊发挥药效的物质基础。已鉴别出的化学成分主要集中在丹参、冬虫夏草,符合中药复方“君臣佐使”的配伍原则。为进一步探究其作用机制,拟进一步从 49 种入血成分筛选出抗肝纤维化的体内、外活性测试,期望筛选出具有抗肝纤维化的活性单体。该研究进一步将相应物质的色谱峰明确化,为扶正化痰胶囊的深入研究奠定了良好基础。

【参考文献】

[1] 刘成海,刘平,胡义扬,等. 中医药抗肝纤维化临床与基础研究

进展[J]. 世界科学技术(中医药现代化), 2007, 9(2): 112-119.
[2] JIA Y H, WANG R Q, MI H M, et al. Fuzheng Huayu recipe prevents nutritional fibrosing steatohepatitis in mice[J]. *Lipids Health Dis*, 2012, 11: 45.
[3] LIU C H, HU Y Y, XU L M, et al. Effect of Fuzheng Huayu For Mula and its actions against liver fibrosis[J]. *Chin Med*, 2009, 4: 12.
[4] LIU P. Fuzheng Huayu capsule in the treatment of liver fibrosis: clinical evidence and mechanism of action[J]. *Chin J Integr Med*, 2012, 18(5): 398-400.
[5] LIU P, LIU C, XU L M, et al. Effects of Fuzheng Huayu 319 recipe on liver fibrosis in chronic hepatitis B[J]. *World J Gastroenterol*, 1998, 4(4): 348-353.
[6] 范小云, 吴青芸. 扶正化痰胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化 60 例疗效分析[J]. *中国医药指南*, 2012, 10(18): 272-273.
[7] 赵长青, 吴艺青, 徐列明. 扶正化痰胶囊抗肝纤维化的临床疗效和作用机制[J]. *中西医结合学报*, 2006, 4(5): 467-472.
[8] 李丽, 何清, 杨大国, 等. 扶正化痰胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化有效性和安全性的系统评价[J]. *中国循证医学杂志*, 2008, 8(10): 892-897.

(下转第 267 页)