

HPLC 法同时测定乙肝益气解郁颗粒中的 11 种成分

李 妍¹, 王 丽², 李 雅³

1. 天津市第三中心医院, 天津 300170

2. 天津中医药大学, 天津 301617

3. 云南中医药大学, 云南 昆明 650500

摘要: **目的** 建立 HPLC 法同时测定乙肝益气解郁颗粒中柴胡皂苷 a、柚皮苷、芍药苷、毛蕊异黄酮苷、丹参酮 II_A、桂皮醛、五味子醇甲、紫丁香苷、盐酸小檗碱、大黄酚和橙皮苷的含量, 并采用主成分分析 (PCA) 法对其质量进行综合评价。**方法** 采用 HPLC 法, 色谱柱为 Caprisil C₁₈-AQ (250 mm×4.6 mm, 5.0 μm); 流动相为 0.1% 磷酸水溶液-乙腈, 梯度洗脱, 体积流量 0.8 mL/min; 柱温 45 °C。最后将定量结果与 PCA 法相结合对不同批次药物进行科学的质量评价分析。**结果** 乙肝益气解郁颗粒中柴胡皂苷 a、柚皮苷、芍药苷、毛蕊异黄酮苷、丹参酮 II_A、桂皮醛、五味子醇甲、紫丁香苷、盐酸小檗碱、大黄酚和橙皮苷 11 种成分分别在 1.6~80.0、14~700、10~500、1.6~80.0、1.6~80.0、2.4~120.0、1.2~60.0、1.2~60.0、8.0~400.0、2.0~100.0、2.0~100.0 μg/mL 线性关系良好; 平均加样回收率分别为 98.3%、99.2%、98.8%、99.3%、101.9%、97.5%、99.8%、101.7%、101.1%、102.5%、100.9%, RSD 均<2.0%; 16 批样品中 11 种有效成分的质量分数分别为 0.233~0.322、3.007~3.142、2.201~2.273、0.320~0.355、0.317~0.399、0.451~0.523、0.265~0.297、0.209~0.226、1.848~1.873、0.380~0.425、0.615~0.647 mg/g。**结论** 实验建立的方法简便准确、重复性好, 可用于乙肝益气解郁颗粒的质量控制, 为乙肝益气解郁颗粒后续质量提高提供参考。

关键词: 乙肝益气解郁颗粒; 柴胡皂苷 a; 柚皮苷; 芍药苷; 毛蕊异黄酮苷; 丹参酮 II_A; 桂皮醛; 五味子醇甲; 紫丁香苷; 盐酸小檗碱; 大黄酚; 橙皮苷; HPLC; 主成分分析

中图分类号: R286.02 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2019)18-4346-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.18.013

Simultaneous determination of eleven constituents in Yigan Yiqi Jieyu Granules by HPLC

LI Yan¹, WANG Li², LI Ya³

1. Tianjin Third Central Hospital, Tianjin 300170, China

2. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

3. Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650500, China

Abstract: **Objective** To establish HPLC method for the simultaneous determination of saikosaponin a, naringin, paeoniflorin, calycosin-7-glucoside, tanshinone II_A, cinnamaldehyde, schisandrin, syringin, berberine hydrochloride, chrysophanol and hesperidin in Yigan Yiqi Jieyu Granules (YYJG), and conduct a quality assessment using principal component analysis. **Methods** The chromatographic separation was achieved on an Caprisil AQ-C₁₈ (150 mm × 4.6 mm, 5.0 μm) column with mobile phase consisted of 0.1% phosphate-acetonitrile for gradient elution, at the flow rate of 0.8 mL/min; The column temperature was 45 °C. The results of the content were then combined with the principal component analysis to achieve the scientific assessment of the different batches of drugs. **Results** The content of saikosaponina, naringin, paeoniflorin, calycosin-7-glucoside, tanshinone II_A, cinnamaldehyde, schisandrin, syringin, berberine hydrochloride, chrysophanol and hesperidin in YYJG had good linear relationship in the ranges of 1.6—80.0, 14—700, 10—500, 1.6—80.0, 1.6—80.0, 2.4—120.0, 1.2—60.0, 1.2—60.0, 8.0—400.0, 2.0—100.0, and 2.0—100.0 μg/mL, respectively; The average sample recovery rate range were 98.3%, 99.2%, 98.8%, 99.3%, 101.9%, 97.5%, 99.8%, 101.7%, 101.1%, 102.5%, and 100.9% (RSD < 2.0%); The content of 11 active ingredients in 16 batches of samples respectively were 0.233—0.322, 3.007—3.142, 2.201—2.273, 0.320—0.355, 0.317—0.399, 0.451—0.523, 0.265—0.297, 0.209—0.226, 1.848—1.873, 0.380—0.425,

收稿日期: 2019-05-15

作者简介: 李 妍, 女, 本科, 研究方向为临床药学与药物分析。Tel: 13820734739 E-mail: 13820734739@139.com

and 0.615—0.647 mg/g, respectively. **Conclusion** The established method is simple, accurate and reproducible, and can provide the reference for the quality control of YYJG.

Key words: Yigan Yiqi Jieyu Granules; saikosaponin a; naringin; paeoniflorin; calycosin-7-glucoside; tanshinone II_A; cinnamaldehyde; schisandrin; syringin; berberine hydrochloride; chrysophanol; hesperidin; HPLC; principal component analysis

乙肝益气解郁颗粒(Yigan Yiqi Jieyu Granules, YYJG)收载于《中国药典》2015年版一部^[1],由柴胡、枳壳、白芍、橘叶、丹参、黄芪、党参、桂枝、茯苓、刺五加、瓜蒌、法半夏、黄连、决明子、山楂、五味子16味中药组成,方中柴胡、枳壳、白芍、橘叶、丹参理气解郁活血;黄芪、党参、茯苓、五味子、刺五加、桂枝益气健脾、温阳护肝;黄连、法半夏、决明子、山楂清热利湿、化痰祛瘀。诸药相配,共奏益气化湿、疏肝解郁之效,具有益气化湿、疏肝解郁的作用,用于肝郁脾虚型慢性肝炎,症见胁痛腹胀、痞满纳呆、身倦乏力、大便溏薄、舌体肿或有牙痕、舌苔白薄或白腻、脉沉弦或沉缓。临床上主要适用于肝郁脾虚型慢性肝炎^[2]。

YYJG组方较为复杂,而《中国药典》2015年版中该中成药含量测定指标成分只有芍药苷,其他研究中也仅对黄芪甲苷进行了测定^[3-5],难以实现对其质量进行全面有效地控制。本课题组基于《中国药典》中中药材的指标成分,结合其药理活性,柴胡皂苷a具有抗炎、免疫调节、抗肿瘤、抗抑郁以及对抗肝纤维化的作用^[6-8],柚皮苷具有抗炎镇痛作用^[9-10],芍药苷具有免疫调节作用^[11-12],丹参酮II_A对肝癌细胞具有抑制作用^[13-15],桂皮醛具有抗炎作用^[16-17],橙皮苷具有抗炎与调节免疫力的作用^[18],盐酸小檗碱具有抗炎和肝脏调节作用^[19-20],最终确定了11种物质作为该中成药的指标成分,分别为柴胡皂苷a、柚皮苷、芍药苷、毛蕊异黄酮苷、丹参酮II_A、桂皮醛、五味子醇甲、紫丁香苷、盐酸小檗碱、大黄酚和橙皮苷。采用梯度洗脱法与分段变波长检测法,首次建立了本实验11种指标成分同时测定YYJG的HPLC的方法。同时结合先进的模式识别技术对其质量进行全面评价,最终保证药物质量的安全稳定。

1 仪器与材料

Agilent 1290 高效液相色谱仪,配置DAD检测器,美国安捷伦公司;XSE205型电子天平,十万分之一,瑞士梅特勒公司;SB-3200D超声仪,功率为180 W,宁波新芝生物科技有限公司。

对照品柴胡皂苷a(批号110777-201711,质量分数91.1%)、柚皮苷(批号110722-201714,质量

分数93.4%)、芍药苷(批号110736-201842,质量分数97.4%)、毛蕊异黄酮苷(批号110715-201826,质量分数93.2%)、丹参酮II_A(批号110766-201721,质量分数99.5%)、五味子醇甲(批号110857-201714,质量分数99.9%)、桂皮醛(批号110710-201821,质量分数98.7%)、紫丁香苷(批号111574-201605,质量分数95.2%)、盐酸小檗碱(批号110713-201814,质量分数86.7%)、大黄酚(批号110796-201621,质量分数99.2%)、橙皮苷(批号110721-201818,质量分数96.2%),由中国食品药品检定研究院提供;乙腈为色谱纯,其他试剂为分析纯。16批YYJG,规格10 g/袋,批号160705、161012、161025、161101、161215、170802、171023、171028、171205、171209、180206、180217、180227、180313、180411、180722,分别编号为Y1~Y16,辽宁华润本溪三药有限公司。

2 方法与结果

2.1 色谱条件及系统适应性试验

色谱柱 Caprisil C₁₈-AQ (250 mm×4.6 mm, 5.0 μm);柱温 45 °C;流动相为乙腈-0.1%磷酸水溶液,体积流量 0.8 mL/min;梯度洗脱:0~10 min, 10%乙腈;10~19 min, 10%~30%乙腈;19~30 min, 30%~40%乙腈;30~35 min, 40%~45%乙腈;35~40 min, 45%~55%乙腈;40~50 min, 10%乙腈;分段变波长测定:0~10.0 min 为 270 nm, 10.0~15.0 min 为 230 nm, 15.0~19.0 min 为 210 nm, 19.0~30.0 min 为 290 nm, 30.0~35.0 min 为 250 nm, 35.0~40.0 min 为 345 nm, 40.0~50.0 min 为 270 nm。进样量为 10 μL。色谱图见图 1。

2.2 对照品溶液的制备

精密称取柴胡皂苷a、柚皮苷、芍药苷、毛蕊异黄酮苷、丹参酮II_A、桂皮醛、五味子醇甲、紫丁香苷、盐酸小檗碱、大黄酚和橙皮苷适量,分别置25 mL量瓶中,加乙腈-水(1:1)溶解并稀释至刻度,得各对照品储备液,备用。再精密吸取各对照品储备液适量置50 mL量瓶中,乙腈-水(1:1)稀释至刻度,得含柴胡皂苷a 16 μg/mL、柚皮苷 140 μg/mL、芍药苷 100 μg/mL、毛蕊异黄酮苷 16 μg/mL、丹参酮II_A 16 μg/mL、桂皮醛 24 μg/mL、五味子醇

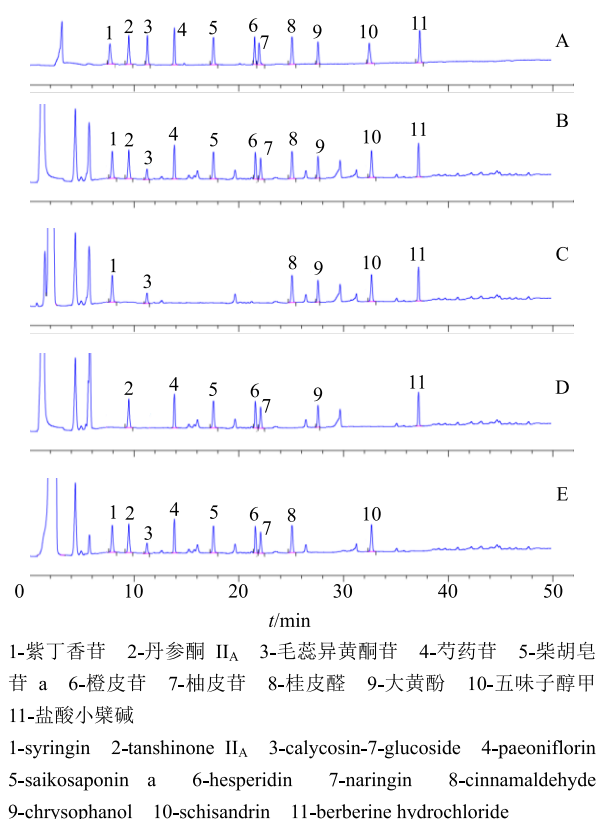


图 1 混合对照品 (A), YYJG 样品 (B), 缺柴胡、枳壳、白芍、橘叶、丹参阴性样品 (C), 缺黄芪、党参、茯苓、五味子、刺五加、桂枝阴性样品 (D), 缺黄连、法半夏、决明子、山楂阴性样品 (E) 的 HPLC 图

Fig. 1 HPLC of mixed reference substances (A), samples (B), blank sample without *Bupleuri Radix*, *Aurantii Fructus*, *Paeoniae Radix Alba*, *Citri Folium*, *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* (C), blank sample without *Astragali Radix*, *Codonopsis Radix*, *Poria*, *Schisandrae Chinensis Fructus*, *Acanthopanax Senticosi Radix et Rhizoma Seu Caulis*, *Cinnamomi Ramulus* (D), blank sample without *Coptidis Rhizoma*, *Pinelliae Rhizoma Praeparatum*, *Cassiae Semen*, *Crataegi Fructus* (E)

甲 12 $\mu\text{g/mL}$ 、紫丁香苷 12 $\mu\text{g/mL}$ 、盐酸小檗碱 80 $\mu\text{g/mL}$ 、大黄酚 20 $\mu\text{g/mL}$ 、橙皮苷 28 $\mu\text{g/mL}$ 的混合对照品溶液, 备用。

2.3 供试品溶液的制备

取装量差异项下的本品, 混匀, 取适量, 研细, 取约 2 g, 精密称定, 置具塞锥形瓶中, 精密加水 50 mL, 称定质量, 超声处理 15 min, 放冷, 再称定质量, 用水补足减失的质量, 摇匀, 离心 10 min (转速为 4 000 r/min), 取上清液, 滤过, 取续滤液, 即得。

2.4 阴性对照溶液的制备

按 YYJG 处方比例和工艺, 分别制备缺少柴胡、

枳壳、白芍、橘叶、丹参药材的阴性对照样品; 缺少黄芪、党参、茯苓、五味子、刺五加、桂枝药材的阴性对照样品; 缺少黄连、法半夏、决明子、山楂药材的阴性对照样品; 并按“2.3”项下方法制备各阴性对照溶液。

2.5 线性关系考察、检测限与定量限

精密吸取按“2.2”项下方法制备的混合对照品储备液 0.2、0.5、1.0、2.0、4.0、8.0、10.0 mL, 分别置 50 mL 量瓶中, 以乙腈-水 (1:1) 定容, 摇匀, 即得系列质量浓度的混合对照品溶液。分别吸取上述系列混合对照品溶液各 20 μL , 注入液相色谱仪, 记录色谱图。以峰面积积分值 (Y) 对质量浓度 (X) 进行线性回归, 得回归方程。同时逐级稀释混合对照品溶液, 以信噪比不小于 10 确定定量限 (LOQ), 以信噪比不小于 3 确定检测限 (LOD)。具体结果见表 1。

2.6 精密度试验

精密吸取同一对照品溶液 10 μL , 重复进样 6 次, 记录峰面积。结果显示, 柴胡皂苷 a、柚皮苷、芍药苷、毛蕊异黄酮苷、丹参酮 II_A、桂皮醛、五味子醇甲、紫丁香苷、盐酸小檗碱、大黄酚和橙皮苷峰面积的 RSD 值分别为 0.8%、1.1%、1.0%、0.8%、0.7%、0.5%、0.9%、0.5%、1.2%、0.7%、0.6%, 表明该试验方法精密度良好。

2.7 重复性试验

取同一批 YYJG (180722 批) 6 份, 按“2.3”项下方法平行制备 6 份供试品溶液, 按“2.1”项下色谱条件测定, 结果显示, 柴胡皂苷 a、柚皮苷、芍药苷、毛蕊异黄酮苷、丹参酮 II_A、桂皮醛、五味子醇甲、紫丁香苷、盐酸小檗碱、大黄酚和橙皮苷的平均质量分数分别为 0.297、3.075、2.202、0.347、0.388、0.519、0.288、0.216、1.873、0.417、0.622 mg/g, RSD 分别为 1.3%、0.3%、0.5%、1.2%、1.1%、1.1%、1.0%、1.2%、0.8%、1.4%、0.9%, 表明该试验方法的重复性良好。

2.8 稳定性试验

精密吸取同一供试品溶液 (180722 批) 各 10 μL , 按“2.1”项下色谱条件分别于 0、2、4、6、8、10、14 h 进样测定, 结果显示柴胡皂苷 a、柚皮苷、芍药苷、毛蕊异黄酮苷、丹参酮 II_A、桂皮醛、五味子醇甲、紫丁香苷、盐酸小檗碱、大黄酚和橙皮苷的平均质量分数的 RSD 分别为 1.6%、1.4%、0.9%、1.2%、1.3%、0.9%、1.4%、1.4%、1.2%、1.0%、

表 1 线性回归方程、LOD 与 LOQ
Table 1 Linear regression equations, LOD and LOQ

成分	回归方程	线性范围/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	r	LOD/($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)	LOQ/($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)
柴胡皂苷 a	$Y=113.6 X-38.12$	1.6~ 80.0	0.999 1	1.6	4.8
柚皮苷	$Y=523.4 X-52.41$	14.0~700.0	0.999 7	0.7	2.1
芍药苷	$Y=177.6 X-16.27$	10.0~500.0	0.999 7	1.0	3.0
毛蕊异黄酮苷	$Y=812.4 X-95.42$	1.6~ 80.0	0.999 3	0.8	2.4
丹参酮 II _A	$Y=943.1 X-81.27$	1.6~ 80.0	0.999 4	1.6	4.8
桂皮醛	$Y=724.8 X-30.64$	2.4~120.0	0.999 5	1.2	3.6
五味子醇甲	$Y=643.5 X-55.27$	1.2~ 60.0	0.999 1	0.6	1.8
紫丁香苷	$Y=661.7 X-16.24$	1.2~ 60.0	0.999 2	1.2	3.6
盐酸小檗碱	$Y=725.9 X-48.28$	8.0~400.0	0.999 8	2.0	6.0
大黄酚	$Y=612.1 X-19.25$	2.0~100.0	0.999 5	1.0	3.0
橙皮苷	$Y=608.4 X-25.78$	2.8~140.0	0.999 5	1.4	4.2

1.5%，均小于 2.0%。表明供试品溶液在 14 h 内基本稳定。

2.9 加样回收率试验

取同一批号样品(180722 批)9 份,每份 2.0 g,精密称定,分成 3 组,分别按已知质量分数的 50%、100%、150% 3 个水平加入混合对照品溶液,按“2.3”项下方法制备,依法测定,计算回收率。柴胡皂苷 a、柚皮苷、芍药苷、毛蕊异黄酮苷、丹参酮 II_A、桂皮醛、五味子醇甲、紫丁香苷、盐酸小檗碱、大黄酚和橙皮苷的平均回收率分别为 98.3%、99.2%、

98.8%、99.3%、101.9%、97.5%、99.8%、101.7%、101.1%、102.5%、100.9%, RSD 分别为 1.2%、0.9%、0.9%、1.0%、1.3%、0.8%、1.1%、1.4%、1.2%、1.3%、0.8%, 表明该试验方法的准确度良好。

2.10 样品测定

取收集到的 16 批样品,按“2.3”项下方法制备供试品溶液,依法测定,用外标法计算样品中柴胡皂苷 a、柚皮苷、芍药苷、毛蕊异黄酮苷、丹参酮 II_A、桂皮醛、五味子醇甲、紫丁香苷、盐酸小檗碱、大黄酚和橙皮苷的量,结果见表 2。16 批次供

表 2 样品含量测定结果 ($n=3$)

Table 2 Determination of content of samples ($n=3$)

编号	质量分数/($\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$)										
	柴胡皂苷 a	柚皮苷	毛蕊异黄酮苷	芍药苷	丹参酮 II _A	五味子醇甲	桂皮醛	大黄酚	紫丁香苷	盐酸小檗碱	橙皮苷
Y1	0.242	3.021	0.344	2.273	0.327	0.281	0.456	0.384	0.215	1.852	0.638
Y2	0.253	3.007	0.324	2.255	0.321	0.277	0.451	0.380	0.219	1.850	0.622
Y3	0.262	3.035	0.333	2.266	0.325	0.271	0.452	0.381	0.217	1.848	0.626
Y4	0.240	3.024	0.335	2.243	0.331	0.286	0.467	0.389	0.220	1.855	0.639
Y5	0.233	3.011	0.329	2.253	0.317	0.282	0.459	0.394	0.214	1.862	0.635
Y6	0.283	3.131	0.341	2.232	0.353	0.279	0.477	0.404	0.211	1.852	0.645
Y7	0.285	3.121	0.320	2.231	0.358	0.288	0.481	0.401	0.209	1.866	0.647
Y8	0.291	3.142	0.334	2.221	0.363	0.291	0.483	0.408	0.226	1.861	0.632
Y9	0.299	3.114	0.352	2.227	0.367	0.265	0.488	0.411	0.214	1.872	0.618
Y10	0.294	3.101	0.346	2.225	0.359	0.293	0.496	0.417	0.219	1.867	0.645
Y11	0.311	3.077	0.348	2.211	0.387	0.284	0.501	0.421	0.225	1.859	0.615
Y12	0.305	3.081	0.350	2.203	0.393	0.273	0.503	0.422	0.208	1.852	0.641
Y13	0.306	3.073	0.327	2.206	0.387	0.279	0.511	0.425	0.213	1.854	0.628
Y14	0.322	3.069	0.355	2.210	0.395	0.286	0.515	0.424	0.223	1.851	0.633
Y15	0.317	3.084	0.347	2.201	0.399	0.297	0.523	0.419	0.222	1.858	0.643
Y16	0.297	3.075	0.347	2.202	0.388	0.288	0.519	0.417	0.216	1.873	0.622

试品中柴胡皂苷 a、柚皮苷、芍药苷、毛蕊异黄酮苷、丹参酮 II_A、桂皮醛、五味子醇甲、紫丁香苷、盐酸小檗碱、大黄酚和橙皮苷质量分数分别为 0.233~0.322、3.007~3.142、2.201~2.273、0.320~0.355、0.317~0.399、0.451~0.523、0.265~0.297、0.209~0.226、1.848~1.873、0.380~0.425、0.615~0.647 mg/g。

2.11 定量测定结果分析

将 16 批样品含量测定结果导入多元数据处理软件 SIMCA 13.0, 并采用主成分分析法综合评价各批次药物的质量稳定性^[21-22], 同时筛选出对药物质量差异起主要影响的成分。经主成分分析后, 得到样品批次的散点分布图和药物成分的载荷贡献图, 分别见图 2、3。图 2 显示, 16 批次 YYJG 存在一定差异性, 散点分布可分为 2 类, 其中 Y1、Y2、Y3、Y4、Y5 为第 1 类; Y6、Y7、Y8、Y9、Y10、Y11、Y12、Y13、Y14、Y15、Y16 为第 2 类。为更加深入分析导致药物质量差异的主要原因, 本研究通过分析不同成分的载荷贡献图(图 3)发现, 丹参酮 II_A、桂皮醛、大黄酚、柴胡皂苷 a 和芍药苷 5 种成分权重系数较大, 表明其对药物质量差异具有重要影响, 该结果提示生产企业以后在质量控制过程中可重点关注以上 5 种成分的含量变化, 科学地进行中药质量控制。

3 讨论

本实验首次建立了 HPLC 法同时测定 YYJG 中 11 种指标成分的方法, 该方法简便准确、重复性好。

本实验通过对提取溶剂与提取时间的考察, 确定了样品的处理方式。提取溶剂的选择包括乙醇、甲醇、水, 提取时间的选择包括 10、15、20、30 min,

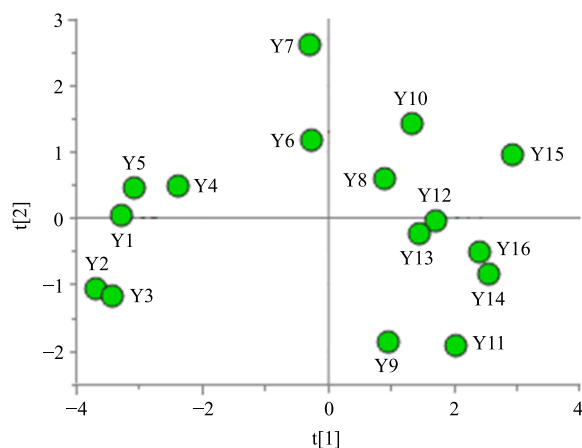
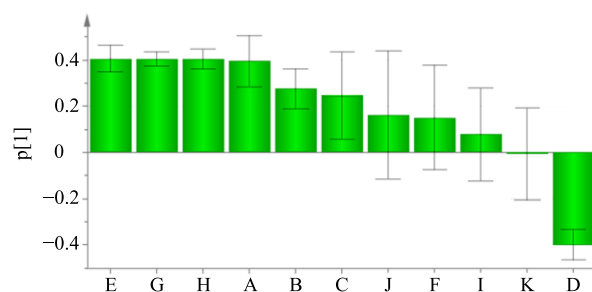


图 2 16 批药物的质量得分散点分布图

Fig. 2 Scatter plot of quality scores for 16 batches of drug



A-柴胡皂苷 a B-柚皮苷 C-毛蕊异黄酮苷 D-芍药苷 E-丹参酮 II_A F-五味子醇甲 G-桂皮醛 H-大黄酚 I-紫丁香苷 J-盐酸小檗碱 K-橙皮苷
A-saikosaponin a B-naringin C-calycosin-7-glucoside D-paeoniflorin E-tanshinone II_A F-schisandrin G-cinnamaldehyde H-chrysophanol I-syningin J-berberine hydrochloride K-hesperidin

图 3 药物中各成分的载荷贡献图

Fig. 3 Loading plot of various constituents in drugs

最终确定提取溶剂为水, 提取时间为 15 min。其次, 由于 11 种成分的紫外吸收差异较大, 基于全波长扫描与参考《中国药典》, 本实验采用不同的波长对各成分进行测定, 保证了各成分的良好响应。此外, 本实验对于 16 批样品的测定结果进行了主成分分析, 确定了丹参酮 II_A、桂皮醛、大黄酚、柴胡皂苷 a 和芍药苷 5 种成分对于该中成药的质量影响较大, 因此对于多成分的中成药采用统计学进行数据分析是十分必要的, 有利于寻找药品批间差异的原因。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [2] Ye Y A, Tian D L, Jiang J, *et al.* Effect of Shuanghu Qinggan Granule and Yigan Yiqi Jieyu Granule plus lamivudine on chronic hepatitis B patients: A randomized double-blind placebo-controlled trial [J]. *Chin J Integr Med*, 2016, 22(1): 1-7.
- [3] 林帅军, 崔燕兵, 邢志霞, 等. HPLC-ELSD 法测定乙肝益气解郁颗粒中黄芪甲苷的含量 [J]. *中医药导报*, 2017, 23(5): 47-49.
- [4] 崔燕兵, 邢志霞, 林帅军, 等. 乙肝益气解郁颗粒处方药材 TLC 鉴别方法研究 [J]. *光明中医*, 2017, 32(20): 2933-2935.
- [5] 崔燕兵, 邢志霞, 林帅军, 等. 乙肝益气解郁颗粒的 HPLC 指纹图谱研究 [J]. *中国药房*, 2018, 29(8): 1036-1039.
- [6] 刘 丹, 王佳贺. 柴胡皂苷抗肿瘤作用机制的研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2018, 33(1): 203-212.
- [7] 朱兰香, 刘世增, 顾振纶. 柴胡皂苷的药理作用及抗肝纤维化的应用 [J]. *中草药*, 2002, 33(10): 5-6.
- [8] 刘 敏, 孙亚南, 于春月, 等. 柴胡皂苷 a 抗抑郁作用

- 机制的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(3): 867-871.
- [9] 李积东, 黄起壬. 柚皮苷的分离提取及药理作用研究进展 [J]. 北方药学, 2014, 11(7): 67-68.
- [10] 张羽飞, 孟娜娜, 李厚忠, 等. 柚皮苷对糖尿病大鼠心肌纤维化及 STAT3 磷酸化水平的影响 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(1): 48-54.
- [11] 张育贵, 张淑娟, 边甜甜, 等. 芍药苷药理作用研究新进展 [J]. 中草药, 2019, 50(15): 3735-3740.
- [12] 郑世存, 李晓宇, 欧阳兵, 等. 芍药苷药理作用研究新进展 [J]. 中国药物警戒, 2012, 9(2): 100-103.
- [13] Yang P, Jia Y H, Li J, *et al.* Anti-oxidation of tanshinone II_A and prohibitin on cardiomyocytes [J]. *Chin Herb Med*, 2010, 2(3): 204-210.
- [14] 冯 帅, 沙 爽, 常 庆, 等. 丹参酮 II_A 对缺血性心脏病中细胞凋亡与自噬的调控机制研究进展 [J]. 中草药, 2018, 49(19): 4670-4677.
- [15] 符 寒, 和水祥, 徐俊丽, 等. 丹参酮 II_A 对肝癌细胞血管内皮生长因子表达的影响 [J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2009, 30(1): 115-118.
- [16] 张荣发. 桂皮醛的药理作用研究进展 [J]. 中国药业, 2008, 17(10): 75-76.
- [17] 张利青, 张占刚, 付 岩, 等. 桂皮醛药理作用的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(23): 4568-4572.
- [18] 钱俊臻, 王伯初. 橙皮苷的药理作用研究进展 [J]. 天然产物研究与开发, 2010, 22(1): 176-180.
- [19] 胡诚毅, 莫志贤. 黄连素的药理作用及机制研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(20): 213-219.
- [20] 周军挺, 王 丽, 吴 婷, 等. 小檗碱抗人结直肠腺癌的作用及其机制 [J]. 中草药, 2017, 48(3): 519-525.
- [21] 李 静, 张 青, 肖春霞, 等. HPLC 波长切换法同时测定排毒养颜胶囊中 10 种成分 [J]. 中草药, 2018, 49(20): 4824-4830.
- [22] 周 霖, 周珮珮, 王肖辉, 等. UPLC-Q-Orbitrap HRMS 结合主成分分析的丹灯通脑软胶囊质量评价研究 [J]. 中草药, 2018, 49(18): 4311-4318.