

益心巴迪然吉布亚颗粒中5种有效成分的含量测定方法及其指纹图谱研究[△]

李红红^{1,2*}, 帕依曼·亥米提², 王新春^{3#a}, 何承辉^{2#b} (1.石河子大学药学院, 新疆 石河子 832002; 2.新疆维吾尔自治区药物研究所, 乌鲁木齐 830004; 3.石河子大学医学院第一附属医院药剂科, 新疆 石河子 832008)

中图分类号 R917;R284.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)07-0808-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.07.07



摘要 目的 建立益心巴迪然吉布亚颗粒中5种有效成分的含量测定方法及其指纹图谱。方法 采用高效液相色谱法测定10批(编号S1~S10)益心巴迪然吉布亚颗粒中木犀草素-7-*O*- β -D-葡萄糖醛酸苷(LG)、芹菜素-7-*O*-葡萄糖醛酸苷(APG)、迷迭香酸(RA)、香叶木素-7-*O*- β -D-葡萄糖醛酸苷(DG)、田蓟苷(TL)的含量。采用《中药色谱指纹图谱相似度评价系统(2004A版)》绘制10批益心巴迪然吉布亚颗粒的指纹图谱,并进行相似度评价和聚类分析。结果 10批益心巴迪然吉布亚颗粒中LG、APG、RA、DG、TL的含量分别为0.279 5~0.449 9、0.082 4~0.135 3、0.184 8~0.472 1、0.149 0~0.332 6、0.311 2~0.623 3 mg/g;其指纹图谱中共有13个共有峰,指认出2号峰为LG、6号峰为APG、7号峰为RA、8号峰为DG、11号峰为TL,相似度为0.598~0.990。进一步聚类分析发现,S6~S10可聚为一类,S1~S5可聚为一类。结论 本研究建立的含量测定方法和指纹图谱,可用于益心巴迪然吉布亚颗粒的质量控制。

关键词 益心巴迪然吉布亚颗粒;高效液相色谱法;含量测定;指纹图谱;质量控制

Study on the content determination method of five active components and fingerprints of Yixin badiran jibuya granules

LI Honghong^{1, 2}, Payman · Hermy², WANG Xinchun³, HE Chenghui² (1. College of Pharmacy, Shihezi University, Xinjiang Shihezi 832002, China; 2. Xinjiang Uygur Autonomous Region Institute of Meteria Medica, Urumqi 830004, China; 3. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of the Medical College, Shihezi University, Xinjiang Shihezi 832008, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To establish the method for the content determination of 5 active components in Yixin badiran jibuya granules and their fingerprints. **METHODS** High performance liquid chromatography method was adopted to determine the contents of luteolin-7-*O*- β -D-glucuronide (LG), apigenin-7-*O*-glucuronide (APG), rosmarinic acid (RA), diosmetin-7-*O*- β -D-glucuronide (DG) and tilianin (TL) in 10 batches (No. S1-S10) of Yixin badiran jibuya granules. The fingerprints of 10 batches of Yixin badiran jibuya granules were drawn by *Similarity Evaluation System of Chromatographic Fingerprint of Traditional Chinese Medicine* (2004 A edition), and similarity evaluation and cluster analysis were also performed. **RESULTS** The contents of LG, APG, RA, DG and TL in 10 batches of Yixin badiran jibuya granules were 0.279 5-0.449 9, 0.082 4-0.135 3, 0.184 8-0.472 1, 0.149 0-0.332 6, 0.311 2-0.623 3 mg/g, respectively. A total of 13 common peaks were demarcated in the fingerprints and were identified as LG (peak 2) APG (peak 6), RA (peak 7), DG (peak 8), TL (peak 11). The similarity ranged from 0.598 to 0.990. The results of cluster analysis showed that S6-S10 were clustered into one category and S1-S5 were clustered into one category. **CONCLUSIONS** Established method for content determination and fingerprints can be used for the quality control for Yixin badiran jibuya granules.

KEYWORDS Yixin badiran jibuya granules; high performance liquid chromatography; content determination; fingerprint; quality control

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81960788);新疆少数民族科技人才特殊培养计划科研项目(No.201523124)

* 硕士研究生。研究方向:中药新制剂、新剂型及新药开发。E-mail:2773163267@qq.com

#a 通信作者:教授,博士生导师。研究方向:中药新剂型研究与开发。E-mail:xw_kanion@163.com

#b 通信作者:研究员,硕士生导师。研究方向:中药民族药新制剂、新剂型及新药开发。E-mail:1369467054@qq.com

经典维吾尔医处方益心巴迪然吉布亚收载于古典医籍《阿里卡农》中至今已有800年历史,由于其临床疗效确切,后以颗粒剂形式被1999年版《中华人民共和国卫生部药品标准·维吾尔药分册》收载^[1]。益心巴迪然吉布亚颗粒由香青兰 *Dracocephalum Moldavica* L. 药材组成,具有活血化瘀、补益心脑、利尿止咳、止痛解毒、通路

开窍等功效^[2-3]。经笔者前期调查发现,国内共有5家制药企业生产上市该制剂,生产过程中投料药材为香青兰地上部分。《中华人民共和国卫生部药品标准·维吾尔药分册》中益心巴迪然吉布亚颗粒仅纳入了以香青兰对照药材为对照的薄层色谱(TLC)法,而未有含量测定项,再加上香青兰药材具有复杂的化学成分,仅用TLC法很难反映整个颗粒剂的质量优劣。目前,对该颗粒剂的质量控制仍处于相对匮乏的状态,其指纹图谱研究也未见文献报道,结合2020年版《中国药典》,多数中药成方制剂均增加了指纹图谱研究,因此,对益心巴迪然吉布亚颗粒进行含量测定及指纹图谱研究是非常必要的。

香青兰 *D. Moldavica* L. 为唇形科一年生草本,药用全草为地上干燥部分。研究表明,香青兰中的主要活性成分为黄酮类化合物^[4-6],具有扩张冠脉、降低冠脉血管阻力的功能,如木犀草素-7-*O*- β -D-葡萄糖醛酸苷(luteolin-7-*O*- β -D-glucuronide, LG)、芹菜素-7-*O*-葡萄糖醛酸苷(apigenin-7-*O*-glucuronide, APG)、香叶木素-7-*O*- β -D-葡萄糖醛酸苷(diosmetin-7-*O*- β -D-glucuronide, DG)、田蓟苷(tilianin, TL)等^[7-10];苯丙素类化合物也是香青兰中的一类有效成分,具有抗血栓、抗炎、抗菌、抗病毒等功能,如迷迭香酸(rosmarinic acid, RA)等^[11-13]。基于此,笔者采用高效液相色谱(HPLC)法测定益心巴迪然吉布亚颗粒中5种有效成分LG、APG、RA、DG、TL的含量,建立10批该颗粒剂的指纹图谱,并进行聚类分析,以期较为全面地反映该制剂的整体特点,为其质量控制提供参考。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器有1260型HPLC仪(美国Agilent公司)、AB135-S型电子天平[梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司]、WP-UP-WF-20型超纯水机(四川沃特水处理设备有限公司)、KQ5200B型超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司)。

1.2 主要药品与试剂

LG对照品(批号111968-201602,质量分数97.7%)、RA对照品(批号111871-202007,质量分数98.1%)均购自中国食品药品检定研究院;TL对照品(批号E-1170-20102223,质量分数 $\geq 98.0\%$)、APG对照品(批号E-2352-20121721,质量分数 $\geq 98.0\%$)均购自上海同田生物技术有限公司;DG对照品(批号90954,质量分数98.3%)购自上海优宁维生物科技股份有限公司;乙腈为色谱纯;甲醇、甲酸为分析纯;水为超纯水。10批益心巴迪然吉布亚颗粒(编号S1~S10)均购自新疆维吾尔药业有限责任公司,批号分别为180338、180339、180533、180534、180608、190211、190439、190347、190552、190627。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱为Shim-Pack ODS(250 mm \times 4.6 mm, 5 μ m);

流动相为乙腈(A)-0.5%甲酸溶液(B),梯度洗脱(0~23 min, 10% A; 23~59 min, 12% A \rightarrow 26% A; 59~70 min, 8% A; 70~100 min, 27% A);流速为1.0 mL/min;检测波长为330 nm;柱温为35 $^{\circ}$ C;进样量10 μ L。

2.2 对照品溶液的制备

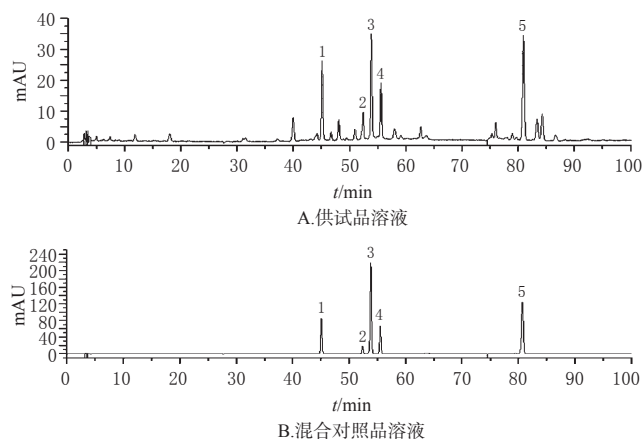
分别精密称取LG、APG、DG对照品适量,用75%甲醇制成上述成分质量浓度分别为0.592、0.503、0.485 mg/mL的对照品溶液。精密称取RA对照品适量,用甲醇制成质量浓度为0.595 mg/mL的对照品溶液。精密称取TL对照品适量,用70%乙醇制成质量浓度为0.192 mg/mL的对照品溶液。精密吸取上述各成分的对照品溶液1.0、0.2、1.0、2.0、5.0 mL,置于同一10 mL量瓶中,以甲醇定容,即得混合对照品溶液。

2.3 供试品溶液的制备

取益心巴迪然吉布亚颗粒适量,研细,取粉末约1.0 g,精密称定,置于50 mL量瓶中,超声(功率100 W,频率40 kHz)处理30 min;放冷,用70%甲醇定容,摇匀,用0.45 μ m微孔滤膜滤过,取续滤液,即得供试品溶液。

2.4 益心巴迪然吉布亚颗粒中5种有效成分的含量测定

2.4.1 专属性考察 取“2.2”“2.3”项下混合对照品溶液、供试品溶液适量,按“2.1”项下色谱条件进样分析。结果显示,益心巴迪然吉布亚颗粒中LG、APG、RA、DG、TL的保留时间分别为45.48、52.76、54.23、55.88、81.20 min,各色谱峰与相邻色谱峰的分度均大于1.5。结果见图1。



1: LG; 2: APG; 3: RA; 4: DG; 5: TL

图1 益心巴迪然吉布亚颗粒供试品溶液和混合对照品溶液的HPLC图

2.4.2 线性关系考察 精密吸取“2.2”项下混合对照品溶液0.5、1.0、1.5、2.0 mL,分别置于5 mL量瓶中,加甲醇定容,摇匀,制成系列溶液。取该系列溶液和混合对照品溶液(母液)适量,按“2.1”项下色谱条件进样分析。以各成分质量浓度为横坐标(X)、峰面积为纵坐标(Y),进行线性回归,得5种有效成分的回归方程与线性范围,具体见表1。

表1 益心巴迪然吉布亚颗粒中5种有效成分的回归方程与线性范围

有效成分	回归方程	r ²	线性范围/(μg/mL)
LG	Y=23.239X-6.296 9	0.999 9	5.78~57.84
APG	Y=31.334X-3.232 5	0.999 8	0.99~9.86
RA	Y=31.001X-11.831 0	0.999 9	11.67~116.74
DG	Y=23.125X-5.256 6	0.999 8	4.77~47.68
TL	Y=29.545X-3.945 7	0.999 9	9.41~94.08

2.4.3 精密度考察 取“2.2”项下混合对照品溶液,按“2.1”项下色谱条件连续进样6次,记录各成分峰面积,计算RSD值。结果显示,益心巴迪然吉布亚颗粒中LG、APG、RA、DG、TL峰面积的RSD分别为0.83%、1.04%、0.72%、0.67%、0.70%(n=6),表明该方法精密度良好。

2.4.4 稳定性考察 精密称取益心巴迪然吉布亚颗粒(编号S10)1份,按“2.3”项下方法制备供试品溶液,分别于室温放置0、2、4、8、12、24 h后,按“2.1”项下色谱条件进样分析,记录峰面积并采用外标法计算含量。结果显示,益心巴迪然吉布亚颗粒中LG、APG、RA、DG、TL含量的RSD分别为0.68%、2.20%、1.67%、2.11%、0.62%(n=6),表明供试品溶液在室温放置24 h内稳定性良好。

2.4.5 重复性考察 精密称取益心巴迪然吉布亚颗粒(编号S10)6份,按“2.3”项下方法制备供试品溶液,按“2.1”项下色谱条件进样分析,记录峰面积并采用外标法计算含量。结果显示,益心巴迪然吉布亚颗粒中LG、APG、RA、DG、TL含量的RSD分别为0.85%、1.02%、1.12%、1.64%、1.56%(n=6),表明该方法重复性良好。

2.4.6 加样回收率考察 精密称取已知5种有效成分含量的益心巴迪然吉布亚颗粒(编号S10)6份,每份0.50 g,置于50 mL量瓶中,按各成分已知含量的100%加入相应对照品溶液,按“2.3”项下方法制备供试品溶液,按“2.1”项下色谱条件进样分析,记录峰面积并计算加样回收率。结果显示,益心巴迪然吉布亚颗粒中LG、APG、RA、DG、TL的平均加样回收率分别为100.53%、93.95%、96.79%、101.03%、91.36%,RSD分别为1.41%、2.48%、2.68%、2.00%、2.97%(n=6)。结果见表2。

2.4.7 样品含量测定 取10批益心巴迪然吉布亚颗粒(编号S1~S10)适量,按“2.3”项下方法制备供试品溶液,每个批号平行处理2份,按“2.1”项下色谱条件进样分析,记录峰面积并采用外标法计算含量。结果显示,10批益心巴迪然吉布亚颗粒中LG、APG、RA、DG、TL的含量分别为0.279 5~0.449 9、0.082 4~0.135 3、0.184 8~0.472 1、0.149 0~0.332 6、0.311 2~0.623 3 mg/g。结果见表3。

2.5 益心巴迪然吉布亚颗粒指纹图谱的建立与分析

2.5.1 精密度试验 精密称取益心巴迪然吉布亚颗粒(编号S10)1份,按“2.3”项下方法制备供试品溶液,按“2.1”项下色谱条件连续进样6次,分别记录各共有峰的

表2 益心巴迪然吉布亚颗粒5种有效成分的加样回收率试验结果(n=6)

待测成分	已知量/mg	加入量/mg	测得量/mg	加样回收率/%	平均加样回收率/%	RSD/%
LG	0.162 9	0.115 7	0.279 1	100.43	100.53	1.41
	0.157 9	0.115 7	0.274 4	100.67		
	0.156 5	0.115 7	0.272 3	100.01		
	0.163 1	0.115 7	0.281 8	102.61		
	0.161 4	0.115 7	0.275 2	98.30		
	0.164 4	0.115 7	0.281 4	101.16		
	0.054 8	0.049 3	0.102 3	96.53		
	0.053 1	0.049 3	0.098 2	91.59		
	0.052 6	0.049 3	0.100 2	96.46		
	0.054 8	0.049 3	0.100 5	92.75		
APG	0.054 3	0.049 3	0.099 4	91.45	93.95	2.48
	0.055 3	0.049 3	0.102 0	94.92		
	0.127 4	0.100 1	0.227 9	100.46		
	0.123 5	0.100 1	0.218 7	95.19		
	0.122 4	0.100 1	0.217 6	95.09		
	0.127 5	0.100 1	0.223 5	95.91		
	0.126 2	0.100 1	0.220 8	94.43		
	0.128 5	0.100 1	0.228 3	99.70		
	0.081 1	0.095 4	0.176 3	99.78		
	0.078 6	0.095 4	0.173 8	99.77		
RA	0.077 9	0.095 4	0.174 9	101.63	96.79	2.68
	0.081 2	0.095 4	0.175 4	98.73		
	0.080 4	0.095 4	0.179 9	104.32		
	0.081 8	0.095 4	0.179 1	101.95		
	0.184 6	0.150 5	0.318 5	89.03		
	0.178 9	0.150 5	0.321 5	94.76		
	0.177 3	0.150 5	0.319 2	94.23		
	0.184 8	0.150 5	0.317 8	88.42		
	0.182 9	0.150 5	0.318 0	89.77		
	0.186 2	0.150 5	0.324 6	91.95		
DG	0.081 1	0.095 4	0.176 3	99.78	101.03	2.00
	0.078 6	0.095 4	0.173 8	99.77		
	0.077 9	0.095 4	0.174 9	101.63		
	0.081 2	0.095 4	0.175 4	98.73		
	0.080 4	0.095 4	0.179 9	104.32		
	0.081 8	0.095 4	0.179 1	101.95		
	0.184 6	0.150 5	0.318 5	89.03		
	0.178 9	0.150 5	0.321 5	94.76		
	0.177 3	0.150 5	0.319 2	94.23		
	0.184 8	0.150 5	0.317 8	88.42		
TL	0.182 9	0.150 5	0.318 0	89.77	91.36	2.97
	0.186 2	0.150 5	0.324 6	91.95		

表3 10批益心巴迪然吉布亚颗粒中5种有效成分的含量测定结果(n=2,mg/g)

编号	LG	APG	RA	DG	TL
S1	0.394 6	0.126 9	0.422 6	0.281 3	0.535 1
S2	0.421 0	0.132 0	0.446 8	0.295 4	0.561 7
S3	0.365 2	0.117 7	0.398 6	0.262 7	0.509 4
S4	0.368 0	0.117 6	0.393 5	0.261 6	0.520 6
S5	0.449 9	0.135 3	0.472 1	0.332 6	0.623 3
S6	0.354 6	0.117 5	0.282 5	0.174 8	0.311 2
S7	0.292 8	0.084 9	0.189 6	0.154 7	0.321 8
S8	0.283 1	0.082 4	0.184 8	0.154 6	0.339 5
S9	0.314 0	0.094 0	0.229 2	0.170 0	0.327 5
S10	0.279 5	0.091 6	0.224 4	0.149 0	0.322 1

保留时间和峰面积,以TL为参照峰(S)计算得各共有峰相对保留时间的RSD均小于0.3%(n=6),相对峰面积的RSD均小于2.5%(n=6),表明该方法精密度良好。

2.5.2 稳定性试验 精密称取益心巴迪然吉布亚颗粒(编号S10)1份,按“2.3”项下方法制备供试品溶液,于室温放置0、2、4、8、12、24 h后,按“2.1”项下色谱条件进样分析,分别记录各共有峰的保留时间和峰面积,以TL为参照峰(S)计算得各共有峰相对保留时间的RSD均小于0.4%(n=6),相对峰面积的RSD均小于3.0%(n=6),表明供试品溶液在室温下放置24 h内稳定性良好。

2.5.3 重复性试验 精密称取同一批益心巴迪然吉布亚颗粒(编号S10)6份,按“2.3”项下方法制备供试品溶液,按“2.1”项下色谱条件进样分析,分别记录各共有峰的保留时间和峰面积,以TL为参照峰(S)计算得各共有峰相对保留时间的RSD均小于0.2% ($n=6$),相对峰面积的RSD均小于2.0% ($n=6$),表明该方法重复性良好。

2.5.4 指纹图谱建立及相似度评价 取10批益心巴迪然吉布亚颗粒适量,按“2.3”项下方法制备供试品溶液,按“2.1”项下色谱条件进样分析,记录色谱图,将数据导入《中药色谱指纹图谱相似度评价系统(2004A版)》,采用中位数矢量法进行多点校正,设定时间窗宽度为0.60 min,生成10批益心巴迪然吉布亚颗粒的指纹图谱,见图2。结果显示,10批益心巴迪然吉布亚颗粒共有13个共有峰,通过与混合对照品溶液比较,指认出2号峰为LG、6号峰为APG、7号峰为RA、8号峰为DG、11号峰为TL。进一步进行相似度评价发现,10批益心巴迪然吉布亚颗粒的相似度为0.598~0.990,说明该制剂各批次间存在一定差异。相似度评价结果见表4。

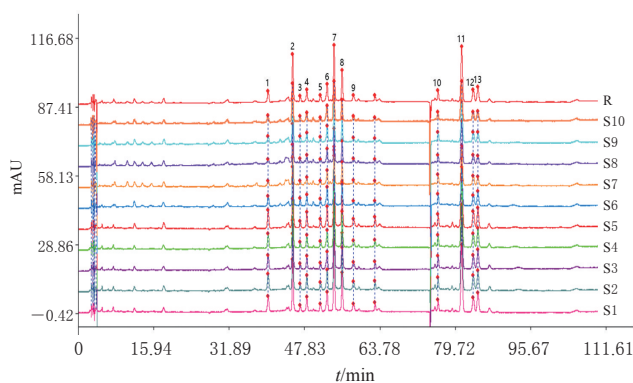


图2 10批益心巴迪然吉布亚颗粒的HPLC指纹图谱及对照指纹图谱(R)

表4 10批益心巴迪然吉布亚颗粒指纹图谱的相似度评价结果

样品	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	对照
S1	1.000	0.997	0.998	0.632	0.988	0.543	0.553	0.491	0.493	0.585	0.598
S2	0.997	1.000	0.997	0.650	0.992	0.559	0.570	0.505	0.507	0.601	0.616
S3	0.998	0.997	1.000	0.648	0.991	0.560	0.573	0.510	0.512	0.609	0.617
S4	0.632	0.650	0.648	1.000	0.729	0.883	0.911	0.808	0.807	0.958	0.976
S5	0.988	0.992	0.991	0.729	1.000	0.629	0.642	0.572	0.572	0.679	0.695
S6	0.543	0.559	0.560	0.883	0.629	1.000	0.869	0.958	0.975	0.901	0.910
S7	0.553	0.570	0.573	0.911	0.642	0.869	1.000	0.880	0.835	0.961	0.961
S8	0.491	0.505	0.510	0.808	0.572	0.958	0.880	1.000	0.982	0.863	0.857
S9	0.493	0.507	0.512	0.807	0.572	0.975	0.835	0.982	1.000	0.847	0.843
S10	0.585	0.601	0.609	0.958	0.679	0.901	0.961	0.863	0.847	1.000	0.990
对照	0.598	0.616	0.617	0.976	0.695	0.910	0.961	0.857	0.843	0.990	1.000

2.5.5 聚类分析 以10批益心巴迪然吉布亚颗粒指纹图谱中5种有效成分的含量为评价指标,运用SPSS 22.0统计分析软件进行聚类分析,以组间连接为聚类方法,测量区间为平方欧氏距离,结果见图3。结果显示,10批益心巴迪然吉布亚颗粒在平方欧氏距离为10的条件下可聚为2类,其中S6~S10聚为一类,S1~S5聚为一类。

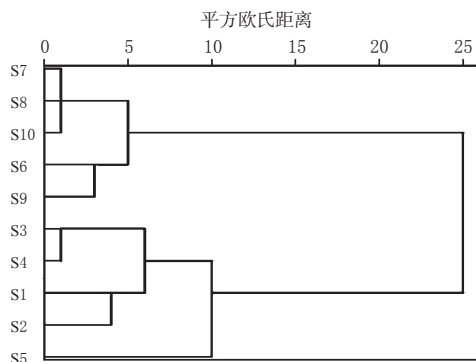


图3 10批益心巴迪然吉布亚颗粒的聚类分析结果

3 讨论

3.1 色谱条件的优化

本研究前期考察了不同流动相(乙腈-0.2%磷酸溶液、乙腈-0.5%甲酸溶液)、不同色谱柱(Agilent ZORBAX Extend-C₁₈、Shim-Pack ODS)对有效成分色谱峰分离的影响,结果显示,当流动相为乙腈-0.5%甲酸溶液、色谱柱为Shim-Pack ODS时,各成分色谱峰的分离效果和峰形较好。同时,在进行梯度洗脱时,笔者采用了反常规的方法,在59~70 min时将乙腈(A相)比例从26%降至8%,在70~100 min时又将其升高至27%,从而可以将TL色谱峰与旁边的杂质峰完全分开。

3.2 有效成分选择及指纹图谱研究

益心巴迪然吉布亚颗粒是由香青兰药材组成的单方制剂,其质量标准中没有含量测定项,故本研究选取该颗粒剂中含量较高的5种有效成分(LG、APG、RA、DG、TL)含量为指标,并结合指纹图谱研究来评价其质量。结果显示,10批益心巴迪然吉布亚颗粒的相似度为0.598~0.990,表明该制剂各批次间存在一定差异。进一步进行聚类分析发现,S6~S10可聚为一类,相似度均大于0.8,且这几种样品中RA、DG、TL含量较低;S1~S5可聚为一类,相似度在0.598~0.976之间,且这几批样品中RA、DG、TL含量较高。由此可知,该制剂各批次间的差异可能与上述几种成分的含量差异有关。这种差异的产生可能与香青兰药材产地、采收时期等有关;另外,该制剂生产过程中的药材煎煮、浓缩、制粒等因素也可能造成上述几种成分差异。笔者前期研究发现,香青兰药材茎、叶中上述有效成分的含量差异较大,因此,制药企业在生产该制剂时,应尽可能固定药材的来源和投料比例,以期达到提高制剂稳定性的目的。

综上所述,本研究建立了益心巴迪然吉布亚颗粒中5种有效成分的含量测定方法及其指纹图谱,可为该颗粒剂的质量控制提供依据。

参考文献

- [1] 卫生部.药品标准:维吾尔药分册[S].乌鲁木齐:新疆科技卫生出版社,1999:181.
- [2] 李杰.民族药用植物香青兰近年研究概况[J].中国民族医

- 药杂志, 2015, 21(4): 55-62.
- [3] 李雪梅, 孙维华, 崔源源. RP-HPLC法测定香青兰有效部位中7种成分的含量[J]. 农垦医学, 2016, 38(4): 293-297.
- [4] 张华然. 香青兰的化学成分及生物活性研究[D]. 济南: 山东大学, 2019.
- [5] 杨丽娜, 邢建国, 何承辉, 等. 维药香青兰的化学成分与药理作用评价[J]. 世界临床药物, 2013, 34(4): 226-231.
- [6] LI Q, LIU Y Q, HAN L F, et al. Chemical constituents and quality control of two *Dracocephalum* species based on high-performance liquid chromatographic fingerprints coupled with tandem mass spectrometry and chemometrics[J]. *J Sep Sci*, 2016, 39(21): 4071-4085.
- [7] 洪叶, 袁勇, 曹文疆, 等. 香青兰总黄酮对大鼠心肌缺血再灌注损伤诱导的自噬作用的研究[J]. 中国药理学杂志, 2016, 51(11): 890-895.
- [8] ZENG C, JIANG W, YANG X Y, et al. Pretreatment with total flavonoid extract from *Dracocephalum moldavica* L. attenuates ischemia reperfusion-induced apoptosis[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 17491.
- [9] SHEN W L, ANWAIER G, CAO Y N, et al. Atheroprotective mechanisms of tilianin by inhibiting inflammation through down-regulating NF- κ B pathway and foam cells formation[J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 825.
- [10] 曾诚, 马丽月, 于宁, 等. 香青兰提取物基本理化性质研究[J]. 中草药, 2016, 47(21): 3817-3823.
- [11] JIA J X, ZHANG Y, WANG Z L, et al. The inhibitory effects of *Dracocephalum moldavica* L. (DML) on rat cerebral ischemia reperfusion injury[J]. *J Toxicol Environ Health A*, 2017, 80(22): 1206-1211.
- [12] ZHANG J L, YAN R J, YU N, et al. A new caffeic acid tetramer from the *Dracocephalum moldavica* L.[J]. *Nat Prod Res*, 2018, 32(3): 370-373.
- [13] 梁自强, 邓洁, 袁勇, 等. 香青兰总黄酮对心肌缺血再灌注损伤大鼠mTOR信号通路及相关自噬蛋白水平的影响[J]. 石河子大学学报(自然科学版), 2020, 38(4): 513-518.
- (收稿日期: 2021-11-20 修回日期: 2022-02-22)
(编辑: 唐晓莲)

(上接第 807 页)

- [25] CHEN Z T, CHU H L, CHYAU C C, et al. Protective effects of sweet orange (*Citrus sinensis*) peel and their bioactive compounds on oxidative stress[J]. *Food Chem*, 2012, 135(4): 2119-2127.
- [26] 罗美霞, 吴波, 胡坪君, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS 的砂糖橘皮化学成分分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(21): 45-51.
- [27] 孙国东, 霍金海, 潘五九, 等. 基于 UPLC-Q-TOF/MS 技术的槐角药材化学成分分析[J]. 中草药, 2019, 50(16): 3774-3783.
- [28] 魏文峰, 陈宏昌, 刘烨, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS 技术的刺五加叶血清药物化学初步研究[J]. 中草药, 2017, 48(7): 1306-1313.
- [29] 任晓蕾, 霍金海, 孙国东, 等. UPLC-Q-TOF-MS 法分析防风中香豆素类化学成分[J]. 中国药房, 2019, 30(3): 349-354.
- [30] 李坤平, 高崇凯, 李卫民. UPLC/ESI-TOF-MS/MS 分析蛇床子提取物中香豆素类化合物[J]. 中成药, 2009, 31(4): 584-587.
- [31] QIN T T, FANG F, SONG M T, et al. Umbelliferone reverses depression-like behavior in chronic unpredictable mild stress-induced rats by attenuating neuronal apoptosis via regulating ROCK/Akt pathway[J]. *Behav Brain Res*, 2017, 317: 147-156.
- [32] 高海南, 刘斌, 刘国良, 等. 补骨脂素对 A β 损伤 PC12 细胞的保护作用研究[J]. 中药材, 2019, 42(1): 174-177.
- [33] TANG H Q, LI K M, DOU X B, et al. The neuroprotective effect of osthole against chronic sleep deprivation (CSD)-induced memory impairment in rats[J]. *Life Sci*, 2020, 263: 118524.
- [34] BAO Y X, MENG X L, LIU F N, et al. Protective effects of osthole against inflammation induced by lipopolysaccharide in BV2 cells[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(3): 4561-4566.
- [35] 郑为娜. 蛇床子素对阿尔茨海默病模型大鼠认知障碍的神经保护作用及其机制研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.
- [36] TANAKA T, NARAZAKI M, MASUDA K, et al. Regulation of IL-6 in immunity and diseases[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 941: 79-88.
- [37] ZELOVÁ H, HOŠEK J. TNF- α signalling and inflammation: interactions between old acquaintances[J]. *Inflamm Res*, 2013, 62(7): 641-651.
- [38] LIU R P, ZOU M, WANG J Y, et al. Paroxetine ameliorates lipopolysaccharide-induced microglia activation via differential regulation of MAPK signaling[J]. *J Neuroinflammation*, 2014, 11: 47.
- (收稿日期: 2021-12-09 修回日期: 2022-03-07)
(编辑: 林 静)