

引用:史文娟,杨玉畅,朱倩,刘娟,易丽莎,王子恒,倪健,曲昌海.四妙丸溶出度测定方法的建立及溶出曲线相似性评价[J].中医药导报,2025,31(5):80-84.

四妙丸溶出度测定方法的建立 及溶出曲线相似性评价*

史文娟,杨玉畅,朱倩,刘娟,易丽莎,王子恒,倪健,曲昌海
(北京中医药大学中药学院,北京 102488)

[摘要] 目的:建立四妙丸体外溶出实验方法及相关的高效液相色谱(HPLC)检测方法。方法:溶出条件为桨法,转速为100 r/min,溶出介质为pH值为1.2的盐酸溶液,检测方法为HPLC法。采用建立的溶出方法对不同批次的四妙丸中盐酸小檗碱、盐酸黄柏碱、木兰花碱、绿原酸的溶出情况进行考察,采用不同的数据模型对溶出数据进行模型拟合,确定其最佳溶出模型。结果:通过相似因子法评价比较,发现不同批次间的相似因子(f_2)和差异因子(f_1)有明显差异,表明其不同时间生产的样品存在一定的差异性;4种指标成分溶出曲线拟合最符合Weibull方程,多种成分的溶出行为具有同步性且有相似的释药特点。结论:采用建立的体外溶出实验方法对不同批次的样品进行溶出曲线相似性评价,可为四妙丸的质量研究提供参考。

[关键词] 四妙丸;溶出度;批次一致性评价;Weibull方程;非模型依赖法

[中图分类号] R284.2 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2025)05-0080-05

DOI: 10.13862/j.cn43-1446/r.2025.05.013

Establishment of Dissolution Test Method for Simiao Pill (四妙丸) and Similarity Evaluation of Dissolution Profiles

SHI Wenjuan, YANG Yuchang, ZHU Qian, LIU Juan, YI Lisha, WANG Ziheng, NI Jian, QU Changhai
(School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China)

[Abstract] Objective: To establish an in vitro dissolution test method and an HPLC detection method for Simiao Pill. Methods: The dissolution conditions included the paddle method at 100 r/min with hydrochloric acid solution (pH 1.2) as the dissolution medium. The established dissolution method was applied to investigate the dissolution profiles of berberine hydrochloride, phellodendrine hydrochloride, magnoflorine, and chlorogenic acid in different batches of Simiao Pill. Dissolution data were fitted using various mathematical models to determine the optimal dissolution model. Results: Similarity factor (f_2) and difference factor (f_1) analyses revealed significant variations between batches, indicating differences in samples produced at different time points. The dissolution curves of the four marker components were best fitted by the Weibull equation, demonstrating synchronized dissolution behavior and similar drug release characteristics. Conclusion: The established in vitro dissolution method enables batch-to-batch similarity evaluation of dissolution profiles, providing a reference for quality control studies of Simiao Pill.

[Keywords] Simiao Pill; dissolution; batch consistency evaluation; Weibull equation; model-independent method

四妙丸出自清代张秉成的《成方便读》,是由盐黄柏、苍术、牛膝、薏苡仁四味药粉碎制成的水丸。本方以元代朱震亨所创的“二妙散”加味而来,可清热利湿,常用于治疗湿热下

注所致的痹证,症见足膝红肿、筋骨疼痛^[1]。

随着中药制剂的发展,溶出度评价也逐渐应用于中药固体制剂的质量研究^[2]。溶出度试验是评价口服固体制剂质量

*基金项目:国家中医药管理局高水平建设学科项目(zyyzdxk-2023272)

通信作者:曲昌海,男,副教授,研究方向为药物制剂新技术及递药系统研究

的重要手段。固体制剂口服给药后,由于药物的溶出和溶解对吸收具有重要影响,体外溶出度试验也是预测药物在体内吸收的方法之一^[3]。普通口服固体制剂通常有两种溶出度控制方法,即单点检测和溶出曲线测定(两点或多点检测)。其中单点检测可作为常规的质量控制方法,而两点或多点溶出度检测法则能更好地反映制剂的特点,有助于进行更为全面的质量控制。

目前四妙丸的研究多集中在临床应用及作用机制、含量测定等方面^[4-7],未见其体外释放和溶出行为研究。谢耀慧等^[8]利用质量标志物(Q-Marker)定义及“五原则”预测并分析,筛选总结出了黄柏碱、木兰花碱、药根碱、小檗碱、黄柏酮等16种Q-Marker。笔者结合文献报道并在预实验的基础上,选择盐酸黄柏碱、木兰花碱、盐酸小檗碱和绿原酸作为指标成分,建立了四妙丸溶出度的测定方法^[9-12],并考察了4种不同溶出介质中四妙丸的溶出曲线,对pH值为1.2盐酸溶液中多批次四妙丸的溶出曲线进行拟合和相似性评价,以便为四妙丸的剂型开发和更为全面的质量控制提供参考。

1 材 料

1.1 仪器 高效液相色谱仪(日本岛津公司,LC-20AT型);JY6002型电子分析天平(0.01 g,上海衡平仪器仪表厂);MS105DU型电子分析天平(0.01 mg,瑞士梅特勒·托利多仪器有限公司);KQ-3200DE型数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司);RC806ADK型溶出仪(天津市天大天发科技有限公司)。

1.2 试剂及药物 乙腈(色谱纯,Fisher公司,批号:F240BI202);甲醇(色谱纯,Fisher公司,批号:F240B4210);磷酸(分析纯,天津市大茂化学试剂厂,批号:20240903);四妙丸(吉林紫鑫药业有限公司,批号:220829,221103,231104,231214,221018);绿原酸(中国食品药品检定研究院,批号:110753-202119,含量96.3%);盐酸黄柏碱(中国食品药品检定研究院,批号:111895-201805,含量94.9%);木兰花碱(中国食品药品检定研究院,批号:112090-202201);盐酸小檗碱(中国食品药品检定研究院,批号:110713-202316,含量91.0%)。

2 方法与结果

2.1 色谱条件与系统适应性实验 Agilent Eclipse Plus-C₁₈色谱柱(4.6 mm×250.0 mm,5.0 μm);流动相:A为乙腈,B为0.1%磷酸溶液,采用梯度洗脱程序(0~7 min,7%~11%A;7~14 min,11%~16%A;14~25 min,16%~30%A;25~27 min,30%~31%A;27~35 min,31%~32%A);流速:1.0 mL/min;检测波长:279 nm,

柱温:30℃;进样量:10 μL。

2.2 溶液的制备

2.2.1 含量测定溶液 精密称定研匀后的四妙丸0.1 g,以25 mL 50%甲醇作为提取溶剂,超声处理(功率220 W,频率20 kHz)30 min,放冷,补足减失的质量,摇匀滤过,取续滤液即得。

2.2.2 混合对照品溶液 分别取绿原酸、盐酸黄柏碱、木兰花碱、盐酸小檗碱对照品适量,精密称定,加甲醇制成质量浓度分别为407.2、141.0、119.8、1 216.0 μg/mL的各单一对照品溶液。取绿原酸、盐酸黄柏碱、木兰花碱、盐酸小檗碱母液各0.6、1.6、1.2、0.6 mL,置于20 mL容量瓶中,配制质量浓度分别为12.216、11.280、7.188、36.480 μg/mL的混合对照品溶液。

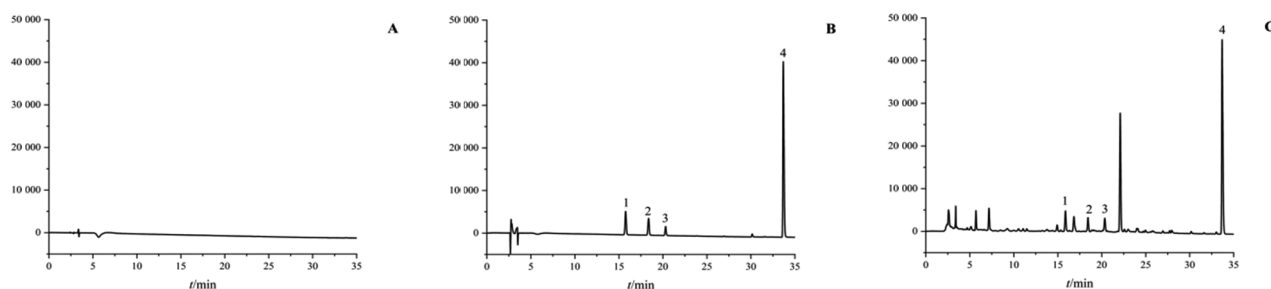
2.2.3 供试品溶液 取水、pH值为1.2盐酸溶液、pH值为4.5醋酸溶液和pH值为6.8磷酸盐缓冲液为溶出介质,按2020年版《中华人民共和国药典》四部通则0931溶出度与释放度测定法第二法(桨法)操作,转速为100 r/min,温度为37℃;取四妙丸6 g,投入溶出杯中,分别在10、15、20、30、45、60 min取样测试分析,每次取样10 mL,同时补充同等温度和体积的溶出介质。

2.3 方法学考察

2.3.1 专属性考察 精密吸取45 min溶出样品、“2.2.2”项下方法制备的混合对照溶液、溶剂空白溶液10 μL,按“2.1”项下方法测定,结果显示,四妙丸中4种成分分离度均大于1.5,且溶剂对峰无干扰。(见图1)

2.3.2 线性关系考察 分别取“2.2.2”项下方法制备的绿原酸、黄柏碱、木兰花碱、小檗碱溶液各0.30、1.00、1.00、0.75 mL于10 mL容量瓶中,配制质量浓度分别为12.216、14.100、11.980、91.200 μg/mL的混合溶液,稀释2、4、8、16倍,按“2.1”项下方法测定。以质量浓度(μg/mL)为横坐标,对应的峰面积为纵坐标,进行线性回归分析。得到绿原酸的回归方程为 $A = 16.549 \times 10^3 C - 4\ 947.700\ 0$, $R^2 = 0.999\ 7$,线性范围为0.763 5~12.216 0 μg/mL;盐酸黄柏碱 $A = 9.327 \times 10^3 C - 808.110\ 0$, $R^2 = 0.999\ 6$,线性范围为0.881 3~14.100 0 μg/mL;木兰花碱 $A = 15.109 \times 10^3 C + 835.910\ 0$; $R^2 = 0.999\ 3$,线性范围为0.749 0~11.980 0 μg/mL;盐酸小檗碱 $A = 32.427 \times 10^3 C - 5\ 348.800\ 0$; $R^2 = 0.999\ 9$,线性范围为5.700 0~91.200 0 μg/mL。结果表明,四妙丸的4种指标性成分在特定浓度范围内线性关系良好。

2.3.3 精密度实验 取“2.2.3”项下的供试品溶液,连续进样6次进行测定,记录各成分的峰面积。计算得绿原酸、盐酸黄



注:A.空白溶液;B.对照品溶液;C.供试品溶液;1.绿原酸;2.盐酸黄柏碱;3.木兰花碱;4.盐酸小檗碱。

图1 专属性考察色谱图

柏碱、木兰花碱、盐酸小檗碱峰面积的 RSD 值分别为1.05%、0.99%、1.42%、0.43%，表明仪器的精密度良好。

2.3.4 稳定性实验 按“2.2.3”项下供试品溶液制备方法制备供试品溶液，取溶出考察时间为45 min的样品溶液，分别于制备后0、4、8、12、16、20、24 h按“2.1”项下色谱条件进样测定，结果显示，绿原酸、黄柏碱、木兰花碱、盐酸小檗碱的峰面积 RSD 值分别为0.69%、2.37%、1.73%、0.46%，表明4种成分在24 h内稳定性良好。

2.3.5 重复性实验 按“2.2.3”项下供试品溶液制备方法平行制备6份供试品溶液，取溶出考察时间为45 min的样品溶液，0.45 μm 滤膜滤过，取续滤液。按“2.1”项下色谱条件进行测定，记录各成分峰面积。结果显示，绿原酸、黄柏碱、木兰花碱、盐酸小檗碱峰面积的 RSD 值分别为0.34%、1.15%、0.62%、0.17%，表明方法的重复性良好。

2.3.6 加样回收率实验 取已知含量的四妙丸粉6份，每份约0.1 g，精密称定，精密加入各对照品，按“2.2.1”项下方法制备含量测定溶液，按“2.1”项下色谱条件进样测定，记录峰面积，计算各成分的加样回收率，结果见表1。

表 1 4 种成分加样回收率测定结果 ($n=6$)

称样量/g	含量/mg	加标量/mg	测得量/mg	加样回收率/%	平均加样回收率/%	RSD %
0.100 1	0.147 0	0.146 6	0.287 6	95.91	98.92	2.53
0.100 0	0.147 0	0.146 6	0.287 4	95.77		
0.100 1	0.147 0	0.146 6	0.296 3	101.84		
0.100 2	0.147 0	0.146 6	0.293 1	99.66		
0.099 9	0.147 0	0.146 6	0.293 9	100.20		
0.100 0	0.147 0	0.146 6	0.289 6	97.27		
0.100 1	0.160 0	0.169 2	0.332 4	101.89	98.79	1.88
0.100 0	0.159 8	0.169 2	0.328 6	99.76		
0.100 1	0.160 0	0.169 2	0.324 8	97.40		
0.100 2	0.160 0	0.169 2	0.324 3	97.10		
0.099 9	0.159 6	0.169 2	0.327 3	99.11		
0.100 0	0.159 8	0.169 2	0.324 7	97.46		
0.100 1	0.100 3	0.110 3	0.215 2	104.17	103.60	2.89
0.100 0	0.100 2	0.110 3	0.213 3	102.54		
0.100 1	0.100 3	0.110 3	0.213 3	102.45		
0.100 2	0.100 4	0.110 3	0.209 5	98.91		
0.099 9	0.100 0	0.110 3	0.217 5	106.53		
0.100 0	0.100 2	0.110 3	0.218 2	106.98		
0.100 1	1.093 5	1.094 4	2.216 4	102.60	100.54	2.18
0.100 0	1.092 4	1.094 4	2.172 9	98.73		
0.100 1	1.093 5	1.094 4	2.192 8	100.45		
0.100 2	1.094 6	1.094 4	2.159 4	97.30		
0.099 9	1.091 3	1.094 4	2.199 6	101.27		
0.100 0	1.092 4	1.094 4	2.218 3	102.88		

2.4 不同介质中四妙丸溶出曲线的测定 固体制剂口服给药后，药物的吸收取决于药物从制剂中的溶出或释放、药物在生理条件下的溶解以及在胃肠道的渗透。体外溶出度试验在一定程度上可以反映其体内行为。中药复方制剂中成分较为复杂，不同化学性质的成分随溶出介质 pH 值的不同，溶出

行为通常会表现出显著差异。因此，为全面掌握四妙丸的溶出特性，采用所建立的方法，以上述4种成分为指标，考察了四妙丸在 pH 值为1.2、4.5、6.8的溶液以及水中的溶出曲线，从而在一定程度上模拟胃、肠道不同 pH 条件下药物的释放情况。

2.4.1 溶出转速考察 量取经脱气处理后的纯水900 mL于溶出杯内，投药量6 g，加热使其温度维持在37 $^{\circ}\text{C}$ ，采用2020年版《中华人民共和国药典》四部通则0931第二法桨法，转速分别设置为50、75、100 r/min，分别在10、15、20、30、45、60 min取样10 mL，立即补充同温等量的溶出介质。收集的样品经0.45 μm 微孔滤膜过滤，取续滤液，按“2.1”项下色谱条件进样测定含量，计算累积溶出度。比较不同转速对溶出速率的影响，结果见图2。

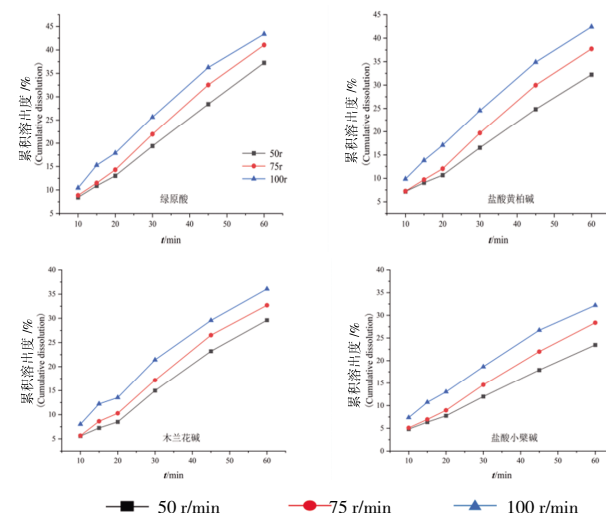


图 2 四妙丸中 4 种指标成分在不同转速下的溶出曲线

由图可知，各成分在20~30 min累积溶出度增加明显，随转速升高，4种物质的累积溶出度均增加。因此，选择100 r/min作为后续溶出试验的条件。

2.4.2 溶出曲线的测定 分别配制 pH 值为1.2盐酸溶液， pH 值为4.5醋酸盐缓冲液， pH 值为6.8磷酸盐缓冲液以及纯水^[9]900 mL作为溶出介质，四妙丸投药量为3 g，分别在0.5、1.0、2.0、4.0、6.0 h取样10 mL，保持其他溶出条件同前，对四妙丸在不同介质中的溶出曲线进行考察。(见图3)

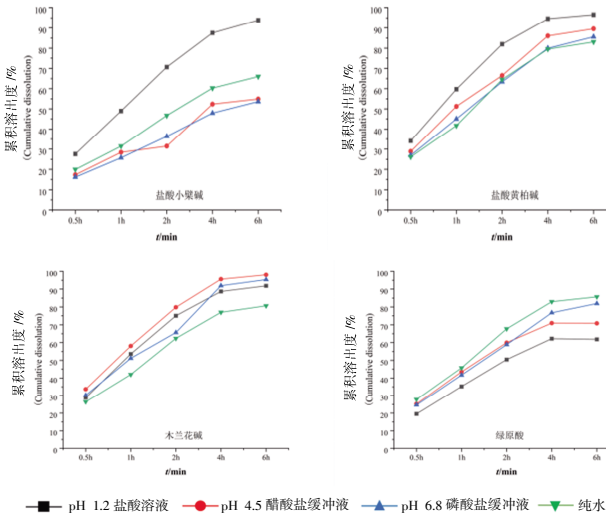


图 3 四妙丸中 4 种指标成分在不同介质下的溶出曲线

采用4种介质对四妙丸的溶出情况进行分段考察,体外溶出数据显示,若保持相似的体内环境条件,小檗碱及黄柏碱类成分可能在胃部具有较高的初始释放特性,而木兰花碱及酚酸类成分或在小肠上下段呈现差异化的累积释放特性。需要说明的是,实际体内过程可能受胃肠动力、酶解作用等复杂因素影响,实际生物利用度仍需通过后续体内药代动力学研究加以验证。

2.4.3 不同批次四妙丸溶出曲线对比研究 根据2020年版《中华人民共和国药典》制剂通则的规定,四妙丸作为水丸,应在1 h内完全溶散,因此对药物在胃液(pH值为1.2盐酸溶液)中的溶出行为进行考察具有重要意义。前期的溶出曲线分析显示,在pH值为1.2盐酸溶液中,盐酸小檗碱的累积溶出度较高,表明其在胃液中的溶出较好;盐酸黄柏碱和木兰花碱也表现出较快的溶出速率。

基于这些结果,本研究进一步选择220829、221103、231104、231214四个批次的四妙丸进行pH值为1.2盐酸溶液中的溶出测试,结果见图4。并对多批次样品进行相似度分析,以期为该剂型的质量控制提供实验依据,并为相关标准的制定提供参考。

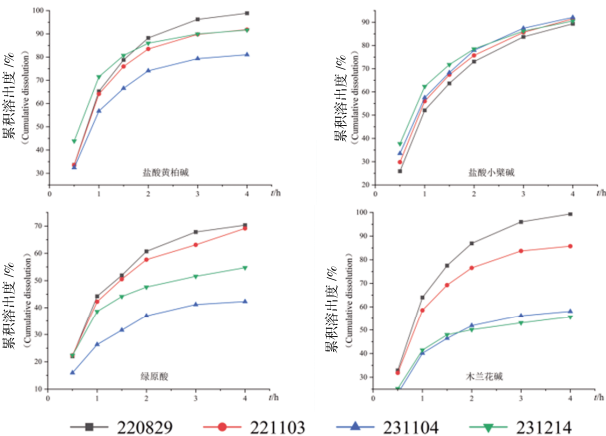


图4 不同批次四妙丸在pH值为1.2盐酸溶液中的溶出曲线

为了更好的表征批次间溶出行为的差异性,以220829批次为参照,采用非模型依赖法计算剩余3个批次不同成分的差异因子 f_1 和相似因子 f_2 ^[13]。(见表2)

$$f_1 = \left\{ \frac{\sum_{i=1}^n |R_i - T_i|}{\sum_{i=1}^n R_i} \right\} \times 100$$
$$f_2 = 50 \times \log \left\{ 1 + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (R_i - T_i)^2 \right\}^{-0.5} \times 100$$

其中, n 为取样时间点的个数, R_i 和 T_i 分别为参比样品和试验批次在 t 时间点的溶出度。当 $f_1 < 15$ 或 $f_2 > 50$ 时,可认为2条溶出曲线相似。

表2 不同批次间4种指标成分的差异因子和相似因子
(以221018批次为对照)

指标成分	f_1			f_2		
	221103	231104	231214	221103	231104	231214
绿原酸	3.99	38.70	18.53	78.15	33.14	47.18
黄柏碱	4.83	15.36	7.41	66.69	44.11	59.50
木兰花碱	11.18	39.58	40.12	50.95	24.73	24.04
小檗碱	4.71	7.49	10.13	74.01	64.33	55.75

表2显示,3个批次的盐酸小檗碱均 $f_1 < 15$ 且 $f_2 > 50$,可以认为其溶出曲线相似;不同批次的黄柏碱 f_1 均值均为9.2,差异不明显。但绿原酸、木兰花碱不同批次间的 f_1 、 f_2 有较大差异,说明不同时间生产的四妙丸之间仍存在一定程度的差异,应当考虑将溶出度测定纳入中药固体制剂质量控制的标准,将溶出行为一致性作为批次间质量均一稳定的评价标准之一。

2.4.4 溶出模型拟合 为了探究四妙丸中不同成分的溶出机制,以批号为221018的样品做进一步研究,采用零级释放方程、一级释放方程、Higuchi方程、Peppas方程、Weibull方程分别对目标成分绿原酸、盐酸黄柏碱、盐酸小檗碱在pH值为1.2盐酸溶液中的溶出行为进行拟合。拟合方程决定系数 R^2 越大,表示曲线拟合效果越好。(见表3)

表3 代表性批次(221018)中4种指标成分在pH=1.2的盐酸溶液中溶出模型拟合情况

指标成分	溶出模型	线性方程	R^2
绿原酸	零级释放	$Q = 3.263t + 35.389$	0.537 1
	一级释放	$Q = 63.799(1 - e^{-0.783t})$	0.992 0
	Higuchi	$Q = 15.282t^{1/2} + 20.740$	0.731 2
	Peppas	$Q = 36.298t^{0.274}$	0.813 6
	Weibull	$Q = 63.873[1 - e^{-(0.909(t-0.145)^{0.889})}]$	0.988 5
盐酸黄柏碱	零级释放	$Q = 4.424t + 59.161$	0.478 1
	一级释放	$Q = 93.517(1 - e^{-0.637t})$	0.778 2
	Higuchi	$Q = 21.010t^{1/2} + 38.721$	0.681 1
	Peppas	$Q = 59.804t^{0.241}$	0.784 5
	Weibull	$Q = 97.772[1 - e^{-(1.159(t-0.196)^{0.813})}]$	0.999 4
木兰花碱	零级释放	$Q = 4.601t + 52.940$	0.513 3
	一级释放	$Q = 93.049(1 - e^{-0.813t})$	0.996 7
	Higuchi	$Q = 21.705t^{1/2} + 31.972$	0.714 4
	Peppas	$Q = 54.006t^{0.265}$	0.804 3
	Weibull	$Q = 93.740[1 - e^{-(1.073(t-0.25)^{0.76})}]$	0.999 7
盐酸小檗碱	零级释放	$Q = 5.446t + 48.847$	0.628 1
	一级释放	$Q = 96.761(1 - e^{-0.665t})$	0.995 2
	Higuchi	$Q = 25.109t^{1/2} + 25.185$	0.813 8
	Peppas	$Q = 50.949t^{0.307}$	0.875 7
	Weibull	$Q = 99.980[1 - e^{-(0.749(t-0.232)^{0.706})}]$	0.999 8

由表可知,各拟合的趋势基本一致。四妙丸中绿原酸的一级释放方程拟合结果最佳,以一定速率在初期快速释放,随时间变化释放速度减慢。盐酸黄柏碱、木兰花碱及盐酸小檗碱更符合Weibull方程拟合的释放曲线,拟合效果好。

3 讨 论

四妙丸多用于治疗湿热下注所致的多种慢性疾病,如痛风性关节炎、膝关节关节炎及慢性盆腔炎等^[14-19],现代运用中有散、丸、汤剂等多种剂型。此外,四妙丸加减方常被用来探究治疗疾病的临床疗效机制^[20-22]。丸剂药效缓和,能发挥独特的治疗效果。李东垣说:“丸者缓也,舒缓而治之也。”丹波元坚说:“丸之为物,其体也结,势不外达,而以渐融化,故其力最缓。”^[23]笔者在测定各物质的累积溶出度时也考虑到这一点,结合指导原则中溶出度 $\geq 85\%$ 的点不少于1个,最终以4 h作为溶出曲线测定最终取样时间。

4 种成分采用一级释放方程和 Weibull 方程拟合效果均较好, 零级释放方程拟合效果一般。在溶出介质考察时发现, 盐酸小檗碱的释放速率受介质影响较大, 其在盐酸溶液中溶出最快, 在醋酸盐缓冲液中 2 h 到 4 h 累积溶出度增加了 20% 左右, 说明其在溶出过程中, 溶出速率并不恒定, 可以适当增加取样点进行考察。

溶出试验需要严格保证溶出条件的精密性, 每次的取样体积及投药量都会影响物质的累计溶出量。除此外, 不同批次药物的溶出度测定中, 参比制剂的选择也要尽量合适, 适当扩大样本量, 可以多收集不同批次并进行溶出度测定。

中药固体制剂在溶出度考察中面临诸多问题和挑战^[2,24], 主要体现在其复杂的成分和多样的剂型。由于中药的化学成分多样, 各成分含量差异明显, 溶出机制与西药有显著不同, 因此, 需开发更加精准适用的测试方法, 以更好评估中药固体制剂的溶出特性。此外, 非模型依赖的相似因子法通常用于评价仿制药^[25], 而中药体系复杂, 剂型对物质的溶出影响较大, 不同批次间差异明显, 针对多组分中药成分的溶出需要更合理的评价方法。本研究建立了四妙丸溶出度测定方法, 对其中各成分的溶出曲线进行研究, 并采用非模型依赖法及溶出方程拟合, 对不同批次的有效成分溶出情况进行评价, 客观地反映了该制剂的体外溶出情况, 对预测制剂体内行为有一定意义。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[S]. 北京: 中国药典出版社, 2020: 823.
- [2] 张沁怡, 孙国祥. 中药一致性评价关键问题—中药固体制剂溶出度测定方法与评价[J]. 药学研究, 2021, 40(5): 281–288, 299.
- [3] 国家食品药品监督管理总局. 普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则: GGTG-2015-10313[S]. 2015: 1–21.
- [4] 苟桦梅, 张毅, 吴燕红, 等. 基于 HPLC 指纹图谱及双标多测法的四妙丸质量评价研究[J]. 药物分析杂志, 2022, 42(5): 866–874.
- [5] 曾永长, 梁少瑜, 吴俊洪, 等. 基于病症模型的经方四妙丸防治高尿酸血症痛风的药效物质探讨[J]. 中药新药与临床药理, 2024, 35(8): 1152–1162.
- [6] 李春雨, 贾春华. 贾春华四妙丸合四逆散合方治疗经验举隅[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(2): 387–389.
- [7] 胡艳楠, 罗振业, 刘昌顺, 等. 四妙丸中 3 种生物碱在正常和 2 型糖尿病大鼠尿液、粪便和胆汁中的排泄研究[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(23): 6509–6518.
- [8] 谢耀慧, 李昕蓉, 何军刚, 等. 四妙丸的化学成分、药理作用和临床应用的研究进展及质量标志物(Q-Marker)的预测分析[J/OL]. 中华中医药学刊, 2024: 1–23[2024–09–23]. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20240723.0853.002.html>.
- [9] 李文栋, 朱卫丰, 李哲, 等. 中药固体制剂多成分溶出研究方法进展[J]. 中成药, 2020, 42(7): 1842–1847.
- [10] 黄照博, 王龙, 康瑶, 等. 桂枝茯苓胶囊的溶出度测试及评价研究[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(19): 5256–5263.
- [11] 王玺, 贺木兰, 何成峙, 等. 基于色谱指纹图谱与溶出性质的血府逐瘀胶囊批次一致性评价研究[J]. 中草药, 2024, 55(8): 2571–2578.
- [12] 周晓力, 曾月林, 尹利辉, 等. 复方甘草片溶出度方法的建立和溶出曲线相似性评价[J]. 药物分析杂志, 2023, 43(2): 280–288.
- [13] ZHANG Y, HUO M R, ZHOU J P, et al. DDSolver: An add-in program for modeling and comparison of drug dissolution profiles[J]. AAPS J, 2010, 12(3): 263–271.
- [14] 陈旭冯, 张颖. 四妙丸联合关节镜手术治疗湿热蕴结型痛风性膝关节炎的临床观察[J]. 中国民间疗法, 2023, 31(14): 59–62.
- [15] 方锦颖, 刘明焯, 黄正慧, 等. 常见中药方剂治疗急性痛风性关节炎疗效及安全性的网状 Meta 分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(12): 175–184.
- [16] 贾萍, 陈刚, 杨娟, 等. 四妙丸对大鼠痛风性关节炎发展的影响及调控巨噬细胞极化研究[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(6): 3498–3502.
- [17] 陈杰伟, 戴号, 叶博闻, 等. 四妙丸对高尿酸血症大鼠肠道尿酸排泄影响的研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28(3): 375–378.
- [18] 刘亚梅, 刘建梅. 四妙丸加减对痛风性关节炎的治疗效果及对实验室指标的影响[J]. 世界中医药, 2018, 13(6): 1428–1431.
- [19] 王晓玉, 张晓兰, 张丽, 等. 四妙丸对大鼠佐剂性关节炎作用机制的研究[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(21): 2889–2892.
- [20] 任晓玲, 鲍艳举, 刘瑞, 等. 四妙丸加减治疗肺结节经验[J]. 中医杂志, 2023, 64(14): 1504–1508.
- [21] 梁敏青. 四妙丸加减对湿瘀互结型慢性盆腔炎患者生活质量的影响[J]. 中国现代药物应用, 2017, 11(16): 92–94.
- [22] 张海燕. 四妙丸加减治疗湿热下注型宫颈高危型人乳头瘤病毒感染的临床观察[J]. 云南中医中药杂志, 2023, 44(12): 48–51.
- [23] 张臻, 高天慧, 傅超美, 等. 中药丸剂剂型理论与应用现状关键问题分析[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(12): 2408–2412.
- [24] 张婧, 黎翩, 孙阳恩, 等. 中药固体制剂溶出行为研究进展[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(20): 2498–2501.
- [25] 刘畅, 周学海, 缪子敬, 等. 非模型依赖多变量置信区间法用于药品体外溶出评价的探讨[J]. 药物评价研究, 2018, 41(5): 816–820.

(收稿日期: 2024–12–24 编辑: 罗英姣)