

· 综述 ·

关黄柏化学成分与药理活性研究进展[△]冯媛¹, 牛敏格¹, 张清清^{1,2*}

1. 河北中医学院 药学院, 河北 石家庄 050200;

2. 河北省中药炮制技术创新中心, 河北 石家庄 050200

[摘要] 关黄柏主要含有生物碱、内酯、酚酸、苯丙素等多种类型成分, 具有抗炎、抗菌、抗癌、降血糖、降血压、免疫调节等药理活性。关黄柏中尤以生物碱类成分最具代表性, 结构类型多样且具有较好的药理活性, 一直以来备受关注。对关黄柏的化学成分及其提取方法、药理活性、临床应用和质量评价进行总结, 并重点阐述关黄柏生物碱类成分的结构类型和药理作用, 为关黄柏质量控制和进一步开发利用提供参考。

[关键词] 关黄柏; 生物碱; 内酯; 酚酸; 苯丙素; 药理活性; 临床应用; 质量评价

[中图分类号] R282.71 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-4890(2021)08-1486-13

doi: 10.13313/j.issn.1673-4890.20200720005

Research Progress on Chemical Components and Pharmacological Activity of *Phellodendri Amurensis* CortexFENG Yuan¹, NIU Min-ge¹, ZHANG Qing-qing^{1,2*}

1. College of Pharmacy, Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050200, China;

2. Traditional Chinese Medicine Processing Technology Innovation Center of Hebei Province, Shijiazhuang 050200, China

[Abstract] *Phellodendri Amurensis* Cortex (PAC), mainly containing alkaloids, lactones, phenolic acids, and phenylpropanoids, has the pharmacological activities of anti-inflammation, antibiosis, anticancer, blood glucose lowering, blood pressure lowering, immune regulation, etc. Alkaloids, the most representative constituents in PAC, have various structure types and satisfying pharmacological activities. In this paper, the chemical constituents, extraction methods, pharmacological effects, clinical application, and quality evaluation of PAC were summarized, and the structure types and pharmacological effects of alkaloids of PAC were emphatically expounded, which provided a reference for the quality control and further development and utilization of PAC.

[Keywords] *Phellodendri Amurensis* Cortex; alkaloids; lactones; phenolic acids; phenylpropanoids; pharmacological activity; clinical application; quality evaluation

关黄柏为芸香科植物黄檗 *Phellodendron amurense* Rupr. 的干燥树皮, 主产于我国东北三省、内蒙古、河北等地^[1], 其味苦, 性寒, 归肾、膀胱经, 具有清热燥湿、泻火除蒸、解毒疗疮的功效。自《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》) 2005年版, 黄柏被分列为川黄柏和关黄柏2种药材, 前者来源于芸香科植物黄皮树 *P. chinense* Schneid. 的干燥树皮。然而, 临床中常存在

两者混用的现象。关黄柏化学成分主要包括生物碱、内酯、酚酸、萜、苯丙素等类成分^[2-3]。药理研究显示, 其具有明显的抗菌、抗炎、调节心血管系统疾病、免疫调节、降血糖等活性^[3], 在临床中被广泛用于治疗湿热泻痢、黄疸尿赤、带下阴痒、骨蒸劳热、盗汗、遗精等。因此, 含关黄柏中成药的开发和利用在临床治疗中具有重要意义。本文对关黄柏的化学成分及其提取方法、药理活性、临床应用和质量

[△] **[基金项目]** 河北省中医药管理局科研计划项目 (2019084); 河北省大学生创新创业训练计划项目 (S201914432037); 河北中医学院博士科研基金项目 (BSZ2018004); 河北中医学院优秀青年教师基础研究计划项目 (YQ2018008)

* **[通信作者]** 张清清, 讲师, 研究方向: 中药/复方质量控制及药效物质研究; Tel: (0311) 89926414, E-mail: janezh1987@sina.com

评价研究进行总结, 以期为关黄柏质量控制和临床精准用药提供参考。

1 化学成分

生物碱是关黄柏中主要的有效成分, 但在关黄柏和川黄柏中, 生物碱的种类和含量存在差异。《中国药典》2020年版规定, 在川黄柏中盐酸小檗碱的质量分数不得少于3.0%, 而在关黄柏中其质量分数不得少于0.60%; 关黄柏中盐酸巴马汀质量分数较高, 要求不得少于0.3%, 有些批次关黄柏中盐酸巴马汀与盐酸小檗碱的含量不相上下, 而在川黄柏中盐酸巴马汀的含量很低, 有时甚至检测不到。另外,

关黄柏中木兰花碱的含量较高, 且吴茱萸次碱、7-羟吴茱萸次碱、7, 8-二羟基吴茱萸次碱和白藜碱等都是仅在关黄柏中存在的生物碱成分; 黄檗萜内酯A、黄檗萜内酯B等内酯类成分只在川黄柏中存在, 而黄檗宁A和黄檗宁B只在关黄柏中被检测到^[3]。

1.1 生物碱类

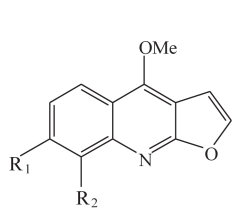
生物碱类化合物是关黄柏中的主要有效成分, 目前有关关黄柏的研究中, 已报道约42个生物碱类成分, 其结构类型包括原小檗碱型、阿朴菲型、单萜吡啶型、喹啉型等, 其中最具有代表性的为原小檗碱型。各生物碱类化合物信息见表1, 结构式见图1。

表1 关黄柏中生物碱类化合物信息

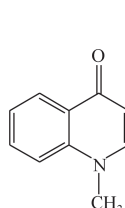
编号	化合物名称	化学式	相对分子质量	结构类型	参考文献
1	白藜碱 (dictamnine)	$C_{12}H_9NO_2$	199.21	其他	[4]
2	γ -崖椒碱 (fagarine)	$C_{13}H_{11}NO_3$	229.20	其他	[4]
3	茵芋碱 (skimmianine)	$C_{14}H_{13}NO_4$	259.26	其他	[4]
4	异阔果芸香碱 (pilocarpine)	$C_{15}H_{17}NO_3$	259.30	其他	[4]
5	木兰花碱 (magnoflorine)	$C_{20}H_{24}NO_4$	342.40	阿朴菲型	[5]
6	小檗碱 (berberine)	$C_{20}H_{18}NO_4$	336.37	原小檗碱型	[5]
7	药根碱 (jatrorrhizine)	$C_{20}H_{20}NO_4$	338.37	原小檗碱型	[5]
8	巴马汀/掌叶防己碱 (palmatine)	$C_{14}H_{29}NO_2$	352.41	原小檗碱型	[5]
9	小檗红碱 (berberrubine)	$C_{19}H_{16}ClNO_4$	357.78	原小檗碱型	[5]
10	蝙蝠葛任碱 (menisperine)	$C_{21}H_{26}NO_4^+$	356.40	阿朴菲型	[6-7]
11	N-甲基大麦芽碱 (candicine)	$C_{10}H_{15}NO$	165.23	其他	[6]
12	四氢掌叶防己碱 (tetrahydropalmatine)	$C_{21}H_{25}NO_4$	355.43	原小檗碱型	[7]
13	氧化小檗碱 (oxyberberine)	$C_{20}H_{17}NO_5$	351.36	原小檗碱型	[7]
14	N-甲基福林得碱 (N-methylflindersine)	$C_{15}H_{15}NO_2$	241.29	其他	[7]
15	(+)-甲基网叶番荔枝碱 [(+)-tembetarine]	$C_{20}H_{26}NO_4$	344.40	原小檗碱型	[7]
16	(-)-长圆小檗碱 [(-)-oblongine]	$C_{19}H_{24}NO_3$	314.39	异喹啉型	[7]
17	四氢药根碱 (corypalmine)	$C_{20}H_{23}NO_4$	341.40	原小檗碱型	[8]
18	非洲防己碱 (columbamine)	$C_{20}H_{20}NO_4$	338.37	原小檗碱型	[8]
19	黄柏碱 (phellodendrine)	$C_{20}H_{24}NO_4$	342.41	原小檗碱型	[8]
20	四氢小檗碱 (tetrahydroberberine)	$C_{20}H_{21}NO_4$	339.38	原小檗碱型	[8]
21	芬式唐松草定碱 (thalifendine)	$C_{19}H_{16}NO_4^+$	322.30	原小檗碱型	[8]
22	唐松草芬宁碱 (thalisopine)	$C_{21}H_{22}NO_4^+$	352.93	其他	[8]
23	吴茱萸次碱 (rutaecarpine)	$C_{18}H_{13}N_3O$	287.32	单萜吡啶型	[9]
24	7-羟吴茱萸次碱 (7-hydroxyrutaecarpine)	$C_{18}H_{13}N_3O_2$	303.31	单萜吡啶型	[9]
25	7,8-去氧吴茱萸次碱 (deoxyrutaecarpine)	$C_{21}H_{13}N_3O$	323.35	单萜吡啶型	[9]
26	7,8-二羟基吴茱萸次碱 (7,8-dihydroxyrutaecarpine)	$C_{18}H_{13}N_3O_3$	319.31	单萜吡啶型	[9]
27	木兰箭毒碱 (magnocurarine)	$C_{19}H_{24}NO_3^+$	314.40	异喹啉型	[10]
28	莲心季铵碱 (lotusine)	$C_{19}H_{24}NO_3^+$	314.40	异喹啉型	[10]
29	8-氧化小檗碱 (8-oxyberberine)	$C_{20}H_{17}NO_5$	351.35	单萜吡啶型	[10]
30	N-甲基四氢巴马汀 (N-methyltetrahydropalmatine)	$C_{22}H_{28}NO_4^+$	370.46	原小檗碱型	[10]
31	8-氧代-表小檗碱 (8-oxocipberberine)	$C_{20}H_{17}NO_5$	351.35	原小檗碱型	[10]

续表1

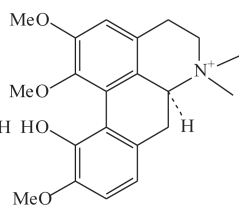
编号	化合物名称	化学式	相对分子质量	结构类型	参考文献
32	7-羟基-8-甲氧基二氢吴茱萸碱 (7-hydroxy-8-methoxydihydrorutaecarpine)	$C_{19}H_{15}N_3O_3$	333.34	单萜吲哚型	[10]
33	13-羟基巴马汀 (13-hydroxypalmatine)	$C_{21}H_{22}NO_5^+$	368.40	原小檗碱型	[10]
34	11-羟基巴马汀 (11-hydroxypalmatine)	$C_{21}H_{22}NO_5^+$	368.40	原小檗碱型	[10]
35	8-氧化巴马汀 (8-oxypalmatine)	$C_{21}H_{21}NO_5$	367.39	原小檗碱型	[10]
36	吴茱萸碱 (evodiamine)	$C_{19}H_{17}N_3O$	303.36	单萜吲哚型	[10]
37	3,4-二氢-1-[(4-羟基苯基)甲基]-7-甲氧基-2-甲基-8-异喹啉{3,4-dihydro-1-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-7-methoxy-2-methyl-8-isoquinoline}	$C_{20}H_{24}NO_4^+$	342.41	阿朴菲型	[10]
38	3,4-二氢-1-[(4-羟基苯基)甲基]-7-甲氧基-2-甲基-6-异喹啉{3,4-dihydro-1-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-7-methoxy-2-methyl-6-isoquinoline}	$C_{21}H_{22}NO_5$	368.40	原小檗碱型	[10]
39	5,8,13,13a-四氢-2,9,10,11-四羟基-3-甲氧基-7-甲基-6H-二苯并[a,g]喹啉{5,8,13,13a-tetrahydro-2,9,10,11-tetrahydro-3-methoxy-7-methyl-6H-dibenz[a,g]quinoline}	$C_{19}H_{18}NO_4^+$	324.35	原小檗碱型	[10]
40	13-甲氧基药根碱 (13-methoxyjatrorrhizine)	$C_{21}H_{21}NO_5^+$	367.40	原小檗碱型	[10]
41	(+)-N-甲基紫堇碱 [(+)-N-methycorydaline]	$C_{21}H_{26}NO_4^+$	356.44	阿朴菲型	[10]



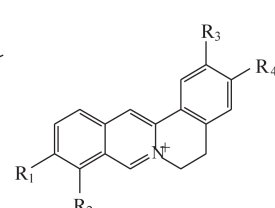
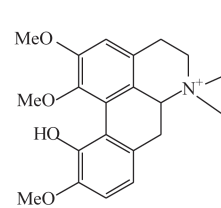
1: $R_1=R_2=H$
 2: $R_1=OCH_3, R_2=H$
 3: $R_1=R_2=OCH_3$



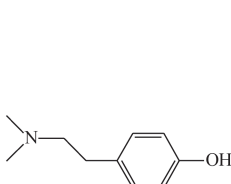
4



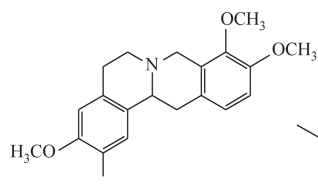
5

6: $R_1=R_2=OCH_3, R_3=R_4=OCH_2O$ 7: $R_1=OH, R_2=R_3=R_4=OCH_3$ 8: $R_1=R_2=R_3=R_4=OCH_3$ 9: $R_1=OCH_3, R_2=O, R_3=R_4=OCH_2O$ 

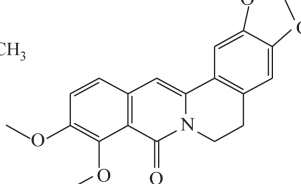
10



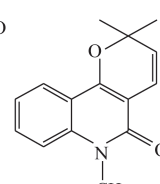
11



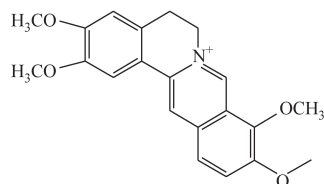
12



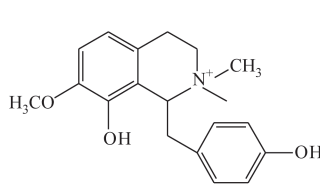
13



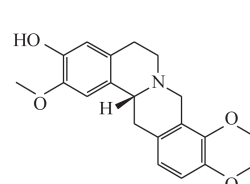
14



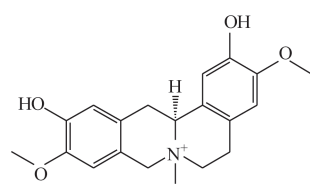
15



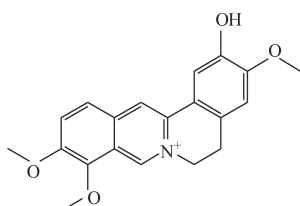
16



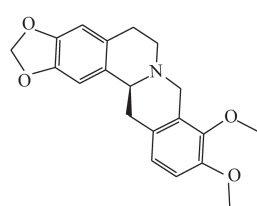
17



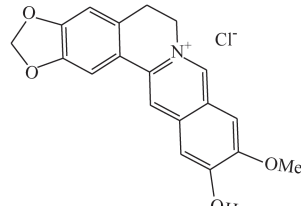
18



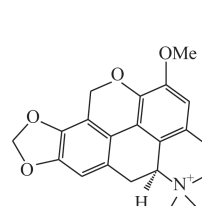
19



20



21



22

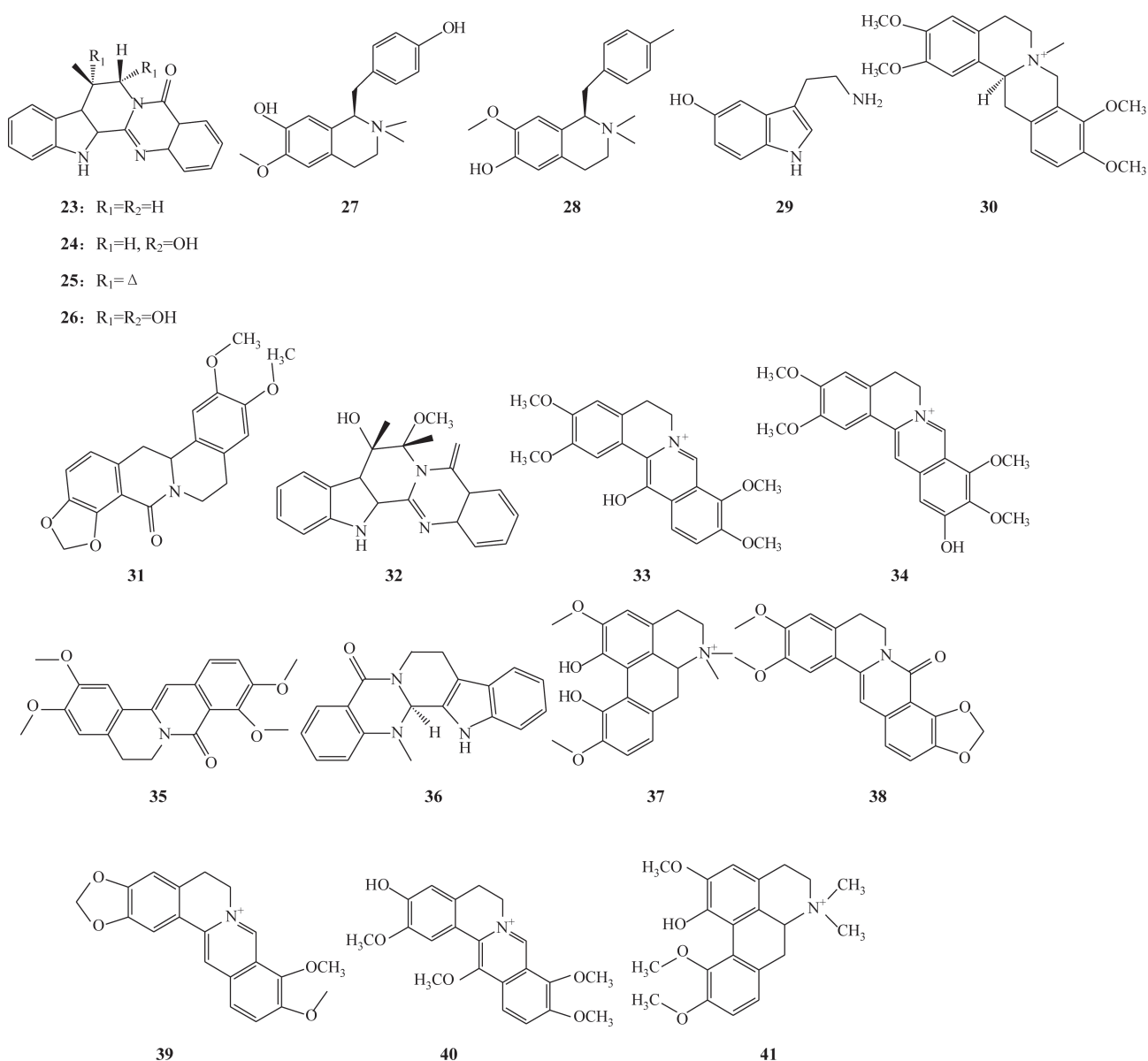


图1 关黄柏中生物碱类化合物结构

1.2 内酯类

关黄柏中的内酯类化合物是三萜类化合物的次生代谢产物,有黄柏内酯(obaculactone, **42**)^[11]、白鲜交酯(dictamnolide, **43**)^[12]、诺米林(nomilin, **44**)、黄柏酮(obacunone, **45**)^[13]、黄柏酮酸(obacunonic acid, **46**)^[14]、黄檗内酯A(**47**)、黄檗内酯B(**48**)、黄檗宁A(**49**)和黄檗宁B(**50**)^[15]等,一般都是具有呋喃环的三萜类化合物(图2)。

1.3 酚酸类

酚酸是关黄柏中的另一类有效成分,酚酸类化

合物有松柏苷(coniferin, **51**)、丁香苷(syringin, **52**)、咖啡酸甲酯(methylcaffeate, **53**)^[16]、3-羟基-4-甲氧基肉桂酸酯(3-hydroxy-4-methoxycinnamate, **54**)^[17]、对甲氧基苯甲醛(*p*-methoxybenzaldehyde, **55**)、关黄柏内酯A(amurenolactone A, **56**)、关黄柏内酯B(amurenolactone B, **57**)、关黄柏酰胺A(amurenamide A, **58**)^[18]、5-*O*-阿魏酰奎尼酸甲酯(methyl-5-*O*-feruloylquinic acid, **59**)、3-*O*-阿魏酰奎尼酸甲酯(methyl-3-*O*-feruloylquinic acid, **60**)^[19]、3-*O*-阿魏酰奎尼酸(3-*O*-feruloyl-quinic acid, **61**)、5-*O*-阿魏酰奎尼酸(5-*O*-feruloyl-quinic acid, **62**)^[20]等(图3)。

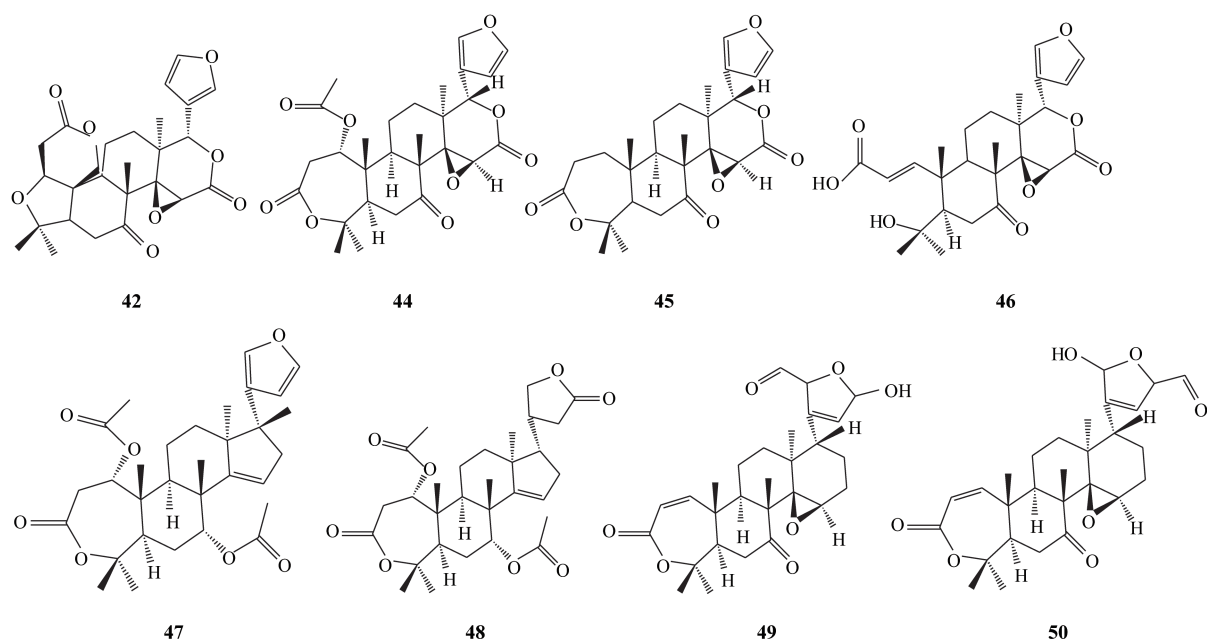


图2 关黄柏中部分内酯类化合物结构

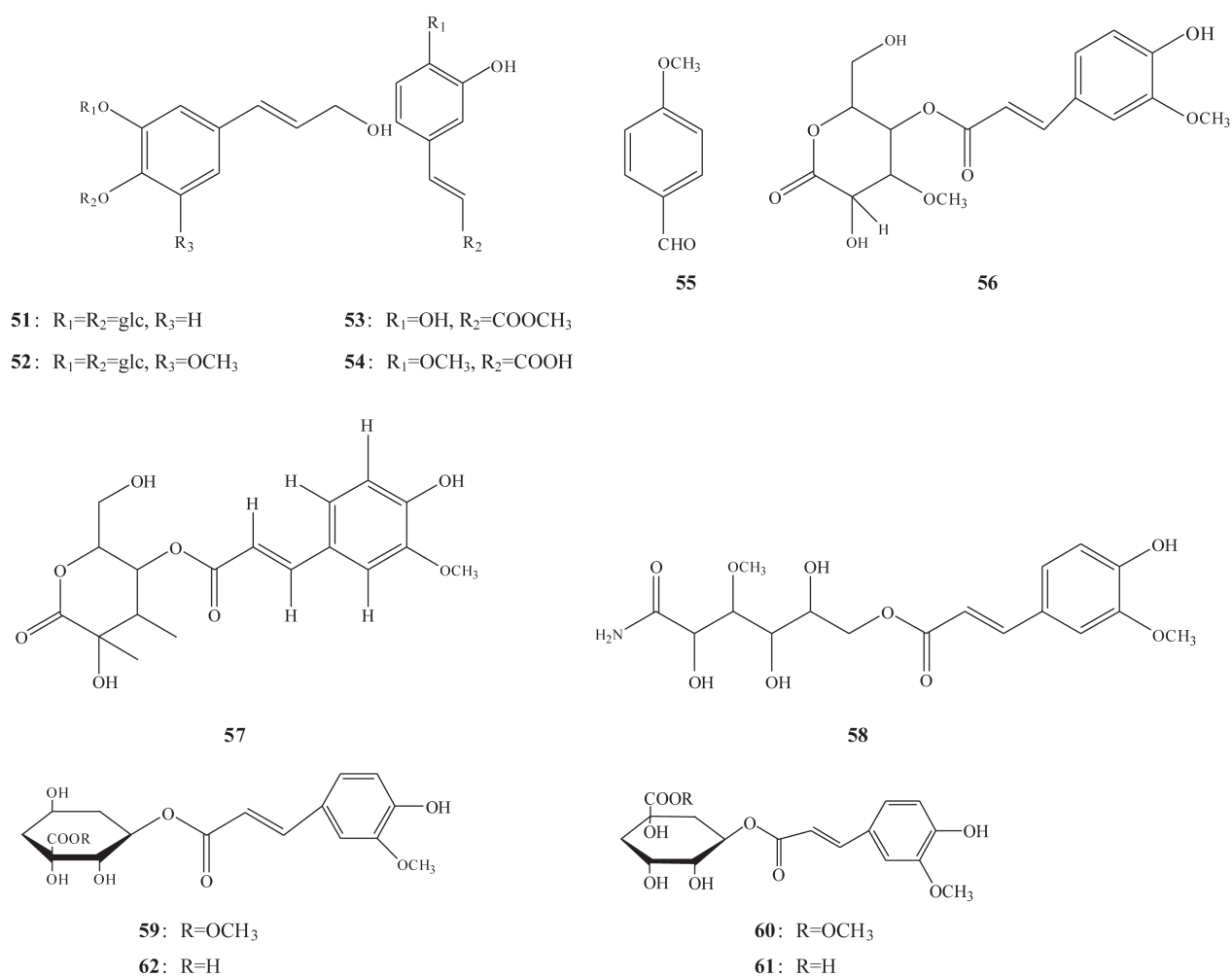


图3 关黄柏中酚酸类化合物结构

1.4 萜类

关黄柏中的萜类化合物有二氢尼洛替星(dihydroniloticin, **63**)、尼洛替星(niloticin, **64**)^[21]、二氢尼洛替星乙酰酯(dihydroniloticin acetate, **65**)、尼洛替星乙酰酯(niloticin acetate, **66**)、无羁萜(friedelin, **67**)、毒鱼割舌树醇A(piscidinol A, **68**)、刚毛鸬鹚花醇B(hispidol B, **69**)、布约巨盘木醇酮A(bourjotinolone A, **70**)、鬃毛酮(hispidone, **71**)、尼奥木素-NP36(cneorin-NP36, **72**)和苦楝子酮(melianone, **73**)^[22], 结构式见图4。

1.5 苯丙素类

香豆素类、黄酮类和木脂素类都是苯丙素类的

衍生物。目前, 在关黄柏中已发现的苯丙素类化合物约有21种, 具体信息见表2。

1.6 挥发性成分

目前研究报道中, 从关黄柏中分离得到挥发性成分约29种, 化合物具体信息见表3。

1.7 甾醇类化合物

对关黄柏70%乙醇提取物中的化学成分进行研究, 分析其化学结构, 结果表明, 关黄柏中的甾醇类化合物主要包括 β -谷甾醇(β -sitosterol, **124**)、豆甾醇(stigmasterol, **125**)、菜油甾醇(campesterol, **126**)等^[31], 见图5。

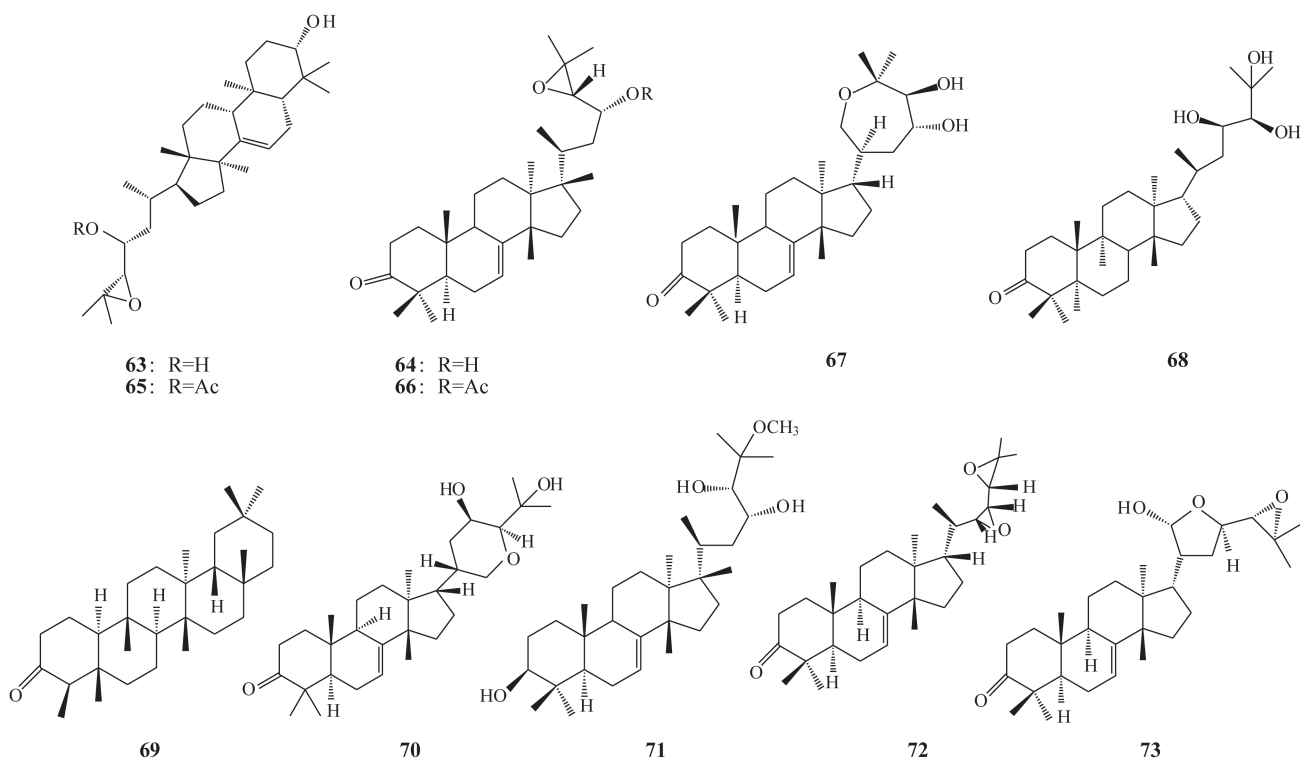


图4 关黄柏中萜类化合物结构

表2 关黄柏中苯丙素类化合物信息

编号	化合物名称	化学式	相对分子质量	参考文献
74	黄柏苷(phellamurin)	C ₂₁ H ₂₂ O ₇	518.52	[23]
75	黄柏新苷(phellochinin A)	C ₂₁ H ₂₂ O ₇	518.52	[23]
76	异黄柏苷(phellavin)	C ₂₆ H ₃₂ O ₁₂	536.54	[23]
77	去氢黄柏苷(amuresin)	C ₂₆ H ₃₀ O ₁₂	536.54	[23]
78	去氢异黄柏苷(phellatin)	C ₂₆ H ₃₀ O ₁₂	536.54	[23]
79	槲皮素-3-O- β -D-半乳糖苷(quercetin-3-O- β -D-galactoside)	C ₂₂ H ₁₄ O ₁₁	454.34	[24]
80	黄柏环合苷(phellodendroside)	C ₂₆ H ₃₀ O ₁₁	518.50	[24]
81	黄柏双糖苷(dihydrophelloside)	C ₃₂ H ₄₂ O ₁₇	698.66	[24]

续表2

编号	化合物名称	化学式	相对分子质量	参考文献
82	黄柏兹德 (phellozide)			[24]
83	黄酮金丝桃 (hyperin)	$C_{21}H_{20}O_{12}$	464.37	[24]
84	二氢黄柏兹德 (dihydrophellozide)			[24]
85	双氢山柰酚 (dihydrokaempferol)	$C_{15}H_{12}O_6$	288.25	[25]
86	(±)-5,5'-二甲氧基落叶松脂素-4-O-葡萄糖苷 [(±)-5,5'-dimethoxyarlarcedion-4-O-lucoside]			[25]
87	(±)-南烛木树脂酚 [(±)-lyoniresinol]	$C_{28}H_{38}O_{13}$	582.59	[25]
88	丁香树脂酚-二-O-β-D-吡喃葡萄糖苷 (syngaredinol-di-O-β-D-glucopyranoside)			[25]
89	茵芋苷 (skimmmin)	$C_{15}H_{16}O_8$	324.28	[25]
90	6,7-二甲氧基香豆素 (scoparone)	$C_{11}H_{10}O_4$	206.19	[25]
91	黄槿醇E (phellodenol E)			
92	秦皮乙素 (esculetin)	$C_9H_6O_4$	178.14	[26]
93	美洲花椒素 (xanthyletin)	$C_{14}H_{12}O_3$	228.24	[27]
94	橙皮油内酯-7-羟基-6-[2(R)-羟基-3-甲基-3-丁烯基香豆素 {aurapten-7-hydroxy-6-[2(R)-hydroxy-3-methyl-3-butenyl]coumarin}			[27]

表3 关黄柏中挥发性成分信息

编号	化合物名称	化学式	相对分子质量	参考文献
95	柠檬烯 (limonene)	$C_{10}H_{16}$	136.23	[27]
96	月桂烯 (myroene)	$C_{10}H_{16}$	136.23	[27]
97	8-十一烯醛 (8-undecenal)	$C_{11}H_{20}O$	168.28	[27]
98	β-香茅醇 (β-citronellol)	$C_{10}H_{20}O$	156.26	[27]
99	β-榄香烯 (β-elemene)	$C_{15}H_{24}$	204.35	[27]
100	十二醇 (dodecanol)	$C_{12}H_{26}O$	186.33	[28]
101	2,4-二甲基-3-庚醇 (2,4-dimethyl-3-heptanol)	$C_9H_{20}O$	144.25	[28]
102	1,2-二甲基-1-癸醇 (1,2-dimethyl-1-decanol)	$C_{11}H_{22}O$	170.29	[28]
103	2-癸烯-2-醇 (2-decanol-2-alcohol)	$C_8H_{16}O$	128.21	[29]
104	2-十二烯醛 (2-dodecenal)	$C_{12}H_{22}O$	182.30	[29]
105	2-十一烯醛 (2-undecenal)	$C_{11}H_{20}O$	168.28	[29]
106	2,6,6-三甲基-2-环己烯-1,4-二酮 (2,6,6-trimethyl-2-cyclohexene-1,4-dione)	$C_9H_{12}O_2$	152.19	[29]
107	2-十五烷酮 (2-pentadecanone)	$C_{15}H_{30}O$	226.40	[29]
108	2, 4, 6-三甲基辛烷 (2,4,6-trimethyl-octane)	$C_{11}H_{24}$	156.30	[29]
109	5-十二烷基-2(3H)-呋喃酮 [5-dodecyl-2(3H)-furanone]	$C_{13}H_{24}O_2$	212.32	[29]
110	9-氧代壬酸 (9-oxononanoic acid)	$C_9H_{16}O_3$	172.22	[29]
111	油酸 (oleic acid)	$C_{18}H_{34}O_2$	282.46	[29]
112	6-十八碳烯酸 (6-octadecenoic acid)	$C_{18}H_{34}O_2$	282.46	[29]
113	硬脂酸 (stearic acid)	$C_{18}H_{36}O_2$	284.48	[29]
114	3-甲基-2-烯丁酸十四酯 (3-methyl-2-butenic myristyl ester)	$C_{19}H_{38}O_2$	298.50	[29]
115	十五烷酸 (pentadecanoic acid)	$C_{15}H_{30}O_2$	242.40	[29]
116	5-羟基-δ-内酯-十八烷酸 (5-hydroxy-δ-lactones-octadecanoic acid)	$C_{10}H_{18}O_2$	170.25	[29]
117	癸酸丙酯 (propylene capric)	$C_{11}H_{20}O_2$	184.27	[29]
118	棕榈酸 (analytical standard)	$C_{16}H_{32}O_2$	256.42	[29]
119	2-氧代十六烷酸甲酯 (8-oxoepihexadecanoic acid)	$C_{17}H_{32}O_3$	284.43	[30]
120	10-甲基-8-十四烯-1-酯 (10-methyl-8-tetradecene-1-ester)	$C_{17}H_{33}O_2$	269.44	[30]
121	7-己基-2-己内酯 (7-hexyl-2-caprolactone)	$C_{12}H_{23}O_2$	199.31	[30]
122	顺-9-十六烯醛 [(Z)-9-hexadecenal]	$C_{16}H_{30}O$	238.40	[30]
123	十八烯酸甲酯 (octadecenoic acid methyl ester)	$C_{19}H_{36}O_2$	296.48	[30]

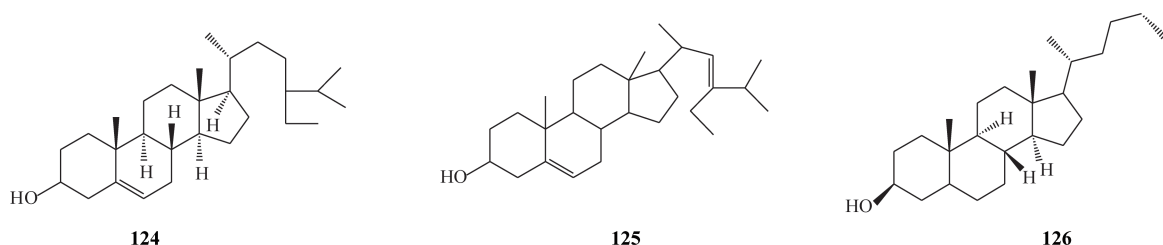


图5 关黄柏中甾醇类化合物结构

2 有效成分提取方法

关黄柏化学成分的提取方法主要包括水煎煮法、酸水法、石灰水法、乙醇回流法、超声提取法、酶辅助提取法等。其中,传统提取方法提取时间较长、能耗大,一些热敏性的有效成分容易被破坏,且提取效率相对较低。相对于传统的提取方法,超声提取法、酶辅助提取法具有提取效率高、热敏性或易挥发性成分不宜被破坏或损失等优点。

水煎煮法作为传统的提取方法,操作简单易行、所需设备简单、价格便宜,但提取时间一般较长,杂质较多,提取效率较低。关黄柏的主要有效成分为生物碱,采用酸水加热提取相对于水煎煮来说更有利于生物碱的浸出,但酸水加热提取会将果胶、黏液质等水溶性成分提取出,造成滤过、浸出的困难。石灰水可与含有羧基的水溶性杂质果胶、黏液质等生成钙盐沉淀,同时创造碱性条件,使得生物碱类成分游离进入溶剂,因此,石灰水提取法很好地解决了后期滤过困难的问题;但提取过程需要长时间加热,会破坏热敏性活性成分。另外,采用醇类溶剂提取也可以减少黏液质的浸出,且提取效率也相对较高,因此实验室常用乙醇回流提取法;但乙醇的穿透力相对水较弱,因此可以用超声法辅助提取,以获得较高的提取效率^[32]。

超声提取法相对于传统的煎煮方法来说,能较大幅度地保留关黄柏中的抑菌成分。李景华等^[32]采用超声法提取关黄柏中的巴马汀,实验结果显示,影响关黄柏中巴马汀提取效果的主次顺序为提取温度>料液比>提取时间>提取功率。张少君等^[33]利用超声提取法提取关黄柏中具有抗氧化活性的总黄酮类物质,实验结果表明,优化后的工艺方法具有高效安全、简便稳定的优点。

酶辅助提取法是指先利用纤维素酶对待提取中药进行酶解,破坏其细胞壁,降低中药细胞内目标成分的溶出障碍,从而使活性成分在提取时有较高

的提取效率。该过程条件温和,不会破坏细胞内的有效成分。林静等^[34]运用酶解辅助酸性乙醇回流法提取关黄柏中的活性成分生物碱,实验结果表明,该提取方法提取率高,节省提取时间,无需有机溶剂和大型设备。且该方法可避免工业生产中大量酸水的处理,具备工业生产的条件与潜力,但购买纤维素酶费用较高。

3 药理活性

关黄柏的药理活性主要包括抗心律失常、抗炎、抗菌、抗癌、降血糖、降血压等,其活性成分主要包括药根碱、小檗碱、木兰花碱、非洲防己碱、黄柏酮、巴马汀、黄柏内酯等化合物^[24]。

3.1 抗菌作用

关黄柏主要通过破坏真菌细胞壁和细胞膜的完整性、增加能量代谢基因的表达,达到抑制痤疮丙酸杆菌的目的^[35-36]。关黄柏中的小檗碱可以抑制革兰阴性菌及革兰阳性菌,有广谱抗菌作用,当小檗碱的浓度很高时,也能达到杀菌效果。目前小檗碱主要用于治疗肠胃炎和细菌性痢疾等疾病^[24]。刘春平等^[37]提取黄柏中盐酸小檗碱,观察其对红色毛癣菌、须癣毛癣菌、犬小孢子菌、石膏小孢子菌和絮状表皮癣菌的抑制作用。研究结果显示,黄柏中盐酸小檗碱对5种常见皮肤癣菌均有抑制作用。黄柏叶中的黄酮苷对金黄色葡萄球菌、柠檬色葡萄球菌及枯草杆菌也有抑制作用。李志成等^[38]的研究表明,关黄柏中巴马汀也具有一定的抑菌作用,对革兰阳性菌的抑制作用明显强于对革兰阴性菌的抑制作用。

3.2 抗炎作用

有研究报道,关黄柏通过抑制一氧化氮(NO)的生成及抑制白细胞介素-6(IL-6)、IL-1 β 和单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)等细胞因子的表达,达到抗炎的作用^[39]。有研究表明,关黄柏中的小檗碱和

柠檬苦素成分通过降低NO的形成和一氧化氮合酶的表达,达到抗炎的作用^[39]。也有研究报道,关黄柏生物碱通过对花生四烯酸代谢、甘油磷脂代谢、嘌呤代谢等代谢通路的调节,有效干预非细菌性前列腺炎的产生与发展^[40]。

3.3 抗癌作用

关黄柏中抗前列腺癌细胞增殖的成分有木兰花碱^[41]、蝙蝠葛任碱、巴马汀、小檗碱^[42]。尼克鲁汀(nexrutine)为关黄柏的提取物,Zhuang等^[43]研究发现,该提取物通过负调节信号传导转录激活因子3(STAT3)/核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路和抑制黏着斑激酶(FAK)的表达,抑制胃癌的恶性进展。有研究发现,巴马汀有抑制前列腺癌细胞增殖的作用^[44]。Li等^[45]研究了关黄柏对人前列腺癌细胞22RV1皮下接种于BALB/c裸小鼠后抑制异种移植瘤生长的治疗效果,结果表明,关黄柏可显著延缓22RV1细胞异种移植瘤的生长。巴马汀也有抑制胰腺癌的作用,通过抑制谷氨酸介导的胰腺癌细胞GLI信号转导的改变,阻断胰腺癌星状细胞与癌细胞的相互作用,从而抑制了胰腺癌细胞的增殖^[46]。此外,有研究表明,关黄柏中的黄酮苷通过抑制磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)、蛋白激酶B(Akt)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路来抑制骨肉瘤细胞的活力并诱导其凋亡。因此,关黄柏可作为治疗骨肉瘤的新型潜在药物^[47]。

3.4 对心血管系统的影响

关黄柏中对心血管系统有明显的影响,有研究表明,关黄柏水提液($0.06\text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$)和醇提液($0.06\text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$)对垂体后叶素和盐酸异丙肾上腺素诱导的大鼠心肌缺血有保护作用,其作用机制可能与抑制氧自由基生成、降低脂质过氧化有关^[48]。此外,关黄柏对心脏有双向调节作用,临床可用于治疗冠心病、心动过速、高血压等^[29]。

3.5 降血糖作用

关黄柏中的小檗碱成分可以有效降低血糖。有研究发现,小檗碱通过降低成人的空腹血糖、餐后血糖及血红蛋白A1c值,使总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平也显著下降。小檗碱通过改善胰岛素作用、增加胰岛素分泌、抑制脂肪生成和抑制线粒体来影响葡萄糖代谢^[49]。

3.6 免疫调节作用

关黄柏中发挥免疫调节作用的化学成分主要有木兰花碱、黄柏碱和小檗碱。其中黄柏碱抑制抗宿主反应较为明显,黄柏碱也具有抑制细胞免疫的作用^[50]。木兰花碱和黄柏碱通过抑制局部抗宿主反应和诱导期,实现抑制迟发性超敏免疫反应的作用^[51]。也有研究表明,关黄柏中的总多糖对刀豆球蛋白A(ConA)诱导的小鼠脾淋巴细胞体外增殖具有显著的抑制作用,证明关黄柏多糖可发挥免疫抑制的作用^[52]。

3.7 抗氧化作用

关黄柏的抗氧化作用与其提取物浓度成正比,由于乙醇提取物中所含的酚类和类黄酮的浓度高于水提物,因此乙醇提取物具有较好的抗氧化效果^[53]。关黄柏中的黄柏碱成分可通过调控斑马鱼胚胎的Akt/NF- κ B通路发挥抗氧化作用。此外,关黄柏中的黄酮类化合物是天然的抗氧化剂,可以清除人体中超氧离子自由基,发挥抗衰老、提高机体免疫力的作用^[54]。

3.8 其他

研究表明,消化性胃溃疡与心理压力和精神疾病有关。Wang等^[55]通过实验发现,中等剂量的黄柏提取物能显著降低脑血清素和肾上腺中去甲肾上腺素水平,可在抑郁症的治疗中发挥作用。此外,巴马汀具有抑制单胺氧化酶A,调节脑去甲肾上腺素、血清素、多巴胺水平的能力。有研究报道,关黄柏中除去小檗碱的生物碱成分有抑制胃液分泌的作用^[56]。正常状态下,该成分对大鼠胃黏膜血流量的影响很小,主要通过使大鼠胃黏膜前列腺素 E_2 (PGE₂)的量增加或减少,发挥抗胃溃疡的作用。

有研究表明,关黄柏中的巴马汀可通过抑制乙酰胆碱酯酶(AChE)、丁酰胆碱酯酶(BChE)和神经氨酸酶-1(NA-1)活性来治疗阿尔茨海默病^[57]。同时,巴马汀和小檗碱联合使用能显著提高乙酰胆碱酯酶的抑制强度,从而更有效地治疗阿尔茨海默病。

综上所述,关黄柏中有多种化学成分发挥药理作用,其中小檗碱和巴马汀的作用最为显著,小檗碱有抗炎、抗菌、降血糖、免疫调节等作用,巴马汀有抗抑郁、治疗帕金森、抗溃疡、抑制胰腺癌等作用。但在现阶段研究中,对关黄柏中其他化学成

分药理作用的研究不多,也有很多文献直接叙述其药理作用,没有对其发挥作用的成分作具体说明。未来应加强对关黄柏不同化学成分药理作用的研究,最大程度地开发和利用关黄柏,以更好地应用于临床治疗。

4 关黄柏的临床应用

由于关黄柏和川黄柏所含化学成分种类和含量存在差异,因此在临床上应注意两者的区别用药,但目前仍存在川黄柏及关黄柏混用的现象。未来应继续完善两者的质量控制标准,如含川黄柏制剂的含量测定应以盐酸小檗碱及盐酸黄柏碱为指标;而含关黄柏的制剂则应以盐酸小檗碱及盐酸巴马汀为指标。川黄柏和关黄柏的抑菌成分小檗碱在含量上存在显著差异,但自《中国药典》2005年版至今所收录的关黄柏及其制剂用量或处方尚未调整,两者在临床应用过程中应更加注意用量的区别^[58]。《中国药典》2015年版中收录的含关黄柏中成药有9种,如乌蛇止痒丸、颈复康颗粒、郁金银屑片、癣宁搽剂、肾炎消肿片、障眼明片、四制香附丸、固经丸、前列通片,其中颈复康颗粒由关黄柏、党参、石决明、葛根等成分组成,有活血通络、散风止痛的功。另外,在临床中广泛应用的含关黄柏中药制剂还有芩柏软膏^[59]、黄柏胶囊^[60]、参柏消斑洗剂^[61]等。随着对关黄柏化学成分和药理作用研究的不断深入,关黄柏的临床应用将会更加精准、科学、合理。

5 关黄柏的质量评价

中药中所含药效物质的种类和含量与药物的临床治疗效果有直接关系,通过对中药化学成分的定性和定量分析、不同产地(或批号)药材的指纹图谱分析和质量差异性分析,能够为中药的质量控制、药效物质及其作用机制研究提供参考。对于关黄柏的质量评价,有一测多评法、对照物提取法、高效液相色谱法(HPLC)指纹图谱、聚类分析结合HPLC、核磁共振指纹图谱法等。刘顺^[62]采用一测多评法和对照提取物法测定关黄柏中生物碱含量,该方法能解决对照品缺乏和昂贵的问题,为中药质量标准及多成分含量测定提供了依据。黄少雄等^[63]采用HPLC分别检测野生、市售关黄柏样品中盐酸黄柏碱、木兰花碱、盐酸药根碱、盐酸巴马汀和盐酸小檗碱5种生物碱成分的含量,利用电感耦合等离

子体原子发射光谱法(ICP-AES)测定关黄柏中10个微量元素含量,以评价野生、市售关黄柏的质量。Cao等^[64]采用HPLC指纹图谱结合系统聚类法对不同产地关黄柏和川黄柏药材进行分析,初步确定了关黄柏的分级标准为优级、一级和混合级。

单纯的指纹图谱技术不足以把不同批次中药得到的信息进行充分的整合分析,而结合多元统计方法,如层序聚类分析(HCA)、主成分分析(PCA)、偏最小二乘法-判别分析(PLS-DA)和灰色关联度分析(GRA)等可对复杂化学数据信息(色谱峰的保留时间、峰面积等)进行充分整合,更加形象、客观、无歧视地反映不同批次间的质量差异,有利于不同产地、批次药物的质量控制。GRA对样本容量和数据规律性要求较低,易于掌握。关树光等^[65]通过GRA对吉林省不同产地关黄柏药材的质量进行综合评价,实验说明各产地关黄柏的质量存在一定差异。另外,基于液相色谱-质谱法(LC-MS)结合多元统计分析用于不同产地、批次间关黄柏药材的差异分析,并根据大量的数据信息可实现对差异性成分筛选和鉴定。

6 结语与讨论

目前,关黄柏中已知的化学成分包括生物碱、内酯、酚酸、苯丙素等类成分,其中生物碱类是关黄柏的主要活性成分。关黄柏生物碱类成分中,小檗碱的药理作用研究较多,而其他成分的研究报道较少。关黄柏和川黄柏在化学成分种类和含量上均存在差异,两者的药理作用同样会有区别,今后仍需加强关黄柏与川黄柏药理作用的差异性研究。在质量控制方面,当前关黄柏的质量评价方法中以HPLC指纹图谱应用较为广泛,但在目前的质量评价研究中,特征成分的指认或鉴定个数较少,关黄柏的物质基础有待进一步明确。另外,关黄柏产地不同,化学成分也存在差异,因此在关黄柏质量评价研究中,要充分考虑不同产地对其质量的影响,以期关黄柏科学合理的质量评价体系的建立提供依据,为其临床精准用药提供参考。

参考文献

- [1] 高妍,周海芳,刘朵,等. 黄柏化学成分分析及其药理作用研究进展[J]. 亚太传统医药,2019,15(4):207-209.
- [2] 刘江亭,李慧芬,崔伟亮. 川黄柏、关黄柏饮片和水煎液中3种生物碱含量的比较研究[J]. 山东中医药大学学

- 报,2013,37(5):437-438.
- [3] 贾艾玲,王仁广,董雪莲,等. 不同生长年限黄檗树枝与关黄柏中生物碱类成分相关性研究[J]. 中国兽药杂志,2019,53(4):45-51.
- [4] 魏颖,李雪瑶,陈维佳,等. 中国关黄柏资源及其开发利用研究进展[J]. 人参研究,2019,31(2):44-51.
- [5] 张宏伟,王嘉琪,张婕,等. 关黄柏醇提部位化学拆分组分分析及其对热证大鼠的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(10):29-33.
- [6] WANG H Y, SUN H, ZHANG A H, et al. Rapid identification and comparative analysis of the chemical constituents and metabolites of *Phellodendri Amurensis* Cortex and *Zhibai Dihuang* pill by ultra-performance liquid chromatography with quadrupole TOF-MS [J]. J Sep Sci, 2013, 36 (24) : 3874-3882.
- [7] SUN H, WANG H, ZHANG A, et al. Chemical discrimination of Cortex *Phellodendri Amurensis* and Cortex *Phellodendri Chinensis* by multivariate analysis approach[J]. Pharmacogn Mag, 2016, 12(45):41-49.
- [8] ZHU S, DOU S, LIU X, et al. Qualitative and quantitative analysis of alkaloids in Cortex *Phellodendri* by HPLC-ESI-MS/MS and HPLC-DAD[J]. Chem Res Chinese Universities, 2011, 27(1):38-44.
- [9] SUN H, YAN G L, ZHANG A H, et al. Global characterization of chemical constituents of *Phellodendri Amurensis* Cortex[M]. Amsterdam:Elsevier,2017:241-252.
- [10] XIAN X, SUN B, YE X, et al. Identification and analysis of alkaloids in cortex *Phellodendron amurense* by high-performance liquid chromatography with electrospray ionization mass spectrometry coupled with photodiode array detection[J]. J Sep Sci, 2014, 37(13):1533-1545.
- [11] 金敏. 调剂中易混淆品种黄柏与关黄柏的探讨[J]. 首都食品与医药,2018,25(1):89-90.
- [12] 徐珊,张凡,刘蓬蓬,等. 黄柏及其不同炮制品的HPLC指纹图谱分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(3):10-13.
- [13] 张超. 关黄柏不同炮制品中黄柏酮与黄柏内酯的含量测定[J]. 中药材,2013,36(2):205-208.
- [14] 袁玉峰,陶站华,刘军贤,等. 红外光谱结合主成分分析鉴别不同产地黄柏[J]. 光谱学与光谱分析,2011,31(5):1258-1261.
- [15] 崔杏,陈瑞,郑萍,等. UPLC-Q-TOF MSE方法快速分析黄柏的化学成分[J]. 广州化工,2017,45(16):105-107.
- [16] 周松,刘永刚,张国祥,等. 黄柏化学成分及质量控制研究进展[J]. 中国药房,2012,23(39):3740-3742.
- [17] 陈瑶. 关黄柏药材化学特性与环境因子的相关性研究[D]. 北京:北京协和医学院,2017.
- [18] 滕杨,谭天,罗时旋,等. 关黄柏的超临界CO₂萃取物成分分析及抗氧化活性研究[J]. 中国现代应用药学,2014,31(7):824-827.
- [19] VELMURUGAN N, KALPANA D, CHO J Y, et al. Chemical composition and antioxidant capacity of the aqueous extract of *Phellodendron amurense* [J]. J For Res, 2018, 29(4):1041-1048.
- [20] WU T S, HSU M Y, KUO P C, et al. Constituents from the leaves of *Phellodendron amurense* var. *wilsonii* and their bioactivity[J]. J Nat Prod, 2003, 66(9):1207-1211.
- [21] SONG N Q, ZHANG J. Fuzzy set ordination analysis of survival communities for an endangered medicinal plant species, *Phellodendron amurense* [C]//2017 13th International Conference on Natural Computation, Fuzzy Systems and Knowledge Discovery (ICNC-FSKD). New York: IEEE Communications Society, 2017: 1474-1478.
- [22] 高峰,王宇. 高效液相色谱法测定关黄柏与川黄柏的有效成分的含量分析[J]. 黑龙江医药,2011,24(2):174-175.
- [23] LEE S H, LEE J Y, KWON Y I, et al. Anti-osteoclastic activity of *Artemisia capillaris* thunb. extract depends upon attenuation of osteoclast differentiation and bone resorption-associated acidification due to chlorogenic acid, hyperoside, and scoparone[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(2):322.
- [24] YANG L, MENG X, YU X, et al. Simultaneous determination of anemoside B₄, phellodendrine, berberine, palmatine, obakunone, esculin, esculetin in rat plasma by UPLC-ESI-MS/MS and its application to a comparative pharmacokinetic study in normal and ulcerative colitis rats[J]. J Pharm Biomed Anal, 2017, 134:43-52.
- [25] 蒋太白,危莉,王道平,等. 秃叶黄檗果实的挥发性化学成分分析[J]. 贵州农业科学,2015,43(7):148-150.
- [26] XIAN Y F, MAO Q Q, IP S P, et al. Comparison on the anti-inflammatory effect of Cortex *Phellodendri Chinensis* and Cortex *Phellodendri Amurensis* in 12-*O*-tetradecanoyl-phorbol-13-acetate-induced ear edema in mice [J]. J Ethnopharmacol, 2011, 137(3):1425-1430.
- [27] 王荣. 川黄柏的化学成分及药理活性研究进展[J]. 临床合理用药杂志,2020,13(1):173-174.
- [28] WEN-BING H, ZHANG B Q. Comparison on the compositions and antioxidant activity of essential oil from the fruits of *Phellodendron amurense* Rupr. under four different picking stage[J]. J Essent Oil Bear Plants, 2016, 19(2):328-338.
- [29] 李先宽,冯杉,郑艳超,等. 黄柏与关黄柏的化学成分

- 及生物活性研究进展[J]. 药物评价研究, 2019, 42(5): 1033-1037.
- [30] 苏荣辉, 金武祚, 中岛修平, 等. 黄皮树果实中的酰胺类化合物[J]. 植物学报, 1994(10): 817-820.
- [31] 李嘉诚, 吴岚, 蔡同凯, 等. 黄柏化学成分及其药理作用研究进展[J]. 药学实践杂志, 2018, 36(5): 389-391.
- [32] 李景华, 王超, 王黎明, 等. 超声波辅助提取关黄柏中巴马汀的研究[J]. 吉林医药学院学报, 2016, 37(3): 187-190.
- [33] 张少君, 罗时旋, 赵超, 等. 关黄柏中总黄酮的提取工艺及抗氧化活性研究[J]. 黑龙江医药科学, 2015, 38(3): 11-13.
- [34] 林静, 高卫真, 李卓燕, 等. 酶解辅助提取关黄柏生物碱的工艺研究[J]. 天津医科大学学报, 2012, 18(3): 388-391.
- [35] XIAO C W, JI Q A, WEI Q, et al. Antifungal activity of berberine hydrochloride and palmatine hydrochloride against *Microsporum canis*-induced dermatitis in rabbits and underlying mechanism[J]. BMC Complement Altern Med, 2015, 15: 177.
- [36] DA SILVA A R, DE ANDRADE NETO J B, DA SILVA C R, et al. Berberine antifungal activity in fluconazole-resistant pathogenic yeasts: Action mechanism evaluated by flow cytometry and biofilm growth inhibition in *Candida* spp[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2016, 60(6): 3551-3557.
- [37] 刘春平, 赵淑肖, 陈强, 等. 盐酸小檗碱抗5种皮肤癣菌实验观察[J]. 临床皮肤科杂志, 2005, 34(1): 29-30.
- [38] 李志成, 赵士钊, 孔晓博. 巴马汀及其类似物的研究进展[J]. 广东化工, 2015, 42(8): 7-9.
- [39] CHOI Y Y, KIM M H, HAN J M, et al. The anti-inflammatory potential of Cortex *Phellodendron* *in vivo* and *in vitro*: Down-regulation of NO and iNOS through suppression of NF- κ B and MAPK activation[J]. Int Immunopharmacol, 2014, 19(2): 214-220.
- [40] FUJII A, OKUYAMA T, WAKAME K, et al. Identification of anti-inflammatory constituents in *Phellodendron* Cortex and *Coptidis Rhizoma* by monitoring the suppression of nitric oxide production[J]. J Nat Med, 2017, 71(4): 745-756.
- [41] 孙晖, 李先娜, 张颖, 等. 利用血液代谢组学研究关黄柏生物碱对慢性非细菌性前列腺炎模型大鼠的干预作用[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2016, 18(10): 1709-1719.
- [42] 张天雷, 邱时, 李先娜, 等. 基于细胞代谢组学技术的关黄柏潜在有效成分木兰碱对前列腺癌细胞的治疗作用研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2016, 18(10): 1740-1748.
- [43] ZHUANG K, GUO H Q, TANG H L, et al. Suppression of FAK by nexrutine inhibits gastric cancer progression[J]. Life Sci, 2020, 257: 118100.
- [44] HAMBRIGHT H G, BATTH I S, XIE J, et al. Palmatine inhibits growth and invasion in prostate cancer cell: Potential role for $\text{pS6/NF}\kappa\text{B/FLIP}$ [J]. Mol Carcinog, 2015, 54(10): 1227-1234.
- [45] LI X N, ZHANG A, WANG M, et al. Screening the active compounds of *Phellodendron Amurensis* Cortex for treating prostate cancer by high-throughput chinmedomics[J]. Sci Rep, 2017, 7: 46234.
- [46] CHEN J, WANG T, XU S, et al. Design, synthesis and biological evaluation of novel nitric oxide-donating protoberberine derivatives as antitumor agents[J]. Eur J Med Chem, 2017, 132: 173-183.
- [47] ZHANG H, JIANG H, ZHANG H, et al. Anti-tumor efficacy of phellamurin in osteosarcoma cells: Involvement of the PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. Eur J Pharmacol, 2019, 858: 172477.
- [48] 齐梁煜, 黄月维, 黄莹, 等. 黄柏提取物对大鼠心肌损伤的保护作用[J]. 中国药师, 2016, 19(7): 1259-1262.
- [49] LIU C, WANG Z, SONG Y, et al. Effects of berberine on amelioration of hyperglycemia and oxidative stress in high glucose and high fat diet-induced diabetic hamsters *in vivo* [J]. BioMed Res Inter, 2015, doi: 10.1155/2015/313808.
- [50] LI Y, LIU X G, WANG H Y, et al. Pharmacokinetic studies of phellodendrine in rat plasma and tissues after intravenous administration using ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2016, 1029/1030: 95-101.
- [51] KREINER J, PANG E, LENON G B, et al. *Saposhnikovia divaricata*: A phytochemical, pharmacological, and pharmacokinetic review[J]. Chin J Nat Med, 2017, 15(4): 255-264.
- [52] 薛娟, 曾伟民, 王长福, 等. 关黄柏总多糖的分离纯化及其对小鼠脾细胞增殖的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(14): 44-48.
- [53] WANG W, ZU Y, FU Y, et al. *In vitro* antioxidant, antimicrobial and anti-*Herpes simplex* virus type 1 activity of *Phellodendron amurense* Rupr. from China[J]. Am J Chin Med, 2009, 37(1): 195-203.
- [54] 李铁纯, 潘慧敏, 叔思宇, 等. 关黄柏和川黄柏黄酮含量及抗氧化性的比较分析[J]. 鞍山师范学院学报, 2019, 21(6): 43-46.

- [55] WANG L, WANG X, ZHU X M, et al. Gastroprotective effect of alkaloids from Cortex Phellodendri on gastric ulcers in rats through neurohumoral regulation[J]. *Planta Med*, 2017, 83(3/4): 277-284.
- [56] WANG L, WANG X, ZHANG S L, et al. Gastroprotective effect of palmatine against acetic acid-induced gastric ulcers in rats[J]. *J Nat Med*, 2017, 71(1): 257-264.
- [57] KIM Y, LIM H S, KIM Y, et al. Phytochemical quantification and the *in vitro* acetylcholinesterase inhibitory activity of *Phellodendron chinense* and its components[J]. *Molecules*, 2017, 22(6): 925.
- [58] 单会娇, 段立爽, 齐歆, 等. 对三版《中国药典》一部含黄柏或关黄柏制剂质量控制的探讨[J]. *中国药事*, 2016, 30(11): 1136-1142.
- [59] 陈占功, 黄健, 李洋, 等. 芩柏软膏质量标准研究[J]. *北京中医药*, 2013, 32(6): 459-461.
- [60] 石磊, 姬志强, 李永丽, 等. 黄柏胶囊的临床应用概述[J]. *中国药业*, 2012, 21(14): 108-109.
- [61] 牛玉凤, 王明霞, 侯娟, 等. 参柏消斑洗剂中黄柏和淫羊藿的鉴别[C]//中国药学会. 2006第六届中国药学会学术年会论文集. 北京: 中国药学会, 2006: 298-300.
- [62] 刘顺. 超高压提取法、一测多评法和对照提取物法在关黄柏中的应用研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2014.
- [63] 黄少雄, 张志鹏, 陈瑶, 等. 市售关黄柏药材质量及微量元素特征分析[J]. *中国现代中药*, 2016, 18(9): 1143-1147.
- [64] CAO X X, SUN L L, LI D, et al. Quality evaluation of *phellodendri chinensis* cortex by fingerprint-chemical pattern recognition[J]. *Molecules*, 2018, 23(9): 2307.
- [65] 关树光, 韩曦英, 宋美薇, 等. 吉林省不同产地关黄柏药材质量的灰色关联度法综合评价[J]. *药物分析杂志*, 2018, 38(7): 1275-1279.

(收稿日期: 2020-07-20 编辑: 田苗)