

文章编号 1006-8147(2017)05-0464-05

论 著

HPLC-DAD 法同时测定 SHF 抗抑郁皂苷部位中 5 个指标成分含量

李俊强, 靳美娜, 李冰洁, 王冉冉, 乔 卫

(天津医科大学药学院, 天津市临床药物关键技术重点实验室, 天津 300070)

摘要 目的:应用高效液相-二极管阵列法(HPLC-DAD)建立同时测定酸枣仁合欢方(SHF)抗抑郁皂苷部位中氧化芍药苷、芍药内酯苷、芍药苷、(-)-丁香树脂酚-4-O- β -D-呋喃葡萄糖基-(1 \rightarrow 2)- β -D-吡喃葡萄糖苷、白桦酯酸等 5 个指标成分含量的分析方法,并指认 5 个指标成分的来源,以建立 SHF 抗抑郁有效部位的质量控制方法。方法:色谱柱:Agilent TC-C₁₈ 柱(规格:4.6 mm \times 250 mm, 5 μ m);流动相:乙腈(A)-0.1%磷酸水;梯度洗脱,运行时间:85 min,洗脱程序为:0~9 min, 7%~14% A; 9~20 min, 14% A; 20~31 min, 14%~20% A; 31~32 min, 20%~23% A; 32~44 min, 23%~32% A; 44~52 min, 32%~36% A; 52~65 min, 36%~63% A; 65~85 min, 63%~100% A。流速:1 mL \cdot min⁻¹;检测波长:204 nm;柱温:30 $^{\circ}$ C;进样量:20 μ L。通过比较各单味药材皂苷部位与缺单味药的阴性皂苷部位、混合标准品、全方皂苷部位的 HPLC 图,指认出 5 个指标成分的来源。结果:在上述色谱条件下各成分峰均能达到分离,分离度良好。在各自的测定浓度范围内,SHF 抗抑郁皂苷部位中 5 个指标成分均呈现良好的线性关系($R^2>0.999$),其回收率均不小于 97.0%。5 个指标成分中氧化芍药苷、芍药内酯苷、芍药苷均来源于白芍;(-)-丁香树脂酚-4-O- β -D-呋喃葡萄糖基-(1 \rightarrow 2)- β -D-吡喃葡萄糖苷全部来源于合欢皮;白桦酯酸在 4 味药材中均有体现。结论:HPLC-DAD 测定方法快速、灵敏、重现性良好,实现了一次进样同时测定 SHF 抗抑郁皂苷部位中 5 种指标成分含量,为研制简单有效、质量可控的创新中药奠定了基础。

关键词 酸枣仁合欢方;皂苷;HPLC-DAD;含量

中图分类号 R927.2

文献标志码 A

HPLC-DAD simultaneous determination of contents of 5 constituents in SHF saponin

LI Jun-qiang, JIN Mei-na, LI Bing-jie, WANG Ran-ran, QIAO Wei

(College of Pharmacy, Tianjin Medical University, Tianjin Key Laboratory on Technologies Enabling Development of Clinical Therapeutics and Diagnostics, Tianjin 300070, China)

Abstract **Objective:** To establish an HPLC method for the simultaneous determination of oxypaeoniflora, albiflorin, paeoniflorin, (-)-syringaresnol-4-O- β -D-apiofuranosyl-(1 \rightarrow 2)- β -D-glucopyranoside and betulinic acid in suanzaorenhehuanfang (SHF) saponin with HPLC-DAD analysis and identify the sources of the 5 constituents. Furthermore, the quality control standard of SHF Saponin was established, which has anti-depression effect. **Methods:** HPLC-DAD analysis was performed on an Agilent TC-C₁₈ column (4.6 mm \times 250 mm, 5 μ m). The mobile phase: acetonitrile (A) -0.1% phosphoric acid aqueous solution. The elution mode was gradient elution: 0~9 min, 7%~14% A; 9~20 min, 14% A; 20~31 min, 14%~20% A; 31~32 min, 20%~23% A; 32~44 min, 23%~32% A; 44~52 min, 32% A~36%; 52~65 min, 36%~63% A; 65~85 min, 63%~100% A. The flow rate: 1 mL \cdot min⁻¹. The detection wavelength: 204 nm. The column temperature: 30 $^{\circ}$ C. The injection volume: 20 μ L. The sources of the 5 constituents were identified by comparing the HPLC chromatogram of the saponin of a single herb, the negative saponin lack of 1 herb, mixture reference substance and SHF Saponin. **Results:** In this condition, each peak was well separated and the 5 constituents had good linear relation with their determination of the concentration ($R^2>0.999$). The recovery rate was not less than 97.0%. Among 5 constituents, oxypaeoniflora, albiflorin and paeoniflorin belonged to Radix Paeoniae Alba (dried root of Ranunculaceae peony Paeonia lactiflora Pall). (-)-Syringaresnol-4-O- β -D-apiofuranosyl-(1 \rightarrow 2)- β -D-glucopyranoside belonged to Cortex Albiziae (dried stem bark of the leguminous plant Albizzia julibrissin Durazz). Besides, betulinic acid belonged to 4 herbs of SHF. **Conclusion:** The method is fast, sensitive and reproducible, could make simultaneous determination of 6 constituents of SHF saponin possible. It also provides a theoretical basis and experimental basis for the development of effective, quality-controllable and innovative Traditional Chinese Medicine (TCM).

Key words suanzaorenhehuanfang; saponin; HPLC-DAD; content

抑郁症(depression, DEP)作为一种情感障碍性

基金项目 国家自然科学基金资助项目(81173530),天津市自然科学基金重点项目(12YFJZJC08100)

作者简介 李俊强(1990-),男,硕士在读,研究方向:中药分析及网络药理学;通信作者:乔卫, E-mail: qiaowei@tmu.edu.cn。

精神疾病^[1-2],已对患者的正常生活造成极大伤害,近年来更是有逐年加重之势^[3-4]。化学药物有着费用昂贵、毒副作用较大、愈后易复发等诸多弊端^[5-6],而中药复方多成分、多靶点的特点使其在治疗抑郁症方面存在着得天独厚的优势,使之逐渐成为抑郁症

研究的热门领域^[7-8]。酸枣仁合欢方(SHF)最早记载于《神农本草经》,后经长期民间应用演变为以酸枣仁、合欢皮、白芍和柏子仁4味中药组成的精简方,即酸枣仁合欢方。研究初期利用均匀设计法,结合药理学实验,对SHF中4味中药的抗抑郁最佳配伍配比进行筛选,确定酸枣仁、合欢皮、白芍、柏子仁的最佳配比为24:14:6:10^[9],并建立了以薄层色谱定性检识及HPLC法检测SHF全方中单个指标成分的含量测定方法^[10-12]。在已明确SHF全方具有抗抑郁作用的基础上,以药效学实验比较了SHF各部位(SHF皂苷部位、SHF黄酮组)的抗抑郁功效。结果表明,SHF皂苷部位可有效缩短小鼠TST、FST不动时间,可显著拮抗利血平所致小鼠体温下降,与全方组药效相当,而黄酮组与模型组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),确认SHF皂苷为其抗抑郁的有效部位^[13]。前期已建立了SHF皂苷指纹图谱,共确立了15个共有峰,通过与标准品比对指认出其中的5个指标成分,因此,本研究以SHF皂苷部位指纹图谱中确认的5个指标成分为依据,利用高效液相-二极管阵列法(HPLC-DAD)建立了同时测定SHF抗抑郁皂苷部位多个指标成分含量的方法。

1 材料和方法

1.1 实验材料

1.1.1 药品和试剂 SHF皂苷部位提取物,氧化芍药苷(批号:MUST-14031510)、芍药内酯苷标准品(批号:MUST-14031214)、芍药苷标准品(批号:MUST-14013019)、(-)-丁香树脂酚-4-O- β -D-呋喃芹糖基-(1 \rightarrow 2)- β -D-吡喃葡萄糖苷标准品(批号:MUST-14110815)均购于成都曼斯特生物科技有限公司,白桦酯酸标准品(批号:BEA201308131)购于浙江天草生物制品有限公司,质量分数含量 $\geq 98\%$ 。

无水甲醇、磷酸(色谱纯,天津基准化学试剂有限公司)。乙腈(HPLC grade, Fisher Scientific)。水为超纯水。

1.1.2 实验仪器 Agilent 1100 高效液相色谱仪;Spectra System UV 6000 LP 检测器;Ezchrom Elite 工作站;AUX120 1/10 万分析天平(Shimadzu Corporation);KQ-500B 型超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司);超纯水机(MilliPore Ultra-Pure Water)。

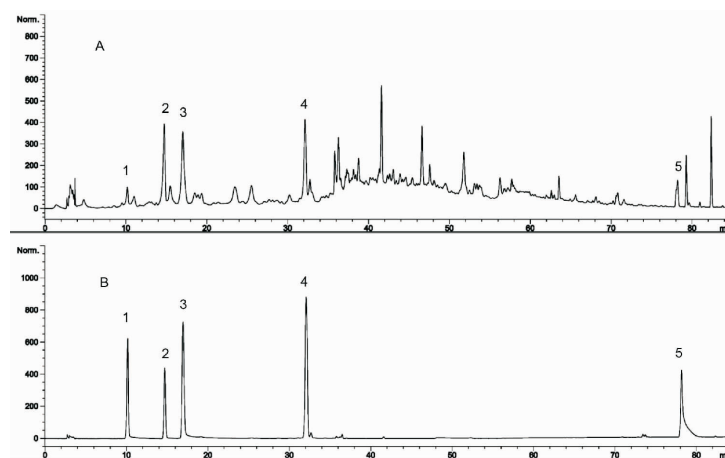
1.2 方法

1.2.1 样品溶液的制备 (1)标准品溶液制备 精密称取氧化芍药苷、芍药内酯苷、芍药苷、(-)-丁香树脂酚-4-O- β -D-呋喃芹糖基-(1 \rightarrow 2)- β -D-吡喃葡萄糖苷(简称丁香树脂酚苷)、白桦酯酸标准品,以甲醇溶解,制备成质量浓度为0.6、3.2、3.0、2.0、1.4 mg/mL的单一标准品溶液。(2)供试品溶液制备 精密称取SHF皂苷部位干燥粉末提取物0.08 g,以甲醇溶解,转移至10 mL量瓶中,定容。超声15 min,经0.45 μ m有机系微孔滤头过滤,取滤液即可。

1.2.2 色谱条件 洗脱方式采用梯度洗脱,流动相为乙腈(A)-0.1%磷酸水,流速:1 mL \cdot min⁻¹,运行时间:85 min。色谱柱:Agilent TC-C₁₈柱(4.6 mm \times 250 mm,5 μ m);柱温:30 $^{\circ}$ C,进样量:20 μ L;检测波长:204 nm。线性梯度洗脱程序为:0~9 min,7%~14% A;9~20 min,14% A;20~31 min,14%~20% A;31~32 min,20%~23% A;32~44 min,23~32% A;44~52 min,32%~36% A;52~65 min,36%~63% A;65~85 min,63%~100% A。

2 结果

2.1 专属性试验 精密吸取供试品溶液和混合标准品溶液20 μ L,按照1.2.2项下色谱条件分别进样测定,得到供试品和混合标准品的HPLC图,见图1,5个指标成分峰均得到良好分离。



1.氧化芍药苷;2.芍药内酯苷;3.芍药苷;4.丁香树脂酚苷;5.白桦酯酸

图1 供试样品(A)和混合标准品(B)HPLC图

Fig 1 HPLC chromatogram of test sample (A) and mixture reference substance (B)

2.2 线性关系考察 分别吸取已制备好的氧化芍药苷、芍药内酯苷、芍药苷、丁香树脂酚苷、白桦酯酸单一标准品溶液各 0.15、2.0、1.8、0.6、0.3 mL,以甲醇溶解,转移至 10 mL 量瓶,定容,即得 5 个不同梯度浓度的混合标准品溶液。依次吸取 20 μ L 进样,记录各成分峰面积值。以进样浓度为横坐标(X),以对应峰面积为纵坐标(Y),绘制标准曲线,并进行线性回归分析。回归方程以及线性范围见表 1,据表可见各标准品在质量浓度范围内的线性关系良好。

表 1 线性关系考察结果

Tab 1 Results of linear relationship

标准品	回归方程	线性范围/ μ g	R^2
氧化芍药苷	$Y=16.68X-51.14$	0.96~12.80	0.999 5
芍药内酯苷	$Y=22.86X-77.24$	0.90~12.00	0.999 4
芍药苷	$Y=23.00X-8.975$	0.72~9.60	0.999 3
丁香树脂酚苷	$Y=111.2X-1059$	0.60~8.00	0.999 2
白桦酯酸	$Y=20.52X+16.84$	0.18~2.40	0.999 4

2.3 精密度试验 吸取混合标准品溶液 20 μ L,连续进样 6 次,氧化芍药苷、芍药内酯苷、芍药苷、丁香树脂酚苷、白桦酯酸峰面积的相对标准差(RSD)分别为 1.2%、1.56%、0.82%、0.46%、0.60%。表明试验仪器的精密度较好,符合本试验要求。

2.4 重复性试验 精密称取同一批次 SHF 皂苷部位粉末,按照供试品溶液制备方法,平行制备供试品溶液 6 份,吸取 20 μ L 进样,氧化芍药苷、芍药内酯苷、芍药苷、丁香树脂酚苷、白桦酯酸峰面积的相对标准差(RSD)分别为 1.48%、0.1%、0.43%、0.99%、0.41%。综合结果可得,该方法可信度高,重复性较好。

2.5 稳定性试验 同一批次 SHF 皂苷部位供试品溶液,吸取 20 μ L 分别于 0、2.5、5、7.5、10、24 h 进样,氧化芍药苷、芍药内酯苷、芍药苷、丁香树脂酚苷、白桦酯酸峰面积的相对标准差(RSD)分别为 0.66%、1.48%、1.93%、0.47%、1.22%。由结果可见,供试品溶液可在 24 h 内保持稳定。

2.6 加样回收率试验 取同一批次(批号:20150915)已知含量的样品 9 份,每份 0.04 g,按照供试品溶液制备方法,平行制备供试品溶液,分别按相当于样品溶液中氧化芍药苷、芍药内酯苷、芍药苷、丁香树脂酚苷、白桦酯酸含量的 80%、100%、120%加入对应单一标准品溶液,按上文所述色谱条件进行测定,结果见表 2。

2.7 样品测定 按照供试品溶液制备方法,取 6 批 SHF 皂苷样品,每份 0.08 g,制备供试品溶液,在上

表 2 5 成分的加样回收率($n=9$)

Tab 2 The recovery rate of the five components ($n=9$)

成分	样品中 量/mg	加入量/ mg	测得量/ mg	回收率/ %	平均值/ %	RSD/ %
氧化芍药苷	0.499	0.401	0.910	101.11	100.33	0.73
	0.503	0.402	0.915	101.10		
	0.502	0.401	0.909	100.66		
	0.503	0.503	1.016	100.99		
	0.503	0.503	1.001	99.50		
	0.502	0.502	1.006	100.20		
	0.502	0.602	1.109	100.45		
	0.503	0.603	1.096	99.10		
	0.503	0.603	1.104	99.82		
	0.503	0.603	1.104	99.82		
芍药内酯苷	2.498	1.998	4.479	99.62	99.75	0.22
	2.504	2.003	4.499	99.82		
	2.491	1.993	4.481	99.93		
	2.498	2.498	4.981	99.70		
	2.491	2.491	4.979	99.94		
	2.504	2.504	4.998	99.80		
	2.498	2.997	5.499	100.07		
	2.504	3.004	5.481	99.51		
	2.504	3.005	5.475	99.38		
	2.504	3.005	5.475	99.38		
芍药苷	2.309	1.847	4.207	101.23	100.25	0.82
	2.315	1.852	4.196	100.70		
	2.303	1.843	4.186	100.96		
	2.309	2.309	4.615	99.94		
	2.303	2.303	4.638	100.69		
	2.315	2.315	4.608	99.52		
	2.309	2.771	5.090	100.20		
	2.315	2.778	5.020	98.57		
	2.315	2.778	5.116	100.45		
	2.315	2.778	5.116	100.45		
丁香树脂酚苷	0.468	0.374	0.849	100.83	101.16	0.93
	0.469	0.375	0.842	99.76		
	0.467	0.373	0.838	99.76		
	0.468	0.468	0.931	99.47		
	0.467	0.467	0.936	100.21		
	0.469	0.469	0.956	101.92		
	0.468	0.562	1.018	98.83		
	0.467	0.56	1.03	100.29		
	0.469	0.563	1.044	101.16		
	0.469	0.563	1.044	101.16		
白桦酯酸	1.042	0.834	1.866	99.47	99.71	0.59
	1.045	0.836	1.87	99.42		
	1.045	0.836	1.856	98.67		
	1.042	1.042	2.094	100.48		
	1.045	1.045	2.084	99.71		
	1.039	1.039	2.076	99.90		
	1.042	1.251	2.289	99.83		
	1.039	1.247	2.299	100.57		
	1.045	1.254	2.283	99.30		
	1.045	1.254	2.283	99.30		

文所述色谱条件下进样,计算 SHF 皂苷样品中氧化芍药苷、芍药内酯苷、芍药苷、丁香树脂酚苷、白桦酯酸的质量分数,见表 3。

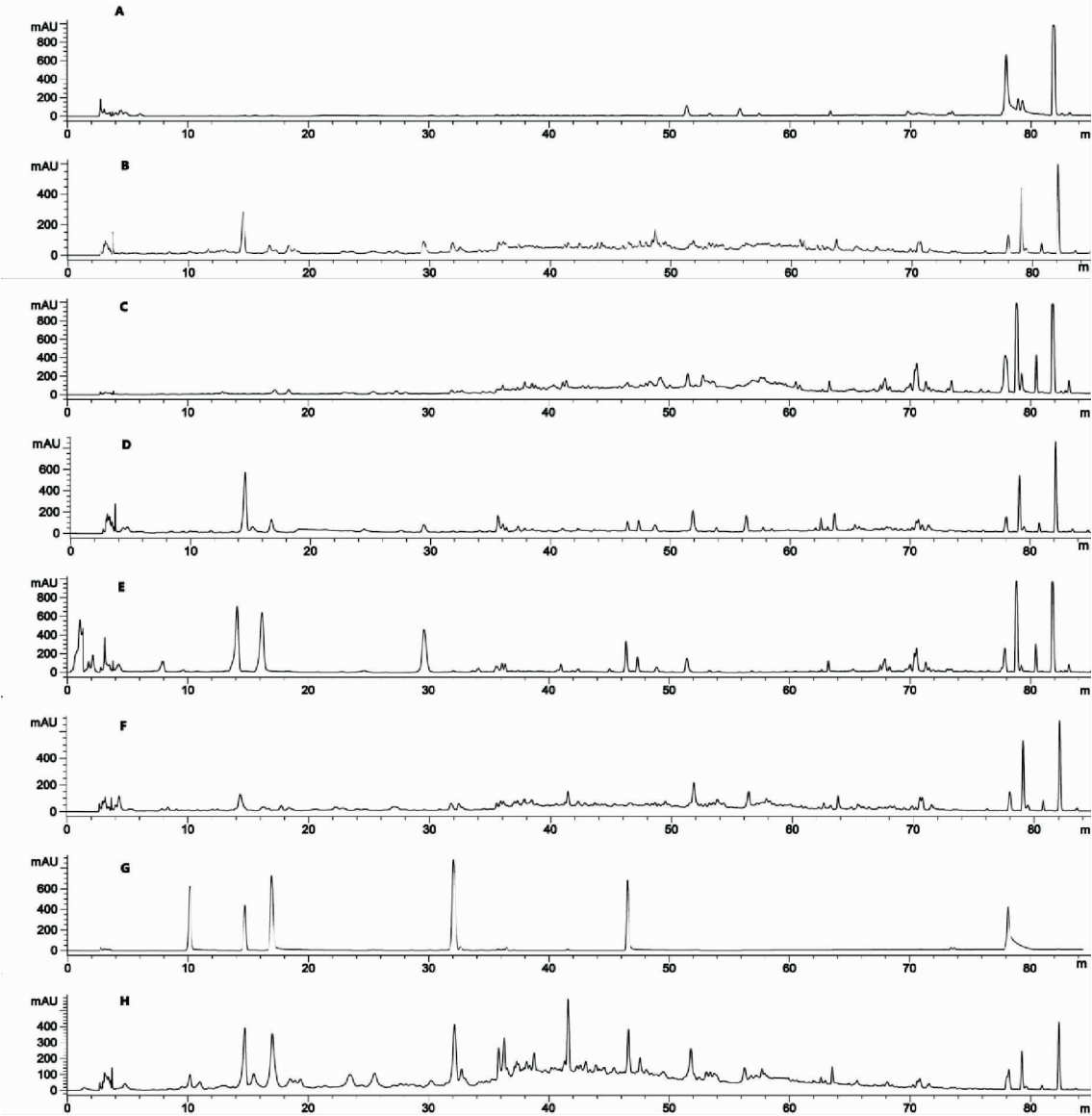
表 3 SHF 皂苷部位 5 个成分含量测定($n=3$)

Tab 3 The measured results of the 5 constituents in SHF saponin ($n=3$)

样品	质量分数/(mg/g)				
	氧化芍药苷	芍药内酯苷	芍药苷	丁香树脂酚苷	白桦酯酸
1	12.51	64.59	59.51	11.70	29.43
2	12.67	65.62	59.55	11.95	29.15
3	12.54	67.29	60.66	11.98	29.24
4	12.77	66.49	60.89	12.00	28.96
5	12.97	65.13	62.02	11.99	28.99
6	12.38	66.05	60.86	12.06	29.00

2.8 SHF 抗抑郁皂苷部位中 5 个指标成分的来源指认 通过分别比较各单味药材皂苷部位与缺单

味药的阴性皂苷部位、混合标准品、全方皂苷部位的 HPLC 图(图 2),指认出 5 个指标成分的来源。经过对比酸枣仁单方皂苷部位(图 2A)、缺酸枣仁阴性(图 2B)、混合标准品(图 2G)、SHF 全方皂苷部位的 HPLC 图(图 2H)分析发现,酸枣仁含有白桦酯酸,但白桦酯酸不全部来源于酸枣仁;经过对比合欢皮单方(图 2C)皂苷部位、缺合欢皮阴性(图 2D)、混合标准品(图 2G)、SHF 全方皂苷部位的 HPLC 图(图 2H)分析发现,(-)-丁香树脂酚-4-O- β -D-呋喃芹糖基-(1 \rightarrow 2)- β -D-吡喃葡萄糖苷全部来源于合欢皮;经过对比白芍单方皂苷部位(图 2E)、缺白芍阴性(图 2F)、混合标准品(图 2G)、SHF 全方皂苷部位的 HPLC 图(图 2H)分析发现,氧化芍药苷、芍药内酯苷、芍药苷均来源于白芍。



A、C、E 分别为酸枣仁、合欢皮、白芍单味药材皂苷部位 HPLC 图;B、D、F 分别为缺酸枣仁、合欢皮、白芍的阴性皂苷部位 HPLC 图;G 为混合标准品 HPLC 图;H 为 SHF 皂苷部位 HPLC 图

图 2 单味药材皂苷部位与缺单味药的阴性皂苷部位、全方皂苷部位、混合标准品的 HPLC 图

Fig 2 HPLC chromatograms of saponin of single herb, saponin of the formula lack of one herb, SHF saponin and mixture reference substance

3 讨论

基于前期药理学实验^[13]发现,SHF 皂苷部位的抗抑郁作用明显优于 SHF 黄酮部位,证明皂苷部位是 SHF 抗抑郁的有效部位。鉴于有效部位经过“去粗取精、去伪存真”的过程,杂质成分较少,有效成分含量较高,使其服用量减少的同时疗效更为突出。前期建立的皂苷指纹图谱仅着眼于整体定性鉴别,因此本文将含量测定方法深入到 SHF 抗抑郁皂苷部位,使质量控制方法更加科学和准确,为研制简单有效、质量可控的现代中药奠定了基础。

在试验前期工作中,对流动相及洗脱条件进行了大量的摸索和优化,通过对比 3 种流动相组合:乙腈-0.1%磷酸水、乙腈-水、甲醇-水的洗脱效果,结果表明,乙腈-0.1%磷酸水是洗脱效果相对较好的流动相,并比较了不同洗脱程序下的洗脱效果,最终确定本研究所采用的最优线性梯度洗脱程序,在选定条件下,图谱中各成分峰均能达到较好分离。

本研究建立的含量测定方法共包含 5 个指标成分,其中,以白芍指标成分居多,包括氧化芍药苷、芍药内酯苷、芍药苷;白桦酯酸在白芍、酸枣仁、合欢皮、柏子仁 4 味中药中均有体现;丁香树脂酚苷来自合欢皮。已有实验证明白桦酯酸具有良好抗抑郁功效^[14];芍药苷可使小鼠脑内的 NE、DA 和 5-HT 含量明显升高($P<0.05$)^[15-16];芍药内酯苷可明显降低嗅球切除导致抑郁大鼠的运动时间、速度和距离($P<0.05$)及大鼠血清中 CORT 和 ACTH 水平($P<0.05$)^[17-18]。

本文建立了同时测定 SHF 抗抑郁皂苷部位 5 个指标成分含量的 HPLC-DAD 测定方法。经方法学考证,本试验采用的测定方法灵敏、准确,能够达到一次进样同时测定氧化芍药苷等 5 个成分含量的目的,为进一步完善 SHF 抗抑郁皂苷部位质量控制方法、制定更加全面的质量标准提供了方法和依据。

参考文献:

[1] 和昱辰. 抑郁症临床研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(7):

832

- [2] 李金兵. 逍遥散抗抑郁有效部位最佳配伍筛选及谱效关系研究[D]. 太原: 山西大学, 2013
- [3] 洪兰, 魏慧军, 马彦, 等. 综合医院抑郁症的常见表现形式研究[J]. 国际中医中药杂志, 2010, 32(3): 259
- [4] 张颖, 陈宇霞, 黄世敬. 柴胡及柴胡类复方的抗抑郁研究现状[J]. 世界中西医结合杂志, 2014, 9(9): 985
- [5] Juang H, Chen P, Chien K. Using antidepressants and the risk of stroke recurrence: report from a National representative cohort study[J]. BMC Neurol, 2015, 15(1): 86
- [6] 严华成. 促成年海马神经元再生的新抗抑郁中药筛选及其机制研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2010
- [7] 王睿, 王琪, 金明顺, 等. 中药复方抗抑郁研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志, 2016(3): 440
- [8] 高耀, 高丽, 高晓霞, 等. 基于网络药理学的逍遥散抗抑郁活性成分作用靶点研究[J]. 药学报, 2015, 50(12): 1589
- [9] 胡占嵩, 乔卫, 金桂红, 等. 均匀设计法优选酸枣仁合欢方抗抑郁作用的最佳配伍[J]. 中药材, 2010, 33(4): 603
- [10] 刘婧姝, 乔卫, 郝兰芳, 等. 酸枣仁合欢方中酸枣仁皂苷 A 的薄层色谱鉴别和含量测定[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(5): 77
- [11] 董占玲, 周慧, 曹相兰, 等. 酸枣仁合欢方提取物中酸枣仁皂苷 A 和 B 含量的 HPLC-ELSD 法同时测定[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(8): 1796
- [12] 孟飞, 张庆伟, 李佩孚, 等. 酸枣仁合欢方提取物中(-)-丁香树脂酚-4-O- β -D-呋喃芹糖基-(1 \rightarrow 2)- β -D-吡喃葡萄糖苷含量的反相高效液相色谱法测定[J]. 时珍国医国药, 2014, 25(9): 2065
- [13] 任利妍, 乔卫, 刘婧姝, 等. 酸枣仁合欢方抗抑郁有效部位的研究[J]. 中药新药与临床药理, 2011, 22(6): 602
- [14] 乔卫, 段宏泉, 孙燕, 等. 白桦脂醇、白桦酯酸的新用途[P]. CN: 201410092538, 2014-03-13
- [15] 崔广智, 金树梅. 芍药苷对利血平诱导抑郁模型的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(22): 272
- [16] 崔广智, 金树梅. 芍药苷对强迫游泳小鼠脑内单胺递质的影响[J]. 天津中医药大学学报, 2012, 31(2): 83
- [17] 张建军, 王景霞, 李伟, 等. 芍药内酯苷抗抑郁作用的实验研究[J]. 中药与临床, 2011, 2(6): 35
- [18] 陈岚, 龚正华, 薛瑞, 等. 芍药内酯苷对嗅球切除抑郁模型大鼠行为学以及下丘脑-垂体-肾上腺轴功能的影响[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2014, 28(3): 340

(2016-12-29 收稿)

(上接第 459 页)

- [4] 武永吉. 多发性骨髓瘤的诊断及鉴别诊断思维程序[J]. 中国实用内科杂志, 1995, 15(9): 516
- [5] 李守静, 李宏然, 赵相印. 多发性骨髓瘤诊断的探讨: 附 2547 例分析[J]. 中华肿瘤杂志, 1995, 17(1): 43
- [6] 陈广华, 林凤茹. 多发性骨髓瘤的误诊因素分析[J]. 临床荟萃, 2015, 30(10): 1120
- [7] 林志美, 朱焕玲, 饶进, 等. 多发性骨髓瘤 127 例首发表现及首

诊科室分析[J]. 临床误诊误治, 2013, 26(4): 25

- [8] Walker R, Barlogie B, Haessler J, et al. Magnetic resonance imaging in multiple myeloma: diagnostic and clinical implications[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(9): 1121
- [9] 姜波, 蒋志勇, 张海军. 多发性骨髓瘤的实验室特点及误诊分析[J]. 临床输血与检验, 2010, 12(3): 268

(2016-12-19 收稿)