牡丹皮 HPLC 指纹图谱研究

高新彪[1,2]，孙 磊[1]，乔善义[1*]，高 松[3]，车彦忠[3]

1. 军事医学科学院毒物药物研究所，北京 100850
2. 沈阳药科大学中药学院 基于靶点的药物设计与研究教育部重点实验室，辽宁 沈阳 110016
3. 河南宛西制药股份有限公司，河南 南阳 474550

摘 要：目的 建立牡丹皮的 HPLC 指纹图谱。**方法** 色谱柱为 Dikma Diamonsil C_{18} 色谱柱（250 mm×4.6 mm，5 μm）；以乙腈-水（含 0.085%磷酸）为流动相梯度洗脱；柱温 35 ℃；体积流量 1 mL/min；检测波长 254 nm（0～21.5 min），230 nm（21.5～45 min），254 nm（45～60 min）；进样量 20 μL。采用高分辨 LC-MS/MS 技术进行色谱峰指认。**结果** 该方法精密度、稳定性和重复性良好。采用高分辨 LC-MS/MS 方法对 20 个共有峰中的 18 个色谱峰进行了定性鉴别。采用该方法测定了 10 批不同产地的牡丹皮，其相似度均在 0.96 以上。**结论** 本实验为牡丹皮的全面质量评价奠定了基础。

关键词：牡丹皮；HPLC；指纹图谱；LC-MS/MS；质量评价

中图分类号：R286.022 **文献标志码：**A **文章编号：**0253 - 2670(2013)07 - 0900 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.07.024

HPLC fingerprint of *Moutan Cortex*

GAO Xin-biao[1,2], SUN Lei[1], QIAO Shan-yi[1], GAO Song[3], CHE Yan-zhong[3]

1. Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China
2. Key Laboratory of Structure-Based Drug Design & Discovery of Ministry of Education, School of Traditional Chinese Materia Medica, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China
3. Henan Wanxi Pharmaceutical Co., Ltd., Nanyang 474550, China

Abstract: Objective To establish the fingerprint of *Moutan Cortex* by HPLC. **Methods** The chromatographic fingerprint was obtained with Dikma Diamonsil C_{18} column (250 mm × 4.6 mm, 5 μm) and gradient eluted with acetonitrile and water (with 0.085% phosphoric acid). The column temperature was maintained at 35 ℃, and the flow rate was 1 mL/min. The detection wavelength was 254 (0—21.5 min), 230 (21.5—45 min), and 254 nm (45—60 min). The injection volume was 20 μL. The peaks were identified by LC-MS/MS. **Results** The method had good precision, stability, and repeatability. Eighteen chromatographic peaks among 20 common peaks were identified by LC-MS/MS. Ten batches of *Moutan Cortex* were determined, and the similarities were above 0.96. **Conclusion** The study lays the foundation for the full quality evaluation of *Moutan Cortex*.

Key words: *Moutan Cortex*; HPLC; fingerprint; LC-MS/MS; quality evaluation

牡丹皮为毛茛科植物牡丹 *Paeonia suffruticosa* Andr. 的根皮，主产于四川、安徽、山东等地，以安徽的凤丹皮质量最佳。其性微寒，味苦、辛，归心、肝、肾经。历史记载其功效为清热凉血、活血化瘀[1]。现代研究发现牡丹皮还具有抗炎、镇静、降血压、抗血栓、抗动脉粥样硬化和抗心率失常等作用。化学成分研究表明，牡丹皮主要含有丹皮酚、芍药苷、羟基芍药苷、苯甲酰基芍药苷以及苯甲酰羟基芍药苷等成分[2-4]。

目前牡丹皮的质量控制通常以丹皮酚作为定性、定量的考察指标，然而单一成分往往不能表征中药如此复杂的体系。中药材指纹图谱研究作为现代中药质量控制和鉴别的新兴技术，为质量评价问题的解决提供了新的思路和方法。本研究旨在建立不同批次和产地的牡丹皮 HPLC 指纹图谱，以便能够更加全面的体现批次和产地之间的质量差异，进而可以更好地对牡丹皮质量进行控制。

收稿日期：2012-12-23

基金项目：国家“重大新药创制” 科技重大专项课题（2011ZX09201-201-13，2012ZX09301003-001-004）

作者简介：高新彪，男，在读硕士研究生，研究方向为中药分析。E-mail: gaoxinzhu653808@163.com

***通信作者** 乔善义，男，研究员，研究方向为中药活性成分及质量控制。Tel: (010)66930634 E-mail: crbj611202@sina.com

1 仪器与试药

1.1 仪器

日立 L—2000 型高效液相色谱仪（日立高新技术公司）；QSTAR 四极杆飞行时间串联质谱系统（AB SCIEX 公司）；Analyst QS 2.0 处理软件（AB SCIEX 公司）；AKQ2200E 型超声清洗器（昆山市超声仪器有限公司）；BS 124S 电子天平（德国 Sartorius 公司）；安徽科大中佳 SC—3614 型离心机。

1.2 试药

样品为牡丹 *Paeonia suffruticosa* Andr. 的根皮，由军事医学科学院毒物药物研究所植物化学研究室马其云高级实验师鉴定，见表 1。丹皮酚对照品购自于中国食品药品检定研究院（批号为 110708-200506）；水为娃哈哈纯净水；乙腈和甲醇均为色谱纯；磷酸为分析纯。

表 1 不同批次牡丹皮样品

Table 1 Different batches of *Moutan Cortex*

编号	批号	产地
S1	0912-018	安徽亳州市百汇药业有限责任公司
S2	1005-015	安徽亳州市华丰药业有限责任公司
S3	1006-029	安徽亳州市华丰药业有限责任公司
S4	1007-038	安徽亳州市前程药业有限责任公司
S5	20091102	安徽亳州市前程药业有限责任公司
S6	1006-031	安徽平邑县禾润中药材有限公司
S7	200910DP0101	芜湖市宛西制药丹皮基地（01）
S8	200910DP0202	芜湖市宛西制药丹皮基地（02）
S9	2010DP0202	宛西制药中药材公司牡丹皮基地
S10	2010DP0101	宛西制药中药材公司牡丹皮基地

2 方法与结果

2.1 对照品溶液制备

精密称取丹皮酚对照品 5 mg，以甲醇溶解并稀释，得到浓度为 2.08 μg/L 的丹皮酚对照品溶液。

2.2 供试品溶液制备

称取上述 S1～S10 号牡丹皮样品各 0.3 g，分别置于 10 mL 具塞试管中，加入甲醇 10 mL，称其质量，超声提取（功率 100 W，频率 40 kHz，50 ℃）30 min 后，离心（25 min，2 500 r/min），补足质量。

精密吸取上述溶液各 50 μL，加入 250 μL 纯净水稀释，经 0.45 μm 微孔滤膜滤过，即得供试品溶液。

2.3 色谱条件

Dikma Diamonsil C_{18} 色谱柱（250 mm×4.6 mm，5 μm）；以乙腈（A）～0.085%磷酸水溶液（B）为流动相梯度洗脱，0～5 min，9%A；9～32 min，29%A；32～50 min，78%A；50～60 min，90%A；柱温 35 ℃；体积流量 1.0 mL/min；检测波长 254 nm（0～21.5 min），230 nm（21.5～45 min），254 nm（45～60 min）；进样量 20 μL。

2.4 质谱条件

离子源为 ESI 源；扫描方式：一级全扫描，负离子采集数据；扫描范围 *m*/*z* 100～1 200；喷射电压为−4 500 V；源温度为 450 ℃；雾化气为 60；加热辅助气为 50；卷帘气为 35。

2.5 指纹图谱的建立与共有指纹峰的指认

2.5.1 指纹图谱的建立 取“2.2”项制备的供试品溶液各 20 μL，在“2.3”项所述条件下进行测定，得到 10 批不同批次牡丹皮 HPLC 指纹图谱，根据色谱图中各色谱峰的相对保留时间，确定共有峰，并选取其中 20 个共有峰作为特征指纹峰，建立的指纹图谱见图 1。

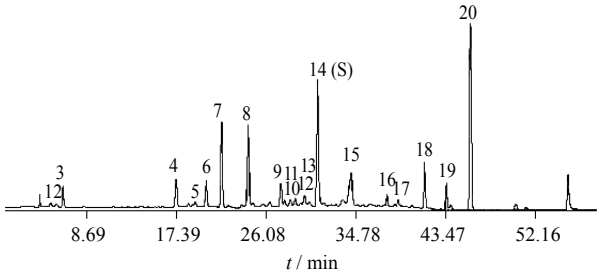

图 1 牡丹皮 HPLC 图

Fig. 1 HPLC chromatogram of *Moutan Cortex*

2.5.2 共有指纹峰的标定 牡丹皮 HPLC 指纹图谱中，共有指纹峰 20 个，以 14 号峰（五没食子酰葡萄糖苷）为参照峰（S），计算各色谱峰保留时间和保留峰面积与同一图谱中 S 峰的保留时间和保留峰面积比值，得到的相对保留时间和相对峰面积见表 2 及表 3。

2.5.3 共有指纹峰的指认 为进一步阐明牡丹皮的化学组成，采用 Q-TOF-MS-IDA-MS/MS 技术对 HPLC 指纹图谱 20 个共有峰中的 18 个色谱峰进行了指认，并采用对照品指认了丹皮酚。结果见表 4，可知牡丹酚原苷、牡丹酚新苷和芍药苷在负离子模式检测下，产生的准分子离子峰主要为[M＋45]$^-$，即[M＋HCOO]$^-$，而五没食子酰葡萄糖苷的准分子离子是一个典型的双电核离子，负离子的准分子离子峰为 469，在一级扫描中同时存在 939 的峰，因此推断 469 为双电核离子 $[M-2H]^{2-}/2$，其他化合物准分子离子峰则为 $[M-H]^-$。牡丹酚原苷和牡丹酚新苷结构类似，二者仅在端基糖部分有所区别，

表 2 10 批牡丹皮指纹图谱共有峰相对保留时间

Table 2 Relative retention time of common peaks in 10 batches of *Moutan Cortex*

编号	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	平均值	RSD / %
1	0.168	0.169	0.167	0.169	0.168	0.167	0.169	0.167	0.167	0.168	0.168	0.521
2	0.186	0.187	0.185	0.187	0.186	0.185	0.186	0.185	0.186	0.187	0.186	0.439
3	0.206	0.207	0.205	0.207	0.206	0.206	0.207	0.206	0.206	0.206	0.206	0.307
4	0.558	0.563	0.559	0.560	0.559	0.562	0.560	0.558	0.559	0.559	0.560	0.292
5	0.619	0.621	0.619	0.621	0.620	0.620	0.621	0.619	0.619	0.618	0.620	0.171
6	0.652	0.655	0.653	0.652	0.652	0.655	0.653	0.652	0.653	0.653	0.653	0.177
7	0.700	0.703	0.701	0.700	0.701	0.703	0.691	0.690	0.690	0.690	0.697	0.835
8	0.783	0.786	0.784	0.783	0.783	0.786	0.783	0.783	0.784	0.784	0.784	0.153
9	0.887	0.886	0.887	0.888	0.888	0.888	0.888	0.887	0.885	0.885	0.887	0.135
10	0.915	0.916	0.916	0.916	0.916	0.916	0.916	0.916	0.915	0.915	0.916	0.053
11	0.930	0.932	0.931	0.930	0.931	0.932	0.931	0.931	0.930	0.930	0.931	0.085
12	0.960	0.962	0.961	0.960	0.960	0.962	0.958	0.960	0.960	0.959	0.960	0.128
13	0.975	0.974	0.975	0.976	0.975	0.974	0.975	0.976	0.974	0.974	0.975	0.081
14 (S)	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.000
15	1.104	1.106	1.105	1.104	1.105	1.106	1.105	1.105	1.105	1.105	1.105	0.060
16	1.216	1.218	1.217	1.214	1.216	1.219	1.216	1.216	1.217	1.218	1.217	0.117
17	1.250	1.253	1.251	1.249	1.250	1.253	1.250	1.251	1.251	1.253	1.251	0.116
18	1.332	1.336	1.334	1.330	1.332	1.336	1.332	1.333	1.334	1.336	1.334	0.155
19	1.401	1.404	1.402	1.399	1.401	1.405	1.401	1.402	1.402	1.404	1.402	0.128
20	1.476	1.478	1.477	1.474	1.475	1.479	1.475	1.476	1.477	1.479	1.477	0.116

表 3 10 批牡丹皮指纹图谱共有峰相对峰面积

Table 3 Relative peak area of common peaks in 10 batches of *Moutan Cortex*

编号	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	平均值	RSD / %
1	0.043	0.044	0.042	0.027	0.046	0.077	0.050	0.038	0.031	0.029	0.043	33.45
2	0.039	0.035	0.045	0.030	0.037	0.028	0.045	0.033	0.026	0.026	0.034	20.70
3	0.464	0.224	0.477	0.467	0.213	0.312	0.316	0.224	0.125	0.126	0.295	46.10
4	0.283	0.202	0.232	0.108	0.189	0.252	0.194	0.189	0.205	0.272	0.213	23.77
5	0.180	0.054	0.129	0.168	0.056	0.077	0.078	0.064	0.044	0.036	0.089	58.47
6	0.063	0.06	0.217	0.199	0.020	0.007	0.001	0.006	0.177	0.171	0.092	96.09
7	0.018	0.220	0.054	0.063	0.079	0.023	0.005	0.006	0.001	0.001	0.047	142.46
8	1.013	0.742	1.305	0.792	0.604	0.621	0.531	0.608	0.649	0.872	0.774	30.60
9	0.068	0.116	0.054	0.038	0.09	0.075	0.108	0.086	0.189	0.191	0.102	51.30
10	0.259	0.061	0.239	0.175	0.074	0.073	0.161	0.089	0.054	0.057	0.124	63.00
11	0.109	0.060	0.108	0.090	0.055	0.059	0.089	0.055	0.063	0.071	0.076	28.11
12	0.131	0.102	0.183	0.155	0.12	0.126	0.227	0.128	0.103	0.136	0.141	27.22
13	0.040	0.069	0.100	0.019	0.038	0.029	0.044	0.037	0.042	0.081	0.050	50.59
14 (S)	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.00
15	1.121	0.355	0.957	0.646	0.385	0.407	0.464	0.519	0.409	0.486	0.575	45.38
16	0.091	0.030	0.044	0.161	0.040	0.015	0.040	0.033	0.055	0.038	0.055	77.32
17	0.060	0.038	0.072	0.045	0.030	0.029	0.039	0.025	0.036	0.038	0.041	35.31
18	0.471	0.276	0.703	0.597	0.259	0.189	0.234	0.241	0.260	0.279	0.351	50.12
19	0.129	0.055	0.277	0.208	0.096	0.033	0.020	0.110	0.174	0.158	0.104	64.22
20	3.031	1.506	3.181	2.666	1.322	1.542	1.656	1.246	1.533	1.897	1.958	36.95

表 4 牡丹皮指纹图谱共有峰的指认结果

Table 4 Assignments of common peaks of *Moutan Cortex* fingerprint

峰号	保留时间 / min	准分子离子峰	MS/MS (*m*/*z*)	相对分子质量	分子式	化合物
1	5.30	493.068 8	493, 313, 283, 223, 169	494.073 0	$C_{24}H_{30}O_{11}$	芍药素[5]
2	5.88	463.060 3	373, 343, 301, 241, 169	464.064 7	$C_{18}H_{24}O_{14}$	mudanoside B[6-7]
3	6.34	168.994 9	125	170.000 0	$C_7H_6O_5$	没食子酸[5]
4	16.52	495.098 7	495, 465, 333, 137	496.102 3	$C_{23}H_{28}O_{12}$	羟基芍药苷[5]
5	17.92	289.039 8	203, 161, 123, 109	290.000 0	$C_{15}H_{14}O_6$	(+)-catechin[8]
6	19.38	505.104 6	165, 150	460.000 0	$C_{20}H_{28}O_{12}$	牡丹酚原苷[9]
7	20.96	505.105 3	293, 233, 165	460.000 0	$C_{20}H_{28}O_{12}$	牡丹酚新苷[9]
8	23.37	525.104 8	327, 121	480.000 0	$C_{23}H_{28}O_{11}$	芍药苷[5]
9	26.56	611.103 2	611, 445, 343, 169	612.105 5	$C_{27}H_{32}O_{16}$	没食子酰羟基芍药苷 A/B/C/D[10]
10	26.97	611.103 8	611, 445, 169	612.105 0	$C_{27}H_{32}O_{16}$	没食子酰羟基芍药苷 A/B/C/D[10]
11	27.86	611.103 2	611, 445, 343, 283	612.000 0	$C_{27}H_{32}O_{16}$	没食子酰羟基芍药苷 A/B/C/D[10]
12	28.87	631.099 7	631, 613, 509, 491, 463, 399, 313, 271, 169	632.103 6	$C_{30}H_{32}O_{15}$	galloylpaeoniflorin[10]
13	29.38	763.098 5	763, 612, 597, 445, 169	764.102 0	未知	未知
14	29.86	469.009 0	939, 769, 241, 169, 125	940.000 0	$C_{41}H_{32}O_{26}$	五没食子酰葡萄糖苷[5,11]
15	31.45	615.111 1	615, 585, 447, 431, 281	616.114 5	$C_{30}H_{32}O_{14}$	mudanpioside H[12]
16	36.82	599.112 5	599, 551, 477, 447, 431, 281, 179, 137	600.116 3	$C_{30}H_{32}O_{13}$	苯甲酰羟基芍药苷[6]
17	37.86	599.113 0	599, 477, 137	600.116 1	$C_{30}H_{32}O_{13}$	mudanpioside C[6]
18	40.38	629.125 6	121	630.127 7	$C_{31}H_{34}O_{14}$	mudanpioside B[13]
19	42.52	195.043 1	195, 177, 121	196.000 0	$C_{10}H_{12}O_4$	paeonilactone B[14]
20	45.31	—	—	166.000 0	$C_9H_{10}O_3$	丹皮酚

牡丹酚原苷的端基糖是 *L*-阿拉伯糖，牡丹酚新苷的端基糖是 *D*-芹糖，通过其二级碎片很难将二者区分，但硅胶薄层色谱中的比移值牡丹酚新苷（Rf＝0.45）大于牡丹酚原苷（Rf＝0.35），判断牡丹酚新苷的极性小于牡丹酚原苷，因此推断 6 号和 7 号峰分别为牡丹酚原苷和牡丹酚新苷。

苯甲酰羟基芍药苷和 mudanpioside C 也是一对同分异构体，在正、负离子模式下经分析发现苯甲酰羟基芍药苷和 mudanpioside C 的出峰顺序为前者在前。

2.6 方法学考察

2.6.1 精密度试验 取同一供试品溶液按“2.3”项下条件连续测定 6 次，考察各共有峰的相对保留时间和相对峰面积的 RSD。结果相对保留时间的 RSD＜0.4%，相对峰面积 RSD＜5.0%。

2.6.2 稳定性试验 取同一供试品溶液按“2.3”项下条件，分别在 0、5、9、12、15、18 h 测定其指纹图谱，考察各共有峰的相对保留时间和相对峰面积的 RSD。结果相对保留时间的 RSD＜0.3%，相对峰面积 RSD＜4.0%。

2.6.3 重复性试验 按照“2.2”项下供试品溶液制备方法平行处理同一批次样品 6 份，按“2.3”项下条件分别测定，考察各共有峰的相对保留时间和相对峰面积的 RSD。结果相对保留时间的 RSD＜0.4%，相对峰面积 RSD＜4.0%。

2.7 10 批不同批次牡丹皮指纹图谱相似度评价

将 10 批不同批次牡丹皮指纹图谱导入国家药典委员会颁布的“中药色谱指纹图谱相似度评价系统”（2004A 版），进行色谱峰匹配，采用中位数法生成对照谱，共有模式图及对照图谱见图 2。10 批样品与对照谱之间的相似度依次为 0.962、0.991、0.961、0.967、0.998、0.996、0.992、0.993、0.963 和 0.962。由相似度结果可知，以上样品与对照谱相

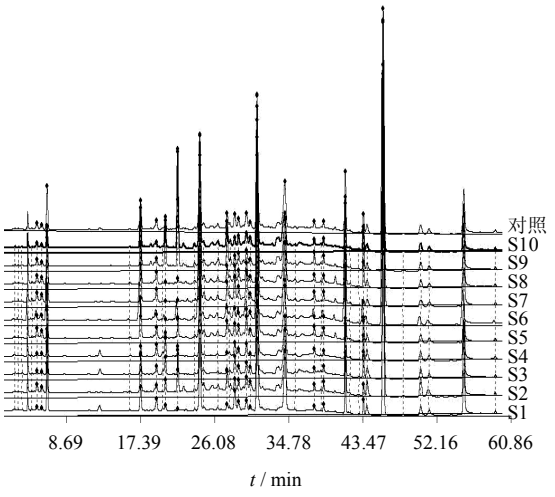

图 2 10 批样品 HPLC 指纹图谱共有模式图及对照图谱

Fig. 2 Common mode of HPLC fingerprint of 10 batches of samples and reference chromatogram

比较，其相似度均达到 0.96 以上，表明药材质量稳定，差异较小；另外，从指纹图谱反映的成分信息看，样品 S9 和 S10 的指纹信息更丰富，且均来自于宛西制药中药材公司牡丹皮基地，提示该基地的药材所含化学成分更多。

2.8 10 批不同批次牡丹皮系统聚类分析

本实验从 10 批不同批次牡丹皮指纹图谱中获得 20 个共有特征峰，以这 20 个共有特征峰的相对峰面积为原始数据，得到 10×20 阶数据矩阵，运用 SPSS 17.0 统计分析软件，数据采用 Z 得分标准化后，以 Ward 法，平方 Euclidean 作为度量，进行了牡丹皮系统聚类分析，结果见图 3。

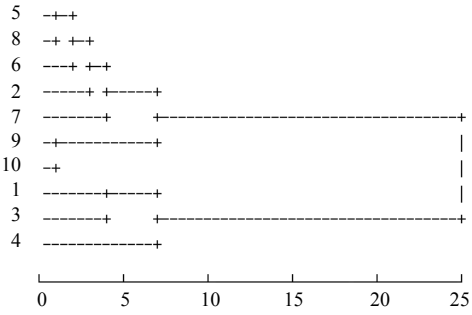

图 3 聚类分析结果

Fig. 3 Dendrogram of cluster analysis

由图 3 可见，以相似性系数 5.5 为阈值，可将 10 批供试品分为 4 类。第 1 类为 S2、S5～S8；第 2 类为 S9 和 S10；第 3 类为 S1 和 S3；第 4 类为 S4。将分类结果与图 2 结合观察可知，样品 S9 和 S10 的 HPLC 图与其他谱图相比，峰数和峰形均优于其他样品的谱图，另外二者均来自于宛西制药中药材公司牡丹皮基地，当相似性系数 10 时，可以观察到 S1、S3 和 S4 可归为一类，三者共同特征是 7 号和 9 号峰在谱图上不明显，但 S4 与 S1 和 S3 的不同之处在于其 4 号峰不明显。

3 讨论

采用紫外分光光度计，在 190～400 nm 波长下进行扫描，选取 230、254、276 nm 作为检测波长，结果发现 0～21.5 min 及 45～60 min 内的色谱峰在 254 nm 下响应较好，而 21.5～45 min 内色谱峰在 230 nm 下响应较好，因此采用双波长切换法 254 nm（0～21.5 min），230 nm（21.5～45 min），254 nm（45～60 min）将两个不同波长检测到的色谱信息记录在同一张色谱图上，采集的色谱峰更丰富，更加全面地反映了牡丹皮的质量。

在牡丹皮化学成分指认中发现，采用负离子检测模式下并未检测到牡丹皮中主要成分丹皮酚，结果通过丹皮酚对照品指认发现指纹图谱中的 20 号色谱峰为丹皮酚，分析原因可能是因为丹皮酚易形成分子内氢键，在酸性条件下很难产生负氧离子，从而导致其在负离子模式下响应不明显。

本实验采用相似度分析和聚类分析对不同批次牡丹皮的指纹图谱进行评价，两种评价分析方法获得的结果基本吻合，且不同产地和批次的牡丹皮相似程度较高，表明药材质量稳定，差异较小。鉴于本实验得到的牡丹皮药材样品大多出自其主产地安徽，因此，牡丹皮的质量基本是稳定的，但要对全国范围内的牡丹皮药材质量进行考察，还需要扩大样本的多样性。

参考文献

[1] 中国药典 [S]. 一部. 2010.

[2] 肖培根. 新编中药志 [M]. 第三卷. 北京: 化学工业出版社, 1956.

[3] 李方军. 牡丹皮化学成分及药理作用研究进展 [J]. 安徽医药, 2004, 8(1): 9-10.

[4] 姜 潇, 张君仁. 牡丹皮 HPLC 指纹图谱的研究 [J]. 齐鲁药事, 2005, 24(4): 209.

[5] 梁琼麟, 温华珍, 罗国安, 等. 丹皮药材的高效液相色谱-质谱/质谱研究 [J]. 分析化学研究报告, 2005, 33(11): 1555-1557.

[6] 许舜军, 杨 柳, 王铮涛, 等. 牡丹皮化学成分的液相色谱-飞行时间串联质谱分析 [J]. 药学学报, 2006, 41(9): 854-856.

[7] Lin H C, Ding H Y, Wu T S, *et al*. Monoterpene glycosides from *Paeonia suffruticosa* [J]. *Phytochemistry*, 1996, 40: 237.

[8] Shibutani S, Nagasawa T, Oura H, *et al*. Effect of extract from *Paeoniae Radix* on urea-nitrogen concentration in rat serum [J]. *Chem Pharm Bull*, 1981, 29: 874.

[9] 于 津, 郎惠英, 肖培根. 牡丹根中的新成分-丹皮酚新苷的鉴定 [J]. 药学学报, 1986, 21(3): 191-197.

[10] Masayuki Y, Emiko U, Atsuhiro K, *et al*. Galloylo-xypaeoniflorin, suffruticosides A, B, C and D, five new antioxidative glycosides, and suffruticoside E, a paeonol glycoside, from Chinese *Moutan Cortex* [J]. *Chem Pharm Bull*, 1992, 40: 2248-2250.

[11] Nishizawa M, Yamagishi T, Nonaka G, *et al*. Isolation and characterization of galloylglucoses from *Paeoniae Radix* and their effect on urea-nitrogen concentration in rat serum [J]. *Chem Pharm Bull*, 1983, 31: 2593-2600.

[12] Ding H Y, Wu Y C, Lin H C, *et al*. Glycosides from *Paeonia suffruticosa* [J]. *Chem Pharm Bull*, 1999, 47: 652-655.

[13] 吴 豪. 中药牡丹皮质量控制及其有效成分的药代动力学研究 [D]. 上海: 第二军医大学, 2009.

[14] Hayashi T, Shinbo T, Shimizu M, *et al*. Paeonilactone-A, -B, and -C, new monoterpenoids from paeony root [J]. *Tetrahedron Lett*, 1985, 313: 3699.