

肉桂醛标准样品的研制

马玉翠¹, 吴翠¹, 王尉², 王淳¹, 杜宁², 王金¹, 吴晓毅¹, 巢志茂^{1*}

(1. 中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700;

2. 北京市理化分析测试中心, 北京 100094)

[摘要] 目的:依据 GB/T 15000.3-2008《标准样品工作导则(3)标准样品:定值的一般原则和统计方法》,在国家标准化管理委员会批准立项的基础上,研制肉桂醛国家标准样品。方法:以樟科植物肉桂的干燥树皮为原料,通过提取,NaHSO₃ 加成反应,制备高效液相色谱,纯化得到了肉桂醛样品,采用元素分析,UV,IR,MS 和 NMR 进行了结构鉴定。进行了薄层色谱的鉴别。建立了高效液相色谱紫外检测分析技术。样品分装成 200 瓶(每瓶 20 mg)样品后,进行了均匀性检验、稳定性检验和 8 家实验室的联合定值。结果:该样品均匀性良好,0~8℃条件下,24 个月内稳定性良好,定值结果为 98.41%,95% 置信区间的扩展不确定度为 0.06%,达到了国家标准样品的技术要求,通过了国家标准化管理委员会组织的验收。结论:成功地研制了肉桂醛国家标准样品,可用于肉桂醛含量测定、检测方法评定、相关产品的检测与质量控制。

[关键词] 肉桂醛; 标准样品; 均匀性; 稳定性; 定值; 不确定度

[中图分类号] R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)08-0067-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017080067

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170214.0847.020.html>

[网络出版时间] 2017-02-14 8:47

Development of Certified Reference Material of Cinnamaldehyde

MA Yu-cui¹, WU Cui¹, WANG Wei², WANG Chun¹, DU Ning², WANG Jin¹,

WU Xiao-yi¹, CHAO Zhi-mao^{1*}

(1. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;

2. Beijing Center for Physical and Chemical Analysis, Beijing 100094, China)

[Abstract] **Objective:** To develop a certified reference material (CRM) of cinnamaldehyde according to *The Directives for the Work of Reference Materials (3): Reference Material-General and Statistical Principles for Certification* (GB/T 15000.3-2008) based on the CRM project approved by Standardization Administration of the People's Republic of China (SAC). **Method:** Cinnamaldehyde was obtained by means of extraction, NaHSO₃ additive reaction, and preparative high performance liquid chromatography from the dried Cinnamomi Cortex. The structure of cinnamaldehyde was confirmed by element analysis, UV, IR, HRMS, NMR. Thin layer chromatography was carried out for the identification. The sample of cinnamaldehyde was divided into 200 bottles with 20 mg per bottle. The homogeneity test, stability test, and quantitative analysis were carried out by high performance liquid chromatography with an ultra violet detector. **Result:** The homogeneity of CRM of cinnamaldehyde was excellent, and the storage period for cinnamaldehyde was 24 months at 0-8℃. The certified purity value of the CRM of cinnamaldehyde was 98.41% with an expand uncertainty of 0.06%. This CRM corresponded with the technical requirement of a series of GB/T 15000.3 guides about the CRM and was checked

[收稿日期] 20161219(002)

[基金项目] 国家质量监督检验检疫总局行业科研专项(201210209);国家标准化管理委员会国家标准样品研制项目(S2012090)

[第一作者] 马玉翠,在读硕士,从事天然产物国家标准样品的研制,Tel: 15901296328,E-mail:872018483@qq.com

[通讯作者] *巢志茂,研究员,博士生导师,从事天然产物国家标准样品的研制,Tel: 13522705161,E-mail:chaozhimao@163.com

and accepted by SAC. **Conclusion:** The national CRM of cinnamaldehyde was developed for the first time. This CRM is intended for use in the method validation, testing, and quality control regarding cinnamaldehyde.

[**Key words**] cinnamaldehyde; certified reference material; homogeneity; stability; certification; uncertainty

肉桂为药食两用中药^[1]。用于阳痿宫冷,腰膝冷痛,肾虚作喘,虚阳上浮,眩晕目赤,心腹冷痛,虚寒吐泻,寒疝腹痛,痛经经闭^[2]。肉桂醛为黄色黏稠状液体,又名桂皮醛,在肉桂挥发油中的相对质量分数高达 87%^[3],为 GB 2076-2011 规定的允许使用的食品用香料,可用于制备肉类、调味品、口腔护理用品、口香糖、糖果^[4],广泛用于药物、香料、染料、化妆品、微生物污染控制方面^[5]和饲料行业^[6]。具有抗菌、抗病毒、抗肿瘤和抗突变等多种药理作用^[7],对多种革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌具有较强的抑菌效果^[6],有镇静和抗惊厥作用,能明显降低 KA 癫痫大鼠癫痫性发作^[8],对抗大鼠缺血性心脏病^[9],阻止糖尿病引起的高血压,在胰岛素缺乏的情况下具有较好的促胰岛素效果^[10],可通过 Nrf2 活化和上下靶蛋白的调控介导预防高糖条件下的内皮功能障碍^[11],抵抗黑色素瘤^[12],明显抑制 HepG2 细胞的增殖^[13]。市场上肉桂产品种类繁多,肉桂醛作为肉桂的主要化学成分,其含量的检测需要肉桂醛标准样品,对于肉桂相关活性研究和产品开发,肉桂醛也是重要的研究对象。

目前,国内市场上的肉桂醛对照品质量良莠不齐。高纯度的样品大多来源于国外市场,或是国外产品的分装,存在价格昂贵、供货周期长、特征值不明确的问题。为了满足市场需求,为国内相关机构和企业开展校准、分析评价、仲裁、产品质量控制、实验室认可、能力验证等工作提供准确、及时、可靠、可溯源的技术保障,打破国外公司的垄断局面,国家标准化管理委员会批准了肉桂醛国家标准样品的研制(批号 S2012090)。同时,作为液体标准样品的示范性研制,得到了质检总局的行业专项资助。笔者参照 ISO Guide 35:2006,按照 GB/T 15000.3 标准样品系列工作导则^[14],研制了肉桂醛的国家标准样品。

1 材料

FTIR-8400S 型傅立叶红外光谱仪(日本岛津公司),Avance II 400M 型核磁共振仪(德国 Bruker 公司),6320 Ion Trap ESI-MS 型质谱仪(美国 Agilent 公司),Elementar Vario EL cube 型元素分析仪和 100 型制备液相色谱仪(美国 Varian 公司),LC-

20AT 型高效液相色谱仪(CBS-20A 系统,LC-20AT 泵,CTO-10AS vp 柱温箱,SPD-M20A UV-vis 检测器,SIL-20A 自动进样器,DGU-20A5 脱气装置,Shimadzu LC 工作站,日本岛津公司)。迪马 Diamonsil-C₁₈(2) 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm),纯水装置(北京双峰众邦科技发展有限公司)。

乙腈、甲醇为色谱纯(德国 Merck 公司),薄层色谱硅胶 H(化学纯,青岛海洋化工有限公司),亚硫酸氢钠(分析纯,北京益利精细化学品有限公司),盐酸(分析纯,北京市化学试剂公司),乙醚、石油醚(分析纯,北京化工厂)。

肉桂购自北京市双桥燕京中药饮片厂,经该饮片厂主管药师刘影鉴定为樟科植物肉桂 *Cinnamomum cassia* 的干燥树皮,样本存放在本实验室。

2 方法与结果

2.1 肉桂醛的制备 取肉桂原料 3 kg,粉碎过 80 目筛,按照醛类物质的提取方法^[15-17],乙醚加热回流提取 3 次,回收乙醚。加入 15% 亚硫酸氢钠溶液反应后,以乙醚萃取,除去乙醚液。加入盐酸酸化,再以乙醚萃取出醛类物质。该醛类物质经硅胶柱色谱分离,制备 HPLC 纯化,减压干燥得到高纯度的肉桂醛样品。20 mg/瓶真空封装于棕色小瓶中,外包装以铝塑膜封口,共制备 200 瓶。

2.2 结构鉴定

2.2.1 元素分析 肉桂醛分子式 C₁₆H₁₄O₅,理论值为 C 81.78%, H 6.12%;测定值为 C 81.81%, H 6.11%,测定值与理论值一致。

2.2.2 UV 检测 UV(乙腈)λ_{max}分别为 206, 219, 283 nm。

2.2.3 IR 检测 肉桂醛样品经 IR 解析,红外光谱数据结果见表 1。

2.2.4 MS 检测 EI-MS, m/z 132 (M⁺, 44), 131 (M-H, 92), 103 (M-CHO, 63), 77 (C₆H₅, 56), 51 (43), 45 (100), 与文献[16]报道数据一致。

2.2.5 NMR 检测 ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 9.72 (1H, d, J = 7.6 Hz, H-1), 7.59 (2H, m, H-5, 9), 7.50 (1H, d, J = 16.0 Hz, H-3), 7.45 (3H, m, H-6, 7, 8), 6.73 (1H, dd, J = 16.0, 8.0 Hz, H-

表 1 肉桂醛的红外光谱数据

Table 1 IR data of cinnamaldehyde

吸收峰/cm ⁻¹	振动类型	峰强度	基团
3 061	芳氢伸缩振动	w	Ar-H
2 816, 2 743	CH 伸缩振动	w	C-H
1 676	CO 伸缩振动	vs	C = O
1 626	CC 骨架振动	s	C = C
972	CH 面外弯曲振动	s	= C-H
748, 689	芳氢弯曲振动	s	Ar-H

2); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz,) δ: 193.8 (C-1), 152.9 (C-3), 134.0 (C-4), 131.3 (C-2), 129.1 (C-6, 8), 128.6 (C-5, 9), 128.3 (C-7), 这些数据与文献[17]报道一致。结构式见图 1。

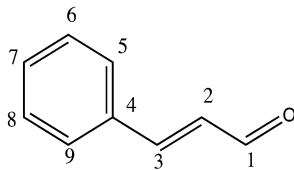


图 1 肉桂醛结构式

Fig. 1 Structure of cinnamaldehyde

2.3 色谱条件 采用迪马 Diamonsil-C₁₈(2) 色谱柱 (4.6 mm × 250 mm, 5 μm), 流动相乙腈-水 (35 : 65), 流速 1.0 mL · min⁻¹, 柱温 30 °C, 检测波长 283 nm, 进样量 10 μL。

2.4 样品溶液制备 精密称取肉桂醛样品 1 mg, 加乙腈溶解, 并定容至 10 mL 量瓶中, 经 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 得到 0.1 g · L⁻¹ 的样品溶液。

2.5 薄层鉴别 精密称取肉桂醛样品 10 mg, 加乙腈 0.5 mL 溶解, 摇匀, 制成含 20 g · L⁻¹ 的样品溶液。以定量毛细管吸取 20, 40, 60, 80, 100 μg 点于同一硅胶 G 薄层板上, 以石油醚-乙酸乙酯 (17 : 3), 正己烷-丙酮-甲酸 (8 : 2 : 0.1), 石油醚-正己烷-乙酸乙酯-甲酸 (4 : 6 : 3 : 0.2) 为展开剂, 分别展开, 取出, 晾干, 喷以 2, 4-二硝基苯肼硫酸甲醇溶液, 显色。样品溶液在薄层色谱板上, 仅显示唯一的黄色斑点, Rf 值分别为 0.42, 0.43, 0.50, 未见其他杂质的斑点, 说明该样品的纯度较高。

2.6 均匀性检验 按照 GB/T 15000.3 标准样品系列工作导则^[14] 第 7 章均匀性研究的要求进行。对分装后的 200 瓶样品, 确定抽样数目为 10 个, 按 3 种程序分别从每瓶样品中称取 3 份, 每份 1.0 mg, 样品加色谱乙腈溶解, 并定容至 5 mL 量瓶中, 进行 HPLC 分析。第一次抽样为 1, 3, 5, 7, 9, 2, 4, 6, 8, 10 号样品瓶; 第二次抽样分别为 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3,

2, 1 号样品瓶; 第三次抽样分别为 2, 4, 6, 8, 10, 1, 3, 5, 7, 9 号样品瓶。用峰面积归一化法求出纯度的平均值, 然后用方差分析进行纯度的均匀性检验。结果见表 2, 3。

表 2 肉桂醛标准样品纯度的均匀性检验

Table 2 Homogeneity test of CRM of cinnamaldehyde %

瓶号	第 1 份	第 2 份	第 3 份	总平均值
1	98.54	98.60	98.59	
2	98.52	98.60	98.55	
3	98.51	98.52	98.51	
4	98.56	98.60	98.56	
5	98.53	98.43	98.50	98.53
6	98.53	98.49	98.51	
7	98.50	98.60	98.54	
8	98.55	98.54	98.55	
9	98.54	98.54	98.52	
10	98.50	98.55	98.51	

表 3 肉桂醛标准样品均匀性研究的方差分析

Table 3 Variance analysis of homogeneity test of CRM of cinnamaldehyde

变差源	SS	f	MS
瓶间	0.019 52	9	0.002 169
瓶内	0.028 27	20	0.001 413
总和	0.047 79	29	

从表 3 可见, 以 v_1 (即组间) = 9 及 v_2 (即组内) = 20 查 F 界值表, 得 $F_{0.05}(9, 20) = 2.39$, 由于 $F = MS_{\text{间}}/MS_{\text{内}} = 1.535 < F_{0.05}(9, 20)$, 说明在 95% 置信区间, 该标准样品的均匀性良好。

瓶间方差:

$$s_A^2 = \frac{MS_{\text{间}} - MS_{\text{内}}}{n_0} = 0.000 252$$

瓶间标准偏差:

$$u_{\text{bb}} = s_{\text{bb}} = \sqrt{0.000 252} = 0.02\%$$

2.7 稳定性检验 标准样品的稳定性是用来描述标准样品的特征值随时间的变化。为了考察肉桂醛的稳定性, 取本标准样品模拟市售包装, 进行 0 ~ 8 °C 的条件下放置 24 个月的稳定性试验, 分别于 0, 1, 2, 3, 6, 9, 12, 18, 24 个月时随意抽取 3 个样品, 按照 2.3 项下色谱条件进样测定, 峰面积归一化法测出纯度, 结果见表 4。

从表 4 的数据看, 每次测得的平均值在测定时间内没有随着时间的变化而明显的升高或降低, 按照 GB/T 15000.3 标准样品系列工作导则^[14] 要求, 以

表 4 肉桂醛标准样品纯度的稳定性检验

Table 4 Stability test of CRM of cinnamaldehyde %

时间/月	纯度	平均值	标准偏差
0	98.48, 98.50, 98.49	98.49	0.01
1	98.44, 98.42, 98.51	98.46	0.05
2	98.67, 98.64, 98.73	98.51	0.05
3	98.47, 98.56, 98.50	98.48	0.04
6	98.47, 98.45, 98.53	98.47	0.08
9	98.48, 98.55, 98.39	98.50	0.04
12	98.49, 98.38, 98.49	98.45	0.06
18	98.49, 98.51, 98.43	98.48	0.04
24	98.49, 98.42, 98.34	98.42	0.08

注:性状均为黄色黏稠状液体。

直线模型作为经验模型,采用 t 检验和 F 检验对稳定性获得的数据进行分析。

t 检验:

$$\text{斜率: } b_1 = \frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})(Y_i - \bar{Y})}{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2} = \frac{-1.14}{550} = -0.0019\%$$

式中 $\bar{Y} = 98.47\%$, $\bar{X} = 8.33$ 。

截距: $b_0 = \bar{Y} - b_1\bar{X} = 98.49\%$

直线上的点的标准偏差:

$$s^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (Y_i - b_0 - b_1X_i)^2}{n-2} = \frac{0.00371}{7} = 0.00053$$

取其平方根 $s = 0.023022\%$, 与斜率相关的不确定度:

$$s(b_1) = \frac{s}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}} = \frac{0.023022}{\sqrt{550}} = 0.00098166\%$$

$n-2$ 和 $P=0.95$ (95% 置信水平) 的 t 因子等于 2.37。

$$|b_1| = 0.0019\% < t_{0.95, n-2} \times s(b_1) = 0.0023\%$$

故斜率是不显著的,说明该标准样品在 24 个月内未观测到不稳定性。

F 检验:肉桂醛标准样品稳定性检验数据 (0 ~ 24 个月) 经线性拟合,结论见表 5。

表 5 线性回归的方差分析

Table 5 Variance analysis of linear regression

差异来源	SS	f	MS	F	P
回归分析	0.002363	1	0.002363	4.55	0.07041
残差	0.003637	7	0.00052		
总计	0.006	8			

从表 5 数据看,在测定时间内 (24 个月) 直线回归方程的拟合度较好。经直线回归的方差分析得到 $F = 4.55$, 小于方差分析临界值 $F_{0.05}(1, 7) = 5.59$ 。所以可以确定该标准样品在 0 ~ 8 °C 的条件下,在 24 个月内是稳定的。

稳定性试验中稳定性的不确定度: $u_{\text{lis}} = s_b \times t = 0.000982\% \times 24 = 0.02\%$ 。

2.8 定值分析 按照 GB/T 15000.3 标准样品系列工作导则^[14]要求,采用多个实验室协作定值,选择获得国家或者部门认可、具备资质的 8 家实验室,对研制的肉桂醛标准样品进行定值。随机抽取 16 瓶样品,每个定值实验室送 2 瓶,按照 2.3 项下色谱条件,每瓶重复测定 3 次,应用峰面积归一化法进行定量,结果见表 6。

8 家实验室的数据显示,采用格拉布斯 (Grubb's) 检验法进行检验,除第 1 实验室的 98.52 为异常值 [$G_{0.99(6)}(1.969)$ 大于 $G_{0.99(6)}(1.944)$ 及 $G_{0.95(6)}(1.822)$] 予以剔除外,其他各实验室的数据均未发现异常值,呈正态分布,符合 GB/T 15000.3-2008 统计计算的要求。采用峰度法检验各家实验室数据的正态性,均没有检出异常值。用格拉布斯 (Grubb's) 法对每家实验室的平均值进行检验,将其看成一组测定值进行异常值检验,结果未发现异常值,因此将各家实验室的数据为无偏估计值,计算 8 家测定结果的平均值及标准偏差。

表 6 8 家实验室定值数据

Table 6 Eight laboratories certification data %

实验室编号	纯度	平均值	标准偏差	RSD
1	98.33, 98.30, 98.34, 98.31, 98.36, 98.52	98.36	0.05	0.06
2	98.35, 98.44, 98.53, 98.40, 98.58, 98.46	98.46	0.08	0.09
3	98.66, 98.53, 98.65, 98.32, 98.41, 98.50	98.51	0.13	0.14
4	98.46, 98.58, 98.62, 98.59, 98.58, 98.41	98.54	0.08	0.09
5	98.53, 98.46, 98.48, 98.54, 98.39, 98.46	98.48	0.05	0.06
6	98.23, 98.24, 98.29, 98.28, 99.33, 99.37	98.29	0.05	0.05
7	98.54, 98.60, 98.49, 98.56, 98.49, 98.36	98.51	0.08	0.08
8	98.19, 98.15, 98.14, 98.18, 98.19, 98.17	98.17	0.02	0.02

对表 6 的数据进行方差分析,结果见表 7。计算加权平均值作为肉桂醛标准样品的定值结果,总平均值为 $\bar{x} = 98.41\%$ 。

表 7 方差分析计算

Table 7 Analysis of variance

变差源	SS	f	MS
组间	0.721 7	7	0.103 1
组内	0.227 9	39	0.005 844
总和	0.949 6	46	

2.9 定值结果的不确定度评定 按照 GB/T 15000.3 标准样品系列工作导则^[14]要求,定值结果由标准值和不确定度组成。对表 7 的数据进行计算,计算肉桂醛标准样品的特性标准值, $s(\bar{x})$ (总平均值的标准偏差)为 0.14%, s_r (实验室内重复性标准偏差)为 0.08%, s_L (实验室间重复性标准偏差)为 0.13%, $u(\bar{x})$ (总平均值的不确定度)为 0.05%。

标准样品特性标准值的测量不确定度 u_{CRM} 由定值测定得到的标准值的不确定度 $u(\bar{x})$, 均匀性检验不确定度 u_{bb} 和稳定性检验的不确定度 u_{ls} 组成。前述,标准值定值测定结果引入的不确定度 $u(\bar{x}) = 0.05\%$, 均匀性检验引入的不确定度为瓶间标准偏差 $u_{bb} = 0.02\%$, 稳定性检验引入的不确定度 $u_{ls} = 0.02\%$ 。取包含因子 $k = 2$, 则该标准样品的扩展不确定度:

$$\begin{aligned}
 u_{CRM} &= k[u(\bar{x})^2 + u_{bb}^2 + u_{ls}^2]^{1/2} \\
 &= 2(0.05^2 + 0.02^2 + 0.02^2)^{1/2} \\
 &= 0.06\%
 \end{aligned}$$

这样,肉桂醛标准样品的纯度为 98.41%, 扩展不确定度为 0.06%。

3 讨论

本研究建立了肉桂醛样品的制备方法,按照标准样品工作导则^[14]的要求,对其进行了均匀性检验,24 个月的稳定性检验及定值分析,获得了纯度和扩展不确定度分别为 98.41% 和 0.06% 的标准样品,已通过国家标准化委员会组织的专家验收,达到了国家标准样品的技术要求。该标准样品可用于肉桂醛含量测定、检测方法评定、质量控制,研制的肉桂醛标准样品可对肉桂相关产品的检测和科学研究提供了技术支撑和量值溯源保证。为大量液体天然产物研制成国家标准样品制备起到了示范性效果,填补了国内外肉桂醛标准样品制备的空白。

[参考文献]

[1] 张广仁,王小光,纪峰. “药食两用类中药材”市场

分析及监管思考[J]. 上海食品药品监管情报研究, 2012(3):6-12.

[2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2015:136-137.

[3] 周峰,籍保平,李博,等. 肉桂油有效成分提取、纯化及鉴定研究[J]. 食品科学, 2006, 27(4):59-61.

[4] 孙宝国. 香料与香精[M]. 北京:中国石化出版社, 2000:28.

[5] 沈青山,周威,王淼焱,等. 肉桂醛诱导酿酒酵母 Persisters 细胞的形成[J]. 现代食品科技, 2016(7):1-10.

[6] 贾安峰,邹胜龙,石林,等. 肉桂醛的抑菌作用及其生物安全性[J]. 中国猪业, 2015, 10(12):58-63.

[7] 代立娟,韩有文,李绍民,等. 肉桂醛对 RSV 宿主细胞 Bcl-2 蛋白和 Bax 蛋白表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(6):1575-1577.

[8] 金玉玲,王国辉,王丽华. 肉桂醛对癫痫大鼠皮质小窝蛋白表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(16):4452-4454.

[9] SONG F, LI H, SUN J, et al. Protective effects of cinnamic acid and cinnamic aldehyde on isoproterenol-induced acute myocardial ischemia in rats [J]. J Ethnopharmacol, 2013, 150(1):125-130.

[10] El-Bassossy H M, Fahmy A, Badawy D. Cinnamaldehyde protects from the hypertension associated with diabetes [J]. Food Sci Technol Int, 2011, 49(11):3007-3012.

[11] FANG W, PU C H, ZHOU P, et al. Cinnamaldehyde prevents endothelial dysfunction induced by high glucose by activating nrf2[J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 36(1):315-324.

[12] 周凌,伍津津,鲁元刚,等. 肉桂醛对黑素瘤 A375 细胞侵袭能力的影响[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2014, 28(7):672-676.

[13] 王旭林,王萍,侯玉龙,等. 肉桂醛对肝癌 HepG₂ 细胞 p₂₁ 和 CDK₄ 蛋白的影响[J]. 实用肿瘤杂志, 2016, 31(4):344-348.

[14] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局,中国国家标准化管理委员会. GB/T 15000.3-2008 标准样品工作导则(3) 标准样品定值的一般原则和统计方法[S]. 北京:中国标准出版社, 2008.

[15] 王金,巢志茂,王秀娟,等. 羟基和甲基取代苯甲醛在亚硫酸氢钠-乙酸乙酯-水两相中分配系数的测定[J]. 中国药学杂志, 2011, 46(13):1034-1037.

[16] 孔垂华,徐效华. 有机物的分离和结构鉴定[M]. 北京:化学工业出版社, 2003:7.

[17] 肖胜利,王家龙,张秋燕,等. 肉桂挥发油包合工艺研究及其包合物的特征鉴别[J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(7):1297-1300.

[责任编辑 顾雪竹]