

丹参素和原儿茶醛对丹酚酸 B 降解规律的影响研究

黄世超, 潘坚扬, 瞿海斌*

浙江大学药物信息学研究所, 浙江 杭州 310058

摘要: **目的** 建立定量测定多种丹参酚酸的高效液相色谱 (HPLC) 分析方法, 考察丹参素和原儿茶醛对丹酚酸 B 降解规律的影响。**方法** 应用 HPLC 技术对丹酚酸 B 降解样品中的 4 种酚酸进行定量分析, 应用 LC-MS 技术剖析样品的化学物质基础, 对加入丹参素和原儿茶醛前后的丹酚酸 B 样品进行研究。**结果** 丹酚酸 B 降解产物主要有 9 种, 包括丹参素、原儿茶醛、丹酚酸 B 的多种异构体、紫草酸以及多种紫草酸异构体。加入相同质量浓度的丹参素和原儿茶醛, 原儿茶醛对丹酚酸 B 降解的保护作用更明显, 紫草酸异构体 I 和 II 的峰面积随着初始原儿茶醛质量浓度的增大而有所增加。**结论** 原儿茶醛对丹酚酸 B 降解的保护作用可能是依赖于其弱酸性, 紫草酸异构体 I 和 II 的峰面积受原儿茶醛初始质量浓度的影响可能与反应平衡改变有关。

关键词: 丹酚酸 B; 丹参素; 原儿茶醛; 稳定性; 回归分析

中图分类号: R284.1

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2016)18-3181-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.18.007

Study on effect of danshensu and protocatechuic aldehyde on degradation of salvianolic acid B

HUANG Shi-chao, PAN Jian-yang, QU Hai-bin

Pharmaceutical Informatics Institute, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China

Abstract: Objective To develop a method for the quantitative determination of several salvianolic acids by HPLC and investigate the influence of danshensu and protocatechuic aldehyde on the degradation process of salvianolic acid B (SaB). **Methods** HPLC method was applied to quantitative analysis on four components in the degradation sample of SaB. HPLC-MS method was applied to tentatively characterizing the structure of the degradation products. The effect of danshensu and protocatechuic aldehyde on the degradation of SaB were found out by the analysis of chromatogram and mass spectra of degradation samples. **Results** Nine degradation products were found in the degradation samples of SaB, including danshensu, protocatechuic aldehyde, isomers of SaB, lithospermic acid, and its isomers. Protocatechuic aldehyde had stronger protective effect on SaB compared to danshensu at the same mass concentration. Additionally, the peak area of lithospermic acid isomers I and II increased when the initial concentration of protocatechuic aldehyde was increased. **Conclusion** The mild acidity of protocatechuic aldehyde might account for its stronger protective effect on SaB, and the connection between protocatechuic aldehyde and lithospermic acid isomers I and II might relate to the change of reaction balance.

Key words: salvianolic acid B; danshensu; protocatechuic aldehyde; stability; regression analysis

丹酚酸 B 是丹参中量最高的成分, 有较强的抗氧化和清除氧自由基的活性, 同时对肾功能不全和肝损伤均有一定保护作用^[1-4]。丹酚酸 B 在水溶液中不稳定, 易降解^[4-15], 其稳定性研究主要有两方面: 考察不同条件对丹酚酸 B 降解速率的影响和丹酚酸 B 降解途径的研究。根据文献报道^[5-12], 丹酚酸 B 在弱酸性、低温、低离子强度以及添加抗氧化剂的

情况下较稳定。丹酚酸 B 的降解途径较为复杂^[13-18], 目前普遍认可的降解途径包括酯键水解、呋喃环开环和脱羧反应等。

郑辛甜^[19]发现相同条件下丹参提取液中的丹酚酸 B 比纯丹酚酸 B 溶液更为稳定, 从而推测丹参提取液中可能存在丹酚酸 B 的天然保护剂, 发现丹参素和原儿茶醛的加入对于丹酚酸 B 的稳定性有增强作用,

收稿日期: 2016-03-07

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81273992)

作者简介: 黄世超 (1990—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药质量控制。Tel: (0571)87276120 E-mail: tracyhsc@foxmail.com

*通信作者 瞿海斌, 男, 教授, 研究方向为中药质量控制。Tel: (0571)88208428 E-mail: quhb@zju.edu.cn

但此种保护作用的产生原因以及丹参素和原儿茶醛对丹酚酸 B 降解途径的影响仍然未知。

本实验建立可同时定量测定丹酚酸 B、丹参素、原儿茶醛和紫草酸等 4 种丹参酚酸的高效液相色谱分析方法, 并进行方法学验证, 应用 LC-MS 技术分析丹酚酸 B 的降解产物。此外对加入丹参素和原儿茶醛前后的丹酚酸 B 样品进行研究, 根据样品的色谱图和质谱图, 以及降解样品的 pH 值变化, 结合回归分析, 揭示丹参素和原儿茶醛对丹酚酸 B 保护作用的产生原因及其对丹酚酸 B 降解规律的影响。

1 仪器与试剂

Agilent 1100 高效液相色谱仪 (Agilent, Waldbronn, 德国), Agilent Eclipse plus C₁₈ 色谱柱 (100 mm×4.6 mm, 1.8 μm); Thermo Finnigan LCQ Deca XP^{plus} 多级离子阱质谱仪 (Thermo Finnigan, San Jose, CA, 美国); XS105 型分析天平 (Mettler Toledo); Seven Multi S40 型 pH 计, 配 expert pro 电极 (Mettler Toledo); ZCY-15B 数控超级恒温槽 (宁波天恒仪器厂); XMTE-8112 恒温槽 (上海精宏实验设备有限公司)。

丹酚酸 B (批号 12041203, 质量分数为 99.29%) 购于成都普瑞法科技开发有限公司, 丹参素钠 (批号 110316, 质量分数为 99.62%, 批号 120526, 质量分数为 99.20%)、原儿茶醛 (批号 101031, 质量分数为 99.25%, 批号 120330, 质量分数为 99.42%) 和紫草酸 (批号 130224, 质量分数为 99.56%) 均购于上海融禾医药科技发展有限公司。磷酸 (色谱纯) 购于 Fluka, 甲酸铵 (分析纯) 购于 Alfa Aesar, 乙腈 (色谱纯) 购于 Merk, 甲酸 (色谱纯) 购于 ROE Scientific, 超纯水由 Milli-Q 系统制得。

2 方法

2.1 高效液相色谱分析方法的建立

色谱条件: 色谱柱为 Agilent Eclipse plus C₁₈ 柱 (100 mm×4.6 mm, 1.8 μm); 流动相 A 相为 0.4% 甲酸-水 (含浓度为 0.01 mol/L 甲酸铵), B 相为 0.1% 甲酸-乙腈; 梯度洗脱: 0~15 min, 2%~13% B; 15~30 min, 13%~20% B; 30~40 min, 20%~25% B; 40~45 min, 25%~40% B; 45~50 min, 40%~90% B; 50~55 min, 90% B。体积流量 0.5 mL/min; 柱温 35 °C; 进样量 10 μL; 检测波长 280 nm。

分析方法学验证, 考察分析方法的进样精密度、重复性、24 h 内样品稳定性、线性范围以及加样回收率, 结果见表 1~3。

表 1 精密度和样品稳定性考察结果

Table 1 Results of precision and stability of samples

化合物	进样精密度 RSD/%	重 复 性 RSD/%	24 h 内样品稳定性 RSD/%
丹参素	0.5	1.1	1.4
原儿茶醛	0.3	1.6	0.8
紫草酸	0.6	0.9	2.2
丹酚酸 B	1.5	1.0	4.9

表 2 线性范围考察结果

Table 2 Results of linearity range

化合物	回归方程	线性范围/ (mg·mL ⁻¹)	r ²
丹参素	$Y = 13\,675X + 38$	0.000 5~0.901 0	0.999 6
原儿茶醛	$Y = 77\,707X + 177$	0.000 1~0.503 0	0.999 4
紫草酸	$Y = 20\,581X + 41$	0.000 5~1.002 0	0.999 9
丹酚酸 B	$Y = 20\,772X - 69$	0.010 0~2.000 0	0.999 7

表 3 回收率考察结果

Table 3 Results of recovery test

化合物	加样 ρ /(mg·mL ⁻¹)	平均回收率/%	RSD/%
丹参素	0.118 4	97.34	1.0
	0.244 2	98.67	
	0.382 5	98.54	
原儿茶醛	0.012 8	96.05	1.4
	0.025 7	98.41	
	0.040 3	98.37	
紫草酸	0.032 3	102.40	1.5
	0.068 0	99.69	
	0.106 9	99.58	
丹酚酸 B	0.215 4	96.89	0.9
	0.433 4	97.84	
	0.671 0	98.64	

质谱采用 ESI 负离子模式采集, 喷雾电压为 3 kV, 高纯氮气作为鞘气和辅助气, 气流分别为 7.8 L/min 和 6 L/min, 毛细管温度 350 °C, 负离子全扫描, 质荷比扫描范围 m/z 50~1 000, 延时 3.5 min 进入质谱。

2.2 丹参素和原儿茶醛对丹酚酸 B 降解规律的影响

采用中心点重复的正交试验设计方法考察丹参素和原儿茶醛对丹酚酸 B 降解过程的影响, 设计 13 组实验, 研究温度为 90 °C 时丹酚酸 B 加入不同浓度的丹参素和原儿茶醛后降解规律发生的变化, 实验因素与因素水平设定见表 4。第 1 次实验用浓度为 0.01 mol/L NaOH 溶液将 13 组实验样品降解前的

表 4 中心点重复的正交试验设计方法
Table 4 Orthogonal design with center points replicates

组别	ρ 丹参素/ (mg·mL ⁻¹)	ρ 原儿茶醛/ (mg·mL ⁻¹)	$T/^{\circ}\text{C}$	ρ 丹酚酸 B/ (mg·mL ⁻¹)
1	0.4	0.4	90	0.8
2	0.1	0.1	90	0.8
3	0.1	0.4	90	0.8
4	0.1	0.7	90	0.8
5	0.4	0.4	90	0.8
6	0.4	0.1	90	0.8
7	0.4	0.4	90	0.8
8	0.4	0.7	90	0.8
9	0.4	0.4	90	0.8
10	0.7	0.1	90	0.8
11	0.7	0.4	90	0.8
12	0.7	0.7	90	0.8
13	0.4	0.4	90	0.8

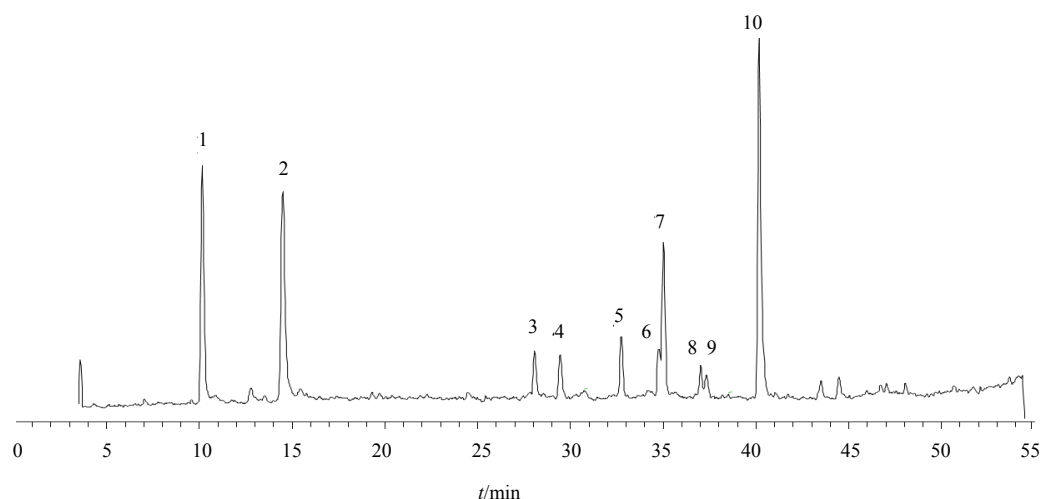
pH 值均调节为 8, 即溶液初始 pH 值相同。第 2 次实验用浓度为 6 mmol/L NaOH 溶液溶解 13 组实验的样品, 即溶液的溶剂相同, 但由于酚酸含量差异导致初始 pH 值不同。配制降解溶液后取样 100 μL , 加入 100 μL 浓度为 0.04 mol/L 的磷酸溶液调节 pH 至酸性, 作为降解初始样品。取样后样品放入 90 $^{\circ}\text{C}$ 恒温槽中加热, 12 h 后取出样品冷却, 取样 200 μL , 等体积加入 0.04 mol/L 的磷酸溶液, 作为降解终点的样品。将样品进行 HPLC 分析和质谱分析。

3 结果与讨论

3.1 丹酚酸 B 降解产物推断

丹酚酸 B 溶液在初始 pH 值为 8、温度为 90 $^{\circ}\text{C}$ 的条件下降解 12 h, 对降解样品进行 LC-MS 分析, 发现样品中有 10 个量较高的主要成分, 除丹酚酸 B 外共有 9 种降解产物, 液质分析的结果见图 1。

根据保留时间、质荷比和裂解情况等信息, 可推断各个峰的归属, 结果见表 5。根据对照品的保



1-丹参素 2-原儿茶醛 3-紫草酸异构体 I 4-紫草酸异构体 II 5-丹酚酸 D 6-丹酚酸 B 异构体 I 7-丹酚酸 B 异构体 II 8-紫草酸异构体 III 9-紫草酸 10-丹酚酸 B
1-danshensu 2-protocatechuic aldehyde 3-lithospermic acid isomer I 4-lithospermic acid isomer II 5-SaD 6-SaB isomers I 7-SaB isomers II 8-lithospermic acid isomer III 9-lithospermic acid 10-SaB

图 1 丹酚酸 B 降解样品总离子流色谱图

Fig. 1 TIC of SaB after degradation

留时间和质荷比, 可以确认峰 1、2、5、9 和 10 分别为丹参素、原儿茶醛、丹酚酸 D、紫草酸和丹酚酸 B。峰 3 和 4 相对分子质量相同, 是紫草酸的 2 个同分异构体, 但结构仍未确证。峰 6 和 7 不能达到基线分离, 相对分子质量相同, 均为丹酚酸 B 的同分异构体。峰 8 和 9 也不能达到基线分离, 且相对分子质量相同, 其中峰 9 的保留时间与紫草酸标

准品的保留时间一致, 而峰 8 为其异构体。

3.2 丹参素和原儿茶醛对丹酚酸 B 降解规律的影响

溶液初始 pH 值相同时, 中心点重复的正交试验结果见表 6。以初始丹参素的质量浓度和初始原儿茶醛的质量浓度为因变量, 以降解前后样品的 pH 差值和丹酚酸 B 降解的比例作为响应进行回归分析, 分析结果见表 7。以丹酚酸 B 降解比例为响应,

表 5 丹酚酸 B 的主要降解产物

Table 5 Degradation products of SaB

峰号	保留时间/min	[M-H] ⁻	推断产物
1	10.14	197	丹参素
2	14.51	137	原儿茶醛
3	28.07	537	紫草酸异构体 I
4	29.42	537	紫草酸异构体 II
5	32.72	417	丹酚酸 D
6	34.73	717	丹酚酸 B 异构体 I
7	35.02	717	丹酚酸 B 异构体 II
8	37.03	537	紫草酸异构体 III
9	37.34	537	紫草酸
10	40.14	717	丹酚酸 B

初始原儿茶醛浓度的 P 值大于 0.05, 初始丹参素质量浓度的 P 值小于 0.01 且系数为正, 从而可知丹酚酸 B 降解比例与初始丹参素质量浓度呈正相关, 与初始原儿茶醛质量浓度无关; 此外初始丹参素质量浓度和初始原儿茶醛质量浓度均与降解前后溶液 pH 差值的变化无关。该实验条件下丹参素和原儿茶醛都没有呈现对丹酚酸 B 的保护作用。

溶液的溶剂相同时, 中心点重复的正交试验结果见表 8。以初始丹参素的质量浓度和初始原儿茶醛的质量浓度为因变量, 以溶液的初始 pH 值和丹

表 6 初始 pH 值相同时丹酚酸 B 降解过程中主要成分的质量浓度

Table 6 Concentration of main compounds in degradation process of SaB with same initial pH value

组别	各物质初始质量浓度/(mg·mL ⁻¹)			降解后各物质质量浓度/(mg·mL ⁻¹)				降解前后 pH 差值	丹酚酸 B 减少量/%
	丹参素	原儿茶醛	丹酚酸 B	丹参素	原儿茶醛	紫草酸	丹酚酸 B		
1	0.443	0.410	0.797	0.590	0.173	0.026	0.084	2.137	89.4
2	0.107	0.107	0.803	0.282	0.063	0.021	0.153	1.940	81.0
3	0.113	0.397	0.813	0.281	0.205	0.017	0.166	2.206	79.5
4	0.113	0.710	0.797	0.289	0.342	0.023	0.165	2.208	79.3
5	0.450	0.407	0.813	0.768	0.205	0.029	0.114	1.994	85.9
6	0.437	0.110	0.800	0.705	0.057	0.018	0.128	2.457	84.0
7	0.443	0.390	0.797	0.714	0.189	0.034	0.096	2.049	88.0
8	0.447	0.700	0.810	0.539	0.364	0.047	0.087	1.751	89.2
9	0.440	0.403	0.810	0.703	0.249	0.031	0.112	1.814	86.1
10	0.777	0.110	0.790	1.121	0.053	0.017	0.107	2.326	86.4
11	0.770	0.397	0.803	1.015	0.183	0.026	0.054	1.713	93.2
12	0.783	0.713	0.800	0.992	0.320	0.047	0.072	1.732	91.0
13	0.447	0.400	0.790	0.602	0.168	0.028	0.079	1.652	90.0

表 7 初始 pH 值相同实验组的回归分析结果

Table 7 Regression analysis results of experiments with same initial pH values

响应值	ρ 丹参素		ρ 原儿茶醛		常量	
	P 值	系数	P 值	系数	P 值	系数
丹酚酸 B 降解比例	<0.01	0.154	>0.05	0.041	<0.01	0.779
pH 差值	>0.05	-0.289	>0.05	-0.558	<0.01	2.352

表 8 溶剂相同时丹酚酸 B 降解过程中主要成分的质量浓度

Table 8 Concentration of main compounds in degradation process of SaB with same solvent

组别	各物质初始质量浓度/(mg·mL ⁻¹)			降解后各物质质量浓度/(mg·mL ⁻¹)				初始 pH 值	丹酚酸 B 减少量/%
	丹参素	原儿茶醛	丹酚酸 B	丹参素	原儿茶醛	紫草酸	丹酚酸 B		
1	0.444	0.392	0.820	0.675	0.172	0.016	0.053	7.665	93.5
2	0.116	0.098	0.818	0.314	0.019	0.004	0.003	9.626	99.7
3	0.114	0.396	0.824	0.294	0.231	0.015	0.048	7.764	94.1
4	0.114	0.698	0.800	0.239	0.537	0.028	0.230	7.297	71.2
5	0.442	0.402	0.804	0.779	0.246	0.015	0.058	7.711	92.8
6	0.446	0.104	0.804	0.621	0.033	0.006	0.004	8.821	99.5
7	0.450	0.392	0.800	0.686	0.297	0.014	0.061	7.842	92.4
8	0.448	0.698	0.806	0.634	0.583	0.028	0.214	7.256	73.5
9	0.444	0.392	0.820	0.675	0.172	0.016	0.053	7.665	93.5
10	0.786	0.102	0.802	1.036	0.016	0.004	0.003	8.862	99.6
11	0.776	0.404	0.834	1.032	0.271	0.013	0.065	7.857	92.2
12	0.778	0.704	0.836	1.023	0.654	0.029	0.217	7.205	74.1
13	0.444	0.392	0.798	0.720	0.255	0.013	0.060	7.895	92.5

酚酸 B 降解的比例作为响应进行回归分析, 分析结果见表 9。丹参素的 P 值均 >0.05 , 原儿茶醛的 P 值均 <0.01 , 表明原儿茶醛的初始质量浓度与丹酚酸 B 降解比例以及降解前溶液的 pH 值均存在一定的相关性。在该实验条件下原儿茶醛对丹酚酸 B 的保护作用比较显著, 而丹参素没有呈现出对丹酚酸 B 的保护作用。

根据以上实验结果推测丹参素和原儿茶醛对丹酚酸 B 的保护作用大部分依赖于其弱酸性。为了提高丹参素的稳定性, 市售对照品一般以丹参素钠的形式存在, 原儿茶醛的弱酸性比丹参素钠强。这

一点与降解样品的初始 pH 值随着原儿茶醛的初始质量浓度的增加而下降符合 (表 8)。因此当调节降解初始 pH 值相同时, 原儿茶醛无法呈现对丹酚酸 B 的保护作用。

溶液初始 pH 值相同时, 对比降解前后各个物质的质量浓度, 发现原儿茶醛的质量浓度在降解后没有上升反而下降。在液质分析的结果中没有发现原儿茶醛可能的降解产物原儿茶酸。但随着原儿茶醛初始质量浓度的增加, 降解产物中紫草酸同分异构体 I 和 II 的峰面积值有所增加, 见表 10。推测该现象可能与反应平衡改变有关。

表 9 溶剂相同实验组的回归分析结果

Table 9 Regression analysis results of experiments with same solvents

响应值	ρ 丹参素		ρ 原儿茶醛		常量	
	P 值	系数	P 值	系数	P 值	系数
丹酚酸 B 降解比例	>0.05	0.007	<0.01	-0.447	<0.01	1.073
初始 pH 值	>0.05	-0.348	<0.01	-3.079	<0.01	9.340

表 10 紫草酸异构体 I 和 II 的峰面积

Table 10 Peak area of lithospermic acid isomers I and II

组别	实验因素及水平		降解后峰面积值	
	ρ 丹参素/(mg·mL ⁻¹)	ρ 原儿茶醛/(mg·mL ⁻¹)	紫草酸异构体 I	紫草酸异构体 II
1	0.400	0.400	790.5	682.9
2	0.100	0.100	154.1	146.4
3	0.100	0.400	591.6	519.4
4	0.100	0.700	556.4	473.7
5	0.400	0.400	901.0	763.8
6	0.400	0.100	103.2	92.2
7	0.400	0.400	906.3	776.4
8	0.400	0.700	958.2	819.7
9	0.400	0.400	837.0	713.8
10	0.700	0.100	411.3	350.5
11	0.700	0.400	903.9	762.2
12	0.700	0.700	1 005.5	847.2
13	0.400	0.400	793.6	670.3

4 讨论

本实验建立了同时对丹酚酸 B 降解样品中的 4 种成分丹参素、原儿茶醛、紫草酸和丹酚酸 B 进行定量分析的高效液相色谱分析方法, 应用 LC-MS 技术剖析了丹酚酸 B 降解样品的化学物质基础获得 9 种丹酚酸 B 的降解产物, 分别为丹参素、原儿茶醛、丹酚酸 B 的多种异构体、紫草酸以及多种紫草酸异构体。对比加入丹参素和原儿茶醛后的丹酚酸 B 降解样品, 发现原儿茶醛对丹酚酸 B 的保护作用十分明显, 而丹参素钠没有呈现出对丹酚酸 B 的保

护作用。这可能是因为丹参素和原儿茶醛对丹酚酸 B 的保护作用大部分依赖于其弱酸性。此外, 在相同的 pH 值下降解时, 随着原儿茶醛初始质量浓度的增加降解后样品中紫草酸异构体 I 和 II 的峰面积值有所增加, 该现象可能与反应平衡改变有关, 但仍有待进一步研究。

丹酚酸 B 的降解在丹参制剂生产中广泛存在, 适量降解可产生药理活性和物化性质侧重不同的多种酚酸^[20-22], 如丹参素的口服生物利用度较好^[23], 丹酚酸 A 的抗氧化活性较好^[24], 这有利于丹参制剂发挥多

成分多靶点整合调节的药效,但同时也会影响丹参制剂质量的一致性和稳定性。本实验的研究结果表明原儿茶醛作为丹酚酸B的降解产物,同时也是丹酚酸B的天然稳定剂。pH值和离子强度等外界条件对丹酚酸B的降解确实具有较强的影响。若从反应平衡的角度考察丹参素和原儿茶醛等化合物对丹酚酸B降解的影响,必须排除pH值和离子强度等因素的干扰。控制这些外界条件是丹酚酸B的降解研究中必须考虑且克服的难题之一。丹酚酸B的降解途径复杂,阐明丹酚酸B的降解机制需要更深入的研究。

参考文献

- [1] 林峰,石杰.丹参活性成分的药效药理作用[J].医学信息,2011,24(6):3813-3814.
- [2] 高枫,孙桂波,马博,等.丹参活性成分作用机制研究的新进展[J].中药药理与临床,2009,25(4):90-92.
- [3] 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.
- [4] 郭永学.丹酚酸B的降解机理及纯化工艺研究[D].大连:大连理工大学,2007.
- [5] 沈建芳,汪红.加热pH值对丹参中丹酚酸B稳定性的影响[J].中华中医药学刊,2010,28(7):1531-1534.
- [6] Guo Y X, Zhang D J, Wang H, et al. Hydrolytic kinetics of lithospermic acid B extracted from roots of *Salvia miltiorrhiza* [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2007, 43(2): 435-439.
- [7] 卢召战,朱靖博,刘天赐.pH及添加剂对丹酚酸B水溶液稳定性的影响[J].大连工业大学学报,2005,27(3):209-211.
- [8] 岳喜点,曲桂武,李桂生,等.丹参酚酸B在水溶液中的稳定性研究[J].中草药,2005,36(2):205-207.
- [9] 朱静,陈慧清,白鹏,等.丹酚酸B水溶液分解反应的动力学研究[J].中成药,2009,31(4):541-544.
- [10] 林青,黄琳,肖晓丽,等.丹参水提液中丹酚酸B湿热降解动力学研究[J].中国现代中药,2008,10(8):29-31.
- [11] 张文芯,玄律,倪健.丹酚酸B在水溶液中的稳定性研究[J].北京中医药大学学报,2009,32(12):856-858.
- [12] 曲桂武,岳喜典,李桂生.添加剂对丹参酚酸B水溶液稳定性的影响[J].中草药,2005,36(11):1654-1655.
- [13] Guo Y X, Xiu Z L, Zhang D J, et al. Kinetics and mechanism of degradation of lithospermic acid B in aqueous solution [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2007, 43(4): 1249-1455.
- [14] Lee H J, Cho J Y, Moon J H. Chemical conversions of salvianolic acid B by decoction in aqueous solution [J]. *Fitoterapia*, 2012, 83(7): 1196-1204.
- [15] Xu M, Han J, Li H F. Analysis on the stability of total phenolic acids and salvianolic acid B from *Salvia miltiorrhiza* by HPLC and HPLC-MSⁿ [J]. *Nat Prod Commun*, 2008, 3(5): 669-676.
- [16] Kan S D, Lin H M, Li J A. Biotransformation of salvianolic acid B by *Fusarium oxysporum* f. sp. *cucumerinum* and its two degradation routes [J]. *Nat Prod Commun*, 2012, 7(7): 885-888.
- [17] Zheng X T, Qu H B. Characterisation of the degradation of salvianolic acid B using an on-line spectroscopic analysis system and multivariate curve resolution [J]. *Phytochem Anal*, 2012, 23(2): 103-109.
- [18] Zhou L N, Zhang X, Xu W Z, et al. Studies on the stability of salvianolic acid B as potential drug material [J]. *Phytochem Anal*, 2011, 22(4): 378-384.
- [19] 郑辛甜.丹酚酸B、丹酚酸A和黄芩苷的降解规律研究[D].杭州:浙江大学,2011.
- [20] 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.
- [21] 唐娜,杭太俊,叶正良,等.丹参提取物中酚酸类成分稳定性及降解动力学研究[J].时珍国医国药,2013,24(7):1631-1633.
- [22] 周丽娜.两类天然活性产物的转化与降解研究[D].沈阳:沈阳药科大学,2012.
- [23] 严常开,刘惟莞,曾繁典,等.口服和静注丹参素在兔体内的药动学[J].中国医院药学杂志,2005,25(3):251-253.
- [24] 柴媛媛,王芳,李艳丽,等.两种丹酚酸的体外抗氧化活性比较研究[J].时珍国医国药,2012,23(11):2681-2683.