

## 注射用丹参多酚酸体外抗氧化研究

李莉<sup>1,2</sup>, 李晓凡<sup>2,3</sup>, 文旺<sup>2,4</sup>, 周垚垚<sup>1,2</sup>, 岳洪水<sup>1,2</sup>, 李德坤<sup>1,2\*</sup>, 鞠爱春<sup>1,2\*</sup>

1. 天津天士力之骄药业有限公司, 天津 300410
2. 天津市中药注射剂安全性评价企业重点实验室, 天津 300410
3. 天津医科大学药学院, 天津 300070
4. 中国药科大学中药学院, 江苏南京 211198

**摘要:**目的 建立注射用丹参多酚酸(SAFI)体外抗氧化活性测定方法,并对29批样品进行测定。方法 一定浓度的SAFI溶液与等体积的DPPH溶液混合均匀并放置一定时间后,采用紫外可见分光光度法,测定其吸光度(A)值相对于DPPH控制液(由DPPH溶液与等体积溶剂混合)的变化情况(DPPH自由基清除情况),考察波长为517 nm,并进行空白吸收考察、专属性考察、反应平衡时间的确定、DPPH线性考察、YQFM线性考察、精密度试验、重复性试验等方法学验证,以Vc作为阳性对照,以SAFI清除DPPH自由基的半抑制浓度(IC<sub>50</sub>)和相对抗氧化活性作为衡量其抗氧化活性指标。结果 方法学验证结果表明,建立的体外抗氧化研究方法符合要求;29批样品IC<sub>50</sub>均值为25.26 μg/mL,相对于Vc抗氧化活性为61.8%。结论 SAFI具有较强的抗氧化活性,所建方法适用于SAFI体外抗氧化活性测定,为多维度评价中药注射剂质量提出新思路。

**关键词:**注射用丹参多酚酸(SAFI);抗氧化活性;半抑制浓度(IC<sub>50</sub>);相对抗氧化活性(RAA);中药注射剂

**中图分类号:** R965 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2020)08-1535-06

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.08.011

## Study on antioxidant activity of Salvianolic Acids for Injection *in vitro*

LI Li<sup>1,2</sup>, LI Xiaofan<sup>2,3</sup>, WEN Wang<sup>2,4</sup>, ZHOU Yaoyao<sup>1,2</sup>, YUE Hongshui<sup>1,2</sup>, LI Dekun<sup>1,2</sup>, JU Aichun<sup>1,2</sup>

1. Tianjin Tasly Pride Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300410, China
2. Tianjin Key Laboratory of Safety Evaluation Enterprise of TCM Injections, Tianjin 300410, China
3. Tianjin Medical University, Pharmacy, Tianjin 300070, China
4. School of Traditional Chinese Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

**Abstract: Objective** To establish a method for the determination of antioxidant activity of Salvianolic Acids for Injection(SAFI) *in vitro*, and determine the antioxidant activity *in vitro* of 29 batches of samples. **Methods** After a certain concentration of SAFI solution and equal volume of DPPH solution were evenly mixed and placed for a certain time, the change of absorption value relative to DPPH control solution (mixed by DPPH solution and equal volume solvent) (DPPH free radical scavenging) was determined by UV-VIS spectrophotometry. The wavelength was 517 nm, meanwhile, the blank absorption, specificity, reaction equilibrium time, DPPH linearity, YQFM linearity, precision test, repeatability test and durability test were used to verify the methodology; UV-VIS spectrophotometry was used to measure the antioxidant activity of SAFI. The measurement was the IC<sub>50</sub> and relative antioxidant activity, which cleared DPPH free radicals by Salvianolic Acids for Injection. **Results** The results of methodology validation showed that the established *in vitro* antioxidant research method met the requirements; The mean IC<sub>50</sub> of 29 samples was 25.26 μg/mL and the mean relative antioxidant activity was 61.8%. **Conclusion** SAFI had strong antioxidant capacity. The method was applicable to the determination of antioxidant activity of SAFI *in vitro*. To put forward new ideas for multi-dimensional evaluation the quality of traditional Chinese medicine injection.

收稿日期: 2019-08-26

基金项目: 天津市科技重大专项与工程(18ZXXYSY00120)

第一作者: 李莉(1975—),女,正高级工程师,研究方向为药物制剂工艺研究和质量控制。Tel: (022)84498152 E-mail: lili4@tasly.com

\*通信作者: 李德坤,男,高级工程师,研究方向为中药注射剂工艺研究、质量标准研究、安全性及药物警戒研究。Tel: (022) 26736712 E-mail: lidkun@tasly.com

鞠爱春(1973—),男,正高级工程师,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

**Key words:** Salvianolic Acids for Injection (SAFI); antioxidant activity; half maximal inhibitory concentration ( $IC_{50}$ ); Relative antioxidant activity (RAA); traditional Chinese medicine injection

氧化应激反应是体内高活性分子(如活性氧自由基和活性氮自由基)产生过多,超出机体对氧化物的清除能力,机体氧化系统和抗氧化系统失衡而导致组织损伤的过程<sup>[1]</sup>。据赵宝路等<sup>[2]</sup>报道,氧化应激产生的活性氧和NO自由基在诱导细胞的凋亡和导致神经退行性疾病阿尔茨海默症(AD)、帕金森症(PD)和卒中方面发挥了重要作用。有效的抗氧化治疗对防治脑血管疾病具有广泛的应用前景。

注射用丹参多酚酸(SAFI)是以丹参的水溶性有效部位丹参多酚酸为活性成分,以甘露醇为骨架材料制备而成的冻干粉针,具有活血通络功效,临床上用于卒中病中经络(轻中度脑梗死)恢复期瘀血阻络证的治疗。本研究通过测定一定浓度的注射用丹参多酚酸溶液对DPPH自由基的清除能力,研究其体外抗氧化活性,以期SAFI对该类疾病的防治作用提供科学依据,为多维度评价中药注射剂质量提出新思路。

## 1 材料

### 1.1 仪器

Bio Tek Epoch全波长酶标仪(数字本草中药检测有限公司,资产编号TJ-01-902);电子分析天平(美国Mettler Toledo公司,型号XS205 Dual Range);超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司,型号KQ3200E型);超纯水仪(Millipore公司,型号Milli-Q Advantage A10);Research plus手动移液器(艾本德(上海)国际贸易有限公司,规格20~100  $\mu$ L、0~200  $\mu$ L、100~1 000  $\mu$ L、0.5~5 mL和1~10 mL等);96孔微孔板(Corning公司,型号3599,批号01219601);量瓶(德国BLAU BRAND,规格5、10、25、50和100 mL等);漩涡混合器(美国Scientific Industries公司,型号Vortex-Genie2)。

### 1.2 试剂、试药和耗材

抗坏血酸Vc(Sigma公司,批号LRAB9938);2,2-二苯基-1-(2,4,6-三硝基苯基)肼基(DPPH)(Sigma公司,批号STBH2022);色谱乙醇(Merk KGaA,批号K49418127735);注射用丹参多酚酸(天津天士力之骄药业有限公司,规格:每瓶装0.13 g,含丹参多酚酸100 mg;共计29批,批号20170603、20170701、20170702、20170901、20171001、20171002、20171003、20171005、20171007、20171008、20180701、20180702、

20180703、20180901、20180903、20180905、20181001、20181003、20181005、20181006、20190101、20190102、20190103、20190301、20190302、20190401、20190402、20190403、20190404);SAFI随行对照(天津天士力之骄药业有限公司,为多批次SAFI混合样品)。

## 2 方法

### 2.1 溶剂的选择

一般选择甲醇或乙醇作为DPPH的溶剂,综合考虑SAFI中主要组成(丹参多酚酸)的制备工艺、甲醇的毒性和设备检测原理,选择以色谱乙醇作为其稀释溶剂。

### 2.2 不同空白吸收考察

分别精密吸取3种空白溶液(超纯水、色谱乙醇、色谱乙醇和超纯水等体积混合溶液)各200  $\mu$ L,加入96孔微孔板中,测定其517 nm处吸光度( $A$ )值分别为0.088、0.082和0.085,3种溶剂的 $A$ 值接近,且该值与96孔微孔板不加入任何溶剂的 $A$ 值接近。结果表明,3种空白溶剂对517 nm处DPPH吸收干扰相对较小。

### 2.3 专属性考察(干扰试验)

**2.3.1 试验溶液的紫外可见光扫描** 分别配制如下溶液:(1)精密称取DPPH标准物质适量,加色谱乙醇配制成质量浓度为0.060 5 mg/mL的溶液;(2)精密称取V<sub>c</sub>标准物质适量,加超纯水配制成质量浓度为0.206 mg/mL的溶液;(3)精密称取SAFI适量,加超纯水配制成质量浓度为0.052 2、0.104 4、0.208 8、0.522 mg/mL的溶液;(4)精密吸取超纯水和色谱乙醇各500  $\mu$ L,混合均匀,作为空白溶液。

精密吸取上述溶液各200  $\mu$ L,加入96微孔板中,在200~900 nm波长对其进行扫描。如图1所示,空白溶剂、SAFI溶液和V<sub>c</sub>溶液在517 nm处附近均无较强吸收,DPPH溶液在517 nm处附近有强吸收,4个浓度的SAFI溶液在517 nm处均无明显吸收。

**2.3.2 特定波长下溶液的吸收考察** 分别测定“2.3.1”项下7种溶液在517 nm处的 $A$ 值。由表1数据可知,空白有吸收(该吸收源于96孔板);SAFI溶液(0.052 2~0.522 0 mg/mL)和V<sub>c</sub>溶液(0.206 mg/mL)在517 nm处的 $A$ 值与空白溶液接近且无明显吸收峰,SAFI溶液和V<sub>c</sub>溶液对测定结果的干扰可以忽略。

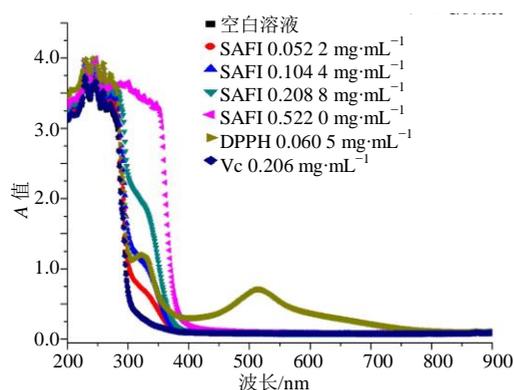


图1 空白溶剂、不同浓度SAFI溶液、V<sub>c</sub>和DPPH溶液扫描  
Fig. 1 Scanning chart for solutions of blank, SAFI with different concentration, V<sub>c</sub> and DPPH

表1 专属性试验检测结果

Table 1 Specific test results

名称	质量浓度(mg·mL <sup>-1</sup> )	A值
空白	—	0.087
SAFI	0.052 2	0.082
	0.104 4	0.081
	0.208 8	0.085
	0.522 0	0.094
	DPPH溶液	0.060 5
V <sub>c</sub> 溶液	0.206 0	0.084

## 2.4 反应平衡时间的确定

不同抗氧化剂与DPPH自由基的反应动力学不同,反应达到平衡所需的时间也有所不同。因此有必要考察V<sub>c</sub>和SAFI与DPPH反应平衡时间,分别于0~35 min进行考察。

分别配制如下溶液:(1)精密吸取超纯水和色谱乙醇各500 μL,混合均匀,作为空白溶液;(2)精密称取DPPH标准物质适量,加色谱乙醇配制质量浓度为0.116 2 mg/mL的溶液,混合均匀;(3)精密

称取SAFI适量,加超纯水适量,分别配制成质量浓度为40.02、36.02、32.02、28.02、24.01、20.01、16.01、12.01和8.00 μg/mL的溶液,混合均匀;(4)精密称取V<sub>c</sub>标准物质适量,加超纯水适量,分别配制成质量浓度为25.35、22.82、20.28、17.75、15.21、12.68、10.14、7.61、5.07 μg/mL的溶液,混合均匀。

精密吸取上述SAFI溶液和V<sub>c</sub>溶液各500 μL,分别加入DPPH溶液500 μL,混合均匀。以超纯水500 μL和500 μL的色谱乙醇混合溶液作为空白溶液,以DPPH溶液500 μL和500 μL的超纯水混合溶液作为控制溶液。精密吸取上述各反应溶液200 μL,加入至96孔微孔板底部,分别于0~35 min测定其517 nm处的A值。

如图2所示,V<sub>c</sub>溶液反应迅速达到平衡,且其在0~35 min的时间内稳定性良好;SAFI和DPPH溶液的反应与V<sub>c</sub>和DPPH溶液反应不同,SAFI和DPPH溶液反应过程较为缓慢,反应溶液的A值随反应时间的延长而逐渐降低。根据SAFI溶液和DPPH溶液在0~35 min内A值变化情况,综合考虑样品处理时间,确定后续试验反应时间控制在10~20 min的范围内。

## 2.5 DPPH溶液线性考察

精密称取DPPH标准物质适量,加色谱乙醇配制质量浓度为69.72、61.97、54.23、46.48、38.73、30.99、23.24、15.49和7.75 μg/mL溶液,混合均匀。精密吸取上述溶液各200 μL,加入至96孔微孔板中,以色谱乙醇作为空白溶液,测定其517 nm处的A值。通过将浓度-A值进行趋势拟合可知:DPPH溶液质量浓度在7.75~69.72 μg/mL线性良好,其线性方程为 $y = 0.0118x + 0.0023$ ,  $R^2 = 0.9989$ 。

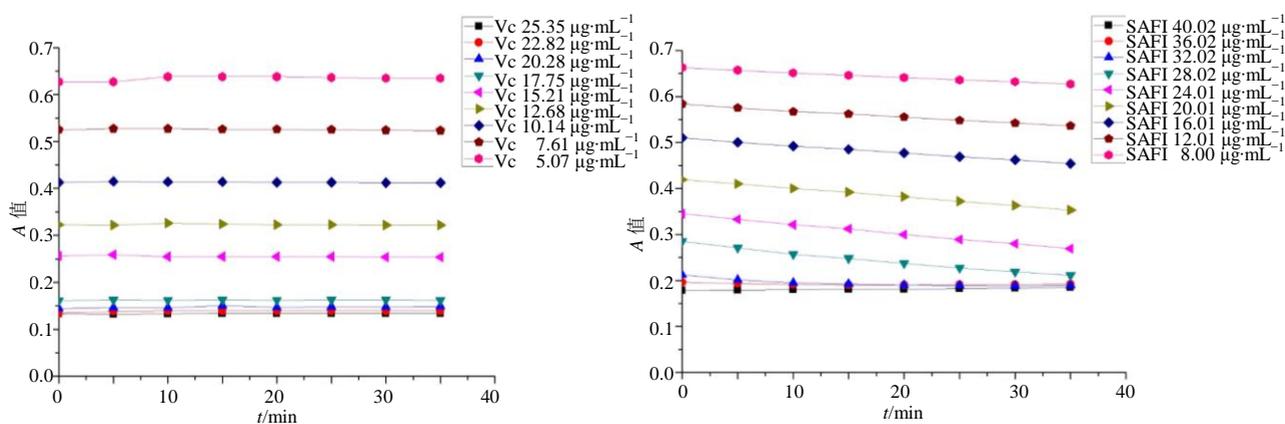


图2 V<sub>c</sub>、SAFI溶液反应时间-A值变化

Fig. 2 Reaction time-A value of V<sub>c</sub> solutions with different concentration

## 2.6 SAFI溶液清除DPPH自由基线性考察

精密称取SAFI(随行对照)适量,加超纯水适量,分别配制成质量浓度为32.02、28.02、24.01、20.01、16.01、12.01和8.00  $\mu\text{g/mL}$ 的SAFI线性溶液,混合均匀。精密称取DPPH标准物质适量,加色谱乙醇配制成质量浓度为0.116 2 mg/mL的溶液,混合均匀。

精密吸取上述SAFI溶液各500  $\mu\text{L}$ ,分别加入DPPH溶液500  $\mu\text{L}$ ,混合均匀,作为反应液。以超纯水500  $\mu\text{L}$ 和500  $\mu\text{L}$ 的色谱乙醇混合溶液作为空白溶液,以DPPH溶液500  $\mu\text{L}$ 和500  $\mu\text{L}$ 的超纯水混合溶液作为控制液。精密吸取上述各反应液、空白溶液和控制液各200  $\mu\text{L}$ ,加入至96孔微孔板底部,分别测定其517 nm处的 $A$ 值。通过将SAFI随行对照线性溶液的浓度- $A$ 值变化量( $\Delta A = A_{\text{控制液}} - A_{\text{反应液}}$ )进行趋势拟合可知:SAFI随行对照线性溶液质量浓度在8.00~32.02  $\mu\text{g/mL}$ 范围内线性良好,其线性方程为 $y = 0.0189x - 0.045$ ,  $R^2 = 0.9976$ 。

## 2.7 Vc溶液清除DPPH自由基线性考察

精密称取Vc标准物质适量,加超纯水适量,分别配制成质量浓度为17.75、15.21、12.68、10.14、7.61、5.07  $\mu\text{g/mL}$ 的溶液,混合均匀。精密称取DPPH标准物质适量,加色谱乙醇配制成质量浓度为0.116 2 mg/mL的溶液,混合均匀。

精密吸取上述Vc溶液各500  $\mu\text{L}$ ,分别加入DPPH溶液500  $\mu\text{L}$ ,混合均匀。以超纯水500  $\mu\text{L}$ 和500  $\mu\text{L}$ 的色谱乙醇混合溶液作为空白溶液,以DPPH溶液500  $\mu\text{L}$ 和500  $\mu\text{L}$ 的超纯水混合溶液作为控制溶液。精密吸取上述各反应溶液200  $\mu\text{L}$ ,加入至96孔微孔板底部,分别测定其517 nm处的 $A$ 值。通过将质量浓度- $A$ 值进行趋势拟合可知:Vc溶液质量浓度在5.07~17.75  $\mu\text{g/mL}$ 范围内线性良好,其线性方程为 $y = 0.0364x - 0.0351$ ,  $R^2 = 0.9944$ 。

## 2.8 精密度试验

精密称取DPPH适量,加色谱乙醇制成质量浓度为0.140 2 mg/mL的溶液,混合均匀。精密称取SAFI适量,加超纯水适量,分别配制成质量浓度为26.05、20.84、15.63、10.42和5.21  $\mu\text{g/mL}$ 的溶液,混合均匀,既得。精密吸取上述SAFI溶液各500  $\mu\text{L}$ ,分别加入DPPH溶液500  $\mu\text{L}$ ,混合均匀。以超纯水500  $\mu\text{L}$ 和500  $\mu\text{L}$ 的色谱乙醇混合溶液作为空白溶液,以DPPH溶液500  $\mu\text{L}$ 和500  $\mu\text{L}$ 的超纯水混合溶液作为控制溶液。精密吸取上述各反应溶液200  $\mu\text{L}$ ,加入至96孔微孔板底部,分别测定其517 nm处的 $A$

值(重复测定6次)。超纯水、水-乙醇、乙醇、DPPH溶液和5个质量浓度的SAFI溶液的RSD分别为0.0%、0.0%、0.5%、0.1%、1.3%、0.9%、0.4%、0.4%、0.1%,精密度试验结果符合规定( $RSD \leq 2\%$ )。

## 2.9 重复性试验

精密称取DPPH适量,加色谱乙醇制成质量浓度为0.140 2 mg/mL的溶液,混合均匀。精密称取SAFI适量,加超纯水适量,分别配制成质量浓度为26.05、20.84、15.63、10.42和5.21  $\mu\text{g/mL}$ 的溶液,混合均匀,既得。精密吸取上述质量浓度的SAFI溶液各500  $\mu\text{L}$ ,分别加入质量浓度为0.140 2 mg/mL的DPPH溶液500  $\mu\text{L}$ ,混合均匀。平行操作6组。以超纯水500  $\mu\text{L}$ 和500  $\mu\text{L}$ 的色谱乙醇混合溶液作为空白溶液,以DPPH溶液500  $\mu\text{L}$ 和500  $\mu\text{L}$ 的超纯水混合溶液作为控制溶液。精密吸取上述各反应溶液200  $\mu\text{L}$ ,加入至96孔微孔板底部,分别测定其517 nm处的 $A$ 值。分别计算每组的半数抑制浓度( $IC_{50}$ ),并对其进行对比分析。由表2可知,6组样品的 $IC_{50}$ 为均值为7.83 mg/mL,其RSD为1.2%,重复性符合规定( $RSD \leq 2.0\%$ )。

表2 重复性试验结果  
Table 2 Repeatability test results

组号	方程	$IC_{50}/(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$
1	$y = 0.0199x + 0.0584, R^2 = 0.9997$	22.19
2	$y = 0.0204x + 0.033, R^2 = 0.9966$	22.89
3	$y = 0.02x + 0.0527, R^2 = 0.9971$	22.37
4	$y = 0.0208x + 0.0265, R^2 = 0.9950$	22.76
5	$y = 0.0213x + 0.0211, R^2 = 0.9996$	22.48
6	$y = 0.0208x + 0.0276, R^2 = 0.9977$	22.71
SD	—	0.2664
均值	—	22.57
RSD	—	1.2%

## 2.10 稳定性试验

精密称取DPPH适量,加色谱乙醇制成质量浓度为69.72、61.97、54.23、46.48、38.73、30.99、23.24、15.49和7.75  $\mu\text{g/mL}$ 的溶液,混合均匀,既得。精密吸取上述各反应溶液200  $\mu\text{L}$ ,加入至96孔微孔板底部,分别于0~35 min测定其517 nm处的 $A$ 值。如图3所示,质量浓度为7.75~69.72  $\mu\text{g/mL}$  DPPH溶液在0~35 min  $A$ 值无明显变化,稳定性良好( $RSD \leq 2.0\%$ )。

## 2.11 样品检测

试验选取了2017—2019年29批的SAFI,依

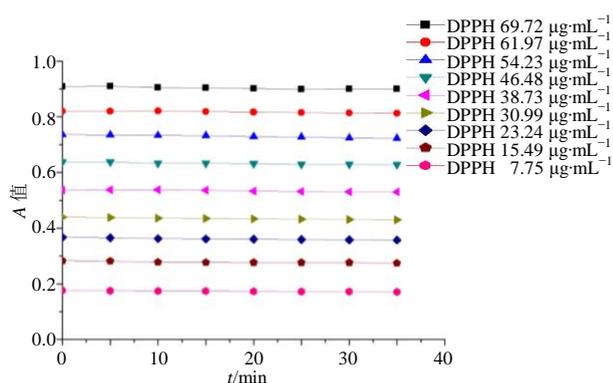


图3 不同浓度DPPH溶液时间-A值图

Fig. 3 Time-A chart of DPPH solutions with different concentration

据“2.6”项下方法,配制相应浓度的SAFI反应液和DPPH控制液,分别测定其517 nm处的A值,依据拟合所得到的线性方程,计算SAFI的 $IC_{50}$ 。依据“2.7”项下方法,配制相应浓度的 $V_c$ 反应液和DPPH控制液,分别测定其517 nm处的A值,依据拟合所得到的线性方程,计算 $V_c$ 的 $IC_{50}$ ,计算SAFI的相对抗氧化活性( $RAA = IC_{50V_c} / IC_{50SAFI}$ ),结果见图4。SAFI  $IC_{50}$ 均值为25.26  $\mu\text{g}/\text{mL}$ (范围21.09~27.79  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ), RAA均值为61.8%(范围45.7%~73.5%)。

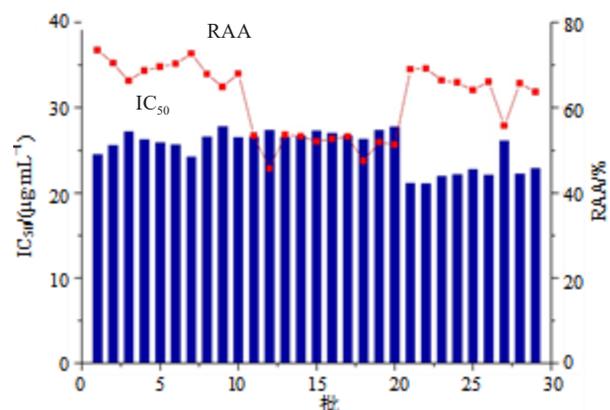


图4 SAFI  $IC_{50}$  - RAA

Fig. 4  $IC_{50}$  - RAA Chart of SAFI

### 3 讨论

DPPH·是一种稳定的、以氮为中心的质子自由基,空间位阻可能会决定反应的倾向,小分子化合物更易接近自由基而拥有相对较高的抗氧化活性,而大分子化合物由于受空间位阻的影响不易接近自由基而影响测定结果,由于空间位阻决定反应的倾向,小分子化合物由于更易接近自由基而拥有相对较高的抗氧化活性<sup>[3-4]</sup>。SAFI中主要成分为丹酚酸B、丹酚酸D、紫草酸、迷迭香酸等<sup>[5]</sup>,这些成分分

子量相对较小,满足该方法对待测物空间构型的要求。

当药物在体内的某些部位达到最小有效浓度,才能发挥其治疗作用。SAFI完全吸收入血浓度最大值约为27~31  $\mu\text{g}/\text{mL}$ (按照体质量60 kg,血液含量4 200~4 800 mL计算),该质量浓度恰好在体外抗氧化试验研究所确定的浓度线性范围内(8.00~32.02  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ),从而减小了被测物体内浓度较体外抗氧化浓度过低导致体外抗氧化活性测定无实际意义的风险。

本研究采用快速、经济、高效、操作简单、适合大样本量检测的DPPH自由基清除法对SAFI以及阳性对照的抗氧化活性进行测定。通过对SAFI溶液质量浓度和A值变化量的趋势拟合可知,在一定的浓度范围内二者线性相关。鉴于DPPH自由基清除率随清除剂溶液浓度的增加而增加(DPPH自由基过量条件下),为适应大样本量的自由基清除能力(抗氧化活性)的评价,引入 $IC_{50}$ 值和RAA作为评价指标。结果表明,29批SAFI  $IC_{50}$ 均值为25.26  $\mu\text{g}/\text{mL}$ (范围21.09~27.79  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )。相对 $V_c$ 的RAA均值为61.8%(范围45.7%~73.5%)。SAFI能够清除DDPH自由基,其体外抗氧化活性较强。

据马卫琴等<sup>[6-8]</sup>研究报道,卒中病急性期无论中经络、中脏腑发病过程都与氧自由基增高、抗氧化酶含量减少和NO自由基增高有关;据林松波<sup>[9]</sup>等研究报道,卒中恢复期与氧自由基脂质过氧化有关;据詹佳红等报道<sup>[10-11]</sup>,氧化应激损伤是缺血性脑卒中的核心机制之一,脑缺血再灌注时,内源性抗氧化剂减少,而活性氧和自由基(包括羟基自由基、超氧自由基和过氧亚硝基)大量产生,自由基的产生和清除之间的平衡破坏,进一步导致炎症反应、细胞凋亡和组织损伤;据莫颖敏等<sup>[12-19]</sup>报道,脑梗死患者体内存在明显的氧化损伤并且抗氧化活性水平显著下降,氧化损伤参与了脑梗死的病理生理过程。SAFI中主要成分如丹酚酸B、丹酚酸D、丹参素、紫草酸、迷迭香酸、原儿茶醛等<sup>[20]</sup>,均有较好的抗氧化活性<sup>[21-35]</sup>,这与本研究所示结果相一致。

本研究从生物化学维度对中药注射剂的质量进行评价,为中药注射剂质量评价提供新方法;通过对多批次检测结果和文献分析,从分析化学和分子生物学维度对药物作用机理加以说明;通过多批次 $IC_{50}$ -RAA趋势可知,该方法或可从整体上反应SAFI的量-效关系,为多维度评价中药质量提供新思路。

## 参考文献

- [1] 陆瑶, 刘国华, 袁洪. 抗氧化剂治疗心血管疾病的临床研究进展 [J]. 中国药房, 2013, 24(20): 1910-1912.
- [2] 赵保路. 自由基、天然抗氧化剂与神经退行性疾病 [J]. 生物物理学报, 2010, 26(4): 263-274.
- [3] 韩飞, 周孟良, 钱健亚, 等. 抗氧化剂抗氧化活性测定方法及其评价 [J]. 粮油食品科技, 2009, 17(6): 54-57.
- [4] 张雪, 苗婷婷, 陆炯, 等. 天然产物抗氧化活性评价方法研究进展 [J]. 广州化工, 2017, 45(19): 7-10.
- [5] 徐静瑶, 刘小琳, 佟玲, 等. 高效液相色谱法测定注射用丹参多酚酸中6种水溶性成分的含量 [J]. 中国新药杂志, 2015, 24(14): 1599-1603.
- [6] 马卫琴, 王佩珍. 中风病中医辨证分型与抗氧化酶关系探讨 [J]. 中国中医基础医学杂志, 1999, 5(10): 39-41.
- [7] 刘华, 周君富. 不同证型中风患者尿过氧化脂质研究 [J]. 河北中西医结合杂志, 1999(6): 869-870.
- [8] 马卫琴, 王佩珍. 中风病中医辨证分型与一氧化氮关系探讨 [J]. 浙江中西医结合杂志, 1999, 9(3): 145-146.
- [9] 林松波, 陈健. 中风恢复期中医辨证分型与氧自由基脂质过氧化代谢及微量元素的关系 [J]. 中医学报, 2000, 28(2): 53-55.
- [10] 詹佳虹, 简文轩, 万江帆, 等. 天然化合物治疗缺血性脑卒中抗氧化作用机制的研究进展 [J]. 神经药理学报, 2017(6): 60-64.
- [11] 戴玥, 郑佳, 郑黎强. 抗氧化物质和自由基产物与脑卒中关系的研究进展 [J]. 实用医学杂志, 2019, 35(3): 489-491.
- [12] 莫颖敏, 韩敏. 急性脑梗死患者氧化损伤及抗氧化活性水平的研究 [J]. 北京医学, 2003, 25(3): 182-184.
- [13] 单侗, 周君富, 王佩珍. 老年脑梗死患者部分氧化和抗氧化指标检测及其临床意义 [J]. 浙江医学, 2002(8): 10-12.
- [14] 姜晓峰, 王雅杰, 温洁. 脑梗死患者的血脂与抗氧化能力的变化 [J]. 中华检验医学杂志, 2001, 24(1): 45-46.
- [15] 陈泽峰, 王洪新, 董银华. 抗氧化治疗对急性期脑梗死血清炎症因子的影响 [J]. 临床荟萃, 2010, 25(4): 320-322.
- [16] 范勤毅, 干静, 王晓蓉, 等. 抗氧化药物添加治疗急性脑梗死合并2型糖尿病的疗效观察 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2018, 35(2): 131-135.
- [17] 李绍发, 梁柯. 抗氧化、抗血小板和降脂三联疗法治疗脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块的疗效观察 [J]. 临床神经病学杂志, 2011, 24(2): 134-136.
- [18] 胡昔奇, 夏鹰. 活性氧与缺血性脑卒中 [J]. 中国临床神经外科杂志, 2014, 19(5): 316-318.
- [19] 王志成, 吕晓红. 缺血性脑卒中的氧化应激相关因子研究进展 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2013, 30(1): 87-89.
- [20] 苏小琴, 张磊, 李海燕, 等. 基于Q-marker的中药注射剂质量控制研究思路——以注射用丹参多酚酸为例 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4663-4672.
- [21] 杜冠华, 张均田. 丹参水溶性有效成分—丹酚酸研究进展 [J]. 基础医学与临床, 2000, 20(5): 10-14.
- [22] 杜冠华. 丹酚酸药理作用及作用机制 [D]. 北京: 中国协和医科大学, 1995.
- [23] 李定友, 徐理纳, 刘小光. 丹参水溶性成分抗氧化自由基和脂质过氧化作用 [J]. 中国药学: 英文版, 1995, 4(2): 107-112.
- [24] 刘耕陶, 张铁梅, 王保恩, 等. 丹参的7种酚类成分对生物膜过氧化损伤的保护作用 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 1992(1): 77.
- [25] 黄治森, 张均田. 丹参中三种水溶性成分的体外抗氧化作用 [J]. 药学报, 1992, 27(2): 96-99.
- [26] 马兰英, 陈伟. 中药抗氧化剂丹参的研究和应用前景 [J]. 中草药, 1999, 30(5): 391-393.
- [27] 黄双盛, 吴勇杰. 丹参的抗氧化与抗炎作用研究进展 [J]. 中国中医药信息杂志, 2002(1): 86-87.
- [28] 田影. 丹酚酸类化合物的分离及其抗氧化活性研究 [D]. 大连: 大连工业大学, 2008.
- [29] 刘梅, 夏鑫华, 张志敏, 等. 丹参素、原儿茶醛、咖啡酸和丹酚酸B体外抗氧化活性比较研究 [J]. 中药材, 2009, 32(2): 265-267.
- [30] 徐元超, 杨屹, 杜立波, 等. 丹参素自氧化与促氧化机理 [J]. 物理化学学报, 2010, 26(7): 1737-1741.
- [31] 柳艳. 丹酚酸抗氧化活性标识及对组织损伤保护作用 [D]. 南京: 南京医科大学, 2007.
- [32] 张翠英, 郭丽丽, 王阶. 原儿茶醛的药理研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(23): 338-342.
- [33] 张晓晓, 张硕, 黄晓燕, 等. 几种天然有机多酚酸体外抗脂质过氧化研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2014, 26(3): 398-402.
- [34] 安丽平, 于琨, 耿海波, 等. 丹酚酸B抗氧化应激损伤机制的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(22): 227-234.
- [35] 赵蕻. 丹参多酚酸对脑缺血的药理研究进展 [J]. 天津药学, 2018, 30(6): 53-57.