

川西獐牙菜乙酸乙酯部位的化学成分及活性研究

石 峥¹, 戴宇轩², 梁 晨¹, 胡 沙², 谭 睿^{1,2,*}¹西南交通大学医学院; ²西南交通大学生命科学与工程学院, 成都 610031

摘要: 本文对川西獐牙菜 *Swertia mussotii* Franch 的化学成分及抗肿瘤活性进行研究。通过采用多种柱层析及半制备等方法对川西獐牙菜乙酸乙酯部位进行分离纯化得到 10 个化合物; 利用其理化性质并结合现代波谱分析方法鉴定化合物的结构; 分别为 1,5,8-trihydroxy-3-methoxyxanthone (**1**)、1,7-dihydroxy-3,8-dimethoxyxanthone (**2**)、1-hydroxy-3,5,8-trimethoxyxanthone (**3**)、1-hydroxy-3,7,8-trimethoxyxanthone (**4**)、4,6,8-trihydroxy-1,2,3,5-tetramethoxyxanthone (**5**)、Luteolin (**6**)、Isoorientin (**7**)、Isovitexin (**8**)、Swertiamarin (**9**)、Gentiopicroside (**10**), 其中化合物 **5** 为首次从龙胆科植物中分离得到, 化合物 **6,8** 为首次从川西獐牙菜中分离得到。选用黑色素瘤 B16 细胞模型、神经胶质瘤 C6 细胞模型和肝癌 HepG2 细胞模型进行细胞毒性实验, 结果表明, 化合物 **5** 对神经胶质瘤 C6 细胞表现出相对明显的抑制活性, 其 IC₅₀ 值达 8.9 μM。

关键词: 川西獐牙菜; 化学成分; 乙酸乙酯部位; 抗肿瘤活性。

中图分类号: R284.2

文献标识码: A

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2018.11.011

Study on the Chemical Constitutions and Activity of the Ethyl Acetate Extract from *Swertia mussotii*

SHI Zheng¹, DAI Yu-xuan², LIANG Chen¹, HU Sha², TAN Rui^{1,2,*}¹College of Medicine, Southwest Jiaotong University;²School of Life Science and Engineering, Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031, China

Abstract: The aim of this research was to study the chemical constituents and antitumor activity of *Swertia mussotii* Franch. The ethyl acetate fraction of *Swertia* was isolated and purified by percolation and various column chromatography, and the chemical composition of *Swertia* was studied by using physicochemical properties, combining with HR-ESI-MS, ¹H NMR and ¹³C NMR; They were named as: 1,5,8-Trihydroxy-3-methoxyxanthone (**1**); 1,7-Dihydroxy-3,8-dimethoxy xanthone (**2**); 1-Hydroxy-3,5,8-trimethoxyxanthone (**3**); 1-Hydroxy-3,7,8-trimethoxyxanthone (**4**); 4,6,8-Trihydroxy-1,2,3,5-tetramethoxyxanthone (**5**); Luteolin (**6**); Isoorientin (**7**); Isovitexin (**8**); Swertiamarin (**9**); Gentiopicroside (**10**). Compound **5** was isolated from Gentiana plants for the first time, Compounds **6** and **8** were isolated from *Swertia mussotii* for the first time. The cytotoxic activity of the B16 cell, the glioma C6 cell and the hepatoma HepG2 cell was tested. Finally, the structures of **10** compounds were identified. The results showed that compound **5** has a significant inhibitory activity on the glioma C6 cells with IC₅₀ value at 8.9 μM.

Key words: *Swertia mussotii*; chemical composition; ethyl acetate fraction; antitumor activity

川西獐牙菜 (*Swertia mussotii* Franch.) 别称藏茵陈, 属龙胆科 (Gentianaceae) 獐牙菜属 (*Swertia*), 主要分布在我国四川省西北部、青海省西南部、云南省 (德钦) 等地区, 生于海拔 3 600 ~ 3 800 m 的山坡、灌丛草地、林缘、河滩^[1]。川西獐牙菜作为一种药用

植物, 已被卫生部《药品标准·藏药》(WS3-BC-0006-95) 收载。其主要功效为清肝利胆、退诸热, 常用于黄疸型肝炎的治疗^[2]。近年来, 国内外学者对獐牙菜属进行了多种药理研究, 结果表明獐牙菜属植物在保肝利胆、降血糖、抗菌、保护中枢神经等多方面具有多种药理作用^[3]。为进一步研究其化学成分, 探索其活性, 本实验对川西獐牙菜的乙酸乙酯部位进行了深入研究, 并对分离得到的单体化合物进行了细胞毒活性测试。

收稿日期: 2018-07-04 接受日期: 2018-10-09

基金项目: 四川省科技厅科技支撑项目 (2014SZ0212, 2017SZ0074); 四川省中医药专项 (2016C051, 2016Z014); 2017 年中医药公共卫生服务补助专项“全国中药资源普查项目”(财社[2017]66 号)

* 通信作者 Tel: 86-28-87634667; E-mail: tanrui@home.swjtu.edu.cn

1 仪器与试剂

柱层析硅胶(青岛海洋化工厂产,中国;规格:200~300目,300~400目);反相柱层析材料 RP-18 (Merck 公司,德国;规格:40~60 μm);TLC 层析板(烟台市芝罘黄务硅胶开发公司产,中国;规格:0.15~0.2 mm);Sephadex LH-20 (Pharmacia Biotech,瑞典);MCI CHP-20P(三菱化成公司,日本);电子天平;冷却循环装置;旋转蒸发器(EYELA,日本);质谱仪(Agilent,德国;6210 TOF LC-MS)。BRUKER AVANCE III 400 NMR 核磁共振仪(以 TMS 为内标);半制备 HPLC:ODS(Welch,中国;250 \times 10 mm,5 μm),ODS(YMC,日本),色谱泵(Hitachi,日本;pump L-7110)和紫外/可见光-检测器;恒温培养箱、超净工作台、电子天平、移液枪、96孔微孔稀释板、纱布、镊子、酒精灯、培养皿、滤纸、酶标仪(SUNRISE,瑞士)、多功能显微镜(Leica,德国)、盖玻片、载玻片等。其余试剂为分析纯。

本实验所用川西獐牙菜购于成都市国际商贸城中药材市场,经西南交通大学生命科学与工程学院宋良科副教授鉴定确定其为龙胆科獐牙菜属植物川西獐牙菜(*Swertia mussotii* Franch.)的干燥全草,样本留样于西南交通大学生命科学与工程学院 3704 实验室。

2 提取与分离

将川西獐牙菜干燥全草 30 kg 粉碎成粗粉,用 95% 乙醇渗漉提取,合并提取液,减压浓缩后得总浸膏。总浸膏分散于水中后,依次加入石油醚、乙酸乙酯和正丁醇分别萃取 3~5 次,将各部分分别合并,减压浓缩后分别得到石油醚部位、乙酸乙酯部位和正丁醇部位。

将乙酸乙酯部位(1 058 g)与 1 000 g 硅胶(100~200目)均匀混合拌样,用 7 000 g 硅胶(200~300目)干法装柱以进行正相硅胶柱层析。上样后用二氯甲烷-甲醇系统依次按照 100:0、100:1、100:2、100:4、100:8、100:16、100:32、1:1、纯甲醇的比例进行洗脱,得到 12 个组分(Fr. 1~Fr. 12)。

Fr. 6(77 g)经正相硅胶柱以石油醚-丙酮系统(100:0~1:1)梯度洗脱后得到 8 个组分(Fr. 6-1 至 Fr. 6-8)。取 Fr. 6-4(10.6 g)再次进行硅胶柱层析,经石油醚-乙酸乙酯(80:1~1:1)梯度洗脱后,将得到的 Fr. 6-4-2 用 Sephadex LH-20 凝胶柱层析,以洗

脱系统氯仿-甲醇(1:1)洗脱,得到化合物 4(8.5 mg)和 3(5.1 mg)。另取 Fr. 6-4-5,经硅胶柱层析以氯仿-丙酮(80:1~1:1)系统梯度洗脱后,交叉使用凝胶柱及硅胶柱层析,分别得到化合物 1(5.6 mg)和 2(4.7 mg)。

取 Fr. 6-7(8.3 g)经 MCI CHP-20P 柱层析,以甲醇为洗脱剂除去色素后,用石油醚-乙酸乙酯(50:1~1:1)梯度进行正相硅胶柱洗脱,得到 7 个组分(Fr. 6-7-1 至 Fr. 6-7-7),取 Fr. 6-7-7 反复进行 Sephadex LH-20 凝胶柱层析,以氯仿-甲醇(1:1)为洗脱剂,最终得到化合物 5(17.7 mg)。

组分 Fr. 6-5(10.9 g)经以氯仿-甲醇(90:1~1:1)为梯度洗脱剂的硅胶柱分离,得到 7 个组分(Fr. 6-5-1 至 Fr. 6-5-7)。取 Fr. 6-5-4 使用 RP-18 反相柱层析,以甲醇-水(10:90~70:30)为洗脱系统的进行梯度洗脱,得到化合物 8(21.1 mg)。

取 Fr. 8-3-3 经 RP-18 反相柱层析,以甲醇-水(40:60)作为洗脱系统,得到 5 个组分(Fr. 8-3-3-1 至 Fr. 8-3-3-5),其中 Fr. 8-3-3-2 进一步通过 Sephadex LH-20 凝胶柱层析,得到化合物 9(12.6 mg)。

另取 Fr. 8-3-3-3 使用半制备 HPLC,以甲醇-水(46:54)为流动相进行等度洗脱,得到化合物 10(11.9 mg)。组分 Fr. 8-3-3-5 用半制备 HPLC 进行纯化,用甲醇-水(50:50)等度洗脱得到化合物 6(15.8 mg)和 7(17.6 mg)。

3 结构的鉴定

化合物 1 黄色粉末($\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_6$),HR-ESI-MS: m/z 275.055 4 [M + H]⁺。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ_{H} : 11.93 (1H, s, 1-OH), 11.86 (1H, s, 8-OH), 7.29 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, H-6), 6.84 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, H-7), 6.41 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-4), 6.34 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-2), 3.90 (3H, s, -OCH₃)。该氢谱数据与文献^[4]对比一致,故鉴定此化合物为 1,5,8-Trihydroxy-3-methoxyxanthone (1,5,8-三羟基-3-甲氧基卟啉酮)。

化合物 2 黄色针状结晶($\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_6$),HR-ESI-MS: m/z 289.072 1 [M + H]⁺。根据¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_{H} : 13.13 (1H, s, 1-OH), 7.37 (1H, d, $J = 9.1$ Hz, H-6), 7.15 (1H, d, $J = 9.1$ Hz, H-5), 6.36 (1H, d, $J = 1.9$ Hz, H-4), 6.33 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-2), 4.03 (3H, s, -OCH₃), 3.88 (3H, s, -OCH₃)。与文献^[5]进行对比一致,故鉴定为 1,7-

Dihydroxy-3,8-dimethoxyxanthone (1,7-二羟基-3,8-二甲氧基山酮)。

化合物 3 淡黄色针状结晶 ($C_{16}H_{14}O_6$), HR-ESI-MS: m/z 303.0863 $[M + H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H : 13.19 (1H, s, 1-OH), 7.18 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, H-6), 6.71 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, H-7), 6.49 (1H, d, $J = 2.2$ Hz, H-4), 6.32 (1H, d, $J = 2.2$ Hz, H-2), 3.97 (3H, s, -OCH₃), 3.96 (3H, s, -OCH₃), 3.87 (3H, s, -OCH₃)。该氢谱数据与文献^[6]对比一致,故鉴定为 1-Hydroxy-3,5,8-trimethoxyxanthone(1-羟基-3,5,8-三甲氧基山酮)。

化合物 4 淡黄色针状结晶 ($C_{16}H_{14}O_6$), HR-ESI-MS: m/z 325.0686 $[M + Na]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H : 13.25 (1H, s, 1-OH), 7.33 (1H, d, $J = 9.2$ Hz, H-6), 7.16 (1H, d, $J = 9.2$ Hz, H-5), 6.33 (1H, d, $J = 2.3$ Hz, H-4), 6.31 (1H, d, $J = 2.2$ Hz, H-2), 4.00 (3H, s, -OCH₃), 3.93 (3H, s, -OCH₃), 3.87 (3H, s, -OCH₃)。该数据与文献^[7]对比一致,故鉴定为 1-Hydroxy-3,7,8-trimethoxyxanthone(1-羟基-3,7,8-三甲氧基山酮)。

化合物 5 黄褐色粉末 ($C_{17}H_{16}O_9$), HR-ESI-MS: m/z 365.0879 $[M + H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H : 12.38 (1H, s, 8-OH), 6.39 (2H, s, 4-OH, H-7), 5.43 (1H, s, H-6), 3.86 (3H, s, -OCH₃), 3.85 (3H, s, -OCH₃), 3.82 (3H, s, -OCH₃), 3.65 (3H, s, -OCH₃)。与文献^[8]对比一致,故鉴定为 4,6,8-Trihydroxy-1,2,3,5-tetramethoxyxanthone(4,6,8-三羟基-1,2,3,5-四甲氧基山酮),该化合物为首次从龙胆科植物中分离得到。

化合物 6 黄色粉末 ($C_{15}H_{10}O_6$), HR-ESI-MS: m/z 309.0373 $[M + Na]^+$ 。根据 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H : 7.40 (1H, dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz, H-6'), 7.38 (1H, s, H-2'), 6.90 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, H-5'), 6.54 (1H, s, H-3), 6.44 (1H, d, $J = 2.1$ Hz, H-8), 6.21 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-6); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ_C : 182.5 (C-4), 164.7 (C-7, 2), 161.8 (C-9), 158.0 (C-5), 149.6 (C-3'), 145.7 (C-4'), 122.3 (C-6'), 118.9 (C-1'), 115.4 (C-5'), 112.8 (C-2'), 103.1 (C-3), 102.4 (C-10), 98.7 (C-6), 93.6 (C-8)。与文献^[9]一致,鉴定该化合物为 Luteolin(木犀草素),为首次从川西獐牙菜中分离得到。

化合物 7 淡黄色粉末 ($C_{21}H_{20}O_{11}$), HR-ESI-MS: m/z 449.1078 $[M + H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H : 7.35 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, H-6'), 7.34 (1H, s, H-2'), 6.88 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, H-5'), 6.51 (1H, s, H-8), 6.46 (1H, s, H-3), 3.90 (1H, dd, $J = 12.2, 2.2$ Hz, H-6''a), 3.75 (1H, dd, $J = 12.1, 5.3$ Hz, H-6''b), 3.51-3.40 (4H, m, H-2'', 3'', 4'', 5''); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ_C : 182.6 (C-4), 164.8 (C-2), 163.5 (C-7), 160.6 (C-5), 157.3 (C-9), 149.6 (C-4'), 145.6 (C-3'), 122.1 (C-1'), 118.9 (C-6'), 115.4 (C-5'), 112.7 (C-2'), 107.7 (C-6), 103.8 (C-10), 102.5 (C-3), 93.8 (C-8), 81.2 (C-1''), 78.7 (C-5''), 73.9 (C-3''), 71.2 (C-2''), 70.4 (C-4''), 61.5 (C-6'')。与文献^[10]对比一致,故鉴定为 Isoorientin(异荛草素)。

化合物 8 黄色粉末 ($C_{21}H_{20}O_{10}$), HR-ESI-MS: m/z 455.0946 $[M + Na]^+$ 。 1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H : 7.78 (2H, d, $J = 8.8$ Hz, H-2', 3'), 6.90 (2H, d, $J = 8.8$ Hz, H-5', 6'), 6.54 (1H, s, H-8), 6.45 (1H, s, H-3), 3.90 (1H, dd, $J = 12.2, 2.2$ Hz, H-6''a), 3.76 (1H, dd, $J = 12.1, 5.3$ Hz, H-6''b), 3.51-3.41 (4H, m, H-2'', 3'', 4'', 5''); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ_C : 182.6 (C-4), 164.7 (C-7), 163.4 (C-2), 161.4 (C-5), 160.6 (C-4'), 157.2 (C-9), 128.0 (C-3', 5'), 121.6 (C-1'), 115.6 (C-2', 6'), 107.7 (C-6), 103.8 (C-10), 102.4 (C-3), 93.8 (C-8), 81.2 (C-5''), 78.7 (C-3''), 73.9 (C-1''), 71.2 (C-2''), 70.4 (C-4''), 61.5 (C-6'')。与文献^[11]对比一致,故鉴定为 Isovitexin(异牡荆素),为首次从川西獐牙菜中分离得到。

化合物 9 白黄色粉末 ($C_{16}H_{22}O_{10}$), HR-ESI-MS: m/z 397.1101 $[M + Na]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_H : 7.63 (1H, s, H-3), 5.72 (1H, br s, H-1), 5.42-5.29 (3H, m, H-8, 10), 4.63 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, H-1'), 4.34 (1H, dd, $J = 12.2, 5.0$ Hz, H-7), 3.89 (1H, dd, $J = 11.9, 2.0$ Hz, H-6'a), 3.67 (1H, dd, $J = 12.0, 5.6$ Hz, H-6'b), 3.39-3.29 (4H, m, H-2', 3', 4', 5'), 2.91 (1H, d, $J = 9.2$ Hz, H-9), 1.91 (1H, ddd, $J = 14.1, 12.9, 5.1$ Hz, H-6a), 1.74 (1H, br d, $J = 13.5$ Hz, H-6b); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ_C : 166.6 (C-11), 153.4 (C-3), 132.4 (C-8), 119.8 (C-10), 107.5 (C-4), 98.8 (C-1'), 97.7 (C-1), 77.1 (C-5'), 76.4 (C-3'),

73.0 (C-2'), 70.0 (C-4'), 64.6 (C-7), 62.9 (C-5), 61.2 (C-6'), 50.6 (C-9), 32.3 (C-6)。与文献^[12]对比一致,故鉴定为 Swertiamarin (獐牙菜苦苷)。

化合物 10 白色粉末 (C₁₆H₂₀O₉), HR-ESI-MS: m/z 379.099 4 [M + Na]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ_H : 7.45 (1H, s, H-3), 5.75 (1H, m, H-6), 5.67 (1H, m, H-8), 5.61 (1H, br s, H-1), 5.26-5.19 (2H, m, H-10), 5.10 ~ 4.96 (2H, m, H-7), 4.64

(1H, d, $J = 7.9$ Hz, H-1'), 3.90 (1H, dd, $J = 11.9, 2.1$ Hz, H-6'a), 3.65 (1H, dd, $J = 11.9, 6.2$ Hz, H-6'b), 3.37-3.29 (4H, m, H-2', 3', 4', 5'); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ_C : 164.9 (C-11), 149.2 (C-3), 133.6 (C-8), 125.6 (C-5), 117.1 (C-10), 115.8 (C-6), 103.5 (C-4), 98.8 (C-1'), 97.1 (C-1), 77.0 (C-5'), 76.6 (C-3'), 73.1 (C-2'), 70.1 (C-4'), 69.5 (C-7), 61.4 (C-6'), 45.2 (C-9)。与文献^[13]对比一致,故鉴定为 Gentiopicroside (龙胆苦苷)。

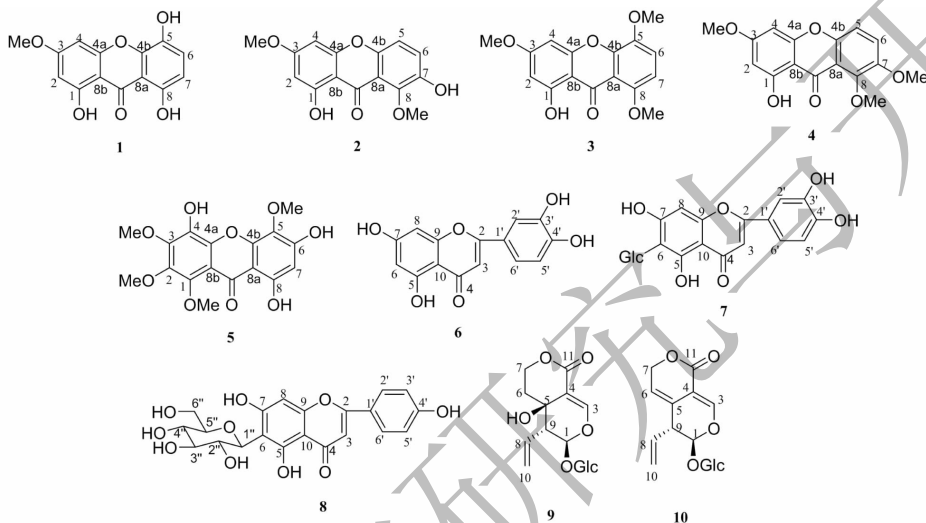


图 1 化合物 1~10 的化学结构

Fig. 1 The chemical structures of compounds 1-10

4 活性测试

4.1 细胞毒活性研究

本次实验所选用的细胞模型为:黑色素瘤 B16 细胞模型、神经胶质瘤 C6 细胞模型和肝癌 HepG 2 细胞模型。

细胞用 DMEM 培养基并加入双抗(青霉素 100 U/mL 和链霉素 100 μ g/mL),置于 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 培养箱中培养 24 h 或更长时间,待细胞生长密集后,用 PBS 或者 D-Hanks 清洗细胞。待加入胰酶消化液消化约 1 min 后,吸出胰酶终止消化,加入含有 10% 胎牛血清的培养基,吹打细胞使其均匀分散。随后加入到 96 孔板中,用血球计数板进行细胞计数,其数目达 10⁴ 后进行下一步操作。

用 DMSO 将待测单体配置成 3.2 mg/mL 的母液,根据下述浓度依次稀释后加入到 96 孔板中。对照组只加培养液和细胞,不加测试单体药液,空白组只加培养液,不加细胞和测试单体药液。待加药结

束之后,将 96 孔板置于 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 培养箱中培养 48 h。

4.2 活性测试结果

待 96 孔板培养 48 h 后加入 10 μ L MTT,随后于 37 $^{\circ}$ C 细胞培养箱中染色 4 h,吸去上清液后,每个孔内加入 150 μ L DMSO,用自动酶标仪在 490 nm 波长下测定光密度 OD 值。

细胞生长抑制率的计算:

$$\text{生长抑制率}(\%) = (1 - \text{存活率}) \times 100\% = [1 - (\text{A 实验} - \text{A 空白}) / (\text{A 对照} - \text{A 空白})] \times 100\%$$

将所有待测单体分别设置浓度梯度为 5、10、20、40、80、160 μ g/mL,以上述实验方法来测试单体化合物抗肿瘤活性。结果为化合物 5 对黑色素瘤 B16 细胞(图 2-a)、神经胶质瘤 C6 细胞(图 2-b)、肝癌 HepG 2 细胞(图 2-c)均表现出一定抑制活性,其 IC₅₀ 值分别为 31.1、8.9、43.8 μ M;化合物 8 对肝癌 HepG 2 细胞(图 2-d)表现出一定抑制活性,其 IC₅₀ 值为 36.5 μ M;化合物 9 对黑色素瘤 B16 细胞(图 2-

e)、肝癌 HepG 2 细胞(图 2-f)表现出一定的抑制活性, IC_{50} 值分别为 73.2、47.9 μM 。而其他大部分单

体化合物并没有表现出较显著的抑制活性 ($IC_{50} > 100 \mu\text{M}$)。

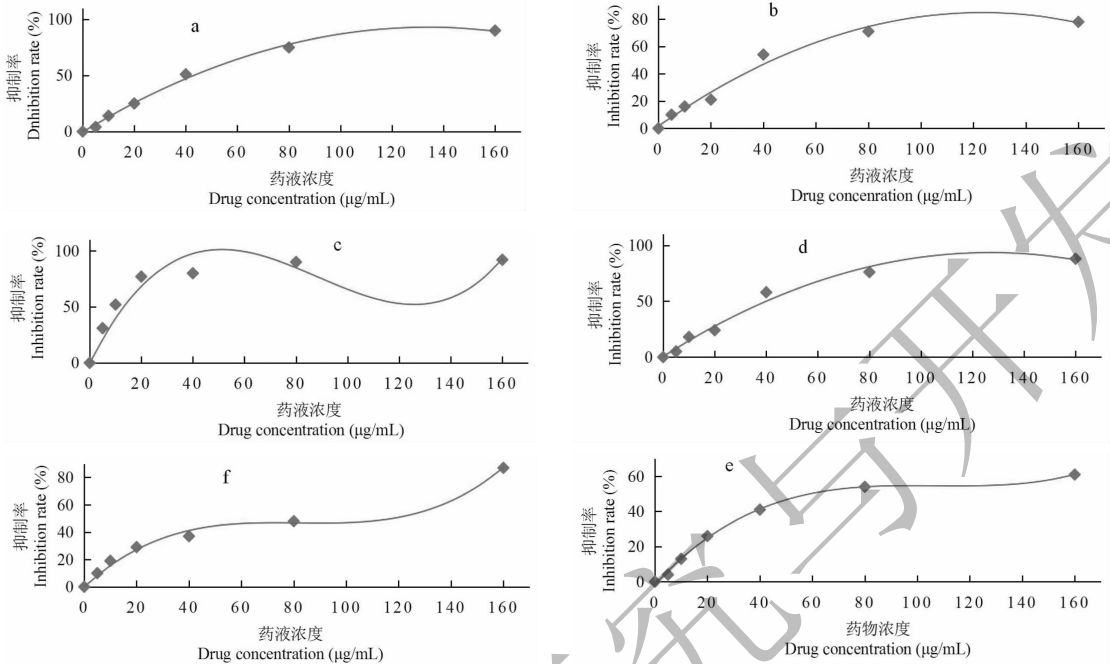


图 2 化合物 5、8、9 对不同肿瘤细胞的抑制作用

Fig. 2 Inhibitory effects of compounds 5, 8 and 9 on different cancer cells

5 讨论

本实验共从川西獐牙菜乙酸乙酯部位中分离鉴定出 10 个单体化合物的化学结构,其中化合物 5 为首次从龙胆科植物中分离得到,化合物 6、8 为首次从川西獐牙菜中分离得到。在细胞毒活性研究中,化合物 5 对神经胶质瘤 C6 细胞表现出较强的抑制活性,其 IC_{50} 值达 8.9 μM ,显示出该化合物在抗神经胶质瘤方面的潜在应用价值。目前,在 SciFinder 上与化合物 5 活性相关的文献报道仅有一篇,且活性的内容仅有一篇对人胰腺癌 PANC-1 细胞模型的影响^[8],因此化合物 5 抗 C6 神经胶质瘤细胞活性的作用机制值得深入研究。本实验为龙胆科獐牙菜属植物更深入的化学成分和活性研究提供了较好的参考。

参考文献

- Huang LF(黄林芳), Duan BZ(段宝忠), Ding P(丁平), *et al.* Ecological suitability analysis and regionalization of Tibetan Herba Artemisia [J]. *J Anhui Agric Sci* (安徽农业科学), 2010, 38: 5614-5618.
- Editorial board of Chinese Materia Medica, the State Administration of traditional Chinese medicine(国家中医药管理

局《中华本草》编委会). Chinese Materia Medica: Tibetan medicine(中华本草·藏药卷) [M]. Shanghai: Shanghai Science and Technology Press, 2002: 68.

- Liu T(刘瞳), Liu Y(刘越), Tang L(唐丽). Ethnological and botanical studies on Swertia [J]. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2015, 27: 191-171.
- Hase K, Li J, Basnet P, *et al.* Hepatoprotective principles of *Swertia japonica* Makino on D-galactosamine/lipopolysaccharide-induced liver injury in mice [J]. *Chem Pharm Bull*, 1997, 45: 1823.
- Corrêa RS, Santos MHD, Nagem TJ, *et al.* On the relationships between molecular conformations and intermolecular contacts toward crystal self-assembly of mono-, di-, tri-, and tetra-oxygenated xanthone derivatives [J]. *Struct Chem*, 2010, 21: 555-563.
- Jia L, Guo H, Jia B, *et al.* Anti-tumour activities and a high-performance liquid chromatography mass spectrometric method for analysis of the constituents of *Lomatogonium carinthiacum* [J]. *Nat Prod Res*, 2011, 25: 100.
- Ying X, Liu M, Liang Q, *et al.* Identification and analysis of absorbed components and their metabolites in rat plasma and tissues after oral administration of 'Ershiwuwei Shanhu' pill extracts by UPLC-DAD/Q-TOF-MS. [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 150: 324-338.

(下转第 2016 页)