

常用中药陈皮、枳实和枳壳的研究进展及质量标志物的预测分析

许姗姗¹, 许浚^{1,2}, 张笑敏¹, 张铁军^{2,3*}, 刘昌孝^{2,3*}

1. 天津中医药大学中药学院, 天津 300193

2. 天津药物研究院 天津市中药质量控制技术工程实验室, 天津 300193

3. 天津药物研究院 释药技术与药物代谢动力学国家重点实验室实验室, 天津 300193

摘要: 柑橘属中药陈皮 *Citri Reticulatae Pericarpium*、枳实 *Aurantii Fructus Immaturus*、枳壳 *Aurantii Fructus* 均为常用理气药, 但三者在功效、主治方面各有侧重。从本草考证、化学成分、药理作用 3 个方面对芸香科柑橘属中药陈皮、枳实、枳壳进行总结、比较与分析, 进一步基于质量标志物 (Q-marker) 的核心概念并结合药效、药性、药动学的研究进行分析, 对其质量标志物进行预测, 为建立和完善药材质量标准提供理论依据。

关键词: 中药; 陈皮; 枳实; 枳壳; 质量标志物; 质量控制

中图分类号: R284; R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2018)01-0035-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.01.004

Research progress on *Citri Reticulatae Pericarpium*, *Aurantii Fructus Immaturus*, and *Aurantii Fructus* and Q-marker predictive analysis

XU Shan-shan¹, XU Jun^{1, 2}, ZHANG Xiao-min¹, ZHANG Tie-jun^{2, 3}, LIU Chang-xiao^{2, 3}

1. College of Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. Tianjin Engineering Laboratory of Quality Control Technology of Traditional Chinese Medicine, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

3. Tianjin Center for New Drug Evaluation and Research, State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: *Citri Reticulatae Pericarpium*, *Aurantii Fructus Immaturus*, and *Aurantii Fructus* belong to the traditional Chinese medicine derived from citrus and are commonly used for regulating vital (*Qi* in Chinese). But these three are different in the function, efficacy and therapeutic. Based on the concept of Q-marker and the combination of pharmacodynamics, pharmacological and pharmacokinetic studies, their quality markers were predicted. The prediction study provides a theoretical basis for establishing and improving the quality standard of the medicinal materials.

Key words: Chinese materia medica; *Citri Reticulatae Pericarpium*; *Aurantii Fructus Immaturus*; *Aurantii Fructus*; quality marker; quality control

中药质量是中药临床疗效的基础和保障, 中药来源于天然动植物有机体, 特别是 85% 以上来源于植物, 由于不同植物的次生代谢产物的生源途径不同形成重要的化学物质组的差异和不同的临床功效。亲缘关系相近的药材含有相近的化学成分, 具有相似的功效, 而同一天然产物又可能在不同植物

中广泛分布。中药有效成分的含量是控制其质量的核心指标, 是鉴别真伪、优劣评价、制定标准限度的重要依据。因此, 成分与有效性的关联性及其在中药中的特有性等是质量控制指标确定的重要标准, 现行的质量标准中还存在许多不完善之处, 如质控指标与中药的安全性、有效性关联性不强, 特

收稿日期: 2017-10-16

基金项目: 国家自然科学基金重点项目 (81430096); 国家中药标准化项目 (ZYBZH-Y-JX-27)

作者简介: 许姗姗 (1992—), 女, 满族, 天津中医药大学中药学硕士研究生, 主要从事中药质量标准化研究。

Tel: (022)23006843 E-mail: xushanshan165@163.com

*通信作者 张铁军 Tel: (022)23006848 E-mail: zhangtj@tjjpr.com

刘昌孝, 中国工程院院士。E-mail: liuchangxiao@163.com

有性、专属性差等。为此，我国学者提出“中药质量标志物(Q-marker)”的概念，并开展了相关研究，为中药质量评价拓展了新的思路。

陈皮、枳实和枳壳同为芸香科(Rutaceae)柑橘属 *Citrus* L. 常用的传统中药，《中国药典》2015年版^[1]记载，陈皮是芸香科植物橘 *C. reticulata* Blanco 及其栽培变种的干燥成熟果皮，药材分为“陈皮”和“广陈皮”，性温，味苦、辛，归肺、脾经，具有理气健脾、燥湿化痰的作用，用于胸脘胀满、食少吐泻、咳嗽痰多等。枳实是芸香科植物酸橙 *C. aurantium* L. 及其栽培变种或甜橙 *C. sinensis* Osbeck 的干燥幼果，味苦、辛、酸，性微寒，归脾、胃经，具有破气消积、化痰散痞的作用，用于积滞内停、痞满胀痛、泻痢后重、大便不通、痰滞气阻、胸痹、结胸、脏器下垂。枳壳是芸香科植物酸橙 *C. aurantium* L. 及其栽培变种的干燥未成熟果实，味苦、辛，微寒，归脾、胃经，具有理气宽中、行气消胀的作用，用于胸胁气滞、胀满疼痛、食积不化、痰饮内停、脏器下垂等。3 药同来自于芸香科柑橘属植物，成分和功效既有相同之处，又存在药性的偏重和差异，临床运用也各有倾向。《中国药典》“含量测定”项下陈皮规定了橙皮苷的含量限度、枳壳规定了柚皮苷和新橙皮苷的含量限度、枳实规定了辛弗林的含量限度。为了建立科学的质量标准，既反映同类药材的共同特点，又能体现不同药材之间的差异性，本文对陈皮、枳实和枳壳的传统功效进行比较分析，并对近年来的有关化学成分和药理作用的研究进展进行综述，在此基础上，对质量标志物进行预测分析，以期为该类药材科学合理的质量标准建立提供有益参考。

1 传统功效的比较分析

陈皮始载于《神农本草经》，列为上品，曰：“橘柚，一名橘皮，生川谷。味辛温。主胸中瘕热逆气，利水谷。久服，去臭下气通神。”其具有理气健脾、燥湿化痰的功效。枳实始载于《神农本草经》，列为中品，其味苦、辛，微寒，归脾、胃、大肠经，具有破气消积、化痰除痞之功效。枳壳的出现可追溯到五代时期，《药性论》首次将枳实和枳壳功效做了区分^[2]，具有理气宽中、行气消胀的作用。历代医家通过实践总结自己的用药经验，本草考证能如实反映用药的历史事实，古代的很多本草都对陈皮、枳实和枳壳有记载，随着历史沿革、产地变迁，它们的性味归经或功能主治会发生了一些变化，具体

见表 1。

综上所述，陈皮、枳实和枳壳 3 药均来源于柑橘属的植物，但在入药部位、采收期等方面存在差异，临幊上虽然同为常用理气、健脾、消积药，但是 3 药各有不同侧重，陈皮，入脾、肺二经气分之药，主要作用于上焦和中焦；枳壳以理气宽中、行滞消胀为主，主要作用于下焦；与枳壳相比，枳实作用较强，长于破滞气。据元《汤液本草》中记载“若除痞，非枳实不可”，枳壳作用较缓，同时有“陈皮治高，青皮治低，与枳壳治胸膈，枳实治心下同意。”清《本草备要》记载“陈皮、枳壳利其气，而痰自下。”清《本草分经》记载枳实、枳壳性味功用相同，然“惟实则力猛而治下，其泻痰有冲墙倒壁之功，壳则力缓而治上，能损胸中至高之气，为异耳。”

2 化学成分

陈皮、枳实、枳壳所含化学成分种类多样，主要为黄酮类、挥发油、香豆素类、生物碱类和柠檬苦素等成分，还有微量元素和营养物质等。

2.1 黄酮类化合物

黄酮类化合物是陈皮、枳实和枳壳中主要的化学成分，其中主要含有黄酮苷类化合物如橙皮苷(hesperidin)、新橙皮苷(neohesperidin)、柚皮苷(naringin)、芸香柚皮苷(narirutin)等；多甲氧基黄酮类成分如川陈皮素(nobiletin)、5-羟基-6,7,8,4'-四甲氧基黄酮(5-hydroxy-6,7,8,4'-tetramethoxyflavanone)、橘皮素和橙黄酮等。黄酮类化学成分多种多样，但是由于基原和采收期的不同，在陈皮、枳实和枳壳中的黄酮类成分是有差异的^[11-28]，如表 2 所示。陈皮中所含多甲氧基黄酮类成分的量最多，枳实、枳壳中量较少。

2.2 香豆素类化合物

柑橘属植物中的香豆素类化合物多具有异戊烯取代，在生物合成上起源于对羟基桂皮酸，是一类具有苯骈 α-吡喃酮母核的天然化合物的总称，具体香豆素类化合物见表 3。虽然陈皮、枳壳、枳实都属于芸香科柑橘属，但是陈皮中至今未见报道含有香豆素类化合物，推测可能的原因是基原不同。

2.3 挥发油类化合物

陈皮中挥发油的量为 1%~3%，王坚等^[31]采用水蒸气蒸馏法对重庆产大红袍陈皮的挥发油成分进行提取，并采用 GC-MS 法测定挥发油成分，共鉴定 70 个化合物，总量为 96.343%。其中柠檬烯(limonene)、芳樟醇(linalool)、百里香酚(thymol)、

表1 陈皮、枳实、枳壳历代本草记载

Table 1 Records of *Citri Reticulatae Pericarpium*, *Aurantii Fructus Immaturus*, and *Aurantii Fructus* in herbs of past dynasties

年代	出处	陈皮	枳实	枳壳
秦汉	《神农本草经》 ^[3]	辛，温；主胸中瘕热逆气，利水谷，苦，寒；主治大风在皮肤中，如麻 久服，去臭下气通神	豆恶痒，除寒热结，止利；长肌 肉，利五脏，益气轻身	—
魏晋	《名医别录》 ^[4]	—	味酸，微寒，无毒；主除胸胁淡癖，— 逐停水，破结实，消胀满、心下 急、痞痛、逆气胁风痛，安胃气， 止溏泄，明目	—
唐	《药性论》 ^[5]	—	解伤寒结胸，入陷胸汤用；主上气 治遍身风疹，肌中如麻豆恶痒；消 喘咳，肾内伤冷阴疾而有气加而 痰有气，加而用之 用之	—
宋	《开宝本草》 ^[6]	—	—	主风痒麻痹，通利关节，劳气咳嗽， 背膊闷倦，散留结、胸膈痰滞， 逐水、消胀满；安胃，止风痛
明	《本草纲目》 ^[7]	辛、苦，温；温痰停滞，咳嗽垂痰 苦，寒，无毒；枳实、枳壳大抵其 黏，脾气胀满，干呕，手足逆冷， 霍乱吐泻，反胃吐食，痰膈气胀， 化食消痰，乳痈，耳出汁	功皆能利气，气下则痰喘止，气 行则痰满消，气通则痛刺止，气 利则后重除	苦，寒，无毒；枳实、枳壳大抵其 功皆能利气，气下则痰喘止，气 行则痰满消，气通则痛刺止，气 利则后重除
明	《药品化义》 ^[8]	—	味苦，寒，无毒；专泄胃实，开导 坚结，故主中脘以治血分，疗脐 腹间实满、消瘀痞、祛停水、逐 宿食、破结胸、通便闭，非此不 能也；若饮食不思，因脾郁结不 能运化，皆取其辛巨散苦泻之 利也	—
清	《本草备要》 ^[9]	辛、苦，温；调中快膈，导滞消痰，利水破症，宣通五脏	苦、酸，微寒；泻，破气，行痰；利胸膈	苦、酸，微寒；泻，破气，行痰；宽肠胃
清	《本草分经》 ^[10]	辛、苦，温；能散能和，能燥能泻，利气调中，消痰快膈，宣通五脏，统治百病	苦、酸，微寒；破气行痰，消痞止 喘，利胸膈宽肠胃	破气行痰，消痞止 喘，利胸膈宽肠胃

“—”未记载

“—”indicated unrecorded

γ -萜品烯 (γ -terpinene) 和 α -甜橙醛 (α -sinensal) 的量最高，分别占总量的 48.089%、16.066%、6.776%、5.916% 和 2.899%。刘元艳等^[32]利用 GC-MS 技术从枳实挥发油中鉴定了 29 个化学成分，从枳壳挥发油中鉴定了 38 个化学成分，主要成分有柠檬烯 (limonene)、 β -芳樟醇 (β -linalool)、4-松油醇 (4-terpinene)、 α -松油醇 (α -terpinene)、 γ -松油二醇 (γ -menthanediol)、 β -顺式罗勒烯 (β -cis-ocimene)、(+)-香桧烯 [(+)-sabinen]、 α -蒎烯

(α -pinene)、 β -蒎烯 (β -pinene)。顿文亮等^[33]采用 GC-MS 法从江西枳壳挥发油中分离出 84 个化合物，占挥发油的 80% 以上，主要成分为柠檬烯 (limonene)，质量分数为 55.6%，其次为 3,7-二甲基-1,6-辛二烯和 β -蒎烯，质量分数分别为 12.1% 和 3.23%。挥发油类化合物是陈皮、枳实和枳壳含量比较高的一类化合物，经研究发现 3 种中药所含挥发油种类大致相同，挥发油成分和含量有一定的差异。

表2 陈皮、枳实和枳壳的黄酮类化学成分比较

Table 2 Comparison on flavonoids in *Citri Reticulatae Pericarpium*, *Aurantii Fructus Immaturus*, and *Aurantii Fructus*

序号	化学成分	陈皮	枳实	枳壳	参考文献
黄酮苷类					
1	橙皮苷 (hesperidin)	+	+	+	11,13,17,19,23,28
2	新橙皮苷 (neohesperidin)	+	+	+	12-13,19,28
3	柚皮苷 (naringin)	+	+	+	12-13,19,28
4	芸香柚皮苷 (narirutin)	+	+	+	12-13,17,24
5	野漆树苷 (rhoifolin)	-	+	+	19,21,27
6	忍冬苷 (lonicerin)	-	+	+	19,21,27
7	枸橘苷 (poncirin)	+	+	-	19-20
8	圣草次苷 (eriodictin)	-	+	+	17,19,26
9	新北美圣草苷 (neoeriocitrin)	-	+	+	17,19,23
10	异柚皮苷 (isnaringin)	-	+	+	20,23
11	新枸橘苷 (neoponcirin)	-	-	+	23
12	芦丁 (rutin)	-	-	+	26
13	橙皮素-7-O-β-D-葡萄糖苷 (hesperetin-7-O-β-D-glucoside)	+	+	-	21
14	异樱花亭 (isosakuranin)	-	+	-	17,24
多甲氧基黄酮类					
15	川陈皮素 (蜜桔黄素, nobiletin)	+	+	+	11,18-19,22
16	5,6,7,4'-四甲氧基黄酮 (5,6,7,4'-tetramethoxyflavanone)	+	-	-	13
17	5,7,8,4'-四甲氧基黄酮 (5,7,8,4'-tetramethoxyflavanone)	+	+	+	11,13,16,19
18	6,7,8,4'-四甲氧基黄酮 (6,7,8,4'-tetramethoxyflavanone)	+	-	-	13
19	3,7,3',4'-四甲氧基黄酮 (3,7,3',4'-tetramethoxyflavanone)	+	-	-	13
20	5,7,2',4'-四甲氧基黄酮 (5,7,2',4'-tetramethoxyflavanone)	+	-	-	13
21	5,2',3',4'-四甲氧基黄酮 (5,2',3',4'-tetramethoxyflavanone)	+	-	-	13
22	6,2',3',4'-四甲氧基黄酮 (6,2',3',4'-tetramethoxyflavanone)	+	-	-	13
23	5,2',4',5'-四甲氧基黄酮 (5,2',4',5'-tetramethoxyflavanone)	+	-	-	13
24	6,2',4',5'-四甲氧基黄酮 (6,2',4',5'-tetramethoxyflavanone)	+	-	-	13
25	7,2',4',5'-四甲氧基黄酮 (7,2',4',5'-tetramethoxyflavanone)	+	-	-	13
26	7,3',4',5'-四甲氧基黄酮 (7,3',4',5'-tetramethoxyflavanone)	+	-	-	13
27	5-羟基-6,7,8,4'-四甲氧基黄酮 (5-hydroxy-6,7,8,4'-tetramethoxyflavanone)	+	-	+	13,22,25
28	5-羟基-3,7,3',4'-四甲氧基黄酮 (5-hydroxy-3,7,3',4'-tetramethoxyflavanone)	+	-	-	13
29	3-羟基-5,6,7,4'-四甲氧基黄酮 (3-hydroxy-5,6,7,4'-tetramethoxyflavanone)	+	-	-	13
30	3',4'-二羟基-5,6,7,8-四甲氧基黄酮 (3',4'-dihydroxy-5,6,7,8-tetramethoxyflavanone)	+	-	-	13
31	5,7-二羟基-6,8,3',4'-四甲氧基黄酮 (5,7-dihydroxy-6,8,3',4'-tetramethoxyflavanone)	+	-	-	13
32	3,5,7,2',4'-五甲氧基黄酮 (3,5,7,2',4'-pentamethoxyflavone)	+	-	-	13
33	3,5,7,3',4'-五甲氧基黄酮 (3,5,7,3',4'-pentamethoxyflavone)	+	-	-	13
34	5,6,7,8,4'-五甲氧基黄酮 (橘皮素/红橘素, 5,6,7,8,4'-pentamethoxyflavone)	+	+	+	11,13,15,18-19,22
35	5,6,7,3',4'-五甲氧基黄酮 (橙黄酮, 5,6,7,3',4'-pentamethoxyflavone)	+	+	+	13,15,19,28
36	6,7,8,3',4'-五甲氧基黄酮 (6,7,8,3',4'-pentamethoxyflavone)	+	-	-	13
37	5,7,8,3',4'-五甲氧基黄酮 (5,7,8,3',4'-pentamethoxyflavone)	+	-	-	13,15
38	5,7,2',3',4'-五甲氧基黄酮 (5,7,2',3',4'-pentamethoxyflavone)	+	-	-	13
39	7-羟基-3,5,6,3',4'-五甲氧基黄酮 (7-hydroxy-3,5,6,3',4'-pentamethoxyflavone)	+	-	-	13,15
40	5-羟基-6,7,8,3',4'-五甲氧基黄酮 (5-降甲基蜜桔黄素, 5-hydroxy-6,7,8,3',4'-pentamethoxyflavone)	+	+	+	13,15,18,27
41	5-羟基-3,7,8,3',4'-五甲氧基黄酮 (5-hydroxy-3,7,8,3',4'-pentamethoxyflavone)	+	-	-	13
42	3'-羟基-5,6,7,8,4'-五甲氧基黄酮 (3'-hydroxy-5,6,7,8,4'-pentamethoxyflavone)	+	-	-	13

续表2

序号	化学成分	陈皮	枳实	枳壳	参考文献
43	4'-羟基-5,6,7,8,3'-五甲氧基黄酮 (4'-hydroxy-5,6,7,8,3'-pentamethoxyflavone)	+	-	-	13
44	3-羟基-5,6,7,8,4'-五甲氧基黄酮 (3-hydroxy-5,6,7,8,4'-pentamethoxyflavone)	+	-	-	13
45	5-羟基-3,6,7,8,3',4'-六甲氧基黄酮 (5-hydroxy-3,6,7,8,3',4'-hexamethoxyflavone)	+	-	-	13
46	7-羟基-3,5,6,8,3',4'-六甲氧基黄酮 (7-hydroxy-3,5,6,8,3',4'-hexamethoxyflavone)	+	-	-	13,15
47	3-羟基-5,6,7,8,3',4'-六甲氧基黄酮 (3-hydroxy-5,6,7,8,3',4'-hexamethoxyflavone)	+	-	+	13,22,25
48	3,5,7,8,3',4'-六甲氧基黄酮 (3,5,7,8,3',4'-hexamethoxyflavone)	+	-	-	13
49	5,6,7,8,3',4'-六甲氧基黄酮 (5,6,7,8,3',4'-hexamethoxyflavone)	+	-	-	13,15
50	3,5,6,7,3',4'-六甲氧基黄酮 (3,5,6,7,3',4'-hexamethoxyflavone)	+	-	-	13
51	5,6,7,4'-四甲氧基二氢黄酮 (5,6,7,4'-tetramethoxyflavanone)	+	-	-	14
52	5-羟基-6,7,8,3',4'-五甲氧基二氢黄酮 (5-hydroxy-5,6,7,8,3',4'-pentamethoxyflavanone)	+	-	-	14
53	2'-羟基-3,4,4',5',6'-五甲氧基查耳酮 (2'-hydroxy-3,4,4',5',6'-pentamethoxy-chalcone)	+	-	-	14
54	2'-羟基-3,4,3',4',5',6'-六甲氧基查耳酮 (2'-hydroxy-3,4,3',4',5',6'-hexamethoxy-chalcone)	+	-	-	14
55	3,5,6,7,8,3',4'-七甲氧基黄酮 (3,5,6,7,8,3',4'-heptamethoxyflavone)	+	-	-	13-15
56	8-羟基-3,5,6,7,3',4'-六甲氧基黄酮 (8-hydroxy-3,5,6,7,3',4'-hexamethoxyflavone)	+	-	-	13
57	3,6,7,8,2',5'-六甲氧基黄酮 (3,6,7,8,2',5'-hexamethoxyflavone)	+	-	-	13
58	5,4'-二羟基-3,6,7,8,3'-五甲氧基黄酮 (5,4'-dihydroxy-3,6,7,8,3'-pentamethoxyflavone)	+	-	-	13
59	橙皮素 (hesperetin)	+	+	+	13,16,24
60	柚皮素 (naringenin)	+	+	+	13,17,24
61	5,6-二羟基-7,4'-二甲氧基黄酮 (5,6-dihydroxy-7,4'-dimethoxyflavone)	-	-	+	22

“+”表示已有报道，“-”表示迄今未见报道，下同

“+” represent have been reported, “-” represent have not any report heretofore, same as below

表3 陈皮、枳实和枳壳中的香豆素类成分比较

Table 3 Comparison on coumarins in *Citri Reticulatae Pericarpium*, *Aurantii Fructus Immaturus*, and *Aurantii Fructus*

编号	化学成分	陈皮	枳实	枳壳	参考文献
1	葡萄内酯 (aurepten)	-	+	+	21,29
2	伞形花内酯 (umbelliferone)	-	-	+	29-30
3	花椒毒酚 (xanthotol)	-	+	+	17,20-21,29
4	5-甲氧基线呋喃香豆素 (佛手内酯, bergapten)	-	+	-	21
5	马尔敏 (marmin)	-	+	+	20,25,31
6	橙皮内酯水合物 (meranzin hydrate)	-	+	+	20,25
7	橙皮油素 (auraptene)	-	-	+	25
8	环氧橙皮油素 (epoxyaurapten)	-	-	+	29
9	橘皮内酯 (meranzin)	-	-	+	29
10	6',7'-二羟基香柠檬素 (6',7'-dihydroxybergamottin)	-	-	+	30
11	佛手酚 (bergaptol)	-	-	+	30
12	5,7-二羟基香豆素 (5,7-dihydroxylcoumarin)	-	+	+	17,20-21
13	东莨菪内酯 (scopoletin)	-	+	-	17,20-21
14	法笔枝苷 (fabiatriin)	-	+	-	21
15	独活内酯 (heraclenin)	-	+	-	21

2.4 生物碱类化学成分

研究表明, 目前已经从柑橘属植物中分得 20 多种生物碱类成分。陈皮、枳实和枳壳中主要的生物碱为苯乙胺类生物碱(表 4), 其中辛弗林和 N-甲基酪胺具有提高新陈代谢、增加热量消耗、提高

能量水平、消耗脂肪、减肥的功效, 是中药枳实中起重要作用的有效成分。研究表明, 随着枳实成熟度的升高, 辛弗林的量呈下降趋势。枳实提取物作为减肥商品被国外广泛开发, 主要以辛弗林的含量为评价指标, 替代麻黄碱发挥减肥作用。

表 4 陈皮、枳实和枳壳的生物碱类成分比较

Table 4 Comparison on alkaloids in *Citri Reticulatae Pericarpium*, *Aurantii Fructus Immaturus*, and *Aurantii Fructu*

编号	化学成分	陈皮	枳实	枳壳	参考文献
1	辛弗林(对羟福林, synephrine)	+	+	+	11,19,21,34-35
2	N-甲基酪胺(N-methyl tyramine)	+	+	+	13,19,34-35
3	乙酰去甲辛弗林(乙酰真蛸胺, N-acetylloctopamine)	-	+	-	19,34
4	γ-氨基丁酸(γ-aminobutyric acid)	-	+	-	34
5	去甲肾上腺素(norepinephrine)	-	+	-	19
6	喹诺林(qinoline)	-	+	-	19
7	那可汀(narcotine)	-	+	-	19
8	大麦芽碱(hordenine)	-	-	+	35
9	酪胺(tyramine)	-	-	+	35

2.5 柠檬苦素类

柠檬苦素类化合物是一类四环三萜类物质, 来自于植物的次生代谢产物, 其稳定性和活性受温度和 pH 值的影响, 与光或者空气的接触时间会对柠檬苦素产生影响。其中中性柠檬苦素苷元水溶性差并且是引起苦味的主要原因。陈皮、枳实和枳壳中都含有柠檬苦素(limonin)、诺米林(nominlin)和黄柏酮(obacunone)^[13,16,30], 除此之外, 文献报道枳实、枳壳中的柠檬苦素类化合物还有诺米林酸(nomilinic acid)^[21]。

3 传统药理作用

陈皮、枳实、枳壳化学成分类型多样, 包括黄酮类、挥发油、香豆素类、生物碱类和柠檬苦素类等成分, 具有理气、保肝、镇咳、抗氧化、抗肿瘤、抗炎、抗菌等生物活性, 还对呼吸系统、心血管系统具有多种生物活性, 在临床上的应用已有悠久的历史。

3.1 对胃肠道的作用

陈皮、枳实和枳壳皆有理气作用, 赵祎珊等^[36]研究表明, 陈皮的水煎液、总黄酮部分和挥发油对兔离体肠肌的正常运动皆具有明显的抑制作用, 表现为紧张性降低。根据文献报道^[37], 以健康小鼠为实验对象, 检测给药前后胃内残留率、小肠推进率的变化, 结果表明陈皮具有明显的促进胃排空作用。李庆耀等^[38]研究表明陈皮的醋酸乙酯提取物发挥

促进胃肠动力作用的物质基础为多甲氧基黄酮类成分。辛弗林可显著抑制 BaCl₂、5-羟色胺(5-HT)、肾上腺素、多巴胺引起的小肠收缩^[39]。据文献报道^[40], 枳实中的橙皮苷、新橙皮苷、柚皮苷等黄酮类成分具有胃排空和小肠推进作用, 其中橙皮苷的作用机制可能与其增加胃动素的分泌有关。橙皮苷和新橙皮苷等可改善大鼠(吲哚美辛诱导)的胃溃疡症状, 主要通过胃环氧合酶-2(COX-2)和胃 DNA 碎片的表达实现的。研究报道^[41], 枳壳挥发油具有促进胃排空和增加肠蠕动的作用, 能减少胃酸, 抑制大鼠幽门结扎性溃疡的形成。

3.2 对呼吸系统的作用

研究表明^[13], 陈皮的挥发油能松弛气管平滑肌, 对豚鼠的药物性哮喘具有很好的保护作用。辛弗林对乙酰胆碱(Ach)诱导的收缩豚鼠离体气管具有明显的解痉效果, 并且能延长组胺诱导的实验性哮喘的潜伏期, 以及舒张豚鼠的支气管平滑肌, 临幊上用来治疗支气管哮喘。陈皮中的葛缕酮对豚鼠的离体气管具有直接松弛作用。

罗欢等^[42]对陈皮脂溶性提取物多种药效作用的谱效关系进行研究, 通过建立陈皮的 SFE-CO₂ 萃取物的 GC 指纹图谱, 采用酚红排泌法、二甲苯致耳廓肿胀法、胃半固体糊排空法, 考察陈皮 SFE-CO₂ 萃取物的化痰、抗炎、助消化作用。结果表明陈皮脂溶性成分中有 10 个色谱峰与化痰作用显著相关,

其中右旋柠檬烯、 α -吡喃酮和芳酮与化痰药效呈显著相关；14个色谱峰与抗炎作用显著相关，其中长叶松萜烯、 β -荜澄茄烯和月桂醇与抗炎药效呈显著相关；2个色谱峰与胃排空作用显著正相关，分别为 β -水芹烯和香茅醛。萃取物中含量最高的右旋柠檬烯与化痰作用的关联度最大，与文献报道柠檬烯祛痰平喘作用相一致， β -荜澄茄烯和香茅醛是与抗炎、胃排空作用关联度最大的成分。

3.3 保肝作用

文献报道橙皮苷对大鼠酒精性脂肪肝具有一定的防治作用^[41]，其机制可能是抗脂质过氧化、降低血清肿瘤坏死因子- α （TNF- α ）水平和抑制肝组织中COX-2的表达。研究表明，橙皮苷还具有抗大鼠肝纤维化的作用。柚皮苷可显著减轻硫酸镍对大鼠造成的肝损伤，高剂量（80 mg/g）的柚皮苷对肝脏的保护作用尤为明显。柚皮素为柚皮苷的苷元，其可显著降低肝细胞核中DNA单链断裂氧化损伤水平，具有显著的保肝作用^[43]。

3.4 镇痛作用

文献报道柚皮苷具有显著的抗炎镇痛作用，可以显著减少小鼠腹腔注射乙酸引起的急性疼痛的扭体次数，减轻二甲苯引起的小鼠耳肿胀，减少腹腔渗出液^[44]。

此外，陈皮、枳实、枳壳还具有抗肿瘤、抗炎杀菌、免疫调节、抗休克等作用^[13,19,41]。通过文献检索和分析，发现枳实、枳壳的功效无太大区别，不同的是枳实为破气药，而枳壳作用相对较缓，推测可能的原因为化学成分含量不同，有研究表明辛弗林随着酸橙果实的成熟含量逐渐下降。

4 陈皮、枳实、枳壳质量标志物预测

刘昌孝院士首次提出中药质量标志物的概念^[45]，中药质量标志物是存在于中药材和中药产品中固有的或加工过程中形成的、与中药的功能属性密切相关的化学物质，是反映中药质量和药效的存在。通过中药质量标志物的研究，可提升药材的质量标准水平，推进“中药资源-质量-质量标志物”，促进中药产业的健康发展。通过以上文献总结，基于中药质量标志物的核心概念，对陈皮、枳实、枳壳的质量标志物进行预测，有利于后期建立质量标准。

4.1 基于原植物亲缘学及化学成分生源途径的相关性的质量标志物预测

中药陈皮、枳实和枳壳来源于芸香科柑橘属植物，柑橘广泛的栽培于热带、亚热带和亚热带与温

带的交界处，我国是柑橘植物的主要起源地和多样性中心之一。柑橘属 *Citrus* L. 属于芸香科（Rutaceae）柑橘亚科（Aurantioideae）植物，有研究表明，柑橘属植物中的4个基本类型枸橼 *C. medica* L.、柚 *C. grandis* (L.) Osbeck、宽皮柑橘 *C. reticulata* Blanco 和大翼橙 *C. kerrii* Tanaka 均为单系起源，cpDNA 表明甜橙 *C. sinensis*、酸橙 *C. aurantium* 和葡萄柚 *C. paradise* Macf. 的母本是柚，AFLP 聚类分析显示宽皮柑橘是甜橙和酸橙的一个亲本。ITS 数据表明甜橙和酸橙是由柚和宽皮柑橘杂交而来。

文献报道陈皮、枳实和枳壳含有多种化学成分，包括挥发油、黄酮、生物碱、柠檬苦素、香豆素以及多种微量元素等，其中黄酮和生物碱类为其主要药效成分。其中，黄酮类为柑橘属重要的化学标志物，黄酮类成分包括黄酮苷、多甲氧基黄酮、等不同类型。黄酮类化合物均由基本的多酚类化合物的生物合成途径形成，以苯丙氨酸-酪氨酸为起始物质经过不同酶的作用合成黄酮类化合物。研究表明，枸橼类、橙类和宽皮柑橘类的化学成分主要以橙皮苷为主，橙类（酸橙）的化学成分以柚皮苷和新橙皮苷为主，甜橙类化学成分以橙皮苷和芸香柚皮苷为主。橙皮苷、柚皮苷、新橙皮苷和芸香柚皮苷为二氢黄酮苷类，川陈皮素和橘皮素属于黄酮类，由于此类化学成分含有多个甲氧基，故称为多甲氧基黄酮，是柑橘属多种中药的典型化合物，可作为质量标志物。生物碱类成分辛弗林是柑橘属重要的活性成分，Wheaton 等^[46]首次从柑橘属植物的叶及果皮中分离得到辛弗林，并推测辛弗林在植物体内生物合成途径：酪胺 \rightarrow N-甲基酪胺 \rightarrow 辛弗林。辛弗林在柑橘的果皮及可食部分均有分布，研究发现果实越趋于成熟，辛弗林的含量越低，因此，辛弗林可为柑橘属中药（陈皮、枳实、枳壳）的质量标志物。

4.2 基于药效学相关性的质量标志物预测

马丽^[47]对枳实与枳壳对燥结便秘小鼠进行谱效学评价，通过灰色关联度分析，枳实药效作用相关的可能物质为柚皮苷、芸香柚皮苷、新橙皮苷、柠檬苦素，枳壳药效作用相关的可能物质为橙皮苷、新橙皮苷、柚皮苷、芸香柚皮苷、辛弗林、柠檬苦素。以上化学成分可考虑作为枳实、枳壳的质量标志物。官福兰^[48]研究表明辛弗林对动物离体小肠具有抑制效应，随着剂量增大而增强，辛弗林主要通

过介导 5-HT、Adr 受体对平滑肌产生抑制作用。且辛弗林具有促进整体小鼠胃肠运动的作用，主要通过影响肾上腺素能系统实现的。陈皮、枳壳水煎剂对兔离体十二指肠平滑肌呈抑制作用，对小肠的抑制作用正是陈皮、枳壳作为理气药临床用于治疗气滞和气逆的药理学基础。因此，辛弗林可作为陈皮、枳实、枳壳的质量标志物。

4.3 基于药动学及体内过程相关性的质量标志物的预测

王喜军等^[49-50]研究枳术丸给药后血中移行成分，运用血清药物化学的方法研究证明橙皮苷、柚皮苷和新橙皮苷为主要入血成分，上述 3 个原型成分可能为枳术丸的体内直接作用物质。口服枳术丸后，在血浆中检测不到橙皮苷和柚皮苷等成分，说明该类成分不以原型存在，研究表明该类成分在肠内细菌作用下脱糖基化产生橙皮素和柚皮素被吸收进入肝脏，且苷元大部分与葡萄糖醛酸结合。利用葡萄糖醛酸酶使血浆中的苷元与葡萄糖醛酸游离，采用 HPLC，测定血浆中柚皮素及橙皮素的含量，结果表明 2 种化合物的行为基本一致，生物利用度均较高。根据以上分析可将橙皮苷、柚皮苷和新橙皮苷作为枳壳的质量标志物。

马雪琴等^[51]研究枳实总黄酮提取物中柚皮苷和新橙皮苷的大鼠药动力学，将 SD 大鼠随机分为 4 组，大鼠分别 ig 给予含相同剂量枳实总黄酮提取物、柚皮苷、新橙皮苷、柚皮苷-新橙皮苷，利用葡萄糖醛酸酶对血样进行预处理，采用 LC-MS/MS 法测定血浆中总苷元柚皮素及橙皮素，间接比较 4 组中柚皮苷和新橙皮苷的药动学。结果表明，枳实总黄酮提取物组中柚皮素和橙皮素的药-时曲线下面积 (AUC_{0-t})、峰浓度 (C_{max}) 显著性高于柚皮苷单体组、新橙皮苷单体组，与柚皮苷-新橙皮苷组的药动学参数无显著性差异；柚皮苷-新橙皮苷组中柚皮素和橙皮素的 AUC_{0-t} 、 C_{max} 较柚皮苷单体组、新橙皮苷单体组均有所增加，但增加程度低于枳实总黄酮提取物组。大鼠 ig 给药后，枳实总黄酮提取物中柚皮苷与新橙皮苷存在相互促进吸收的作用，而枳实总黄酮提取物中其他成分协同促进两者的吸收。因此，柚皮苷和新橙皮苷可作为枳实的质量标志物。

4.4 基于传统药性相关性的质量标志物的预测

陈皮、枳实、枳壳味均为苦、辛，“苦”味的基本功效为能泄、能燥、能坚，通常认为还具有能温、能发、能下等功效，归纳总结《中国药典》2015 年

版苦味药与归经的关系，可以看出苦味药主要归肝、肺、胃经，其化学成分大多包括生物碱、挥发油、苷类、醌类、黄酮类及苦味素等。“辛”味的基本功效为能散、能行，主要归肝、脾、肺、胃经，主要含挥发油、苷类、生物碱 3 类化学成分。本课题组采用分子对接技术，以苦味受体 (TAS2R10) 和嗅觉受体 (OR7D4) 为研究对象，利用同源模建的方法，对辛、苦味药材陈皮、枳实、枳壳各类型代表化合物进行分子对接，结果表明黄酮类成分橙皮苷、柚皮苷、新橙皮苷与苦味受体对接得分较高，推测其可能为苦味物质基础，生物碱类成分辛弗林与嗅觉受体对接得分较高，推测其可能为辛味物质基础。因此，橙皮苷、柚皮苷、新橙皮苷、辛弗林可作为陈皮、枳实、枳壳的质量标志物。

4.5 基于传统功效的相关性质量标志物的预测

《中国药典》2015 年版^[1]记载，陈皮理气健脾、燥湿化痰；枳实破气消积、化痰散痞；枳壳理气宽中、行气消胀。陈皮主要理肺、脾之气，理气健脾作用较强；枳实理气作用较烈，长于破气消积；枳壳作用较缓，长于宽中、行滞、消胀。此外 3 者还具有化痰的功效。现代药理学研究表明，黄酮类化合物如橙皮苷、新橙皮苷、柚皮苷可促进胃肠动力，有明显的促进胃排空、胃肠蠕动作用，与传统功效“理气宽中”“消积”相一致；生物碱类成分辛弗林可松弛支气管平滑肌等，与传统功效“燥湿化痰”相一致。以上成分可作为陈皮、枳实、枳壳的质量标志物。

5 结语与展望

通过对陈皮、枳实、枳壳 3 药药效、药性、药理作用及化学成分的特异性、生源途径、成分的含量等的分析，对陈皮、枳实、枳壳的质量标志物进行预测，橙皮苷、川陈皮素、辛弗林可考虑作为陈皮的质量标志物；新橙皮苷、柚皮苷、芸香柚皮苷、辛弗林可考虑作为枳实、枳壳的质量标志物。虽然 3 种中药均含有橙皮苷，但陈皮中橙皮苷的含量远高于枳实、枳壳。枳实、枳壳均含有柚皮苷和新橙皮苷，且根据大量文献研究发现枳实中柚皮苷和新橙皮苷的含量为枳壳的 1.5~3 倍。研究表明，辛弗林的含量随着酸橙果实成熟度的增加而有下降的趋势。因此，以上质量标志物的预测既可以反映同类药材的共同点，又可以区分不同药材之间的差异性。

专属性、特有性是中药质量标志物确定的重要条件，广泛分布的成分难以反映中药材中的特有性，

作为质量控制指标依据不足。中药化学成分多为植物的次生代谢产物，次生代谢产物是植物在长期的进化中对环境的适应结果，其在植物中的生成和分布通常有种属、器官组织和生长发育期的特异性。这些在植物体内含量不等的次生代谢物都有自己独特的合成途径。因此，在进行质量标志物的预测分析时，特有性既要反映同一类药材（如陈皮、枳实、枳壳）区别于其他类药材的共性成分，又要反映同类不同中药材之间的差异。成分的特有性分析应基于化学成分的生源途径，从属（类）、种及种内差异以及不同入药部位、采收时期等进行细化的针对性分析。本文通过对柑橘属常用中药陈皮、枳实、枳壳等质量标志物的预测分析，为其质量标志物的确定提供了思路和方法，有益于建立科学、合理的质量评价方法，促进中药产业的健康发展。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [2] 许茹. 柑橘属几种常见理气药的本草学考究 [D]. 福州: 福建农林大学, 2013.
- [3] 清·孙星衍, 孙冯冀辑. 神农本草经 (排印本) [M]. 北京: 商务印书馆, 1984.
- [4] 陶弘景. 名医别录 (尚志钧辑校) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1986.
- [5] 甄权. 药性论 [M]. 合肥: 安徽科学技术出版社, 2006.
- [6] 刘翰, 马志, 著, 尚志钧, 编辑. 开宝本草 [M]. 合肥: 安徽科学技术出版社, 1998.
- [7] 明·李时珍. 本草纲目 (校点本) [M]. 下册. 北京: 人民卫生出版社, 1982.
- [8] 明·贾久茹, 张瑞贤, 校注. 药品化义 [M]. 北京: 学苑出版社, 2011.
- [9] 汪昂著, 陈赞育, 编校. 本草备要 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1998.
- [10] 清·姚澜. 本草分经 [M]. 上海: 千顷堂书局, 1925.
- [11] 石力夫, 梁华清. 黄皮橘果皮化学成分的分离和鉴定 [J]. 第二军医大学学报, 1993, 14(3): 249-251.
- [12] 武井. 应用毛细管电泳分析陈皮中黄酮类糖甙与陈皮配伍的汉方方剂汇 [J]. 国外医学: 中医中药分册, 1999, 21(5): 54-55.
- [13] 杨洁, 陈皮化学成分的研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2013.
- [14] Li S M, Lo C Y, Ho C T. Hydroxylated polymethoxyflavones and methylated flavonoids in sweet orange (*Citrus sinensis*) peel [J]. *J Agric Food Chem*, 2006, 54(12): 4176-4185.
- [15] Chen J, Montanari A M, Widmer W W. Two new polymethoxylated flavones, a class of compounds with potential anticancer activity, isolated from cold pressed dancy tangerine peel oil solids [J]. *J Agric Food Chem*, 1997, 45(2): 364-368.
- [16] 张永勇, 倪丽, 范春林, 等. 枳实中一个新的酚苷成分 [J]. 中草药, 2006, 37(9): 1295-1297.
- [17] 冯峰, 王晓宁, 阎翠敏. 枳实的化学成分研究 [J]. 亚太传统医药, 2012, 8(10): 22-24.
- [18] 张鸥, 王海峰, 张晓丽, 等. 枳实化学成分的分离与鉴定 [J]. 沈阳药科大学学报, 2015, 32(1): 22-25.
- [19] 张霄潇, 李正勇, 马玉玲, 等. 中药枳实的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(2): 185-190.
- [20] Liu W Y, Zhou C, Yan C M, et al. Characterization and simultaneous quantification of multiple constituents in *Aurantii Fructus Immaturus* extracts by HPLC-DAD-ESI-MS/MS [J]. *Chin J Nat Med*, 2012, 10(6): 456-463.
- [21] 于国华, 杨洪军, 李俊芳, 等. 基于 UHPLC-LTQ-Orbitrap-MS/MS 技术分析枳实中的化学成分 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(18): 3371-3378.
- [22] 杨武亮, 陈海芳, 于宝金, 等. 枳壳活性化学成分研究 [J]. 中药材, 2008, 31(12): 1812-1815.
- [23] 周大勇, 徐青, 薛兴亚, 等. 高效液相色谱-电喷雾质谱法测定枳壳中黄酮苷类化合物 [J]. 分析化学研究报告, 2006, 34(特刊): 31-35.
- [24] 徐英, 董静, 王弘, 等. 使用 ESI-IT-TOF 高分辨率质谱及在线柱后衍生技术枳壳药材指纹图谱中二氢黄酮类成分的鉴定 [A] // 第九届全国中药和天然药物学术研讨会大会报告及论文集 [C]. 武汉: 中国药学杂志编辑部, 2007.
- [25] Chen H F, Zhang W G, Yuan J B, et al. Simultaneous quantification of polymethoxylated flavones and coumarins in *Fructus aurantii* and *Fructus Aurantii Immaturus* using HPLC-ESI-MS/MS [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2012, 59: 90-95.
- [26] Lin Z T, Wang H, Xu Y, et al. Identification of antioxidants in *Fructus aurantii* and its quality evaluation using a nem online combination of analytical techniques [J]. *Food Chem*, 2012, 134(2): 1181-1191.
- [27] 罗小泉, 杨武亮, 周志明, 等. 中药枳壳药材的研究概况 [J]. 江西中医学院学报, 2006, 18(2): 45-47.
- [28] 季忆, 陈建真, 陈建明. 枳壳黄酮类成分的研究进展 [J]. 中国中医药信息杂志, 2010, 17(11): 105-107.
- [29] 杨武亮, 陈海芳, 余宝金, 等. 枳壳活性化学成分研究 [J]. 中药材, 2008, 31(12): 1812-1815.
- [30] 邓可众, 丁邑强, 周斌, 等. 枳壳化学成分的分离与鉴定 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(14): 36-38.
- [31] 王坚, 王刚. 源于重庆产大红袍红橘的陈皮挥发油成分研究 [J]. 中国药房, 2010, 39(23): 2317-2320.

- [32] 刘元艳, 王淳, 宋志前, 等. 重庆产酸橙与甜橙枳实挥发油成分的对比分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(11): 45-48.
- [33] 顿文亮. 江西枳壳挥发油成分的气相色谱-质谱法分析 [J]. 时珍国医国药, 2005, 16(10): 988-989.
- [34] 彭国平, 牛贺明, 徐丽华. 枳实活性成分的研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2001, 17(2): 91-92.
- [35] Haller C A, Benowitz N L, Lii J P. Hemodynamic effects of ephedra-free weight-loss supplements in humans [J]. *Amer J Med*, 2005, 118(9): 998-1003.
- [36] 赵祎姗, 黄伟, 王晓宇, 等. 陈皮和青皮对兔离体肠肌运动的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(7): 1451-1452.
- [37] 王贺玲, 李岩, 白苗, 等. 理气中药对鼠胃肠动力的影响 [J]. 世界华人消化杂志, 2004, 12(5): 1136-1138.
- [38] 李庆耀, 梁生林, 褚洪标, 等. 陈皮促胃肠动力有效部位的筛选研究 [J]. 中成药, 2012, 34(5): 941-943.
- [39] 官福兰, 王汝俊, 王建华. 枳壳及辛弗林对兔离体小肠运动的影响 [J]. 中药药理与临床, 2002, 18(2): 9-11.
- [40] Chen K H, Weng M S, Lin J K. Tangeretin suppresses JNK, IL-1 β -induced cyclooxygenase (COX)-2 expression through inhibition of p38 MAPK and AKT activation in human lung carcinoma cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2007, 73(2): 215-227.
- [41] 舒尊鹏, 胡书法, 翟亚东, 等. 中药枳壳化学成分及药理作用研究 [J]. 科技创新与应用, 2012(17): 8-9.
- [42] 罗欢, 卞海, 韩燕全, 等. 陈皮提取物多种药效作用的谱效关系研究 [J]. 山西中医学院学报, 2016, 17(5): 22-25.
- [43] 冯颖倩, 左学兰, 李瑞芳, 等. 柚皮素对阿霉素损伤的正常血细胞的保护作用 [J]. 中国实验血液学杂志, 2008, 16(4): 790-793.
- [44] 谢仁峰, 文双娥, 李洋, 等. 柚皮苷抗炎镇痛作用的实验研究 [J]. 湖南师范大学学报, 2011, 8(4): 5-9.
- [45] 刘昌孝, 陈士林, 肖小河, 等. 中药质量标志物 (Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1443-1457.
- [46] Wheaton T A, Stewart I. The distribution of tyramine, N-methyltyramine, hordenine, octopamine and synephrine in higher plants [J]. *Lloydia*, 1970, 33(2): 244-254.
- [47] 马丽. 枳实与枳壳对燥结便秘小鼠的谱效学评价 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2015.
- [48] 官福兰. 陈皮、枳壳对胃肠运动作用规律和分子机理的研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2002.
- [49] 王喜军, 陈曦, 曹洪欣, 等. 口服枳术丸后人体内橙皮苷、柚皮苷的药代动力学研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13(8): 18-20.
- [50] 王喜军, 陈曦, 杨舸, 等. 枳术丸口服给药后血中移行成分分析及其定量研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2007, 9(2): 54-56.
- [51] 马雪琴, 李辰, 袁林华, 等. 枳实总黄酮提取物中柚皮苷和新橙皮苷的大鼠药代动力学 [J]. 中国药科大学学报, 2013, 44(2): 161-166.