

RP-HPLC 法同时测定山茱萸萜类制剂中莫诺昔、马钱昔、山茱萸新昔、齐墩果酸及熊果酸

韩根利¹, 刘宏胜^{2*}, 王树森^{2*}, 张雅敏³, 刘子荣³, 赵晨翔³

1. 天津市第一中心医院 药学部, 天津 300192

2. 天津市第一中心医院 卫生部危重病急救医学重点实验室, 天津 300192

3. 天津市第一中心医院 肝胆外科, 天津 300192

摘要: 目的 建立 RP-HPLC 法同时测定用于干预刀豆蛋白 A (ConA) 诱导的小鼠急性免疫性肝损伤的山茱萸萜类制剂(液体制剂)中莫诺昔、马钱昔、山茱萸新昔、齐墩果酸及熊果酸 5 种活性成分, 为山茱萸萜类成分及其相关制剂的质量控制提供方法。方法 采用 RP-HPLC 法, Zorbax SB-C₁₈ 柱 (150 mm×4.6 mm, 5 μm) 色谱柱; 以乙腈-添加 2 mmol/L γ-环糊精的 0.1% 磷酸水溶液为流动相, 梯度洗脱; 体积流量 1.0 mL/min; 柱温 30 °C; 检测波长 240、360、210 nm; 进样量 3 μL。结果 莫诺昔、马钱昔、山茱萸新昔、齐墩果酸及熊果酸的线性范围分别为 10.42~333.33、23.44~750.00、9.11~291.67、10.42~333.33、13.02~416.67 mg/L; 供试样品中莫诺昔、马钱昔、山茱萸新昔、齐墩果酸及熊果酸的平均回收率为 95.60%~98.02%, RSD 为 1.47%~1.89%; 重复性试验 RSD 为 1.46%~1.71%; 稳定性试验 RSD 为 1.29%~1.76%; 6 批山茱萸萜类制剂中含有莫诺昔、马钱昔、山茱萸新昔、齐墩果酸及熊果酸的平均质量浓度分别为 669.6~680.2、850.1~869.5、94.1~96.4、164.3~166.1、85.6~87.6 mg/L。结论 该方法简便、灵敏度高、重复性好、回收率高, 可用于检测山茱萸萜类制剂中莫诺昔、马钱昔、山茱萸新昔、齐墩果酸及熊果酸。

关键词: 山茱萸萜类制剂; 莫诺昔; 马钱昔; 山茱萸新昔; 齐墩果酸; 熊果酸; RP-HPLC

中图分类号: R286.02 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2017)24-5168-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.24.017

Simultaneous determination of morroniside, loganin, cornuside, oleanolic acid, and ursolic in *Corni Fructus* terpenoids medicinal preparation base on RP-HPLC

HAN Gen-li¹, LIU Hong-sheng², WANG Shu-sen², ZHANG Ya-min³, LIU Zi-rong³, ZHAO Chen-xiang³

1. Department of Pharmacy, Tianjin First Center Hospital, Tianjin 300192, China

2. Key Laboratory for Critical Care Medicine of the Ministry of Health, Tianjin First Center Hospital, Tianjin 300192, China

3. Department of Hepatobiliary Surgery, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China

Abstract: Objective To establish RP-HPLC strategy to simultaneously determine the terpenoids constitute of *Corni Fructus* preparation which is useful for the intervention of acute immunological liver injury in mice induced by concanavalin A (ConA), including morroniside, loganin, cornuside, oleanolic acid and ursolic, thus providing a scientific basis on the quality controls of *Corni Fructus* terpenoids and related medicinal preparations. **Methods** RP-HPLC method and Zorbax SB-C₁₈ column (150 mm×4.6 mm, 5 μm) chromatographic column were employed; 2 mmol/L γ-cyclodextrin was added into the mobile phase containing acetonitrile and 0.1% ortho-phosphoric acid for gradient elution; The volume flow was 1.0 mL/min, the column temperature was 30 °C and the detection wavelengths were 240, 360, and 210 nm; The injection volume was 3 μL. **Results** The linear range in morroniside, loganin, cornuside, oleanolic acid, and ursolic acid was 10.42—333.33, 23.44—750.00, 9.11—291.67, 10.42—333.33, and 13.02—416.67 mg/L, respectively; The average recovery in the selected samples was 95.60%—98.02%, RSD was 1.47%—1.89%; The repeatability RSD was 1.46%—1.71%; The stability RSD was 1.29%—1.76%; Six batches of the *Corni Fructus* terpenoids medicinal preparation contained the average quality of morroniside, loganin, cornuside, oleanolic acid, and ursolic acid respectively was 669.6—680.2,

收稿日期: 2017-07-26

作者简介: 韩根利, 男, 执业药师, 主管药师。

*通信作者 刘宏胜, 女, 硕士。E-mail: lhwmg@sina.com

王树森, 男, 博士。

850.1—869.5, 94.1—96.4, 164.3—166.1, and 85.6—87.6 mg/L. **Conclusion** The method established in this study is a credible way to determine the contents of morroniside, loganin, ormoside, oleanolic acid, and ursolic acid in the *Corni Fructus* terpenoids medicinal preparation with its simplicity, good repeatability, high sensibility and recovery rate.

Key words: *Corni Fructus* terpenoids medicinal preparation; morroniside; loganin; ormoside; oleanolic acid; ursolic acid; RP-HPLC

萜类化合物是天然产物中最大的类群, 同样也是山茱萸中量最高的成分类群^[1]。尤其是环烯醚萜与五环三萜类化合物备受关注, 这源于它们具有广泛的生物活性。山茱萸萜类 (*Corni Fructus* terpenoids) 制剂就是从山茱萸中提取萜类成分而制成的液体制剂, 主要包括以莫诺昔、马钱昔及山茱萸新昔为主的环烯醚萜昔类 (ridoids) 和以齐墩果酸及熊果酸为主的五环三萜类化合物。研究表明该 5 种山茱萸萜类成分具有重要的药理作用。其中莫诺昔具有保护神经、抗凝血、保护心肌细胞等功效^[2-3]; 马钱昔具有调节免疫、抗炎、抗休克、抗病毒等功效^[4-5]; 山茱萸新昔具有抗炎、保肝利胆、抗氧化及调节心血管系统等功效^[6]; 齐墩果酸与熊果酸是结构近似的同分异构体, 它们具有降血糖、调血脂^[7-10], 保肝、抗病毒、抗炎、抗变态反应、抗氧化应激^[11]等功效。

山茱萸萜类制剂发挥抗肝损伤的活性成分中, 莫诺昔、马钱昔和山茱萸新昔的极性相近似, 但其与同分异构体齐墩果酸与熊果酸的极性相差较大, 同时检测有一定的难度。但这 5 种成分又同为山茱萸萜类制剂发挥药理作用的重要活性成分, 因而对这 5 种成分同时进行定量测定对控制该制剂的质量具有重要意义。本研究利用 RP-HPLC 法同时测定该制剂中起主要药理活性的莫诺昔、马钱昔、山茱萸新昔、齐墩果酸及熊果酸 5 种成分的量, 为山茱萸萜类制剂的质量控制提供方法。

1 仪器与材料

Agilent 1260 型高效液相色谱仪, 包括四元泵, G1311C、自动进样器, G1329B、VWD 检测器, G1314F、色谱工作站, 安捷伦科技有限公司; AE240 精密电子分析天平, 梅特勒-上海托利多仪器; 超纯水器, 法国 Millipore 公司; 万能粉碎机, 北京中兴伟业仪器有限公司制造; 超声提取器, 宁波新艺生物科技股份有限公司; 电热鼓风干燥箱, 天津市三水科学仪器有限公司。

对照品莫诺昔 (批号 20150617)、山茱萸新昔 (批号 20140529)、马钱昔 (批号 20150112)、齐墩果酸 (批号 20150826) 和熊果酸 (批号 20150727) 均购自上海源叶生物科技有限公司, 质量分数均≥

98.0%。乙腈、甲醇, 色谱纯, 德国 Merck 公司; 磷酸, 色谱纯, 天津市光复精细化工研究所; γ -环糊精, 上海源叶生物科技有限公司; 乙醇, 色谱纯, 天津市北联精细化学品开发有限公司; 实验用水为二次纯化水, 天津市第一中心医院药厂提供。山茱萸药材 *Corni Fructus* (批号 131203) 购自安国市昌达中药材饮片有限公司, 经天津中医药大学李天祥教授鉴定为山茱萸科植物山茱萸 *Cornus officinalis* Sieb. et Zucc. 的干燥成熟果肉。山茱萸萜类制剂 (液体制剂), 天津市第一中心医院重点实验室自行研制, 批号分别为 20160706 (S1)、20160712 (S2)、20160729 (S3)、20160819 (S4)、20160829 (S5)、20160909 (S6)。

2 方法与结果

2.1 山茱萸萜类制剂供试品溶液的制备

取山茱萸萜类制剂 1 mL 置于 PE 管中, 水浴蒸干, 加入 85%乙醇 1 mL, 称质量, 在 250 W、40 kHz、30 °C 条件下超声提取 30 min, 用 85%乙醇补足损失的质量, 滤液过 0.22 μ m 微孔滤膜, 即得。

2.2 色谱条件

色谱柱为 Zorbax SB-C₁₈ 柱 (150 mm×4.6 mm, 5 μ m); 流动相为乙腈-0.1%磷酸水溶液 (添加 2 mmol/L γ -环糊精), 梯度洗脱: 0~10 min, 10%~13%乙腈; 10~11 min, 13%~15%乙腈; 11~15 min, 15%~20%乙腈; 15~39 min, 20%~42%乙腈; 39~42 min, 42%~55%乙腈; 42~46 min, 55%~60%乙腈; 46~76 min, 60%~85%乙腈。分段变波长测定: 0~15 min 为 240 nm, 检测莫诺昔和马钱昔; 15~40 min 为 218 nm, 检测山茱萸新昔; 40~56 min 为 360 nm, 去除流动相的干扰峰; 56~76 min 为 210 nm, 检测齐墩果酸和熊果酸。体积流量 1.0 mL/min; 柱温 30 °C; 进样量 3 μ L。

2.3 线性关系考察

分别精密称取莫诺昔、马钱昔、山茱萸新昔、齐墩果酸和熊果酸对照品 1.6、3.6、1.4、1.6、2.0 mg, 用 PE 管配成 1.2 mL 的混合对照品乙醇溶液, 并进行倍比稀释, 得到 5 种成分的 6 个质量浓度的对照品溶液。各质量浓度溶液分别过 0.22 μ m 微孔滤膜后进样 3 μ L 进行色谱分析。以峰面积积分值 (*A*)

对质量浓度 (C) 进行线性回归, 得各成分的回归方程、相关系数 (r)、线性范围及当信噪比 (S/N) 为 3 时得到的各成分最低检测限, 结果分别为莫诺昔 1 $A=5.517 C-1.307$, $r=0.999 9$, 线性范围 10.42~333.33 mg/L, 最低检测限 0.247 mg/L; 莫诺昔 2 $A=5.505 C-7.915$, $r=0.999 8$, 线性范围 10.42~333.33 mg/L, 最低检测限 0.247 mg/L; 马钱昔 $A=5.246 C-8.723$, $r=0.999 6$, 线性范围 23.44~750.00 mg/L, 最低检测限 0.294 mg/L; 山茱萸新昔 $A=10.774 C+9.059$, $r=0.999 9$, 线性范围 9.11~291.67 mg/L, 最低检测限 59.3 μg/L; 齐墩果酸 $A=2.032 C+22.964$, $r=0.999 1$, 线性范围 10.42~333.33 mg/L, 最低检测限 2.28 mg/L; 熊果酸 $A=1.508 C+13.587$, $r=0.999 6$, 线性范围 13.02~416.67 mg/L, 最低检测限 2.76 mg/L。

2.4 色谱分离

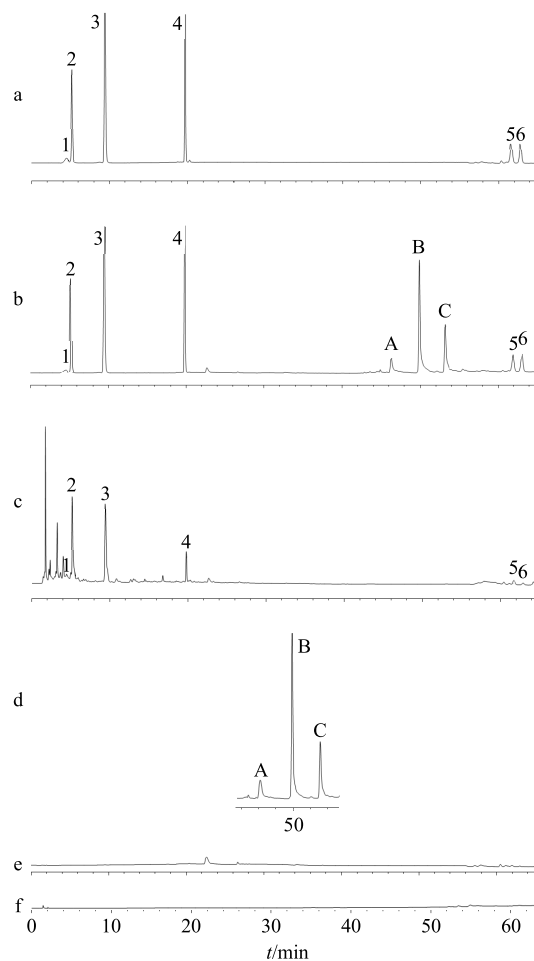
分别对供试品中的莫诺昔、马钱昔、山茱萸新昔、齐墩果酸和熊果酸进行色谱分离, 各组分的分离均能达到基线分离, 峰形对称, 分离度好。但是, 为了完全能分离同分异构体齐墩果酸和熊果酸, 在流动相中添加的 2 mmol/L γ-环糊精于 46.215、49.831、53.083 min 出现 3 个干扰峰 (图 1-b 中 A、B、C 3 个峰)。为了除去干扰峰, 在 40.0~55.9 min, 波长设为 360 nm, 达到去除干扰峰的目的 (图 1-a)。d、e、f 图佐证了干扰峰确为 γ-环糊精造成。除此, 未见其他干扰峰。

2.5 方法学验证

2.5.1 精密度试验 取含莫诺昔 41.67 mg/L、马钱昔 93.75 mg/L、山茱萸新昔 36.46 mg/L、齐墩果酸 41.67 mg/L 和熊果酸 52.08 mg/L 的混合对照品溶液, 按“2.2”项色谱条件连续进样 6 次, 结果莫诺昔、马钱昔、山茱萸新昔、齐墩果酸和熊果酸峰面积的 RSD 分别为 1.46%、1.57%、1.32%、1.71%、1.69%。

2.5.2 稳定性试验 取同一批山茱萸萜类制剂 (批号 20160316), 按“2.2”项方法处理后, 分别在 0、4、8、12、24、48 h 进样测定, 结果莫诺昔、马钱昔、山茱萸新昔、齐墩果酸和熊果酸峰面积的 RSD 分别为 1.52%、1.29%、1.49%、1.64%、1.76%, 表明供试品溶液在 48 h 内稳定。

2.5.3 重复性试验 取同一批山茱萸萜类制剂 (批号 20160316), 按“2.1”项方法平行制备 6 份供试品溶液, 按“2.2”项色谱条件进样测定, 结果莫诺



a-除去干扰峰的对照品 b-未除去干扰峰的对照品 c-供试品溶液 d-未除去干扰峰的流动相 e-除去干扰峰的流动相 f-未添加 γ-环糊精的流动相 A-46.215 min 干扰峰 B-49.831 min 干扰峰 C-53.083 min 干扰峰 1-莫诺昔 1 2-莫诺昔 2 3 马钱昔 4-山茱萸新昔 5-齐墩果酸 6-熊果酸
a-standard sample after removing interference peak b-standard sample before removing interference peak c-sample d-mobile phase before removing interference peak e-mobile phase after removing interference peak f-mobile phase without γ-cyclodextrin A-46.215 min interference peak B-49.831 min interference peak C-53.083 min interference peak 1-morroniside 1 2-morroniside 2 3-loganin 4-cornuside 5-oleanolic acid 6-ursolic acid

图 1 山茱萸萜类制剂 HPLC 图

Fig. 1 HPLC of *Corni Fructus terpenoids medicinal preparation*

昔、马钱昔、山茱萸新昔、齐墩果酸和熊果酸质量浓度的 RSD 分别为 1.55%、1.69%、1.53%、1.46%、1.71%。

2.5.4 加样回收率试验 取已测定的山茱萸萜类制剂 (批号 20160316) 1 mL, 平行 9 份, 分为 3 组, 分别加入 0.1 mL 混合对照品溶液 (质量浓度分别为莫诺昔 166.67、83.33、41.67 mg/L, 马钱昔 375、

187.5、93.75 mg/L, 山茱萸新苷 145.03、72.92、36.46 mg/L, 齐墩果酸 166.67、83.33、41.67 mg/L 和熊果酸 208.33、104.17、52.08 mg/L), 按照“2.1”项方法处理后按“2.2”项色谱条件分析。结果莫诺昔、马钱昔、山茱萸新苷、齐墩果酸和熊果酸的平均回收率分别为 97.6%、96.8%、98.02%、95.6%、96.2%, RSD 分别为 1.69%、1.47%、1.61%、1.89%、1.66%。

2.6 样品测定

取 6 批山茱萸萜类制剂各 1 mL, 按“2.1”项方法处理后, 按“2.2”项色谱条件进行测定, 结果见表 1。可知 6 批山茱萸萜类制剂中莫诺昔、马钱昔、山茱萸新苷、齐墩果酸和熊果酸的平均质量浓度分别在 669.6~680.2、850.1~869.5、94.1~96.4、164.3~166.1、85.6~87.6 mg/L。

表 1 6 批山茱萸萜类制剂测定结果

Table 1 Determination results of six batches of *Corni Fructus* terpenoids medicinal preparations

样品	质量浓度/(mg·L ⁻¹)				
	莫诺昔	马钱昔	山茱萸新苷	齐墩果酸	熊果酸
S1	672.7	857.5	94.1	164.3	85.6
S2	669.6	869.5	95.7	165.7	86.9
S3	680.2	863.6	94.7	164.9	85.9
S4	675.3	850.1	96.4	166.5	86.3
S5	669.6	865.6	95.6	165.5	87.6
S6	682.9	851.6	95.3	169.9	86.6

3 讨论

3.1 目前临床对肝损伤治疗的现状

由于肝损伤是多种肝脏疾病共有的一种病理状态, 它的长期存在是导致肝纤维化、肝硬化及肝癌发生的重要始动因素, 因此, 防治肝损伤对临床上减少肝硬化、肝癌患者的出现具有重要的意义。现代医学对肝损伤的治疗有较深入的研究, 并已从多方面探讨了其发病机制。如目前临床上应对肝损伤常用的化学药有邻苯双酯、熊去氧胆酸、甘草酸二铵等^[12]。这些药虽然具有保肝与护肝等作用, 但尚有远期疗效不稳定、不良反应时有报道及药价不菲等不足之处; 而祖国医学对肝损伤的辨证施治具有独特的优势。大量的实验研究表明中药在治疗肝脏疾病方面具有多途径、多层次、多靶点的特点, 且具有药源丰富、价廉、毒副作用小的优势。临床大量研究已证明了具有清热解毒、活血疏肝和补正益气功效的中药抗肝损伤较好, 无论单体、单剂或复方制剂都有较好的抗肝损伤作用^[13], 如丹参、赤芍、

黄酮类、生物碱、柴胡舒肝散、补阳还五汤等。但从补益肝肾类中药山茱萸中提取的山茱萸萜类成分用于干预急性免疫性肝损伤的研究少见报道。刀豆蛋白 (ConA) 致小鼠急性免疫性肝损伤被证明是疾病生理变化与人类慢性乙型肝炎 T 淋巴细胞介导的肝细胞损害最为类似, 因而应用山茱萸萜类成分对抗 ConA 致小鼠急性免疫性肝损伤对于临床治疗肝损伤、研究肝损伤的机制及对肝损伤患者的预后均有重要的意义。

3.2 化合物组功能测定莫诺昔量

莫诺昔和马钱昔是山茱萸总苷中量最高的有效成分^[14-15], 莫诺昔最初由 Souzu 等^[16]从植物 *Lonicera morrowii* A. Gray 中分离鉴定, 在其他植物中也有发现^[17-18]。莫诺昔的结构由于在 7 位存在半缩醛结构 (图 2), 因 7-OH 有不同的取向, 可形成 2 种构型, 所以在常温溶液中其可相互转化形成一对动态平衡的异构体^[19]。可见, 莫诺昔的 2 个异构体在适宜的色谱条件下可分离为 2 个独立的色谱峰, 为其质量浓度的测定提供了保证。

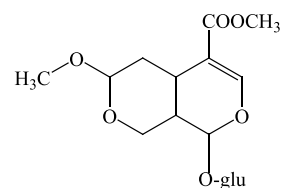


图 2 莫诺昔结构

Fig. 2 Structure of monoside

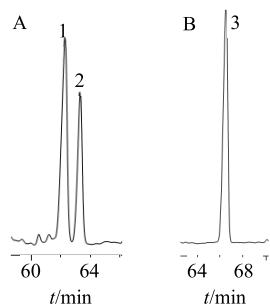
近几年关于莫诺昔成分检测的报道, HPLC 分析都只观察到单一的色谱峰^[20-22]。但参考文献报道^[2], 在莫诺昔的 ¹³C-NMR 和 ¹H-NMR 谱图中, 在 4、5、6、7、8、9 位均给出成对信号峰, 表明以同分异构体混合物的形式存在。而本研究也经多次实验证实莫诺昔的信号峰确实以同分异构体的形式存在, 在 HPLC 适宜的色谱条件下 [0~10 min, 10%~13% 乙腈, 分离度 (R) = 2.23] 能分离为 2 个独立的色谱峰, 见图 1-a。2 个异构体峰面积之比也随着混合物浓度的变化而呈动态变化, 因而正确计算 2 个异构体峰面积积分值对应的质量浓度非常重要。化合物组功能就是适用于标样是一个混合物, 只知道混合物的总浓度, 不知道单个化合物的浓度, 需要得到样本中混合物的总量。因而, 利用 Agilent 公司 1260- HPLC 提供的化合物组功能分析软件, 本研究在适宜的色谱条件下成功测定了莫诺昔在山茱萸萜类制剂中的总量。

3.3 流动相添加 γ -环糊精分离齐墩果酸和熊果酸

环糊精(cyclodextrin)是一类拥有亲水性的外表面和亲脂性的中央腔的环状低聚糖,它能与难溶性药物形成包合物进而提高其溶解度,常见的环糊精有 α 、 β 、 γ 3种。齐墩果酸与熊果酸属于五环三萜类化合物,具有重要的药理活性,如具有抗病毒、抗炎、抗变态反应、抗氧化应激及促进肝糖原合成和肝细胞再生作用。但水溶性极差,影响了其溶出速度和生物利用度。药物的溶解度是影响药物释放和吸收的重要因素,无论药物以何种方式通过生物膜,它在吸收部位都必须以溶液状态存在才能被吸收,所以药物需要有一定的水溶性才能更好地产生药理作用。在本研究色谱条件乙腈与0.1%磷酸水溶液流动相中添加2 mmol/L γ -环糊精,齐墩果酸、熊果酸与 γ -环糊精形成包合物,改变了它们难溶特性。由于齐墩果酸与熊果酸结构上E环角基位置的不同,导致它们与 γ -环糊精形成的包合物存在明显的差异,具体体现在保留时间上的不同,而且出峰时间都有所提前,它们的 $R \geq 3.0$ 。 α 、 β -环糊精不能将同分异构体齐墩果酸与熊果酸分离。 γ -环糊精的浓度与齐墩果酸和熊果酸 R 的关系在0~2 mmol/L时呈正相关关系,即随着 γ -环糊精浓度的增加, R 值也在增加;但当 γ -环糊精浓度 ≥ 2 mmol/L时, R 几乎不再改变。因而本研究在流动相0.1%磷酸水溶液中添加2 mmol/L γ -环糊精使齐墩果酸与熊果酸得到充分分离,见图3。

3.4 溶剂干扰峰的去除

莫诺昔、马钱昔、山茱萸新昔、齐墩果酸与熊果酸是保肝剂中5种主要活性成分,对其量的精准



A-添加2 mmol/L γ -环糊精 B-未添加 γ -环糊精 1-齐墩果酸 2-熊果酸 3-齐墩果酸+熊果酸
A-added 2 mmol/L γ -cyclodextrin A-not added γ -cyclodextrin
1-oleanolic acid 2-ursolic acid 3-oleanolic acid + ursolic acid

图3 齐墩果酸与熊果酸HPLC分离的色谱图

Fig. 3 Chromatogram of oleanolic acid and ursolic acid by separation of HPLC

测定是保证该制剂质量的重要手段。本研究为了能很好地分离结构相近的同分异构体齐墩果酸和熊果酸,在流动相乙腈与0.1%磷酸水溶液中添加2 mmol/L γ -环糊精,结果成功将其分离开。但是在46.215、49.831、53.081 min出现3个杂质峰,3个峰在360 nm下无吸收,不影响目标样品的测定,因而在出峰时间40.0~55.9 min波长设为360 nm,成功屏蔽了杂质峰,见图1-b、c。

综上所述,本研究通过RP-HPLC法,成功检测了保肝剂山茱萸萜类制剂中莫诺昔、马钱昔、山茱萸新昔、齐墩果酸与熊果酸5种成分的量。该方法简单、灵敏度高、分离度好、回收率高,为山茱萸萜类制剂的质量控制提供了检测方法。

参考文献

- [1] Zhou L L, Liu Z Q, Wo G G, *et al.* Analysis on iridoid glycosides in crude and processed extracts from *Cornus officinals* by liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry [J]. *Acta Chim Sin*, 2008, 66(24): 2712-2716.
- [2] 曲娜, 张继伟, 周杨, 等. 接骨木中莫诺昔的研究进展 [J]. *牡丹江医学院学报*, 2016, 37(2): 106-107.
- [3] Hu N, Ren S, Li W, *et al.* Morroniside promotes bone marrowmesenchymal stem cell proliferation in rats [J]. *Mol Med Rep*, 2013, 7(5): 1565-1570.
- [4] 李润泽, 常增荣, 傅欣彤, 等. HPLC法测定杞菊地黄丸中莫诺昔、马钱昔和丹皮酚的含量 [J]. *药物分析杂志*, 2015, 35(2): 351-354.
- [5] 曹岗, 邵玉蓝, 张云, 等. 山茱萸中马钱子昔的研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2009, 24(5): 272-275.
- [6] 宋顺宗. 山茱萸新昔和人参皂昔肝保护及抗肝纤维化作用的研究 [D]. 延边: 延边大学, 2011.
- [7] Yunoki K, Sasaki G, Tokuji Y, *et al.* Effect of dietary winepomace extract and oleanolic acid on plasma lipids in rats fed high-fat diet and its DNA microarray analysis [J]. *J Agric Food Chem*, 2008, 56(24): 12052-12058.
- [8] Somova L O, Nadar A, Rammanan P, *et al.* Cardiovascular, antihyperlipidemic and antioxidant effects of oleanolic and ursolic acids in experimental hypertension [J]. *Phytomedicine*, 2003, 10(2/3): 115-121.
- [9] Sundaresan A, Harini R, Pugalendi K V. Ursolic acid and rosiglitazone combination alleviates metabolic syndrome in high fat diet fed C57BL/6J mice [J]. *Gen Physiol Biophys*, 2012, 31(3): 323-333.
- [10] 刘薇, 朱晶晶, 徐志猛, 等. 山茱萸总萜对KKay糖尿病小鼠的治疗作用研究 [J]. *药物评价研究*, 2016, 39(6): 947-952.

- [11] 张明发, 沈雅琴. 齐墩果酸和熊果酸保肝药理作用的研究进展 [J]. 抗感染药学, 2012, 9(1): 13-19.
- [12] Yao Y J, Guo X D, Zhang R F, *et al.* Clinical analysis of 65 cases with acute drug-induced liver injury [J]. *Prog Mod Biomed*, 2013, 13(19): 3692-3695.
- [13] Orrenius S. Mitochondrial regulation of apoptotic cell death [J]. *Toxicol Lett*, 2004, 149(1/3): 19-23.
- [14] Hu N, Ren S, Li W, *et al.* Morroniside promotes bone marrowmesenchymal stem cell proliferation in rats [J]. *Mol Med Rep*, 2013, 7(5): 1565-1570.
- [15] Wang Y, Li Z Q, Chen L R, *et al.* Antiviral compounds and one new iridoid glycoside from *Cornus officinalis* [J]. *Prog Nat Sci*, 2006, 16(2): 142-146.
- [16] Souzu L, Mitsunashi H. Structures of iridoids from *Lonicera morrowii* A. Gray [J]. *Tetrahedron Lett*, 1969, 32(7): 2725-2728.
- [17] Kakuda R, Imai M, Yaoita Y, *et al.* Secoiridoid glycosids from the flower buds of *Lonicera japonica* [J]. *Phytochemistry*, 2000, 55(8): 879-881.
- [18] 张兰桐, 王春英, 李作平, 等. HPLC 法测定山茱萸注射液中马钱素和莫诺甙的含量 [J]. 天然产物研究与开发, 1999, 11(4): 49-52.
- [19] 闫存玉, 赵毅民, 乔善义, 等. 莫诺甙环口差向异构体的 HPLC 和 ESI-TOF-MS 分析 [J]. 高等学校化学学报, 2003, 24(10): 1784-1786.
- [20] 李润泽, 常增荣, 傅欣彤, 等. HPLC 法测定杞菊地黄丸中莫诺昔、马钱昔和丹皮酚的含量 [J]. 药物分析杂志, 2015, 35(2): 351-354.
- [21] 李桂本, 王海波, 李振国. HPLC 波长切换技术同时测定知柏地黄丸 (浓缩丸) 中莫诺昔、芒果昔、马钱昔和丹皮酚的含量 [J]. 药物分析杂志, 2015, 35(2): 125-128.
- [22] 李 伟, 许慧琴, 陶玉菡, 等. RP-HPLC 法测定山茱萸环烯醚萜总苷中马钱昔和莫诺昔含量 [J]. 南京中医药大学学报, 2014, 30(1): 90-92.