

· 论著 ·

抱茎苦苣菜的化学成分及其抗氧化活性

赵春阳^{1,2} 姜明燕^{1,2} (1. 中国医科大学附属第一医院药理学部, 辽宁 沈阳 110001; 2. 中国医科大学药学院, 辽宁 沈阳 110001)

[摘要] **目的** 对菊科(Compositae)苦苣菜属(*Ixeris*)植物抱茎苦苣菜正丁醇萃取层中的化学成分进行分离与鉴定。**方法** 采用反复硅胶柱色谱、重结晶、Sephadex LH-20 柱色谱、开放 ODS 柱色谱、HPLC 等方法进行分离纯化以获得单体化合物。通过理化性质及波谱数据鉴定这些单体化合物的化学结构,利用 1,1-二苯基-2-三硝基苯肼(DPPH)和 2,2-联氮基双-(3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸)二氢盐(ABTS)法评价这些化合物清除自由基的活性。**结果** 从抱茎苦苣菜正丁醇萃取层中分离得到 5 个化合物,分别鉴定为(+)-松脂素-4-*O*- β -D-葡萄糖苷(**1**)、glochidioboside (**2**)、3,4,5-trimethoxyphenyl-1-*O*- β -D-glucopyranoside(**3**)、芒柄花苷(**4**)、大豆素(**5**)、木犀草素(**6**)、芹菜素(**7**)。利用 DPPH 和 ABTS 法测试了这 7 个化合物清除自由基的活性。**结论** 化合物 **1**~**5** 为首次从苦苣菜属植物中分离得到,化合物 **1**、**2**、**4**~**7** 显示了较强的自由基清除活性。

[关键词] 抱茎苦苣菜;化学成分;分离;鉴定;抗氧化活性

[中图分类号] R284

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2016)01-0024-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2016.01.007

The chemical constituents and antioxidant activity of *Ixeris sonchifolia*ZHAO Chunyang^{1,2}, JIANG Mingyan^{1,2} (1. Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China; 2. School of Pharmacy, China Medical University, Shenyang 110001, China)

[Abstract] **Objective** To study the chemical constituents of *Ixeris sonchifolia*. **Methods** Monomeric compounds were isolated by chromatography on silica gel column, Sephadex LH-20, ODS chromatography column and HPLC. The structure of the compound was confirmed on the basis of physio-chemical constants and spectroscopic analysis. 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) and 3-ethylbenzthiazoline-6-sulfonic acid (ABTS) assay were used to evaluate the antioxidant activities of isolated compounds. **Results** Five compounds were isolated from 70% ethanol-water extraction and their structures were identified as (+)-pinoselin-4-*O*- β -D-glucopyranoside (**1**), glochidioboside (**2**), 3,4,5-trimethoxyphenyl-1-*O*- β -D-glucopyranoside (**3**), ononin (**4**), daidzein (**5**), luteolin (**6**), and apigenin (**7**). Meanwhile, antioxidant activities of all the isolates were evaluated by DPPH and ABTS. **Conclusion** Compounds **1-5** were isolated from this genus for the first time. The active results showed that **1, 2, 4-7** exhibited potent antioxidant activity.

[Key words] *Ixeris sonchifolia*; chemical constituents; isolation; structural identification; antioxidant activity

抱茎苦苣菜(*Ixeris sonchifolia*)为菊科(Compositae)苦苣菜属(*Ixeris*)植物,又名苦碟子、满天星等,盛产于我国东北、华北等地。《内蒙古中草药》记载,抱茎苦苣菜味苦、辛,具清热解毒、排毒、止痛之功效^[1]。全世界苦苣菜属植物共有 50 余种,主要分布于中国、朝鲜、日本、越南以及前苏联等地。我国共有苦苣菜属植物 20 余种。自 20 世纪 80 年代以来,国内外学者对抱茎苦苣菜全草的化学成分进行了一系列的研究。发现该植物的化学成分比较复杂,主要含黄酮类、三萜类及倍半萜内酯类化合物,此外还含有香豆素、木脂素、甾醇、有机酸、氨基酸等

多种类型化合物^[2,3]。

本研究采用 DPPH 和 ABTS 法对抱茎苦苣菜干燥叶的各个萃取层(乙酸乙酯层、正丁醇层和水层)进行了抗氧化活性的测定,发现其正丁醇层活性较高。因此,本研究对正丁醇层进行了系统的化学成分研究。采用反复硅胶柱色谱、重结晶、Sephadex LH-20 柱色谱、开放 ODS 柱色谱、HPLC 等方法进行分离纯化,通过理化性质及波谱数据鉴定其化学结构。从正丁醇萃取层中分离得到 7 个化合物,即(+)-松脂素-4-*O*- β -D-葡萄糖苷(**1**)、glochidioboside (**2**)、3,4,5-trimethoxyphenyl-1-*O*- β -D-glucopyranoside(**3**)、芒柄花苷(**4**)、大豆素(**5**)、木犀草素(**6**)、芹菜素(**7**)。最后,利用 DPPH 和 ABTS 法测试了所分离得到的 7 个化合物清除自由基的活性。

[作者简介] 赵春阳,硕士,药师,研究方向:药品不良反应、呼吸系统合理用药、药理学、中药成分在临床的合理应用。E-mail: i52caizy@163.com

1 仪器与材料

Bruker-ARX-300 型核磁共振仪(瑞士 Bruker 公司, TMS 内标), 制备型高效液相(日本 HITACHI 公司), 质谱仪(Agilent LC-MS 联用仪), CD 光谱仪为 BioLogic 公司的 MOS 450 型号, 扫描波长为 200~400 nm, 96 孔板(Nest Biotech 公司), 微量旋光仪(日本, Jasco 公司), 台式离心机(美国, Thermo scientific 公司), 精密电子天平(Mettler-toledo 公司)。

ABTS(华蓝化学试剂公司), DPPH(Sigma Aldrich), 水溶性维生素 E(Trolox, 华蓝化学试剂公司), 磷酸盐缓冲液(PBS, Solarbio 公司), Sephadex LH-20 柱色谱(YMC 公司), ODS 柱色谱(Pharmacia 公司), 薄层色谱和柱色谱用硅胶(青岛海洋化工厂), 甲醇(色谱纯, 天津市康科德科贸有限公司), 其他试剂(分析纯, 山东禹王实业有限公司)。

抱茎苦苣菜于 2013 年 6 月购于辽宁省沈阳市, 由中国医科大学附属第一医院药学部中药师曲世为鉴定为菊科苦苣菜属植物抱茎苦苣菜(*Ixeris sonchifolia*)的干燥全草。

2 提取分离

抱茎苦苣菜干燥全草 7 kg, 用体积分数 70% 的乙醇溶液(30 L)加热回流提取 3 次, 将提取液减压

浓缩至 4 L, 回收溶剂, 将浓缩液分别用等体积的乙酸乙酯、正丁醇萃取 3 次, 减压回收溶剂, 得到乙酸乙酯层浸膏 216.2 g, 正丁醇层浸膏 389.0 g, 水层浸膏 633.5 g。选取抗氧化活性最好的正丁醇萃取层经过硅胶柱色谱, 以二氯甲烷/甲醇梯度(100:0~1:1)洗脱, 所得的馏分通过 Sephadex LH-20 柱色谱洗脱, 直接重结晶处理得到化合物 6(67 mg)、7(40 mg)。样品再经反复硅胶柱色谱, 以二氯甲烷/甲醇等溶剂系统进行梯度洗脱, 重结晶, Sephadex LH-20 柱色谱, 开放 ODS 柱色谱, HPLC 等手段处理得到化合物 1(21 mg)、2(20 mg)、3(15 mg)、4(17 mg)、5(11 mg)。

3 结构鉴定

3.1 化合物 1 黄色油状(甲醇), 比旋光度为正, $[\alpha]_D^{20} = 43.1$ (c0.3, CH₃OH)。在 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) 谱中, 在 δ6.7~7.1 之间为 6 个芳香信号, 3.75 (6H, s) 处为 2 个甲氧基的氢信号, 4.87 (1H, d, *J*=7.0 Hz, 1''-H) 为一个糖的端基质子信号, 根据其偶合常数可知该糖为一个 β-D-吡喃型糖。在 ¹³C NMR 谱(75 MHz, DMSO-*d*₆) 谱中, δ135.3 (1-C), 110.3 (2-C), 149.0 (3-C), 145.7 (4-C), 115.1 (5-C), 118.2 (6-C), 132.1 (1'-C), 110.5 (2'-C), 149.0 (3'-C), 145.7 (4'-C), 115.2 (5'-C), 118.7 (6'-C) 为苯环上的碳信号,

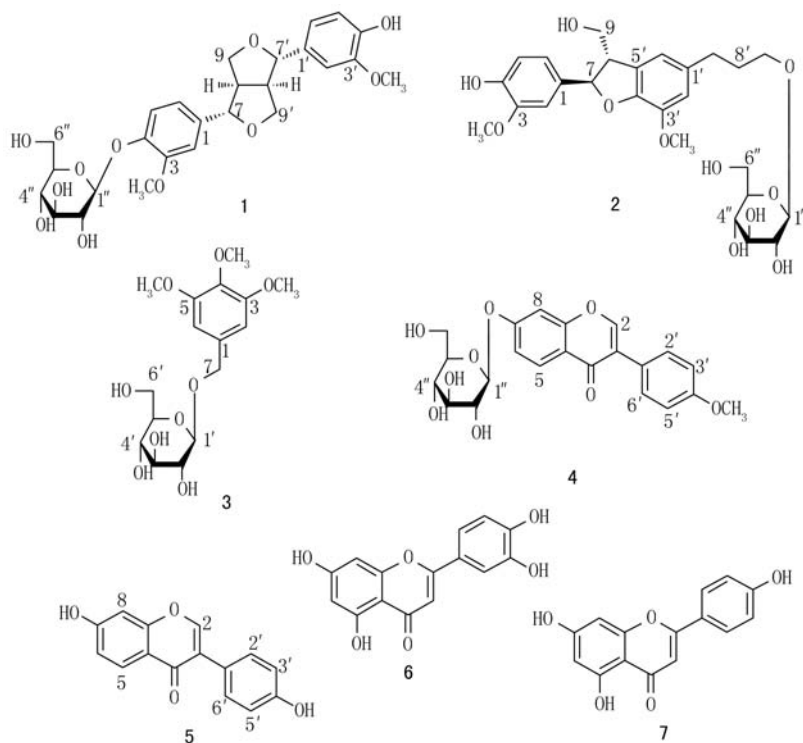


图 1 化合物 1~7 的结构图

提示有 2 个苯环存在。 δ 84.7 (7-C), 53.5 (8-C), 71.2 (9-C), 85.0 (7'-C), 53.6 (8'-C), 70.8 (9'-C) 为 6 个脂肪碳信号。 δ 55.6 和 55.7 为 2 个芳香环上的甲氧基的碳信号。此外, 100.1 (1''-C), 73.2 (2''-C), 76.8 (3''-C), 69.6 (4''-C), 77.0 (5''-C), 60.6 (6''-C) 为一组糖上的碳信号。由上可推测化合物 **1** 为一个木脂素糖苷。6 个脂肪碳的信号提示可能为一个双四氢呋喃型木脂素。化合物 **1** 与文献^[4]对照数据基本一致, 故鉴定为 (+)-松脂素-4-*O*- β -D-葡萄糖苷 [(+)-pinoresinol-4-*O*- β -D-glucopyranoside]。

3.2 化合物 2 淡黄色油状(甲醇)。在¹H NMR (300 MHz, CD₃OD)谱中: δ 6.95 (1H, s, 2-H), 6.76 (2H, s, 2', 6'-H), 6.79 (1H, d, J = 8.3 Hz, 5-H), 6.84 (1H, d, J = 8.3 Hz, 6-H) 为苯环上的 5 个芳香质子信号。5.51 (1H, d, J = 6.2 Hz, 7-H) 为一个典型的苯并四氢呋喃型木脂素 7 位的氢信号, 偶合常数 J = 6.2 Hz 提示其为反式构型。3.84 (3H, s, 3'-OCH₃), 3.80 (3H, s, 3-OCH₃) 为 2 个甲氧基信号。2.68 (2H, t, J = 6.9 Hz, 7'-H), 1.90 (2H, p, J = 6.9 Hz, 8'-H), 3.38 (2H, m, 9'-H) 提示存在一个丙醇结构信号。此外, 还存在 1 个糖端基质子信号 δ 4.29 (1H, d, J = 6.9 Hz), 根据其偶合常数可知该糖为 β -D-吡喃型糖。在¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD)谱中, 我们能看到 12 个芳香碳信号, 提示该化合物含有两个苯环。 δ 88.8 (7-C), 55.2 (8-C), 64.8 (9-C), 32.8 (7'-C), 32.7 (8'-C), 71.4 (9'-C), 为母核上的其余 6 个碳信号, 提示该化合物 **2** 为一个苯并二氢呋喃型木脂素。56.2 (3', 3-OCH₃), 56.6 (3'-OCH₃) 为两个甲氧基的碳信号。 δ 104.5、78.0、77.8、75.0、69.9、62.7 为一组葡萄糖的碳信号。同时, 化合物 **2** 的 CD 谱在 280 nm 处有负 Cotton 效应, 结合 7 位 H 的偶合常数, 确定其 7, 8 位的绝对构型为 7*R*, 8*S*。以上数据与文献^[4]报道的 glochidioboside 的数据对照一致, 故鉴定其为 glochidioboside。

3.3 化合物 3 白色无定型粉末(甲醇), 体积分数为 10% 硫酸显色剂显黄色。在¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆)谱中: δ 6.38 (2H, s) 提示为苯环上对称的氢, δ 4.78 (1H, d, J = 7.5 Hz, 1'-H) 提示为糖的端基氢信号。 δ 3.73 (6H, s) 提示为对称的 2 个 OCH₃, 3.59 (3H, s) 为 1 个 OCH₃。 δ 3.00~3.40 (4H, m, 2', 3', 4', 5'-H) 为糖上其余的氢信号。在¹³C NMR (75 MHz, DMSO)谱中, δ 154.7 (1-C), 153.8 (3, 5-C), 133.1 (4-C), 95.0

(1, 6-C) 为苯环上的 6 个碳信号。101.7 (1'-C), 78.0 (5'-C), 77.6 (3'-C), 74.0 (2'-C), 70.8 (4'-C), 61.6 (6'-C) 为 β -D 葡萄糖的碳数据。60.8 (4-OCH₃), 56.4 (3, 5-OCH₃) 为 3 个甲氧基碳信号。该化合物的碳氢谱数据与文献^[6]报道数据基本一致, 故确定化合物 **3** 为 3, 4, 5-trimethoxyphenyl-1-*O*- β -D-glucopyranoside。

3.4 化合物 4 白色粉末(甲醇), 体积分数为 10% 硫酸显色剂显黄色。在¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆)谱中: δ 8.44 (1H, s, 2-H) 为异黄酮 2 位上的氢信号, 8.07 (1H, d, J = 8.8 Hz, 5-H), 7.25 (1H, d, J = 2.3 Hz, 8-H), 7.16 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 6-H) 为一组苯环 ABX 耦合系统, 归属为化合物 A 环上 5, 6, 8 位上的氢信号, 7.54 (2H, d, J = 8.7 Hz, 2', 6'-H) 和 7.01 (2H, d, J = 8.7 Hz, 3', 5'-H) 为一组苯环上的 AA'BB' 耦合系统上的氢信号。同时, 3.79 (3H, s) 为一组甲氧基信号, 5.13 (d, J = 7.2 Hz, 1''-H) 为一组糖的端基氢信号。在¹³C NMR (75 MHz, DMSO)谱中共给出 22 个碳信号, δ 174.4 (4-C), 161.3 (7-C), 159.1 (4'-C), 157.2 (9-C), 153.1 (2-C), 130.0 (2', 6'-C), 127.0 (5-C), 124.1 (1'-C), 118.6 (10-C), 115.6 (6-C), 113.6 (3', 5'-C), 103.6 (8-C), 100.0 (1''-C), 78.1 (5''-C), 77.7 (3''-C), 74.1 (2''-C), 70.9 (4''-C), 61.3 (6''-C)。以上信号与文献^[7]报道的数据基本一致, 确定化合物 **4** 为芒柄花苷 (ononin)。

3.5 化合物 5 白色针晶(甲醇)。在¹H NMR (300 MHz, DMSO)谱中: δ 8.14 (1H, s, 2-H) 为异黄酮 2 位上的特征氢信号, 7.95 (1H, d, J = 8.8 Hz, 5-H), 6.97 (1H, d, J = 2.1 Hz, 8-H), 6.88 (1H, dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 6-H) 为一组苯环 ABX 耦合系统, 并归属为化合物 A 环上 5, 6, 8 位上的氢信号, 7.40 (2H, d, J = 8.7 Hz, 2', 6'-H) 和 6.80 (2H, d, J = 8.7 Hz, 3', 5'-H) 为一组苯环上的 AA'BB' 耦合系统上的氢信号。以上信号与文献^[8]报道的数据基本一致, 确定化合物 **5** 为大豆素 (daidzein)。

3.6 化合物 6 黄色针晶(甲醇), Mg-HCl 反应阳性, 化合物 **6** 与对照品木犀草素共聚酰胺薄层板, 斑点颜色和 R_f 值完全一致, 同样色谱条件下在 HPLC 上的保留时间一致, 故鉴定化合物 **6** 为木犀草素 (luteolin)。

3.7 化合物 7 黄色针晶(甲醇), Mg-HCl 反应阳性, 化合物 **7** 与对照品芹菜素共聚酰胺薄层板, 斑点

颜色和 Rf 值完全一致,同样色谱条件下在 HPLC 保留时间一致,故鉴定化合物 **7** 为芹菜素 (apigenin)。

4 抗氧化活性测试

研究表明抗氧化是预防衰老的重要步骤,自由基会将细胞和组织分解,并影响代谢功能。如果人体能够消除过多的氧化自由基,即能预防许多自由基引起的及与老化相关的疾病。例如常见的癌症、动脉硬化、糖尿病、心血管病、老年痴呆、关节炎等,这些疾病的发生都被认为与自由基有一定的关系^[9]。从自然界中寻找新型的副作用小的天然抗氧化剂,也是目前天然药物化学研究的一个热点。

待测样品清除 DPPH 自由基的活性测定参照文献^[10]进行,并稍做修改。将 2.0 ml DPPH (1×10^{-4} mol/L)乙醇溶液置 5 ml 具塞试管中,配好不同浓度(0.02、0.05、0.1、0.2、0.5 mg/ml)的待测样品乙醇溶液后,每种浓度溶液加 0.2 ml 至上述具塞试管中,充分混合后,室温避光静置 60 min,于 517 nm 测定各混合液的吸光度值,吸光度值越低,则说明该化合物清除 DPPH 自由基的活性越强。

待测样品清除 ABTS 自由基的活性测定参照文献^[11]中方法,并稍做改动。将 ABTS 溶解于 PBS 中,配制成 7 mmol/L 的 ABTS 溶液,使之与过硫酸钾(终浓度 2.45 mmol/l)反应以生成 ABTS·⁺,室温避光放置 16 h。将此 ABTS⁺溶液用 PBS 稀释,使其在 734 nm 吸光度达到(0.70±0.02),30 °C 平衡 30 min 后可用于测定。将 2.0 ml ABTS⁺溶液置 5 ml 具塞试管中,配好不同浓度(0.02、0.05、0.1、0.2、0.5 mg/ml)的待测样品乙醇溶液后,每种浓度溶液加 0.2 ml 至上述具塞试管中,充分混合后,静置 20 min,于 734 nm 测定各混合液的吸光度值,吸光度越低,说明清除 ABTS 自由基的活性越强。

化合物对 DPPH 和 ABTS⁺的清除活性均用以下公式计算:

$$\text{DPPH/ABTS}^+ \text{清除活性}(\%) = [1 - (S - SB) / (C - CB)] \times 100\%$$

S、SB、C 和 CB 分别代表样品、样品空白、对照和空白对照的吸光度。即,S:0.2 ml 样品溶液+20 ml DPPH 或 ABTS⁺溶液;SB:0.2 ml 样品溶液+2.0 ml PBS;C:0.2 ml 乙醇+2.0 ml DPPH 或 ABTS⁺溶液;CB:0.2 ml 乙醇+2.0 ml PBS。

活性结果如表 1 所示。在抱茎苦苣菜提取物的不同萃取层中,正丁醇萃取层显示了较强的自由基

表 1 抱茎苦苣菜提取物的各个萃取层和单体化合物的自由基清除活性(IC₅₀, μg/ml)

样品	DPPH	ABTS (IC ₅₀ , μg/ml)
乙酸乙酯层	74.20±2.34	62.21±2.30
正丁醇层	32.33±2.15	26.16±4.15
水层	131.43±1.75	145.20±3.40
1	129.20±3.22	12.19±1.74
2	78.89±1.12	10.21±2.10
3	>200	55.61±2.55
4	44.27±0.75	14.98±0.71
5	16.21±0.93	8.58±0.68
6	27.90±1.45	7.29±0.91
7	14.31±0.67	8.82±0.76
水溶性维生素 E*	11.06±0.55	9.72±0.11

注:*水溶性维生素 E 作为阳性对照药,实验结果用均数±标准差表示,每组实验结论进行了 3 次平行实验

清除活性。因此,我们对正丁醇萃取层进行了系统的化学成分研究,分离得到了 7 个单体化合物。在对这 7 个单体化合物的抗氧化活性研究中发现,化合物 **1**、**2**、**4**~**7** 均显示了较强的自由基清除活性,而 4 个黄酮化合物(**4**~**7**)的活性强于 2 个木脂素糖苷类化合物(**1** 和 **2**)。实验结果显示抱茎苦苣菜正丁醇萃取层中所分离得到的黄酮和木脂素类化合物有成为天然抗氧化剂的潜力。

【参考文献】

- [1] 江苏新医学院. 中药大辞典[M]. 上海: 上海人民出版社, 1977: 1300.
- [2] 封锡志. 抱茎苦苣菜的化学成分和生物活性的研究[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2001: 2-29.
- [3] 侯 晶, 艾瑞婷, 周凌艳, 等. 苦碟子化学成分的分离与鉴定[J]. 沈阳药科大学学报, 2011, 28(11): 879-881.
- [4] Rahman MMA, Dewick PM, Jackson DE, et al. Lignans of *Forsythia intermedia* [J]. Phytochemistry, 1990, 29: 1971-1980.
- [5] Yoshio T, Chieko M, Toshiya M, et al. Glochidioboside, a glucoside of (7S, 8R)-dihydro-dehydrodiconiferyl alcohol from leaves of *Glochidion obovatum* [J]. Phytochemistry, 1998, 49(7): 2137-2139.
- [6] Wang RR, Gu Q, Wang YH, et al. Anti-HIV-1 activities of compounds isolated from the medicinal plant *Rhus chinensis* [J]. J Ethnopharmacol, 2008, 117(2): 249-256.
- [7] Meera B, Kalidhar SB. Phytochemical evaluation of *Pongamia pinnata* L. seeds oil [J]. Indian J Pharm, 2004, 66(4): 447-448.
- [8] Yadav PP, Ahmad G, Maurya R. Furanoflavonoids from *Pongamia pinnata* fruits [J]. Phytochemistry, 2004, 65(4): 439-443.

弊。高效液相色谱-质谱联用法和气相色谱法对仪器的要求较高,较难实现实验室的常规监测。本方法选用的试剂均以国产为主,成本低廉,方法操作简便,分析周期短,灵敏度和专一性达到临床检测要求。在所使用的条件下得到的日内和日间精密密度均较低。

富马酸喹硫平主要在肝脏经 CYP3A4 酶氧化代谢,其在体内的代谢途径十分复杂,已确定的代谢产物有 11 种,其中 7-羟喹硫平和 7-羟-N-去烷基喹硫平可能具有药理活性,但在血浆中浓度低,对富马酸喹硫平药理活性的贡献并不大^[13,14]。又由于在方法建立过程中未能得到有关喹硫平代谢物的标准品,故未做代谢物的浓度检测。

在本法测定条件下,笔者对本院常用的几种精神科药物进行了保留时间的分析,结果表明,几种精神科用药不影响富马酸喹硫平的色谱峰,另内源性物质对富马酸喹硫平的色谱峰也无影响,因此,本方法具有很高的特异性。

喹硫平血药浓度测定方法的建立对于日常监测具有较大的意义,富马酸喹硫平有效血药浓度范围目前仍存在争议,我院建立其血药浓度的 RP-HPLC 方法,对于异常浓度值进行分析,对指导临床合理用药,发现药物不合理联用等具有重要的意义。

总之,本试验所建立的方法简便、准确,线性范围宽,重现性好,灵敏度和特异性高,适用于富马酸喹硫平血药浓度的监测,能够指导医生合理使用药物,进行个体化给药。

【参考文献】

[1] Marder SR. Management of treatment-resistant patients with schizophrenia[J]. Clin Psychiatry, 1996, 57(11): 26-30.
[2] Köhnelein O, Lutz R, Schmauss M, et al. Determining serum concentrations of the modern antipsychotic quetiapine: clinical relevance in therapeutic drug monitoring[J]. Psychiatr Prax, 2004, 31(Suppl 1): 175-177

[3] Gerlach M, Hünnerkopf R, Rothenhöfer S, et al. Therapeutic drug monitoring of quetiapine in adolescents with psychotic disorders[J]. Pharmacopsychiatry, 2007, 40(2): 72-76.
[4] Guo RC, Fu CM. Relationship among serum concentrations, doses and clinical responses of quetiapine fumarate in patients with schizophrenia[J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2003, 8(6): 627-630.
[5] Mauri MC, Volonteri LS, Fiorentini A, et al. Two weeks' quetiapine treatment for schizophrenia, drug-induced psychosis and borderline personality disorder: a naturalistic study with drug plasma levels [J]. Expert Opin Pharmacother, 2007, 8(14): 2207-2213.
[6] 李坤艳,李焕德. 临床治疗剂量喹硫平体内代谢机制研究[J]. 中国药理学杂志, 2007, 42(20): 1564-1567.
[7] 贾攀峰,张淑飞,王寿春,等. 喹硫平对丙戊酸血清浓度的影响[J]. 中国药师, 2009, 12(4): 534-535.
[8] 林治光,翁毅仁,庄冬梅,等. RP-HPLC 法测定人体中富马酸喹硫平血药浓度[J]. 四川精神卫生, 2003, 16(3): 140-142.
[9] Mandrioli R, Fanali S, Ferranti A, et al. HPLC analysis of the novel antipsychotic drug quetiapine in human plasma[J]. J Pharm Biomed Anal, 2002, 30(4): 969-977.
[10] Lin SN, Chang Y, Moody DE, et al. A liquid chromatographic-electrospray-tandem mass spectrometric method for quantitation of quetiapine in human plasma and liver microsomes: application to study *in vitro* metabolism [J]. J Anal Toxicol, 2004, 28(6): 443-448.
[11] 李坤艳,李焕德. HPLC-MS/ESI⁺ 测定人血浆中喹硫平及其代谢产物[J]. 中南药学, 2006, 4(2): 88-91.
[12] 金 鸣,卫婷婷,梁 曼,等. 人血、尿中富马酸喹硫平的气相色谱分析[J]. 中国法医学杂志, 2008, 23(6): 373-375.
[13] DeVane CL, Nemeroff CB. Clinical pharmacokinetics of quetiapine: an atypical antipsychotic [J]. Clin Pharmacokinet, 2001, 40(7): 509-522.
[14] Davis PC, Wong J, Gefvert O. Analysis and pharmacokinetics of quetiapine and two metabolites in human plasma using reversed-phase HPLC with ultraviolet and electrochemical detection[J]. J Pharm Biomed Anal, 1999, 20(1-2): 271-282.

【收稿日期】 2014-12-05 【修回日期】 2015-04-01
【本文编辑】 顾文华

(上接第 27 页)

[9] Deng J, Cheng W, Yang G. A novel antioxidant activity index (AAU) for natural products using the DPPH assay [J]. Food Chem, 2011, 125: 1430-1435.
[10] Sharma OP, Bhat TK. DPPH antioxidant assay revisited[J]. Food Chem, 2009, 113: 1202-1205.

[11] Wu SB, Dastmalchi K, Long C, et al. Metabolite profiling of jaboticaba (Myrciaria cauliflora) and other dark-colored fruit juices[J]. J Agric Food Chem, 2012, 60, 7513-7525.
【收稿日期】 2015-03-22 【修回日期】 2015-07-23
【本文编辑】 顾文华