

丹参多酚酸类分析及制备工艺的研究进展

王雨华¹, 周学谦², 李德坤², 周大铮², 杨悦武², 余伯阳^{1*}, 鞠爱春^{2*}

1. 中国药科大学 中药学院, 江苏 南京 211198

2. 天津士力之骄药业有限公司, 天津 300402

摘要: 丹参多酚酸为丹参的水溶性提取物, 具有清除自由基、保护脑神经细胞、改善脑部血液循环、改善抑郁症认知障碍、抗炎、抗肿瘤等药理作用。相较于化学成分与药理作用, 目前对其制备工艺的研究相对较少。主要综述丹参多酚酸的分析方法、提取纯化工艺等研究进展, 以期为进一步研发提供参考。丹参多酚酸主要采用的分析方法有紫外分光光度法、近红外光谱法、一测多评法、比色法等; 提取工艺主要为加热回流提取、温浸法、渗漉法、酶法提取等; 纯化工艺为大孔吸附树脂纯化法、ZnCl₂沉淀法、超滤法等。

关键词: 丹参多酚酸; 分析方法; 提取; 纯化; 制备工艺

中图分类号: R917 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2017)07-1013-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.07.027

Research progress on analytical method and preparation technology of salvianolic acids

WANG Yu-hua¹, ZHOU Xue-qian², LI De-kun², ZHOU Da-zheng², YANG Yue-wu², YU Bo-yang¹, JU Ai-chun²

1. China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

2. Tianjin Tasly Pride Pharmaceutical Co. Ltd., Tianjin 300402, China

Abstract: Salvianolic acid is the water soluble extract of *Salvia miltiorrhiza*, and it can improve the blood circulation of the brain and improve the cognitive disorder of depression, anti-inflammation, anti-tumor and so on. At present, the research on its technology is relatively less. This article will mainly review the research progress of analytical methods, extraction and purification technology of salvianolic acids. The main analysis methods used for salvianolic acids include UV spectrophotometry, near-infrared spectroscopy, quantitative analysis of multi-components by single marker (QAMS), colorimetry and so on. The extraction process is mainly heating reflux extraction and warm soaking method, percolation method, enzymatic extraction, etc. The purification process is macroporous resin purification, ZnCl₂ precipitation method, ultrafiltration and so on.

Key words: salvianolic acid; analysis methods; extraction; purification; technology

丹参多酚酸为丹参的水溶性提取物, 也是其主要有效成分。现代研究表明丹酚酸类成分有改善脑缺血患者症状、增强血小板功能等药理作用^[1]。目前已发现的丹参多酚酸类化合物有原儿茶醛、咖啡酸、丹参素、迷迭香酸、紫草酸、丹酚酸 A、丹酚酸 B、丹酚酸 C、丹酚酸 Y 等^[2]。目前丹参多酚酸类制剂主要用于治疗心脑血管类疾病, 其中治疗冠心病的主要有效成分为丹参素和原儿茶醛。抗氧化、抗心肌缺血能力最强的为丹酚酸 A 和丹酚酸 B^[3],

其中以丹酚酸 B 含量最高, 为丹参多酚酸的主要药效成分^[4], 目前研究最多的为丹酚酸 B。丹酚酸 B 能够延缓动脉硬化的发生, 并抑制细胞纤维化以及肿瘤细胞的生长等功能^[5-9]。丹酚酸 A 及其他酚酸类能够抑制肿瘤细胞生长^[10-11]、保护心血管细胞^[12]、保护消化系统^[13-14]、抑制中枢系统、改善肾脏功能^[15]等。

目前, 丹参多酚酸类制剂主要有滴丸、注射剂、粉针剂、片剂、胶囊剂、膏剂以及缓释片^[16]等剂型, 销量较好的有复方丹参滴丸、丹红注射液、注射用

收稿日期: 2017-03-31

作者简介: 王雨华, 硕士在读, 研究方向为中药质量研究。Tel: (022)84498151 E-mail: lanxingyu1239@163.com

*通信作者 余伯阳(1959—), 男, 教授。研究方向为中药及复方药效物质基础及作用机理研究。Tel: (025)86185287 E-mail: boyangyucpu@163.com

鞠爱春(1973—), 高级工程师, 研究方向为中药注射剂工艺及质量控制。Tel: (022)86342096 E-mail: juach@tasly.com

丹参多酚酸等。在临床应用方面,丹参多酚酸主要治疗脑血管疾病(如脑梗死、脑缺血等)^[17-22],也有研究发现其治疗炎症^[23, 24]及抗抑郁^[25]方面有较好的作用。

近年来对丹参多酚酸化学成分和药理作用研究报道较多,而对其分析及制备工艺的研究相对较少。本文对丹参多酚酸的分析方法及工艺研究进展进行综述,以期对丹参多酚酸的深入研究以及新药研发提供参考。

1 分析方法

目前丹参多酚酸的含量测定方法中应用最多的为分光光度法,此外还有比色法、一测多评法、近红外光谱法等。

1.1 紫外分光光度法

郑胜国等^[26]建立了一种采用紫外分光光度法测定注射用丹参川芎嗪制剂中的丹参多酚酸的含量的方法,检测波长为 306 nm。并对该法进行了方法学验证,发现丹酚酸 B 在 2.5~50 mg/mL 范围内呈良好的线性关系;稳定性实验发现样品溶液 6 h 内较稳定;平均加样回收率为 100.6%,RSD 为 1.44%;且精密度和重现性均良好,该法较为简便、准确。

1.2 一测多评法

王智民等^[27]建立了一种“一测多评法”测定丹参中多种酚酸含量的方法,首先以丹参素钠为内参物,建立原儿茶醛、迷迭香酸、紫草酸和丹酚酸 B 与丹参素钠的相对校正因子,采用 Welch Xtimate™ XB-C₁₈ 色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm),流动相为乙腈-3%甲酸水溶液以 0~80 min, 0%~33%乙腈,体积流量 1 mL/min,检测波长 280 nm,柱温 30 °C 的色谱条件测定丹参素钠含量,利用相对校正因子计算原儿茶醛、迷迭香酸、紫草酸和丹酚酸 B 的量。并通过建立的“一测多评”法与外标法测这 5 种酚酸类的含量比较分析,两种方法测得的丹酚酸类含量无显著差异,相对偏差<5%,说明建立的方法准确度较好,可用于丹酚酸类的含量测定。

1.3 比色法

比色法多用于丹参及其制剂中丹参多酚酸的含量测定,具有快速、直观的特点。黄喜茹等^[28]利用比色法和分光光度法测定丹参及其制剂中水

溶性总酚酸的量,将样品加入到 1 mol/L 氢氧化钠溶液与 1%亚硝酸钠溶液和 20%硝酸铝溶液的显色剂中使其发生显色反应,波长 506 nm 处测定其吸光度。以原儿茶醛为指标建立标准曲线测定丹参多酚酸的含量,以吸光度 A 为横坐标,质量浓度 C 为纵坐标,线性回归方程为 $A=0.027\ 77C+0.012\ 79$ ($r=0.999\ 6$),原儿茶醛在 3.336~14.46 μg/mL 范围内线性关系良好;平均加样回收率为 110.8%,RSD 为 0.96%;稳定性、重现性均较好,并且操作简便,因此,该法可以用于测定样品中的丹参酚酸类成分的含量。

陈焕娜等^[29]以高效液相色谱(HPLC)法测定丹酚酸 B、丹参素、原儿茶醛及丹参总酚酸的紫外特征图谱为指标对三氯化铁-铁氰化钾显色法、亚硝酸钠-硝酸铝配位显色法以及紫外分光光度法进行分析比较研究,发现亚硝酸钠-硝酸铝配位显色法的特征吸收峰明显,专属性较强。方法建立确定了紫外检测条件为紫外波长 500 nm,10%亚硝酸钠、10%硝酸铝和 2 mol/L 氢氧化钠用量分别为 0.5、1.0、6.0 mL,该法简便、准确度好。

1.4 近红外光谱法

蒋受军等^[30]利用近红外漫反射光谱(NIRS)建立了快速测定注射用丹参(冻干)中的总酚酸含量的方法。选用 50 批由不同产地丹参药材为原料的注射用丹参(冻干)样品作为校正样品集,HPLC 法测定其丹参素、原儿茶醛的量,比色法测定总酚酸的量。NIR 光谱扫描波长 4 000~10 000 cm⁻¹;扫描次数 32 次;分辨率 4 cm⁻¹。运用偏最小二乘法建立 NIR 光谱与 HPLC 法、比色法分析值之间的多元校正模型,并通过独立性验证集样本对该模型进行预测验证,预测相对偏差分别为丹参素 2.7%、原儿茶醛 7.8%、总酚酸 6.4%。该法操作简便,不损失样品,分析速度快。

2 制备工艺

丹参多酚酸的制备工艺分为提取和纯化工艺,两个方面。

2.1 提取工艺

丹参作为一种传统中药在很多方剂里应用,丹参类制剂具有保护心肌、抗动脉粥样硬化等疗效被广为熟知和使用。目前丹酚酸类成分的提取方法较

多,常用的提取工艺主要有加热回流法、温浸法、煎煮法、酶法、微波辅助萃取法(MAE)、动态阶段连续逆流提取法等。

2.1.1 动态阶段连续逆流提取 韩丽等^[31]采用动态阶段连续逆流提取法提取丹酚酸类成分,首先将丹参药材粉碎,取粒径为1~8 mm的丹参颗粒水浸润至透心后装入提取罐中,对提取温度、提取时间、溶媒用量进行考察,确定最佳提取工艺为2倍量水浸润丹参颗粒至透心,将其装入5支提取罐中,4倍量溶媒连续逆流提取1.5 h。该法与静态温浸提取法、煎煮提取法及单罐逆流提取法相比,提取效率更高、提取时间较短、固形物含量较低,因此认为动态阶段连续逆流提取法对丹参酚酸类成分有较好的提取效果。

2.1.2 加热回流提取 孙晓春等^[32]采用水溶液加热回流提取法对丹参饮片进行提取,利用PB-CCD(Plackett-Burman-central composite design)实验设计对丹参水提工艺进行优化,提取的目标成分为丹酚酸B、丹参素钠、隐丹参酮及丹参酮II A,实验确定的最佳提取条件为丹参饮片浸泡时间0.5 h,提取3次,每次提取时间为1 h,提取温度100 ℃,料液比为1:6,该工艺条件下的丹酚酸B转移率为80.73%。李绍林等^[33]对丹参的醇提工艺进行优化研究,以丹参酮II A和丹酚酸B含量为考察指标,根据单因素实验和正交实验结果,优选得到的最佳提取工艺为6倍丹参药材量的65%乙醇提取丹参饮片3次,每次30 min。贾永艳等^[34]为避免水提取液杂质过多、易霉变等因素,采用乙醇溶液加热回流提取丹参药材,以丹酚酸B转移率及总酚酸量为考察指标,采用均匀设计试验法优化乙醇提取工艺,最终确定的最佳提取工艺条件为30%乙醇提取丹参药材,提取3次,每次提取时间为0.5 h,料液比为1:11,丹酚酸B转移率为82.88%。

2.1.3 酶法提取 中药的酶法提取是通过添加具有特定催化作用的酶,从而提高提取效率,纤维素酶为目前应用最广泛的一种酶。酶法提取中药材的操作较简单,称取一定量的药材,加入适当pH值的水及适量的纤维素酶,在适当的温度下进行酶处理反应即得。为了提高提取效率,可以对药渣进一步水煎提取。

李兵等^[35, 36]比较研究水煎提与酶法两种方法提取丹酚酸类成分的差异,以丹酚酸B提取率为考察指标,结果发现酶法提取率显著较水煎提的高。并且通过正交实验确定了酶法最佳提取工艺,在温度50 ℃、pH 4.5的条件下,向每克丹参药材中加入15 U纤维素酶,酶法提取6 h,并用纯化水煎提药渣50 min,丹酚酸B有较好的提取率。

2.1.4 温浸法提取 高雅凤等^[37]比较研究水煎法、温浸法和50%乙醇回流提取法3种提取方式对丹参药材中丹酚酸B的提取效果。以丹酚酸B的量为考查指标,结果表明,温浸法提取得到的丹参总酚酸提取物中丹酚酸B含量最高,并且出膏率最低。采用 $L_9(3^4)$ 正交试验对提取工艺优选,6倍药材量的纯化水,80 ℃温浸法提取2次,每次2.0 h时丹酚酸B提取率最高。这可能与该提取方法可以适当降低高温对丹酚酸类成分的影响有关。

2.1.5 渗漉法 刘少文^[38]比较研究了梯度渗漉法、热回流法以及一般渗漉法对丹参中主要成分丹酚酸B和丹参酮II A的提取效果,发现梯度渗漉法对丹酚酸B和丹参酮II A的提取率最高;并对渗漉溶剂考察,确定50%乙醇渗漉丹参药材粗粉时丹酚酸B提取率较高。郑琴等^[39]对丹参片、复方丹参片、复方丹参滴丸和冠心丹参片这几类丹参类制剂中丹参提取方法进行比较研究,发现丹酚酸B提取时应尽量避免长时间加热,以降低其降解率,渗漉法提取的丹酚酸B量最高。

2.2 纯化工艺

目前报道的丹参多酚酸纯化方法主要有大孔吸附树脂法、 $ZnCl_2$ 沉淀法、超滤法、水提醇沉法等,较常用的纯化方法是大孔吸附树脂法。

2.2.1 大孔树脂纯化法 由于丹参多酚酸中丹酚酸B的量最高,因此目前文献报道中对丹酚酸B大孔树脂纯化工艺的报道较多,而对丹参总酚酸大孔树脂纯化工艺的报道较少。周毅生等^[40]在对丹参纯化工艺的研究中,首先采用壳聚糖为絮凝剂对丹参30%乙醇提取浓缩液絮凝2 h,调节提取液pH值2~3后用醋酸乙酯萃取两次,萃取液减压浓缩并向其中加水适量,最后用D101大孔吸附树脂对其进行进一步纯化。并对D101型大孔吸附树脂纯化工艺优化研究,最终确定的最佳纯化工艺D101树脂药脂比

为1:2, 5 BV 50%乙醇洗脱, 该法制备的丹参多酚酸中丹酚酸 B 含量为 85.50%。该法制备的产品中丹酚酸 B 纯度较高, 但是用了醋酸乙酯萃取, 由于醋酸乙酯的闪点较低、易燃的特点, 故该法仅适于实验室小规模操作。

崔瀚明等^[41]通过静态吸附实验筛选 HPD100、HPD450、HPD600、S-8、D4020、H103、AB-8 等 13 种类型的大孔吸附树脂, 筛选出 HPD450 大孔吸附树脂对丹酚酸 B 的分离纯化效果较好, 得到的纯化物中丹酚酸 B 量达到 65%。张翠英等^[42]采用 HP300 大孔吸附树脂纯化丹酚酸 B 最终得到产品中丹酚酸 B 的量高于 68%。

房信胜等^[43]以丹参总酚酸含量为指标, 通过静态吸附实验筛选 3 种树脂 ADS17、ADS21、ADF8, 发现 ADF8 树脂为丹参多酚酸最佳纯化树脂, 对树脂洗脱溶剂考察优化, 确定最佳洗脱条件为依次用 2.5 BV 水和 4 BV 30%乙醇洗脱 ADF8 树脂柱, 该纯化工艺制得的丹参总酚酸平均质量分数为 53.8%, 收率为 1.9%。

2.2.2 ZnCl₂ 沉淀法 段文强等^[44]以丹酚酸 B 转移率为指标, 采用 ZnCl₂ 沉淀法即锌离子络合沉淀法纯化丹酚酸 B, 对纯化工艺中丹参温浸液 pH 值、碱液种类、ZnCl₂ 用量、盐酸物质的量浓度等参数考察, 确定最佳纯化工艺为 1%Na₂CO₃ 溶液调丹参温浸液 pH 值 6.0~6.5, 向其中加入 ZnCl₂ 固体量为药材量的 30%, 充分沉淀后离心, 弃去上清液, 沉淀用 2 mol/L 盐酸溶液超声溶解, 最后用等量的醋酸乙酯萃取 2 次, 减压低温干燥即得。该工艺制得干膏中丹酚酸 B 纯度达 80%, 收率 3.47%。

2.2.3 超滤法 超滤是一种膜分离技术, 可有效降低有效成分损失, 起到除杂、除热原等作用。刘君动等^[45]采用两种不同截流相对分子质量 (8 K、30 K) 的超滤膜分别超滤注射用丹参多酚酸制剂溶液, 通过分析比较超滤前后指纹图谱相似度达 0.995, 即超滤前后制剂中主要成分未发生变化。同时丹酚酸 B 超滤前含量 45.04%, 经 8 K 和 30 K 超滤膜超滤后分别为 45.17%、45.55%, 含量有一定提高; 丹参总酚酸的量, 超滤前 67.02%, 经 8 K 和 30 K 超滤膜超滤后分别为 65.65%、66.86%, 损失量很少, 并且超滤后制剂色泽变浅, 溶液澄明度较好。

2.2.4 分子印迹技术 那骥宇^[46]利用分子印迹技术纯化丹参多酚酸, 以丹参水溶性酚酸类成分为目标物质, 在分子水平进行材料微结构设计和修饰, 采用凝胶法制备出对丹参多酚酸具有高识别能力和吸附效率的新型材料 Sal-MIP, 并与 D101、CAD45 以及强极性的 D072 大孔吸附树脂和硅胶等广谱硅质吸附剂相比较, 发现 Sal-MIP 对丹参多酚酸具有更好的吸附和解吸附性能。

3 结语

丹参多酚酸是多种丹参制剂的重要原料, 其质量优劣与稳定性直接关系到制剂的临床疗效, 故对丹参多酚酸的提取和纯化工艺进一步深入研究以提高制剂质量, 保证药品临床疗效。对丹参多酚酸的分析方法及工艺研究进行总结归纳, 可为丹酚酸 B 工艺的研究提供必要的方法与背景, 也可为工业生产提供理论参考和技术支持。

通过对丹参多酚酸分析方法及其工艺相关文献查阅和总结, 了解到近年来关于丹参多酚酸含量测定以及提取纯化工艺的研究状况。发现目前发表的学术论文, 关于丹参多酚酸的药理作用以及分析方法研究较多, 对其制备工艺的研究相对较少。其制剂工艺的研究报道, 部分工艺中涉及到醋酸乙酯、氯仿等环境不友好的有机试剂, 不适于工业化生产, 制备得到的丹参多酚酸中丹酚酸 B 含量难以达到 80%。因此, 笔者认为可以以丹酚酸 B 含量为指标成分, 对丹参多酚酸的提取纯化工艺进行深入研究, 寻找一种无化学残留、能够更好地分离纯化丹酚酸类成分的生产工艺。

参考文献

- [1] Han J Y, Fan J Y, Horie Y, et al. Ameliorating effects of compounds derived from *Salvia miltiorrhiza* root extract on microcirculatory disturbance and target organ injury by ischemia and reperfusion [J]. *Pharmacol Ther*, 2008, 117(2): 280.
- [2] 陈昕琳, 顾仁樾, 章怡祎. 丹参多酚酸 B 对动脉粥样硬化大鼠炎症细胞因子的影响 [J]. *上海中医药大学学报*, 2011, 25(1): 63-67.
- [3] 张英峰, 王燕革, 马子川, 等. 丹参活性化学成分的研究 [J]. *化学世界*, 2009, 1(10): 638-640.
- [4] Han J Y, Fan J Y, Horie Y, et al. Ameliorating effects of compounds derived from *Salvia miltiorrhiza* root extract on microcirculatory disturbance and target organ injury by

- ischemia and reperfusion [J]. Pharmacol Ther, 2008, 117(2): 280-295.
- [5] 张敏, 冯志顺, 邓哲彤, 等. 丹酚酸 B 对转化生长因子 $\beta 1$ 诱导的人胚肺成纤维细胞生物学行为的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(10): 1401-1404.
- [6] 宋晓冬, 杨玥, 杨军厚, 等. 丹酚酸 B 抗前列腺肿瘤的作用 [J]. 滨州医学院学报, 2007, 30(1): 11-12.
- [7] Xu S X, Zhong A Q, Zhang J P, et al. Salvianolic acid B inhibits platelets mediated inflammatory response in vascular endothelial cells [J]. Thromb Res, 2014, 135(2015): 137-145.
- [8] Zhou Z T, Yang Y, Ge J. The preventive effect of salvianolic acid B on malignant transformation of DMBA-induced oral premalignant lesion in hamsters [J]. Carcinogenesis, 2006, 27(4): 826.
- [9] 陶善珺, 任尤楠, 赵梦秋, 等. 丹酚酸 B 对糖尿病血糖波动模型大鼠胰岛细胞的保护作用 [J]. 中草药, 2016, 47(17): 3058-3063.
- [10] 张胜华, 甄永苏, 栗俭. 丹酚酸 A 抑制核苷转运并增强化疗药物的抗肿瘤作用 [J]. 药学报, 2004, 39(7): 496-499.
- [11] 杨华, 程金建, 梁钢. 丹酚酸 C 诱导肝癌 HepG2 细胞有丝分裂阻滞及凋亡的研究 [J]. 中国药理学通报, 2010, 26(9): 1208-1211.
- [12] 李茜, 何华, 刘瑶, 等. 丹酚酸 A 对急性心肌缺血大鼠尿酸代谢的影响 [J]. 中国药科大学学报, 2014, 45(3): 335-340.
- [13] 张辉, 张杨, 杨蓉, 等. 丹参多酚酸盐对急性冠脉综合征患者炎症因子影响的相关研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(5): 598-601.
- [14] 杨帆. 复方丹参治疗消化性溃疡的临床观察 [J]. 临床医学, 2013, 33(8): 54-55.
- [15] Dobaczewski M, Bujak M, Li N, et al. Smad3 signaling critically regulates fibroblast phenotype and function in healing myocardial infarction [J]. Circ Res, 2010, 107(3): 418-428.
- [16] [16] 李自强, 刘志东, 顾慧, 等. 药物溶出/吸收仿生系统研究丹酚酸 B 缓释片释放规律 [J]. 药物评价研究, 2010, 33(5): 367-373.
- [17] 张玉霞. 注射用丹参多酚酸辅治脑梗塞疗效观察 [J]. 中医临床研究, 2014, 6(4): 91-92.
- [18] 陈欢, 任越, 贾万龙, 等. 丹参多酚酸对大鼠脑缺血再灌注后炎症因子的影响 [J]. 陕西中医, 2015, 36(12): 1690-1691.
- [19] 吕建军, 郭素贞, 赵伟娥, 等. 注射用丹参多酚酸治疗动脉硬化性脑梗塞 20 例 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2015, 13(9): 53-55.
- [20] 何前松, 况时祥, 王少峡, 等. 丹参多酚酸对脑缺血再灌注损伤糖尿病大鼠神经功能及微管相关蛋白 2 表达的影响 [J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2015, 24(10): 877-881.
- [21] 楼敏芳, 孙沐炎, 胡宁, 等. 注射用丹参多酚酸治疗缺血性脑中风疗效观察 [J]. 浙江临床医学, 2016, 18(11): 2042-2043.
- [22] 贺亚龙, 高焱, 郭晓贤. 丹参多酚酸治疗急性脑梗死的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(9): 1354-1359.
- [23] 周良斌, 胡昌盛. 腹腔内注射丹参多酚酸治疗慢性盆腔炎 44 例临床疗效观察 [J]. 内蒙古中医药, 2014, 14(13): 13-14.
- [24] 习诗良. 丹参多酚酸对佐剂型关节炎大鼠的治疗作用 [J]. 安徽医药, 2013, 17(7): 1101-1103.
- [25] 潘菊华, 王彦云, 张永超, 等. 丹参抗抑郁作用新探 [J]. 环球中医药, 2014, 7(6): 488-491.
- [26] 郑胜国, 郭俊. 分光光度法测定注射用丹参川穹嗪中丹参总酚酸的含量 [J]. 中药研究与信息, 2005, 7(11): 16-17.
- [27] 杨菲, 王智民, 张启伟, 等. “一测多评法”测定丹参酚酸类成分的含量 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(17): 2372-2379.
- [28] 黄喜茹, 高洁, 马骊, 等. 铁氰化钾-三氯化铁显色体系测定野生和栽培丹参及其制剂中水溶性酚酸总量 [J]. 化学试剂, 2007, 29(9): 532-534.
- [29] 陈焕娜, 刘洋, 赵晓霞, 等. 分光光度法测定丹参总酚含量方法的研究 [J]. 亚太传统医药, 2010, 6(8): 19-22.
- [30] 蒋受军, 刘丽娜, 朱斌, 等. 近红外光谱法测定注射用丹参(冻干)中丹参素、原儿茶醛及总酚含量的初步研究 [J]. 药物分析杂志, 2008, 28(7): 1094-1098.
- [31] 韩丽, 谢秀琼, 杨明, 等. 丹参动态阶段连续逆流提取工艺研究 [J]. 中成药, 2009, 31(05): 721-724.
- [32] 孙晓春, 刘妍如, 黄文静, 等. 基于 PB-CCD 设计的丹参提取工艺的研究及主要成分含量测定 [J]. 中南药学, 2015, 8(12): 1237-1241.
- [33] 李绍林, 张建军. 丹参提取工艺优选 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(12): 45-47.
- [34] 贾永艳, 田效志, 李九席, 等. 丹参的提取工艺研究 [J]. 安徽农业科学, 2012, 40(21): 10873-10875.
- [35] 李兵. 酶法提取丹酚酸 B 及丹参总酚酸 [D]. 天津: 天津大学, 2006.
- [36] 李兵, 喻春皓, 魏峰, 等. 复合式酶法提取丹酚酸 B [J]. 化学工业与工程, 2007, 24(2): 187-189.
- [37] 高雅凤, 任钰, 王化宇, 等. 温浸法提取丹参总酚酸成分的工艺研究 [J]. 食品工业, 2013, 34(12): 127-130.
- [38] 刘少文. 梯度渗漉法提取丹参有效成分的工艺 [J]. 中国医药指南, 2012, 10(10): 36-37.

- [39] 郑 琴, 胡鹏翼, 杨 明, 等. 丹参制剂中丹参不同提取方法的合理性评价 [J]. 中国药房, 2011, 22(35): 3293-3295.
- [40] 周毅生, 咸银库, 孟 江, 等. 丹参多酚酸纯化工艺研究 [J]. 中国药师, 2009, 6: 697-698.
- [41] 张秋燕, 张盈颖, 崔翰明. 丹参总酚酸类成分的提取纯化工艺和质量研究 [J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2013, 15(02): 299-304.
- [42] 张翠英, 章 洪, 王 阶. 大孔吸附树脂纯化丹酚酸 B 的工艺研究 [J]. 安徽农业科学, 2014, 42(23): 7752-7753.
- [43] 房信胜, 谭晓梅, 王建华. 大孔吸附树脂纯化丹参总酚酸的工艺研究 [J]. 中草药, 2006, 37(10): 1502-1504.
- [44] 段文强, 万 鹏, 代 龙. ZnCl_2 沉淀法纯化丹酚酸 B 的工艺优选 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(19): 12-14.
- [45] 刘君动, 叶正良, 李德坤, 等. 超滤法应用于注射用丹参多酚酸制剂工艺中的研究 [J]. 陕西中医, 2012, 11(02): 231-233.
- [46] 那骥宇. 基于分子印迹技术的丹参总酚酸吸附材料研究 [D]. 天津: 天津理工大学, 2012.