

参考文献:

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2015 年版一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015.

[2] 曹丽萍, 马秀花, 肖 明, 等. 青海地区枸杞子的综合开发与利用研究进展[J]. 食品工业科技, 2019, 40(23): 349-352; 360.

[3] 魏雪松, 王海洋, 孙智轩, 等. 宁夏枸杞化学成分及其药理活性研究进展[J]. 中成药, 2018, 40(11): 2513-2520.

[4] 付亭亭, 韩天燕, 左文宝, 等. 黑果枸杞颗粒成型工艺研究[J]. 中国新药杂志, 2018, 27(13): 1560-1564.

[5] 朱裕林, 张 兰, 彭祥雪, 等. 骨疏灵颗粒防潮辅料优选[J]. 中草药, 2014, 45(14): 2005-2008.

[6] 王洋洋, 崔可可, 刘羽洁, 等. 铁皮石斛粉体、破壁饮片吸湿性的比较[J]. 中成药, 2019, 41(7): 1679-1681.

[7] 徐英辉, 申 茹, 郭玉岩. 忍冬藤胶囊的制备及其质量标准[J]. 中成药, 2019, 41(8): 1790-1794.

[8] 高建德, 朱晓玉, 宋开蓉, 等. 5 种常用药用辅料对党参颗粒吸湿性及成型性的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(23): 13-17.

[9] 杨 薇, 王雅洁, 汤成成, 等. 三七提取物吸湿性及其数学模型研究[J]. 中药材, 2018, 41(3): 670-676.

[10] 汤成成, 贾艾玲, 王雅洁, 等. 柴胡提取物吸湿过程的模型拟合[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(22): 7-11.

[11] 韩鹏军, 薛志峰, 张丽娜, 等. 3 种中药颗粒剂的吸湿性及数学模型拟合[J]. 天津中医药大学学报, 2018, 37(4): 326-331.

[12] 王雅洁, 汤成成, 贾艾玲, 等. 黄芪水提取物吸湿模型的拟合[J]. 中成药, 2017, 39(1): 65-70.

[13] 朱诗竞, 丁青龙, 狄留庆, 等. 不同湿度环境下中药浸膏粉体吸湿动力学模型拟合优选[J]. 中草药, 2013, 44(20): 2833-2840.

[14] 常美月, 石 光, 谭美月, 等. 不同辅料对人参提取物吸湿性影响研究[J]. 中国民族民间医药, 2015, 24(4): 12-13; 16.

[15] 李梅丽, 杨春源, 杨凤琼. 当归补血无糖颗粒成型工艺研究[J]. 中药材, 2019, 42(6): 1370-1373.

余甘子总酚提取纯化工艺的研究

赵春草¹, 符晓晖^{1,2}, 杨清云¹, 夏增华³, 吴 飞^{1*}, 张继全^{1*}
(1. 上海中医药大学创新中药研究院, 中药现代制剂技术教育部工程研究中心, 上海 201203;
2. 上海同田生物技术股份有限公司, 上海 201203; 3. 苏州凯祥生物科技有限公司, 江苏 苏州 215600)

摘要: **目的** 研究余甘子总酚的提取纯化工艺。**方法** 在单因素试验基础上, 以溶剂用量、提取时间、提取次数为影响因素, 没食子酸、葡萄糖倍苷转移率为评价指标, 正交试验优化提取工艺。大孔吸附树脂纯化余甘子粗提物后, 考察纯化工艺中各项参数, 并对其进行放大验证。**结果** 最佳提取纯化工艺为 8 倍量 70% 乙醇回流提取 2 次, 提取时间分别为 2、1 h, 提取液浓缩干燥后以 D101 大孔吸附树脂吸附, 4 倍柱体积纯化水以 1.5 BV/h 体积流量洗脱, 弃去前 1.5 BV 洗脱液, 收集 1.5~4 BV 洗脱液, 浓缩, 干燥, 有效部位中没食子酸、葡萄糖倍苷总含量不低于 50%。**结论** 该方法稳定可行, 可用于提取纯化余甘子总酚。

关键词: 余甘子; 总酚; 提取; 纯化; 正交试验; 大孔吸附树脂

中图分类号: R284.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2020)06-1410-06

doi:10. 3969/j.issn.1001-1528. 2020. 06. 003

Extraction and purification process for total phenols in *Phyllanthus emblica*

ZHAO Chun-cao¹, FU Xiao-hui^{1,2}, YANG Qing-yun¹, XIA Zeng-hua³, WU Fei^{1*},
ZHANG Ji-quan^{1*}

收稿日期: 2019-04-24
基金项目: 上海市科学技术委员会科技支撑项目 (15401902900)
作者简介: 赵春草 (1991—), 女, 硕士生, 从事中药学研究。Tel: 18317010757, E-mail: 18317010757@ 163.com
*** 通信作者:** 吴 飞 (1983—), 男, 副研究员, 从事药物、中药制剂分析研究。Tel: 15201819817, E-mail: a1983d3891h@ 126.com
张继全 (1977—), 男, 教授, 高级工程师, 硕士生导师, 从事中药新产品、新技术研究。Tel: 13816062506, E-mail: 13816062506@ 139.com

(1. Ministry of Education Engineering Research Center for Modern Preparation Technology of Traditional Chinese Medicine; Innovation Research Institute of Traditional Chinese Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2. Shanghai Tauto Biotech Co., Ltd., Shanghai 201203, China; 3. Suzhou Kaixiang Biotech Co., Ltd., Suzhou 215600, China)

KEY WORDS: *Phyllanthus emblica* L.; total phenols; extraction; purification; orthogonal test; macroporous absorption resin

藏药余甘子为大戟科植物余甘子 *Phyllanthus emblica* L. 的干燥成熟果实，民间及临床上常将其用于治疗高尿酸血症和痛风，安全性高，不良反应少^[1]，疗效确切^[2-6]，主要含有多酚、生物碱、维生素、氨基酸、微量元素^[7]，性凉，味甘、酸、涩，功效清热凉血、消食健胃、生津止咳。近年来，对余甘子药理活性成分的研究逐渐增多^[8-10]，发现没食子酸、葡糖倍苷是其主要成分，课题组前期对两者组成的余甘子总酚进行了抗痛风活性研究，确定其具有较好的成药性。

本实验参考中药创新药物研究开发的相关要求，以余甘子多酚成分没食子酸、葡糖倍苷含量为指标，研究余甘子总酚提取纯化工艺，以期保证原料中间体质量的均一、稳定、可控，为该成分进一步开发成中药有效部位制剂的创新药物奠定基础。

1 材料

1.1 仪器 Agilent 1290 型高效液相色谱仪，配置 DAD 检测器（美国安捷伦科技公司）；XP205 型电子分析天平 [0.01 mg，梅特勒-托利多仪器（上海）有限公司]；HWS26 型恒温水浴锅（巩义市予华仪器有限责任公司）；DZF-6050 型真空干燥箱（上海精宏实验设备有限公司）；SC-150 型不锈钢层析柱（江苏沙家浜化工设备有限公司）；LD-Y1000A 型粉碎机（上海顶帅电器有限公司）；R-210 型旋转蒸发仪（瑞士 Buchi 公司）。

1.2 试剂与药物 余甘子药材（批号 150815）购自安国市一方中药材有限公司，经上海中医药大学中药学院生药教研室倪梁红副教授鉴定为正品。没食子酸对照品（批号 110831-201204）购自中国食品药品检定研究院；葡糖倍苷对照品（批号 0761-20140922）购自上海纯优生物科技有限公司。大孔吸附树脂 [型号 AB-8，购自天津正天成澄清技术有限公司；型号 D101，购自天津农药股份有限公司树脂分公司；型号 XAD1600，美国罗门哈斯（陶氏）公司生产，购自北京慧德易科技有限责任公司；型号 Diaion HP-20，日本三菱公司生产，购自北京绿百草科技发展有限公司；型号 HZ-801，

购自上海华震科技有限公司]。乙腈、甲醇为色谱纯，购自德国 Merck 公司；其余试剂均为分析纯，购自国药集团化学试剂有限公司。

2 方法与结果

2.1 总酚含量测定

2.1.1 对照品溶液制备 精密称取没食子酸对照品适量，50% 甲醇定容至 10 mL 棕色量瓶中，制得质量浓度 1.187 mg/mL 的溶液，精密量取 1 mL，50% 甲醇稀释至 25 mL，即得质量浓度 47.48 μg/mL 的溶液，同法依次稀释成 5.94、23.74、47.48、118.70、237.40、474.80 μg/mL。

精密称取葡糖倍苷对照品适量，50% 甲醇定容至 10 mL 棕色量瓶中，制得质量浓度 1.138 mg/mL 的溶液，精密量取 1 mL，50% 甲醇稀释至 10 mL，即得质量浓度 113.8 μg/mL 的溶液，同法依次稀释成 11.38、45.52、113.80、227.60、455.20、910.40 μg/mL。

2.1.2 供试品溶液 精密称取余甘子饮片粉末（过三号筛）0.15 g，置于具塞锥形瓶中，精密加入 50% 甲醇 50 mL，称定质量，加热回流 1 h，放冷，50% 甲醇补足减失的质量，微孔滤膜过滤，取续滤液，即得。

2.1.3 色谱条件 ZORBAX Eclipse XDB-C₁₈ 色谱柱（4.6 mm × 150 mm，5 μm）；流动相 甲醇（A）-2% 乙酸（B），梯度洗脱（0~3 min，95% A；3~10 min，95%~50% A；10~11 min，50%~10% A）；体积流量 0.8 mL/min；柱温 35℃；检测波长 273 nm，进样量 5 μL。色谱图见图 1。

2.1.4 方法学考察

2.1.4.1 线性关系考察 取“2.1.1”项下 2 种对照品溶液，在“2.1.3”项色谱条件下各进样 5 μL 测定。以峰面积为纵坐标（Y），溶液质量浓度为横坐标（X）进行回归，得方程分别为没食子酸 $Y=19.003X-32.543$ （ $r=1$ ）、葡糖倍苷 $Y=9.685X-36.149$ （ $r=0.999\ 9$ ），分别在 5.94~474.80、11.38~910.4 μg/mL 范围内呈良好的线性关系。

2.1.4.2 精密度试验 取 1.187 mg/mL 没食子酸对照品溶液、1.138 mg/mL 葡糖倍苷对照品溶液，

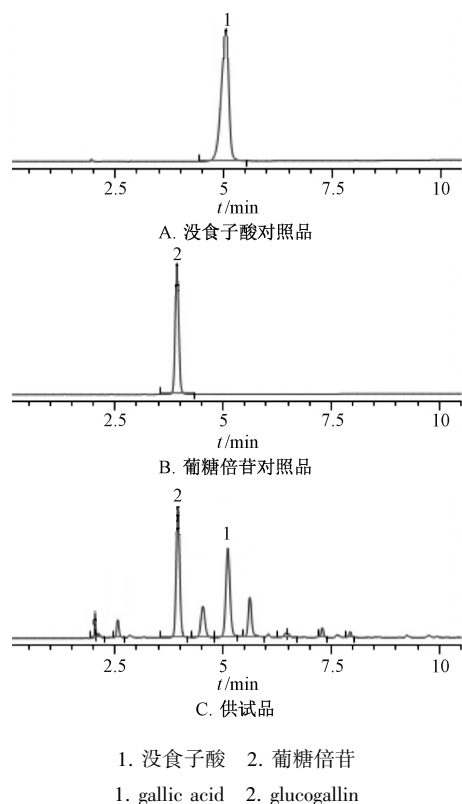


图 1 各成分 HPLC 色谱图

Fig. 1 HPLC chromatograms of various constituents

在“2.1.3”项色谱条件下进样测定 6 次，每次 5 μL，测得没食子酸、葡糖倍苷峰面积 RSD 分别为 0.65%、0.22%，表明仪器精密度良好。

2.1.4.3 重复性试验 取余甘子饮片粉末（过三号筛），按“2.1.2”项下方法平行制备 6 份供试品溶液，在“2.1.3”项色谱条件下进样测定，测得没食子酸、葡糖倍苷含有量 RSD 分别为 1.94%、1.00%，表明该方法重复性良好。

2.1.4.4 稳定性试验 取余甘子饮片粉末（过三号筛），按“2.1.2”项下方法平行制备 2 份供试品溶液，于 0、2、4、6、8、10、12 h 在“2.1.3”项色谱条件下进样测定，测得没食子酸、葡糖倍苷峰面积 RSD 分别为 0.21%、0.10%，表明室温下溶液在 12 h 内稳定性良好。

2.1.4.5 加样回收率试验 精密称取 14 mg 余甘子饮片粉末 9 份，精密加入一定量没食子酸、葡糖倍苷对照品溶液，按“2.1.2”项下方法制备供试品溶液，在“2.1.3”项色谱条件下进样测定，计算回收率。结果，没食子酸、葡糖倍苷平均加样回收率分别为 100.37%、99.80%，RSD 分别为 1.24%、0.90%。

2.2 提取工艺考察

2.2.1 单因素试验 取余甘子饮片 50 g，以溶剂种类、提取次数、提取时间为影响因素进行单因素试验，每个条件设 3 组平行对照。虽然水提取、70% 乙醇提取时葡糖倍苷、没食子酸转移率均达到最大值，而且基本相同（图 2），但水提取时粗提取目标部位纯度较低，故采用乙醇作为提取溶剂。

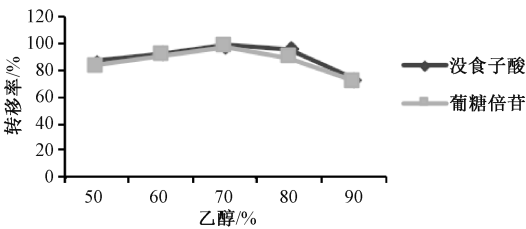


图 2 没食子酸、葡糖倍苷转移率

Fig. 2 Transfer rates of gallic acid and glucogallin

2.2.2 正交试验 以溶剂用量 (A)、提取时间 (B)、提取次数 (C) 为影响因素，每个因素 3 个水平；以 2 种成分转移率为评价指标，计算综合评分 (Y)，公式为 $Y = (\text{没食子酸转移率} + \text{葡糖倍苷转移率}) \times 0.5 / 100$ ，应用 $L_9(3^4)$ 正交试验进行优化。因素水平见表 1，结果见表 2，方差分析见表 3。

表 1 因素水平

Tab. 1 Factors and levels

水平	A 溶剂用量/倍	B 提取时间/h	C 提取次数/次	D(误差)
1	8	1	1	1
2	9	1.5	2	2
3	10	2	3	3

由此可知，各因素影响程度依次为提取次数 (C) > 提取时间 (B) > 溶剂用量 (A)，其中 C 有显著影响 ($P < 0.05$)，最优提取工艺为 $A_1B_3C_3$ ，即溶剂用量 8 倍，提取时间 2 h，提取次数 3 次。但在预实验中发现，第 3 次提取后引入的杂质质量较大，给后续分离纯化工作带来困难，并导致纯化效率降低，故将提取次数暂定为 2 次。

2.2.3 提取工艺验证试验 按“2.2.2”项下优化工艺进行 3 批验证试验，每批药材取样量为 1 kg，结果见表 4。另外还发现第 2 次提取时间为 1 h 时，提取效率与提取时间为 2 h 时差异不大（相对误差约为 1%）。最终确定，最优提取工艺为 8 倍量 70% 乙醇回流提取 2 次，第 1 次 2 h，第 2 次 1 h。

2.3 纯化工艺考察 余甘子提取后，粗提物中葡糖倍苷、没食子酸总含有量为 6.8%，为达到有效部位含有量不低于 50% 的要求，需作进一步分离

纯化。由于对大孔吸附树脂的研究相对较为成熟，被广泛应用于天然产物的分离和富集^[11-14]，故本实验应用该方法进行考察。按“2.2.3”项下优化

工艺制备余甘子提取液，浓缩至浸膏，60℃下真空烘干，得到浅褐色干燥固体粉末，收率为48%，备用。

表2 试验设计与结果

Tab. 2 Design and results of tests

试验号	A	B	C	D(误差)	葡糖倍昔转移率/%	没食子酸转移率/%	Y 综合评分
1	1	1	1	1	53.95	43.90	0.49
2	1	2	2	2	81.75	87.23	0.84
3	1	3	3	3	96.78	99.08	0.98
4	2	1	2	3	82.99	88.13	0.86
5	2	2	3	1	76.44	87.40	0.82
6	2	3	1	2	57.57	68.10	0.63
7	3	1	3	2	83.10	90.05	0.87
8	3	2	1	3	43.81	57.22	0.51
9	3	3	2	1	84.83	92.20	0.89
K ₁	0.770	0.740	0.543	0.733	—	—	—
K ₂	0.770	0.723	0.863	0.780	—	—	—
K ₃	0.757	0.833	0.890	0.783	—	—	—
R	0.013	0.110	0.347	0.050	—	—	—

表3 方差分析

Tab. 3 Analysis of variance

来源	离均差平方和	自由度	F 值	P 值
A	0.000	2	4.460	>0.05
B	0.021	2	4.460	>0.05
C	0.223	2	4.460	<0.05
D(误差)	0.250	8	—	—

表4 提取工艺验证试验结果 (n=3)

Tab. 4 Results of verification tests for extraction process (n=3)

批号	20170901	20170902	20170903	平均值
葡糖倍昔转移率/%	96.11	96.43	95.98	96.17
没食子酸转移率/%	99.76	99.43	99.21	99.47

2.3.1 大孔吸附树脂

2.3.1.1 种类 具有大孔结构的非极性大孔吸附树脂可吸附极性较小的有机化合物^[15]，本实验选择常用型号（AB-8、D101、XAD1600、HP-20、HZ-801），检测其吸附量、解吸率，结果见表5。最终，选择D101大孔吸附树脂作进一步分离纯化工艺研究^[16-17]。

表5 大孔吸附树脂吸附量、解吸率测定结果

Tab. 5 Results of adsorption quantity and desorption rate determination of macroporous adsorption resins

型号	葡糖倍昔吸 附量/mg	没食子酸吸 附量/mg	葡糖倍昔解 吸率/%	没食子酸解 吸率/%
AB-8	2.74	1.25	82.63	65.15
D101	2.40	1.14	99.26	75.39
XAD-1600	2.70	1.31	84.73	64.24
HP-20	2.48	1.26	93.47	67.78
HZ-801	5.07	1.93	73.36	57.68

2.3.1.2 层析柱径高比 称取预处理后的D101树脂400g，平均分为4份，每份100g，湿法装柱。取4份“2.3”项下药材粉末，加适量水制成0.2g/mL溶液，以1BV/h体积流量上样，考察径高比1:3、1:6、1:10、1:15对没食子酸、葡糖倍昔吸附率的影响，结果见图3。由此可知，柱径高比为1:6时2种成分吸附率最高，故选择其作进一步研究。

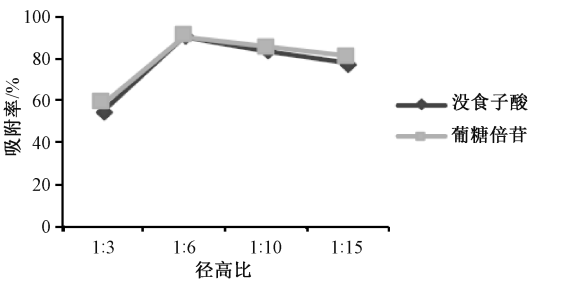


图3 径高比对没食子酸、葡糖倍昔吸附率的影响
Fig. 3 Effects of diameter-height ratio on the adsorption rates of gallic acid and glucogallin

2.3.2 上样药液

2.3.2.1 上样质量浓度 称取预处理后的D101树脂100g，湿法装柱，取“2.3”项下药材粉末，加适量水制成一定质量浓度溶液，以1BV/h体积流量上样，考察上样质量浓度0.05、0.1、0.2、0.3、0.4g/mL对没食子酸、葡糖倍昔吸附率的影响，结果见图4。由此可知，上样质量浓度为0.2g/mL时2种成分吸附率最高，故选择其作进一步研究。

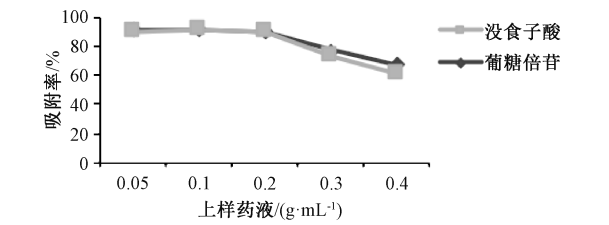


图 4 上样质量浓度对没食子酸、葡糖倍苷吸附率的影响
Fig. 4 Effects of sample concentration on the adsorption rates of gallic acid and glucogallin

2.3.2.2 上样体积流量 取“2.3”项下药材粉末，加适量水制成 0.2 g/mL 溶液，考察体积流量 0.5、1、1.5、2、2.5 BV/h 对没食子酸、葡糖倍苷吸附率的影响，结果见图 5。由此可知，上样体积流量越小吸附越充分，但周期也随之延长，综合考虑时间、吸附率，选择1 BV/h作进一步研究。

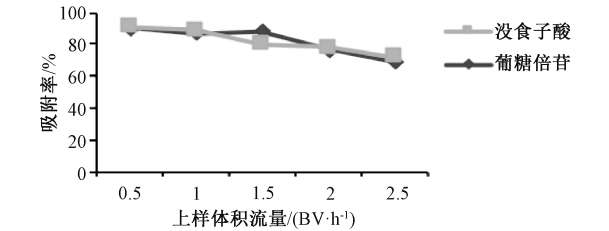


图 5 上样体积流量对没食子酸、葡糖倍苷吸附率的影响
Fig. 5 Effects of sample volumetric flow rate on the adsorption rates of gallic acid and glucogallin

2.3.3 洗脱工艺 本实验研究目的是确定合适的洗脱速率梯度，使水洗脱过程中水溶性杂质与目标部位达到良好的分离，并且目标部位活性组分含有量符合相关要求。

2.3.3.1 洗脱体积流量 称取预处理后的 D101 树脂 100 g，平行 5 份，湿法装柱，径高比为1：6。取上样液 80 mL（没食子酸、葡糖倍苷总含有量为 10.64%），400 mL 纯化水以不同体积流量进行洗脱，前 1.5 BV 洗脱液弃去，收集第 1.5~4 BV 洗脱液，浓缩干燥，测定 2 种成分总含有量，结果见图 6。由此可知，洗脱体积流量越大，总含有量越低，但过大时水溶性杂质与目标组分不能得到很好的分离，从而影响终产品目标组分含有量，最终确定为 1.5 BV/h。

2.3.3.2 加水量 称取预处理后的 D101 树脂 500 g，湿法装入层析柱中，取“2.3”项下药材粉末，配制成 0.2 g/mL 药液 100 mL，以 1 BV/h 体积流量通过层析柱，用水洗脱，每半个柱体积收集 1 份，直至无目标组分流出，再用 50%、95% 乙醇进行洗脱，接收液分别浓缩、干燥后得到固体粉

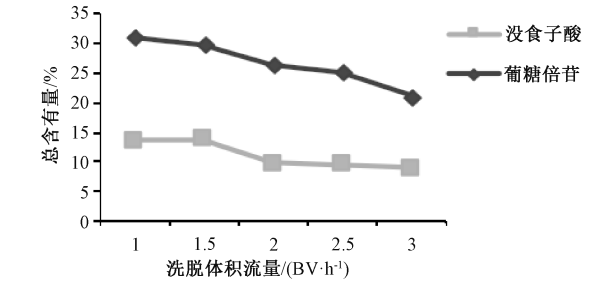


图 6 洗脱体积流量对没食子酸、葡糖倍苷总含有量的影响
Fig. 6 Effect of elution volumetric flow rate on the total content of gallic acid and glucogallin

末，测定没食子酸、葡糖倍苷总含有量，结果见图 7。由此可知，当加水量达 4 BV 时，目标组分已基本上完全被洗脱。合并 1.5~4 BV 洗脱液，浓缩干燥后测得 2 种成分总含有量为 57.9%，符合预定要求，故选择 4 BV 水洗脱比较合适（前 1.5 倍柱体积所含目标成分纯度不高，弃去）。

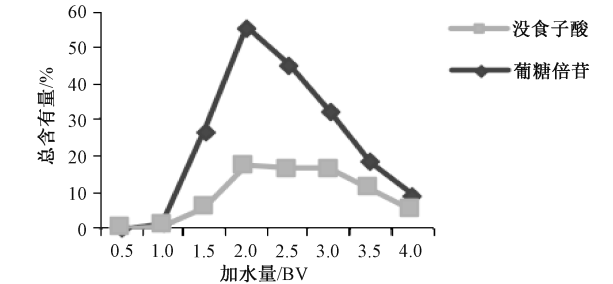


图 7 加水量对没食子酸、葡糖倍苷总含有量的影响
Fig. 7 Effect of water consumption on the total content of gallic acid and glucogallin

2.3.4 分离纯化工艺确定 选用经预处理的 D101 树脂，柱径高比为 1：6，上样质量浓度为 0.2 g/mL，上样体积流量为 1.5 BV/h，提取物用水溶解上柱，每 500 g 树脂先用 750 mL（1.5 BV）水洗脱除去部分非目标杂质，再用 1 250 mL（1.5~4 BV）水洗脱收集，浓缩干燥，得到余甘子总酚，其性状为白色至淡黄色固体粉末，收率约为 4.8%。

2.4 纯化工艺验证试验 通过 3 批验证试验可知，余甘子总酚有效部位中没食子酸、葡糖倍苷总含有量均在 50% 以上，见表 6。

表 6 纯化工艺验证试验结果 (n=3)		
Tab. 6 Results of verification tests for purification process (n=3)		
试验号	上样量相当于 生药克数/g	没食子酸、葡糖倍苷 总含有量/%
1	1 000	56.7
2	1 000	56.1
3	1 000	56.3

3 讨论与结论

根据《药品注册管理办法》的相关要求，中药有效部位制剂定义为“未在国内上市销售的从植物、动物、矿物等物质中提取的有效部位及其制剂，其有效部位含量应占提取物的 50% 以上”。为了提高有效部位原料的质量可控性、安全性、有效性，本研究以 HPLC 法测定已知结构化合物含量大于 50% 为目标，发现相比于紫外色谱法，有效部位含有量的要求进一步提高。

综上所述，本实验通过筛选大孔吸附树脂材料、优化余甘子总酚提取纯化工艺，结合多批中试验证，确定了抗痛风中药有效部位制备工艺路线及参数，并参考了中药有效部位新药注册申请的相关要求。上述研究过程和思路具有一定的代表性，可为同类新药制备工艺的开发提供参考和借鉴。

参考文献:

[1] 岑志芳, 张继平, 李海燕, 等. 余甘子提取物对尿酸钠诱导大鼠急性痛风性关节炎的作用研究[J]. 中国药房, 2011, 22(47): 4425-4427.

[2] 童 丽, 吴 萍, 张广梅, 等. 二十五味余甘子丸对血隆病大鼠肝肾功能及血脂的影响[J]. 甘肃中医, 2008, 21(12): 9-10.

[3] 仲玉强, 王 清. 二十五味余甘子丸对高脂血症大鼠血脂及脂质过氧化的影响[J]. 青海医药杂志, 2008, 38(4): 10-12.

[4] 陈旅翼, 黄亚敏, 罗 维, 等. 抗痛风民族药物研究进展[J]. 中南民族大学学报(自然科学版), 2016, 35(4): 52-56.

[5] 李召措毛. 放血疗法结合藏药二十五味余甘子丸治疗高血压病的临床分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(36): 167; 170.

[6] 贡 巴, 关却才让. 放血疗法结合藏药二十五味余甘子丸治疗高血压病的临床观察[J]. 中国民间疗法, 2015, 23(3): 67-68.

[7] Sripanidkulchai B, Junlatat J. Bioactivities of alcohol based

extracts of *Phyllanthus emblica* branches: antioxidation, antimelanogenesis and anti-inflammation[J]. *J Nat Med*, 2014, 68(3): 615-622.

[8] Nguyen T A, Duong T H, Le Pogam P, et al. Two new triterpenoids from the roots of *Phyllanthus emblica* [J]. *Fitoterapia*, 2018, 130: 140-144.

[9] Someya T, Sano K, Hara K, et al. Fibroblast and keratinocyte gene expression following exposure to the extracts of holy basil plant (*Ocimum tenuiflorum*), malabar nut plant (*Justicia adhatoda*), and emblic myrobalan plant (*Phyllanthus emblica*) [J]. *Data Brief*, 2018, 17: 24-46.

[10] 唐仕荣, 宋 慧, 高兆建, 等. 不同产地余甘子多酚类成分 HPLC 指纹图谱分析研究[J]. 中国食品添加剂, 2018(2): 182-187.

[11] Bai Y D, Ma J, Zhu W F, et al. Highly selective separation and purification of chicoric acid from *Echinacea purpurea* by quality control methods in macroporous adsorption resin column chromatography[J] *J Sep Sci*, 2019, 42(5): 1027-1036.

[12] Wu Z C, Wang W, He F Y, et al. Simultaneous enrichment and separation of four flavonoids from *Zanthoxylum bungeanum* leaves by ultrasound-assisted extraction and macroporous resins with evaluation of antioxidant activities[J]. *J Food Sci*, 2018, 83(7-9): 2109-2118.

[13] Wu Y J, Liu J J, Gu S, et al. Orthogonal strategy development using reversed macroporous resin coupled with hydrophilic interaction liquid chromatography for the separation of ginsenosides from ginseng root extract [J]. *J Sep Sci*, 2017, 40(21): 4128-4134.

[14] 王 剑, 侯 林, 崔清华, 等. 金银花总有机酸纯化工艺的优化[J]. 中成药, 2018, 40(5): 1198-1200.

[15] 钱庭宝, 刘维琳, 李金和. 吸附树脂及其应用[M]. 北京: 化学工业出版社, 1990: 255.

[16] Jia G T, Lu X Y. Enrichment and purification of madecassoside and asiaticoside from *Centella asiatica* extracts with macroporous resins[J]. *J Chromatogr A*, 2008, 1193(1-2): 136-141.

[17] 马盼香, 金 华, 李雅玲. 大孔吸附树脂在天然药物有效成分提取分离中的应用进展[J]. 中国现代药物应用, 2008, 2(6): 101-102.