

基于指纹图谱的复方伤痛胶囊质量分析及质控成分确认

张海朋¹, 金建文², 武 婧²

1. 郑州大学第一附属医院 药学部, 河南 郑州 450052

2. 陕西丽彩药业有限公司, 陕西 咸阳 712000

摘要: 目的 建立复方伤痛胶囊的指纹图谱, 并结合多元变量统计方法发现潜在的关键质控成分。方法 采用 Waters 超高效液相色谱 (UPLC) 仪, 色谱柱为 Acquity UPLC[®] HSS T3, 流动相为乙腈-0.1% 甲酸水, 采用梯度程序洗脱, 检测器波长设置参数为 280 nm, 共建立 20 批复方伤痛胶囊的指纹图谱。采用聚类分析、主成分分析及正交偏最小二乘法-判别分析 (OPLS-DA) 对图谱数据进行模式识别分析, 筛选出关键质控成分, 并经过化学指认。结果 共有 27 个色谱峰被标定, 20 批药物的整体相似度大于 0.88, 显示药物质量总体相对稳定; 但基于聚类分析及主成分分析初步发现不同批次药物也存在微小差异, 能够区分成两大类; 进一步基于 OPLS-DA 发现了导致药物质量微小差异的 7 种主要成分, 即关键质控成分; 通过对照品对以上成分进行确认, 分别为没食子酸、绿原酸、延胡索乙素、柚皮苷、大黄酸、Z-藁本内酯和大黄素甲醚。结论 建立的指纹图谱结合多元变量统计方法, 可科学、系统地评价复方伤痛胶囊的药物批次质量, 发现关键质控成分, 同时能够为中药相关质控研究提供一定的研究思路。

关键词: 复方伤痛胶囊; 指纹图谱; 模式识别; 质量评价研究; 没食子酸; 绿原酸; 延胡索乙素; 柚皮苷; 大黄酸; Z-藁本内酯; 大黄素甲醚

中图分类号: R284.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376 (2023) 03-0592-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.03.017

Quality evaluation research of Fufang Shangtong Capsule based on UPLC fingerprint combined with QC compound recognition

ZHANG Haipeng¹, JIN Jianwen², WU Jing²

1. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

2. Shaanxi Licai Pharmaceutical Co., Ltd., Xianyang 712000, China

Abstract: Objective To establish the digital fingerprint of Fufang Shangtong Capsule, and discover the potential key quality control components by multivariate statistical method. **Methods** Ultra-high performance liquid chromatography instrument and ACQUITY UPLC[®] HSS T3 chromatographic column was employed, the separation was performed with the mobile phase consisting of acetonitrile and 0.1% formic acid aqueous solution, and the detection wavelength was set at 280 nm to establish the UPLC fingerprint of Fufang Shangtong Capsules. Cluster analysis, principal component analysis and orthogonal partial least-squares method-discriminant analysis (OPLS-DA) were used to carry out pattern recognition analysis on the map data, screen out the key quality control components, and confirm the components through chemical identification. **Results** In this research, 27 peaks were recognised as common peaks in the fingerprint. The similarity value of the drugs were all above 0.88, indicating a relatively stable quality of the quality. Little difference was then discovered between the batches of the drug by cluster analysis and principal component analysis, which could be divided into two categories. Finally, gallic acid, chlorogenic acid, rotundine, naringin, rhein, Z-artemolactone and emodin methyl ether were recognised as the key quality control components using a OPLS-DA method. **Conclusions** The analysis method established in this study was scientific, accurate, reliable and simple; the drug quality of Fufang Shangtong Capsules could be evaluated systematically and comprehensively using a fingerprint combined with chemical pattern recognition technique; what's more, it will also lay a solid theoretical basis for the further quality control of traditional Chinese medicine and its preparations at the same time.

Key words: Fufang Shangtong Capsules; fingerprint; pattern recognition; quality evaluation research; gallic acid; chlorogenic acid; rotundine; naringin; rhein; Z-artemolactone; emodin methyl ether

收稿日期: 2022-08-06

基金项目: 河南省科技攻关计划(202102310191)

第一作者: 张海朋, 男, 硕士, 主管药师, 研究方向为中药质量控制。E-mail: 694593784@qq.com

复方伤痛胶囊是治疗外科类疾病常用的中药复方制剂,由大黄(酒制)、当归、柴胡、天花粉、桃仁(去皮)、红花、醋延胡索、甘草8种药材组成^[1],具有活血化瘀、行气止痛的功效,临床上主要用于急性胸壁扭挫伤之瘀滞证,也可用于急性软组织损伤血瘀气滞证,症见局部疼痛、肿胀、瘀斑、舌质紫暗或有瘀斑、脉弦涩等,疗效确切,应用广泛^[2-4]。中药化学成分较多,其发挥药效主要是通过各有效成分进行相互协同从而达到“增效、减毒”的治疗目的,因此,个别成分往往难以全面表征中药药物质量,这是目前中药质量评价研究的关键问题^[5]。指纹图谱可以较为全面、系统、客观地表征中药药物中所含的复杂化学成分信息,同时结合相关数理统计方法,能够更加科学、高效地表征药物质量,目前已经成为中药药物质量评价的重要手段^[6-8]。查阅文献报道发现^[9-10],当前尚未有基于指纹图谱的复方伤痛胶囊综合质量评价研究报道,其中有个别研究对药物中的某单个成分进行含量测定,但不能全面地表征药物质量的稳定性及相似性。

本实验采用UPLC-UV法建立共20批次的复方伤痛胶囊特征指纹图谱,同时采用聚类分析、主成分分析及判别分析等多种多元变量统计方法对药物质量进行综合评价,筛选出主要潜在质控成分,并经过化学指认确认成分。本研究将为复方伤痛胶囊的质量总体评价和标准的提升奠定扎实的前期基础,同时也为中药现代化质量控制研究提供借鉴。

1 材料

1.1 主要仪器

Acquity H CLASS UPLC 购自美国沃特世公司。

1.2 试药及主要试剂

复方伤痛胶囊,规格每粒0.3 g,编号为S1~S20批次分别为805031、806038、805076、810002、805074、808031、806053、809031、807073、803022、811003、805038、805019、809020、807018、806064、803038、808020、807067、807070,由甘肃省西峰制药有限公司提供,密封保存于阴凉干燥处。

没食子酸(批号MUST-18032801)、绿原酸(批号MUST-16031610)、芦丁(批号MUST-16031812)、柚皮苷(批号MUST-18050808)、延胡索乙素(批号MUST-17022720)、Z-藁本内酯(批号MUST-16060801)对照品均购于成都MUST BIOTECHNOLOGY公司;大黄酸(批号wkq16062204)、

大黄素(批号wkq16071004)、大黄素甲醚(批号wkq16070403)对照品购于四川Victory Biological Technology公司;以上对照品质量分数均超过99%。色谱纯级甲醇、色谱纯级乙腈均购自美国Fisher公司;水为饮用纯净水(娃哈哈集团有限公司)。

2 方法与结果

2.1 UPLC-UV条件

色谱柱为ACQUITY UPLC® HSS T3 (100 mm×2.1 mm, 1.8 μm);流动相为乙腈(A)-0.1%甲酸水(B),梯度洗脱:0~5 min, 5%A;5~15 min, 5%~18%A;15~30 min, 18%~25%A;30~35 min, 25%~37%A;35~43 min, 37%~50%A;43~48 min, 50%~65%A;48~53 min, 65%~100%A;53~58 min, 100%A;58~59 min, 100%~5%A;59~62 min, 5%A。进样量10 μL;体积流量0.2 mL·min⁻¹;柱温40 °C,检测波长280 nm。

2.2 混合对照品溶液的配制

精密称定适量的没食子酸、绿原酸、大黄素、柚皮苷、芦丁、延胡索乙素、大黄酸、Z-藁本内酯和大黄素甲醚的对照品,加入纯甲醇制备成混合对照品储备液,使各成分质量浓度均为100 μg·mL⁻¹。

2.3 供试品溶液的制备

取复方伤痛胶囊内容物1.0 mg,置于锥形瓶中加入纯甲醇50 mL,密封,称定总质量,超声辅助溶解20 min(参数设置为200 W、50 kHz),放冷,再次称定质量,用纯甲醇补足减失的质量,摇匀,滤过,经0.22 μm微孔滤膜滤过后,即得供试品溶液。

2.4 方法学确证

2.4.1 精密度考察 取复方伤痛胶囊供试品溶液(批号805076),依照优化的色谱条件重复进样6次,记录色谱图。以21号峰为参比峰,记录各色谱峰的相对保留时间和相对峰面积。结果显示各色谱峰相对保留时间的RSD≤1.62%,相对峰面积的RSD≤1.58%,表明实验设备的精密度较好。

2.4.2 稳定性考察 取复方伤痛胶囊供试品溶液(批号805076),依照优化的色谱条件分别于0、2、4、8、12、24 h进样测定,采集色谱图。以21号峰为参照峰,得出其他特征峰的相对保留时间和相对峰面积。结果显示各特征峰相对保留时间的RSD≤1.68%,相对峰面积的RSD≤1.79%,显示样品在24 h内稳定性较好。

2.4.3 重复性考察 取复方伤痛胶囊供试品溶液(批号805076),精密称定,平行配制6份供试品样本,依照优化的条件分别进样,采集色谱图。以21

号峰为参照峰,计算出其他特征峰的相对保留时间和相对峰面积。结果显示各特征峰相对保留时间的 $RSD \leq 1.53\%$,相对峰面积的 $RSD \leq 1.51\%$,表明本实验方法重复性较好。

2.5 复方伤痛胶囊UPLC指纹图谱的建立

2.5.1 共有峰的标定 取20个批次的复方伤痛胶囊供试品,制备供试品溶液,精密吸取10 μL ,按照“2.1”项下优化的条件进样并采集色谱图。将各批次样品色谱图导入国家药典委员会“中药色谱指纹图谱相似度评价软件”(2012版),本研究以样品

S3的色谱图作为对照,基于多点校正法生成总指纹图谱(图1),基于中位数法生成对照谱(R,图1、2)。本实验选择图中较稳定且分离较好的峰作为指纹特征峰,共标定出27个共有峰,即复方伤痛胶囊的指纹图谱特征共有峰。

2.5.2 相对保留时间和相对峰面积的计算 指纹图谱中21号峰的峰面积较大、稳定且分离度最好,因此21号峰为参照峰(S峰),后经化学指认确定该峰为大黄素。本实验采集20批次复方伤痛胶囊指纹图谱中各特征峰的峰面积和保留时间,并计算共

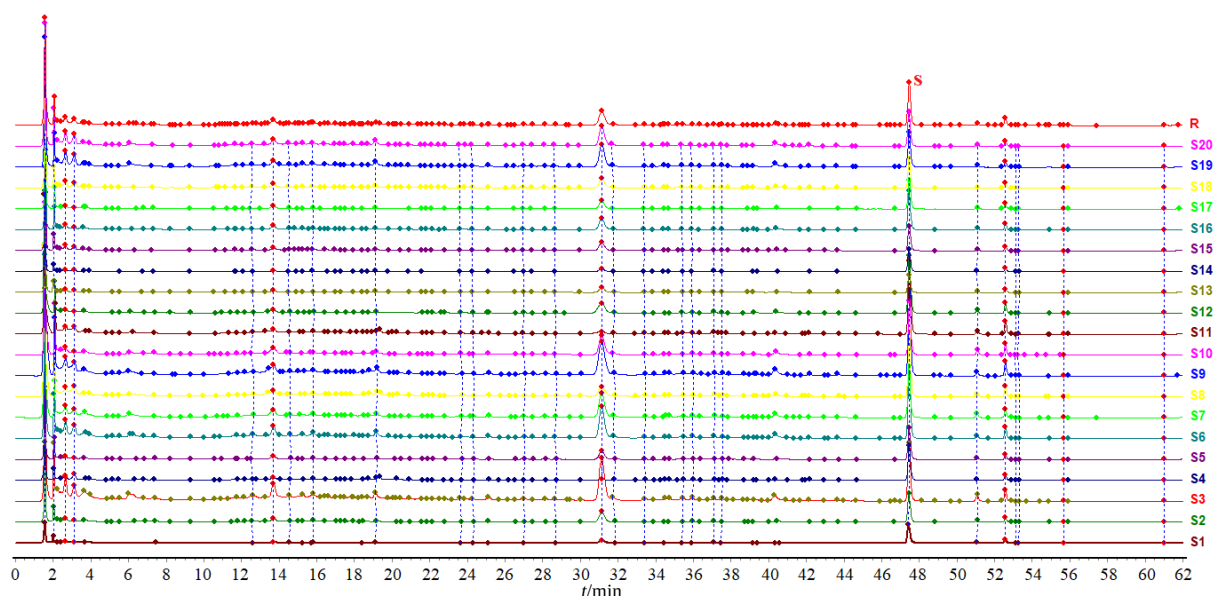


图1 复方伤痛胶囊的UPLC指纹图谱

Fig. 1 UPLC fingerprints of Fufang Shangtong Capsules

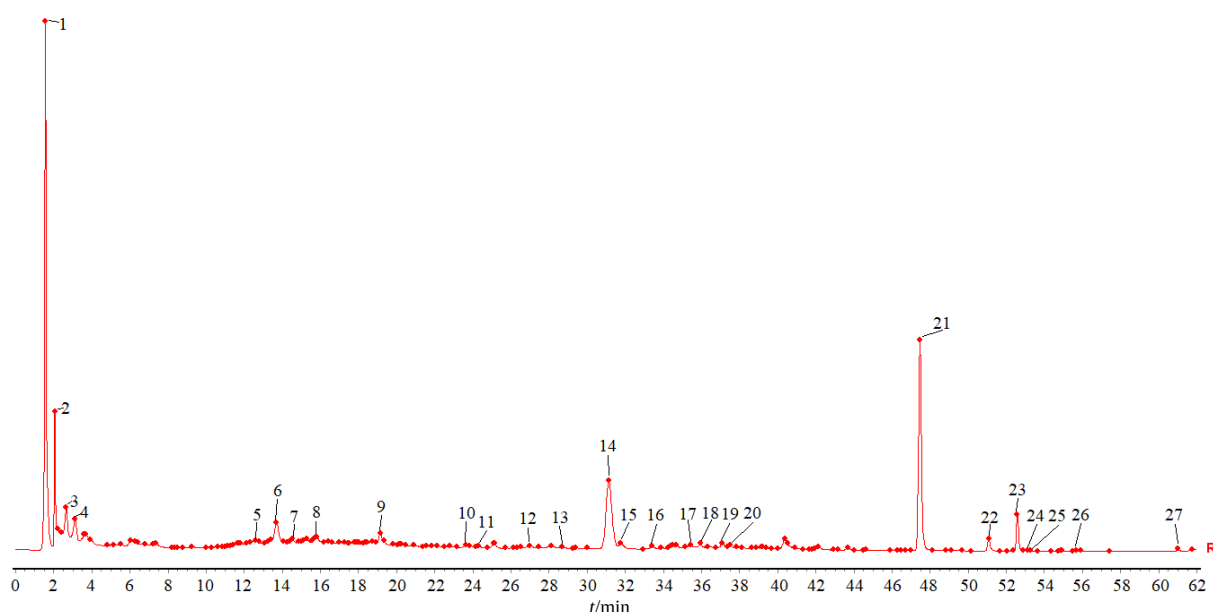


图2 复方伤痛胶囊的对照指纹图谱

Fig. 2 Reference fingerprint of Fufang Shangtong Capsules

有峰与参照峰保留时间和峰面积的比值,即得各共有峰的相对保留时间和相对峰面积。结果显示各特征峰相对保留时间的RSD均小于1.45%,表明不同批次的特征峰出峰时间较稳定,但其相对峰面积的RSD为14.86%~130.43%,显示各批次复方伤痛胶囊中成分含量差异较大。

2.5.3 相似度计算 将20批次复方伤痛胶囊的指纹数据导入“中药色谱指纹图谱相似度评价系统”(2012版),得到对照图谱,计算样品与对照图谱的相似度数据,结果显示各批次药物相似度分别为0.881、0.989、0.960、0.936、0.982、0.984、0.986、0.981、0.984、0.989、0.943、0.975、0.979、0.894、0.988、0.975、0.983、0.992、0.974、0.975,表明复方伤痛胶囊质量相对稳定。

2.6 化学模式识别

2.6.1 聚类分析 以20批次复方伤痛胶囊指纹图谱中共有峰的峰面积为变量,导入SPSS 21.0软件,对不同批次药物进行聚类分析(图3)。结果显示,从总体上看,S13(805019)作为强异常点出现在其他批次之外,S8(809031)、S18(808020)、S16(806064)、S4(810002)、S15(807018)与其他批次之间有一定的差异。结果表明,该药物虽然在质量相似度评价上具有一定的稳定性,但实际还存在着一些微小差异,需要进一步进行分析,挖掘出导致这些差异的质控成分。

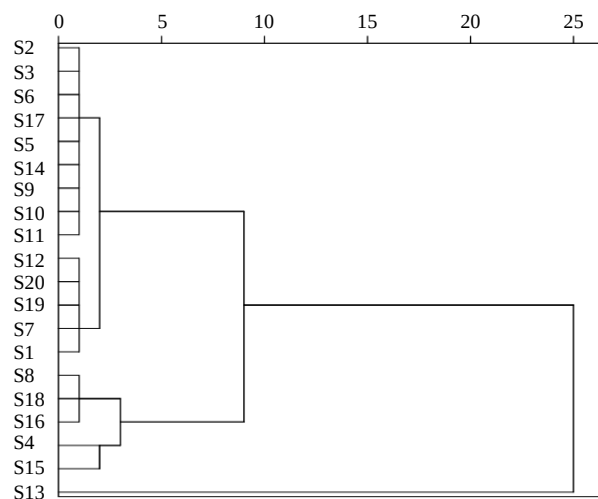


图3 复方伤痛胶囊的聚类分析树状图

Fig. 3 Cluster analysis tree diagram of Fufang Shangtong Capsules

2.6.2 主成分分析 以指纹图谱中特征峰的相对峰面积为变量,构建数据矩阵,采用SIMCA14.0软件对20批复方伤痛胶囊样本进行主成分分析,标度化方式为中心化。主成分分析中前2个主成分的累

积贡献率共96.1%,表明其能够充分体现出复方伤痛胶囊的基本特征和主要信息,得分图及载荷图分别见图4、5。图4中,样本S8、S18、S16、S4、S15、S13在平面图上与其他批次可分为2类,其中S13出现明显的离群现象,与“2.6.1”项聚类分析结果呈现一致的趋势。图5(载荷图)表示每个变量对样本离群现象的贡献,距离原点越远的变量,权重系数越大,代表该成分对样本离群贡献就越大;图中18号、14号、24号、3号、5号、10号、11号、21号和9号峰绝对值较大,表明以上成分可能是导致药物的质量内在差异的主要因素。

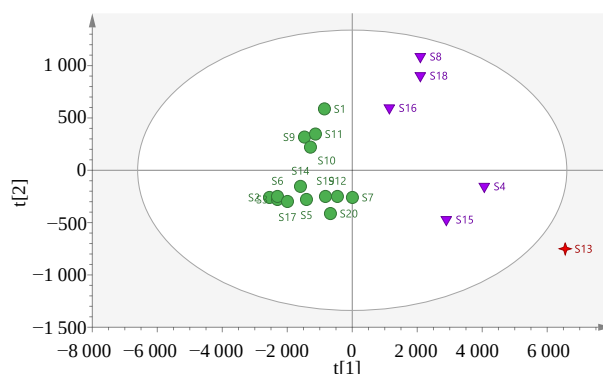


图4 复方伤痛胶囊的分布散点图

Fig. 4 Scatter plot of Fufang Shangtong Capsules

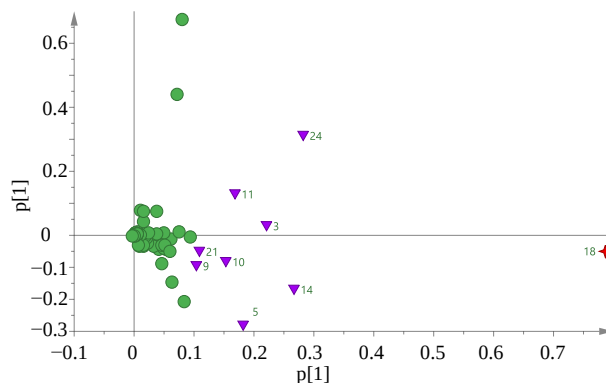


图5 复方伤痛胶囊的载荷分布图

Fig. 5 Loading plot of Fufang Shangtong Capsules

2.6.3 正交偏最小二乘法-判别分析(OPLS-DA) 为进一步分析以上2种分类样本背后产生的原因,采用OPLS-DA模型进行分析,以S13、S4、S15、S16、S8、S18批次药物作为1类,其余样本作为另外1类,得分图见图6。同时,筛选出8个有意义变量,按照VIP值大小依次为18号峰、24号峰、14号峰、3号峰、11号峰、5号峰、10号峰和25号峰,见图7。这些峰面积的不稳定是上述批次质量差异的主要原因,该结果与主成分分析法中寻找的变量大体一致(前7个成分为2种方法结果的交集,被选为关键

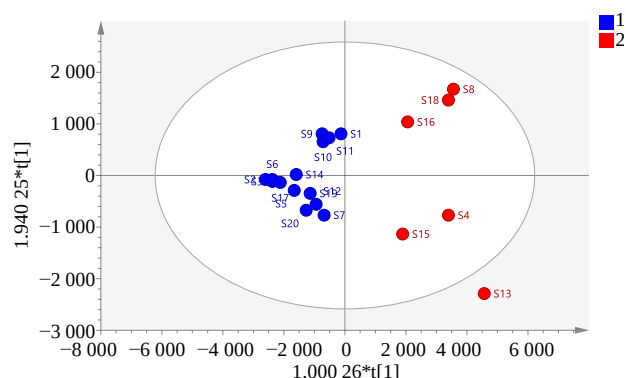


图6 复方伤痛胶囊的判别分析散点分布图

Fig. 6 OPLS-DA scatter plot of Fufang Shangtong Capsules

质控成分),提示以上成分直接决定了药物批次质量,应该作为药物的质控成分。

2.7 潜在标志物化学指认

采用对照品对潜在的质控成分峰进行化学指认,经保留时间和紫外光谱2项指标同时进行比对,最终确定18号峰为Z-藜本内酯、24号峰为大黄素甲醚、14号峰为大黄酸、3号峰为没食子酸、11号峰为延胡索乙素、5号峰为绿原酸、10号峰为柚皮苷、21号峰为大黄素、9号峰为芦丁,见图8。

3 讨论

3.1 色谱条件的优化

本实验分别考察了不同溶剂作为色谱流动相系统时,色谱峰的峰形及分离效果。结果发现,当

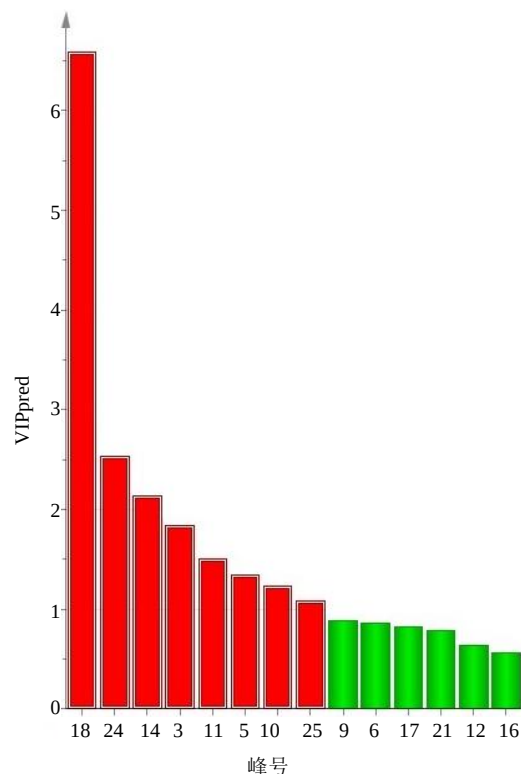
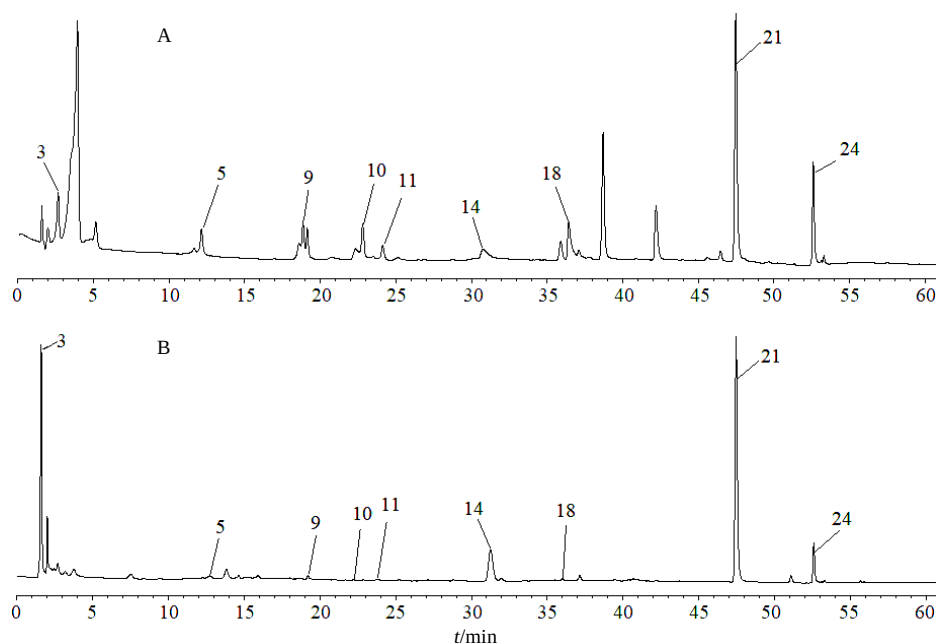


图7 复方伤痛胶囊的变量重要性投影值分布图

Fig. 7 VIP values of Fufang Shangtong Capsules

乙腈作为流动相(有机相)时,相对甲醇分离效果更好;而磷酸水或甲酸水作为流动相时,比水有更好的分离能力,且甲酸水和磷酸水的分离效果相似,为保护色谱柱,防止堵塞,本研究选择甲酸水作为



3-没食子酸;5-绿原酸;9-芦丁;10-柚皮苷;11-延胡索乙素;14-大黄酸;18-Z-藜本内酯;21-大黄素;24-大黄素甲醚
3-gallic acid; 5-chlorogenic acid; 9-rutin; 10-naringin; 11-tetrahydropalmatine; 14-rhein; 18-Z-ligustilide; 21-emodin; 24-emodin methyl ether

图8 混合对照品(A)、供试品(B)的UPLC图

Fig. 8 UPLC chromatogram of mixed references (A) and test samples(B)

流动相的水相。因此,乙腈-0.1%甲酸水作为本研究的最佳流动相。

此外,中药中含有大量的极性水溶性化学成分,ACQUITY UPLC® HSS T3 色谱柱上的 C₁₈ 固定相可与水溶液流动相比较好兼容,对中药较大极性成分的保留和分离具有很好的效果。

3.2 提取方法的优化

本实验分别采用超声处理及索氏提取,纯甲醇、70%甲醇及50%甲醇溶剂类型,20、30、50 mL 溶剂体积进行了系统考察,以选择最佳提取方法。结果显示,超声处理结合50 mL 纯甲醇提取药物时,各色谱峰响应最好、提取效率最高。

3.3 检测波长的选择

中药的成分复杂多样,理化性质更是差异较大,检测波长的选择也是实验条件优化的重要环节。本研究前期采用DAD检测器对供试品进行全波长扫描,发现在280 nm处,大多数化合物响应相对较好,出现的共有峰较多,峰面积较为稳定,能够满足基本的分析需求,因此本研究选择在280 nm的条件下进行分析。

3.4 关键质控成分的选择

本研究采用主成分分析法筛选得到9种关键化学成分,并进一步采用判别分析法筛选出8种关键成分,本研究选择2种方法结果的交集作为药物的关键质控成分,更加科学、准确。其中主成分分析法中的21号峰和9号峰被排除,经分析发现,它们在第一主成分上距离原点相对较近,权重系数较小,可能不是对药物质量稳定性起重要作用的成分;判别分析中的第25号峰被排除,是由于其在变量值重要性排序中,重要性最低,同时区间误差较大,可能不是重要的质控成分。因此,本研究选择18号峰(Z-藁本内酯)、24号峰(大黄素甲醚)、14号峰(大黄酸)、3号峰(没食子酸)、11号峰(延胡索乙素)、5号峰(绿原酸)、10号峰(柚皮苷)作为复方伤痛胶囊的关键质控成分。

本研究中的大黄素甲醚及大黄酸都属于蒽醌类成分,大黄素甲醚可以通过内皮依赖性和非内皮依赖性信号途径发挥扩血管作用,对于改善微循环具有显著作用;大黄酸能够显著改善肝脏微循环,它能够通过抑制诱导型一氧化氮合成酶(iNOS)表达、促进内皮型一氧化氮合成酶(eNOS)表达生成适量NO而参与肝脏微循环的调节,这2种成分可能是大黄在本药中发挥祛瘀功效的关键成分^[11-12]。没食子酸属于多酚类化合物,其化学结构与抗炎抗氧化

生物活性紧密相关,因此它发挥消炎镇痛的分子机制主要围绕炎症因子、活性氧(ROS)水平调节实现^[13]。柚皮苷具有良好的抗炎作用,能够改善内毒素脂多糖诱导的炎症损伤,具有抑制炎症模型中白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)的蛋白和基因表达水平,降低白三烯B4和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)浓度的作用^[14]。延胡索乙素是延胡索的重要成分,在各种成分中,延胡索乙素的镇痛作用最强,是复方伤痛胶囊镇痛作用的关键药效成分^[15]。绿原酸属于红花的主要成分,它能够通过显著诱导Th2亚群分化,逆转Th1/Th2亚群失衡,减少Th1型炎症细胞因子分泌,逆转Th17/Treg亚群失衡,减少Th17型炎症细胞因子分泌,进而减轻炎症反应对血管内皮的损伤,治疗深静脉血栓,也可能为复方伤痛胶囊活血祛瘀功能的药效成分^[16]。Z-藁本内酯属于当归的主要成分,它能够促进血管生成、减少免疫炎症损伤,具有抗炎、镇痛、抗氧化、神经保护等多种药理活性,也是药物发挥治疗作用的关键药效成分^[17]。

4 结论

本实验基于UPLC法建立了复方伤痛胶囊的指纹图谱数据,该方法稳定性好,实用性强,为下一步的质量分析研究奠定了扎实的前期基础。相似度结果表明,20批次药物总体上质量较为稳定;同时采用模式识别方法筛选到了7种质控成分,使该药物的质量评价有了明确的具体指标。下一步课题组将针对该7种质控成分进行精准定量,使复方伤痛胶囊的质控标准能够更加量化。本研究为今后相关药物的质量评价研究提供了更加科学的借鉴思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 周霖,王肖辉,李砺锋,等.基于网络药理学探讨复方伤痛胶囊治疗骨折的作用机制研究[J].成都中医药大学学报,2022,45(1):37-43.
Zhou L, Wang X H, Li L F, et al. Material basis and mechanism of Fufang Shangtong capsule in treatment of fracture based on network pharmacology [J]. J Chengdu Univ Tradit Chin Med, 2022, 45(1): 37-43.
- [2] 王肖辉,周霖,许静,等.基于网络药理学探讨复方伤痛胶囊治疗急性软组织损伤的有效活性成分及作用机制[J].中国医药,2021,16(10):1571-1575.
Wang X H, Zhou L, Xu J, et al. Active components and mechanism of Fufang Shangtong capsules in treatment of acute soft tissue injury based on network pharmacology

- [J]. China Med, 2021, 16(10): 1571-1575.
- [3] 张林, 王启孟. 藤黄健骨胶囊治疗肾虚血瘀型骨质疏松症的效果及对骨密度和骨代谢的影响 [J]. 临床医学研究与实践, 2018, 3(34): 144-145.
- Zhang L, Wang Q M. Effect of Tenghuang Jiangu capsule on osteoporosis of kidney deficiency and blood stasis type and its influence on bone mineral density and bone metabolism [J]. Clin Res Pract, 2018, 3(34): 144-145.
- [4] 曹辉, 王肖辉, 李卓伦, 等. 基于UHPLC-Q-Orbitrap HRMS整合网络药理学的复方伤痛胶囊化学成分识别及作用机制研究 [J]. 中草药, 2020, 51(3): 599-606.
- Cao H, Wang X H, Li Z L, et al. Chemical composition identification and mechanism study of Fufang Shangtong Capsule based on UHPLC-Q-Orbitrap HRMS and network pharmacology [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2020, 51(3): 599-606.
- [5] 张小艺, 刘久石, 高石曼, 等. 中药谱效关系的研究方法及应用进展 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(20): 4405-4411.
- Zhang X Y, Liu J S, Gao S M, et al. Research methods and applications progress on spectrum-effect relationships in study of traditional Chinese medicine [J]. China J Chin Mater Med, 2019, 44(20): 4405-4411.
- [6] 久欣, 张慧文, 刘宏, 等. 化学计量学方法在中药质量标志物中的应用 [J]. 中成药, 2021, 43(12): 3416-3421.
- Jiu X, Zhang H W, Liu H, et al. Application of chemometrics in quality markers of traditional Chinese medicine [J]. Chin Tradit Pat Med, 2021, 43(12): 3416-3421.
- [7] 刘天亮, 董诚明, 齐大明. 基于中药质量标志物(Q-marker)的金银花指纹图谱体系的构建思路 [J]. 中草药, 2020, 51(1): 229-235.
- Liu T L, Dong C M, Qi D M. Establishment idea of *Lonicerae Japonicae Flos* fingerprint system based on Q-marker of Chinese materia medica [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2020, 51(1): 229-235.
- [8] 田清华, 张亚, 徐聪, 等. HPLC指纹图谱结合化学模式识别评价舒筋活血制剂的整体质量 [J]. 中草药, 2019, 50(20): 4925-4931.
- Tian Q H, Zhang Y, Xu C, et al. HPLC fingerprint combined with chemical pattern recognition for integral quality of Shujin Huoxue products [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2019, 50(20): 4925-4931.
- [9] 于曼娜, 张青. 高效液相色谱法测定复方伤痛胶囊中淫羊藿苷的含量 [J]. 海峡药学, 2006(4): 98-100.
- Yu M N, Zhang Q. Determination of icariin in Fufang Shangtong Capsule by HPLC [J]. Strait Pharm J, 2006 (4): 98-100.
- [10] 赵子剑. HPLC测定复方伤痛胶囊中淫羊藿苷的含量 [J]. 光明中医, 2009, 24(4): 646-647.
- Zhao Z J. Determination of icariin in Fufang Shangtong Capsule by HPLC [J]. Guangming Tradit Chin Med, 2009, 24 (4): 646-647.
- [11] 周子琦. 大黄素甲醚的扩血管作用及其机制研究 [D]. 泰安: 泰山医学院, 2017.
- Zhou Z Q. Vascular relaxation induced by physcion and its mechanism of action [D]. Taian: Taishan Medical University, 2017.
- [12] 武超, 曹红燕, 孙明瑜. 大黄酸在肝病中的应用研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(12): 2382-2387.
- Wu C, Cao H Y, Sun M Y. Research progress of Rhein in liver diseases [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2015, 42 (12): 2382-2387.
- [13] 郑雪花, 杨君, 杨跃辉. 没食子酸药理作用的研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(1): 94-98, 102.
- Zheng X H, Yang J, Yang Y H. Research progress on pharmacological effects of Gallic acid [J]. Chin J Hosp Pharm, 2017, 37(1): 94-98, 102.
- [14] 杨新荣, 窦霞, 李国峰, 等. 柚皮苷药理作用及机制的研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(10): 3226-3240.
- Yang X R, Dou X, Li G F, et al. Research progress on pharmacological effects and mechanism of naringin [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2022, 53(10): 3226-3240.
- [15] 关秀锋, 王锐, 曲秀芬, 等. 延胡索的化学成分与药理作用研究进展 [J]. 化学工程师, 2020, 34(3): 57-60.
- Guan X F, Wang R, Qu X F, et al. Advances in studies on chemical constituents and pharmacological effects of *Corydalis Yanhusuo* [J]. Chem Eng, 2020, 34(3): 57-60.
- [16] 王珍, 李宗芸. 绿原酸的生物活性及甘薯绿原酸研究进展 [J]. 江苏师范大学学报: 自然科学版, 2017, 35(3): 30-34, 48.
- Wang Z, Li Z Y. Research progress of biological activity of chlorogenic acid and chlorogenic acid in sweetpotato [J]. J Jiangsu Norm Univ Nat: Sci Ed, 2017, 35(3): 30-34, 48.
- [17] 何树苗, 陈元堃, 曾奥, 等. 藜蘆内酯药理作用及机制研究进展 [J]. 广东药科大学学报, 2021, 37(2): 152-156.
- He S M, Chen Y K, Zeng A, et al. Research progress of ligustilide pharmacological action and mechanism [J]. J Guangdong Pharm Univ, 2021, 37(2): 152-156.

【责任编辑 兰新新】