

一测多评法测定茵栀黄颗粒中4个环烯醚萜苷类成分

范建伟^{1,2}, 邓丽华^{1,2}, 李蔚群^{1,2}, 刘武占^{1,2*}, 李艳芳^{1,2}, 苏瑞强^{1,2,3*}

1. 鲁南厚普制药有限公司, 山东 临沂 276006

2. 中药制药共性技术国家重点实验室, 山东 临沂 276006

3. 鲁南制药集团股份有限公司, 山东 临沂 276006

摘要: **目的** 建立同时测定茵栀黄颗粒中栀子苷、山栀苷、去乙酰车叶草苷酸甲酯和京尼平-1- β -D-龙胆二糖苷的一测多评法, 验证该方法在茵栀黄颗粒质量控制应用中的科学性和可行性。 **方法** 采用高效液相色谱法, 以栀子苷为内参物, 建立该成分与山栀苷、去乙酰车叶草苷酸甲酯和京尼平-1- β -D-龙胆二糖苷的相对校正因子, 利用相对校正因子来计算各成分的质量分数, 同时用外标法测定茵栀黄颗粒中栀子苷等4个成分的质量分数, 对一测多评的计算值和外标法实测值进行比较, 验证一测多评法在茵栀黄颗粒中应用的科学性和准确性。 **结果** 各相对校正因子重复性良好, 一测多评法测定结果与外标法测定结果无显著差异。 **结论** 在缺少对照品的情况下, 以栀子苷为内标同时测定栀子苷、山栀苷、去乙酰车叶草苷酸甲酯和京尼平-1- β -D-龙胆二糖苷的一测多评法可用于茵栀黄颗粒的定量分析。

关键词: 一测多评法; 茵栀黄颗粒; 栀子苷; 环烯醚萜苷; 相对校正因子; 栀子苷; 山栀苷; 去乙酰车叶草苷酸甲酯; 京尼平-1- β -D-龙胆二糖苷

中图分类号: R917 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2018)09-1648-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.09.015

Determination of four iridoid glycosides in Yinzhihuang Granules by QAMS

FAN Jianwei^{1,2}, DENG Lihua^{1,2}, LI Weiqun^{1,2}, LIU Wuzhan^{1,2}, LI Yanfang^{1,2}, SU Ruiqiang^{1,2,3}

1. Lunan Hope Pharmaceutical Co., Ltd., Linyi 276006, China

2. State Key Laboratory of Generic Manufacture Technology of Chinese Traditional Medicine, Linyi 276006, China

3. Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd., Linyi 276006, China

Abstract: Objective To establish a quantitative analysis method of multi-components with single marker (QAMS) for the simultaneous determination of geniposide, shanzhiside, deacetyl asperulosidic acid methyl ester and genipin-1- β -D-gentiobioside in Yinzhihuang granules, which is proved to be a scientific and feasible method for the quality control in Yinzhihuang granules.

Methods Geniposide was chosen as the internal reference substance in the HPLC method, and three relative correction factors (RCFs) of geniposide to shanzhiside, deacetyl asperulosidic acid methyl ester and genipin-1- β -D-gentiobioside were established, which were adopted to calculate the mass fraction of each. Meanwhile, the mass fractions of four iridoid glycosides in Yinzhihuang granules were also calculated by the external standard method (ESM), and the scientificity and feasibility of QAMS was verified by comparing the quantitative results between the two methods. **Results** The three relative correction factors (RCFs) were perfect. The detection calculated by QAMS was consistent with the results by ESM. **Conclusion** The established QAMS method can be used for quality control of Yinzhihuang granules to improve its quality standard, especially when some authentic standard substances were unavailable.

Key words: QAMS; Yinzhihuang granules; geniposide; iridoid glycoside; relative corrective factor; geniposide; shanzhiside; deacetyl asperulosidic acid methyl ester; genipin-1- β -D-gentiobioside

收稿日期: 2018-01-04

基金项目: 山东省重点研发计划(重大关键技术)项目(2016ZDJS07B09); 临沂市自主创新重大专项(2016ZX020)

第一作者: 范建伟, 高级工程师, 从事中药新药研发与质量控制。E-mail: lunanfanjianwei@163.com

*通信作者: 刘武占, 高级工程师。Tel: (0539)8336639 E-mail: liuwuzhan@163.com

苏瑞强, 研究员。Tel: (0539)8336079 E-mail: ruiqiangsu@163.com

茵栀黄颗粒源于《伤寒论》中“茵陈蒿汤”，为茵陈、栀子、黄芩、金银花4味药材提取物制成，能清热解毒、利湿退黄，治疗肝胆湿热所致的黄疸，症见面目悉黄、胸胁胀痛、恶心呕吐、小便黄赤及急、慢性肝炎见上述证候者^[1]。其中栀子提取物中含有的栀子苷等环烯醚萜苷类成分具保肝、利胆药理活性^[2-3]，与制剂功能主治密切相关。因此，针对此类成分，对茵栀黄颗粒进行包括栀子苷在内的多种成分同时测定，可体现中药“多成分、多靶点”的作用特点要求及基于“药效关联”的质量控制思想，弥补现行《中国药典》中茵栀黄颗粒质量控制上的不足，进一步全面体现和保证制剂的内在质量。但是，因某些对照品不易获得或供不应求，以及多个对照品使分析成本增高，实际应用受限等多种原因，使得以外标法测定茵栀黄颗粒中多种成分的含量控制方法受到限制。

一测多评法作为利用中药内有效成分之间的内在函数及比例关系，通过仅测定1个有效成分以实现多个成分的同时测定方法，是一种符合中药多成分特点的多指标质量评价模式，为解决上述矛盾提供了新思路、新方法^[4-6]。目前，该法在中药材及其饮片质量评价、多品种中药基原鉴定、炮制工艺及炮制品质量评价，原料药提取物、中间体及制剂的质量评价等方面应用广泛，显示出方便、快捷、成本低廉、准确度高等优势和良好的应用前景^[7]。因此，本研究采用HPLC法，以价廉易得且应用广泛的栀子苷为内参物，利用该成分与山栀苷、去乙酰车叶草苷酸甲酯、京尼平-1-β-D-龙胆二糖苷三者之间的函数及比例关系，得到各自的相对校正因子并计算这3个成分的含量，实现了用单一对照品对茵栀黄颗粒进行多指标含量测定的质量控制。

1 仪器与材料

Agilent 1100 高效液相色谱仪（美国 Agilent 公司），Agilent Chemstation 工作站；Waters 2695-2996 高效液相色谱仪（美国 Waters 公司），Empower 工作站；LC-20A 高效液相色谱仪（日本 Shimadzu 公司），LC Solution 工作站。色谱柱 Kromasil C₁₈（250 mm×4.6 mm，5 μm），Diamonsi C₁₈（250 mm×4.6 mm，5 μm），Phenomenex C₁₈（250 mm×4.6 mm，5 μm）；AG285 型电子分析天平（瑞士 Mettler-Toledo 公司）。

栀子苷对照品（ZZ，批号 110749-201316）购自中国食品药品检定研究院；山栀苷（SZ）、去乙

酰车叶草苷酸甲酯（QC）、京尼平-1-β-D-龙胆二糖苷（JL）对照品均为本实验室自制，经 HPLC 面积归一化法测定质量分数均>98%。茵栀黄颗粒（规格 3g/袋，批号分别为 00917146、00917147、00917148、00917152、00917153）由鲁南厚普制药有限公司提供。乙腈为色谱纯，水为超纯水，其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 一测多评方法学考察

2.1.1 对照品溶液的制备 精密称取栀子苷、山栀苷、去乙酰车叶草苷酸甲酯和京尼平-1-β-D-龙胆二糖苷的对照品适量，分别置于 50 mL 量瓶中，加 50% 甲醇溶解并定容至刻度，摇匀，得各对照品储备液；精密吸取各储备液适量于同一 50 mL 量瓶中，用 50% 甲醇定容至刻度，摇匀，即得质量浓度分别为 340.6、42.14、47.50、94.85 μg/mL 的混合对照品溶液。

2.1.2 供试品溶液的制备^[8] 取茵栀黄颗粒 2.0 g，精密称定，置具塞锥形瓶中，精密加入 50% 甲醇 10 mL，密塞，称定质量，水浴加热 30 min，取出，放冷，再称定质量，用 50% 甲醇补足缺失的质量，摇匀，10 000 r/min 离心 10 min，取上清液以 0.45 μm 滤膜滤过，即得。

2.1.3 阴性样品溶液的制备 按工艺方法制备缺少栀子提取物的阴性样品，按“2.1.2”项下方法制备阴性样品溶液。

2.1.4 色谱条件 色谱柱为 Kromasil C₁₈（250 mm×4.6 mm，5 μm）；流动相为乙腈（A）-0.05% 三氟乙酸溶液（B），梯度洗脱，洗脱程序见表 1，体积流量 1.0 mL/min，检测波长 238 nm，柱温 30℃，进样量 5 μL。

表 1 梯度洗脱程序

Table 1 Gradient elution program

时间/min	乙腈/%	0.05%三氟乙酸溶液/%
0	5	95
15	6	94
23	10	90
35	22	78

2.1.5 系统适用性试验 分别取混合对照品溶液、供试品溶液和阴性样品溶液，按“2.1.4”项下色谱条件进样测定，考察系统适应性。在“2.1.4”项下色谱条件下，各成分色谱峰与相邻峰的分离度均>1.5，且阴性无干扰。色谱图见图 1。

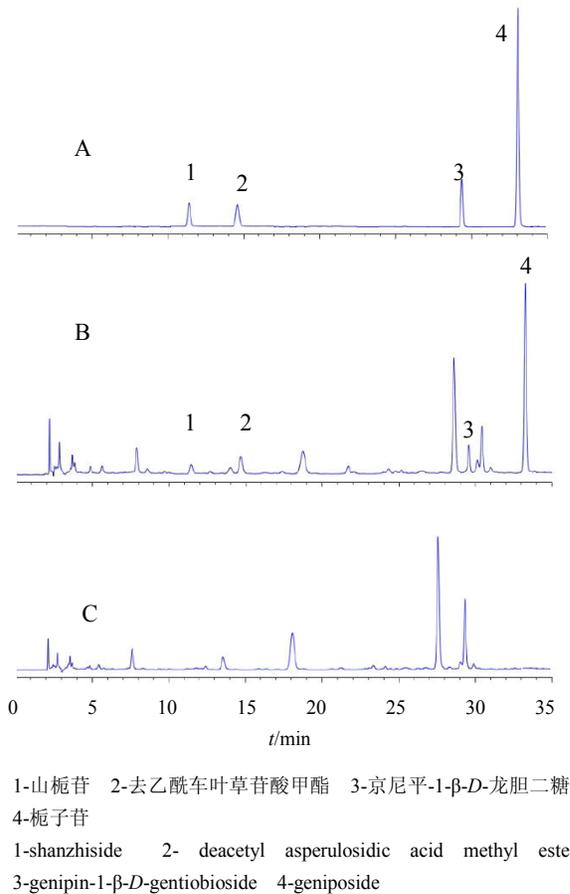


图1 混合对照品(A)、供试品(B)和阴性样品(C)的HPLC图

Fig. 1 HPLC chromatograms of mixed reference substance (A), sample (B) and negative sample (C)

2.1.6 线性关系考察 精密吸取上述混合对照品溶液 1、2、4、6、8、10 μL，分别注入液相色谱仪，按“2.1.4”项下色谱条件测定，以峰面积为纵坐标，进样量为横坐标，计算得梔子苷、山梔苷、去乙酰车叶草苷酸甲酯和京尼平-1-β-D-龙胆二糖苷的回归方程分别为 $Y=1\ 511X-1.210$ ($r=0.999\ 9$)， $Y=1\ 446X+10.833$ ($r=0.999\ 6$)， $Y=1\ 493X+7.052$ ($r=0.999\ 8$)， $Y=1\ 004X-1.601$ ($r=0.999\ 8$)，线性范围分别为 0.340 6~3.406、0.042 14~0.421 4、0.047 50~0.475 0、0.094 85~0.948 5 μg。

2.1.7 精密度试验 精密吸取“2.1.1”项下混合对照品溶液 5 μL，按“2.1.4”项下色谱条件，连续进样 6 次，测得梔子苷、山梔苷、去乙酰车叶草苷酸甲酯和京尼平-1-β-D-龙胆二糖苷的峰面积的 RSD 分别为 0.12%、0.41%、0.34%、0.26%。结果表明仪器的精密度较好。

2.1.8 重复性试验 取同一批次样品 6 份，按“2.1.2”项下方法制备供试品溶液，按“2.1.4”项下色谱条件进样测定，测得梔子苷、山梔苷、去乙酰车叶草苷酸甲酯和京尼平-1-β-D-龙胆二糖苷的平均含量分别为 1.828 4、0.108 3、0.247 2、0.379 1 mg/g，RSD 分别为 1.16%、1.93%、1.38%、1.34%。结果表明本实验的重复性良好。

2.1.9 稳定性试验 取同一份供试品溶液，按“2.1.4”项下色谱条件分别于制备后 0、4、8、12、16、24 h 进样，测得梔子苷、山梔苷、去乙酰车叶草苷酸甲酯和京尼平-1-β-D-龙胆二糖苷的峰面积的 RSD 分别为 1.77%、1.29%、1.40%、1.23%。表明供试品溶液在 24 h 内稳定。

2.1.10 加样回收率试验 精密称取“2.1.8”项下已知含量的茵梔黄颗粒 1.0 g，共 6 份，分别精密加入混合对照品溶液 4 mL，按“2.1.2”项下方法制备供试品溶液，测定，计算各成分的加样回收率及 RSD。结果梔子苷、山梔苷、去乙酰车叶草苷酸甲酯和京尼平-1-β-D-龙胆二糖苷的平均回收率分别为 98.38%、101.71%、99.09%、100.64%，RSD 分别为 1.61%、2.58%、2.07%、1.82%。

2.1.11 相对校正因子的计算 以梔子苷为内参物，按相对校正因子计算公式^[6]：

$$f_{s/i} = \frac{f_s}{f_i} = \frac{A_s/C_s}{A_i/C_i}$$

式中， A_s 为内参物峰面积， C_s 为内参物浓度， A_i 为某待测成分峰面积， C_i 为某待测成分浓度。

计算梔子苷对山梔苷、去乙酰车叶草苷酸甲酯和京尼平-1-β-D-龙胆二糖苷的相对校正因子，结果见表 2。

表 2 以梔子苷为内参物的相对校正因子 ($n=3$)
Table 2 Relative correction factors (RCFs) based on geniposide as internal reference substance ($n=3$)

进样体积/μL	相对校正因子 (RCF)		
	$f_{ZZ/SZ}$	$f_{ZZ/QC}$	$f_{ZZ/JL}$
1	1.039	1.012	1.534
2	1.026	1.015	1.528
4	1.033	1.023	1.533
6	1.047	1.014	1.541
8	1.054	1.020	1.532
10	1.041	1.019	1.537
Mean	1.040	1.017	1.534
RSD/%	0.95	0.41	0.29

2.2 相对校正因子的耐用性考察

2.2.1 不同仪器对相对校正因子的影响 采用 Kromasil C₁₈ (250 mm×4.6 mm, 5 μm) 色谱柱, 精密吸取上述混合对照品溶液 2、5、8 μL, 进样分析, 分别考察了 Agilent 1100、Waters 2695-2996 和 LC-20A 3种不同高效液相色谱仪对栀子苷等4个环烯醚萜苷类成分相对校正因子的影响, 结果见表3, 表明重现性良好 (RSD<3%)。

表3 不同仪器测得的相对校正因子 (n=3)

Table 3 Relative correction factors (RCFs) on different instruments (n=3)

仪器	色谱柱	相对校正因子 (RCF)		
		<i>f</i> _{ZZSZ}	<i>f</i> _{ZZQC}	<i>f</i> _{ZZJL}
Agilent 1100	Kromasil C ₁₈	1.046	1.020	1.539
Waters 2695-2996		1.031	1.012	1.514
LC-20A		1.057	1.033	1.552

2.2.2 不同色谱柱对相对校正因子的影响 采用 Agilent 1100 高效液相色谱仪, 精密吸取上述混合对照品溶液 2、5、8 μL, 进样分析, 分别考察了 Kromasil C₁₈、Diamonsi C₁₈ 和 Phenomenex C₁₈ 色谱柱对栀子苷等4个环烯醚萜苷类成分相对校正因子的影响, 结果见表4, 表明重现性良好 (RSD<3%)。

表4 不同色谱柱测得的相对校正因子 (n=3)

Table 4 Relative correction factors (RCFs) on different columns (n=3)

色谱柱	仪器	相对校正因子 (RCF)		
		<i>f</i> _{ZZSZ}	<i>f</i> _{ZZQC}	<i>f</i> _{ZZJL}
Kromasil C ₁₈	Agilent 1100	1.041	1.015	1.532
Diamonsi C ₁₈		1.044	1.026	1.527
Phenomenex C ₁₈		1.053	1.022	1.549

2.2.3 待测组分色谱峰的定位 以山栀苷、去乙酰车叶草苷酸甲酯、京尼平-1-β-D-龙胆二糖苷与内参物栀子苷的相对保留值作为色谱峰定位标准, 分别

考察了其在3种高效液相色谱仪和3种不同型号色谱柱下的重现性, 见表5。结果各成分的相对保留值波动较小 (RSD<3%), 表明采用相对保留值法对茵栀黄颗粒中栀子苷等4个成分的色谱峰进行定位是可行的。

表5 不同仪器和色谱柱下目标成分的相对保留值

Table 5 Relative retention values on different instruments and columns

仪器	色谱柱	相对保留值		
		SZ	QC	JL
Agilent 1100	Kromasil C ₁₈	0.345	0.441	0.894
	Diamonsi C ₁₈	0.363	0.464	0.924
	Phenomenex C ₁₈	0.349	0.437	0.883
Waters 2695-2996	Kromasil C ₁₈	0.337	0.426	0.862
	Diamonsi C ₁₈	0.354	0.446	0.897
	Phenomenex C ₁₈	0.344	0.431	0.873
LC-20A	Kromasil C ₁₈	0.340	0.438	0.890
	Diamonsi C ₁₈	0.348	0.451	0.911
	Phenomenex C ₁₈	0.343	0.443	0.895
	Mean	0.347	0.442	0.892
	RSD/%	2.25	2.53	2.09

2.3 一测多评法与外标法的比较

取各批次茵栀黄颗粒样品, 按照供试品溶液的制备方法制备样品, 分别注入高效液相色谱仪, 测定样品中栀子苷、山栀苷、去乙酰车叶草苷酸甲酯和京尼平-1-β-D-龙胆二糖苷的含量; 并运用栀子苷对山栀苷、去乙酰车叶草苷酸甲酯和京尼平-1-β-D-龙胆二糖苷的相对校正因子, 计算山栀苷、去乙酰车叶草苷酸甲酯和京尼平-1-β-D-龙胆二糖苷的量, 各批次每个样品测定3次, 取平均值。将一测多评法与外标法得到的量值进行比较, 2种方法所得值的偏差均在3%以内, 由此说明一测多评法用于茵栀黄颗粒的多指标成分质量评价研究是可行的, 测定结果见表6。

表6 外标法和一测多评法测定茵栀黄颗粒中指标成分结果比较 (n=3)

Table 6 Contents of four iridoid glycosides in Yinzhihuang granules by ESM and QAMS (n=3)

批号	ZZ/(mg·g ⁻¹)		SZ/(mg·g ⁻¹)		QC/(mg·g ⁻¹)		JL/(mg·g ⁻¹)	
	外标法	外标法	外标法	QAMS	外标法	QAMS	外标法	QAMS
00917146	2.016 2	0.122 5	0.127 7	0.259 4	0.264 4	0.413 1	0.407 8	
00917147	1.828 4	0.108 3	0.112 6	0.247 2	0.251 0	0.379 1	0.372 0	
00917148	1.778 7	0.102 4	0.105 1	0.238 5	0.239 6	0.350 4	0.347 4	
00917152	2.254 1	0.127 7	0.131 9	0.264 3	0.267 5	0.418 2	0.413 9	
00917153	1.890 8	0.115 6	0.120 2	0.252 1	0.255 6	0.392 2	0.388 6	

3 讨论

茵栀黄颗粒作为源于经典名方的现代复方制剂,化学组成复杂,且栀子苷为代表的环烯醚萜苷类成分为制剂药效物质基础主要组成。故选择该类成分作为茵栀黄颗粒含量测定及质量评价指标,体现了“成分-药效”相关联的质量控制指导思想。本实验室曾采用 HPLC 法对茵栀黄颗粒中栀子苷等 4 个成分进行了同时测定^[8],但因大多对照品难以有效获得,致其应用受到限制。本研究基于栀子苷为药典规定的栀子及茵栀黄颗粒含量测定的指标性成分,且其对照品供应充足、价廉易得、性质稳定的特点,选取栀子苷为内参物,并参考前期研究所建立的供试品制备方法^[8-9],实现了对茵栀黄颗粒进行一测多评分析。

本研究所用对照品除栀子苷购自中国食品药品检定研究院外,其余对照品由本实验室从栀子药材的 70%乙醇提取物中自行制得,其质谱、核磁数据经与相关文献对照,最终确证了其结构式分别为山栀苷、去乙酰车叶草苷酸甲酯和京尼平-1-β-D-龙胆二糖苷,结构鉴定数据如下:(1)山栀苷 白色粉末。ESI-MS m/z : 391.3[M-H]⁺。¹H-NMR (D₂O, 600 MHz)δ: 7.32, 5.47, 4.66, 1.12; ¹³C-NMR (D₂O, 600 MHz)给出 16 个碳信号 δ: 170.92, 152.15, 110.02, 98.34, 93.96, 78.07, 76.41, 75.68, 75.49, 72.69, 69.68, 60.79, 49.72, 47.81, 38.93, 23.37; 以上数据与文献报道一致^[10-11],故鉴定其为山栀苷。(2)去乙酰车叶草苷酸甲酯 白色粉末。ESI-MS m/z : 427[M+Na]⁺。¹H-NMR (D₂O, 600 MHz)δ: 7.54, 5.86, 4.81, 4.68, 4.66, 4.29, 4.11, 3.58; ¹³C-NMR (D₂O, 600MHz) 给出 17 个碳信号 δ: 169.99, 155.20, 149.33, 128.85, 106.85, 100.75, 99.10, 76.29, 75.79, 74.22, 72.92, 69.58, 60.70, 60.20, 52.00, 44.43, 40.49; 以上数据与文献报道一致^[10, 12-13],故鉴定其为去乙酰车叶草苷酸甲酯。(3)京尼平-1-β-D-龙胆二糖苷 白色粉末。ESI-MS m/z : 573[M+Na]⁺。¹H-NMR (D₂O, 600MHz)δ: 7.37, 5.69, 5.08, 4.66, 4.29, 4.12, 4.06, 3.55; ¹³C-NMR (D₂O, 600 MHz) 给出 23 个碳信号 δ: 170.37, 152.67, 141.48, 129.49, 111.68, 103.07, 98.83, 97.31, 76.03, 75.80, 75.76, 75.67, 73.17, 72.78, 69.71, 69.60, 68.61, 60.83, 59.88, 51.92, 45.71, 38.10, 34.42; 以上数据与文献报道一致^[10, 14-15],故鉴定其为京尼平-1-β-D-龙胆二糖苷。

对于一测多评法而言,快速、准确地实现对待

测组分色谱峰的定位,是保证其能成功得到应用的关键。本研究以栀子苷峰的保留时间为参照,考察了不同品牌高效液相色谱仪及不同型号色谱柱条件下各待测成分与栀子苷间的保留时间差、相对保留值 2 个参数。结果各成分的相对保留值波动相对较小,优选地以其作为定位依据,必要时可结合保留时间差,即可达到准确定位出各目标峰的位置。

本研究所建立的一测多评测定茵栀黄颗粒中栀子苷等 4 个环烯醚萜苷类成分的方法具有较高的重现性、稳定性和可靠性,特别在缺少对照品的情况下,可作为茵栀黄颗粒中多指标成分的定量分析方法,用于进一步完善和提升制剂的质量控制标准。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [2] 张海燕, 郭伟魁, 李芳, 等. 栀子保肝利胆作用及其肝毒性研究 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(19): 2610-2614.
- [3] 郭建华, 田成旺, 刘晓, 等. 中药环烯醚萜类化合物研究进展 [J]. 药物评价研究, 2011, 34(4): 293-297.
- [4] 秦昆明, 杨冰, 胡静, 等. 一测多评法在中药多组分质量控制中的应用现状与思考 [J]. 中草药, 2018(3): 725-731.
- [5] 王智民, 钱忠直, 张启伟. 一测多评法建立的技术指南 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(6): 657-659.
- [6] 吴文杰, 邓阳, 谭桂林, 等. 一测多评法测定葛根药材中 5 种异黄酮类成分 [J]. 中草药, 2017, 48(4): 777-781.
- [7] 朱晶晶, 王智民, 高慧敏, 等. 一测多评法在中药质量评价中的应用研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(16): 220-228.
- [8] 范建伟, 李艳芳, 闫光军, 等. HPLC 同时测定茵栀黄颗粒中 4 个环烯醚萜苷类成分 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(20): 46-49.
- [9] 郭青玲, 周福军, 单淇, 等. 一测多评法测定毛郁金中 5 种成分 [J]. 药物评价研究, 2017(9): 1274-1278.
- [10] 周婷婷. 栀子化合物组与代谢物组的多维色谱-质谱法研究 [D]. 上海: 第二军医大学, 2007.
- [11] Inouye H, Takeda Y, Saito S, et al. Studies on monoterpene glucosides and related natural products. XXV. On the iridoid glucosides of *Gardenia jasminoides* Ellis forma *grandiflora* (Lour.) Makino [J]. J Pharm Soc Ja, 1974, 94(5): 577-586.
- [12] 王钢力, 赵淑杰, 陈德昌. 大黄栀子果实化学成分的研究 [J]. 中国中药杂志, 1999, 24(1): 38-40.
- [13] 任强, 孙丽华, 刘新民, 等. 栀子的化学成分及抗白血病活性研究 [J]. 广东药学院学报, 2009, 25(2): 141-143.
- [14] Ndo T, Taguchi H. A new iridoid glycoside from *Gardenia jasminoides* genipin-1-β-gentiobioside [J]. Chem Pharm Bull, 1970, 18(5): 1066-1067.
- [15] 李霄, 石任兵, 刘斌, 等. 清脑宣窍方有效部位的化学成分研究(I) [J]. 北京中医药大学学报, 2005, 2(28): 70-72.