

桃仁凝血因子 Xa 抑制活性部位分析

张艳玲^{1,2}, 程守前^{1,3}, 李友宾^{4*}

(1. 南京中医药大学 药学院, 南京 210046; 2. 江苏省中医药研究院, 南京 210028;
3. 江苏省农业种质资源保护与利用平台, 南京 210014; 4. 海南医学院 药学院, 海口 571101)

[摘要] 目的: 研究中药桃仁的化学成分及其对凝血因子 Xa (FXa) 的抑制活性。方法: 采用生色底物法和连续速率法进行 FXa 抑制活性测定, 利用多种柱色谱技术对活性部位进行分离纯化, 并通过波谱分析方法鉴定各化合物的结构。结果: 桃仁乙酸乙酯萃取部位对 FXa 的抑制率高达 60.27%, 为抑制 FXa 的活性部位; 从活性部位中分离鉴定出 10 个化合物, 分别鉴定为 9-十八碳烯酸-2', 3'-二羟基丙酯(1), 胡萝卜苷(2), 扁桃酰胺(3), 苯甲酸(4), 2-羟基-9-十八碳烯酸(5), 正十七烷酸(6), 9-十八碳烯酸甲酯(7), 对羟基苯甲酸(8), 棕榈酸(9), 苦杏仁苷(10)。结论: 桃仁乙酸乙酯萃取部位为抑制 FXa 的活性部位, 从活性部位中分离得到的化合物 1 和 3 首次从该科植物中分离得到, 化合物 5~8 首次从该植物中分离得到。

[关键词] 桃仁; 凝血因子 Xa; 抑制活性部位

[中图分类号] R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)10-0043-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015100043

Coagulation Factor Xa Inhibition Activities of Semen Persicae ZHANG Yan-ling^{1,2}, CHENG Shou-qian^{1,3}, LI You-bin^{4*}
(1. College of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China; 2. Department of Phytochemistry, Jiangsu Provincial Institute of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China; 3. Jiangsu Provincial Platform for Conservation and Utilization of Agricultural Germplasm, Nanjing 210014, China; 4. School of Pharmacy, Hainan Medical University, Haikou 571101, China)

[Abstract] **Objective:** To study the chemical constituents and coagulation Factor Xa (FXa) inhibition activities of Semen Persicae. **Method:** Chromogenic-substrates and continuous rate methods were used to assess the FXa inhibition activities. Various chromatographic techniques were used to isolate and purify the major active compounds, and their structures were identified by spectral analysis. **Result:** The ethyl acetate part possessed inhibition of 60.27% to FXa, and ten compounds were isolated and identified as 9-octadecenoic acid-2, 3-dihydroxypropyl ester (1), daucosterol (2), 2-hydroxy-2-phenylacetamide (3), benzoic acid (4), 2-hydroxy-9-octadecenoic acid (5), n-heptadecanoic acid (6), methyl elaidate (7), p-hydroxybenzoic acid (8), palmitic acid (9) and amygdalin (10). **Conclusion:** The ethyl acetate part was the major FXa inhibition active site. Compounds 1 and 3 were isolated from the family of Rosaceae for the first time, and compounds 5-8 were first reported in this plant.

[Key words] Semen Persicae; FXa; inhibition activity part

血栓性疾病严重危害人类的健康, 血栓形成后阻塞局部血液或者脱落成栓子堵塞下游血流, 造成器官组织缺血、坏死^[1]。抗凝药物广泛用于血栓性疾病的预防和治疗。传统的抗凝药物如普通肝素、低分子量肝素、华法林等均存在一定的局限性, 治疗窗窄, 起效缓慢, 容易引起出血等, 已逐步被以单一

凝血因子为靶点的新型抗凝药物所取代。凝血因子 Xa (FXa), 是一种维生素 K 依赖的丝氨酸蛋白酶, 处于凝血级联内源性和外源性途径交汇的中心位置, 且位于凝血酶的上游, 可以抑制新的凝血酶产生, 但不影响已存在的凝血酶, 不会引发出血症状^[2]; FXa 具有相对缓慢激活的动力学特征, 治疗和

[收稿日期] 20140916(025)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81460591); 江苏省六大人才高峰项目(2012-YY-011)

[第一作者] 张艳玲, 在读硕士, 从事中药资源化学研究, Tel:18252071601, E-mail:546005957@qq.com

[通讯作者] *李友宾, 研究员, 从事中药学研究, Tel:0898-66895337 E-mail:liyoubinli@sohu.com

出血平衡易于掌握,FXa 是公认的抗凝治疗理想靶标^[3],FXa 抑制剂也成为抗凝药物研究热点。

桃仁具有活血化瘀,润肠通便,止咳平喘的功效,临床上主要用于治疗经闭痛经、热病蓄血、瘀血肿痛、血燥便秘、咳嗽气喘等^[4]。沈舒等^[5]采用生色底物法对桃仁甲醇提取物的 FXa 抑制活性进行了研究,结果显示桃仁甲醇提取物能直接抑制 FXa,抑制率高达 63.6%。为进一步研究桃仁中的 FXa 抑制成分,本课题对桃仁进行了化学成分研究,试图从桃仁中分离得到天然 FXa 直接抑制单体,为开发小分子 FXa 抑制剂提供先导化合物。

1 材料

1.1 仪器 NANODROP 1000 型分光光度计 (Thermo, US), AL 204-S 型 1/万电子天平 (Mettler 公司)。

1.2 试剂 Purified FXa (批号 090825C-PK:1) 及其生色底物 Biophen CS-11(22) (批号 93803-1-PK:3) 购自 Hyphen BioMed, Sephadex LH-20 填料 (Pharmacia Biotech 公司),薄层色谱及柱色谱硅胶 (青岛海洋化工厂),硅胶 GF₂₅₄ 薄层预制板 (烟台化学工业研究所)。石油醚、乙酸乙酯、三氯甲烷、正丁醇、甲醇、二甲基亚砜 (DMSO) 及其他试剂均为分析纯。阳性药物利伐沙班 (Bayer AG, 批号 BXFD8J1)。

桃仁饮片于 2013 年 6 月购于安徽省亳州市万珍中药饮片厂 (批号 20130508),经江苏省中医药研究院钱士辉研究员鉴定为蔷薇科植物桃 *Prunus persica* 的干燥种仁,凭证标本 (No. TR201302) 存放于江苏省中医药研究院中药资源化学教研室。

2 方法和结果

2.1 药材的提取和萃取 桃仁饮片 15 kg,用 4 倍量石油醚浸泡脱脂后,6 倍量 85% 乙醇回流提取 3 次,每次 3 h,合并提取液,减压浓缩至无醇味,分散在 2 L 水中,依次用石油醚、乙酸乙酯、正丁醇萃取,合并萃取液,浓缩得到石油醚部位浸膏 86.4 g,乙酸乙酯部位浸膏 213.9 g,正丁醇部位浸膏 247.7 g,水部位浸膏 533.6 g。

2.2 FXa 阳性药品的制备 取利伐沙班药片 1 片于研钵中研磨均匀,取少量称重,以 DMSO 配制成质量浓度为 50 mg·L⁻¹ 的溶液。

2.3 FXa 抑制活性部位的分离纯化 乙酸乙酯部位浸膏 213.9 g,硅胶拌样后干法上硅胶柱色谱 (200~300 目,500 g),依次用三氯甲烷-甲醇 (100:0~3:1) 梯度洗脱,收集流份,共得到 8 个组分 (Fr. 1~8)。其中 Fr. 1, Fr. 2, Fr. 3, Fr. 7 经过反复硅胶、

Sephadex LH-20, MCI, ODS 反相等柱色谱和重结晶方法,从 Fr. 1 中分离得到化合物 **1** (36.7 mg), **6** (1.9 mg) 和 **7** (17.7 mg); Fr. 2 中分离得到化合物 **8** (61.2 mg), **3** (45.7 mg), **5** (88.6 mg); Fr. 4 中分离得到化合物 **4** (38.6 mg), **9** (16.1 mg); Fr. 7 中分离得到化合物 **2** (3.5 mg), **10** (8.3 mg)。

分别取桃仁 85% 乙醇提物,石油醚萃取物,乙酸乙酯萃取物,正丁醇萃取物和水部位浸膏少许,以二甲基亚砜 (DMSO) 为溶剂,配制成质量浓度为 15 g·L⁻¹ 的样品溶液,用来测定各部位对 FXa 的抑制率。

2.4 体外 FXa 抑制活性测定方法^[6] 反应体系包括磷酸盐缓冲液 (精密称取 0.1753 g NaCl, 加入 0.065 mol·L⁻¹ 的 Na₂HPO₄ 3 mL, 0.00167 mol·L⁻¹ 的 KH₂PO₄ 7 mL, 即得缓冲溶液, pH 8.34) 20 μL, FXa 溶液 (2.5 mg·L⁻¹) 20 μL, 样品溶液 (15 g·L⁻¹) 0.2 μL, 于 37 °C 温育 30 min 后加入底物溶液 Biophen CS-11(22) (2.5 g·L⁻¹) 20 μL, 开始反应。空白对照组以溶剂 DMSO 代替样品溶液,其他同样品组处理方法。反应开始后分别测量反应体系第 0.5~5 min 在 405 nm 处的吸光度 (A), 每 0.5 min 测 1 次。通过连续速率法,将所测得 A 对时间 (t) 做回归曲线,曲线的斜率代表了反应的平均速度,反映了酶的活性,与空白对照组的回归曲线斜率相比则可反映抑制剂对酶的抑制作用。空白对照组的回归曲线斜率为 V₀, 抑制剂组的回归曲线斜率为 V_i, 抑制剂的抑制率 (I):

$$I = (V_0 - V_i) / V_0 \times 100\%$$

以利伐沙班为阳性对照,反应终浓度 50 mg·L⁻¹,抑制率 99.16%。85% 乙醇提取物、石油醚部位、乙酸乙酯部位、正丁醇部位、水部位配制浓度均为 15 g·L⁻¹,反应终浓度均为 49.83 mg·L⁻¹,对 FXa 的 I 分别为 (63.6 ± 3.67)%, (56.16 ± 2.88)%, (60.27 ± 4.36)%, (30.27 ± 1.78)%, (13.70 ± 3.52)%。结果显示,桃仁乙醇提物对 FXa 有较强的抑制活性,其中乙酸乙酯萃取部位对 FXa 的抑制活性最强。因此,桃仁醇提物中的乙酸乙酯部位是桃仁抑制 FXa 的主要活性部位。

3 桃二乙酸乙酯部位化学成分的结构鉴定

化合物 **1** 白色粉末。¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 5.34 (2H, m, H-9, 10), 4.15 (1H, dd, J = 5.7, 18.0 Hz, H-1'a), 4.21 (1H, dd, J = 6.9, 16.5 Hz, H-1'b), 3.70 (1H, dd, J = 7.8, 15.0 Hz, H-3'b), 3.60 (1H, dd, J = 5.7, 17.1 Hz, H-3'a), 2.34 (2H, t, J = 7.5 Hz, H-2), 1.63 (2H, m,

H-3), 1.25 ~ 1.63 (4H, m, H-8, H-11), 1.25 (20H, m, H-5 ~ H-7, H-12 ~ H-17), 0.88 (3H, t, $J = 6.9$ Hz, C-18); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 174.3 (C-1), 34.2 (C-2), 24.9 (C-3), 29.1 (C-4), 29.2 (C-5), 29.6 (C-6), 29.6 (C-7), 27.2 (C-8), 129.7 (C-9), 130.0 (C-10), 27.2 (C-11), 29.7 (C-12), 29.5 (C-13), 29.3 (C-14), 29.1 (C-15), 31.9 (C-16), 22.7 (C-17), 14.1 (C-18), 65.2 (C-1'), 70.3 (C-2'), 63.3 (C-3')。与参考文献[7]对比基本一致,故鉴定化合物为9-十八碳烯酸-2', 3'-二羟基丙酯。

化合物 2 白色粉末。 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, 300 MHz) δ : 4.92 (1H, d, $J = 4.8$ Hz, H-1), 5.46 (1H, br s, H-6), 4.41 (1H, d, H-3), 0.63 (3H, s, H-18), 0.91 (3H, s, H-19), 0.84, 0.87, 0.96, 1.11, 3.88, 4.11, 4.24 处均为多重峰; $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, 75 MHz) δ : 37.5 (C-1), 30.1 (C-2), 78.2 (C-3), 9.9 (C-4), 140.9 (C-5), 121.8 (C-6), 32.1 (C-7), 32.0 (C-8), 50.4 (C-9), 36.9 (C-10), 19.3 (C-11), 29.5 (C-12), 42.4 (C-13), 56.8 (C-14), 324.4 (C-15), 39.2 (C-16), 56.3 (C-17), 11.8 (C-18), 18.9 (C-19), 36.3 (C-20), 19.1 (C-21), 34.2 (C-22), 23.3 (C-23), 46.0 (C-24), 28.4 (C-25), 21.2 (C-26), 19.8 (C-27), 26.4 (C-28), 12.0 (C-29), 102.4 (C-1'), 75.0 (C-2'), 78.1 (C-3'), 71.4 (C-4'), 78.2 (C-5'), 62.6 (C-6')。以上数据与文献[8]报道的胡萝卜苷数据一致,故确定化合物为胡萝卜苷。

化合物 3 细小颗粒晶体,相对分子量为 151, $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8.19 (1H, s, NH), 8.11 (1H, s, NH), 5.56 (1H, s, H-2), 7.85 (2H, d, $J = 4.5$ Hz, H-3', 5'), 7.21 (1H, m, H-4'), 7.30 (2H, m, H-2', 6'); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 176.4 (C-1), 75.0 (C-2), 142.5 (C-1'), 127.9 (C-2'), 128.6 (C-3'), 127.4 (C-4'), 参照文献[9]鉴定化合物为扁桃酰胺。

化合物 4 无色针晶, mp 113 ~ 115 $^{\circ}\text{C}$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8.13 (2 H, d, $J = 7.5$ Hz, H-3, 7), 7.62 (1 H, t, $J = 7.5$ Hz, H-5), 7.48 (2 H, t, $J = 7.5$ Hz, H-4, 6); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 171.9, 130.3 (C-2), 129.3 (C-3, 7), 128.5 (C-4, 6), 133.8 (C-5)。以上数据与文献[10]对比基本一致,故鉴定化合物为苯甲酸。

化合物 5 白色粉末,相对分子量为 298, $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_3$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 4.03 (1H,

dd, H-2), 1.27 ~ 1.31 (18H, br., H-3-7 ~ 12-15), 2.02 (2H, dd, H-8), 5.62 (1H, dt, $J = 6.0, 15.6$ Hz, H-9), 5.43 (1H, dd, $J = 6.9, 15.6$ Hz, H-10), 1.51 (2H, m, H-11), 1.62 (2H, m, H-16), 2.35 (2H, t, H-17), 0.88 (3H, t, $J = 6.9$ Hz, H-18); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 179.4 (C-1), 73.2 (C-2), 37.3 (C-3), 34.0 (C-4), 31.8 (C-5), 29.3 (C-6), 29.1 (C-7), 28.7 (C-8), 132.3 (C-9), 132.0 (C-10), 28.7 (C-11), 29.2 (C-12), 29.1 (C-13), 28.8 (C-14), 28.7 (C-15), 24.7 (C-16), 22.6 (C-17), 14.1 (C-18)。与参考文献[11]对比基本一致,故鉴定该化合物为2-羟基-9-十八碳烯酸。

化合物 6 白色粉末。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 0.88 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.26 (26H, br.), 1.63 (2H, m), 2.35 (2H, m)。与参考文献[12]对比数据基本一致,故鉴定化合物为正十七烷酸。

化合物 7 白色粉末。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 3.66 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 5.36 (1H, H-9), 1.26 (20H, br.), 1.62 ~ 2.02 (4H, br., H-11, 12), 2.30 (2H, t, $J = 7.5$ Hz, H-17), 0.88 (3H, t, $J = 6.9$ Hz, H-18); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 174.2 (C-1), 34.2 (C-2), 31.9 (C-3), 29.8 ~ 29.1 (C-4 ~ 7, 12 ~ 15), 27.2 (C-8), 130.0 (C-9), 129.7 (C-10), 27.2 (C-11), 25.0 (C-16), 22.7 (C-17), 14.1 (C-18)。以上数据与参考文献[13]对比基本一致,故鉴定化合物为9-十八碳烯酸甲酯。

化合物 8 白色粉末。 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ : 10.17 (1H, s, $-\text{OH}$), 6.82 (2H, d, $J = 7.92$ Hz, H-2, 6), 7.78 (2H, d, $J = 8.37$ Hz, H-3, 5); $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 75 MHz) δ : 121.3 (C-1), 131.4 (C-2, 6), 115.0 (C-3, 5), 161.5 (C-4), 167.1 (COOH)。以上数据与参考文献[14]对比基本一致,故鉴定化合物为对羟基苯甲酸。

化合物 9 白色粉末, mp 55 ~ 58 $^{\circ}\text{C}$ 。ESI-MS m/z 255 $[\text{M} - \text{H}]^-$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.34 (2H, t, $J = 7.5$ Hz, H-2), 1.62 (2H, m, H-3), 1.25 (24H, m, H-4 ~ 15), 0.88 (3H, t, $J = 6.6$ Hz, H-16)。以上数据与文献[15]报道基本一致,故鉴定化合物为棕榈酸。

化合物 10 白色粉末。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{CH}_3\text{OH}-d_4$) δ : 5.89 (1H, s, H-2), 7.62 (2H, m, H-4, 8), 7.46 (3H, m, H-5, 6, 7), 4.22 (1H, d,

$J = 11.4$ Hz, H-9), 4.56 (1H, d, $J = 7.5$ Hz, H-15); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{CH}_3\text{OH-}d_4$) δ : 119.7 (C-1), 69.2 (C-2), 135.1 (C-3), 130.1 (C-4, 8), 128.8 (C-5, 7), 130.9 (C-6), 103.0 (C-9), 74.8 (C-10), 77.9 (C-11), 71.7 (C-12), 77.9 (C-13), 70.0 (C-14), 104.0 (C-15), 75.3 (C-16), 77.8 (C-17), 71.5 (C-18), 77.7 (C-19), 62.8 (C-20)。以上数据与文献[16]报道的苦杏仁苷基本一致,故鉴定该化合物为苦杏仁苷。

以DMSO为溶剂,将从乙酸乙酯部位分离的得到的各单体化合物配制成质量浓度为 $15\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的溶液,根据2.4项下方法测定。以利伐沙班为阳性对照,反应终浓度 $50\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$,抑制率99.16%。结果9-十八碳烯酸-2',3'-二羟基丙酯、胡萝卜苷、扁桃酰胺、苯甲酸、2-羟基9-十八碳烯酸、正十七烷酸、9-十八碳烯酸甲酯、对羟基苯甲酸、棕榈酸、苦杏仁苷反应终浓度均为 $49.83\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$,对FXa的 I 分别为 $(18.67 \pm 1.68)\%$, $(7.52 \pm 3.31)\%$, $(26.31 \pm 3.07)\%$, $(7.89 \pm 4.50)\%$, $(11.74 \pm 3.91)\%$, $(37.90 \pm 2.82)\%$, $(4.77 \pm 2.60)\%$, $(27.36 \pm 2.73)\%$, $(23.20 \pm 4.21)\%$, $(12.49 \pm 3.99)\%$ 。结果显示,各单体化合物对FXa均有一定的抑制活性,但活性相对较弱。

4 讨论

对桃仁不同提取物抗血栓作用的实验研究^[17]发现,桃仁乙酸乙酯提取物有显著地抗血栓作用,能延长小鼠的凝血时间、缓解ADP诱导的小鼠肺栓塞所致的呼吸窘迫症状,能明显延长实验性大鼠血栓形成的时间。对桃仁脂肪类成分抗血栓研究^[18]发现,桃仁的石油醚萃取物及从中分离的到的棕榈酸、油酸能延长凝血酶时间,说明桃仁中的脂肪酸是主要的抗凝成分。此外,本课题组研究^[2]发现桃仁甲醇提取物能直接作用于FXa,控制新的凝血酶产生,而对已有凝血酶不产生影响,达到一定的抗凝血作用却不会引起大出血。因此进一步探讨桃仁中抑制FXa的成分和作用机制很有必要。本研究对桃仁的各萃取部位进行了FXa抑制活性测定,结果显示,桃仁乙酸乙酯萃取部位明显抑制FXa,进一步进行分离纯化得到各化合物单体,但分离得到的各单体化合物FXa抑制活性相对较弱,可能是由于桃仁多成分协同作用的结果,作用机制有待进一步深入研究。

[参考文献]

[1] 刘莅欣,胡桃红. 血栓性疾病抗栓治疗的研究进展

[J]. 中国临床医学, 2013, 41(5):15-17.

[2] Leadley R J. Coagulation factor Xa inhibition: biological background and rationale [J]. Curr Top Med Chem, 2001(1):151-159.

[3] Cabral K P, Ansell J. Oral direct factor Xa inhibitors for stroke prevention in atrial fibrillation [J]. Nat Rev Cardiol, 2012(9):385-391.

[4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京:中国医药科技出版社, 2010:260.

[5] 沈舒,王琼,李友宾,等. 18种活血化瘀中药对FXa抑制作用的研究[J]. 中医药信息, 2012, 29(1):20-22.

[6] 李洁璇,张晓雪,王银叶. 新型多肽bg11522体外对活化凝血因子X的抑制作用[J]. 中国新药杂志, 2008, 17(8):656-660.

[7] Atta-Ur-Rahman, Nighat Sultana, Durre Shahwar, et al. Two new fatty esters from *Rhazya stricta* roots (Apocynaceae) [J]. Nat Prod Res, 2008, 22(15):1350-1354.

[8] 张正付,边宝林,杨健,等. 茉莉根化学成分的研究[J]. 中国中药杂志, 2004, 29(3):49-51.

[9] 于德泉,杨俊山. 分析化学手册. 第七分册[M]. 2版. 北京:化学工业出版社, 1999:550.

[10] 张晓琦,叶文才,殷志琦,等. 青钱柳的化学成分研究[J]. 中国中药杂志, 2005, 30(10):791-792.

[11] 唐鑫,裴刚,周忠玉,等. 牛膝根化学成分研究[J]. 热带亚热带植物学报, 2013, 21(1):57-62.

[12] 甘秀海,周欣,赵超,等. 黑骨藤化学成分的研究[J]. 中草药, 2009, 40(5):6285-6296.

[13] Tran Thi Phuong Thao, Nguyen Vu Anh, Ho Ngoc Anh, et al. Study on chemical constituents of the vietnamese medicinal plant *Fissistigma petelotii* [J]. Z Naturforsch, 2009, 64(b):323-327.

[14] 邹海艳,屠鹏飞. 珍珠菜化学成分的研究[J]. 中草药, 2009, 40(5):704-708.

[15] 陈超,胡钰,孙家祥,等. 野核桃叶化学成分研究[J]. 中草药, 2011, 42(11):2177-2180.

[16] 张东明,李媛,庾石山. 小叶石楠中苷类化学成分的研究[J]. 天然产物研究与开发, 2004, 16(6):496-499.

[17] 汪宁,刘青云,彭代银,等. 桃仁不同提取物抗血栓作用的实验研究[J]. 中药材, 2001, 24(6):414-415.

[18] Yang N Y, Liu L, Tao W W, et al. Antithrombotic lipids from Semen Persicae [J]. Nat Prod Res; Formerly Nat Prod Lett, 2011, 25(17):1650-1656.

[责任编辑 顾雪竹]