

# 生发片中蒽醌类成分分析及其在不同生产工艺中的传递性

张亚莉<sup>1,2</sup>, 刘颖<sup>3</sup>, 谢诗婷<sup>2</sup>, 苏薇薇<sup>2</sup>, 姚宏亮<sup>1,2</sup>, 彭维<sup>2\*</sup>

(1. 广东省科学院动物研究所, 广东省动物保护与资源利用重点实验室, 广东省野生动物保护与利用公共实验室, 广东广州 510260; 2. 中山大学广东省中药上市后质量与药效再评价工程技术研究中心, 广东广州 510275; 3. 广西南宁百会药业集团有限公司, 广西南宁 530033)

**摘要:** 目的 分析生发片中蒽醌类成分, 并考察其在不同生产工艺中的传递性。方法 采用 UFLC-Triple TOF-MS/MS 法分析蒽醌类成分, HPLC 法测定其含量。结果 11 批样品中, 采用何首乌与黑豆、黑枣分煎或合煎工艺生产者蒽醌类成分含量远低于文献报道的毒性限量, 分煎或合煎对其含量无明显影响。煎煮浓缩和干燥是影响生发片中蒽醌类成分含量的关键环节。结论 生发片注册工艺合理, 所含蒽醌类成分安全可控。

**关键词:** 生发片; 蒽醌类成分; 生产工艺; 传递性; UFLC-Triple TOF-MS/MS; HPLC

中图分类号: R284.1

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2022)01-0215-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2022.01.041

生发片收载于《中药成方制剂》第十七册, 由何首乌, 女贞子, 黑豆、黑枣、墨旱莲等 12 味中药组成, 具有滋补肝肾, 益气养血, 生发乌发的功效, 用于肝肾不足、气血亏虚所致的头发早白、脱落; 斑秃, 全秃, 脂溢性脱发。近年来对生发片生产工艺、质量的研究较少, 主要针对其中有效成分二苯乙烯苷和特女贞苷的含量<sup>[1]</sup>等。生发片处方中的君药用的是何首乌, 具有一定肝毒性及泻下作用<sup>[2-6]</sup>, 致肝毒性的物质基础主要是其所含的蒽醌类成分大黄素及其衍生物、大黄酸<sup>[7-8]</sup>; 泻下作用的物质基础主要是

结合蒽醌<sup>[9-10]</sup>。生发片服用疗程较长, 为 2 周或 1 个月, 故应建立蒽醌类成分检测方法。黑豆对何首乌有减毒的作用<sup>[11-12]</sup>, 生发片注册工艺中何首乌与黑豆、黑枣分开煎煮, 厂家尝试何首乌与黑豆、黑枣合并煎煮, 工艺流程见图 1。本研究建立影响生发片安全性的蒽醌类成分总大黄素和结合蒽醌的检测方法, 探讨不同煎煮工艺对两者的影响, 并研究生产过程中其传递性规律, 以期全面监控和评价该制剂质量和安全性。

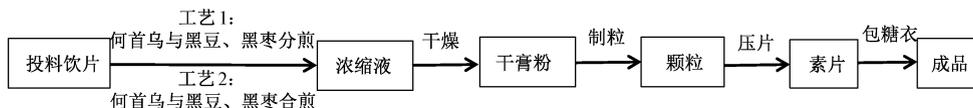


图 1 生发片工艺流程

## 1 材料

DMF-8A 中药粉碎机 (浙江温岭市铭大药材机械设备有限公司); MS205DU 电子分析天平 (十万分之一, 瑞士梅特勒-托利多公司); HWS24 型电热恒温水浴锅 (上海一恒科技有限公司); KQ-250DE 型数控超声波清洗器 (昆山市超声仪器有限公司); Simplicity SIMS00000 超纯水器 (美国 Millipore 公司); UFLC 超快速高效液相色谱仪 (配置 LC-20AD-XR 二元泵、SIL-20AC-XR 自动进样器、CYO-20AC 柱温箱、SPD-M20A PDA 检测器, 日本岛津公司); Triple TOF 5600+四级杆-飞行时间质谱仪、Sciex. Library 数据库 (美国 AB SCIEX 公司); Agilent 1260 高效液相色谱仪 (配置 G1311B 四元泵、G1316A 柱温箱、G1329B 进样器、

G1315D DAD 检测器); Ultimate 3000 DGLC 高效液相色谱仪 (配置 DGP-3600SD 双三元泵、SRD-3600 脱气机、WPS-3000SL 自动进样器、TCC3000-RS 柱温箱、DAD 检测器、Chromleon7.2 数据处理软件, 美国 Dionex 公司)。大黄素 (批号 110756-201512, 纯度 98.7%)、大黄素甲醚 (批号 110758-201616, 纯度 99.0%) 对照品 (中国食品药品检定研究院)。甲醇、三氯甲烷 (分析纯, 广州化学试剂厂); 盐酸 (分析纯, 成都市科隆化学品有限公司); 甲醇、乙腈 (色谱纯, 美国霍尼韦尔公司); 磷酸 (色谱纯, 上海阿拉丁生化科技股份有限公司)。生发片共 11 批, 工艺研究用何首乌饮片、中间体及成品 3 批, 均来源于广西南宁百会药业集团有限公司, 具体见表 1。

收稿日期: 2021-02-03

基金项目: 广东省科学院科技发展专项 (2016GDASRC-0104)

作者简介: 张亚莉 (1986—), 女 (苗族), 硕士, 药师, 从事中药上市后再评价研究。Tel: 13246812202

\* 通信作者: 彭维 (1971—), 女, 硕士, 主任药师, 从事中药上市后质量与药效再评价技术研究。Tel: (020) 84112398, E-mail: pweiyu929@126.com

表1 生发片及其中间体信息

工艺	批号	何首乌饮片 投料量/kg	浓缩液收 料量/kg	干膏粉收 料量/kg	制粒颗粒 收料量/kg	素片收料 量/万片	生发片收料 量/万片
工艺 1	190105	100	481.1	269.5	378.1	100	100
	190108	100	443.7	250.5	373.8	100	100
	190112	100	487.9	268.8	381.2	100	100
工艺 2	190105	70	376.8	194.6	265.1	70	70
	190108	70	293.8	173.1	271.2	70	70
	190112	70	339.3	200.3	266.9	70	70

注:工艺 1 为何首乌与黑豆、黑枣分煎,工艺 2 为何首乌与黑豆、黑枣合煎。

## 2 方法与结果

### 2.1 蒽醌类成分结构鉴定

2.1.1 供试品溶液制备 取本品适量,去糖衣,研细,取约 0.5 g,精密称定,置于具塞锥形瓶中,精密加入 10 mL 甲醇,称定质量,超声(功率 300 W、频率 40 kHz)处理 30 min,放冷,甲醇补足减失的质量,摇匀,滤过,取续滤液,即得。

2.1.2 色谱条件 Welch Ultimate XB-C<sub>18</sub> 色谱柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm);流动相甲醇(A)-0.1%甲酸(B),梯度洗脱(0~105 min, 5%~60% A; 105~110 min, 60%~90% A; 110~115 min: 90%~5% A);体积流量 0.3 mL/min;柱温 25 °C;进样量 10 μL。

2.1.3 质谱条件 ESI 电喷雾离子源,电压-4 500 V;喷雾气 3.8×10<sup>5</sup> Pa;辅助加热气 3.8×10<sup>5</sup> Pa;离子源温度 550 °C;气帘气 2.4×10<sup>5</sup> Pa;碰撞气压力 6.8×10<sup>4</sup> Pa;扫描范围 *m/z* 100~2 000;负离子模式检测。

2.1.4 结果分析 总离子流图见图 2,通过碎片离子分析及文献[13-14]报道,共鉴定了 7 种蒽醌类成分,见表 2。

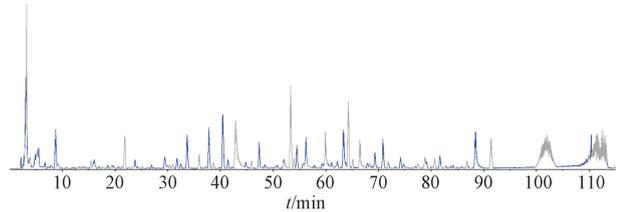


图 2 生发片 UFLC-Triple TOF-MS/MS 总离子流图

表 2 蒽醌类成分鉴定结果

序号	<i>t<sub>R</sub></i> /min	分子式	[M-H] <sup>-</sup>	裂解碎片	化合物
1	80.106	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> O <sub>11</sub>	473.111 6	269.048 0[M-H-C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> O <sub>6</sub> ] <sup>-</sup>	大黄素-8- <i>O</i> -(6'- <i>O</i> -乙酰)-β- <i>D</i> -葡萄糖苷或异构体 <sup>[13]</sup>
2	91.354	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>10</sub>	431.101 0	269.047 4[M-H-Glu] <sup>-</sup> , 225.056 2[M-H-Glu-CO <sub>2</sub> ] <sup>-</sup>	大黄素-8- <i>O</i> -β- <i>D</i> -葡萄糖苷 <sup>[13]</sup>
3	99.627	C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> O <sub>13</sub>	517.102 7	473.113 0[M-H-CO <sub>2</sub> ] <sup>-</sup> , 269.048 1[M-H-C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> O <sub>9</sub> ] <sup>-</sup> , 225.057 5[M-H-C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> O <sub>9</sub> -CO <sub>2</sub> ] <sup>-</sup>	大黄素-8- <i>O</i> -(6'- <i>O</i> -丙二酰)-β- <i>D</i> -葡萄糖苷 <sup>[14]</sup>
4	101.288	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> O <sub>10</sub>	445.116 4	283.063 3[M-H-Glu] <sup>-</sup> , 240.044 1[M-H-Glu-CH <sub>3</sub> -CO] <sup>-</sup>	大黄素甲醚-8- <i>O</i> -β- <i>D</i> -葡萄糖苷 <sup>[13]</sup>
5	102.191	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub>	269.047 7	241.043 9[M-H-CO] <sup>-</sup> , 225.057 0[M-H-CO <sub>2</sub> ] <sup>-</sup> , 197.060 9 [M-H-CO <sub>2</sub> -CO] <sup>-</sup> 或[M-H-CO-CO <sub>2</sub> ] <sup>-</sup> , 182.070 3[M-H-CO <sub>2</sub> - CO-CH <sub>3</sub> ] <sup>-</sup> 或[M-H-CO-CO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ] <sup>-</sup>	大黄素
6	105.234	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> O <sub>11</sub>	473.109 1	269.066 9[M-H-C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> O <sub>6</sub> ] <sup>-</sup> , 225.053 5[M-H-C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> O <sub>6</sub> -CO <sub>2</sub> ] <sup>-</sup>	大黄素-8- <i>O</i> -(6'- <i>O</i> -乙酰)-β- <i>D</i> -葡萄糖苷或异构体 <sup>[13]</sup>
7	111.472	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub>	283.062 5	268.041 6[M-H-CH <sub>3</sub> ] <sup>-</sup> , 240.044 3[M-H-CH <sub>3</sub> CO] <sup>-</sup>	大黄素甲醚

### 2.2 蒽醌类成分含量测定

2.2.1 对照品溶液制备 精密称取各对照品适量,甲醇制成分别含大黄素 83.42 μg/mL、大黄素甲醚 41.34 μg/mL 的贮备液,各精密量取 1 mL,置于 10 mL 量瓶中,甲醇定容至刻度,摇匀,即得(含大黄素 8.342 μg/mL、大黄素甲醚 4.134 μg/mL)。

2.2.2 供试品溶液制备 取本品适量,去除糖衣,研细,混匀,取约 5.0 g(浓缩液 5.0 g、干膏粉 2.5 g、制粒颗粒 5.0 g、素片 5.0 g),精密称定,置于具塞锥形瓶中,精密加入 50 mL 甲醇,称定质量,超声处理 30 min 取出,放冷,甲醇补足减失的质量,摇匀,滤过,即得供试品溶液 A(测定游离蒽醌用)。另取上述续滤液 25 mL,置于具塞

锥形瓶中,水浴蒸干,精密加入 8% 盐酸 20 mL,超声(功率 100 W、频率 40 Hz)处理 5 min,加三氯甲烷 20 mL,水浴加热回流 1 h,取出,立即冷却,置于分液漏斗中,少量三氯甲烷洗涤容器,洗液并入分液漏斗中,分取三氯甲烷液,酸液再用三氯甲烷振荡提取 3 次,每次 15 mL,合并三氯甲烷液,回收溶剂至干,残渣加甲醇使溶解,转移至 10 mL 量瓶中,加甲醇至刻度,摇匀,滤过,取续滤液,即得供试品溶液 B(测定总蒽醌用)。

2.2.3 阴性样品溶液制备 按照处方工艺,制备缺何首乌的阴性样品,按“2.3.2”项下方法制备,即得。

2.2.4 色谱条件 Welch Ultimate XB-C<sub>18</sub> 色谱柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm);流动相甲醇(A)-乙腈(B)-0.1%磷酸

(C), 梯度洗脱 (0~20 min, 8% A, 42%~50% B; 20~30 min, 8% A, 50% B; 30~38 min, 8% A, 50%~64% B; 38~52 min, 8% A, 64%~68% B; 52~55 min, 8% A, 68% B); 体积流量 1.0 mL/min; 柱温 25 °C; 检测波长 254 nm; 供试品溶液 A、阴性样品溶液 A 进样量 50 μL, 对照品溶液、供试品溶液 B、阴性样品溶液 B 进样量 10 μL。

2.2.5 专属性试验 精密吸取对照品、供试品、阴性样品溶液适量, 在“2.3.4”项色谱条件下进样测定, 结果见图3~4。由此可知, 蒽醌类成分分离度大于 1.5, 理论塔板数均不低于 3 000, 溶剂和阴性无干扰, 表明该方法专属性良好。

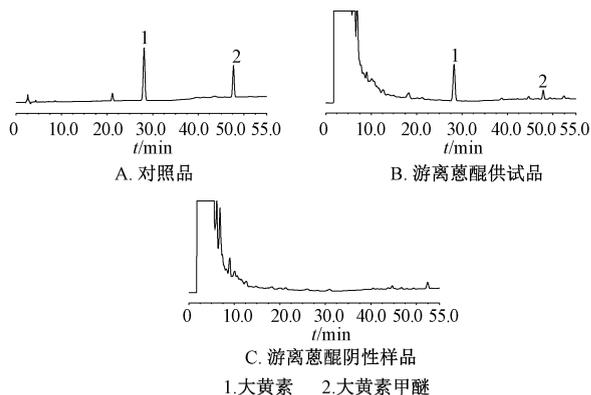


图3 游离蒽醌 HPLC 色谱图

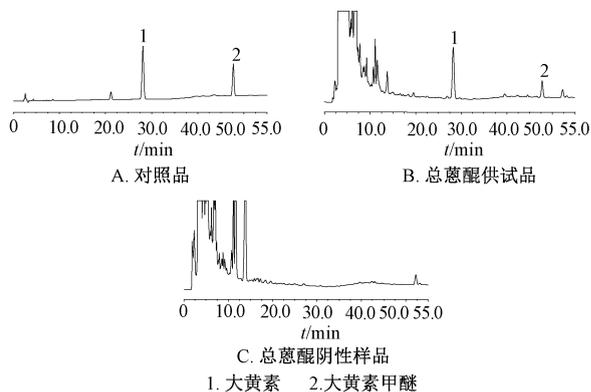


图4 总蒽醌 HPLC 色谱图

2.2.6 定量限 精密吸取“2.3.1”项下对照品溶液 0.1 mL, 置于 10 mL 量瓶中, 甲醇稀释至刻度, 在“2.3.4”项色谱条件下进样测定 5 次, 测得大黄素、大黄素甲醚定量限分别为 0.834 2、0.413 4 μg/mL, 噪音比均大于 10。

2.2.7 线性关系考察 精密吸取“2.3.1”项下对照品溶液 0.1、0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0 mL, 置于 10 mL 量瓶中, 甲醇稀释至刻度, 在“2.3.4”项色谱条件下进样测定。以对照品质量浓度为横坐标 (X), 峰面积为纵坐标 (Y) 进行回归, 结果见表 3, 可知蒽醌类成分在各自范围内线性关系良好。

2.2.8 精密度试验 取“2.3.2”项下供试品溶液 (批号 1710062), 在“2.3.4”项色谱条件下进样测定 6 次, 测得游离大黄素、大黄素甲醚、总大黄素、大黄素甲醚峰面积 RSD 分别为 0.38%、1.69%、0.27%、0.49%, 表明仪器精

表3 蒽醌类成分线性关系

成分	回归方程	r	线性范围/ (μg·mL <sup>-1</sup> )
大黄素	Y=0.635 7X-0.046 97	1.000 0	0.834 2~25.03
大黄素甲醚	Y=0.666 9X-0.029 41	1.000 0	0.413 4~12.40

密度良好。

2.2.9 重复性试验 取同一批本品 (批号 1710062) 适量, 按“2.3.2”项下方法平行制备 6 份供试品溶液, 在“2.3.4”项色谱条件下进样测定, 测得游离大黄素、大黄素甲醚、总大黄素、大黄素甲醚含量 RSD 分别为 2.81%、2.70%、3.06%、2.51%, 表明该方法重复性良好。

2.2.10 稳定性试验 取同一份供试品溶液 (批号 1710062) 适量, 于 0、2、4、8、12、24、48、72、120 h 在“2.3.4”项色谱条件下进样测定, 测得游离大黄素、大黄素甲醚、总大黄素、大黄素甲醚峰面积 RSD 分别为 0.52%、0.92%、1.14%、1.41%, 表明溶液在 120 h 内稳定性良好。

2.2.11 加样回收率试验 取蒽醌类成分含量已知的同一批 (批号 1710062) 片剂, 除去糖衣片, 研细, 分别取粉末约 5.0 g (测定游离蒽醌用)、2.5 g (测定总蒽醌用), 精密称定, 各平行 9 份, 置于具塞锥形瓶中, 按照 2015 年版《中国药典》四部要求, 使对照品加入量相当于样品量的 50%、100%、150%, 精密加入对照品溶液 (含 32.55 μg/mL 大黄素、6.029 μg/mL 大黄素甲醚, 测定游离蒽醌用; 含 41.66 μg/mL 大黄素、12.06 μg/mL 大黄素甲醚, 测定总蒽醌用) 1、2、3 mL, 各 3 份, 按“2.3.2”项下方法制备供试品溶液, 在“2.3.4”项色谱条件下进样测定, 计算回收率。结果, 游离大黄素、游离大黄素甲醚加样回收率分别为 101.47%、100.98%, RSD 分别为 3.06%、3.72%; 总大黄素、总大黄素甲醚加样回收率分别为 107.35%、104.38%, RSD 分别为 3.20%、5.71%。

2.3 样品含量测定 取本品适量, 按“2.3.2”项下方法平行制备 2 份供试品溶液, 在“2.3.4”项色谱条件下进样测定, 计算含量, 结果见表 4。

表4 蒽醌类成分含量测定结果 (n=2)

成分	含量/ (μg·片 <sup>-1</sup> )	
	批号 (工艺 1)	批号 (工艺 2)
总大黄素	1807029	1811058
	1807030	1811061
	1908004	1908001
	1908005	1908002
	1908006	1908003
	平均值	平均值
	27.49	33.12
结合蒽醌	1807029	1811058
	1807030	1811061
	1908004	1908001
	1908005	1908002
	1908006	1908003
	平均值	平均值
	22.10	28.55

注: 工艺 1 为 何首乌 与 黑豆、黑枣 分煎, 工艺 2 为 何首乌 与 黑豆、黑枣 合煎。结合蒽醌含量 = 总蒽醌含量 - 游离蒽醌含量。

2.4 传递性研究 结果见表 5。

表5 饮片-中间体-成品蒽醌类成分的传递性测定结果 (n=2)

成分	工艺	饮片		浓缩液			干膏粉		制粒颗粒		素片		生发片	
		批号	含量/ ( $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ )	含量/ ( $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ )	转移率/ %	含量/ ( $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ )	转移率/ %	含量/ ( $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ )	转移率/ %	含量/ ( $\mu\text{g}\cdot\text{片}^{-1}$ )	转移率/ %	含量/ ( $\mu\text{g}\cdot\text{片}^{-1}$ )	转移率/ %	
总大黄素	工艺 1	190105	1 944	72.72	20.44	106.2	16.72	69.56	15.36	25.92	15.14	24.91	14.55	
		190108	2 747	69.20	12.56	103.6	10.61	62.86	9.61	25.72	10.52	22.66	9.27	
		190112	2 452	70.16	15.69	87.29	10.75	58.89	10.29	23.68	10.85	21.52	9.86	
		平均值	—	—	16.23	—	12.69	—	11.75	—	12.17	—	11.23	
	工艺 2	190105	—	97.65	30.71	148.8	24.17	99.30	21.97	41.12	24.02	33.44	23.02	
		190108	—	132.0	22.65	168.0	17.07	107.4	17.02	41.48	16.96	41.92	17.14	
		190112	—	93.76	20.82	125.3	16.43	87.77	15.33	33.32	15.26	39.40	15.32	
		平均值	—	—	24.73	—	19.22	—	18.11	—	18.75	—	18.49	
		结合蒽醌	190105	1 432	65.72	25.08	92.54	19.78	61.99	18.59	22.75	18.04	20.24	16.05
			190108	2 390	62.17	12.97	94.44	11.12	57.22	10.07	23.01	10.82	18.69	8.79
结合蒽醌	工艺 1	190112	2 406	62.58	14.26	66.17	8.31	48.74	8.68	19.04	8.98	16.49	7.70	
		平均值	—	—	17.44	—	13.07	—	12.45	—	12.61	—	10.85	
		工艺 2	190105	—	83.85	35.79	121.5	26.78	82.46	24.76	34.51	27.37	27.02	25.93
			190108	—	114.5	22.59	132.2	15.37	89.78	16.35	34.82	16.37	34.79	16.35
	平均值	190112	—	80.66	18.26	100.1	13.38	72.70	12.94	26.68	12.46	32.70	12.62	
		平均值	—	—	25.55	—	18.51	—	18.02	—	18.73	—	18.30	

注:工艺1为首乌与黑豆、黑枣分煎,工艺2为首乌与黑豆、黑枣合煎。转移率=[(中间体中指标成分含量测定×收料量)/(饮片中标成分总量×投料量)]×100%。

### 3 讨论

3.1 安全性成分和限量的确定 生发片中蒽醌成分为游离蒽醌(大黄素、大黄素甲醚)和以大黄素、大黄素甲醚为母核的结合蒽醌,故本研究以总大黄素作为生发片肝毒性指标成分,结合型蒽醌(大黄素、大黄素甲醚)作为泻下指标成分。闵晓春等<sup>[15]</sup>曾以高剂量(12 mg/kg)大黄素灌胃给予大鼠连续2个月,发现无明显肝损伤,推算生发片中总大黄素含量不超过7.41 mg/片可避免产生肝损伤风险。赵荣华<sup>[16]</sup>发现,何首乌高温清蒸后结合蒽醌含量在2.09 mg/g时(给药剂量25 g/kg)小鼠无泻下作用,推算生发片结合蒽醌含量小于66.99 mg/片时可避免发生腹泻风险。11批生发片蒽醌类成分含量远在安全限量以下,说明按疗程长期服用是安全的。

3.2 不同煎煮工艺分析 表5中生发片不同煎煮工艺饮片至浓缩液总大黄素、结合蒽醌转移率P值分别为0.09、0.18,均表明原注册煎煮工艺合理。

3.3 生产过程中蒽醌类成分传递规律分析 从表5转移率结果来看,煎煮浓缩、干燥环节是影响生发片安全性的关键步骤,制粒、压片到成品未受到高温影响的生产环节的蒽醌类稳定转移。

### 4 结论

本研究对生发片中蒽醌类成分进行了鉴定,同时建立了简便准确、专属性强的HPLC法测定其含量,证明了该制剂的安全性和生产工艺的合理性,揭示了蒽醌类成分的传递规律,为修订相关质量标准及控制其安全性、有效性提供了实验依据。

### 参考文献:

[1] 曲珍仪,胡燕,刘颖. HPLC法同时测定生发片中二苯乙烯苷和特女贞苷的含量[J]. 中国民族民间医药, 2016, 25(12): 11-13.  
[2] 国家食品药品监督管理总局. 关于口服何首乌及其成分制剂引起的肝损伤风险[N]. 药品不良反应信息通报, 2014-07-16(61).  
[3] 段小芳,段思明,李贺芝,等. 何首乌不同提取物致大鼠肝损伤的血清生物标志物研究[J]. 河北中医药学报,

2018, 33(4): 44-48.  
[4] 付琪备,刘天晨,雷宇,等. 140例何首乌及其制剂所致药物性肝损伤的流行病学和临床特征[J]. 中西医结合肝病杂志, 2020, 30(1): 6-9.  
[5] 鲍依琪,沈芳,李杨蕾,等. 何首乌醇提取物对人正常肝细胞L02的毒性作用及其机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(10): 23-28.  
[6] 中国药典委员会. 中国药典:一部[S]. 北京:中国医药科技出版社, 2015: 175.  
[7] Lin L F, Lin H M, Zhang M, et al. A novel method to analyze hepatotoxic components in *Polygonum multiflorum* using ultra-performance liquid chromatography-quadrupole time-of-flight mass spectrometry[J]. *J Hazard Mater*. 2015, 299: 249-59.  
[8] 孙向红,孙玉维,李红,等. 何首乌主要成分大黄素、大黄酸和二苯乙烯苷对肝细胞、肝癌细胞的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(11): 1315-1317; 1319.  
[9] 张琳. 口服结肠定位给药系统致大黄蒽醌发挥泻下作用时减毒的机制研究[D]. 承德:承德医学院, 2016.  
[10] 赵紫伟,李珊珊,顾雯,等. 不同炮制时间制首乌致泻作用量-时-效相关性变化及其药理学模型化研究[J]. 四川中医, 2012, 30(6): 51-55.  
[11] 赵新妹,李晓宇,孙蓉,等. 何首乌不同炮制品醇提取物对小鼠急性毒性实验比较研究[J]. 中国药物警戒, 2017, 14(10): 603-606.  
[12] 涂灿,蒋冰倩,赵艳玲,等. 何首乌炮制前后对大鼠肝脏的损伤比较及敏感指标筛选[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(4): 654-660.  
[13] 孙晋苓,黄晓兰,吴惠勤,等. 液相色谱/离子阱质谱法研究何首乌中糖苷类化合物[J]. 天然产物研究与开发, 2009, 21(5): 806-812.  
[14] 罗益远,刘娟秀,刘训红,等. 超高效液相色谱-四极杆飞行时间质谱分析不同加工何首乌中差异化学成分[J]. 分析测试学报, 2017, 36(1): 73-79.  
[15] 闵晓春,韩宗儒,张晓雨,等. 大黄素对大鼠肝脏毒性的实验研究[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(11): 1522-1524.  
[16] 赵荣华,赵声兰,毛晓健,等. 何首乌蒸制后结合型蒽醌含量与泻下作用相关性研究[J]. 时珍国医国药, 2008, 19(11): 2654-2655.