



荜茇提取物中5个生物碱的含量测定与对垂体后叶素所致大鼠实验性心肌缺血的影响

伊博文, 刘慧宁, 郑蕊, 任佳伟, 刘洋

Determination and effect of five alkaloids from extracts of *Piper longum* on rats with experimental myocardial ischemia induced by injection of pituitrin

YI Bowen, LIU Huining, ZHENG Rui, REN Jiawei, LIU Yang

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202112011>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

高效液相色谱法测定不同产地假中的 α -细辛脑含量

Determination of content of α -Asarone in *Piper sarmentosum* Roxb. from different habitats by HPLC

药学实践与服务. 2019, 37(4): 348-351 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.04.012

巴戟天环烯醚萜苷类成分含量测定和提取方法的研究

Studies on content determination and extraction method of iridoid glycosides in *Morinda of ficinalis* How

药学实践与服务. 2017, 35(4): 328-333 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.04.010

UHILIC-MS/MS法同时测定复方三维右旋泛酸钙糖浆中5种维生素的含量

Simultaneous determination of 5 B-vitamins in compound trivitamin and calcium pantothenate syrup by UHILIC-MS/MS

药学实践与服务. 2018, 36(6): 512-517,528 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.06.008

口腔溃疡膜有效成分提取方法的考察及含量测定

Investigation of the extraction method and content determination of the active components from oral ulcer film

药学实践与服务. 2020, 38(5): 466-468, 480 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202003033

用HPLC法测定百蕊草中3个黄酮苷的含量

Determination of three flavonoid glycosides in *Thesium chinensis* Turcz by HPLC method

药学实践与服务. 2019, 37(5): 460-463 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.05.014

HPLC法测定条叶旋覆花不同部位中线叶旋覆花内酯A的含量

Determination of britanin content in different parts of *Inula linariifolia* Turcz by HPLC

药学实践与服务. 2020, 38(3): 245-249 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202001049



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 论著 ·

荜茇提取物中5个生物碱的含量测定与对垂体后叶素所致大鼠实验性心肌缺血的影响

伊博文¹, 刘慧宁², 郑蕊¹, 任佳伟³, 刘洋² (1. 中国中医科学院西苑医院, 北京 100091; 2. 北京中医药大学, 北京 102488; 3. 华北电力大学医院, 北京 102206)

【摘要】目的 建立荜茇提取物中5个生物碱含量测定方法, 并评估该提取物对垂体后叶素所致大鼠实验性心肌缺血的影响。**方法** 采用HPLC法同时测定5个生物碱的含量; 采用经舌下静脉注射垂体后叶素造成急性心肌缺血模型, 以造模前后T波变化绝对值、心率及其变化百分率为观测指标, 评估荜茇提取物大、中、小三个剂量组对大鼠实验性心肌缺血的影响。**结果** 3批荜茇提取物中胡椒碱平均含量依次为56.1%、49.7%、51.6%; N-异丁基-2E,4E-十八烷二烯酰胺平均含量依次为4.48%、4.21%、4.28%; 几内亚胡椒碱平均含量依次为0.461%、0.378%、0.396%; 荜茇明碱平均含量依次为1.73%、1.67%、1.70%; 胡椒酰胺平均含量依次为0.554%、0.461%、0.493%; 荜茇提取物大、中、小剂量组均有降低T波变化绝对值的作用; 除大剂量组在个别时间点有降低心率的作用之外, 其它各实验组在各时间点对心率变化率无显著影响。**结论** 所建立的生物碱含量测定分析方法可准确定量荜茇提取物中5个生物碱的含量; 药效试验证明荜茇提取物具有较好的抗心肌缺血活性。

【关键词】 荜茇提取物; 生物碱; 含量测定; 抗心肌缺血

【文章编号】 2097-2024(2023)06-0001-05

【DOI】 10.12206/j.issn.2097-2024.202112011

Determination and effect of five alkaloids from extracts of *Piper longum* on rats with experimental myocardial ischemia induced by injection of pituitrin

YI Bowen¹, LIU Huining², ZHENG Rui¹, REN Jiawei³, LIU Yang² (1. Department of pharmacy, Xiyuan Hospital, Chinese Academy of traditional Chinese Medicine, Beijing 100091, China; 2. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China; 3. North China Electric Power University, Beijing 102206, China)

【Abstract】 Objective To determine the content of five alkaloids from extracts of *piper longum* and test the pharmacodynamic effect of them on rats with experimental myocardial ischemia induced by injection of pituitrin. **Methods** The content of five alkaloids was determined simultaneously by HPLC. The experimental myocardial ischemia in rats was induced by injection of pituitrin, and the absolute value of T wave change and change of heart rate before and after model establishment were chosen to be the observation index. The effects of large, medium and small dose groups were evaluated. **Results** Three batches of samples were analyzed, with the contents of piperine for 56.1%, 49.7%, 51.6%; N-isobutyl-(2E,4E)octadecatrienamide for 4.5%, 4.2%, 4.3%; guineensine for 0.46%, 0.38%, 0.40%; pipartine for 1.73%, 1.67%, 1.70% and piperamide for 0.55%, 0.46%, 0.49%, respectively. All dose groups from extracts of *piper longum* had significantly reduced the absolute value of T wave and almost have no effect on the change of heart rate, except the high dose group showed the effect of reducing heart rate at some time. **Conclusion** The HPLC method was suitable for the simultaneous determination of five alkaloids from extracts of *piper longum*. It was shown that extracts of *piper longum* had good bioactivity in anti-myocardial ischemia.

【Key words】 extracts of *Piper longum*; alkaloid; content determination; anti-myocardial ischemia

荜茇为胡椒科植物荜茇(*Piper longum* L.)的干燥未成熟果穗, 为常见的药食同源中药。果穗变黑时采收, 除去杂质, 晒干后可入药。荜茇主要产于印度、菲律宾和越南, 我国云南、广东和广西等多地也有栽培^[1]。荜茇具有多种生物活性, 药理实验

表明其具有抗癌、抗氧化、保肝和神经系统保护等作用^[1,2]。荜茇含有生物碱、黄酮、木脂素、挥发油和脂肪酸等多种化学成分, 其中最重要的化学成分为酰胺类生物碱成分^[1,3-5], 而胡椒碱是其中代表性的生物碱类化合物^[2,5]。研究表明, 荜茇中生物碱类成分具有较强的药理活性, 如抗肿瘤作用^[6-8]; 抑制高钙高磷导致的主动脉瓣膜间质细胞钙化作用^[9]; 大鼠肠系膜动脉血管舒张作用等^[5]。同时也有研究表明, 荜茇在传统用药中常用于冠心病的治疗^[10]。

【作者简介】 伊博文, 本科, 副主任药师, 研究方向: 中药制剂, Tel: 13810498986, E-mail: yibowen0229@126.com

【通信作者】 刘洋, 博士, 教授, 研究方向: 药物代谢与药物分析, Tel: 13810283092, Email: netug@126.com

本实验采用 HPLC 法对葶苈提取物中 5 个生物碱类成分(胡椒碱、N-异丁基-2E,4E-十八烷二烯酰胺、几内亚胡椒碱、葶苈明碱和胡椒酰胺)的含量进行同时测定,并观察了葶苈提取物灌胃给药对垂体后叶素所致大鼠实验性心肌缺血的影响,为葶苈用于治疗冠心病提供实验依据。

1 仪器与试剂

LC-10AT 高效液相色谱仪(日本岛津公司); UV-2501PC 型紫外分光光度计(日本岛津公司); CPA225D 型电子分析天平(德国 SARTORIUS 公司); SB-5200DT 型超声波清洗仪器(宁波新芝生物科技股份有限公司); BIOPAC 系统 16 道生理记录仪(BIOPAC Systems, Inc.); 冷光单孔手术灯(上海医疗器械五厂生产)。

甲醇(色谱纯, Fisher 公司); 乙腈(色谱纯, Fisher 公司); 水为重蒸水; 其他试剂均为分析纯; 胡椒碱对照品(自制, 纯度 99.5%, 批号: BB-01-0105); 几内亚胡椒碱对照品(自制, 纯度 99.0%, 批号: BB-02-0108); 胡椒酰胺对照品(自制, 纯度 98.3%, 批号: BB-03-0115); 葶苈明碱对照品(自制, 纯度 98.8%, 批号: BB-04-0118); N-异丁基-2E,4E-十八烷二烯酰胺对照品(自制, 纯度 97.3%, 批号: BB-05-0123); 葶苈提取物(自制, 批号 081001、081002 和 081003); 盐酸地尔硫卓片(天津田边制药有限公司, 批号 170604); 氯化钠注射液(四川科伦药业股份有限公司, 批号: 150910223); 垂体后叶注射液(宁波第二激素厂, 批号: 150624); 氨基甲酸乙酯(北京化学试剂公司, 批号: 20161101); Wistar 大鼠(雄性, 体重 220~240 g, 斯贝福(北京)实验动物技术有限公司, 许可证号: SCXK(京)2011-0004)。

2 方法与结果

2.1 HPLC 测定葶苈提取物中 5 个生物碱的含量

2.1.1 色谱条件

色谱柱为 RP-C18 柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm), 流动相为乙腈(A)-水(B)梯度洗脱: 0~30 min, 50%~100% A; 30~50 min, 100% A; 50~55 min, 100%~50% A。检测波长 260 nm 和 343 nm, 流速 1.0 ml/min, 柱温 30 °C。

2.1.2 溶液制备

对照品溶液制备: 精密称取 5 个生物碱对照品各 10 mg, 加入甲醇溶解并定容于 50 ml 棕色容量瓶中, 摇匀, 即得浓度为 0.2 mg/ml 的对照品储备

液, 备用。取胡椒碱溶液(浓度 208.90 μg/ml), N-异丁基-2E,4E-十八烷二烯酰胺溶液(稀释 5 倍, 浓度 39.59 μg/ml), 几内亚胡椒碱溶液(稀释 110 倍, 浓度 1.84 μg/ml), 葶苈明碱溶液(稀释 9 倍, 浓度 21.84 μg/ml) 和胡椒酰胺溶液(稀释 50 倍, 浓度 4.17 μg/ml) 作为定位溶液和线性溶液 1。精密量取胡椒碱溶液(208.90 μg/ml), N-异丁基-2E,4E-十八烷二烯酰胺(197.96 μg/ml), 葶苈明碱(196.52 μg/ml) 和胡椒酰胺(208.47 μg/ml) 对照品储备液各 5.0、1.0、0.55、0.1 ml 和几内亚胡椒碱储备液稀释 20 倍后溶液(10.13 μg/ml) 0.9 ml 置于 10 ml 棕色容量瓶中, 加甲醇定容, 得线性溶液 2。再将线性溶液 2 按 2、4、8、16 倍逐级稀释, 摇匀, 即得线性溶液 3~6。

供试品溶液制备: 取葶苈提取物约 0.025 g, 精密称定, 置 50 ml 棕色容量瓶中, 甲醇超声 5 min 使溶解(250 W, 33 KHz), 放至室温, 用甲醇定容至刻度, 摇匀。精密移取 10 ml 置 25 ml 棕色容量瓶中, 加甲醇稀释至刻度, 摇匀, 用 0.22 μm 滤膜过滤, 取续滤液即得。

空白样品溶液: 将甲醇用 0.22 μm 滤膜过滤, 取续滤液即得。

2.1.3 线性关系考察

分别吸取上述对照品线性溶液 1~6 各 10 μl 依次注入液相色谱仪, 按“2.1.1”项下色谱条件测定, 以对照品浓度为横坐标(X), 峰面积为纵坐标(Y), 绘制标准曲线, 结果见表 1。在线性范围之内, 浓度和峰面积的线性关系良好。高效液相色谱图见图 1。

表 1 线性回归方程

化合物	线性回归方程	r	线性范围(μg/ml)
胡椒碱	$Y=60744.550.07X+72196.06$	0.9995	6.53~209
N-异丁基-2E,4E-十八烷二烯酰胺	$Y=30260.88X+4536.6$	0.9998	1.24~39.6
几内亚胡椒碱	$Y=72122.11X+70.35$	0.9998	0.058~1.84
葶苈明碱	$Y=61103.03X+6392.77$	0.9999	0.676~21.8
胡椒酰胺	$Y=71662.81X+2764.79$	0.9998	0.130~4.16

2.1.4 精密度考察

精密吸取 10 μl 线性溶液 2, 按“2.1.1”项下色谱条件连续进样 6 次。胡椒碱 RSD 为 0.37%, N-异丁基-2E,4E-十八烷二烯酰胺 RSD 为 0.62%, 几内亚胡椒碱 RSD 为 0.59%, 葶苈明碱 RSD 为 0.88%, 胡椒酰胺 RSD 为 1.2%, 表明仪器精密度良好。

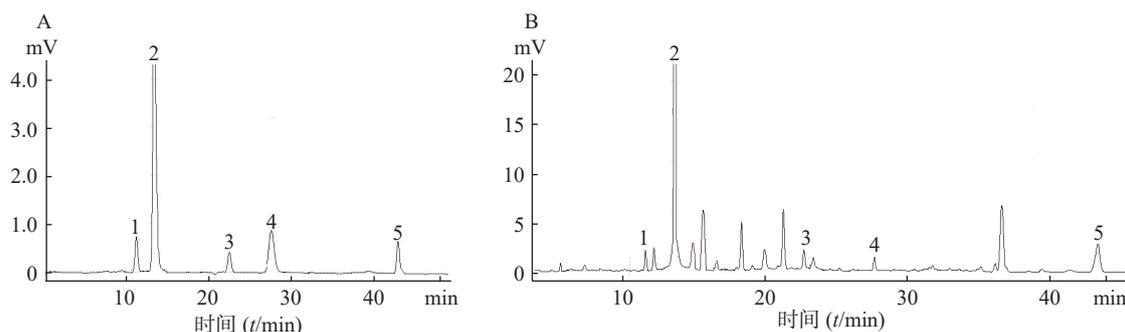


图1 葶苈提取物生物碱对照品(A)和供试品(B)的高效液相色谱图

1. 葶苈明碱; 2. 胡椒碱; 3. 胡椒酰胺; 4. 几内亚胡椒碱; 5. N-异丁基-2E,4E-十八烷二烯酰胺

2.1.5 稳定性考察

精密取同一供试品(批号 081001)溶液, 放置在室温避光条件下, 分别于 0、1、2、4、8、24 h 测定峰面积。结果显示: 胡椒碱、N-异丁基-2E,4E-十八烷二烯酰胺、几内亚胡椒碱、葶苈明碱和胡椒酰胺峰面积 RSD 分别为 1.1%、1.2%、0.51%、0.83% 和 0.46%, 表明本品在室温避光条件下 24 h 内稳定性良好。

2.1.6 重复性考察

取同一批葶苈提取物(批号 081001)6 份, 按供试品溶液制备方法制成样品溶液, 按“2.1.1”项下色谱条件测定。测得胡椒碱平均含量为 56.1%, RSD 为 0.64%; N-异丁基-2E,4E-十八烷二烯酰胺平均含量为 4.48%, RSD 为 1.32%; 几内亚胡椒碱平均含量为 0.461%, RSD 为 1.03%; 葶苈明碱平均含量为 1.73%, RSD 为 0.591%; 胡椒酰胺平均含量为 0.554%, RSD 为 0.814%, 表明本法重复性良好。

2.1.7 回收率试验

取 6 份同一供试品粉末(批号 081001)约 0.0125 g, 精密称定, 置 50 ml 棕色容量瓶中, 甲醇超声 5 min, 放至室温, 用甲醇定容至刻度, 摇匀。精密移取 4.0 ml 置 25 ml 棕色容量瓶中, 并加入一定量的对照品溶液(按 1:1 比例), 制成样品溶液, 精密吸取该样品溶液 10 μ l, 按“2.1.1”项下色谱条件测定, 计算回收率。结果见表 2, 表明回收率良好。

表 2 加样回收率试验结果 (n=6)

化合物	原有量 (m/ μ g)	加入量 (m/ μ g)	测得量 (m/ μ g)	回收率 (%)	RSD (%)
胡椒碱	540.0	500.0	1030	98.12	0.85
N-异丁基-2E,4E-十八烷二烯酰胺	43.74	43.50	86.95	99.33	2.11
几内亚胡椒碱	4.508	4.525	9.078	101.01	1.86
葶苈明碱	16.33	16.50	32.54	98.19	1.31
胡椒酰胺	5.308	5.560	10.862	99.89	0.96

2.1.8 葶苈提取物含量测定

取 3 批葶苈提取物, 每一批样品平行制备 3 份, 并按“2.1.1”项下色谱条件测定, 计算供试品中 5 个生物碱的含量。3 批样品测定结果见表 3。

表 3 样品含量测定结果 (%)

成分	批号			平均值	RSD (%)
	081001	081002	081003		
胡椒碱	56.1	49.7	51.6	52.5	6.27
N-异丁基-2E,4E-十八烷二烯酰胺	4.48	4.21	4.28	4.32	3.20
几内亚胡椒碱	0.461	0.378	0.396	0.412	10.6
葶苈明碱	1.73	1.67	1.70	1.70	1.87
胡椒酰胺	0.554	0.461	0.493	0.500	9.46

2.2 大鼠抗心肌缺血试验

2.2.1 实验动物分组

将 Wistar 大鼠 60 只, 随机分为 6 组, 每组 10 只, 分别为: 空白对照组、模型组、盐酸地尔硫卓组(6 mg/kg)、葶苈提取物小剂量组(10 mg/kg)、葶苈提取物中剂量组(30 mg/kg)、葶苈提取物大剂量组(60 mg/kg)。

2.2.2 大鼠心肌缺血模型建立

大鼠腹腔注射氨基甲酸乙酯(1000 mg/kg)麻醉, 然后按 2.0 IU/kg 经舌下静脉注射垂体后叶素造成急性心肌缺血模型, 以造模前后 T 波变化绝对值、心率及其变化百分率为观测指标。

2.2.3 葶苈提取物抗心肌缺血试验

葶苈提取物 3 个剂量组和盐酸地尔硫卓组均按 1 ml/100 g 连续灌胃给药大鼠 7 天, 空白对照组和模型组给予同体积生理盐水, 葶苈提取物三个剂量组和盐酸地尔硫卓组于第 7 天灌胃给药后 1 h 造模, 比较各剂量组造模后 T 波的变化、心率及其变化百分率。

2.2.4 统计学方法

实验数据以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 其他各组

与模型组比较,采用 F 检验和 t 检验进行统计分析, $P < 0.05$ 表示差异有显著统计学意义。

2.2.5 实验结果

与空白对照组相比,模型组 T 波变化绝对值增高(表 4),心率变化百分率加大(表 5),差异具有显著性,表明实验造模成功;与模型组相比,盐酸地尔硫卓组(即阳性药组)T 波变化绝对值降低,差异具有显著性,表明实验评价方法可行。葶苈提取物灌胃给药对垂体后叶素所致实验性心肌缺血大鼠 T 波变化绝对值的影响结果见表 4,对心率变化百分率的影响结果见表 5。

表 4 心肌缺血大鼠 T 波变化 ($\bar{x} \pm s$, 单位: mV, $n=10$)

组别	造模后时间		
	1 min	5 min	15 min
空白对照组	0.008±0.003	0.007±0.004	0.007±0.003
模型组	0.033±0.018 ^{△△}	0.051±0.023 ^{△△△}	0.053±0.022 ^{△△△}
盐酸地尔硫卓组	0.024±0.022	0.018±0.014 ^{**}	0.020±0.016 ^{**}
小剂量组	0.031±0.031	0.042±0.04	0.016±0.013 ^{**}
中剂量组	0.018±0.011 [*]	0.021±0.012 ^{**}	0.020±0.015 ^{**}
大剂量组	0.023±0.022 [*]	0.018±0.012 ^{**}	0.022±0.016 ^{**}

表 5 心肌缺血大鼠心率变化百分率变化 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	造模后时间		
	1 min	5 min	15 min
空白对照组	0.06±0.02	0.05±0.05	0.06±0.03
模型组	0.53±0.15 ^{△△△}	0.43±0.05 ^{△△△}	0.30±0.07 ^{△△△}
盐酸地尔硫卓组	0.58±0.13	0.41±0.04	0.34±0.05
小剂量组	0.52±0.16	0.42±0.15	0.35±0.15
中剂量组	0.57±0.18	0.43±0.13	0.34±0.09
大剂量组	0.73±0.11 [*]	0.51±0.09	0.38±0.11

注:与空白对照组比较, $\Delta \Delta P < 0.01$, $\Delta \Delta \Delta P < 0.001$;与模型组比较 $*P < 0.05$, $**P < 0.01$

舌下静脉注射垂体后叶素后,葶苈提取物小、中、大剂量组均有降低 T 波变化绝对值的作用;大剂量组除在个别时间点有降低心率的作用,其他各组在各时间点对心率变化百分率没有明显影响。表明葶苈提取物有良好的抗心肌缺血活性作用。

3 讨论

葶苈属于生物碱含量较高的药食同源中药材,我们研究所用药材中胡椒碱含量约为 3.0%。采用大孔吸附树脂制备的葶苈提取物中胡椒碱含量高达 50% 左右,5 个生物碱含量之和约为 60%。

葶苈提取物中的 5 个生物碱成分主要是两种化学母核结构组成:二烯酰胺类(N-异丁基-2E, 4E-十八烷二烯酰胺、几内亚胡椒碱和胡椒酰胺)和苯并二烯酰胺类(胡椒碱和葶苈明碱)。二烯酰胺类成分紫外最大吸收波长约在 260 nm,苯并二烯酰胺类最大吸收波长约在 340 nm。因此,为了提高检测灵敏度,我们建立高效液相色谱分析方法时采用双波长同时检测这两类生物碱成分。葶苈中生物碱类成分因为含有共轭二烯结构导致对光稳定性很差,我们研究中发现胡椒碱对照品溶液在自然光下照射 20 h,浓度下降约 50%。文献报道胡椒碱固体光照含量也会有所下降,但较液体稳定性好^[1]。因此,在测定葶苈中生物类成分时,供试品和对照品溶液均需要放置在棕色量瓶中避光保存。在大鼠抗心肌缺血试验中,与空白对照组相比,模型组 T 波变化绝对值增高,心率减慢,差异具有显著性,说明本次实验造模成功;与模型组相比,阳性药组(盐酸地尔硫卓组)T 波变化绝对值降低,差异具有显著性,说明实验评价方法可行。与模型组比较,舌下静脉注射垂体后叶素后,葶苈提取物小、中和大剂量组均能够显著降低 T 波变化绝对值,经统计学处理差异具有显著性;除大剂量组在 1 min 时可降低心率之外,葶苈提取物各组在各时间点对心率变化百分率基本没有明显影响。结果表明,葶苈提取物具有良好的抗心肌缺血活性。实验中也考查了胡椒碱单体抗心肌缺血的生物活性,结果显示,其也具有一定的抗心肌缺血活性,但生物活性弱于葶苈提取物。

本研究建立了葶苈提取物中 5 个生物碱类成分含量同时测定的分析方法,同时也对高生物碱含量的葶苈提取物灌胃给药对垂体后叶素所致实验性心肌缺血大鼠的影响开展初步的药效试验。结果表明,所建立的含量测定方法可以用来有效控制葶苈提取物的质量;药效试验证明葶苈提取物具有较好的抗心肌缺血活性,其作用机制有待后续进一步研究。

【参考文献】

- [1] 王睿,曲惠舫,李丹,等.药食两用中药葶苈研究进展[J].食品与药品, 2020, 22(5): 442-446.
- [2] 王如梦,杨宏新.葶苈及其有效成分胡椒碱的研究进展[J].中国药事, 2021, 35(3): 350-356.
- [3] 惠昱昱,陈镛,杨秀芳.葶苈根化学成分及其抗肿瘤活性[J].中成药, 2021, 43(1): 98-102.
- [4] 章圣朋,张超,李丽华,等.基于网络药理学预测葶苈抗肝纤维化作用及验证研究[J].中国中药杂志, 2021, 46(4): 845-

- 854.
- [5] LI D, WANG R, CHENG X H, et al. Chemical constituents from the fruits of *Piper longum* L. and their vascular relaxation effect on rat mesenteric arteries[J]. *Nat Prod Res*, 2022, 36(2): 674-679.
- [6] 肖娟, 张华果, 陈洁, 等. 葶苈酰胺逆转人小细胞肺癌 H446/DDP细胞耐药性及机制的研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(2): 193-197.
- [7] LIM H J, BAK S G, PARK E J, et al. Retrofractamide C derived from *Piper longum* alleviates xylene-induced mouse ear edema and inhibits phosphorylation of ERK and NF- κ B in LPS-induced J774A. 1[J]. *Molecules*, 2020, 25(18): 4058.
- [8] 唐诗, 孙伟, 孔祥清, 等. 葶苈明碱抑制BMP2/pSmad1/5信号减轻高钙高磷诱导的主动脉瓣膜间质细胞钙化[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2020, 40(4): 509-514,569.
- [9] 谭丽娟, 刘雅倩, 闫洁, 等. 葶苈酰胺的合成、抗肿瘤机制及结构修饰的研究进展[J]. *中国药房*, 2021, 32(4): 508-512.
- [10] 李颖, 黎美欢, 陈铭泰, 等. 基于数据挖掘探究名老中医治疗冠心病用药规律[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2020, 22(8): 150-154.
- [11] 蒋云聪, 李杨, 张晶晶, 等. 胡椒加工过程中胡椒碱稳定性研究[J]. *中国食品添加剂*, 2021, 32(4): 12-15.
- [收稿日期] 2021-12-05 [修回日期] 2022-05-29
[本文编辑] 崔俐俊