

qNMR-HPLC 联用快速测定西洛他唑杂质 I 校正因子

濮恒婷^{1,2}, 刘静¹, 许卉², 刘阳^{1*}, 张庆生¹ (1. 中国食品药品检定研究院, 北京 102629; 2. 烟台大学药学院, 山东 烟台 264005)

摘要:目的 建立核磁共振定量与高效液相色谱联用技术(qNMR-HPLC)用于快速测定西洛他唑杂质 I 校正因子。方法 西洛他唑与西洛他唑杂质 I 的混合物溶于氘代二甲基亚砜(*d*-DMSO),取部分溶液使用核磁共振定量技术测定,另一部分溶液使用水-乙腈(60:40)稀释后进行 HPLC 分析。使用 qNMR 中的响应信号与 HPLC 中峰面积计算西洛他唑杂质 I 校正因子,同时使用 HPLC 标准曲线法测定西洛他唑杂质 I 的校正因子。并制备含有残留溶剂的混合溶液模拟有残留溶剂干扰下,西洛他唑杂质 I 含量赋值不准确时 qNMR-HPLC 联用与标准曲线法所得结果差异。结果 当西洛他唑与西洛他唑杂质 I 含量赋值准确时,qNMR-HPLC 法与 HPLC 标准曲线法测定西洛他唑杂质 I 校正因子为 1.74 和 1.76,与《中国药典》2020 年版结果基本一致;当西洛他唑杂质 I 中含有残留溶剂,含量赋值有误差时,qNMR-HPLC 联用技术测定校正因子为 1.72,计算结果不受含量是否准确的影响,而 HPLC 标准曲线测定的校正因子为 2.01,与实际结果产生偏差。结论 与 HPLC 标准曲线法相比,qNMR-HPLC 联用技术不受待测物含量是否准确以及称样量的影响,无须纯化制备纯度较高对照品,在杂质校正因子测定中具有明显优势。

关键词:核磁共振定量;高效液相色谱法;联用技术;西洛他唑;西洛他唑杂质 I;校正因子

doi:10.11669/cpj.2024.16.012 中图分类号:R917 文献标志码:A 文章编号:1001-2494(2024)16-1540-05

Rapid Determination of Cilostazol Impurity I Correction Factor by qNMR-HPLC

PU Hengting^{1,2}, LIU Jing¹, XU Hui², LIU Yang^{1*}, ZHANG Qingsheng¹ (1. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China; 2. School of Pharmaceutical Sciences, Yantai University, Yantai 264005, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish a quantitative nuclear magnetic resonance coupled with high performance liquid chromatography (qNMR-HPLC) technique for the rapid determination of cilostazol impurity I correction factor. **METHODS** The mixture of cilostazol and cilostazol impurity I was dissolved in deuterated dimethyl sulfoxide. A portion of the solution was determined by qNMR, while the other portion of the solution was diluted with water-acetonitrile (60:40) and analyzed by HPLC. The correction factor of cilostazol impurity I was calculated with the response signals from qNMR and the peak areas from HPLC. The correction factor of cilostazol impurity I was also determined by HPLC standard curve method. A mixed solution containing residual solvent was prepared to simulate the effect of solvents in determining correction factors. When the content of cilostazol impurity I was inaccurately assigned due to residual solvent, difference between qNMR-HPLC method and standard curve method was compared. **RESULTS** When the contents of cilostazol and cilostazol impurity I were assigned accurately, the correction factors for cilostazol impurity I by qNMR-HPLC method and HPLC standard curve method were 1.74 and 1.76, respectively, which were basically consistent with the pharmacopoeial results. When cilostazol impurity I contained residual solvents, and there was an error in the content assignment, the correction factor of the determination by the qNMR-HPLC technique was still 1.72, and the result was not affected by the accuracy of the content. While the correction factor of HPLC standard curve was 2.01, which was deviated from the actual results. **CONCLUSION** Compared with the HPLC standard curve method, the qNMR-HPLC coupling technique is independent of the accuracy of the content of the substance to be measured and the weighing volume, and does not require purification to prepare a high purity compound. qNMR-HPLC is a powerful tool in the determination of impurity correction factors.

KEY WORDS: quantitative nuclear magnetic resonance; HPLC; coupling technique; cilostazol; cilostazol impurity I; correction factor

药物生产、运输和储存等环节中杂质的产生直接影响药物的质量,是导致药品不良反应的关键因

素之一^[1]。杂质的分离、结构确认、毒性考察以及含量测定对于药物质量的控制至关重要^[2]。药品

基金项目:中国食品药品检定研究院关键技术研究基金资助(GJJS-2022-4-2)

作者简介:濮恒婷,女,硕士 研究方向:药物分析;刘静,女,博士,研究员 研究方向:药品质量控制。濮恒婷与刘静为共同第一作者

* 通讯作者:刘阳,男,研究员,硕士生导师 研究方向:药物质量控制 Tel:(010)53851571

质量控制过程中药物中杂质的检测方法各异,主要包括薄层色谱法、高效液相色谱(HPLC)法^[3-4]。由于检测灵敏,精密度高,HPLC法已广泛应用于药物有关物质的测定。常用的有关物质检查方法包括:归一化法、外标法、不加校正因子的主成分自身对照法以及加校正因子的主成分自身对照法^[5]。一般首先通过柱色谱或分离液相色谱等方式分离纯化得到杂质化合物,利用质谱、核磁共振以及红外等方法来明确其化学结构^[6],继而使用质量平衡法等确定其准确含量。

外标法需要分离纯化杂质对照品,由于杂质对照品常常获取困难,加校正因子的主成分自身对照法成为既经济又能保证定量准确的杂质含量测定方法。校正因子的测定方法包括使用高效液相色谱的单点法、多点法、标准曲线法等^[7-8],其中标准曲线法使用较广泛,配制一系列不同浓度的主成分和杂质溶液,绘制主成分浓度与其峰面积、杂质浓度与其峰面积的回归曲线,以主成分线性斜率与杂质线性斜率的比值计算校正因子^[5],这种方法要求待测物称样量及含量准确^[9],且在测试过程中稳定。若杂质对照品含量赋值不准确或样品量很少造成称量误差,将直接影响HPLC标准曲线法中线性斜率的准确性,导致计算校正因子时出现误差。

文献[10]中报道,将定量核磁共振(quantitative nuclear magnetic resonance, qNMR)技术与HPLC联用,无须考虑称样量和含量信息,即可计算出相应杂质的校正因子。本研究以西洛他唑和西洛他唑杂质I(图1)为例,通过qNMR-HPLC联用技术测定其校正因子,并添加残留溶剂模拟杂质对照品不纯导致含量赋值不准确的情况,评估在杂质对照品质量分数不准确时,qNMR-HPLC联用技术及HPLC标准曲线法所得结果差异,探讨qNMR-HPLC技术的特点及应用范围。

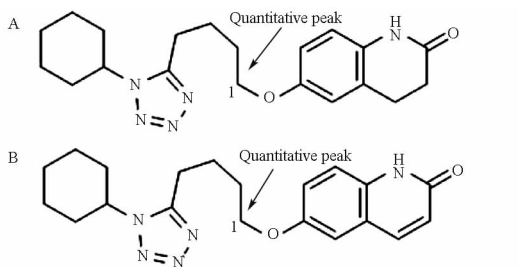


图1 西洛他唑结构(A)和西洛他唑杂质I(B)结构

Fig. 1 Structures of cilostazol (A) and cilostazol impurity I (B)

1 仪器与试剂

1.1 仪器

Bruker 500 MHz 型核磁共振波谱仪(德国Bruker公司);数据处理软件 TopSpin3. 6. 5; XPE26 电子天平(瑞士 Mettler Toledo 公司); KQ-500DA 超声波清洗器(40 kHz, 500 W, 昆山市超声仪器有限公司); AGILENT 1100 型高效液相色谱仪(美国安捷伦公司); Milli-Q Integral 5 超纯水系统(美国 Millipore 公司)。

1.2 试剂

西洛他唑(含量: 99.6%, 批号: 100363-201403)、西洛他唑杂质 I(含量: 100.0%, 批号: 101436-201801)(中国食品药品检定研究院); 去离子水(18.2 mΩ, 实验室自制); 氘代二甲基亚砜(*d*-DMSO, 含量 99.9%, 批号 A0429776, 比利时 Acros Organics 公司); 乙腈、无水乙醇为色谱纯。

2 实验方法

2.1 混合溶液制备

混合溶液 1 制备: 取西洛他唑约 10 mg、西洛他唑杂质 I 约 8.5 mg 置同一量瓶中, 用 *d*-DMSO 约 2 mL 溶解即得。

混合溶液 2 制备(模拟西洛他唑杂质 I 中含有残留溶剂样品): 取西洛他唑约 10 mg、西洛他唑杂质 I 约 8.5 mg、无水乙醇约 1.7 mg 置同一量瓶中, 用 *d*-DMSO 约 2 mL 溶解即得。

2.1.1 核磁定量测定溶液 分别取混合溶液 1 或混合溶液 2 约 0.6 mL 于 5 mm 核磁管中即得。

2.1.2 HPLC 溶液 精密量取混合溶液 1 或混合溶液 2 0.5 mL 于 10 mL 量瓶中, 以乙腈: 水(40: 60) 为溶剂稀释成西洛他唑浓度约为 0.25 mg · mL⁻¹ 的待测溶液, 摇匀即得。

2.2 实验条件

2.2.1 Bruker 500 MHz 核磁波谱仪 ZG 脉冲序列, 在 24.85 °C 下采集 ¹H-NMR 谱。将采集到的数据使用 TopSpin3. 6. 5 软件进行傅里叶变换、相位、基线校正。

2.2.2 安捷伦 1100 型高效液相色谱仪 色谱条件: CAPCELL PAK C₈ DD(4.6 mm × 150 mm, 5 μm); 流动相: 乙腈-水(40: 60); 流速 1 mL · min⁻¹; 进样量 6, 8, 10, 12, 14, 16 μL; 柱温 40 °C; 检测波长 254 nm。

2.3 方法学考察

2.3.1 线性关系考察 分别称取西洛他唑对照品 1, 3.5, 5, 8.5, 10 mg 和西洛他唑杂质 I 3.5 mg (5 份)。以 *d*-DMSO 为溶剂, 使对照品溶液质量浓

度约为 1、3.5、5、8.5、10 mg · mL⁻¹，固定西洛他唑杂质 I 质量浓度约为 3.5 mg · mL⁻¹。分别取线性溶液 0.65 mL 至 5 mm 核磁管中，按照“2.2.1”项下条件进行¹H-NMR 氢核磁共振测定和谱图处理，以西洛他唑与西洛他唑杂质 I 的质量比对 δ 3.97 西洛他唑定量峰与 δ 4.05 西洛他唑杂质 I 定量峰的峰面积比作线性回归，得到线性方程为 $Y = 0.9738X + 0.0187$ ， $r^2 = 0.9999$ ，表明质量比在 0.34 ~ 2.95 内与峰面积比线性关系良好。

2.3.2 重复性 按“2.1”项下混合溶液 1 方法配制 3 份核磁定量测定溶液和 HPLC 溶液，按照“2.2”项下条件测定。其中西洛他唑溶液质量浓度约为 5 mg · mL⁻¹，杂质 I 溶液质量浓度约为 4 mg · mL⁻¹，经计算西洛他唑杂质 I 校正因子均为 1.74，相对标准偏差 (RSD) 为 0.27%，表明该方法具有良好的重复性。

2.3.3 重复进样精密度 取“重复性”项下其中 1 份核磁定量测定溶液，按“2.2.1”项下条件连续测定 5 次，计算 δ 3.97 处西洛他唑信号峰和 δ 4.05 处杂质 I 信号峰的积分面积比值。RSD 为 0.29%，表明重复进样精密度良好。

2.3.4 溶液稳定性考察 取“重复性”项下其中 1 份核磁定量测定溶液，按“2.2.1”项下条件分别在 0.8、12 h 进行氢核磁共振测定，并计算西洛他唑和杂质 I 的积分面积比值，结果均为 1.22，表明待测样品室温条件下 12 h 内稳定。

2.3.5 定量限 取“线性关系”项下浓度约为 1 mg · mL⁻¹ 的核磁定量测定溶液，以西洛他唑定量峰 (δ 3.97) 计算，信噪比 (S/N) 为 240。计算定量限为 625.0 μg · mL⁻¹ (S/N = 150)。

3 结果与讨论

3.1 qNMR-HPLC 联用技术测定校正因子原理

在 qNMR 实验中，响应信号面积与称样量以及原子数成正比，见公式 1。在配制西洛他唑与西洛他唑杂质 I 混合溶液后，进行 qNMR 测定，西洛他唑杂质 I 与西洛他唑质量分数比值 ($\frac{m_n \times P_n}{m_s \times P_s}$) 可以根据两个化合物的响应信号面积、对应的氢原子个数以及化合物相对分子质量计算 (公式 2)。用 qNMR 实验的同一份溶液稀释后，进行 HPLC 单点法测定，校正因子可以用西洛他唑杂质 I 与西洛他唑质量分数比值与 HPLC 响应峰面积计算，见公式 3。由于源自同一份溶液，公式 2 和 3 中的西洛他唑杂

质 I 与西洛他唑质量分数比值一致，将公式 2 代入公式 3 可得到公式 4^[10]，由公式 4 可以看到，校正因子的计算只需要 qNMR 响应信号面积，信号对应的氢原子个数，HPLC 峰面积及化合物相对分子质量，计算过程与样品称样质量或百分含量等无关，无需高纯度对照品，甚至无须事先分离杂质对照品，整个测定相对简单、快速。

$$\frac{I_s}{I_n} = \frac{m_s \times P_s \times N_s \times M_n}{m_n \times P_n \times N_n \times M_s} \quad \text{公式(1)}$$

$$\frac{m_n \times P_n}{m_s \times P_s} = \frac{I_n \times N_s \times M_n}{I_s \times N_n \times M_s} \quad \text{公式(2)}$$

$$\text{校正因子} = \frac{m_n \times P_n \times A_s}{m_s \times P_s \times A_n} \quad \text{公式(3)}$$

$$\text{校正因子} = \frac{I_n \times N_s \times M_n \times A_s}{I_s \times N_n \times M_s \times A_n} \quad \text{公式(4)}$$

公式 1 ~ 4 中， I_s 表示 qNMR 中西洛他唑响应信号积分面积； I_n 表示 qNMR 中西洛他唑杂质 I 响应信号积分面积； m_s 表示西洛他唑称样质量； m_n 表示西洛他唑杂质 I 称样质量； P_s 表示西洛他唑质量百分含量； P_n 表示西洛他唑杂质 I 质量百分含量； N_s 表示 qNMR 中西洛他唑定量峰对应质子数 ($N_s = 2$)； N_n 表示 qNMR 中西洛他唑杂质 I 定量峰对应质子数 ($N_n = 2$)； M_s 表示西洛他唑相对分子质量 (369.47 g · mol⁻¹)； M_n 表示西洛他唑杂质 I 相对分子质量 (367.45 g · mol⁻¹)； A_n 表示 HPLC 中西洛他唑杂质 I 信号积分面积； A_s 表示 HPLC 中西洛他唑信号积分面积。

3.2 定量峰和弛豫延迟时间的选择

qNMR-HPLC 联用测定校正因子的前提是在西洛他唑及其杂质 I 的混合图谱中，需要保证化合物至少各有 1 个可以用于定量的信号峰，信号峰不受混合物中其他共振信号峰干扰^[11]。因此分别测定了西洛他唑、西洛他唑杂质 I 以及两种化合物混合的核磁共振谱图 (图 2)，可以看到 δ 3.97 (2H, t) 为西洛他唑特有峰，δ 4.05 (2H, t) 为西洛他唑杂质 I 特有峰 (图 2A、B)，在两种化合物的混合谱图中 (图 2C)，这两个峰之间具有较好的分离度且不受其他峰干扰，可以作为计算校正因子时的定量峰。

此外，核磁共振试验中弛豫时间 (D1) 是两次脉冲之间的间隔时间。为了保证积分的准确性，必须保证在下次脉冲激发前，氢原子已经完全恢复到基态。研究表明，D1 通常应不低于纵向弛豫时间 (T1) 的 5 倍^[12-13]，实验中通过反转恢复法测定西洛他唑和杂质 I 对应定量峰的 T1 分别为 529 ms 和

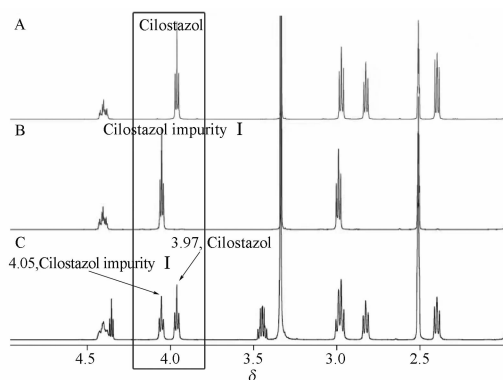


图2 西洛他唑(A)、西洛他唑杂质 I (B)、西洛他唑及其杂质 I 混合物(C)的¹H-NMR 谱图(δ 2~5)

Fig. 2 ¹H-NMR spectra of cilostazol (A), cilostazol impurity I (B), cilostazol and its impurity I mixture (C) (δ 2-5)

534.3 ms, 为了保证足够的 D1, 本次实验 D1 设置为 40 s。

3.3 qNMR-HPLC 联用技术和 HPLC 方法结果比较

使用混合溶液 1, 通过“2.1.1”项下方法配制核磁溶液, 使用“2.2.1”项下条件对西洛他唑和西洛他唑杂质 I 进行核磁共振测定。在两种化合物混合的 qNMR 谱图中(图 2C), δ 3.97 的西洛他唑定量信号峰面积为 1.000 0, δ 4.05 处西洛他唑杂质 I 定量信号峰为 0.863 3; 同时按照“2.1.2”项下方法配制 HPLC 溶液, 并采用“2.2.2”项下条件进行 HPLC 分析(图 3)。HPLC 色谱图中西洛他唑(保留时间 $t_R = 7.7$ min)与西洛他唑杂质 I ($t_R = 6.3$ min)的峰面积(进样量 10 μ L)分别为 5 931.268 和 2 934.747, 将上述积分结果代入公式 3 计算得西洛他唑杂质 I 的校正因子为 1.74, 与《中国药典》2020 年版二部中西洛他唑有关物质检查项下西洛他唑杂质 I 校正因子 1.7 一致^[14]。

采用 HPLC 标准曲线法测定西洛他唑杂质 I 的校正因子, 按照“2.1.2”项下方法配制溶液, 使用“2.2.2”项下色谱条件进行 HPLC 分析。在 254 nm 波长下, 采用相同的数据处理方法对西洛他唑和杂质 I 的峰面积积分, 分别以西洛他唑及杂质 I 进样质量为横坐标, 峰面积为纵坐标进行线性回归(图 4), 得到西洛他唑线性方程为 $Y = 2.3519 X - 42.55$, $r^2 = 1$; 西洛他唑杂质 I 线性方程为 $Y = 1.3353 X - 19.613$, $r^2 = 1$ 。计算得西洛他唑杂质 I 的校正因子为 1.76。当在两个样品称样品以及含量赋值均准确时, qNMR-HPLC 联用法与 HPLC 标准曲线法得到的结果一致。

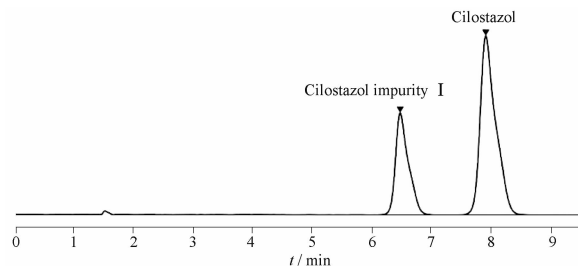


图3 西洛他唑和杂质 I 混合物 HPLC 色谱图(进样 10 μ L)

Fig. 3 HPLC chromatogram of the mixture of cilostazol and impurity I (injection volume of 10 μ L)

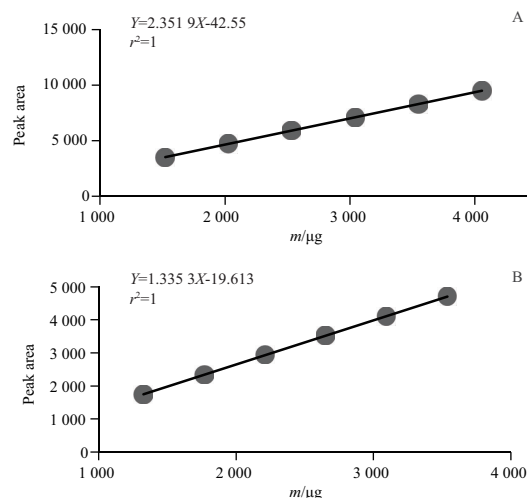


图4 西洛他唑(A)和杂质 I (B)标准曲线(不含残留溶剂)

Fig. 4 Standard curves of cilostazol (A) and impurity I (B) (without residual solvent)

模拟受残留溶剂影响, 西洛他唑杂质 I 含量赋值不准确时两种方法测定校正因子结果的差异, 将含有乙醇的混合溶液 2 按“2.1.1”项下方法配制核磁溶液, 按“2.1.2”项下方法配制 HPLC 溶液, 分别进行 qNMR-HPLC 联用以及 HPLC 标准曲线法测定。qNMR-HPLC 联用法测得西洛他唑杂质 I 校正因子为 1.72, 采用标准曲线法(图 5)得到西洛他唑线性方程为 $Y = 2.3743 X - 56.953$, $r^2 = 1$; 西洛他唑杂质 I 线性方程为 $Y = 1.1788 X - 20.949$, $r^2 = 1$, 通过计算西洛他唑与杂质 I 线性斜率的比值得到校正因子为 2.01。两种方法结果差异较大, 证明 qNMR-HPLC 联用法与 HPLC 标准曲线法有明显的优势, 由于不需要引入质量参与计算, qNMR-HPLC 联用法不受残留溶剂等干扰, 计算结果与称样量或样品实际含量无关, 可以用于难以获取或价格昂贵的对照品校正因子测定。

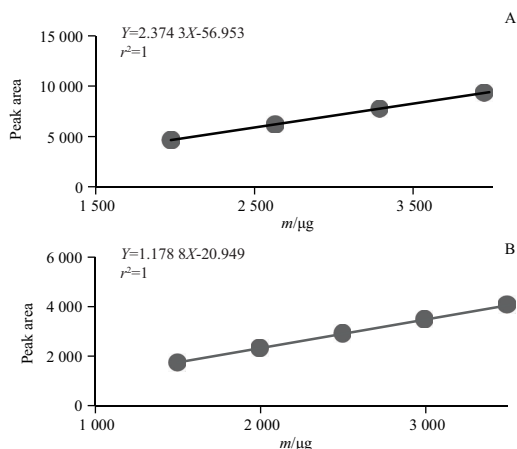


图5 西洛他唑(A)和杂质 I (B)标准曲线(模拟含残留溶剂)

Fig. 5 Standard curves of cilostazol (A) and impurity I (B) (simulated with residual solvent)

3.4 未来展望

qNMR-HPLC 联用技术可以直接从易降解或者难分离的药品混合物中同时测定多种杂质的校正因子^[15],具有对标准品依赖程度低、无损、快速等特点^[16],未来有望继续应用于天然药物分析和创新药物生产中。但是高场核磁共振波谱仪价格昂贵且维护成本较高,部分简单化合物的校正因子可以考虑采用低场台式核磁测定有利于降低实验成本。当多种杂质混合物同时测定时容易出现核磁谱图高度重叠,难以找到适宜的定量峰,使这种技术受到一定的限制,未来可以通过化学计量学方法对重叠的核磁共振谱图进行数据处理和解析,借助人工智能算法、机器学习模型、商业化数据处理软件和数据库等手段来进一步拓展其使用范围,提高分析效率和准确性。

4 结论

本研究介绍了一种利用 qNMR-HPLC 联用技术测定西洛他唑杂质 I 校正因子的方法,所得结果与 HPLC 标准曲线法及《中国药典》2020 年版二部参考校正因子值一致。当西洛他唑杂质 I 标示含量受残留溶剂等干扰发生变化时,qNMR-HPLC 联用技术结果不受影响,而 HPLC 标准曲线法计算结果产生偏差。传统 HPLC 标准曲线方法受样品含量赋值准确性、称样量等直接影响,且多次进样,耗时较长。而 qNMR-HPLC 联用技术的与样品质量无关,具有不受待测物含量影响、分析速度

快、准确性高以及适用范围广泛等优点,特别适用于对含有残留溶剂、引湿、杂质与主成分难分离等杂质校正因子的测定,为药品质量控制提供了准确和可靠的工具。

REFERENCES

- [1] WANG W J, LIU W, NIU C, *et al.* Research progress on impurity control and evaluation of pharmaceuticals [J]. *Pharm Res*, 2016, 35(11):657-662.
- [2] LI D F, ZHU J P, LU R G. Research progress on the structural identification of drug impurities [J]. *J Guangxi Acad Sci* (广西科学院学报), 2019, 35(4):281-287.
- [3] LI X H. Determination of related substances of cilostazol tablets by HPLC [J]. *Chin Pharm Aff* (中国药事), 2010, 24(12):1219-1220, 1247.
- [4] GU X, KANG T C, ZHENG J Q. Chromatographic-mass spectrometric structural characterization of cilostazol-related substances [J]. *J Pharm Anal*, 2015, 35(11):1971-1981.
- [5] *Ch. P* (2020) Vol IV (中国药典 2020 年版. 四部) [S]. 2020: 61-64.
- [6] ZHAO Y, WANG F S. Exploration of the technical points of impurity profiling of APIs [J]. *Coal Chem*, 2017, 40(7):150-152.
- [7] XIAO T, WANG C, YAO S C, *et al.* Application of HPLC correction factor method in drug analysis [J]. *J Pharm Sci*, 2020, 55(12):2854-2861.
- [8] SUN P, WANG X D, ALQUIER L, *et al.* Determination of relative response factors of impurities in paclitaxel with high performance liquid chromatography equipped with ultraviolet and charged aerosol detectors [J]. *J Chromatogr A*, 2008, 1177(1):87-91.
- [9] WANG Y, LIU Y, LAN J, *et al.* Determination of relative correction factors for impurities in impure products of agomelatine [J]. *Mod Drugs Clin*, 2012, 27(4):370-373.
- [10] MA C Y, LIU Y, XU Q, *et al.* Use of qNMR to determine HPLC relative response factors for botanical reference standards used in pharmacopeial monographs [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2022, (212):114618. DOI: 10.1016/j.jpba.2022.114618.
- [11] LIU Y, ZHANG C Y, LUAN L, *et al.* Analysis of common problems of hydrogen nuclear magnetic resonance quantification in the determination of chemical controls [J]. *J Pharm Anal*, 2020, 40(11):1923-1927.
- [12] ZHANG F F, SHEN W B, YANG M. Validated quantitative F-NMR technique for the determination of Ticagrelor: A novel method for fluorochemicals detection [J]. *J Mol Struct*, 2021, 1242:130675. DOI: 10.1016/j.molstruc.2021.130675.
- [13] SHI X C, FENG Y F, CHEN Z L, *et al.* Analysis of factors affecting the longitudinal relaxation time of six standard substances for content determination by nuclear magnetic resonance [J]. *J Pharm Anal*, 2020, 40(11):1928-1934.
- [14] *Ch. P* (2020) Vol II (中国药典 2020 年版. 二部) [S]. 2020: 428-429.
- [15] SAMUELS E R, WANG T. Simultaneous relative UV response determination of known liquid drug product degradants by NMR spectroscopy [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2022, 213:114665. DOI: 10.1016/j.jpba.2022.114665.
- [16] PAN J Y, ZHAO F, LI W Z, *et al.* Quantitative NMR spectroscopy and its application in quality control of Chinese medicinal injection [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2022, 47(3):569-574.

(收稿日期:2024-01-19)