

复方丹参滴丸中君药丹参的质量标志物研究

李 伟^{1,2,3,4}, 李淑明^{3,4#}, 李挺洋^{3,4}, 周鸿杰^{3,4}, 罗学军^{3,4}, 褚 扬^{3,4}, 王相阳^{3,4}, 周水平^{3,4},
孙 鹤^{3,4}, 陈 敏^{1,2}, 黄璐琦^{1,2*}, 刘昌孝^{5,6*}

1. 中国中医科学院 中药资源中心, 北京 100700
2. 中国中医科学院 博士后科研流动站, 北京 100700
3. 天士力研究院, 天津 300410
4. 天士力医药集团股份有限公司, 创新中药关键技术国家重点实验室, 天津 300410
5. 天津药物研究院, 天津 300193
6. 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300193

摘 要: **目的** 基于中药质量标志物(Q-marker)理念,从化学成分的角度对复方丹参滴丸中君药丹参的质量标志物进行研究。**方法** 采用 UPLC 法对丹参药材和复方丹参滴丸中主要的丹酚酸类成分进行测定,并模拟复方丹参滴丸提取工艺,对紫草酸和丹酚酸 B、E、T、U 这 5 个丹酚酸类成分的转化进行研究。**结果** 在丹参药材中,主要有 2 个丹酚酸类成分,即丹酚酸 B(占总酚酸比例>90%)和迷迭香酸(>5%);而在复方丹参滴丸中,主要有 8 个丹酚酸类成分,即丹参素、原儿茶醛、迷迭香酸和丹酚酸 A、B、D、T、U,其中丹参素、原儿茶醛含量相对较高。在提取加工中,紫草酸和丹酚酸 B、E、T、U 能转化生成相对分子质量相对较小的丹酚酸类成分,而丹参素、原儿茶醛是主要的终产物。**结论** 丹参药材选择丹酚酸 B 作为水溶性丹酚酸类成分的质量标志物科学合理,而丹参药材在制备复方丹参滴丸的过程中,丹酚酸类成分发生了化学转化,产生了 8 个主要的丹酚酸类成分,并以其中的丹参素和原儿茶醛的含量最高,又因丹参素具有种属来源特异性,故从化学成分层面上,复方丹参滴丸选择丹参素作为君药丹参的质量标志物科学合理。

关键词: 复方丹参滴丸;质量标志物;丹酚酸类成分;化学转化;丹酚酸 B;丹参素;紫草酸;迷迭香酸

中图分类号: R284 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)09-2000-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.09.004

Quality marker research of monarch herb *Salvia miltiorrhiza* in Compound Danshen Dripping Pills

LI Wei^{1,2,3,4}, LI Shu-ming^{3,4}, LI Ting-yang^{3,4}, ZHOU Hong-jie^{3,4}, LUO Xue-jun^{3,4}, CHU Yang^{3,4}, WANG Xiang-yang^{3,4}, ZHOU Shui-ping^{3,4}, SUN He^{3,4}, CHEN Min^{1,2}, HUANG Lu-qi^{1,2}, LIU Chang-xiao^{5,6}

1. National Resource Center for Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China
2. Center for Post-doctoral Research, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China
3. Tasly Institute, Tasly Holding Group Co., Ltd., Tianjin 300410, China
4. State Key Laboratory of Core Technology in Innovation Chinese Medicine, Tasly Pharmaceutical Group Co., Ltd., Tianjin 300410, China
5. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China
6. State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin 300193, China

Abstract: Objective To explore the chemical ingredients of *Salvia miltiorrhiza* in Compound Danshen Dripping Pills (CDDP) based on the concept of quality marker (Q-marker). **Methods** The main salvianolic acids of *S. miltiorrhiza* and CDDP were determined by UPLC method. According to the extraction process of CDDP chemical transformation of salvianolic acids, including

收稿日期: 2018-01-07

基金项目: 国家“重大新药创制”科技重大专项(2013ZX09402202)

作者简介: 李 伟, 博士, 研究员, 从事药物代谢动力学、中药质量和新药开发等研究。

*通信作者 黄璐琦, 中国工程院院士。E-mail: huangluqi01@126.com

刘昌孝, 中国工程院院士。E-mail: liuchangxiao@163.com

#并列第一作者

lithospermic acid, salvianolic acids B, E, U, and T were studied. **Results** Salvianolic acid B and rosmarinic acid, more than 90.0% and 5.0% of total salvianolic acid, were the main salvianolic acids in *S. miltiorrhiza*. But in CDDP, eight salvianolic acids (danshensu, protocatechuic aldehyde, salvianolic acids A, B, D, T, and U) were the main salvianolic acids. And the contents of danshensu and protocatechuic aldehyde were higher than the other six salvianolic acids. Through the study on chemical transformation of salvianolic acids, it was proved that lithospermic acid, salvianolic acids B, E, U, and T could transform into other salvianolic acids with smaller molecular weight, and danshensu and protocatechuic aldehyde were the main end products. **Conclusion** It is scientific to choose salvianolic acid B as the Q-marker of salvianolic acids of *S. miltiorrhiza*, and danshensu as the primary Q-marker. During the preparation of CDDP, salvianolic acids from *S. miltiorrhiza* have chemical changes, eight main salvianolic acids of which have been produced. The contents of danshensu and protocatechuic aldehyde are the highest in the eight salvianolic acids. From the chemical composition level, it is scientific and reasonable to choose danshensu as the Q-marker of monarch herb *S. miltiorrhiza* in CDDP.

Key words: Compound Danshen Dripping Pills; quality marker (Q-Marker); salvianolic acids; chemical transformation; salvianolic acid B; danshensu; lithospermic acid; rosmarinic acid

复方丹参滴丸由丹参、三七和冰片 3 味药组方而成, 全方具有活血化瘀、理气止痛之功效^[1], 在临床上被广泛用于治疗冠状动脉粥样硬化、心绞痛、高脂血症和其他心血管系统疾病^[2-5]。根据《中国药典》2015 年版^[1], 丹参药材以丹酚酸 B 为指标成分, 对丹参酚酸类成分进行了质量控制, 规定丹酚酸 B 的量不得少于 3.0%。而在复方丹参滴丸中^[1], 君药丹参以丹参素为指标成分, 规定丹参素的量不得少于 0.37%, 并以 8 个主要的丹酚酸类成分(丹参素、原儿茶醛、迷迭香酸和丹酚酸 A、B、T、D、U) 为主峰, 建立了特征性指纹图谱, 从而对复方丹参滴丸中丹酚酸类成分进行质量控制。

2015 年 9 月, 在数十年研究基础上, 刘昌孝院士提出了“中药质量标志物(quality marker, Q-Marker)”的新概念和研究理论^[6-8], 并指出中药质量标志物应是存在于中药材和中药产品中固有的或在加工制备过程中形成的^[9-11]。复方丹参滴丸以丹参素为含量测定指标, 以 8 个主要的丹酚酸类成分为主峰, 建立特征性指纹图谱, 来控制君药丹参中丹酚酸类成分的质量。即选择了丹参素作为君药丹参的主要质量标志物, 选择了丹参素以外的 7 个丹酚酸类成分(原儿茶醛, 迷迭香酸和丹酚酸 A、B、D、T 和 U) 作为君药丹参的次要质量标志物。本研究分别对丹酚酸类成分在丹参药材、复方丹参滴丸中的含量进行了研究, 并对紫草酸和丹酚酸 B、E、T、U 的化学转化进行了研究, 证明了丹参的主要生源丹酚酸类成分丹酚酸 B 可转化生成丹参素、原儿茶醛和丹酚酸 A、D、T、U, 并以丹参素和原儿茶醛的含量最高, 且丹参素较原儿茶醛更具有种属来源特异性, 从而从化学成分的层面, 证明了复方丹参滴丸君药丹参的质量标准物选择的科学

性。本研究还为从药效学、药动学等方面进一步筛选复方丹参滴丸质量标志物的后续研究提供了化学物质基础。

1 仪器与材料

Waters UPLC 超高效液相色谱仪, 美国 Waters 公司; Vortex-genie 涡旋振荡器, 美国 Scientific Industries 公司; Agilent 1260 高效液相色谱仪, 美国 Agilent 公司; Thermal TSQ Quantum 液质联用仪系统, 美国 Thermo 公司; XW-80A 微型涡旋混合仪, 上海沪西分析仪器厂; LDZ5-2 型低速自动平衡离心机, 北京医用离心机厂; Thermo Scientific Micro 17 小型高速离心机, 美国 Thermo 公司; MS204S 电子分析天平, 瑞士 Mettler Toledo 公司; Milli-Q 超纯水制备系统, 美国 Millipore 公司; HI 9025 microcomputer pH meter, 新加坡 Hanna Instruments 公司; KQ-500DB 型数控超声清洗器, 昆山超声仪器有限公司。

对照品丹参素钠(批号 110855-201311, 质量分数 98.1%)、原儿茶醛(批号 110809-201205, 质量分数 99.9%)、丹酚酸 B(111562-201615, 质量分数 96.2%)、咖啡酸(批号 110885-200102, 质量分数 98.0%)、迷迭香酸(批号 111871-201203, 质量分数 98.8%) 购于中国食品药品检定研究院; 对照品丹酚酸 E、D、U、T 均为天士力研究院自制, 质量分数均 > 96%; 对照品丹酚酸 A(批号 20150502, 质量分数 98%)、紫草酸(批号 20130908, 质量分数 98%) 购自天津士兰科技有限公司。乙腈和甲酸为色谱纯, 盐酸和氢氧化钠为分析纯。丹参药材(批号 1601005、1603001、1604002、1605003、1606001)、复方丹参滴丸提取物(批号 20160342、20160343、20160523、20160524、20160606) 均由

天士力医药集团股份有限公司提供。

2 方法

2.1 丹参药材和复方丹参滴丸提取物的主要丹酚酸类成分对比研究

2.1.1 色谱条件 色谱柱为 ACQUITY UPLC HSS T3 (100 mm×2.1 mm, 1.8 μm); 流动相为乙腈-0.2% 甲酸水溶液。梯度洗脱: 0~1.6 min, 7%~17% 乙腈; 1.6~1.8 min, 17%~20% 乙腈; 1.8~7.0 min, 20%~26% 乙腈; 7~9 min, 26%~80% 乙腈; 9~11 min, 80% 乙腈; 11~11.5 min, 80%~7% 乙腈; 11.5~13 min, 7% 乙腈。体积流量 0.4 mL/min, 柱温 40 $^{\circ}\text{C}$, 检测波长 280 nm, 进样量 4 μL 。

2.1.2 对照品和样品溶液的配制和测定 精密称取丹参素、原儿茶醛、咖啡酸、丹酚酸 U/T、丹酚酸 D、丹酚酸 E、迷迭香酸、紫草酸、丹酚酸 B、丹酚酸 A 对照品适量, 用甲醇溶解并定容, 制成质量浓度分别为 1.0 mg/mL 的对照品储备液, 避光保存。将上述对照品储备液等比例混合, 并用流动相稀释为各化合物质量浓度为 10 $\mu\text{g/mL}$ 的混合对照品溶液, 进样测定。

取过 3 号筛的丹参药材粉末约 0.15 g, 精密称定, 置具塞锥形瓶中, 精密加入甲醇-水 (8:2) 溶液 50 mL, 密塞, 称定质量, 超声处理 (功率 140 W, 频率 42 kHz) 30 min, 摇匀, 滤过, 精密量取续滤液 5 mL, 移至 10 mL 量瓶中, 加甲醇-水 (8:2) 混合溶液至刻度, 摇匀, 滤过, 取续滤液进样测定。

精密称取复方丹参滴丸提取物约 270 mg, 置于 10 mL 量瓶中, 加适量水溶解, 超声 15 min, 放冷, 加水至刻度, 摇匀, 过 0.22 μm 滤膜, 取续滤液进样检测。

2.2 丹酚酸类成分的转化研究

2.2.1 色谱和质谱条件 色谱柱为 Agilent XDB-C₁₈ (150 mm×2.1 mm, 3.5 μm); 流动相为乙腈-0.2% 甲酸水溶液。梯度洗脱: 0~8 min, 5%~16% 乙腈; 8~20 min, 16%~22% 乙腈; 20~35 min, 22%~32% 乙腈; 35~43 min, 32%~70% 乙腈; 43~48 min, 70%~5% 乙腈; 48~60 min, 5% 乙腈; 体积流量 0.2 mL/min; 进样量 10 μL ; 柱温 30 $^{\circ}\text{C}$; 检测波长 280 nm。

Thermo TSQ Quantum 液质联用仪系统, 质谱条件: 全扫描, 离子检测方式为负离子检测, 参数设置为喷雾电压为 3 500 V, 辅助气压为 103.4 kPa, 鞘气压为 34.5 kPa, 毛细管温度为 350 $^{\circ}\text{C}$, 质量即质荷比扫描范围为 m/z 165~1 200。二级质谱碎片

扫描, 离子检测方式为负离子检测, 参数设置为喷雾电压为 3 500 V, 辅助气压为 103.4 kPa, 鞘气压为 34.5 kPa, 毛细管温度为 350 $^{\circ}\text{C}$, 质量即质荷比扫描范围为 m/z 100~800, 碰撞能为 15 eV。

2.2.2 对照品和样品溶液的配制和测定 取“2.1.2”对照品储备液等比例混合, 并用流动相稀释为各化合物质量浓度为 50 $\mu\text{g/mL}$ 的混合对照品溶液, 进样测定。

丹酚酸 B、紫草酸、丹酚酸 E、丹酚酸 U/T 各 3 份, 每份 10 mg, 分别溶于 10 mL 水中。随后将上述溶液加热回流, 反应过程中分别于 0、0.5、1、3、5、8、12 h 取样 100 μL , 加入 10 μL 1 mol/L HCl 溶液酸化后, 离心 1 min, 取上清液 20 μL , 加水稀释 10 倍后进液相色谱仪分析, 以峰面积比表征不同加热时间丹参药材中酚酸类成分含量变化情况。然后选取产率较高且反应适宜的时间点的样品进行 LC-MS/MS 分析鉴定。

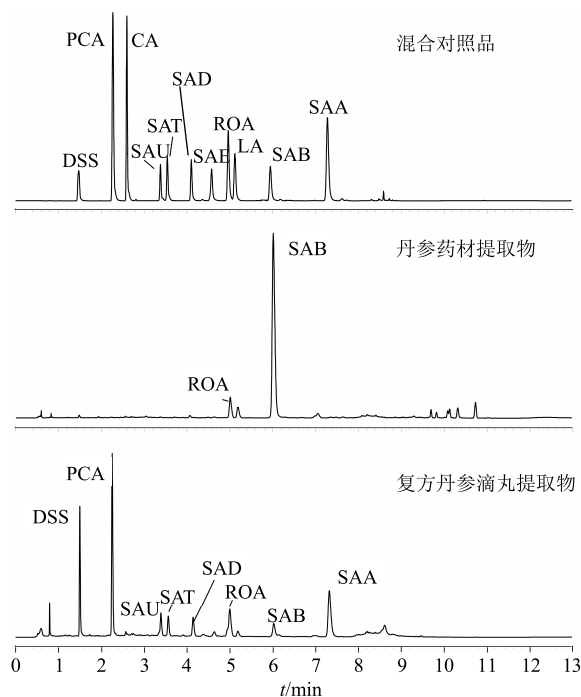
3 结果

3.1 丹参药材和复方丹参滴丸提取物的主要丹酚酸类成分对比研究

采用“2.1”项所述方法, 对丹参药材和复方丹参滴丸提取物中的丹酚酸类成分分别进行了测定。混合对照品、丹参药材提取物、复方丹参滴丸提取物的 UPLC 色谱图如图 1 所示。由测定结果可知, 丹参药材提取物主要含有丹酚酸 B [(5.03±0.35)%, $n=5$] 和迷迭香酸 [(0.31±0.05)%, $n=5$], 两者共计占丹参药材中总酚酸含量的 95% 左右。而复方丹参滴丸提取物中, 主要含有丹参素、原儿茶醛、迷迭香酸和丹酚酸 A、B、D、T、U 这 8 个丹酚酸类成分, 并以丹参素 (约 0.37%)、原儿茶醛 (约 0.16%) 的含量相对较高。据此推测丹参药材提取物中丹酚酸 B (占总酚酸比例>90%) 和迷迭香酸 (>5%) 为主要丹酚酸类成分, 并来源于生源合成。而丹参在加工提取等生产过程中, 丹酚酸 B 和迷迭香酸会转化生成其他丹酚酸类成分, 且这些成分之间也存在着相互转化关系。复方丹参滴丸提取物中含有的 6 个主要丹酚酸类成分 (丹参素、原儿茶醛和丹酚酸 A、T、D、U) 均主要由丹酚酸 B 化学转化生成。

3.2 丹酚酸类成分的转化研究

首先采用 LC-MS/MS 法对丹参素、原儿茶醛、咖啡酸、迷迭香酸、紫草酸和丹酚酸 A、B、D、E、U、T 这 11 个丹酚酸类成分进行了分析 (图 2), 并



DSS-丹参素 PCA-原儿茶醛 CA-咖啡酸 SAU-丹酚酸 U
SAT-丹酚酸 T SAD-丹酚酸 D SAE-丹酚酸 E ROA-迷迭香酸
LA-紫草酸 SAB-丹酚酸 B SAA-丹酚酸 A, 下同
DSS-danshensu PCA-protocatechuic aldehyde CA-caffeic acid
SAU-salvianolic acid U SAT-salvianolic acid T SAD-salvianolic
acid D SAE-salvianolic acid E ROA-rosmarinic acid LA- lithospermic
acid SAB-salvianolic acid B SAA-salvianolic acid A, same as below

图 1 混合对照品、丹参药材提取物、复方丹参滴丸提取物的 UPLC 色谱图

Fig. 1 UPLC of standard compounds, Danshen, and Compound Danshen Dripping Pills extract

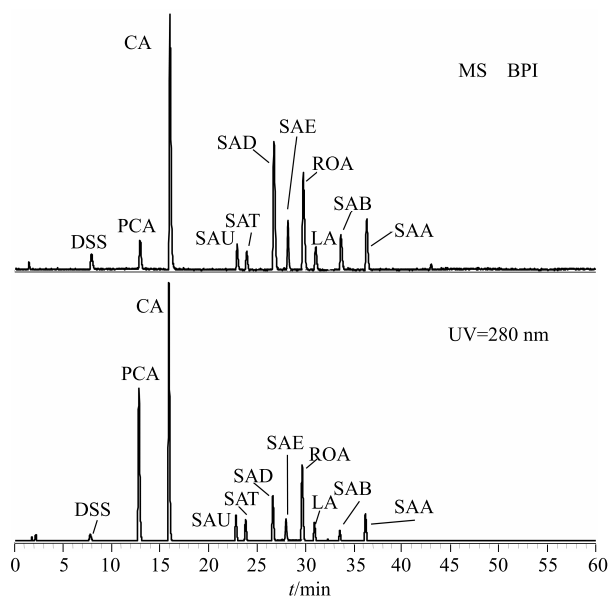


图 2 11 个丹酚酸成分的液质联用色谱图

Fig. 2 Total ions chromatography of 11 kinds salvianolic acids by LC-MS/MS

采用保留时间 (t_R) 和质谱碎片特征 (m/z) 对 11 个丹酚酸类成分进行了定性鉴别^[12-17], 结果见表 1, 以确证在进行丹酚酸类成分的化学转化研究中, 对丹酚酸类成分进行正确归属。然后分别对紫草酸, 丹酚酸 B、E、U 和 T 这 5 个相对分子质量相对较大的丹酚酸类成分, 按照《中国药典》2015 年版的复方丹参滴丸提取物的提取工艺进行了化学转化研究, 在煎煮提取的不同时间点 (0、0.5、1、3、5、8、12 h) 取样测定, 色谱图见图 3。紫草酸和丹酚酸 B、E、U、T 这 5 个丹酚酸类成分的化学转化结果见表 2。

表 1 11 个丹酚酸成分的液质联用鉴定结果

Table 1 Identification of 11 kinds salvianolic acid by LC-MS/MS

编号	化合物	t_R/min	$[M-H]^- (m/z)$	质谱碎片
1	丹参素	8.35	197	179, 135
2	原儿茶醛	13.71	137	—
3	咖啡酸	16.17	179	135
4	丹酚酸 U	23.04	537	493, 313, 295
5	丹酚酸 T	24.12	537	493, 313, 295
6	丹酚酸 D	26.79	417	373, 197
7	丹酚酸 E	27.84	717	519
8	迷迭香酸	29.95	359	197, 161
9	紫草酸	31.11	537	493, 295
10	丹酚酸 B	33.36	717	519, 321
11	丹酚酸 A	36.64	493	295

由表 2 和丹酚酸类成分的结构可知, 在煎煮过程中, 大分子的丹酚酸类成分主要经水解等反应生成小分子的丹参素、原儿茶醛和水解掉丹参素单元的丹酚酸类成分。此外, 丹酚酸类成分中的呋喃环结构也会被水解开环。丹参素、原儿茶醛是一系列水解反应的主要终产物。在丹参药材中, 丹酚酸 B 是主要的丹酚酸类成分 (占总酚酸比例 > 90%), 且丹酚酸 B 能转化生成丹参素, 原儿茶醛, 紫草酸, 丹酚酸 A、D、E、T、U。另外, 复方丹参滴丸提取物中还能检测到迷迭香酸和咖啡酸这 2 个丹酚酸类成分, 推测是由丹参的生源途径转化而来。且在 11 个丹酚酸类成分 (丹参素, 原儿茶醛, 紫草酸, 迷迭香酸, 咖啡酸, 丹酚酸 A、B、T、D、E、U) 中, 紫草酸、丹酚酸 E 和咖啡酸的含量相对低很多, 丹参素、原儿茶醛是主要的终产物, 含量相对较高, 且丹参素具有种属来源特异性。通过以上对丹酚酸类成分的研究和分析, 从化学成分层面证明

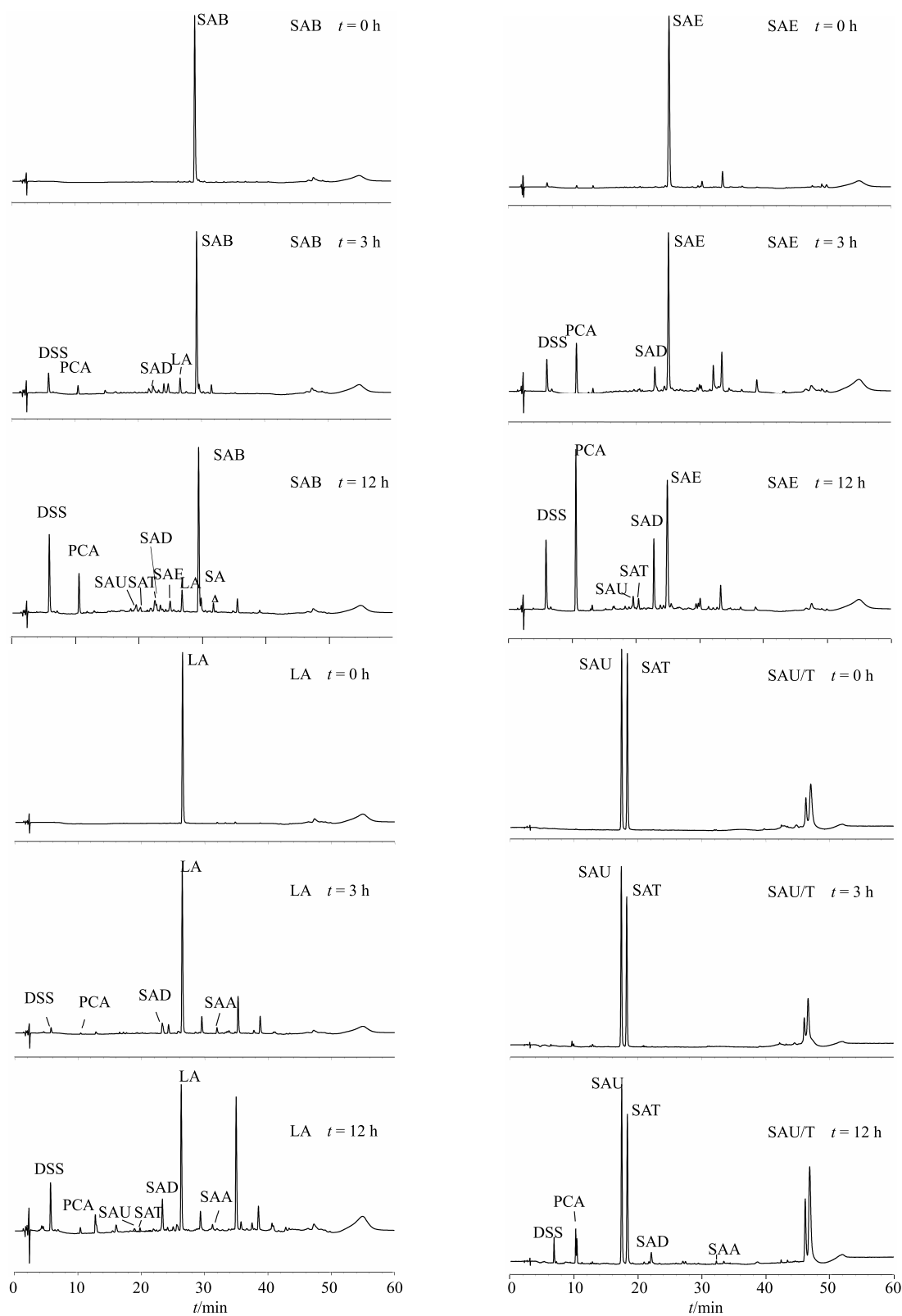


图 3 丹酚酸 B、丹酚酸 E、紫草酸和丹酚酸 U/T 煎煮过程变化的色谱图

Fig. 3 Chromatography of salviaolic acid B, salviaolic acid E, lithospermic acid, salviaolic acid U and T during decoction process

了复方丹参滴丸选择丹参素作为君药丹参的主要质量标志物,选择原儿茶醛,迷迭香酸,丹酚酸 A、B、D、T、U 这 7 个丹酚酸类成分作为君药丹参的次要质量标志物的科学性。并推测得出丹参药材在制备复方丹参滴丸的过程中,丹酚酸 B 的

转化途径^[18-19]见图 4。

4 讨论

根据刘昌孝院士提出的“中药质量标志物(Q-marker)”,对丹参药材和复方丹参滴丸提取物中的丹酚酸类成分进行了研究。并研究了紫草酸和

表 2 丹酚酸类成分在提取过程中的转化产物

Table 2 Transform product of salvianolic acids during extraction

反应物	转化产物								
	丹参素	原儿茶醛	咖啡酸	丹酚酸 D	丹酚酸 A	丹酚酸 U/T	迷迭香酸	紫草酸	丹酚酸 E
丹酚酸 B	√	√		√	√	√		√	√
紫草酸	√	√		√	√	√			
丹酚酸 E	√	√		√		√			
丹酚酸 U/T	√	√		√	√				

√-有该物质生成

√-transform product exists

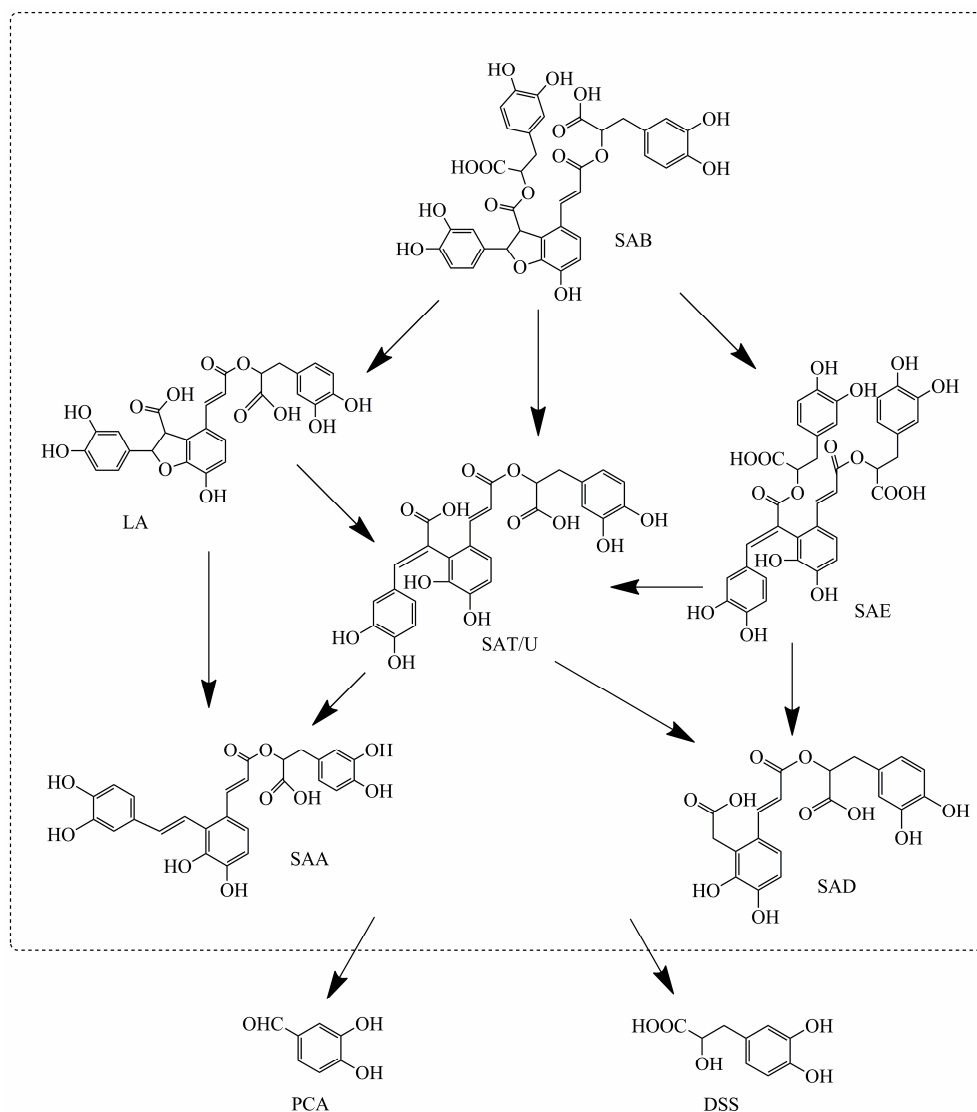


图 4 丹酚酸 B 的转化路径

Fig. 4 Transform pathway of salvianolic acid B

丹酚酸 B、E、U、T 的化学转化规律,从化学成分角度证明了复方丹参滴丸选择丹参素作为君药丹参的主要质量标志物,选择原儿茶醛、迷迭香酸和丹酚酸 A、B、D、T、U 这 7 个丹酚酸类成分作为君药丹参的次要质量标志物的科学性。并在此基础上,形成假设,丹参药材中丹酚酸 B (占总酚酸比例>90%) 和迷迭香酸 (>5%) 为主要丹酚酸类成分,并来源于生源合成。而丹参在加工提取等过程中,丹酚酸 B 和迷迭香酸会转化生成其他丹酚酸类成分,这些成分之间也存在着相互转化关系。6 个主要的丹酚酸类成分(丹参素、原儿茶醛和丹酚酸 A、D、T、U) 主要由丹酚酸 B 降解生成。后续将根据中药质量标志物的研究模式,展开药动学、药效学等相关研究,对复方丹参滴丸的质量标志物进行深入探讨。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [2] Yao Y, Feng Y, Lin W. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing compound danshen dripping pills and isosorbide dinitrate in treating angina pectoris [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 182: 46-47.
- [3] 洪雁, 何云燕, 杨元菊, 等. 复方丹参滴丸联合瑞舒伐他汀对伴颈动脉粥样硬化脑梗死患者调节性 T 细胞水平的影响 [J]. *中草药*, 2017, 48(8): 1624-1628.
- [4] 黄兴, 寇冠军, 王保和. 复方丹参滴丸的临床研究进展 [J]. *时珍国医国药*, 2016, 27(5): 1187-1190.
- [5] 程海英, 池宗伟, 李艳辉. 复方丹参滴丸治疗糖尿病肾病疗效的 Meta 分析 [J]. *现代药物与临床*, 2015, 30(1): 89-94.
- [6] 刘昌孝, 陈士林, 肖小河, 等. 中药质量标志物 (Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念 [J]. *中草药*, 2016, 47(9): 1443-1457.
- [7] 刘昌孝. 从中药资源-质量-质量标志物认识中药产业的健康发展 [J]. *中草药*, 2016, 47(18): 3149-3154.
- [8] 刘昌孝. 基于中药质量标志物的中药质量追溯系统建设 [J]. *中草药*, 2017, 48(18): 3669-3676.
- [9] 郝敏, 陆兔林, 毛春琴, 等. 基于中药质量标志物的饮片质量控制研究 [J]. *中草药*, 2017, 48(9): 1699-1708.
- [10] 张铁军, 许浚, 韩彦琪, 等. 中药质量标志物 (Q-marker) 研究: 延胡索质量评价及质量标准研究 [J]. *中草药*, 2016, 47(9): 1458-1467.
- [11] 张铁军, 许浚, 申秀萍, 等. 基于中药质量标志物 (Q-Marker) 的元胡止痛滴丸的“性-效-物”三元关系和作用机制研究 [J]. *中草药*, 2016, 47(13): 2199-2211.
- [12] Watzke A, O'Malley S J, Bergman R G, et al. Reassignment of the configuration of salvianolic acid B and establishment of its identity with lithospermic acid B [J]. *J Nat Prod*, 2006, 69(8): 1231-1233.
- [13] Ai C B, Li L N. Salvianolic acids D and E: Two new depsides from *Salvia miltiorrhiza* [J]. *Planta Med*, 1992, 58(2): 197-199.
- [14] Li W, Zhou S P, Jin Y P, et al. Salvianolic acids T and U: A pair of atropisomeric trimeric caffeic acids derivatives from root of *Salvia miltiorrhiza* [J]. *Fitoterapia*, 2014, 98: 248-253.
- [15] Xu J Z, Zeng S S, Chen X, et al. Isolation and identification of degradation products of salvianolic acid A by NMR and LC-MS [J]. *Fitoterapia*, 2011, 82: 260-266.
- [16] Xu M, Zhang Z C, Fu G, et al. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry analysis of protocatechuic aldehyde and its phase I and II metabolites in rat [J]. *J Chromatogr B*, 2007, 856: 100-107.
- [17] 韦英杰, 李萍, 舒斌, 等. 高效液相色谱电喷雾离子阱质谱法鉴定复方丹参化学及代谢成分 [J]. *分析化学*, 2007, 35(1): 13-18.
- [18] 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.
- [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.