

HPLC 测定牛黄清胃丸中枳实所含 4 种黄酮类成分 及其药材基原分析

刘晶晶, 胡晓茹, 何轶, 戴忠*, 马双成*

(中国食品药品检定研究院, 北京 100050)

[摘要] 目的: 建立牛黄清胃丸中芸香橙皮苷、柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷含量测定方法,同时鉴别其中枳实来源。方法: 采用高效液相色谱法, Waters CORTECS C₁₈ 色谱柱(4.6 mm × 50 mm, 2.7 μm), 流动相乙腈-0.12% 甲酸溶液梯度洗脱, 检测波长 283 nm, 流速 0.5 mL·min⁻¹, 柱温 27 °C。结果: 12 批次牛黄清胃丸样品分别呈现与酸橙或甜橙药材一致的黄酮类成分含量情况。芸香橙皮苷在 5.47 ~ 2 735 ng 线性良好($r=0.999\ 6$), 柚皮苷在 7.25 ~ 3 625 ng 线性良好($r=0.999\ 5$), 橙皮苷在 8.41 ~ 4 205 ng 线性良好($r=0.999\ 4$), 新橙皮苷在 8.36 ~ 4 180 ng 线性良好($r=0.999\ 5$)。12 批次制剂中芸香橙皮苷质量分数在 0.36 ~ 1.28 mg·g⁻¹, 柚皮苷在 2.66 ~ 4.87 mg·g⁻¹, 橙皮苷在 1.02 ~ 11.07 mg·g⁻¹, 新橙皮苷在 3.58 ~ 6.41 mg·g⁻¹, 总黄酮在 7.98 ~ 13.34 mg·g⁻¹。芸香橙皮苷、柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷平均加样回收率分别为 101.3%, 98.0%, 95.9%, 96.0%, RSD 为 2.9%, 1.8%, 0.8%, 1.1%。结论: 该方法简便、准确、可靠, 可同时鉴别牛黄清胃丸中枳实来源, 并测定其中 4 种黄酮类主要有效成分的含量, 为 2 种牛黄清胃丸质量控制和成分对比提供了基础, 检测指标更全面, 可为评价牛黄清胃丸质量提供依据。

[关键词] 牛黄清胃丸; 酸橙; 甜橙; 芸香橙皮苷; 柚皮苷; 橙皮苷; 新橙皮苷

[中图分类号] R284.1; R289; R22; R2-031 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)18-0155-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20191517

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190418.1408.012.html>

[网络出版时间] 2019-04-19 14:47

HPLC Determination of Four Flavonoids of Aurantii Fructus Immaturus in Niu Huang Qingwei Pills and Genetic Analysis of Medicinal Materials

LIU Jing-jing, HU Xiao-ru, HE Yi, DAI Zhong*, MA Shuang-cheng*

(National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China)

[Abstract] **Objective:** To establish an high performance liquid chromatography (HPLC) method for the simultaneous determination of four constituents in Niu Huang Qingwei pill (naringin, hesperidin, and neohesperidin), and identify the source of Fructus Aurantii Immaturus. **Method:** The analysis was performed on a Waters CORTECS C₁₈ column (4.6 mm × 50 mm, 2.7 μm), with acetonitrile-0.12% formic acid solution as the mobile phase for gradient elution. The flow rate was 0.5 mL·min⁻¹, the detection wavelength was set at 283 nm, and the column temperature was 27 °C. **Result:** 12 batches of Niu Huang Qingwei pills showed the different content of flavonoids as *Citrus aurantium* and *C. sinensis*. Naringin, hesperidin and neohesperidin showed good linear relationships within the ranges of 5.47-2 735 ng ($r=0.999\ 6$), 7.25-3 625 ng ($r=0.999\ 5$), 8.41-4 205 ng ($r=0.999\ 4$) and 8.36-4 180 ng ($r=0.999\ 5$), and their average recoveries were 101.3% ($n=6$, RSD 2.9%), 98.0% ($n=6$, RSD 1.8%), 95.9% ($n=6$, RSD 0.8%) and 96.0% ($n=6$, RSD 1.1%),

[收稿日期] 20181010(011)

[第一作者] 刘晶晶, 从事中药鉴定研究, E-mail: 18911002859@126.com

[通信作者] *戴忠, 从事药物分析研究, E-mail: sun2230@163.com;

*马双成, 从事中药质量控制研究, Tel: 010-67095272, E-mail: masc@nifdc.org.cn

respectively. The contents of narirutin, naringin, hesperidin, neohesperidin and total flavonoids were 0.36-1.28, 2.66-4.87, 1.02-11.07, 3.58-6.41, and 7.98-13.34 $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$, respectively. **Conclusion:** The developed method was simple, accurate and reliable, which can be used to identify the source of Aurantii Immaturus Fructus and simultaneously determine the content of four flavonoids in Niu Huang Qingwei pills. It could provide basic research for quality control and composition comparison of 2 kinds of Niu Huang Qingwei pills, showing more comprehensive indicators and reference value for the quality standard improvement of Niu Huang Qingwei pill.

[Key words] Niu Huang Qingwei pill; *Citrus aurantium*; *Citrus sinensis*; narirutin; naringin; hesperidin; neohesperidin

牛黄清胃丸收载于《中药成方制剂》第一册,主要功效清胃泻火、润燥通便,用于心胃火盛,头晕目眩,口舌生疮,牙龈肿痛,乳蛾咽痛,便秘尿赤。处方为枳实(沙烫)和牛黄、大黄等 17 味中药^[1]。其中枳实为常用中药,应用历史悠久,始载于《神农本草经》^[2],具有破气消积、化痰除痞的功效。现代研究证实枳实中主要含有黄酮类、生物碱、挥发油和香豆素类^[3],具有抗氧化、抗过敏、抗炎、抗肿瘤、升压、强心、促进胃肠功能等作用^[4]。枳壳同属植物及其栽培变种较多,2015 年版《中国药典》一部收载芸香科植物酸橙 *Citrus aurantium* 及其栽培变种或甜橙 *C. sinensis* 的幼果为正品枳实。酸橙枳实在我国长江流域及南方各省区柑橘栽培地区资源最丰富,是枳实的主流品种;甜橙枳实在贵州省大量收购作枳实用,又称为“云贵枳实”,甜橙枳实作为枳实来源收载首见于 1995 年版《中国药典》。

酸橙与甜橙均作为枳实药用,但传统以酸橙为道地药材且临床研究表明,酸橙枳实治疗功能性消化不良脾虚气滞证的疗效显著优于甜橙枳实^[5]。酸橙和甜橙产地不同,活性不同,市场价格也存在一定差异,使用不同的原料投料生产的中成药其质量也可能存在一定差异。建立中成药中对酸橙和甜橙的鉴别方法,对于综合评价中成药质量,实现中成药优质优价具有重要意义。

黄酮类化合物是枳实理气、行滞、祛痰、平喘的重要成分。其中橙皮苷、新橙皮苷、柚皮苷等对大鼠离体肠平滑肌的收缩呈抑制作用。柚皮苷、新橙皮苷、橙皮苷、芸香柚皮苷对促胃肠动力作用贡献比较大^[6],对脾胃病的治疗有重要意义;同时还具有抗氧化、抗炎、抗溃疡等多种药理作用。上述这些活性均与牛黄清胃丸的临床活性密切相关。此外研究还发现酸橙和甜橙的黄酮类成分存在差异^[7-8],可用于二者的鉴别。因此本实验选取牛黄清胃丸中的黄酮类化合物进行定量分析,为该制剂的质量标准提高提供参考,同时探索牛黄清胃丸中酸橙和甜橙的

区分方法,为综合评价该制剂质量打下基础。

1 材料

ACQUITY Arc 系列液相色谱仪(包括四元低压梯度泵,在线脱气机,柱温箱和自动进样器,Empower3 色谱工作站),OASIS MAX 6cc(150 mg) LP Extraction Cartridges 小柱(美国 Waters 公司);AE240 型电子天平和 XS105DU 型 1/10 万电子分析天平(梅特勒-托利多仪器有限公司),KQ-300DA 型数控超声波清洗仪(昆山市超声仪器有限公司,超声功率 300 W,频率 40 kHz)。芸香柚皮苷、新橙皮苷对照品(成都普菲德生物技术有限公司,批号分别为 18040301,170819,纯度均 $\geq 98\%$),橙皮苷、柚皮苷对照品(中国食品药品检定研究院,批号分别为 110722-201714,110721-2011617,纯度均 $\geq 98\%$)。甲醇为色谱纯,水为娃哈哈纯净水,其他试剂均为分析纯。牛黄清胃丸来自山西旺龙药业集团有限公司、吉林市鹿王制药股份有限公司、北京御生堂集团、北京同仁堂股份有限公司、沈阳红药集团股份有限公司,世一堂制药有限公司,厂家 1~6,各 2 个批次)。

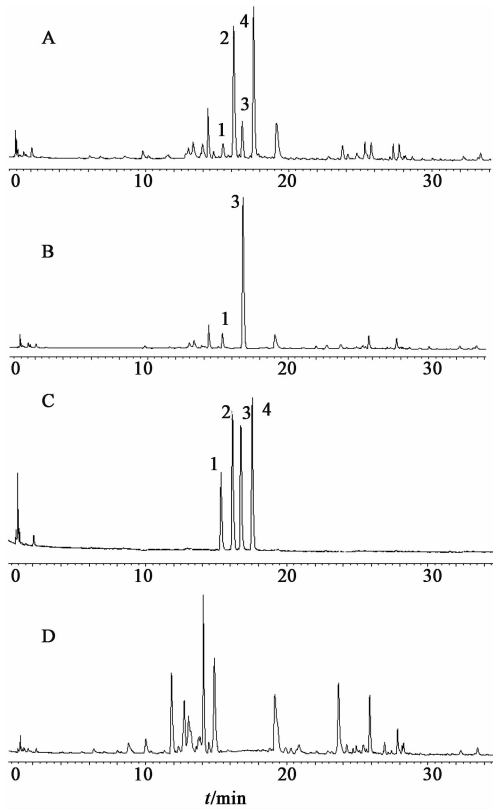
2 方法与结果

2.1 色谱条件^[9-11] Waters CORTECS C_{18} 色谱柱(4.6 mm \times 50 mm, 2.7 μm),流动相乙腈(A)-0.12% 甲酸溶液(B)梯度洗脱(0~15 min, 95%~80% A; 15~20 min, 80%~78% A; 20~35 min, 78%~5% A),流速 0.5 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$,柱温 27 $^{\circ}\text{C}$,检测波长 283 nm,进样量 4 μL 。见图 1。

2.2 溶液的制备

2.2.1 对照品溶液 精密称取芸香橙皮苷、柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷适量,用甲醇溶解并定容,制得芸香橙皮苷、柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷质量浓度分别为 0.178, 2.178, 1.768, 2.052 $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的对照品溶液。

2.2.2 供试品溶液的制备 取质量差异项下的大蜜丸适量,剪碎,精密称定 6.0 g,精密加入硅藻土 6.0 g,研匀,精密称取 2.0 g,精密加甲醇 25 mL,称



1. 芸香橙皮苷; 2. 柚皮苷; 3. 橙皮苷; 4. 新橙皮苷; A. 厂家 1; B. 厂家 2; C. 对照品; D. 阴性

图 1 牛黄清胃丸 HPLC

Fig.1 HPLC of Niu Huang Qingwei pill

定质量, 超声 (100 W) 30 min, 放冷, 称定质量, 甲醇补重, 滤过, 精密吸取滤液 5 mL 蒸干。残渣加水 5 mL 使溶解, 加在已处理好的固相萃取小柱 (依次用甲醇 5 mL, 水 5 mL 预洗) 上, 用水 5 mL 洗脱, 弃去洗脱液, 再用甲醇 10 mL 洗脱, 收集洗脱液约 9.5 mL, 至 10 mL 量瓶中, 甲醇定容, 摇匀, 过 0.22 μm 微孔滤膜, 即得。

2.2.3 阴性溶液的制备 按样品的处方比例和实验室制备工艺制备缺枳实的阴性样品, 药材粉碎后, 分别取牛黄 18.52 mg, 大黄 0.445 g, 菊花 0.587 g, 麦冬 0.301 g, 薄荷 0.267 g, 石膏 0.708 g, 栀子 0.519 g, 玄参 0.466 g, 番泻叶 0.734 g, 黄芩 0.578 g, 连翘 0.498 g, 桔梗 0.450 g, 黄柏 0.391 g, 甘草 0.412 g, 牵牛子 (炒) 0.256 g, 冰片 0.127 g, 混匀, 称取粉末再按 2.2.2 项下方法制备阴性溶液。

2.3 线性关系的考察 分别取芸香橙皮苷、柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷适量, 精密称定, 加甲醇溶解, 分别制成每 1 mL 含芸香橙皮苷、柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷各 0.547, 0.725, 0.841, 0.836 mg 的溶液, 作为对照品贮备溶液。取储备液 1 mL 分别稀释至 2,

10, 50, 100, 250, 1 000 mL 的量瓶, 用甲醇稀释至刻度, 以上溶液及贮备液分别按 2.1 项下色谱条件进样 10 μl 测定, 记录峰面积。以待测成分进样量 (X, ng) 为横坐标、峰面积 (Y) 为纵坐标进行线性回归, 回归方程与线性范围见表 1。

表 1 4 种成分线性关系

Table 1 Linear relationships of 4 constituents

成分	回归方程	r	线性范围/ng
芸香橙皮苷	$Y = 2.08 \times 10^4 X - 3.45$	0.999 6	5.47 ~ 2 735
柚皮苷	$Y = 1.12 \times 10^4 X + 3.52$	0.999 5	7.25 ~ 3 625
橙皮苷	$Y = 4.55 \times 10^4 X + 1.74$	0.999 4	8.41 ~ 4 205
新橙皮苷	$Y = 6.17 \times 10^4 X + 2.46$	0.999 5	8.36 ~ 4 180

2.4 精密度试验 精密吸取 2.2.1 项下对照品溶液适量, 按 2.1 项下色谱条件连续进样测定 6 次, 记录峰面积。结果芸香橙皮苷、柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷峰面积的 RSD 分别为 1.3%, 1.8%, 1.5%, 1.8% (n = 6), 表明仪器精密度良好。

2.5 重复性试验 取样品 (批号 170301) 适量, 研细, 按 2.2.2 项下方法制备供试品溶液, 再按 2.1 项下色谱条件进样测定, 记录峰面积并计算平均含量。结果芸香橙皮苷、柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷峰质量分数的平均值分别为 0.18, 1.32, 0.66, 1.79 mg·g⁻¹, RSD 分别为 2.2%, 1.3%, 1.6%, 1.7% (n = 6), 表明本方法重复性良好。

2.6 稳定性试验 取同一供试品溶液, 按供试品溶液方法制备, 按上述色谱条件分别在 0, 2, 4, 8, 16, 24 h 测定, 进行稳定性考察。结果芸香橙皮苷、柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷峰面积 RSD 分别为 2.5%, 2.1%, 1.9%, 1.6% (n = 6), 表明样品在 24 h 内稳定。

2.7 加样回收率试验 精密称取已知含量的样品 (批号 170301) 适量, 剪碎, 精密称定 6 g, 精密加入硅藻土 6 g, 研匀, 精密称取 1.0 g, 精密加入含芸香橙皮苷、柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷分别为 7.592, 52.52, 25.72, 71.92 g·L⁻¹ 的混合对照品溶液 25 mL, 按 2.2.2 项下方法制备供试品溶液, 再按 2.1 项下色谱条件进样测定, 记录峰面积并计算加样回收率, 结果见表 2。

2.8 样品测定 取 6 厂家各 2 批样品, 取适量, 按 2.2.2 项下方法制备供试品溶液, 再按 2.1 项下色谱条件进样测定, 记录峰面积并计算样品含量, 结果见表 3。

表 2 牛共清胃丸中各成分加样回收率试验

Table 2 Recovery tests for various constituents of Niu Huang Qingwei pill

成分	称样量 /g	样品中量 /mg	加入量 /mg	测得量 /mg	回收率 /%	平均值 /%	RSD /%
芸香橙皮苷	1.075 8	193.6	189.8	386.9	101.8	101.3	2.9
	1.092 8	196.7	189.8	394.4	101.8		
	0.958 1	172.5	189.8	365.1	99.5		
	0.983 6	177.0	189.8	368.0	98.5		
	1.052 8	189.5	189.8	388.4	102.6		
柚皮苷	0.995 6	179.2	189.8	380.1	103.7		
	1.075 8	1 430.8	1 313	2 669	95.1	98.0	1.8
	1.092 8	1 453.4	1 313	2 733	98.2		
	0.958 1	1 274.3	1 313	2 556	98.3		
	0.983 6	1 308.2	1 313	2 607	99.9		
橙皮苷	1.052 8	1 400.2	1 313	2 697	99.5		
	0.995 6	1 324.1	1 313	2 587	97.0		
	1.075 8	715.4	643.0	1 336	97.4	95.9	0.8
	1.092 8	726.7	643.0	1 338	95.9		
	0.958 1	637.1	643.0	1 250	96.0		
新橙皮苷	0.983 6	654.1	643.0	1 261	95.1		
	1.052 8	700.1	643.0	1 311	95.8		
	0.995 6	662.1	643.0	1 270	95.3		
	1.075 8	1 926	1 925.7	3 669	97.0	96.0	1.1
	1.092 8	1 956	1 956.1	3 670	95.3		
	0.958 1	1 715	1 715.0	3 425	95.1		
	0.983 6	1 761	1 760.6	3 482	95.7		
	1.052 8	1 885	1 884.5	3 643	97.8		
	0.995 6	1 782	1 782.1	3 493	95.2		

表 3 不同厂家批次牛黄清胃丸中成分含量测定

Table 3 Determination results of Niu Huang Qingwei pill

品种	厂家	批号	质量分数 /mg·g ⁻¹				总黄酮
			芸香橙皮苷	柚皮苷	橙皮苷	新橙皮苷	
酸橙	1	170302	0.45	4.02	1.02	4.12	9.61
		170301	0.36	2.66	1.33	3.58	7.98
	2	17111001	0.43	4.22	1.57	6.41	12.63
		17041005	0.53	4.87	1.34	6.20	12.94
3	160703	0.65	4.41	1.79	6.20	13.04	
	070801	0.63	4.55	1.86	6.30	13.34	
甜橙	4	20151102	0.31	-	9.65	-	9.96
		20170601	0.32	-	10.39	-	10.71
	5	17013272	0.75	-	8.82	-	9.57
18013205		0.76	-	8.81	-	9.57	
6	20170609	1.22	-	11.07	-	12.29	
	20180407	1.28	-	10.55	-	11.82	

3 讨论与小结

3.1 提取方法和提取时间的选择 分别考察了加热回流和超声 2 种样品提取方法,结果发现待测成分经超声法提取与加热回流提取的效率相近,超声更为简便,因此选择超声法为样品的提取方法。此外,还考察了不同的提取时间(30,45,60 min)对提取效果的影响,结果发现提取 30 min 时,待测成分的提取效率高于其他溶剂,因此选择 30 min 为本试验的提取时间。

3.2 前处理方法的选择 考察了硅藻土 1:1 混匀研磨和直接剪碎样品 2 种方法对提取效果的影响,直接剪碎样品采取 30,(30+30),(30+60) min 间断超声法(2 次超声中间放置 30 min)提取,每种提取方法平行操作 3 份,发现使用硅藻土混合超声 30 min 与(30+30) min 间断超声提取效率接近,但直接剪碎 3 份平行样品测定结果 RSD 均 >10%,因此选择了硅藻土 1:1 研匀超声 30 min 为提取方法。

对固相萃取小柱的型号进行了筛选,对比混合型阴离子固相萃取柱,混合型阳离子固相萃取柱,亲水-亲酯固相萃取柱,中性氧化铝固相萃取柱,C₁₈反相固相萃取柱,最终发现混合型阴离子固相萃取柱对杂质的清除效果较好。为进一步考察洗脱是否完全,笔者又继续收集了洗脱液 10 mL 进行检测,结果表明继续洗脱溶液中指标性成分含量均低于样品含量的 1%,表明上述洗脱溶液体积可满足分析需要。

3.3 色谱柱和流动相的选择 牛黄清胃丸中芸香橙皮苷、柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷 4 个成分的极性差异较小,且组分中化学成分较为复杂,因此选择梯度洗脱的方式。分别考察了不同的流动相体系(甲醇-0.1%乙酸水、甲醇-0.1%磷酸水、乙腈-0.1%乙酸水、乙腈-0.1%磷酸溶液、乙腈-0.12%甲酸溶液),发现采用乙腈-0.12%甲酸溶液作为流动相时,较其他流动相的色谱基线平稳,峰形更好,可达到分离测定的要求。对比 Agilent Zorbax 300SB-C₁₈(4.6 mm×250 mm)和 Waters CORTECS C₁₈(4.6 mm×50 mm,2.7 μm)2 款柱子,发现后者的分离速度快,分离效果好,且平衡和洗脱时间均短,因此选用后者。

3.4 质量控制指标探讨 目前枳实的产地主要有江西、四川、重庆、湖南、湖北、浙江、江苏、贵州等。其中以江西为传统道地产地,四川质量优,湖南产量大。品种来源各异,产地不一,市场流通的枳实药材多不知来源,枳实 2 种原料投料价格差异显著,临床疗效有报道称不同,如谭舒舒等^[12]研究发现柚皮苷

和新橙皮苷配伍对脾虚模型大鼠胃肠激素有较显著的影响,提示新橙皮苷和柚皮苷是枳壳的活性物质。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^[13]。橙皮苷和新橙皮苷等可改善大鼠(叫噪美辛诱导)的胃溃疡症状^[14]。有研究发现 2 种枳术丸药效差异可能与内在黄酮组分差异有关^[15-16]。

4 种主要黄酮成分含量结果显示,酸橙牛黄清胃丸中含量最高的是新橙皮苷,其次是柚皮苷,另外 2 种黄酮成分芸香柚皮苷和橙皮苷含量较低。而甜橙牛黄清胃丸中橙皮苷含量较高,是酸橙枳术丸的 10 倍左右。这些指标也是枳壳商品价格区分的重要依据。在中成药中使用不同来源的枳壳也必然影响其疗效。因此有必要建立其鉴别方法,以进一步评价中成药质量。

甜橙与酸橙中的黄酮组分相比,缺少了新橙皮苷和柚皮苷,可能是二者药效差异的原因之一。已有文献报道^[17]通过上述黄酮类成分来鉴别酸橙与甜橙药材,但在中成药提取过程中,制剂的各个步骤也有可能对其成分的含量产生影响,从而影响该方法在中成药中的使用。本品为药材原粉制剂,制剂工艺相对简单,对其成分影响也较小。本研究还专门制备了含有酸橙和甜橙的模拟制剂,并采用所建立的方法对模拟样品进行了分析。上述模拟制剂均可显示与相应药材基本一致的黄酮类成分含量分布情况,表明本文方法应可用于制剂中枳壳来源的鉴别,对于综合评价该制剂的质量,最终实现优质优价有重要意义。

3.5 小结 2015 年版《中国药典》枳实药材和牛黄清胃丸、达立通、小儿消积止咳颗粒等均以单一成分辛弗林进行定性鉴别和质量评价,由于枳实是多基源药材,存在质量良莠不齐的现象,且酸橙甜橙临床活性不同,因此建议加以区分,本研究对 6 厂家 12 批次的产品进行研究,发现总黄酮含量保持在一个相对稳定的水平,因此建议增加总黄酮含量限度 $6.4 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$ 。以总黄酮含量为指标评价制剂的质量,采用多种成分和总含量综合评价。本实验建立的 HPLC 同时鉴别牛黄清胃丸中枳实来源和 4 种黄酮类主要有效成分含量测定的方法,在该中成药中未见报道,具有一定的创新性,方法学考察稳定,为 2 种牛黄清胃丸质量控制和成分对比提供了基础,检测指标更全面,为评价牛黄清胃丸质量提供依据。

[参考文献]

[1] 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,2015:1162.

[2] 明·李时珍. 本草纲目. 下册[M]. 校点本. 北京:人民卫生出版社,1982.

[3] 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.

[4] 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.

[5] 张越颖. 酸橙与甜橙枳实所制枳术丸治疗功能性消化不良脾虚气滞证的临床疗效比较[J]. 北京中医,2007,26(3):172-175.

[6] 徐欢,陈海芳,介磊,等. 枳实、枳壳的化学成分及胃肠动力研究概述[J]. 江西中医学院学报,2009,21(1):42-44.

[7] 曲中原,冯晓敏,邹翔,等. 枳实研究进展[J]. 食品与药品,2017,19(6):455-459.

[8] 于欢,宁希鲜,陈泣,等. 江枳壳炮制品挥发油的 GC-MS 分析[J]. 中成药,2015,37(3):592-598.

[9] 王芳,于欢,李风琴,等. 枳实制白术的炮制工艺优选及 HPLC 特征图谱分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(17):6-13.

[10] 郭亚芳,王佳琳,张贵君,等. 大黄、枳实、厚朴不同炮制品对小承气汤中药效组分的影响[J]. 现代药物与临床,2018,33(3):456-463.

[11] 于晓萌,王帅,孟宪生,等. UHPLC 法同时测定枳壳黄酮提取物中 6 种成分的含量[J]. 中药材,2017,40(4):873-875.

[12] 谭舒舒,陈海芳,宋玉鹏,等. 枳壳及其主要活性成分对脾虚模型大鼠血清胃泌素、血浆乙酰胆碱、胃动素、P 物质和血管活性肠肽的影响[J]. 时珍国医国药,2017,28(5):1037-1040.

[13] 黄爱华,迟玉广,曾元儿,等. 枳实黄酮对功能性消化不良大鼠胃肠动力的影响[J]. 中药新药与临床药理,2012,23(6):612-615.

[14] 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.

[15] 冯锋,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.

[16] 胡盛珊,王大元,邱萍,等. 枳实有效成份的药理活性比较[J]. 中草药,1994,25(8):419-421.

[17] 石佳,荆文光,邓哲,等. 枳实饮片标准汤剂的质量控制[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(7):153-159.

[责任编辑 顾雪竹]