

全国地黄饮片评价性抽验结果分析

黄霞, 王晓燕*, 李向阳, 李振国, 代雪平, 王艳伟, 张文静, 李桂本, 赵一擎
(河南省食品药品检验所, 国家药品监督管理局中药材及饮片质量控制重点实验室, 郑州 450018)

摘要 目的: 开展地黄饮片的全国评价性抽验, 不断完善和修订标准方法, 保障公众的用药安全和有效。方法: 依据法定标准进行检验, 并开展探索性研究。结果: 共收到187批地黄饮片, 不合格率22.5%。建立了地黄饮片中7种糖类成分的含量测定方法, 探索不同炮制时间对地黄糖类成分的影响。增加熟地黄中甘露三糖的含量测定, 完善熟地黄的质量标准。结论: 通过本次抽验, 发现地黄饮片仍存在质量问题, 建议加强监管; 地黄、熟地黄的标准仍需完善, 建议修订标准。

关键词: 生地黄; 熟地黄; 质量分析; 高效液相色谱; 问题与建议

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2020)04-0437-08

doi:10.16153/j.1002-7777.2020.04.011

Quality Analysis on Rehmanniae Radix Pieces Based on National Drug Evaluation Sampling Inspection Results

Huang Xia, Wang Xiaoyan*, Li Xiangyang, Li Zhengguo, Dai Xueping, Wang Yanwei, Zhang Wenjing, Li Guiben, Zhao Yiqing (Henan Institute for Food and Drug Control, Key Laboratory for Quality Control of Chinese Materia Medica and prepared slices, National Medical Products Administration, Zhengzhou 450018, China)

Abstract Objective: To carry out the national drug evaluation sampling inspection of Rehmannia Radix pieces, improve and revise the standard methods continuously, and ensure the safety and effectiveness of drug use by the public. **Methods:** According to the legal standards, the test was carried out and the exploratory research was carried out. **Results:** 187 batches of Rehmannia Radix were received, and the unqualified rate was 22.5%. A method for the determination of 7 sugars in Rehmanniae Radix pieces was established, and the influence of different processing time on the sugars in Rehmanniae Radix was explored. The content determination of mannitriose was added in quality standard of Rehmanniae Radix praeparata so as to improve it. **Conclusion:** Quality problems in Rehmannia Radix pieces were spotted through this nationwide drug evaluation sampling inspection, and it is suggested to strengthen supervision. The standards of Rehmannia Radix and Rehmanniae Radix praeparata still need to be improved, and it is suggested to revise the standards.

Keywords: Rehmanniae Radix; Rehmanniae Radix praeparata; quality analysis; High Performance Liquid Chromatography (HPLC); problems and suggestions

基金项目: 2018 年国家药品抽检计划中药饮片专项 (食药监药化监 [2017]131 号); 2018 年度国家药品标准提高任务 (编号 2018Z008); 国家中药标准化建设项目 (编号 ZYBZH-Y-HEN-18)

作者简介: 黄霞, 硕士, 主管药师, 研究方向: 中药质量标准; Tel: (0371) 65566040; E-mail: 532766608@qq.com

通信作者: 王晓燕, 硕士, 副主任药师; 研究方向: 中药质量标准; Tel: (0371) 65566035; E-mail: hnyjwxy@126.com

地黄为玄参科植物地黄 *Rehmannia glutinosa* Libosch. 的新鲜或干燥块根。最早记载于《神农本草经》秋季采挖, 除去芦头、须根及泥沙, 鲜用; 或将地黄缓缓烘焙至约八成干。前者习称“鲜地黄”, 后者习称“生地黄”^[1-2]。按其炮制方法的差别, 临床应用又分为鲜地黄、生地黄、熟地黄、生地炭和熟地炭等^[3]。鲜地黄清热生津、凉血、止血; 生地黄清热凉血、养阴生津; 熟地黄益精填髓; 生地炭凉血, 止血; 熟地炭补血止血^[4-6]。环烯醚萜苷类成分、苯乙醇类成分和糖类成分为地黄中的主要活性成分, 也是地黄发挥疗效的主要物质基础^[7-12]。现代药理学研究表明, 地黄具有治疗心脑血管疾病、调节内分泌系统、提高免疫力、抗肿瘤、降血糖以及抗炎等功效^[13-16]。地黄分布于河南、山东、山西、陕西、河北、辽宁、内蒙古、江苏、浙江、湖南、湖北、四川等地, 主要为栽培, 也有野生于海拔 500~1100 m 的山坡及路旁荒地等处, 以河南的温县、孟县、博爱、沁阳即古怀庆府为地黄的道地产区, 并将产于古怀庆府的地黄称为怀庆地黄或怀地黄。2018 年全国中药饮片专项评价性抽验选择地黄为其中一个品种, 进行了全面的质量考察, 以确保公众用药安全有效。

表 1 2018 年地黄饮片检验结果

品种	批次数	不合格批次	合格率 /%	不合格率 /%
生地黄	125	22	82.4	17.6
熟地黄	62	20	67.7	32.3

3.2 不合格批次原因分析

42 批不合格样品中, 总灰分不合格 7 批, 酸不溶性灰分不合格 14 批; 可能原因是地黄在生产加工过程中, 地黄表面泥土未净制彻底, 导致总灰分、酸不溶性灰分高。梓醇含量测定不合格样品 14 批次, 不合格率 11.2%; 可能原因是在梓醇含量测定项原色谱条件下易出现梓醇峰分不开的现象, 说明实验人员选择柱子不合适或者色谱条件待优化。毛蕊花糖苷含量测定不合格样品 14 批次, 不合格率 7.5%; 可能原因是标准中熟地黄中毛蕊花糖苷的含量限度与生地黄中毛蕊花糖苷限度相同, 导致出现合格的生地黄炮制不出合格的熟地黄现象。熟地黄中以毛蕊花糖苷作为指标性成分, 不足以反映熟地黄的质量。

1 样品来源

本次评价性检验共收到除香港、澳门、台湾外 22 个省份、4 个直辖市、5 个自治区、共 31 个省级行政区的 187 批地黄样品, 包括 125 批生地黄、62 批熟地黄, 被抽样单位涉及 77 个经营部门, 61 个医疗机构, 38 个生产企业, 样品来自 142 家生产企业。

2 检验项目和检验依据

地黄标准收载于《中国药典》2015 年版一部及四部, 包括地黄(生地黄)、地黄(熟地黄), 一部明确规定了地黄的检定方法, 包括性状, 鉴别, 检查, 浸出物, 含量测定等。四部“药材与饮片检定通则”项下则规定了二氧化硫残留限量。

3 检验结果及分析

3.1 标准检验情况

地黄饮片共计 187 批样品, 其中 145 批合格, 42 批不合格, 总体合格率为 77.5%; 地黄(生地黄)饮片共 125 批, 22 批不合格; 合格率 82.4%, 地黄(熟地黄)饮片共 62 批, 20 批不合格, 合格率 67.7%。生地黄饮片的合格率高于熟地黄, 总体情况见表 1。

4 开展的探索性研究

在依据现行标准检验过程中发现熟地黄中毛蕊花糖苷含量不合格率较高, 探索研究发现地黄中毛蕊花糖苷不稳定, 在炮制过程中出现降解, 导致熟地黄中毛蕊花糖苷的含量降低; 而在《中国药典》2015 年版标准中, 熟地黄中毛蕊花糖苷的含量限度与生地黄中毛蕊花糖苷限度相同, 导致合格的生地黄炮制不出合格的熟地黄现象。本实验探索研究地黄中糖类成分的变化规律, 找出适合控制熟地黄质量的指标性成分, 建立更完善的质量标准。

2018 年全国地黄饮片评价性抽验所开展的探索性研究, 主要包括: (1) 对生地黄产地加工方法及生地黄的性状进行调研及考证, 调研发现产地烘焙的地黄颜色其断面为棕黄色或棕褐色, 放置一

年以后为棕黑色或黑色，建议生地黄药材性状修订为断面棕黄色至黑色；生地黄饮片性状修订为棕黄色至黑色。（2）对梓醇含量测定方法进行优化。

（3）建立HPLC法同时测定8种成分的方法，测定187批生地黄、熟地黄中8种成分的含量；探索研究不同炮制时间及不同蒸制次数条件下，地黄苷类成分的变化规律，结果表明随着炮制时间的延长，除腺苷外，各成分含量均呈下降趋势，腺苷相对稳定，但特异性不强，含量偏低，不易作为指标性成分。在九蒸九晒样品蒸馏液中各成分含量甚少，推测各成分在炮制过程中并非流失至汁液中，而是本身成分不稳定导致含量下降。（4）建立HPLC法同时测定7种糖类成分的液相方法，探索不同炮制时间及不同蒸制次数的地黄糖类成分的变化规律，研究发现生地黄中主要以水苏糖、蔗糖、棉子糖为主成分，熟地黄中主要以甘露三糖、果糖、密二糖、葡萄糖为主成分；随着炮制时间延长，地黄中水苏糖、蔗糖、棉子糖明显下降，熟地黄中果糖、葡萄糖、密二糖和甘露三糖明显升高。（5）采用电感耦合等离子体质谱法测定地黄饮片中的重金属及有害元素，并测定铅、镉、砷、汞、铜的含量，发现35批次样品均存在一定量的重金属残留，但均未超出限度，风险较低。（6）采用GS-MSMS及LC-MSMS方法，对地黄样品进行200余种农药残留进行测定，筛查，结果发现检测出13种农药，但均未超出食品安全国家标准GB2763-2016规定的最大残留限量，风险较低。

4.1 仪器和材料

4.1.1 仪器

Agilent 1260 高效液相色谱仪，美国安捷伦公司，Chemstation 色谱工作站；2000ES蒸发光散射检测器，瑞士 METTLER XPE 205电子天平。

4.1.2 试药

果糖对照品（中国食品药品检定研究院提供，含量以99.7%计，批号：100231-201606）；D-无水葡萄糖（中国食品药品检定研究院提供，含量以99.9%计，批号：110833-201707）；蔗糖（中国食品药品检定研究院提供，含量以99.9%计，批号：111507-201303）；密二糖（中国食品药品检定研究院提供，含量以99.9%计，批号：YT180106-27）；棉子糖（瑞芬思有限公司提供，含量大于99%，批号：M-058-171216）；甘

露三糖（瑞芬思有限公司提供，含量大于99%，批号：13382-86-0）；水苏糖（中国食品药品检定研究院提供，含量以90.5%计，批号：112031-201707）。样品来源：自制蒸制不同时间的地黄及委托企业生产的九蒸九晒地黄样品。甲醇、乙腈为色谱纯试剂，其它试剂均为分析纯。

4.2 方法

4.2.1 色谱条件

色谱柱：Alltech Chrom Prevail Carbohydrate ES 柱（250 mm × 4.6 mm，5 μm）；以乙腈为流动相A，水溶液为流动相B，按表5～表8中的规定进行梯度洗脱；流速为0.8 mL · min⁻¹；蒸发光检测器检测。柱温为30℃。进样量10～20 μL。在上述色谱条件下，进行检测，图谱如图1所示。

表 2 梯度洗脱程序

时间 /min	流动相 A/%	流动相 B/%
0 ~ 20	72 → 60	28 → 40
20 ~ 30	60 → 55	40 → 45

4.2.2 对照品溶液的制备

取对照品适量，精密称定，加25%甲醇分别制成含果糖0.2547 mg · mL⁻¹、葡萄糖0.2172 mg · mL⁻¹、蔗糖0.3182 mg · mL⁻¹、密二糖0.2146 mg · mL⁻¹、棉子糖0.1800 mg · mL⁻¹、甘露三糖0.8580 mg · mL⁻¹、水苏糖0.5182 mg · mL⁻¹的混合对照品溶液。

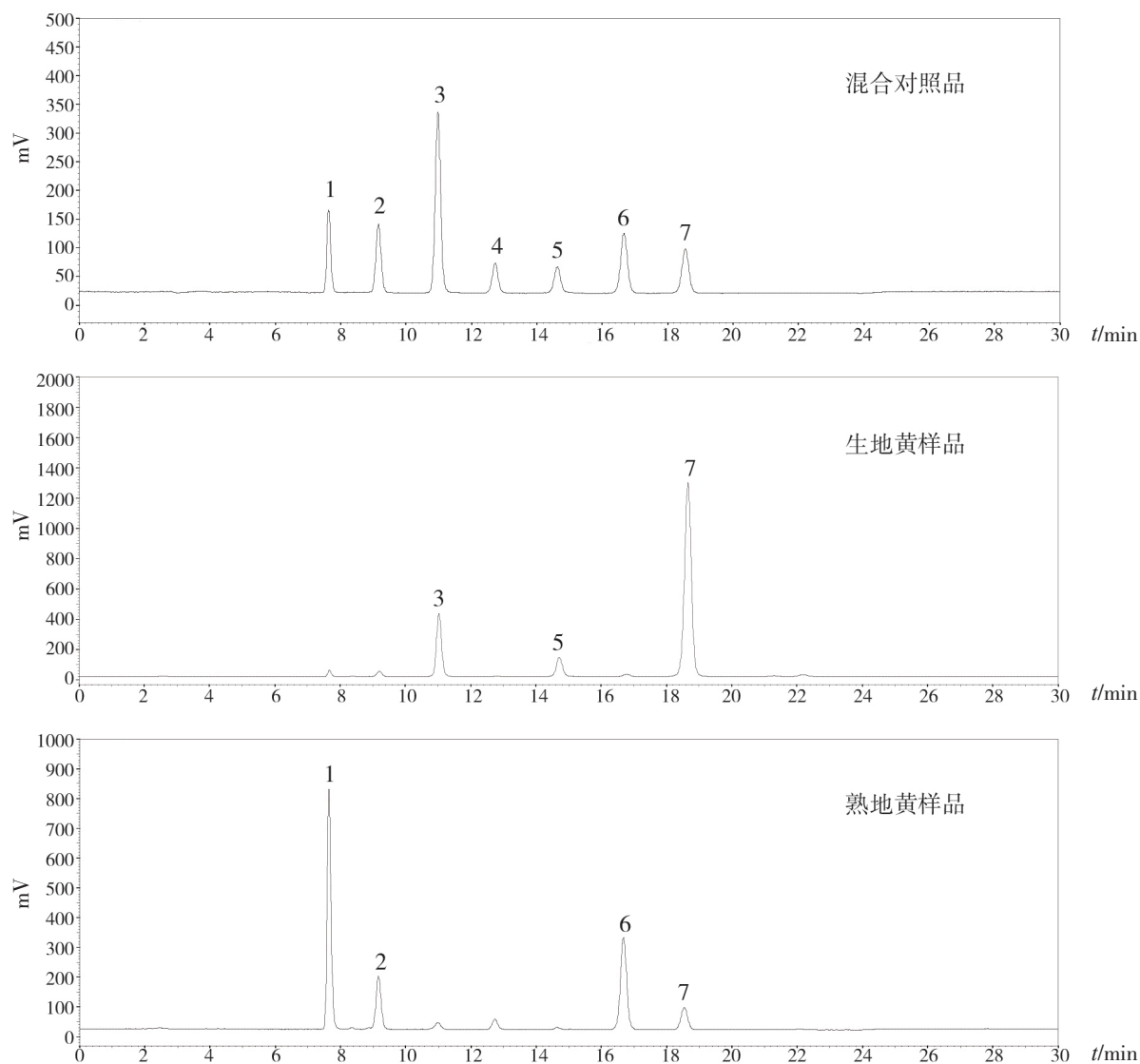
4.2.3 供试品溶液的制备

取本品粉末0.5 g，精密称定，置具塞锥形瓶中，精密加25%甲醇50 mL，称定重量，超声处理（功率300 W，频率40 KHz）30 min，冷却，称定重量，加25%甲醇补足减失的重量，摇匀，滤过，用0.45 μm微孔滤膜过滤，取续滤液，即得。

4.3 方法学考察

4.3.1 线性关系考察

精密吸取4.2.2节下的混合对照品溶液0.5～30 μL，分别注入液相色谱仪，测定峰面积，以进样量的对数为横坐标（X），峰面积积分值的对数为纵坐标（Y），以最小二乘法进行线性回归，绘制标准曲线，结果如表3所示，表明各化合物在相应线性范围内呈良好的线性关系。



注：1. 水果糖；2.D-无水葡萄糖；3. 蔗糖；4. 密二糖；5. 棉子糖；6. 甘露三糖；7. 水苏糖。

图1 生地黄和熟地黄色谱图

表 3 各被测成分的标准曲线方程、线性范围和相关系数

成分	回归方程	线性范围 / μg	r
果糖	$Y=1.745X+3.421$	0.127~7.641	0.9991
葡萄糖	$Y=1.523X+3.512$	0.109~6.516	0.9993
蔗糖	$Y=1.421X+3.645$	0.159~9.546	0.9998
密二糖	$Y=1.375X+3.281$	0.107~6.438	0.9999
棉子糖	$Y=1.485X+3.514$	0.090~5.400	0.9998
甘露三糖	$Y=1.451X+2.385$	0.429~25.74	0.9999
水苏糖	$Y=1.499X+3.478$	0.259~15.546	0.9998

4.3.2 精密度考察

精密吸取混合对照品溶液10 μ L, 连续进样6次, 记录峰面积, 计算RSD值 ($n=6$)。结果发现果糖、葡萄糖、蔗糖、密二糖、棉子糖、甘露三糖、水苏糖的RSD分别为0.15%, 0.10%, 0.08%, 0.12%, 0.13%, 0.11%, 0.20%, 表明仪器精密度良好。

4.3.3 重复性考察

取企业第二蒸样品粉末6份, 分别按照“4.2.3”节下方法制备供试品溶液, 按“4.2.1”节下色谱方法测定, 记录峰面积, 计算含量。结果发现果糖、葡萄糖、蔗糖、密二糖、棉子糖、甘露三糖、水苏糖的平均含量分别为12.60%、5.60%、2.14%、3.31%、3.72%、19.80%、15.40%, RSD ($n=6$) 分别为1.42%, 1.35%, 1.72%, 1.71%, 1.65%, 1.44%和1.68%, 结果表明重复性良好。

4.3.4 稳定性考察

取同一份供试品溶液 (企业第二蒸样品),

分别于0、2、4、8、12、24 h进样测定。结果发现果糖、葡萄糖、蔗糖、密二糖、棉子糖、甘露三糖、水苏糖的峰面积的RSD ($n=6$) 分别为1.63%, 1.91%, 0.95%, 1.03%, 1.25%, 0.88%, 1.78%和0.79%, 结果表明供试品溶液在24 h内稳定。

4.3.5 回收率考察

取已知含量样品粉末6份, 每份约0.5 g, 精密称定, 分别置具塞锥形瓶中, 分别精密加入各对照品溶液, 按照“4.2.2”节下方法制备供试品溶液, 测定7种糖类成分的含量, 平均回收率见表4, 结果表明该方法的加样回收试验结果良好。

4.3.6 样品测定

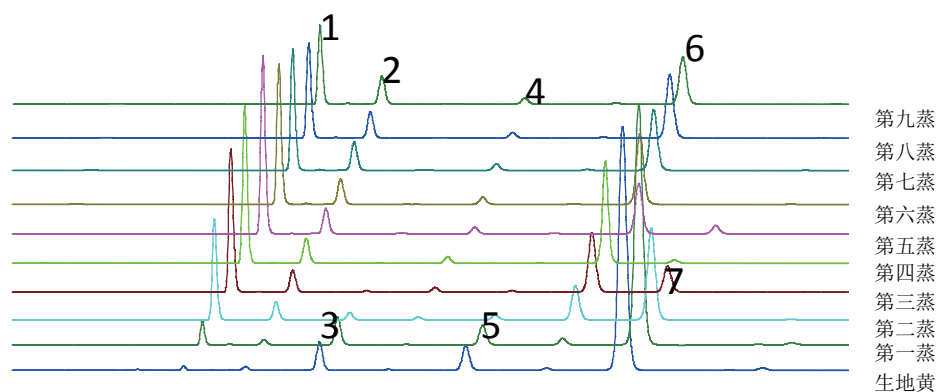
取生地黄样品及不同蒸制次数样品按“4.2.2”节下方法制备供试品溶液, 分别测定果糖、葡萄糖、蔗糖、密二糖、棉子糖、甘露三糖、水苏糖的含量, 结果见表5, 各成分变化趋势如图2所示。

表 4 加样回收率试验结果

成分	称样量 /g	样品中的量 /mg	加入 /mg	测得量 /mg	回收率 /%	平均回收率 /% ($n=6$)	RSD/%
果糖	0.5006	0.6313	0.5094	1.1354	98.96	97.33	1.20
	0.5004	0.6310	0.5094	1.1314	98.23		
	0.5011	0.6319	0.5094	1.1287	97.53		
	0.5007	0.6314	0.5094	1.1265	97.19		
	0.5011	0.6319	0.5094	1.1204	95.90		
	0.5010	0.6318	0.5094	1.1218	96.19		
葡萄糖	0.5006	0.2788	0.2172	0.4888	96.67	96.93	1.77
	0.5004	0.2787	0.2172	0.4875	96.12		
	0.5011	0.2791	0.2172	0.4910	97.55		
	0.5007	0.2789	0.2172	0.4952	99.59		
	0.5011	0.2791	0.2172	0.4879	96.13		
	0.5010	0.2791	0.2172	0.4865	95.51		
蔗糖	0.5006	0.1061	0.1591	0.2648	99.73	97.24	1.57
	0.5004	0.1061	0.1591	0.2621	98.06		
	0.5011	0.1062	0.1591	0.2615	97.59		
	0.5007	0.1061	0.1591	0.2584	95.70		
	0.5011	0.1062	0.1591	0.2591	96.08		
	0.5010	0.1062	0.1591	0.2594	96.28		

续表4

成分	称样量 /g	样品中的量 /mg	加入 /mg	测得量 /mg	回收率 /%	平均回收率 /% (n=6)	RSD/%
密二糖	0.5006	0.1837	0.2146	0.3974	99.57	97.49	1.35
	0.5004	0.1836	0.2146	0.3915	96.86		
	0.5011	0.1839	0.2146	0.3954	98.55		
	0.5007	0.1838	0.2146	0.3897	95.97		
	0.5011	0.1839	0.2146	0.3917	96.83		
	0.5010	0.1839	0.2146	0.3924	97.17		
棉子糖	0.5006	0.1837	0.1800	0.3610	98.49	97.41	1.20
	0.5004	0.1836	0.1800	0.3620	99.09		
	0.5011	0.1839	0.1800	0.3591	97.33		
	0.5007	0.1838	0.1800	0.3584	97.02		
	0.5011	0.1839	0.1800	0.3575	96.44		
	0.5010	0.1839	0.1800	0.3568	96.07		
甘露三糖	0.5006	0.9917	0.8580	1.8068	95.00	96.82	1.84
	0.5004	0.9913	0.8580	1.8125	95.71		
	0.5011	0.9927	0.8580	1.8514	100.08		
	0.5007	0.9919	0.8580	1.8240	96.98		
	0.5011	0.9927	0.8580	1.8168	96.05		
	0.5010	0.9925	0.8580	1.8254	97.08		
水苏糖	0.5006	0.7724	0.5182	1.2905	99.98	97.94	1.65
	0.5004	0.7721	0.5182	1.2845	98.88		
	0.5011	0.7732	0.5182	1.2871	99.17		
	0.5007	0.7726	0.5182	1.2748	96.92		
	0.5011	0.7732	0.5182	1.2751	96.86		
	0.5010	0.7730	0.5182	1.2698	95.86		



注: 1. D-果糖; 2. D-无水葡萄糖; 3. 蔗糖;
4. 蜜二糖; 5. 棉籽糖; 6. 甘露三糖; 7. 水苏糖

图2 不同蒸制次数色谱图

表 5 不同蒸制次数地黄样品中 7 种糖类成分的含量

蒸制次数	果糖 /%	葡萄糖 /%	蔗糖 /%	密二糖 /%	棉子糖 /%	甘露三糖 /%	水苏糖 /%
生地黄	2.09	2.10	5.53	1.66	2.02	16.65	27.59
第一蒸	5.42	2.67	5.25	1.82	3.80	18.65	21.25
第二蒸	12.61	5.57	2.12	3.31	3.67	19.81	15.43
第三蒸	15.92	6.26	0.76	4.55	1.82	26.76	7.41
第四蒸	16.70	6.79	0.37	5.59	0.34	31.55	2.32
第五蒸	15.92	7.44	0.19	5.84	2.33	34.45	0.59
第六蒸	15.56	6.84	0.19	5.92	0.76	29.25	0.52
第七蒸	14.13	7.36	0.16	5.60	1.01	26.91	0.52
第八蒸	12.30	7.00	0.14	5.10	1.17	27.54	0.52
第九蒸	11.03	7.26	0.17	5.30	1.23	23.68	0.64
第一蒸汁液	2.08	0.05	0.03	0.04	0.01	0.01	0.01
第二蒸汁液	3.01	0.1	0.07	0.01	0.01	0.02	0.02
第三蒸汁液	2.58	0.04	0.00	0.01	0.09	0.02	0.01
第四蒸汁液	0.02	0.02	0.00	0.01	0.00	0.00	0.01
第五蒸汁液	0.05	0.01	0.00	0.02	0.06	0.00	0.05
第六蒸汁液	0.01	0.01	0.00	0.00	0.05	0.00	0.00
第七蒸汁液	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
第八蒸汁液	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
第九蒸汁液	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

4.3.7 结果分析

生地黄中主要以水苏糖、蔗糖、棉子糖为主成分，熟地黄中主要以甘露三糖、果糖、密二糖、葡萄糖为主成分；随着炮制时间延长，地黄中水苏糖、蔗糖、棉子糖明显下降，熟地黄中果糖、葡萄糖、密二糖和甘露三糖明显升高。与炮制受热过程中蔗糖分解为果糖和葡萄糖、棉子糖分解为密二糖和果糖、水苏糖分解为甘露三糖、密二糖相关。建议增加熟地黄中甘露三糖的含量测定，以完善熟地黄的质量标准。

5 问题与建议

5.1 药材饮片质量问题

在此次地黄的专项抽检中，未发现伪品，主要存在问题为部分地黄饮片总灰分、酸不溶性灰分不合格，可能原因是在生产过程中，地黄表皮存在

泥沙，净制不彻底。

5.2 标准问题

生地黄饮片质量标准检验项目收录了【性状】【鉴别】（显微鉴别、薄层色谱法鉴别）【检查】（水分、总灰分、酸不溶性灰分）【浸出物】【含量测定】等检测项目，标准可行，基本上可以控制地黄药材的质量。但仍存在以下问题：（1）梓醇：在检验工作中发现梓醇含量测定项原色谱条件对柱子要求高，易出现梓醇峰分不开的现象，重现性差，对结果造成误差较大，仍需对标准进行完善；（2）性状：药典规定生地黄饮片切面棕黑色或乌黑色，有光泽，具黏性。市场调研发现许多生地黄药材产地加工新货的断面为棕黄色、棕褐色，达不到药典规定的棕黑色或乌黑色的性状，往往需要放一年才能达到药典性状。

熟地黄饮片质量标准检验项目收录了【性状】【鉴别】(薄层色谱法鉴别)【检查】(水分、总灰分、酸不溶性灰分)【浸出物】【含量测定】等检测项目,标准基本可行,基本上可以控制地黄药材的质量。熟地黄中毛蕊花糖苷含量限度不合理:(1)检验中发现熟地黄中毛蕊花糖苷的含量普遍低于生地黄中的毛蕊花糖苷含量,不合格率高。(2)探索性研究发现熟地黄随着炮制时间延长,其中毛蕊花糖苷含量会不断降低,但药典标准规定生地黄与熟地黄中毛蕊花糖苷的限度均为0.020%,可能会出现合格的生地黄不能炮制出合格的熟地黄的现象。

5.3 检验和监管建议

根据检验过程中发现的问题,结合探索性研究内容,项目组提出如下几点建议:针对性状问题,进行文献考证、考察产地加工方法,调研地黄的性状。建议生地黄药材性状修订为“断面棕黄色至黑色”。生地黄饮片性状修订为“棕黄色至黑色”;针对原执行标准的梓醇含量测定问题,建议将原标准中流动相组分乙腈-0.1%磷酸水溶液修订为“甲醇-0.1%磷酸水溶液”;针对原执行标准熟地黄中毛蕊花糖苷含量项问题,建议删除熟地黄中毛蕊花糖苷的含量测定项,增加熟地黄中甘露三糖的含量测定;针对总灰分、酸不溶性灰分不合格的问题,建议组织针对此项的专项检查,对总灰分、酸不溶性灰分超标的地黄生产企业发函进行风险提示,督促其规范地黄药材的生产、加工过程,加强出厂前的自检,从源头上保证地黄用药安全。

参考文献:

- [1] 吴普著. 神农本草经[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1963: 12.
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 124-126.
- [3] 徐军, 付喆. 地黄炮制品历史沿革及功效考辨探讨[J]. 中成药, 2017, 39(9): 1913-1916.
- [4] 孙娟娟. 10种中药材道地产地的本草文献研究[D]. 北

京: 中国中医科学院, 2010.

- [5] 卢多逊, 尚志钧. 开宝本草[M]. 合肥: 安徽科学技术出版社, 1998: 73.
- [6] 张介宾. 景岳全书[M]. 上海: 第二军医大学出版社, 2006: 41.
- [7] 李红伟, 孟祥乐. 地黄化学成分及其药理作用研究进展[J]. 中草药, 2015, 38(2): 218-228.
- [8] 刘彦飞, 梁东, 罗恒, 等. 地黄的化学成分研究[J]. 中草药, 2014, 45(1): 16-22.
- [9] 郭丽娜, 白胶, 裴月湖. 生地黄化学成分的分离与鉴定[J]. 沈阳药科大学学报, 2013, 30(7): 506-508, 542.
- [10] 谭灵莉, 崔丹丹, 祝慧凤, 等. 梓醇对异丙肾上腺素诱导的大鼠心肌损伤的保护作用及机制研究[J]. 中国医科大学学报, 2013, 42(3): 244-247.
- [11] 裴志勇, 赵玉生, 高伟, 等. 地黄低聚糖对体外培养的小型猪脂肪组织来源干细胞增值的影响[J]. 中国临床保健杂志, 2012, 15(6): 615-619.
- [12] 曹燕, 贾正平, 张汝学. 地黄的化学成分及药理研究进展[J]. 中成药, 2006, 28(4): 609-611.
- [13] Zeng Y, Jia Z P, Zhang RX. The Progress in Studies on Chemical Constituents and the Change in the Course of Processing[J]. World Notes Plant Med, 2007, 22(3): 102-108.
- [14] Liu WX, Lu YW, Du HT, et al. Pharmacological Actions of Radix Rehmanniae and Its Active Components Research Advances[J]. J Inter Pharm Res, 2009, 36(4): 277-280.
- [15] Shen Hongmei, Jiang Zhenglin. 熟地有效成分甘露三糖对高浓度皮质酮损伤的海马神经细胞SGK\BDNF\GCR表达的影响[J]. 中药药理与临床, 2011; 27(5): 16-20.
- [16] 张汝学, 贾正平. 地黄寡糖对2型糖尿病大鼠外周血像、激素水平和胰岛病理学的影响[J]. 西北国防医学杂志, 2009, 30(3): 161-164.

(收稿日期 2019年1月21日 编辑 范玉明)