

杏仁腈在常用溶剂中的稳定性考察及其在健儿清解液中的含量测定

张元杰, 周兰, 郝文梅, 黄绿, 李哲媛 (云南省食品药品监督检验研究院, 昆明 650106)

摘要: 目的 采用 HPLC 考察杏仁腈在常用溶剂中的稳定性并测定健儿清解液中杏仁腈的含量。方法 采用 Agilent TC-C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm) 色谱柱, 以乙腈-0.1% 磷酸溶液 (23 : 77) 为流动相, 流速为 1.0 mL·min⁻¹, 柱温为 30 °C, 检测波长为 207 nm。以峰面积的下降率为指标, 考察以甲醇、95% 乙醇、乙腈、水、pH 值 2.0~6.0 的磷酸溶液及 1.0% 冰醋酸乙腈为溶剂制备的杏仁腈溶液的稳定性。结果 杏仁腈在甲醇、95% 乙醇及水中不稳定, 而在乙腈中相对稳定; 使用 pH 值为 2.0~3.5 的磷酸溶液及 1.0% 冰醋酸乙腈溶液配制的杏仁腈对照品溶液, 可在 12 h 内保持稳定。杏仁腈质量浓度在 1.033~294.987 μg·mL⁻¹ 内与峰面积线性关系良好 ($r=0.9999$), 平均加样回收率为 97.4%, RSD 为 0.6% ($n=9$)。5 家企业生产的 16 批次样品中杏仁腈的含量为 3.854~154.578 μg·mL⁻¹。结论 所建立的方法简单、准确, 可以用于健儿清解液的质量控制; 同时应关注溶剂对苦杏仁芳香水及其制剂中杏仁腈稳定性的影响。

关键词: 杏仁腈; 稳定性; 健儿清解液; 苦杏仁芳香水; 高效液相色谱法

中图分类号: R927.11 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2024)01-0048-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20221727

引用本文: 张元杰, 周兰, 郝文梅, 等. 杏仁腈在常用溶剂中的稳定性考察及其在健儿清解液中的含量测定[J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(1): 48-53.

Stability of Mandelonitrile in Commonly Used Solvents and Its Determination in Jian'er Qingjie Mixture

ZHANG Yuanjie, ZHOU Lan, HAO Wenmei, HUANG Lyu, LI Zheyuan (Yunnan Institute for Food and Drug Control, Kunming 650106, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish an HPLC method for investigating the stability of mandelonitrile in commonly used solvents and quantitation determination of mandelonitrile in Jian'er Qingjie mixture. **METHODS** The assay was performed on an Agilent TC-C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm) column with a mobile phase consisting of acetonitrile-0.1% phosphoric acid(23 : 27) pumped at a flow rate of 1.0 mL·min⁻¹. The column temperature was 30 °C and the detection wavelength was set at 207 nm. The stability of the mandelonitrile solution prepared with solvents such as methanol, 95% ethanol, acetonitrile, water, phosphoric acid solution with pH 2.0–6.0, and acetonitrile solution containing 1.0% glacial acetic acid was investigated using the peak reduction rate as the indicator. **RESULTS** Mandelonitrile was labile in methanol, 95% ethanol or water and relatively stable in acetonitrile. The standard solutions of mandelonitrile prepared with phosphoric acid solutions at pH 2.0–3.5 or acetonitrile containing 1.0% glacial acetic acid were stable in 12 h. The linear range of mandelonitrile was 1.033–294.987 μg·mL⁻¹ ($r=0.9999$) and the average recovery was 97.4% with RSD of 0.6% ($n=9$). The content range of mandelonitrile in 16 batches of Jian'er Qingjie mixture produced by 5 manufactures was 3.854–154.578 μg·mL⁻¹. **CONCLUSION** The established method is simple and accurate. It can be used for the quality control of Jian'er Qingjie mixture. For almond aromatic water and its preparations, the influence of solvent on stability of mandelonitrile should be noticed.

KEYWORDS: mandelonitrile; stability; Jian'er Qingjie mixture; almond aromatic water; HPLC

健儿清解液收载于《卫生部药品标准》中药成方制剂第十册, 是由苦杏仁、金银花、菊花、连翘、山楂及陈皮制成的儿科用药, 具有清热解毒, 祛痰止咳, 消滞和中的功效^[1]。处方中的苦杏仁为制备芳香水入药, 故仅杏仁腈 (又名扁桃腈) 等苦杏仁苷的低沸点酶解产物能够随水蒸气蒸

馏工艺最终进入健儿清解液^[2-3]。

杏仁腈是苦杏仁苷口服给药后在肠道内 β-葡萄糖苷酶作用下的降解产物, 在体内能够进一步降解产生氢氰酸, 与苦杏仁的止咳作用密切相关^[4-6], 其制剂“杏仁腈溶液”已经作为镇咳类化学药在使用^[7]。但据文献报道, 杏仁腈的体外稳定

基金项目: 2020 年度药品国家抽检 (中检监督函 [2020]43 号)

作者简介: 张元杰, 男, 硕士, 副主任药师 E-mail: yx8996@163.com

性差，在中性或碱性环境下易自发降解为挥发性的氢氰酸，存在一定的安全性风险^[8-9]。因此，杏仁腈在溶剂中的稳定性研究及在制剂中的真实含量情况，是决定其能否成为健儿清解液等含苦杏仁芳香水制剂质量控制指标的重要基础。

目前，健儿清解液、小儿止嗽糖浆等主要沿用中国药典 1963 年版二部“杏仁水”标准中记载的硝酸银滴定法测定制剂或中间体中杏仁腈的含量，其结果以氢氰酸计^[10-12]。该方法仅能测定游离氢氰酸及以杏仁腈形式存在的氢氰酸的总量，并不能反映杏仁腈的真实含量，专属性明显不足。因此，本研究建立了专属性更强的 HPLC 方法评估杏仁腈在常用溶剂中的稳定性，探索能使杏仁腈稳定储存的液体环境，并测定其在健儿清解液中的含量，以期对健儿清解液等含苦杏仁芳香水制剂的质量控制提供新的思路，也为后续相关工艺参数的优化等提供支持。

1 材料

LC-2040 高效液相色谱仪 (日本 Shimadzu 公司); Agilent TC-C₁₈ 键合硅胶 (250 mm×4.6 mm, 5 μm) 色谱柱; BP211D 型电子分析天平 (德国 Sartorius 公司); PURELAB ultra 超纯水系统 (英国 ELGA 公司); Delta 320 pH 计 (瑞士 Mettler Toledo 公司)。

甲醇、乙腈均为色谱纯，购自德国默克公司; 95% 乙醇 (分析纯，四川西陇科技有限公司); 冰醋酸、磷酸均为分析纯，购自国药集团化学试剂有限公司; 水为超纯水。对照品: 杏仁腈 (上海阿拉丁生化科技股份有限公司，批号: B2019085; 标示纯度: 97.067%); 苯甲醛 (中国食品药品检定研究院，批号: 111650-201905; 标示纯度 99.9%)。苦杏仁饮片 (安徽汇中州中药饮片有限公司，批号: 20030601); 方法学考察及含量测定所用的健儿清解液均为 2020 年度药品国家抽检样品。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

Agilent TC-C₁₈ (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 色谱柱流动相: 乙腈-0.1% 磷酸溶液 (23 : 77), 等度洗脱; 流速: 1.0 mL·min⁻¹; 柱温: 30 °C, 检测波长: 207 nm; 进样体积: 10 μL。

2.2 杏仁腈在常用溶剂中的稳定性考察

精密称取杏仁腈对照品适量，分别用甲醇、

95% 乙醇、水及乙腈制成每 1 mL 含杏仁腈约 200 μg 的对照品溶液，于 15 °C 密封避光放置。在制备后 0~5 h 内，每间隔 0.5 h 取上述对照品溶液，分别按“2.1”项下条件进样检测，记录峰面积并计算相对于制备后 0 h 的峰面积下降率，见表 1。结果杏仁腈在甲醇、95% 乙醇及水中不稳定，而在乙腈中相对稳定。整体而言，其降解过程均呈现出前期较快，后期逐渐平缓的趋势。杏仁腈的甲醇、95% 乙醇溶液在制备 2.5 h 后，峰面积已分别降低 56.6%，71.0%。在水中，杏仁腈的降解更为迅速，在溶液制备 0.5 h 后峰面积已降低 59.1%。

表 1 杏仁腈在不同溶剂中的峰面积下降率
Tab. 1 Peak area reduction ratios of mandelonitrile in different solvents

取样时间/ h	峰面积下降率/%			
	甲醇制备	95%乙醇 制备	水制备	乙腈制备
0.5	13.3	36.0	59.1	2.5
1	28.0	54.2	65.6	3.9
1.5	40.2	63.9	65.7	5.4
2	49.2	69.2	65.9	7.1
2.5	56.6	71.0	66.1	7.8
3	62.0	70.8	66.3	8.3
3.5	65.6	71.9	66.5	9.3
4	68.1	72.1	66.6	9.6
4.5	70.0	72.2	66.8	9.8
5	71.6	72.3	66.8	9.7

据文献报道^[2,9]，杏仁腈极不稳定，易分解并同时生成苯甲醛及游离氢氰酸 (其降解过程见图 1)。可见，苯甲醛含量的变化在一定程度上能够反映样品中游离氢氰酸的含量变化情况。在缺乏专属性较强的游离氢氰酸含量测定方法的情况下，已有通过苯甲醛的含量间接反映样品中游离氢氰酸的含量，用于健儿清解液中苦杏仁芳香水质量控制的报道^[13]。在上述杏仁腈稳定性考察的过程中，在以甲醇、95% 乙醇、水及乙腈为溶剂的色谱图中，均能观察到 1 个保留时间晚于杏仁

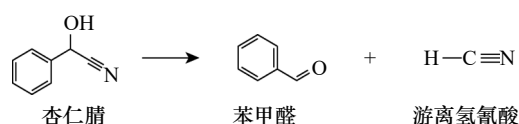


图 1 杏仁腈降解生成苯甲醛及游离氢氰酸的过程
Fig. 1 Degradation process of mandelonitrile that produced benzaldehyde and free hydrogen cyanide

腈的色谱峰，其峰面积随杏仁腈峰面积的持续降低而逐渐增加，整体也呈现出前期增长较快，后期逐渐平缓的趋势，见图2(以甲醇溶剂为例)。经与同法进样的苯甲醛对照品溶液比较，二者色谱峰的保留时间与紫外光谱均一致，因此判断该色谱峰为苯甲醛峰。可见在甲醇等常用溶剂中，杏仁腈的持续降解易导致降解产物苯甲醛及游离氢氰酸的持续产生与累积。

2.3 杏仁腈对照品溶液制备溶剂的选择

由于杏仁腈在甲醇等常用溶剂中的稳定性较差，无法满足建立含量测定方法的要求，因此参考“杏仁水有酸存在时较稳定”的文献报道^[14]，对杏仁腈对照品溶液的制备溶剂进行了考察。精密称取杏仁腈对照品适量，分别用 pH 值为 2.0~6.0 (pH 值以 0.5 递增) 的磷酸溶液及 1.0% 冰醋酸乙腈溶液制成每 1 mL 含杏仁腈约 200 μg 的对照品溶液，于 15 °C 密封避光放置。分别在 0, 3, 6, 9, 12 h, 按“2.1”项下条件进样检

测，记录峰面积。结果以 pH 值为 4.0~6.0 的磷酸溶液制备的杏仁腈对照品溶液，其峰面积 RSD 为 4.7%~65.4%(n=5)，提示杏仁腈发生持续降解，且与在甲醇等常用溶剂中的情况相似，能够同时检测到苯甲醛峰面积的增加。而以 pH 值为 2.0~3.5 的磷酸溶液及 1.0% 冰醋酸乙腈溶液制备的杏仁腈对照品溶液，其峰面积 RSD 为 0.1%~0.7%(n=5)，能够在 12 h 内保持稳定。考虑到健儿清解液为水溶液，因此选择以 pH 值为 2.5 的磷酸溶液作为后续各溶液的制备溶剂。

2.4 溶液的制备

2.4.1 对照品溶液 精密称取杏仁腈对照品适量，用 pH 值为 2.5 的磷酸溶液制成每 1 mL 分别含杏仁腈 48.864, 103.279, 198.599, 244.318, 294.987 μg 的对照品储备液。分别精密吸取上述对照品储备液适量，加 pH 值为 2.5 的磷酸溶液制成每 1 mL 分别含杏仁腈 1.033, 5.164, 10.328, 24.432, 147.493 μg 的溶液，连同上述对照品储备

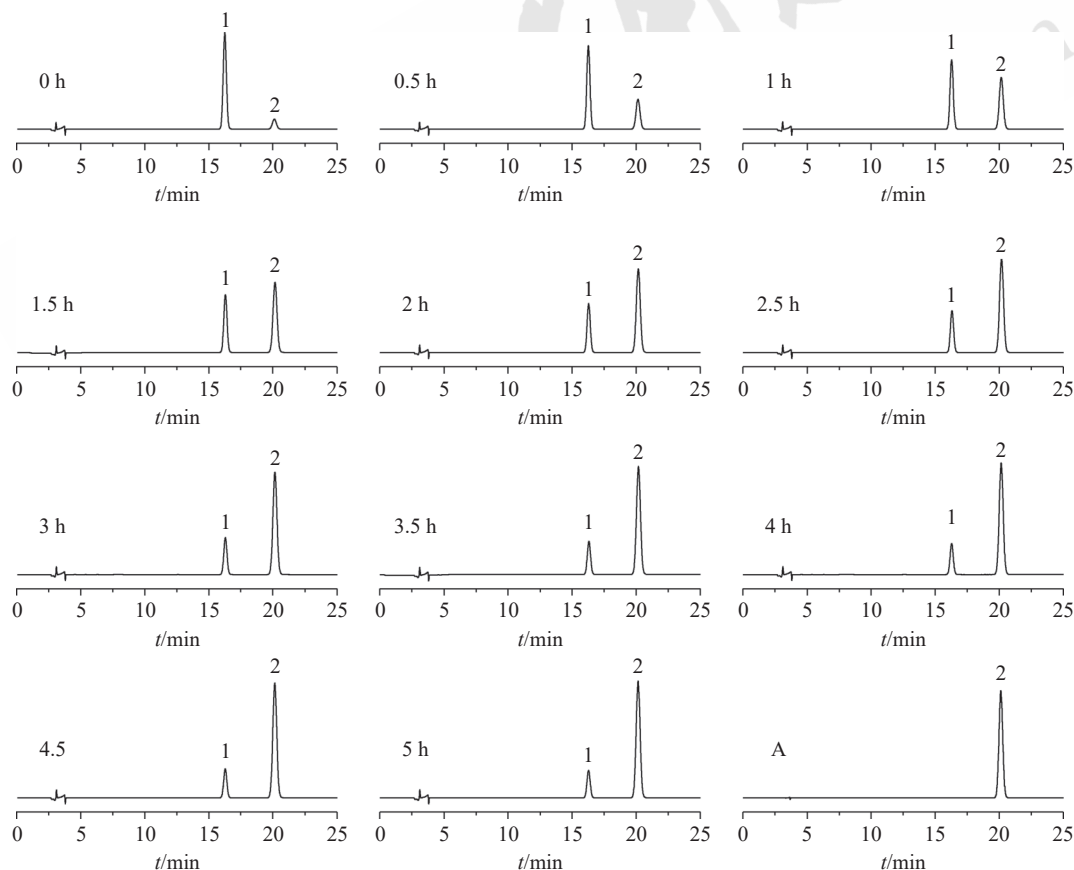


图2 甲醇中杏仁腈稳定性考察的高效液相色谱图(间隔30 min 采样检测)
A-苯甲醛对照品溶液; 1-杏仁腈; 2-苯甲醛。

Fig. 2 HPLC chromatograms for stability investigation of mandelonitrile in methanol(sampled half-hourly)
A-benzaldehyde standard solution; 1-mandelonitrile; 2-benzaldehyde.

液, 作为对照品溶液, 即得。

2.4.2 供试品溶液 取健儿清解液样品适量, 用 $0.45\ \mu\text{m}$ 微孔滤膜滤过, 取续滤液, 即得。

2.4.3 缺苦杏仁阴性样品溶液 按健儿清解液的处方工艺, 制备缺苦杏仁阴性样品, 用 $0.45\ \mu\text{m}$ 微孔滤膜滤过, 取续滤液, 即得。

2.4.4 苦杏仁芳香水 取苦杏仁饮片 $50\ \text{g}$, 捣碎, 水蒸气蒸馏提取并收集蒸馏液 $50\ \text{mL}$, 精密量取 $5\ \text{mL}$, 置 $100\ \text{mL}$ 量瓶中, 加 pH 值为 2.5 的磷酸溶液稀释至刻度, 摇匀, 静置, 用 $0.45\ \mu\text{m}$ 微孔滤膜滤过, 取续滤液, 即得。

2.5 方法学考察

2.5.1 专属性考察 取“2.4”项下制备的对照品溶液、缺苦杏仁阴性样品溶液、供试品溶液及苦杏仁芳香水, 按“2.1”项下条件进样测定, 记录色谱图, 见图 3。结果显示, 供试品溶液、苦杏仁芳香水色谱图中均呈现与杏仁腈对照品保留时间相同的色谱峰, 而缺苦杏仁阴性样品溶液色谱图中在与杏仁腈对照品色谱峰保留时间相同处, 无杂质干扰, 方法专属性良好。

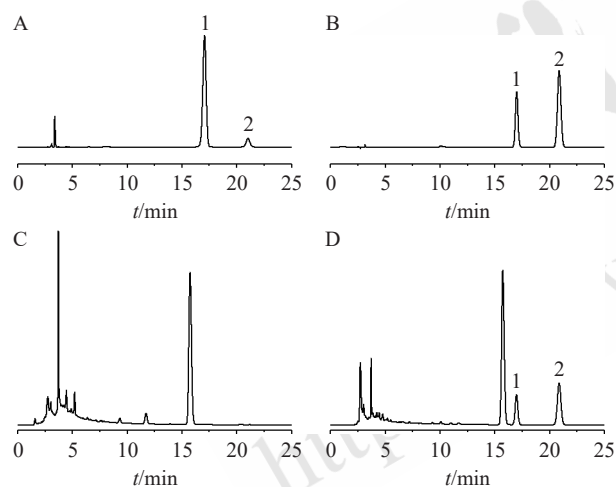


图 3 高效液相色谱图

A-对照品溶液; B-苦杏仁芳香水; C-缺苦杏仁阴性样品溶液; D-供试品溶液; 1-杏仁腈; 2-苯甲醛。

Fig. 3 HPLC chromatograms

A-standard solution; B-aromatic water of Armeniacae Semen Amarum; C-negative sample solution without Armeniacae Semen Amarum; D-sample solution; 1-mandelonitrile; 2-benzaldehyde.

2.5.2 线性关系考察 取“2.4.1”项下的对照品溶液, 按“2.1”项下条件进样测定, 以溶液质量浓度 ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 以为横坐标 (X), 峰面积为纵坐标 (Y), 进行线性回归。结果回归方程为 $Y=33\ 498.871X-1\ 060.853$, $r=0.999\ 9$ 。杏仁腈质量浓

度在 $1.033\sim 294.987\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内与峰面积线性关系良好。

2.5.3 检测限与定量限 精密量取含杏仁腈 $2.538\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的对照品溶液 $0.35\ \text{mL}$, 置 $10\ \text{mL}$ 量瓶中, 加“2.4.3”项下缺苦杏仁阴性样品溶液稀释至刻度, 摇匀, 按“2.1”项下条件进样测定, 结果信噪比 (S/N) 为 2.9, 方法检出限为 $0.09\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。另取含杏仁腈 $2.538\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的对照品溶液 6 份, 每份 $1\ \text{mL}$, 分别置 $10\ \text{mL}$ 量瓶中, 加“2.4.3”项下缺苦杏仁阴性样品溶液稀释至刻度, 摇匀, 按“2.1”项下条件进样测定, 结果平均信噪比 (S/N) 为 10.9, 平均回收率为 92.4%, RSD 为 2.7% ($n=6$), 方法定量限为 $0.25\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

2.5.4 仪器精密度试验 精密量取含杏仁腈 $48.864\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的对照品溶液, 按“2.1”项下条件连续进样测定 6 次, 结果峰面积 RSD 为 0.1% ($n=6$), 表明仪器精密度良好。

2.5.5 稳定性试验 取按“2.4.2”项下方法制备的同一份供试品溶液 (企业 A, 批号: 08220006), 分别于制备后 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12 h, 按“2.1”项下条件进样测定, 结果其峰面积 RSD 为 0.2% ($n=7$), 供试品溶液在 12 h 内稳定性良好。

2.5.6 重复性试验 取健儿清解液 (企业 A 生产, 批号: 08220006), 按“2.4.2”项下方法平行制备供试品溶液 6 份, 并按“2.1”项下条件连续进样测定并计算含量。结果其杏仁腈平均含量为 $154.578\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, RSD 为 0.1% ($n=6$), 方法重复性良好。

2.5.7 加样回收率试验 取“2.5.6”项下已知含量的健儿清解液样品 9 份, 每份 $5\ \text{mL}$, 分别置 $10\ \text{mL}$ 量瓶中, 按低、中、高水平, 分别加入含杏仁腈为 $367.204\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的对照品溶液 1, 2, 3 mL, 每水平 3 份, 再分别用 pH 值为 2.5 的磷酸溶液稀释至刻度, 摇匀。按“2.1”项下条件进样测定并计算加样回收率。结果平均回收率为 97.4%, RSD 为 0.6% ($n=9$), 方法回收率良好, 见表 2。

2.5.8 耐用性考察 分别考察了不同柱流量 ($0.8, 1.0, 1.2\ \text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$)、不同柱温 ($25, 30, 35\ ^\circ\text{C}$)、乙腈-0.1% 磷酸溶液流动相的不同组成比例 ($21:79, 23:77, 25:75$) 以及不同色谱柱 (规格均为 $4.6\ \text{mm}\times 250\ \text{mm}$, $5\ \mu\text{m}$ 的 Agilent TC-C₁₈、GL Inertsil ODS-3、Agilent Zorbax SB-C₁₈、Thermo

表2 加样回收率试验结果 (n=9)

Tab. 2 Results of spike recovery test(n=9)

原有量/ μg	加入量/ μg	测得量/ μg	回收率/%	平均回收率/%	RSD/%
	367.204	1 129.137	97.02		
	367.204	1 131.563	97.68		
	367.204	1 127.777	96.65		
	734.408	1 484.332	96.87		
772.890	734.408	1 491.545	97.86	97.4	0.6
	734.408	1 495.047	98.33		
	1 101.612	1 840.786	96.94		
	1 101.612	1 845.936	97.41		
	1 101.612	1 850.618	97.83		

Synchronics C₁₈、GL InertSustain C₁₈ 色谱柱) 对色谱分离的影响。结果杏仁腈色谱峰与相邻干扰峰的分度均 >1.5 ，同一批次健儿清解液样品(企业A生产, 批号: 08220006) 含量测定结果(每因素平行测定2份)的RSD依次为0.1%(n=6)、0.3%(n=6)、1.4%(n=6)及0.9%(n=10), 方法耐用性较好。

2.6 样品测定

取5个厂家生产的健儿清解液共15批, 分别按“2.4.2”项下方法制备供试品溶液, 并按“2.1”项下条件进样测定, 以外标标准曲线法计算杏仁腈的含量, 结果见表3。

表3 健儿清解液中杏仁腈的含量 (n=2)

Tab. 3 Contents of mandelonitrile in Jian'er Qingjie mixture(n=2)

厂家	批号	含量/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	pH
A	05519085	72.453	2.9
	05519108	84.273	2.9
	05519111	68.892	2.9
B	190930	26.219	3.0
	191135	37.208	2.9
	200304	45.237	3.0
C	191172	11.768	3.0
	191254	22.724	3.0
	200308	15.457	3.0
D	20190307	7.121	3.4
	20190903	6.120	3.4
	20200202	12.621	3.3
E	191134	3.854	3.9
	191237	14.611	3.9
	200101	12.154	4.0

3 讨论

传统的硝酸银滴定法仅能测定以游离态存在

的氢氰酸及以杏仁腈形式存在的氢氰酸的总量, 无法反映杏仁腈含量的变化情况。本研究建立的HPLC方法专属性强, 操作简单, 能够有效克服上述方法的不足。

稳定性研究结果表明, 杏仁腈在水、95%乙醇等常用溶剂中均会持续降解, 其降解过程伴随着降解产物苯甲醛的持续增加, 提示另一降解产物氢氰酸的持续产生。氢氰酸为剧毒成分, 能够通过呼吸道、消化道黏膜迅速吸收^[15], 且沸点低, 极易挥发损失。采用传统的硝酸银滴定法, 通过测定总氢氰酸的含量, 在一定程度上能够实现“杏仁水”相关制剂的整体安全性控制。但因杏仁腈与氢氰酸在药理毒理学上的差异尚不明确, 即使总氢氰酸含量相同, 也会因杏仁腈与游离氢氰酸的组成不同而带来质量、安全性、稳定性等方面的潜在差异。对杏仁腈含量的直接测定, 能够客观反映相关制剂的真实组成, 是滴定法的有效补充, 也能够为生产工艺的优化等提供支持。同时, 鉴于游离氢氰酸的易挥发性, 保持杏仁腈在生产、储存等各环节的稳定, 对于确保药物的批间一致性, 避免潜在活性成分的挥发损失等亦有重要价值。

本实验测定的16批次健儿清解液样品(含方法学考察样品)中杏仁腈的含量为3.854~154.578 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。虽然处方中的山楂含有大量有机酸, 使得大部分健儿清解液样品的pH值为2.9~3.4, 有利于保持制剂中杏仁腈的稳定, 但不同厂家的产品及部分厂家的不同批次产品之间, 杏仁腈的含量仍存在较大差异。因此, 有必要关注杏仁腈在苦杏仁芳香水制备、储存等制剂前环节的稳定性。

目前, 含杏仁腈的原料药、中间体或制剂, 如“杏仁水”“苦杏仁芳香水”“杏仁腈溶液”等主要以90%乙醇、水或稀乙醇为溶剂^[1,7,11], 易加速杏仁腈的降解, 其合理性有待进一步研究。而杏仁腈能否作为健儿清解液等含苦杏仁芳香水制剂的质控指标, 尚需要深入的药理毒理学研究, 其在pH值为2.0~3.5的酸性环境下较为稳定, 能够为后续的相关工作提供有力支持。

REFERENCES

- [1] 卫生部药品标准中药成方制剂第十册[S]. 1995: 148.
- [2] DUAN S, WU X T, LI B. Research progress in structure of

- amygdalin and its degradation process[J]. Food Sci Technol(食品科技), 2020, 45(9): 233-237.
- [3] LEE H H, AHN J H, KWON A R, et al. Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oil of apricot seed[J]. *Phytother Res*, 2014, 28(12): 1867-1872.
- [4] HE X Y, WU L J, WANG W X, et al. Amygdalin - A pharmacological and toxicological review[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020(254): 112717.
- [5] BLAHETA R A, NELSON K, HAFERKAMP A, et al. Amygdalin, quackery or cure?[J]. *Phytomedicine*, 2016, 23(4): 367-376.
- [6] LI G H, DONG Q N, SUN F J, et al. Effects of different processing methods on toxicity and antitussive and antiasthmatic effects of bitter almond[J]. *China J Chin Mater Med*(中国中药杂志), 2007, 32(12): 1247-1250.
- [7] 国家药品标准: 化学药品地方标准上升国家标准第 8 册[S]. 2002: 83.
- [8] EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain. Acute health risks related to the presence of cyanogenic glycosides in raw apricot kernels and products derived from raw apricot kernels[J]. *EFSA J*, 2016, 14(4). Doi: 10.2903/j.efsa.2016.4424.
- [9] CHEN X, LI J P. Discussion on quality control of Armeniacae Semen Amarum and its preparations[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*(中国实验方剂学杂志), 2021, 27(19): 200-205.
- [10] TIAN M, YUE L P, ZHANG B, et al. Effect of pH value on the content of almond nitrile in Jian'er Qingjie solution[J]. *J Chin Med Mater*(中药材), 2000, 23(7): 418-419.
- [11] 中国药典. 一部[S]. 2020: 553-554.
- [12] 中国药典. 二部[S]. 1963: 519.
- [13] FENG M L, MAO J H, LIU M, et al. Content determination of six volatile components in Jian'er Qingjie solution by GC[J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2020, 37(13): 1597-1601.
- [14] YU Z J. Preparation and storage experience of almond water[J]. *Chin Pharm J*(中国药学杂志), 1956(9): 413-414.
- [15] BHATTACHARYA R, FLORA S. Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents[M]. 2nd Ed. San Diego: Academic Press, 2015.

收稿日期: 2022-09-11
(本文责编: 沈倩)