

UPLC/Q-TOF-MS 联用技术在药物分析中的应用进展

张 杨, 冯宝民, 卢 轩*

大连大学生命科学与技术学院, 大连 116622

摘要:超高效液相色谱与四级杆飞行时间质谱(UPLC/Q-TOF-MS)联用,将超高效液相色谱的高效分离能力和高灵敏度的特性与四级杆飞行时间质谱的高分辨特性有机结合起来,在药物分析领域得到越来越广泛的应用。本文对近年来 UPLC/Q-TOF-MS 在天然药物成分分析、药效成分代谢动力学研究、中药指纹图谱建立、目标成分快速发现和表征等领域中的应用进行了概述,并指出其在药物分析领域中的优势和未来的发展方向。

关键词:UPLC/Q-TOF-MS;成分分析;代谢动力学;指纹图谱;快速发现

中图分类号:R914.1

文献标识码:A

DOI:10.16333/j.1001-6880.2017.11.028

Research Progress on Application of UPLC/Q-TOF-MS in Pharmaceutical Analysis

ZHANG Yang, FENG Bao-min, LU Xuan*

College of Life Science and Technology, Dalian University, Dalian 116622, China

Abstract: Ultra-high performance liquid chromatography-tandem quadrupole time of flight mass spectrometry (UPLC/Q-TOF-MS) combined UPLC and Q/TOF-MS organically. Due to the high separation ability and the high sensitivity of UPLC, the high resolution of Q/TOF-MS, UPLC/Q-TOF-MS was more and more extensive application in pharmaceutical analysis. This paper reviewed the applicability of UPLC/Q-TOF-MS in analyze the components of natural product, studies on pharmacokinetics, establishes TCM fingerprint and rapid identification of target components in recent years. We finally point out the advantages and perspectives of UPLC/Q-TOF-MS in the field of pharmaceutical analysis.

Key words: UPLC/Q-TOF-MS; pharmaceutical analysis; pharmacokinetics; fingerprints; rapid analysis

超高效液相色谱与四级杆飞行时间质谱联用(UPLC/Q-TOF-MS)是将超高效液相色谱(Ultra-high Performance Liquid Chromatography, UPLC)作为色谱分离系统,将四级杆(Q)和飞行时间质谱(TOF MS)作为分析器串联而成的一种质谱技术。UPLC/Q-TOF-MS是近年来复杂基质多组分分析鉴定的最有效的方法之一^[1]。与传统的HPLC相比,UPLC的速度、灵敏度和分离度分别是HPLC的9倍、3倍及1.7倍^[2,3]。就目前来看,UPLC具有如下几个不可替代的优势:①高效且高质量地完成以往HPLC的工作,节省时间和溶剂;②分离度高,能应对复杂成分的分;③灵敏度高,其最低检出限足以应对痕量化合物的检测;④是质谱检测器的最佳入口^[4]。Q-TOF-MS串联技术是质谱分析技术上一个重要的突

破。Ari^[5]等从灵敏度、选择性、精密性、质谱范围、能否发生多级质谱、信息采集速度等方面对以上几种质谱进行了横向比较。与其他几种质谱方法相比,Q-TOF-MS具有如下优势:①高灵敏度;②高选择性;③高精密度;④能够发生多级质谱;⑤高信息采集速度。因此,UPLC/Q-TOF-MS联用技术有效地解决了药物现代化分析中组分复杂、定量困难等问题,并逐渐在以下四个研究方向起到越发重要的作用:(1)天然药物有效成分研究;(2)药效成分代谢动力学研究;(3)中药指纹图谱建立;(4)目标成分快速发现和表征。

1 天然药物有效成分研究

天然药物作为新药研发的重要来源,是我国在新时代下的新药创制的重要方向之一。但是由于天然药物尤其是中草药中成分复杂、结构多样,使其有效成分的分析、鉴定和含量测定成为难题。近年来,研究人员已经着手将UPLC/Q-TOF-MS的方法应用

收稿日期:2017-04-05 接受日期:2017-05-15

基金项目:国家自然科学基金(31540006);国家自然科学基金(31270398)

* 通信作者 E-mail:luxuan_232@163.com

于对天然药物的成分分析中,成功解决了不少这类问题。

1.1 天然药物有效成分的分析 and 鉴定

Yuan^[6]等从罂粟科紫堇属植物延胡索(*Corydalis yanhusuo*)干燥的块茎出发,对延胡索具有的行气止痛、活血散瘀的生物碱类活性成分进行 UPLC/Q-TOF-MS 分析,通过得到的离子流图和裂解片段与文献上的生物碱类物质裂解图谱进行比对,成功鉴定出了 19 种生物碱成分,包括 12 个四氢原小檗碱类、4 个原小檗碱类、2 个原阿片碱类和 1 个阿朴菲类生物碱。该实验结果准确可信,具有良好的精确度和重现性,可作为控制不同批次延胡索质量的有力手段。Liu^[7]等对雷公藤(*Tripterygium wilfordii*)和昆明山海棠(*Tripterygium hypoglaucum*)的叶片代谢物进行了鉴定,利用 UPLC/Q-TOF-MS 技术成功建立了区分两者的方法,同时获得区分二者潜在的 23 种生物标记物,主要为生物碱类、低聚黄烷醇类化合物、槲皮素类及山奈酚类化合物等。徐倩^[8]等建立 UPLC/Q-TOF-MS 法分析前胡香豆素类提取物的化学成分,分离和鉴定出了前胡香豆素 D、前胡香豆素 II、白花前胡甲素、白花前胡乙素等成分。

1.2 天然药物有效成分的含量测定

韩旭阳^[9]等采用 UPL-Q-TOF-MS 方法对不同批次黄芪饮片碱洗前后黄芪皂苷类成分变化趋势及原因进行了分析,并对黄芪皂苷 I、II、IV 进行含量测定。分别对样品离子峰进行识别和积分,同时结合主成分分析法(PCA)和正交偏最小二乘判别分析法(OPLS-DA)对黄芪饮片中黄芪皂苷 I、II、IV 含量进行了比较,该方法简单、快速、重现性较好,可用于黄芪饮片中这三个成分的含量测定。此外,还为以黄芪皂苷类作为指标成分进行黄芪饮片及含黄芪中成药质量研究提供了实验依据。韩彦琪^[10]等建立了一种基于 UPLC/Q-TOF-MS 技术筛选玫瑰花抗炎活性成分的方法,该方法在玫瑰花的抗炎作用成分阐释和抗炎机制研究提供了参考。王静哲^[11]等采用 UPLC/Q-TOF-MS 技术,结合 PCA 和 OPLS-DA,对烘干玄参和传统加工玄参的化学成分进行系统的研究,对玄参经“发汗”法炮制后鉴定出的 22 个黄酮醇糖苷和 3 个苷元的含量变化情况进行了阐明。Bai^[12]等建立了一种区分不同品种远志(*Polygala tenuifolia*)化学成分差异的 UPLC/Q-TOF-MS 方法,成功比较出蔗糖酯和低聚糖在三种远志间的含量差异,为远志的品种改良奠定了基础。

此外,也有研究者采用 UPLC/Q-TOF-MS 技术对橘核^[13]、小毛茛茎叶^[14]和补骨脂^[15]等的化学成分进行了鉴定和含量测定。

2 药效成分代谢动力学的研究

药物代谢动力学研究是当今发展最快、研究课题最集中的药物分析内容,是基于代谢组学的概念被重新解读后蓬勃发展起来的一门学科^[16]。目前,对药物代谢动力学的研究主要集中在药物的活性成分研究、药物在机体内代谢产物的追踪和定量检测等方面。

Liu^[17]等建立了 UPLC/Q-TOF-MS 方法对步长脑心通胶囊(BNC)在大脑中动脉闭塞(MCAO)鼠模型体内的代谢产物进行研究,揭示其可能的药物代谢动力学途径,并成功鉴定和追踪了 28 种在喂食 BNC 前后大鼠的代谢物及其变化,如谷氨酰胺等。通过代谢物成分的变化证实了 BNC 对大鼠 MCAO 的恢复情况。Zhong^[18]等建立了利用 UPLC/Q-TOF-MS 识别和鉴定出了 36 种复方贞术调脂胶囊(FTZ)在小鼠血清中的代谢产物,包括生物碱类、皂苷类、五环三萜类及其衍生物。其中 27 种是 FTZ 所含成分,9 种为 FTZ 成分在小鼠体内的代谢产物。Liu^[19]等评估了三七总皂苷(PNS)对慢性酒精性肝损伤的恢复作用,分别对酒精性肝损伤模型大鼠和对照大鼠喂食 PNS 4 周后,利用 UPLC/Q-TOF-MS 对大鼠尿液成分进行 PCA 分析,并得到了 16 种差异性成分,并鉴定出了其中 15 种,分别是苯乙酰甘氨酸、5-氨基-4-甲酰胺咪唑、8-氯黄嘌呤等,这些差异性成分可成为诊断慢性酒精性肝损伤的生物学标志物。

不难发现,基于 UPLC/Q-TOF-MS 技术的药效成分代谢动力学研究,一方面进一步揭示了传统中药复方在机体内的代谢方式,另一方面也成为该技术在评估药物代谢产物中具有独特优势的有力佐证。近年来有关药物代谢动力学研究内容较多,表 1 给出部分其他国内外研究情况。

3 中药指纹图谱的建立

质量控制一直是天然药物或中草药在应用时需要考虑的核心问题。季节、产地、气候等的差异和变化都会导致不同批次之间的药材在药用成分上存在显著的差别,单一的检测手段建立的指纹图谱也越发不能满足质量检测的要求。因此,建立合理、准确的中药指纹图谱用以中药质量控制就显得尤为重

表 1 近年来 UPLC/Q-TOF-MS 在药物代谢动力学中的部分应用实例

Table 1 Some studies developed by UPLC/Q-TOF-MS on pharmacokinetics in recent years

药物名称 Compounds	研究内容及成果 Research contents and results
附子灵 [20] Fuziline	成功比较了口服和静脉注射两种途径下附子灵在小猎狗血浆中的代谢变化及含量测定差异,最低检测线达到了 0.8 ng/mL。
羌花酯戊 [21] Yuanhuapine	在口服给药羌花酯戊的大鼠尿液中鉴定出了 12 种代谢成分,并揭示了相关的代谢途径。
白头翁皂苷 B3 [22] Pulchinoside B ₃	从大鼠肠道的药物-菌群孵育液中鉴定出白头翁皂苷 B3 的 3-位侧链脱糖代谢产物及苷元母核上羟化、羧化和脱羧、甲基化和去甲基化代谢产物共 8 种。
甘草素 [23] Liquiritigenin	灌胃和静脉注射给药甘草素后,成功在小鼠的血浆、尿液、粪便、胆汁样品中鉴定出 15 种代谢产物,并揭示了相关代谢途径。
雷公藤次碱 [24] Wilforine	发现雷公藤次碱在小鼠体内经一系列生物转化后,生成包括氧化、N-乙酰化、脱 C ₂ H ₂ O 基团等在内的多种代谢产物。
阿克替甙 [25] Acteoside	对濒危药用植物肉苁蓉内的典型苯丙素类成分阿克替甙在人和大鼠肠道细菌作用下的代谢产物进行了鉴定。

要。近年来,基于 UPLC/Q-TOF-MS 建立的中药指纹图谱以其灵敏度高、稳定性好的特质成为研究人员的重要选择对象。

Liu^[26] 等对同一公司生产的 27 批胃必治药片利用 UPLC/Q-TOF-MS 方法进行了定性和定量两方面研究,并以此进行了系统地指纹量化建立其指纹图谱。实验结果表明,利用该方法建立的指纹图谱比传统的红外、紫外检测方法更加便捷、高效、可靠。Tang^[27] 等第一次对天麻 (*Gastrodia elata*) 提取物的乙酸乙酯萃取层 (EtOAcGE) 的成分进行了分析,并根据鉴定出的 38 种成分在总离子流图下的保留时间建立 EtOAcGE 成分的指纹图谱,此外,也通过本方法建立了其小鼠体内代谢的 40 种成分的代谢图谱。陈瑞雪^[28] 等对丹红注射液的指纹图谱共有峰进行鉴定并标定了 24 个共有峰,鉴定了丹参素、原儿茶醛、原儿茶酸、咖啡酸、羟基红花黄色素 A (HSYA)、丹酚酸 A、丹酚酸 B 等 21 个成分;采用《中药色谱指纹图谱相似度评价系统》评价了 30 批丹红注射液指纹图谱相似度均大于 0.95,该指纹图谱为丹红注射液的质量控制提供了科学指导。此外,利用 UPLC/Q-TOF-MS 方法建立指纹图谱的中药还有二妙丸^[29]、四君子汤^[30]、元胡止痛片^[31]、光黄柏^[32] 等。

4 目标成分的快速发现和表征

药物活性成分的快速发现和表征是现今药物分析领域研究中的一个重点内容。基于大数据时代的高效计算能力,即使是传统的中药复方,依赖于 UPLC/Q-TOF-MS 建立的各类快速鉴定方法也能在较

短的时间能精确解析各类数据。

气血双补剂是一味著名的传统中药配方,具有补气增血的功效。Chen^[33] 等建立了一种 UPLC/Q-TOF-MS 法对气血双补剂的成分进行了分离和鉴定,在 42 min 的时间里成功就完成了 56 种成分的解析,包括查尔酮、三萜、原人参三醇和黄酮等物质。Zhang^[34] 等建立了一种快速鉴定丹红注射液有效成分的 UPLC/Q-TOF-MS 方法。丹红注射液是用中药丹参 (*Salviae Miltiorrhizae*) 和红花 (*Carthami tinctorii*) 根提取物以 3:1 的比例配制而成^[35],组分复杂。该实验成功在丹红注射液中鉴定出 63 种组分,其中包括 33 种酚酸、2 种 C-糖基喹啉查尔酮、6 种 O-苷黄酮类、4 种环烯醚萜苷、6 种有机酸、5 种氨基酸和 3 种核酸。余璐等^[36] 利用 UPLC/Q-TOF-MS 技术建立了 204 种农药的精确质量数据库和谱图库,达到了通过一次进样就能够依据数据库与质谱结果的比对,判断出茶叶中是否含有此 204 种农药的目的,并且摆脱了标准品的制约。Wu^[37] 等建立了一种快速表征黑枸杞果实中多酚类成分的 UPLC/Q-TOF-MS 方法,初步确定了 26 种多酚类成分,其中 19 种为首次在黑枸杞果实中发现。此类实验均进一步对复杂药物组分的成分结构鉴定做出了阐释,并为复方药物的快速分离和鉴定做出了探索。同时,也为其他药物分析领域如药物代谢动力学研究等奠定了基础。

5 总结与展望

UPLC/Q-TOF-MS 技术的出现,大幅度提高了人们在药物分析领域中的药物解析速度、准确度和可

信度。就目前而言,UPLC/Q-TOF-MS 技术在药物分析领域中起到了以下几方面的关键作用:①依赖于 UPLC 的超高效在线分离能力和 Q-TOF-MS 的准确性定量能力,改变了传统的耗时、耗力、耗材的低效率分离鉴定方式;②多种数据处理软件和工具的出现,极大程度上方便了质谱的解析,使推测物质成分和结构特征变得容易;③UPLC/Q-TOF-MS 仅需微量样品,使药物在体内的代谢产物的追踪和提取变得更加简单、直接、快捷;④在数据共享的大数据时代背景下,各类天然药物成分的指纹图谱正在逐渐建立,UPLC/Q-TOF-MS 使食材、药材的严格质量把控逐渐成为可能。基于上述四个方面的优势,UPLC/Q-TOF-MS 必将在未来新药研发中起到关键作用。

参考文献

- Lacina O, *et al.* Identification/quantification of multiple pesticide in food plants by ultra-high-performance liquid chromatography-tima-of-flight mass spectrometry. *J Chromatogr A*, 2010, 1217: 648-659.
- Novakova L, *et al.* Advantages of application of UPLC in pharmaceutical analysis. *Talanta*, 2006, 68: 908-918.
- Wren SAC. Peak capacity in gradient ultra performance liquid chromatography. *J Pharm Biomed Anal*, 2005, 38: 337-343.
- An R(安蓉), *et al.* Ultra-Performance liquid chromatography coupled with mass spectrum detector technology: dramatically improve the quality of result on residues and their metabolites analysis in food and agro-products. *Mod Sci Instru* (现代科学仪器), 2006, 1: 20-23.
- Ari T, *et al.* Liquid chromatography mass spectrometry in *in vitro* drug metabolite screening. *Drug Discover Today*, 2009, 14: 120-133.
- Yuan L, *et al.* The classification and identification of complex chemical compositions in yanhusuo herb using UPLC-Q-TOF/MS. *Anal Methods*, 2016, 8: 2274-2281.
- Liu C(刘超), *et al.* Different metabolites of leaves between *Tripterygium wilfordii* and *Tripterygium hypoglaucaum* based on UPLC/Q-TOF-MS. *Chin J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2015, 40: 1710-1717.
- Xu Q(徐倩), *et al.* Analysis on *Peucedani Radix* coumarin by UPLC/Q-TOF MS and study on its preliminary pharmacodynamics. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2015, 46: 3637-3642.
- Han XY(韩旭阳), *et al.* UPLC/Q-TOF-MS-Based chemical profiling approach in studying the effects of amic solution hydrolysis on extraction of *Radix Astragali*. *World Chinese Medicine* (世界中医药), 2016, 11: 523-532.
- Han YQ(韩彦琪), *et al.* Study on anti-inflammatory components in *Rosae Rugosae Flos* based on bioactivity-integrated UPLC-Q/TOF method. *Chin Tradit Herbal Drugs* (中草药), 2014, 45: 2797-2802.
- Bai L(白璐), *et al.* UPLC/Q-TOF MS-Based metabolomics analysis of chemical uiterences in different *Polygala tenuifolia* varieties. *Chin Med Mater* (中药材), 2015, 38: 1819-1824.
- Wang JZ(王静哲), *et al.* Changes of chemical constituents in *Scrophulariae Radix* during processing based on UPLC-Q-TOF MS. *J Chin Mass Spectr Soc* (质谱学报), 2016, 37(1): 1-9.
- Zeng R(曾锐), *et al.* Analysis on component difference in *Citrus reticulata* before and after being processed with salt by UPLC-Q-TOF/MS. *Chin J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2013, 38: 2318-2320.
- Chi YM(池玉梅), *et al.* Analysis of flavonoids and components of stems & leaves of *Ranunculus Ternatus Thunb* using ultra performance liquid chromatography-quadrupole tandem time of flight mass spectrometry. *Chin J Chromatogr* (色谱), 2013, 31: 838-844.
- Wang ZH(王增绘), *et al.* Changes of chemical constituents in *Psoraleae Fructus* before and after salted based on UPLC/Q-TOF-MS technology. *Chin J Exp Tradit Med Form* (中国实验方剂学杂志), 2014, 20(16): 51-55.
- Liu CX. The studies of metabonomics on traditional Chinese medicine. *Chin J Nat Med* (中国天然药物), 2008, 6: 81.
- Liu MT, *et al.* Metabolomics study on the effects of *Buchang Naoxintong* capsules for treating cerebral ischemia in rats using UPLC/Q-TOF-MS. *J Ethnopharmacol*, 2016, 180(2): 1-11.
- Zhong XL, *et al.* Analysis of the Constituents in Rat Serum after Oral Administration of *Fufang Zhenzhu Tiaozhi Capsule* by UPLC/Q-TOF-MS /MS. *Chromatographia*, 2012, 75: 111-129.
- Liu F, *et al.* UPLC/Q-TOFMS-Based metabolomics studies on the protective effect of *Panax notoginseng* saponins on alcoholic liver injury. *Am J Chin Med*, 2015, 43: 695-714.
- Gong XH, *et al.* Development and validation of an UPLC/Q-TOF-MS method for quantification of Fuziline in Beagle dog after intragastric and intravenous administration. *J Chromatogr Sci*, 2016, 54: 405-412.
- Chen YY, *et al.* Pharmacokinetic profile and metabolite identification of yuanhuapine, a bioactive component in *Daphne genkwa* by ultra-high performance liquid chromatography

- coupled with tandem mass spectrometry. *J Pharm Biomed*, 2016, 112:60-69.
- 22 Liu YL, *et al.* Metabolites analysis of pulchinoside B₃ in rat intestinal flora by UPLC-ESI-Q-TOF-MS/MS. *Chin J Exp Tradit Med Form* (中国实验方剂学杂志), 2015, 21(33): 72-76.
- 23 Li YY (李元元), *et al.* Characterization of metabolites of liquirtigenin in rats by UPLC-Q-TOF/MS. *Tianjin J Trad Chin Med* (天津中医药), 2015, 32:757-762.
- 24 Shi X (师萱), *et al.* Identification of metabolites of wilforine *in vivo* in mice by UPLC/Q-TOF-MS/MS. *Chin Hosp Pharm J* (中国医院药学杂志), 2015, 35:2175-2178.
- 25 Cui QL, *et al.* The metabolic profile of acteoside produced by human or rat intestinal bacteria or intestinal enzyme *in vitro* employed UPLC/Q-TOF-MS. *Fitoterapia*, 2016, 109:67-74.
- 26 Liu YC, *et al.* A comprehensive strategy to monitor quality consistency of Weibizhi tablets based on integrated MIR and UV spectroscopic fingerprints, a systematically quantified fingerprint method, antioxidant activities and UPLC/Q-TOF-MS chemical profiling. *Rsc Advances*, 2016, 6(1):366-375.
- 27 Tang CL, *et al.* Chemical fingerprint and metabolic profile analysis of ethyl acetate fraction of *Gastrodia elata* by ultra performance liquid chromatography/quadrupole-time of flight mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2016, 1011:233-239.
- 28 Chen RX (陈瑞雪), *et al.* Establishment of chromatographic fingerprint of Danhong injection by UPLC-DAD/ESI-Q-TOF MS. *Chin J Pharm Anal* (药物分析杂志), 2016, 36:457-464.
- 29 Yan GL, *et al.* UPLC/Q-TOF-MS/MS fingerprinting for rapid identification of the chemical constituents of Ermiao Wan. *Anal Methods*, 2015, 7:846-862.
- 30 Wang YY, *et al.* UPLC/Q-TOF-MS/MS fingerprinting of traditional Chinese formula SiJunZiTang. *J Pharm Biomed Anal*, 2013, 80:24-33.
- 31 Xu HY, *et al.* Study of chemical fingerprint For YuanHu Zhi-Tong Tablet by UPLC/Q-TOF-MS. *J Liq Chromatogr Relat Technol*, 2013, 36:807-820.
- 32 Li YB, *et al.* Chemical fingerprint analysis of *Phellodendri Amurensis* Cortex by ultra performance LC/Q-TOF-MS methods combined with chemometrics. *J Sep Sci*, 2010, 33(21): 347-353.
- 33 Chen LW, *et al.* Chemical profiling of Qixue Shuangbu Tincture by ultra-performance liquid chromatography with electrospray ionization quadrupole-time-of-flight high-definition mass spectrometry (UPLC-QTOF/MS). *Chin J of Nat Med*, 2016, 14:141-146.
- 34 Zhang QQ, *et al.* Rapid separation and identification of multiple constituents in Danhong Injection by ultra-high performance liquid chromatography coupled to electrospray ionization quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry. *Chin J Nat Med*, 2016, 14(2):147-160.
- 35 He Y, *et al.* Protective effect of Danhong injection on cerebral ischemia-reperfusion injury in rats. *J Ethnopharmacol*, 2012, 144:387-394.
- 36 Yu L (余璐), *et al.* Rapid determination of 204 pesticide residues in tea by ultra performance liquid chromatography coupled with quadrupole-time of flight mass spectrometry. *Chin J Chromatogr* (色谱), 2015, 33:597-612.
- 37 Wu T, *et al.* Characterization of polyphenols from *Lycium ruthenicum* fruit by UPLC-Q-TOF/MS(E) and their antioxidant activity in Caco-2 cells. *J Agric Food Chem*, 2016, 64: 2280-2288.
- (上接第 1919 页)
- 23 Zhang ZP (张仲平), Sun Y (孙英), Niu C (牛超), *et al.* Extraction, separation and thin layer studies of polyphenols from *Toona sinensis*. *Chin Wild Plant Res* (中国野生植物资源), 2002, 21(4):52-53.
- 24 Fan JB (范金波), Cai QT (蔡茜彤), Feng XQ (冯叙桥), *et al.* The comparison of five natural phenolic compounds on antioxidant activity *in vitro*. *Food Ferment Ind* (食品与发酵工业), 2014, 40(7):77-83.
- 25 Wang YN (王亚男), Ma J (马骏), Ding JB (丁剑冰), *et al.* Antibacterial experiment of Uyгур medicine of *Capparis spinosa* L. *Xinjiang J Tradit Chin Med Pharm* (新疆中医药), 2008, 26(4):49-51.