

[15]

程 沛, 韩东岐, 胡伟慧, 等. 高效液相色谱法同时测定丹参中 10 种水溶性和 4 种脂溶性成分的含量[J]. 药物分析杂志, 2015, 35(6): 991-996.

[16]

吴发明, 张思获, 曾 俊, 等. HPLC-ELSD 法测定不同产地麦冬中 4 种代表性成分的含量[J]. 药物分析杂志, 2016, 36(8): 1370-1376.

[17]

柴士伟, 屠亚茹, 王兴蕊, 等. 一测多评法同时测定胃力康颗粒中 7 种成分的含量[J]. 天津中医药, 2016, 33(4): 241-244.

[18]

刘志辉, 顾 玮, 常星洁, 等. “一测多评”法测定麦贞花颗粒中不同类型成分的含有量[J]. 中成药, 2012, 34(12): 2342-2347.

八味龙钻颗粒 HPLC 指纹图谱建立及 7 种成分测定

陆敏灵¹, 覃洁萍^{1*}, 罗宇东², 谭红声¹, 梁梓敏¹, 郭海蛟¹
(1. 广西中医药大学药学院, 广西南宁 530001; 2. 广西中医药大学制药厂, 广西南宁 530023)

摘要: **目的** 建立八味龙钻颗粒(飞龙掌血、大钻、九龙藤等) HPLC 指纹图谱, 并测定没食子酸、原儿茶酸、青藤碱、红景天苷、儿茶素、橙皮苷、补骨脂素的含量。**方法** 该药物 70% 甲醇提取液的分析采用 Phenomenex Gemini C₁₈ 色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相乙腈-0.1% 磷酸, 梯度洗脱; 体积流量 1 mL/min; 检测波长 245、270 nm; 柱温 30 ℃。**结果** 10 批样品指纹图谱中有 12 个共有峰, 相似度大于 0.989。7 种成分在各自范围内线性关系良好($r>0.999\ 0$), 平均加样回收率 98.5%~103.6%, RSD 0.92%~1.7%。**结论** 该方法简便快速, 准确可靠, 可用于八味龙钻颗粒的质量控制。

关键词: 八味龙钻颗粒; 指纹图谱; 化学成分; HPLC

中图分类号: R927.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2019)06-1232-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2019.06.007

Establishment of HPLC fingerprints of Bawei Longzuan Granules and determination of seven constituents

LU Min-ling¹, QIN Jie-ping^{1*}, LUO Yu-dong², TAN Hong-sheng¹, LIANG Zi-min¹, GUO Hai-jiao¹
(1. College of Pharmacy, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China; 2. Pharmaceutical Factory, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, China)

ABSTRACT: **AIM** To establish the HPLC fingerprints of Bawei Longzuan Granules [*Toddalia asiatica* Lam., *Kadsura coccinea* (Lem.) A. C. Smith, *Bauhinia championii* (Benth.) Benth., etc.] and to determine the contents of gallic acid, protocatechuic acid, sinomenine, salidroside, (+)-catechin, hesperidin and psoralen. **METHODS** The analysis of 70% methanol extract of this drug was performed on a 30 ℃ thermostatic Phenomenex Gemini C₁₈ column (4.6 mm×250 mm, 5 μm), with the mobile phase comprising of acetonitrile-0.1% phosphoric acid flowing at 1.0 mL/min in a gradient elution manner, and the detection wavelengths were set at 245, 270 nm. **RESULTS** There were twelve common peaks in the fingerprints of ten batches of samples with the similarities of more than 0.989. Seven constituents showed good linear relationships within their own ranges ($r>0.999\ 0$), whose average recoveries were 98.5%–103.6% with the RSDs of 0.92%–1.7%. **CONCLUSION**

收稿日期: 2018-07-24

基金项目: 广西科技重点研发计划项目(桂科 AB16380186); 广西高校壮医药基础与应用研究重点实验室(厅级)科研课题(桂教科研[2016] 6 zfyf201608); 广西高校中药提取纯化与质量分析重点实验室(桂教科研[2014] 6)

作者简介: 陆敏灵(1990—), 女, 硕士生, 从事中药成分分析与质量控制研究。Tel: 15676119372, E-mail: 694027445@qq.com

* **通信作者:** 覃洁萍(1962—), 女, 教授, 硕士生导师, 从事中药分析与质量控制研究。Tel: 15177175610, E-mail: 594724071@qq.com

This simple, rapid, accurate and reliable method can be used for the quality control of Bawei Longzuan Granules.
KEY WORDS: Bawei Longzuan Granules; fingerprints; chemical constituents; HPLC

类风湿关节炎是一种严重危害人类健康的常见病、多发病，目前国内外尚无特效药物。八味龙钻颗粒是广西中医药大学壮医药专家庞宇舟教授在挖掘总结壮医药治疗类风湿关节炎传统药物的基础上结合“壮医毒论”内涵^[1]，按照壮医理论配伍临床验方研发的壮成药，主要由飞龙掌血、大钻、两面针、青风藤、鸡血藤、九龙藤、八角枫、五指毛桃 8 味药材组成，具有抗炎、镇痛、抗风湿、免疫抑制之功效，治疗类风湿关节炎疗效显著，方中九龙藤、鸡血藤等常用于治疗风湿性免疫病^[2]，其中前者具有较强的镇痛抗炎活性，是壮医风湿免疫病专科常用药^[3]，而后者具有活血补血、通络、祛风除湿功效；青风藤祛风散瘀，利湿止痛；五指毛桃健脾益气，化湿舒筋，行气止痛^[4]；飞龙掌血生物总碱、乙醇提取物、水提物均有镇痛抗炎作用^[5-6]，在民间主要用于治疗风湿疼痛、胃痛、跌打损伤、吐血、刀伤出血、经闭、痛经等症^[7]；两面针具有消肿止痛作用^[8-10]；大钻（大血藤）中红景天苷有抗疲劳、抗炎、抗衰老、免疫调节等多种药理作用，是其活性成分之一^[11]；青藤碱具有抗炎^[12]、镇痛、抗风湿^[13]等药理作用；补骨脂素常被用作五指毛桃质量控制指标^[14-16]；橙皮苷具有抗炎、调节免疫等药理活性^[17]；氯化两面针碱在抗炎方面作用显著^[18]；没食子酸、原儿茶酸均具有明显抗氧化、抑制血小板聚集作用^[19]；儿茶素具有一定促进造血细胞增殖作用，是鸡血藤活血的主要物质基础^[20]；没食子酸具有抗菌、抗氧化及抗肿瘤的药理作用^[21-22]。

本实验在课题组前期测定氯化两面针碱、橙皮苷、补骨脂素含有量的基础上，建立该制剂 HPLC 指纹图谱，并测定没食子酸、原儿茶酸、青藤碱、红景天苷、儿茶素、橙皮苷、补骨脂素的含有量，以期更全面系统地评价其质量，确保临床应用安全有效。

1 材料

Agilent 1260 高效液相色谱仪，配置紫外检测器；KQ5200 超声波清洗器（昆山市超声仪器有限公司）；TGL-16G 离心机（上海安亭科学仪器厂）；SQP 电子天平〔十万分之一，赛多利斯科学仪器（北京）有限公司〕。

没食子酸（110831-201605，含有量 90.8%）、

原儿茶酸（110809-201205，含有量 99.9%）、青藤碱（110774-200507，含有量 99.1%）、红景天苷（110818-2015007，含有量 99.4%）、儿茶素（110877-201604，含有量 99.2%）、橙皮苷（110721-201617，含有量 96.7%）、补骨脂素（110739-201617，含有量 99.1%）对照品均购自中国食品药品检定研究院。乙腈为色谱纯（美国 Fisher 公司）；甲醇、磷酸为分析纯（国药集团化学试剂有限公司）；超纯水由密思博超纯水机制备。

10 批八味龙钻颗粒（10 g/袋，每袋相当于原药材 35 g，批号 20170501、20170502、20170503、20170701、20170702、20170703、20170704、20170705、20170706、20170707），均由广西中医药大学制药厂提供。八角枫、大钻、飞龙掌血、鸡血藤、两面针、九龙藤、五指毛桃、青风藤均购自广西玉林市祥生中药饮片有限责任公司，经广西中医药大学制药厂质量保证部罗宇东副主任药师鉴定为正品，均符合《广西瑶药材质量标准》相关要求。

2 方法与结果

2.1 色谱条件 Phenomenex Gemini C₁₈ 色谱柱（250 mm×4.6 mm，5 μm）；流动相乙腈（A）-0.1% 磷酸（B），梯度洗脱（0~10 min，6% A；10~20 min，12% A；20~30 min，19% A；30~40 min，27% A；40~50 min，35% A；50~60 min，45% A）；检测波长 270 nm（0~50 min）、245 nm（50~60 min）；柱温 30 ℃；体积流量 1 mL/min；进样量 10 μL。

2.2 溶液制备

2.2.1 对照品溶液 精密称取没食子酸、原儿茶酸、青藤碱、红景天苷、儿茶素、橙皮苷、补骨脂素对照品适量，甲醇分别制成 1.357 8、0.960 0、0.740 0、0.901 0、1.014 2、0.126 0、0.945 0 mg/mL 贮备液，取适量置于同一量瓶中，甲醇分别制成 0.069 6、0.008 7、0.204 6、0.256 4、0.100 4、0.024 3、0.007 1 mg/mL 溶液，即得，置于冰箱中贮存。

2.2.2 供试品溶液 精密称取颗粒 3 g，置于具塞锥形瓶中，精密加入 50 mL 70% 甲醇，称定质量，超声（200 W、40 kHz）20 min，冷却至室温，

70% 甲醇补足减失的质量，摇匀，滤过，续滤液离心，取上清液，即得。

2.3 HPLC 指纹图谱建立

2.3.1 稳定性试验 取颗粒（批号 20170501）适量，按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液，于 0、2、4、8、12、24 h 在“2.1”项色谱条件下进样测定，以 6 号峰（青藤碱）保留时间和色谱峰峰面积为参照，测得其余 11 个共有峰相对保留时间 RSD 为 0.33%~1.8%，相对峰面积 RSD 为 0.88%~1.7%，表明溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.3.2 精密度试验 取颗粒（批号 20170501）适量，按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液，在“2.1”项色谱条件下进样测定 6 次，以 6 号峰（青藤碱）保留时间和色谱峰峰面积为参照，测得其余 11 个共有峰相对保留时间 RSD 为 0.40%~1.6%，相对峰面积 RSD 为 0.62%~1.8%，表明仪器精密度良好。

2.3.3 重复性试验 精密称取同一批颗粒（批号 20170501）6 份，每份约 3 g，按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液，在“2.1”项色谱条件下进样测定，以 6 号峰（青藤碱）保留时间和色谱峰峰面积为参照，测得其余 11 个共有峰相对保留时间 RSD 为 0.18%~1.2%，相对峰面积 RSD 为 0.33%~1.8%，表明该方法重复性良好。

2.3.4 建立方法 取 10 批颗粒，按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液，在“2.1”项色谱条件下进样测定，见图 1，再建立 HPLC 指纹图谱的共有模式图谱（平均值），通过“中药色谱指纹图谱相似度评价系统”进行分析，见图 2。在对照图谱上共生成 12 个共有峰，其中对照图谱中 6 号色谱峰（青藤碱）分离度较好，色谱响应值较高，保留时间居中，故选择其作为参照峰。指纹图谱相似度评价采用“中药色谱指纹图谱相似度评价系统（2012.130723 版）”，结果见表 1，可知相似度均在 0.989 以上，指标性成分一致性较好。

表 1 10 批样品相似度

Tab. 1 Similarities of ten batches of samples

批号	相似度	批号	相似度
S1	0.989	S6	0.990
S2	0.996	S7	0.996
S3	0.996	S8	0.989
S4	0.995	S9	0.995
S5	0.989	S10	0.993

2.3.5 主要共有峰归属分析 精密吸取各对照品溶液，在“2.1”项色谱条件下进样测定，同时记

1234

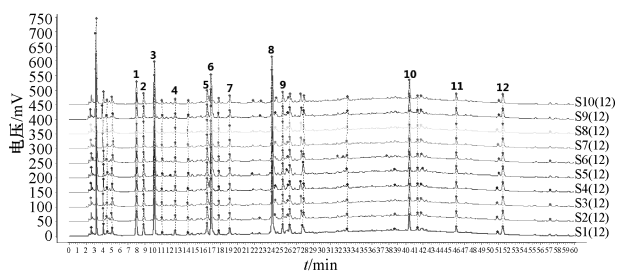
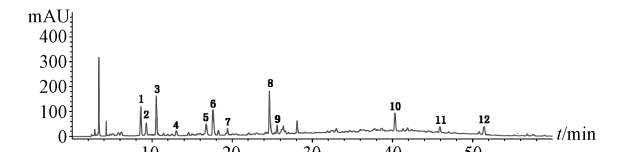


图 1 10 批样品 HPLC 指纹图谱

Fig. 1 HPLC fingerprints of ten batches of samples



3. 没食子酸 5. 原儿茶酸 6. 青藤碱 7. 红景天苷 9. 儿茶素
10. 橙皮苷 12. 补骨脂素
3. gallic acid 5. protocatechuic acid 6. sinomenine 7. salidroside
9. (+)-catechin 10. hesperidin 12. psoralen

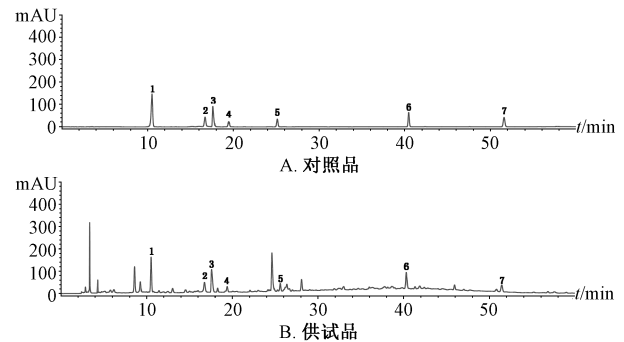
图 2 各成分 HPLC 色谱图 (I)

Fig. 2 HPLC chromatogram of various constituents (I)

录色谱图和各色谱峰紫外吸收光谱，并与指纹图谱共有模式中的各主要共有峰进行对比。结果，3、5、6、7、9、10、12 号峰分别为没食子酸、原儿茶酸、青藤碱、红景天苷、儿茶素、橙皮苷、补骨脂素。

2.4 7 种成分含量测定

2.4.1 系统适用性试验 取对照品、供试品溶液，在“2.1”项色谱条件下进样测定，结果见图 3。由图可知，各成分色谱峰分离度良好，拖尾因子均在 0.95~1.05 之间，其他成分无干扰，理论塔板数以青藤碱计为 33 000。



1. 没食子酸 2. 原儿茶酸 3. 青藤碱 4. 红景天苷 5. 儿茶素
6. 橙皮苷 7. 补骨脂素
1. gallic acid 2. protocatechuic acid 3. sinomenine 4. salidroside
5. (+)-catechin 6. hesperidin 7. psoralen

图 3 各成分 HPLC 色谱图 (II)

Fig. 3 HPLC chromatograms of various constituents (II)

2.4.2 线性关系考察 取“2.2.1”项下对照品溶液，在“2.1”项色谱条件下进样4、6、8、10、12、14 μL测定。以峰面积为纵坐标（Y），进样量为横坐标（X）进行回归，结果见表2，可知各成分在各自范围内线性关系良好。

表2 各成分线性关系

Tab.2 Linear relationships of various constituents

成分	回归方程	r	线性范围/μg
没食子酸	$Y=23\,496.777\,9X+37.958\,696$	0.999 21	0.278 4~0.974 4
原儿茶酸	$Y=66\,375.530\,6X+9.307\,151\,8$	0.999 67	0.034 8~0.121 8
青藤碱	$Y=6\,403.328\,92X+11.310\,316$	0.999 92	0.818 4~2.864 4
红景天苷	$Y=1\,215.578\,54X+3.735\,707\,9$	0.999 73	1.025 6~3.589 6
儿茶素	$Y=3\,606.412\,35X+2.231\,889\,1$	0.999 92	0.401 6~1.405 6
橙皮苷	$Y=26\,908.543\,6X+16.232\,726$	0.999 39	0.097 2~0.340 2
补骨脂素	$Y=77\,081.744\,1X+6.261\,314\,5$	0.999 84	0.028 4~0.099 4

2.4.3 精密度试验 取“2.2.1”项下对照品溶液，在“2.1”色谱条件下进样测定6次，测得没食子酸、原儿茶酸、青藤碱、红景天苷、儿茶素、橙皮苷、补骨脂素峰面积RSD分别为1.3%、1.3%、0.77%、0.87%、1.1%、0.94%、1.2%，表明仪器精密度良好。

2.4.4 稳定性试验 取颗粒（批号20170501）适量，按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液，于0、2、4、8、12、24 h在“2.1”项色谱条件下进样测定，测得没食子酸、原儿茶酸、青藤碱、红景天苷、儿茶素、橙皮苷、补骨脂素峰面积RSD分别为1.2%、1.1%、1.4%、1.8%、1.0%、1.0%、

1.2%，表明溶液在24 h内稳定性良好。

2.4.5 重复性试验 精密称取颗粒（批号20170501）6份，每份3.0 g，按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液，在“2.1”项色谱条件下进样测定，测得没食子酸、原儿茶酸、青藤碱、红景天苷、儿茶素、橙皮苷、补骨脂素峰含有量RSD分别为0.76%、1.9%、2.0%、1.5%、2.0%、1.5%、1.5%，表明该方法重复性良好。

2.4.6 加样回收率试验 精密称取颗粒（批号20170501）约1.5 g（没食子酸、原儿茶酸、青藤碱、红景天苷、儿茶素、橙皮苷、补骨脂素含有量分别为0.695 9、0.136 4、3.562 0、3.699 1、1.213 6、0.323 4、0.076 5 mg/g），共6份，分别精密加入没食子酸、原儿茶酸、青藤碱、红景天苷、儿茶素、橙皮苷及补骨脂素对照品1.050 0、0.205 0、5.500 0、5.600 0、1.820 0、0.480 0、0.120 0 mg，按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液，在“2.1”项色谱条件下进样测定，计算回收率。结果，各成分平均加样回收率分别为103.6%、102.1%、102.5%、99.6%、103.2%、99.2%、98.5%，RSD分别为1.1%、1.0%、1.4%、1.7%、1.4%、0.92%、1.3%。

2.4.7 样品含有量测定 精密称取10批颗粒各2份，每份约3 g，按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液，在“2.1”项色谱条件下进样测定，计算含有量，结果见表3。

表3 各成分含有量测定结果（mg/g，n=2）

Tab.3 Results of content determination of various constituents (mg/g, n=2)

批号	没食子酸	原儿茶酸	青藤碱	红景天苷	儿茶素	橙皮苷	补骨脂素
20170501	0.699 8	0.135 4	3.528 9	3.642 6	1.217 8	0.318 6	0.075 0
20170502	0.700 9	0.115 6	3.575 0	3.800 4	1.178 6	0.280 2	0.073 9
20170503	0.716 4	0.106 0	3.278 5	3.731 5	1.111 0	0.269 2	0.072 4
20170701	0.707 1	0.100 7	3.424 1	3.625 7	1.557 5	0.278 6	0.075 5
20170702	0.767 2	0.092 4	3.773 7	4.266 5	1.719 4	0.296 8	0.082 5
20170703	0.713 8	0.126 0	3.765 7	3.856 0	1.159 4	0.292 4	0.071 7
20170704	0.720 3	0.108 7	3.374 0	3.588 3	1.090 3	0.277 9	0.072 7
20170705	0.700 2	0.121 9	3.676 5	4.400 5	1.118 0	0.285 6	0.073 3
20170706	0.713 2	0.119 3	3.714 4	3.725 8	1.151 5	0.294 9	0.077 0
20170707	0.715 6	0.104 9	3.620 9	3.826 8	1.523 1	0.283 7	0.071 9

3 讨论

3.1 供试品溶液制备方法选择 本实验以甲醇、乙醇、水、1%盐酸、85%甲醇、70%甲醇、50%甲醇、30%甲醇为提取溶剂，比较了超声、回流提取，以及提取时间、溶剂用量、提取次数等因素对各成分含有量的影响。结果，3 g样品加50 mL 70%甲醇超声20 min时，没食子酸、原儿茶酸、

青藤碱、红景天苷、儿茶素、橙皮苷、补骨脂素含有量最高，而且操作简便，故选择其作为供试品溶液制备方法。

3.2 检测波长选择 本实验采用二极管阵列检测器进行检测，比较各成分在不同波长下的色谱图，发现各成分最大吸收波长有明显差异，虽然大多在270 nm处均有较高的灵敏度和较好的峰形，但补

骨脂素峰形不理想，故选择多波长检测。最终确定，没食子酸、原儿茶酸、青藤碱、红景天苷、儿茶素、橙皮苷在 270 nm 波长处检测，而补骨脂素在其最大吸收波长 245 nm 处检测，此时各成分响应值高，色谱峰峰形和分离度良好。

3.3 专属性分析 八味龙钴颗粒 HPLC 指纹图谱中标定了 12 个共有峰，并指认出其中 7 个。虽然 10 批样品是由不同产地、批次药材制得，各成分含有量可能存在一定差异，但其相似度较好，均在 0.989 以上，表明指纹图谱相对稳定，不同批次样品中指标性成分的一致性较好。

4 结论

本实验建立八味龙钴颗粒 HPLC 指纹图谱，并测定其中没食子酸、原儿茶酸、青藤碱、红景天苷、儿茶素、橙皮苷、补骨脂素的含有量，可同时用于该制剂主要成分的定性、定量分析，而且该方法简便快速，准确可靠，稳定性好，可为其质量控制与评价提供更有效的检测手段。

参考文献：

[1] 庞宇舟. 壮医毒论浅议[J]. 时珍国医国药, 2008, 19(11): 2810-2811.

[2] 滕红丽, 梅之南, 郭力城. 壮医风湿免疫病常用藤本药物药理学及临床应用研究[J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(5): 873-875.

[3] 洪振丰, 郑海音, 徐伟, 等. 康美肤烧伤膏抗炎、镇痛作用的实验研究[J]. 中国中医药科技, 2007, 14(6): 410-411.

[4] 庞宇舟, 蒋林, 罗宇东, 等. 龙钴通痹颗粒镇痛、抗炎及急性毒性的实验研究[J]. 广西中医药大学学报, 2016, 19(1): 5-8.

[5] 郝小燕, 彭琳, 叶兰, 等. 飞龙掌血生物总碱抗炎镇痛作用的研究[J]. 中西医结合学报, 2004, 2(6): 450-452.

[6] 胡兴尧, 曾凡波, 崔小瑞, 等. 飞龙掌血乙醇提取物的镇痛抗炎作用及其毒性的研究[J]. 中国中医药科技, 2000, 7(4): 231-232.

[7] 赵国平, 戴慎, 陈仁寿, 等. 中药大辞典[M]. 2版. 上海: 上海科学技术出版社, 2006: 332-333.

[8] Vieregge B, Resch K, Kaever V. Synergistic effects of the alkaloid sinomenine in combination with the immunosuppressive drugs tacrolimus and mycophenolic acid[J]. *Planta Med*, 1999, 65(1): 80-82.

[9] 姚荣成, 胡疆. 两面针化学成分及其药理活性研究概况[J]. 药学实践杂志, 2004, 22(5): 264-267.

[10] 刘绍华, 覃青云, 唐献兰, 等. 两面针的药学研究与开发利用[J]. 广西科学院学报, 2005, 21(2): 130-132.

[11] Ni S F, Fu C X, Wu P. Progress in medical studies of *Sargentodoxa cuneata* Rehd. et Wils[J]. *Chin Wild Plant Resour*, 2004, 23(4): 8-10.

[12] 刘强, 周莉玲, 李锐. 青藤碱的研究概况[J]. 中草药, 1997, 28(4): 247-249.

[13] 耿元卿. 青风藤在类风湿性关节炎中的临床应用及研究进展[J]. 江苏中医, 2001, 22(9): 53-54.

[14] 广西壮族自治区食品药品监督管理局. 广西壮族自治区壮药质量标准(第二卷 2011 年版)[S]. 南宁: 广西科学技术出版社, 2011: 47-48.

[15] 林慧, 梅全喜, 曾聪彦, 等. 五指毛桃化学成分及其药理活性研究概况[J]. 今日药学, 2012, 22(8): 484-486.

[16] 赵丽萍, 狄斌, 冯锋, 等. 五指毛桃的化学成分[J]. 药学与临床研究, 2008, 16(1): 5-7.

[17] Liao L F, Ou X H, Lu Y, et al. Effect of p53 pathway on nitidine chloride inhibiting proliferation of SMMC-7721 cell[J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol*, 2011, 22(4): 385-390.

[18] 黄琪, 雷鹏, 李新中, 等. 毛两面针药材 HPLC 指纹图谱及模式识别研究[J]. 药物分析杂志, 2014, 34(5): 918-923.

[19] 邓科君, 张艺, 王平, 等. 反相高效液相色谱法同时测定藏药广枣中没食子酸和原儿茶酸的含量[J]. 色谱, 2006, 24(6): 652-653.

[20] 董宪喆, 王琪珊, 牛可, 等. 鸡血藤醇提物及其活性成分儿茶素对辐射损伤小鼠脾脏 JAK/STAT 通路的影响[J]. 中国药物应用与监测, 2018, 15(2): 72-76, 84.

[21] Lo C, Lai T Y, Yang J S, et al. Gallic acid inhibits the migration and invasion of A375. S2 human melanoma cells through the inhibition of matrix metalloproteinase 2 and Ras[J]. *Melanoma Res*, 2011, 21(4): 267-273.

[22] You B R, Kim S Z, Kim S H, et al. Gallic acid-induced lung cancer cell death is accompanied by ROS increase and glutathione depletion[J]. *Mol Cell Biochem*, 2011, 357(1-2): 295-303.