

地黄中地黄苷 D 的测定方法、含量变化规律和药理作用研究进展

张朋雨¹, 高俊鸽¹, 杨雅贺¹, 郝秋雯¹, 胡靖翊¹, 吴艳莹^{2*}, 丁 宁^{1*}

1. 河南农业大学农学院, 河南 郑州 450046

2. 河南农业大学生命科学学院, 河南 郑州 450046

摘 要: 地黄苷 D 是药食同源中药地黄 *Rehmannia glutinosa* 的指标性成分。地黄苷 D 属于天然环烯醚萜苷类化合物, 具有滋阴补血、凉血止血、镇痛、抗抑郁、抗骨质疏松等药理作用, 因此对其研究日益深入。综述了近年来地黄苷 D 的研究进展, 详细总结了地黄苷 D 测定方法的优化与新技术应用, 及在不同剂型中的含量测定; 归纳了不同产地、不同炮制方法及地黄不同组织含量变化规律; 并重点阐述了地黄苷 D 在内分泌与心血管系统、神经系统等方面的药理学作用。此外, 对地黄苷 D 在研究中存在的相关问题进行讨论, 为地黄苷 D 的深入研发和临床应用, 及地黄的质量鉴定和资源综合利用提供科学依据。

关键词: 地黄苷 D; 测定方法; 含量变化规律; 镇痛; 抗抑郁; 抗骨质疏松

中图分类号: R282 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2026)01-0355-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.01.032

Research progress on rehmannioside D in *Rehmanniae Radix*: Determination methods, content variation principles, and pharmacological actions

ZHANG Pengyu¹, GAO Junge¹, YANG Yahe¹, HAO Qiuwen¹, HU Jingyi¹, WU Yanying², DING Ning¹

1. College of Agronomy, Henan Agricultural University, Zhengzhou 450046, China

2. College of Life Sciences, Henan Agricultural University, Zhengzhou 450046, China

Abstract: Rehmannioside D is an indicator component of Dihuang (*Rehmanniae Radix*), a traditional Chinese medicine that shares the same origin in both medicine and food. Rehmannioside D, a natural iridoid glycoside, exhibits a broad spectrum of pharmacological activities, including nourishing *yin* and blood, cooling blood and stopping bleeding, providing analgesia, acting as an antidepressant, and preventing osteoporosis, thereby meriting intensified investigation. This paper systematically reviews the recent advances in rehmannioside D research, detailing the optimization of determination methods and the application of new technologies for rehmannioside D, as well as the content determination in different dosage forms. The principles of content variation in different producing areas, processing methods, and tissues of *Rehmanniae Radix* are summarized. Furthermore, it focuses on elucidating the pharmacological effects of rehmannioside D in the endocrine and cardiovascular systems, nervous system, and other aspects. In addition, this paper critically discusses the existing challenges in its research. The aim is to provide a scientific basis for the further development and clinical application of rehmannioside D, as well as the quality identification and comprehensive utilization of *Rehmanniae Radix*.

Key words: rehmannioside D; method of determination; content variation principle; analgesic; antidepressant; anti-osteoporosis

环烯醚萜类化合物是一类重要的植物次生代谢产物, 其结构特征为环戊烷并吡喃骨架, 属于单萜类化合物, 且多以苷类形式存在^[1]。这类化合物在植物界分布广泛, 主要集中于玄参科、茜草科、

唇形科、木犀科等双子叶植物中。现代药理研究表明, 环烯醚萜类化合物具有保肝、利胆、抗炎等药理活性^[2-4]。迄今为止, 已从植物中分离鉴定出 1 000 余种结构各异的环烯醚萜类化合物^[5]。其中, 地黄

收稿日期: 2025-08-04

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (32300600); 中国博士后科学基金资助项目 (2023M730995); 河南省高等学校重点科研项目 (25A360031); 河南农业大学高层次人才专项支持基金项目 (30501461)

作者简介: 张朋雨, 硕士研究生, 研究方向为药用植物资源可持续利用。E-mail: lanqingxuan123@outlook.com

***通信作者:** 吴艳莹, 博士, 讲师, 从事植物生物化学与分子生物学研究。E-mail: yanyingwu2016@126.com

丁 宁, 博士, 讲师, 从事药用植物资源可持续利用及中药活性成分生物合成研究。E-mail: dingningw@henau.edu.cn

昔 D 是地黄的主要活性成分之一,也是《中国药典》2025 年版中用于评价地黄质量的指标性成分^[6],因而备受研究者关注。基于近年来国内外研究进展,本文系统综述地黄昔 D 的测定方法、含量变化规律及药理学作用,为地黄昔 D 及地黄的相关研究提供科学依据。

1 理化性质

地黄昔 D 属于环烯醚萜苷类成分,其基本母核为环烯醚萜醇,因 C-1 位醇羟基性质活泼,被葡萄糖基取代形成昔, C-5 位则被槐糖基取代^[7],从而形成了环烯醚萜双糖苷。地黄昔 D 呈黄白色粉末状,分子式为 $C_{27}H_{42}O_{20}$, 相对分子质量为 686.61, 熔点为 196.5~197.2 °C。该化合物富含亲水性基团,可溶于水、甲醇和乙醇,但在氯仿、丙酮等低极性溶剂中溶解度较低^[8]。此外,地黄昔 D 中的糖苷键在高温条件下易发生降解^[9],因此通常需保存在 2~8 °C 条件下。

2 测定方法

地黄昔 D 含量的测定是研究地黄品质的前提,地黄昔 D 作为一种环戊烯型环烯醚萜苷^[10],其分子结构中包含能够吸收紫外光的双键和芳香环等官能团,在近紫外区域(190~230 nm)展现出显著的吸收峰。基于这一特性,可通过检测吸收波长的方式来测量地黄昔 D 的含量。高效液相色谱法(high performance liquid chromatography, HPLC)凭借其具有高效、灵敏、稳定的优势,成为测定地黄昔 D 含量的首选方法。目前,《中国药典》2025 年版中测定地黄昔 D 含量的方法是 HPLC(通则 0512)^[6],该方法以 25% 的甲醇为提取溶剂,对生地黄样品进行超声处理,并规定生地黄块根中地黄昔 D 的含量不得少于 0.1%。本文总结了近年来地黄昔 D 含量的测定方法,主要从方法优化和新技术应用,及不同剂型中的地黄昔 D 含量测定 2 方面进行概述。

2.1 地黄昔 D 测定方法的优化及新技术应用

李更生等^[11]率先建立了 HPLC 测定地黄中地黄昔 D 的方法,研究发现以 4% 乙腈水作为流动相可获得较好的分离效果。在此基础上,张彩等^[12]通过单因素控制变量法优化提取工艺,结果表明 60% 的甲醇加热冷凝回流 2 h 效果最佳。通过该方法分别测定生地黄和熟地黄中地黄昔 D 的含量,发现生地黄中地黄昔 D 含量高于熟地黄。尽管该方法准确可靠,且提取的地黄昔 D 含量较《中国药典》2025 年版方法更高,但其步骤繁琐、耗时较长。

为了进一步提高地黄品质评价的效率和准确性,研究者在传统测定方法的基础上,开发了多种新的技术手段,如近紫外光谱法、指纹图谱法和双波长法等,旨在缩短测定时间并提升综合评价能力。谢彩侠等^[13]基于近红外光谱技术(near-infrared spectroscopy technology, NIRS),建立了一种快速测定地黄昔 D 含量的方法。对 6 个品种共 108 份怀地黄样品进行了 NIRS 测定,并通过 HPLC 测定了地黄昔 D 的含量。利用 TQ 软件将光谱信息与含量信息进行关联分析并建立定量模型。通过优化建模条件,最终得到的光谱预测值与实际含量无显著差异。NIRS 图谱能够整体反映物质的质量信息,与中医“整体观”思想相契合^[14]。这种方法相较于《中国药典》2025 年版方法,具有测定速度快的优点,但前期需要建立定量模型,且在特殊情况下可能存在一定误差。黄春跃等^[15]利用光电二极管阵列检测器(photodiode array detector, PDA)和蒸发光散射检测器(evaporative light scattering detector, ELSD),建立了 HPLC-PDA 指纹图谱和 HPLC-ELSD 指纹图谱。该方法能够有效区分不同来源的生地黄样品,并准确鉴定生地黄与熟地黄。由于色谱峰分离度高,化学信息丰富,该方法能够指认包括地黄昔 D 在内的多种环烯醚萜苷类化学成分。这种方法不仅提高了测定的准确性,还为地黄品质的综合评价提供了有力支持。

随着 HPLC 不断完善,采用双波长检测等优化方法,对地黄及含地黄中成药中地黄昔 D 的含量进行精准测定(表 1)。以上方法的应用为筛选地黄优质种质提供了科学、可靠的参考依据,也进一步推动了地黄药材及其相关产品的标准化和规范化研究。

2.2 不同剂型中地黄昔 D 的含量测定

在传统医学中,地黄通常以汤剂入药,徐雄飞等^[23]改进了传统汤剂中地黄昔 D 的含量检测方法。取熟地黄 150 g,煎煮 2 次,第 1 次加 9 倍水,浸泡 30 min、煎煮 60 min、取滤液备用,第 2 次加 7 倍水,煎煮 40 min,合并滤液,浓缩成 0.5 g/mL 的浸膏,随后经冷冻干燥或喷雾干燥得到粉末。以甲醇-0.1% 磷酸溶液 5:95 为流动相,检测波长 203 nm 的条件下建立测定方法,随后对本方法进行了方法学考察,证明了此方法的线性关系、精密性、稳定性、重现性均良好。分别测量 3 批标准地黄汤剂所得粉末中的地黄昔 D 含量,均能准确测量,其中含量最高的 20200202B 批次达到了 1.206 mg/g,该方

表 1 地黄及含地黄中成药的地黄苷 D 测定

Table 1 Determination of rehmannioside D in *Rehmanniae Radix* and its patent medicines

柱色谱	检测方法	质量分数	来源	文献
Synergi™ Hydro-RP 80A 色谱柱(250 mm×4.6 mm, 4 μm)	流动相为乙腈-0.2%磷酸水, 梯度洗脱; 体积流量 1.0 mL·min ⁻¹ , 柱温 35 °C; 检测波长 203 nm	温县一等 (1.534 mg·g ⁻¹) > 武陟一等 (1.470 mg·g ⁻¹)	生地黄	16
菲罗门 Neptune C ₁₈ 色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm)	流动相为乙腈-0.1%磷酸水, 梯度洗脱; 体积流量 1.0 mL·min ⁻¹ ; 柱温 30 °C; 检测波长 203 nm	孟州一等 (2.126 mg·g ⁻¹) > 温县一等 (1.903 mg·g ⁻¹) > 武陟一等 (1.823 mg·g ⁻¹)	生地黄	17
Hypersil C ₁₈ 分析柱 (200 mm×4.6 mm, 4 μm)	流动相为乙腈-水, 梯度洗脱; 体积流量 1.0 mL·min ⁻¹ , 室温; 检测波长 203 nm	六味地黄丸 (1.288 mg·g ⁻¹) > 杞菊地黄丸 (1.205 mg·g ⁻¹) > 麦味地黄丸 (1.000 mg·g ⁻¹)	六味地黄丸、杞菊地黄丸、麦味地黄丸	18
Agilent Zorbax SB-C ₁₈ 色谱柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm)	流动相为乙腈-0.2%磷酸水, 梯度洗脱, 体积流量 1.0 mL·min ⁻¹ , 柱温 30 °C, 检测波长 210 nm	麦芪降糖丸编号 190607 (0.285 mg·g ⁻¹) > 190312 (0.256 mg·g ⁻¹) > 190503 (0.227 mg·g ⁻¹)	麦芪降糖丸	19
Kromasil C ₁₈ 色谱柱 (200 mm×4.6 mm, 5 μm)	流动相为乙腈-0.05%磷酸水, 梯度洗脱, 体积流量 1.0 mL·min ⁻¹ , 检测波长 203 nm	八珍液编号 141103 (0.163 mg·mL ⁻¹) > 140502 (0.155 mg·mL ⁻¹) > 140201 (0.153 mg·mL ⁻¹)	八珍液	20
Phenomenex RP C ₁₈ 色谱柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm)	流动相为乙腈-0.1%磷酸水, 梯度洗脱, 体积流量 1.0 mL·min ⁻¹ , 柱温 30 °C, 检测波长 203 nm	三才封髓丸编号 1415507 (0.338 mg·g ⁻¹) > 1415503 (0.329 mg·g ⁻¹) > 1415508 (0.304 mg·g ⁻¹)	三才封髓丸	21
SVEA opal C ₁₈ 柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm)	流动相为甲醇-0.1%磷酸水 5 : 95, 体积流量 1.0 mL·min ⁻¹ , 柱温 30 °C, 检测波长 203 nm	样品 3 (0.446 mg·g ⁻¹) > 样品 1 (0.421 mg·g ⁻¹) > 样品 2 (0.384 mg·g ⁻¹)	藤黄健骨片	22

法为检测传统汤剂中地黄苷 D 含量提供了依据。

中药丸剂是指中药材细粉或药材提取物加适宜的黏合剂等辅料制成的球形或类球形固体制剂。对于含地黄的丸剂药物, 刘明等^[24]建立了测定地黄苷 D 含量的方法。取地黄丸剂剪碎, 用 50% 甲醇冷浸过夜, 超声溶散, 加热回流 1.5 h, 滤过, 取滤液蒸干, 残渣加水溶解, 利用大孔吸附树脂进行洗脱, 收集 30% 甲醇洗脱液并蒸干, 最后用 70% 乙腈复溶。以乙腈-水 73 : 27 为流动相, 检测波长 203 nm 的条件下建立测定方法。这一方法简单便捷, 为含地黄丸剂的质量标准研究提供了可靠的技术支持。

此外, 其他学者也建立了多种测定地黄苷 D 含量的方法。如但济修等^[25]利用 HPLC 构建了百合地黄汤的特征图谱, 并建立了地黄苷 D 等指标性成分的含量测定方法。李玥等^[26]通过 HPLC 结合电喷雾检测器法, 成功建立了心荣颗粒中地黄苷 D 含量的测定方法。李应才等^[27]利用超高效液相色谱串联质谱法 (ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry, UPLC-MS/MS), 开发了养阴清肺颗粒合剂中地黄苷 D 含量的定量分析方法。这些研究为地黄及其复方制剂中地黄苷 D 的精

准测定提供了多样化的技术手段, 进一步推动了相关药物的质量控制与标准化研究。

3 含量变化规律

中药材的质量受到生态因素、遗传因素等多方面因素的影响^[28]。地黄作为我国传统的大宗药材之一, 其质量尤为受到产地、炮制方法等因素的制约。本文总结了近年有关地黄苷 D 含量的研究, 并从不同产地、不同炮制方法和不同组织部位方面概述了其变化规律。

3.1 不同产地对地黄苷 D 含量的影响

地黄具有道地性, 道地性是指中药材在特定地域内, 因生长环境、气候、土壤等因素而形成的独特品质和疗效。道地药材通常具有更高的药效和更少的不良反应, 不同地区的地黄品质优劣不同, 其次生代谢产物的含量也不同。地黄的道地产区为河南焦作市^[29], 为比较不同产区地黄的有效成分含量差异, 张留记等^[30]利用 HPLC 测定了来自 8 个产地的 16 份不同的地黄药材, 不同产地和不同级别的药材地黄苷 D 含量差异较大。其中地黄一等品的产地有河南博爱县、陕西渭南市、山东嘉祥县、山西曲沃县等, 且焦作市博爱县地区地黄的地黄苷 D 含

量最高,与地黄道地产区保持一致。因此,在临床应用和药物资源开发上应尽量使用级别较高的道地药材。

3.2 不同炮制方法对地黄苷 D 含量的影响

地黄常见的炮制方法有清蒸法、酒炖法和九蒸九晒法,李娴等^[31]比较不同方法得到的熟地黄样品中的地黄苷 D 含量,发现清蒸法和酒炖法得到的熟地黄中地黄苷 D 含量相近,九蒸九晒法得到的熟地黄中几乎不含地黄苷 D。同时,有研究发现随着炮制次数的增多,地黄苷 D 的含量逐渐下降,直至九蒸九晒后降为零^[32]。地黄苷 D 属于环烯醚萜双糖苷,相对稳定^[33-34],故清蒸法和酒炖法得到的熟地黄中的地黄苷 D 含量相差不大,而九蒸九晒法则由于过程繁琐,地黄苷 D 几乎全部降解,可能因为地黄为含糖中药,转化为了 5-羟甲基糠醛^[35]。

3.3 地黄不同组织间的地黄苷 D 含量差异

地黄的药用部位为块根,而非入药部位(地黄花和地黄叶)中也存在地黄苷 D。研究发现,地黄花的花瓣、花托和花梗中均含有地黄苷 D,其中花瓣中质量分数最高为 0.09%,接近《中国药典》2025 年版规定标准^[6],花托质量分数最低为 0.05%^[36]。尽管地黄花较地黄块根中地黄苷 D 含量有所不足,但仍具有一定的药用价值或食用价值。地黄叶中同样含有地黄苷 D^[37],但其含量测定尚未见报道。

赵新梅等^[38]基于指纹图谱和多指标定量(HPLC、相似度分析、化学模式分析和 HPLC-ELSD)测定鲜地黄的地黄汁、地黄片和地黄渣中的地黄苷 D 含量,发现地黄苷 D 含量大小为地黄汁(地黄块根切片后榨汁)>地黄片(地黄块根切片)>地黄渣(地黄块根榨汁后剩下的部分),最高的地黄汁中地黄苷 D 质量分数为 0.59%~0.66%。

另外,有学者研究了地黄块根不同组织间的地黄苷 D 含量差异。地黄块根断面的菊花心主要分布在木质部,这一特征曾是历代药商鉴定地黄道地性的标志^[39]。现代研究更进一步地解析了地黄品质与菊花心部位的联系。谢彩侠等^[40]发现地黄品质的优劣与菊花心的关联在不同品种间存在差异。梓醇含量方面,地黄 85-5 和 1701 品种在菊花心部位的含量高于非菊花心,而地黄北京 1 号和 QH-1 品种在菊花心部位的含量低于非菊花心部位。对于地黄苷 D 含量,85-5、北京 1 号和 1706 在非菊花心部位的含量高于菊花心部位。此外,宋梦娇等^[41]利用红-绿-蓝颜色空间模型证实,地黄品质的优劣与菊花心的关

联并不显著。该研究发现,地黄苷 D 含量与菊花心和形成层的红(R)绿(G)蓝(B)均值呈显著正相关,与形成层宽度、射线密度呈极显著正相关。基于此,建立了怀地黄“菊花心”性状分析方法,并证实了地黄非菊花心部位的地黄苷 D 含量高于菊花心。以上结果,为地黄资源深度开发利用提供了科学依据,尤其在优化加工工艺、实现不同部位的综合利用、临床用药等方面具有重要意义。

4 药理作用

现代药理研究表明,地黄对神经、心脑血管、内分泌等系统具有显著疗效(图 1),这与其质量标志物地黄苷 D 密切相关^[42]。地黄苷 D 作为《中国药典》2025 年版中地黄质量控制的指标性成分之一^[6],具有滋阴补血、凉血止血、抗抑郁等药理作用。

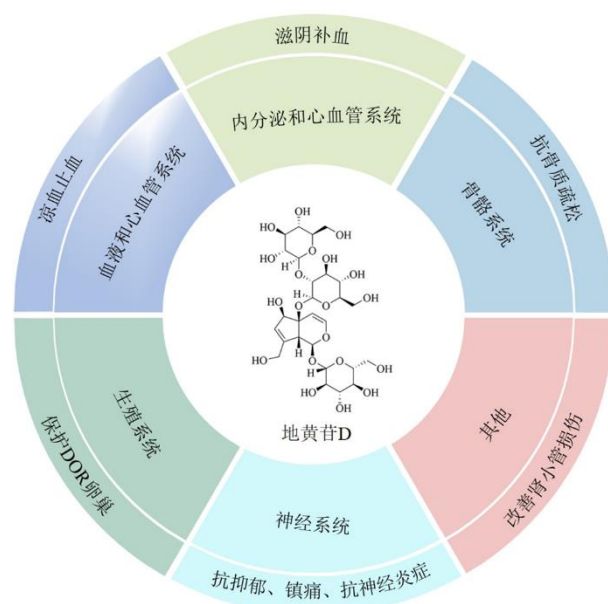


图 1 地黄苷 D 的药理作用

Fig. 1 Pharmacological effects of rehmannioside D

4.1 对内分泌系统和心血管系统的作用

地黄具有滋阴补肾的功效,凡阴虚血虚肾虚者食之,颇有益处。于震等^[43]通过研究地黄苷 D 对小鼠阴虚、血虚和糖尿病模型的影响。发现 ig 地黄苷 D 治疗后检测小鼠体质量、血浆中的环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)和环磷酸鸟苷含量、血细胞数、血小板数目和血糖含量等相关指标。结果显示,对于阴虚和血虚的小鼠模型,地黄苷 D 可以显著降低血浆 cAMP 表达,增加阴虚小鼠体质量,提高血虚小鼠的白细胞数、血小板数、骨髓 DNA 含量等指标。对于糖尿病模型小鼠,地黄苷 D 与模型对照组血糖降低的数值比较无统计

学差异。该结果表明地黄苷 D 有明显的滋阴补血作用,而无明显的降血糖的作用。有研究表明地黄的降血糖作用可能与其所含低聚糖有关,曾艳等^[44]发现地黄中的低聚糖能够降低肝葡萄糖-6-磷酸酶的活性、增加肝糖原的合成,并促进胰岛素的分泌。郭晓农^[45]也证明了低聚糖对胰岛素抵抗有一定改善作用。

4.2 对生殖系统的作用

地黄苷 D 不仅对内分泌系统有调节作用,对生殖系统也具有显著的保护作用。卵巢储备功能减退(diminished ovarian reserve, DOR)是指随着年龄增长,卵母细胞的数量和质量出现进行性下降的现象^[46]。这一过程主要反映了女性生殖系统的衰老,通常与生育能力的下降密切相关。病理性 DOR 即 DOR 的发生时间较早或进展速度加快,对女性的生殖能力和整体健康构成显著威胁^[47]。现代药理学研究表明,地黄对卵巢早衰的卵巢储备和生育能力具有保护作用,其机制可能与叉头框蛋白 O1(forkhead box O1, FoxO1)/克洛托蛋白(KLOTHO)轴相关。FoxO 家族是一组转录因子,参与细胞分化、生长、存活和细胞周期的调控^[48]。FoxO 耗竭与卵母细胞成熟受损和卵巢发育受阻相关,而 FoxO1 表达增加可缓解卵泡死亡^[49-50]。KLOTHO 是一种 β -葡萄糖醛酸酶,具有抗衰老和抗氧化特性,参与生殖疾病的发生和发展^[51]。

Liang 等^[52]选取生理状态一致的无特定病原体级雌性大鼠,随机分为 9 组,按照实验方案接受不同处理。通过阴道涂片测试大鼠的发情周期,对大鼠的卵巢组织进行组织学评估,计算原始卵泡数量、成熟卵泡数量、闭锁卵泡数量及颗粒细胞的凋亡率,测量血清激素的变化并检测相关蛋白的表达。结果表明,高剂量地黄苷 D 可以改善发情周期、增加卵巢指数、减少闭锁卵泡数量、抑制卵泡刺激素和黄体生成素水平、上调雌二醇水平,并发现地黄苷 D 可通过 FoxO1/KLOTHO 轴协同改善 DOR 大鼠的卵巢功能。

4.3 对神经系统的作用

近年来,中药的神经保护作用备受关注。其中,环烯醚萜类化合物已被证实具有显著的神经保护功效,可改善抑郁症、阿尔茨海默病、帕金森病、焦虑和缺血性脑卒中等神经系统疾病^[53]。现代药理学研究表明,环烯醚萜类成分地黄苷 D 具有较为广泛的神经保护作用,表现出抗抑郁、抗神经炎症等药

理作用,展现出良好开发应用前景。

4.3.1 抗骨关节炎,缓解疼痛 骨关节炎是一种以慢性疼痛为特征的常见关节疾病,对疼痛的感知与大脑功能和神经肽调节密切相关。目前主要的治疗药物是以非甾体类抗炎药物为主以达到控制症状和缓解疼痛的作用,但治疗效果欠佳^[54]。现代药理学研究表明,地黄具有显著的镇痛作用且不良反应较低^[55],且这一镇痛作用和抑制炎症介质有关。Huang 等^[56]通过体内、外实验验证了地黄醇提物的治疗作用,并探索了其镇痛机制。ig 地黄醇提物于骨关节炎小鼠治疗并检测相应指标,发现地黄醇提取物能显著延缓软骨退化、抑制炎症因子分泌、降低疼痛相关神经肽表达,及逆转大脑皮层与海马区功能异常,从而阐明以地黄苷 D 为主要活性成分的地黄醇提取物缓解骨关节炎疼痛的作用机制。针对活性成分地黄苷 D,进一步以脂多糖诱导的软骨细胞为炎症模型,证明地黄苷 D 通过抑制 Toll 样受体 4/核因子- κ B 通路的激活发挥其抗炎作用。此外,当地黄苷 D 浓度为 5 μ mol/mL 时,还可促进软骨细胞增殖,上述结果为地黄醇提取物的整体药效提供了分子机制阐释,最终证实地黄醇提取物及其活性成分地黄苷 D 能有效延缓骨关节炎软骨退化并减轻炎症反应。

4.3.2 抗抑郁作用 除镇痛作用外,地黄苷 D 对神经系统疾病如抑郁症亦表现出潜在疗效。抑郁症是一种常见的精神障碍,以显著而持久的心境低落为主要临床特征,常伴有焦虑、躯体不适和睡眠障碍等。现代研究表明,地黄醇提物对慢性抑郁行为具有改善作用^[57],及含地黄的中药复方百合地黄汤能够抑制 NOD 样受体热蛋白结构域 3 激活,进而改善焦虑性抑郁症模型大鼠海马神经元损伤,起到抗焦虑抑郁的功效^[58]。值得注意的是,抑郁症致病因素繁多,发病机制复杂^[59]。因此,在研究中药及其活性成分的抗抑郁机制时,网络药理学已成为一种常用的预测工具^[60-62]。基于此类方法的预测研究表明,地黄的抗抑郁作用重要靶点显著富集于多条信号通路,包括神经活性配体-受体相互作用、神经退行性病变-多种疾病通路、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 通路、5-羟色胺能突触、阿尔茨海默病等通路^[63]。该研究提示作为地黄的主要活性成分之一,地黄苷 D 的抗抑郁作用可能与调控上述通路有关。

神经细胞凋亡是抑郁症的重要原因之一。研究

表明,地黄苷 D 能够激活脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)/原肌球蛋白受体激酶 B (tropomyosin receptor kinase B, TrkB) 通路抑制神经细胞凋亡,起到保护神经的作用,从而发挥抗抑郁的作用^[64]。实验首先通过构建皮质酮诱导的大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤 PC12 细胞损伤模型,发现地黄苷 D 可以抑制活性氧水平,维持线粒体膜电位,降低神经细胞凋亡率。同时,检测细胞内凋亡相关蛋白的表达,发现地黄苷 D 显著上调了抗抑郁药物的作用靶点蛋白 BDNF 的表达^[65-66],保护神经细胞,进而可能起到抗抑郁作用。随后加入 TrkB 的拮抗剂 K252a 后,地黄苷 D 的抗凋亡效应被完全阻断,证实其作用具有通路特异性。这一发现为开发靶向 BDNF 的抗抑郁中药制剂提供了实验依据。

4.3.3 抗神经炎症 在神经系统方面,地黄苷 D 对神经炎症具有抑制作用。王慧慧等^[67]采用脂多糖诱导小鼠 N9 小胶质细胞,从而建立神经炎症模型,通过检测细胞上清一氧化氮、细胞内炎症因子和激活的小胶质细胞特异标志物含量,评估了地黄苷 D 对神经炎症的保护作用。进一步研究表明地黄苷 D 的作用机制可能是通过抑制小胶质细胞由 M2 型(替代激活型)向 M1 型(经典激活型)的转化、降低炎症因子释放有关,从而起到抗炎作用。同时,有研究表明神经炎症和抑郁症具有双向联系,因此推测地黄苷 D 可能通过抑制神经炎症进而发挥抗抑郁作用^[68]。

4.4 抗骨质疏松作用

糖尿病骨质疏松是糖尿病并发骨微结构改变的一种代谢性骨骼疾病,患者易发生骨折。熟地黄具有益精填髓的功效,现代实验也表明熟地黄能增加糖尿病骨质疏松大鼠的骨密度^[69]。为探究熟地黄抗骨质疏松的主要活性成分,许平翠等^[70]构建了 10 批熟地黄的多波长融合指纹图谱,并利用糖尿病骨质疏松大鼠模型对药效进行评估。通过偏最小二乘回归法进行谱效关联分析,成功识别出主要活性成分。进一步通过高糖诱导的成骨细胞模型验证了这些活性成分的药效,并探究了熟地黄在体内对糖尿病性骨质疏松的防治效果。结果表明,梓醇、地黄苷 D 的标准回归系数和变量投影重要性指标值显著,二者均能够提高成骨细胞增殖活性和细胞碱性磷酸酶作用,进而起到抗骨质疏松作用。

4.5 凉血止血作用

《中国药典》2025 年版记载地黄具有凉血止血

的功效^[6],现代药理研究也证实了这一点。张月月等^[71]以干姜水煎液 15 g/kg 联合 5%乙醇构建小鼠血热出血模型,给予地黄生品治疗后检测小鼠一般体征、肛温、饮水量、血浆凝血酶时间、凝血酶原时间及能够反映温度趋向性的热区停留比例等指标。结果表明,生地黄对上述指标的异常具有改善作用,可以起到止血凉血的作用,且高剂量的改善作用优于低剂量,同时生地黄盐制后凉血止血作用增强。通过“质控成分-凉血止血功效”主成分-灰色关联分析研究表明,地黄的凉血止血作用与其指标性成分梓醇和地黄苷 D 有关,并且地黄苷 D 的贡献较大。

4.6 其他

除上述药理作用外,地黄苷 D 还具有其他药理活性。刘瑞嶝等^[72]发现地黄苷 D 具有改善肾小管损伤的作用,研究以高糖诱导人肾小管上皮细胞,促使其发生肾小管上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),随后给予益肾通络方治疗,发现具有药理活性且无细胞毒性的物质为地黄苷 D。进一步研究发现地黄苷 D 抑制 EMT 的分子机制是细胞因子信号抑制因子 1(suppressor of cytokine signaling 1, SOCS1)/信号传导及转录激活蛋白 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 信号通路,通过增加 SOCS1 蛋白的表达,抑制 STAT3 信号因子的表达起到抑制 EMT 的作用,进而起到改善肾小管损伤的作用。

5 结语与展望

地黄苷 D 是从地黄中提取的一种环烯醚萜类活性成分,其提取工艺较为成熟,目前主要采用醇提法进行制备^[73-74]。近年来,基于 HPLC 不断优化其含量测定方法,已能够对地黄及含地黄中成药中的地黄苷 D 进行精准定量分析。值得注意的是,该成分的含量受炮制工艺、产地来源等因素的影响较大,因此在提取或使用过程中需严格控制相关变量,以确保其质量和药效的稳定性。药理学研究表明,地黄苷 D 具有多种生物活性,展现出较高的研究价值和良好的应用前景。在临床应用方面,地黄苷 D 的滋阴补血作用较为突出,是六味地黄丸、知柏地黄丸等经典中成药的主要药效成分之一^[75-76]。在生殖系统方面,地黄苷 D 可显著改善卵巢功能,具有潜在的妇科疾病治疗价值;在神经系统方面,其镇痛、抗抑郁作用为神经退行性疾病及情绪障碍的治疗提供了新的研究方向。此外,地黄苷 D 在凉

血止血、抗骨质疏松等方面也显示出较好潜力,进一步拓宽了其在中医药现代化研究中的应用前景。

然而,当前地黄苷 D 的研究仍存在以下问题:

(1) 作用机制研究不够深入。以抗抑郁作用为例,其机制涉及多靶点与通路。目前地黄及其复方的抗抑郁作用研究多采用网络药理学方法预测其潜在机制^[63,77],但对其关键活性成分地黄苷 D 抗抑郁作用的具体作用靶点、代谢通路等仍有待进一步阐明;(2) 临床转化研究不足。目前尚无针对地黄苷 D 的新剂型被开发,其临床研究仍处于基础阶段,需要通过更多临床试验验证其防治潜力,并开展临床前毒理学研究以支持临床应用;(3) 药动学特性尚未明确。地黄苷 D 溶于水,其在体内吸收、分布、代谢和排泄特性更需系统研究,以期明确其量-效关系;(4) 安全性评估不全面。现有研究多聚焦于药效,但对地黄苷 D 的急性毒性、亚慢性毒性及生殖毒性关注不足,长期用药的安全性仍有待验证;(5) 生物合成机制尚未阐明。地黄中环烯醚萜苷类成分如地黄苷 D、梓醇等化合物具有重要的药用与经济价值。虽然该类成分的生物合成途径已有初步研究,但后修饰阶段的关键酶及其功能仍未完全明确,亟待深入解析^[78-80]。值得关注的是,随着地黄被正式纳入国家卫生健康委员会公布的药食同源目录^[81],亟需深入挖掘其保健功能与疾病预防潜力,特别是地黄苷 D 在健康干预中的物质基础与作用机制。未来研究应聚焦于上述挑战,以期充分发挥地黄苷 D 的药用价值,并推动其在临床实践中的应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 董天骄,崔元璐,田俊生,等.天然环烯醚萜类化合物研究进展[J].中草药,2011,42(1):185-194.
- [2] 董娟娥,张靖.植物中环烯醚萜类化合物研究进展[J].西北林学院学报,2004,19(3):131-135.
- [3] 孙宇佳,唐淑含,王姗姗,等.环烯醚萜类化合物的结构分类及生物活性[J].黑龙江科技信息,2014(2):80.
- [4] 余鸽,龙凤来,黄时伟.环烯醚萜药理作用研究进展[J].陕西林业科技,2009,37(2):69-73.
- [5] 吴寿金.现代中草药成分化学[M].北京:中国医药科技出版社,2002.
- [6] 中国药典[S].一部.2025:132-133.
- [7] Oshio H, Inouye H. Iridoid glycosides of *Rehmannia glutinosa* [J]. *Phytochemistry*, 1982, 21(1): 133-138.
- [8] 李更生,王慧森,刘明,等.地黄中环烯醚萜苷类化学成分的研究[J].中医研究,2008,21(5):17-19.
- [9] 杜亚朋,王美,李璐遥,等.基于化合物稳定性探讨炮制对含环烯醚萜类成分中药药性及功效影响的研究进展[J].中草药,2021,52(16):5039-5051.
- [10] 朱俏峭,钟亮,戚进.地黄中环烯醚萜类化学成分的研究进展[J].海峡药学,2015,27(9):1-5.
- [11] 李更生,王慧森.HPLC法测定地黄中地黄苷 D 含量[J].中草药,2003,34(8):752-754.
- [12] 张彩,张萍,司文琪,等.怀地黄中地黄苷 D 的提取工艺及不同炮制品含量的比较研究[J].山东农业科学,2016,48(5):127-130.
- [13] 谢彩侠,李雅静,张苗,等.怀地黄中地黄苷 A,地黄苷 D 及益母草苷含量快速分析方法的建立[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(6):47-54.
- [14] 樊克锋,汤法银,赵建平,等.红外光谱技术对生地黄整体评价[J].中国兽药杂志,2017,51(3):55-60.
- [15] 黄春跃,欧阳丹薇,牛莉鑫,等.基于 HPLC 二维指纹图谱结合化学计量分析对生地黄质量评价研究[J].中国中药杂志,2018,43(8):1667-1674.
- [16] 张留记,周志敏,屠万倩,等.HPLC 同时测定地黄中 5 种苷类成分的含量[J].天然产物研究与开发,2017,29(1):87-90.
- [17] 胡轲,李珊珊,刘炜,等.双波长 HPLC 同时测定生地黄中 6 种化合物的含量[J].中国现代应用药学,2020,37(12):1478-1482.
- [18] 李更生,王慧森,刘明,等.高效液相色谱法测定三种中成药中地黄苷 D 的含量[J].中医研究,2007,20(3):26-28.
- [19] 刘玉振,许伟.一测多评法测定麦氏降糖丸中的 7 种成分[J].华西药学杂志,2021,36(4):473-477.
- [20] 汪青梅,熊永爱,魏谭军.HPLC 法测定八珍液中地黄苷 A、地黄苷 D、去氢土莫酸和茯苓酸[J].现代药物与临床,2016,31(1):25-28.
- [21] 白荣.HPLC 法测定三才封髓丸中地黄苷 A、地黄苷 D、黄柏碱和木兰花碱[J].现代药物与临床,2015,30(11):1324-1327.
- [22] 董清,支荣荣.双波长 HPLC 法测定藤黄健骨片中地黄苷 D、水晶兰苷的含量[J].首都食品与医药,2023,30(10):150-152.
- [23] 徐雄飞,王海燕,何清.熟地黄配方颗粒和标准汤剂中地黄苷 D 的含量测定[J].江西中医药大学学报,2022,34(4):86-88.
- [24] 刘明,李更生,王慧森.7 种地黄丸中地黄苷 D 的含量测定[J].中国医院药学杂志,2008,28(13):1130-1131.
- [25] 但济修,李淞明,詹常森.百合地黄汤基准样品 HPLC 特征图谱建立及其指标成分含量测定[J].中成药,2024,46(4):1279-1283.
- [26] 李玥,傅琳.高效液相色谱-电喷雾检测器法同时测定

- 心荣颗粒的多种成分 [J]. 海峡药学, 2024, 36(3): 41-44.
- [27] 李应才, 黄合琤, 马文思, 等. 超高效液相色谱串联质谱法同时测定养阴清肺合剂中 3 种成分含量 [J]. 中国药业, 2023, 32(13): 68-71.
- [28] 李震宇, 崔伊凡, 秦雪梅. 中药材质量评价的挑战与代谢组学应用于中药材质量评价的研究进展 [J]. 中草药, 2018, 49(10): 2221-2229.
- [29] 李向达, 曹彦刚, 张宇涵, 等. 仲圣 1 号鲜地黄化学成分研究 [J]. 中药材, 2024, 47(5): 1158-1164.
- [30] 张留记, 屠万倩, 杨冉, 等. 不同产地地黄中地黄苷 D 的测定 [J]. 分析试验室, 2008, 27(3): 56-58.
- [31] 李娟, 邢亚东, 李姗姗, 等. 不同炮制方法对熟地黄中 7 种化学成分含量的影响 [J]. 蚌埠医学院学报, 2020, 45(5): 634-637.
- [32] 徐廉松, 牛雯雯, 孔雪, 等. 基于双波长高效液相色谱法同时测定九蒸九晒熟地黄中 7 种成分的含量 [J]. 甘肃中医药大学学报, 2022, 39(4): 1-6.
- [33] 张月月, 王君明, 巫晓慧. 基于以梓醇为主要成分的地黄环烯醚萜苷生物活性研究 [J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(12): 75-77.
- [34] 王菲菲, 张聿梅, 郑笑为, 等. 环烯醚萜类化合物的结构和生物学活性研究进展 [J]. 中国药事, 2019, 33(3): 323-330.
- [35] 韩笑, 匡宇, 赵永艳, 等. 九蒸九晒黄精 5-HMF 含量的变化 [J]. 中药与临床, 2018, 9(3): 4-5.
- [36] 于文娜, 张振凌, 李柯柯, 等. 鲜地黄不同部位环烯醚萜苷类成分含量测定 [J]. 食品研究与开发, 2017, 38(14): 134-137.
- [37] 史国茹. 地黄叶和蝴蝶花活性物质与功能研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2016.
- [38] 赵新梅, 张威, 李莹莹, 等. 基于指纹图谱和多指标定量分析鲜地黄不同加工方式后化学成分变化 [J]. 中草药, 2024, 55(12): 4020-4031.
- [39] 张金鼎, 曹鸿云. 河南四大怀药 [J]. 中药材, 1987, 10(3): 55-56.
- [40] 谢彩侠, 李雅静, 张苗, 等. 不同种质地黄块根菊花心与非菊花心部位有效成分特征分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(20): 75-83.
- [41] 宋梦娇, 董诚明, 魏悦, 等. 怀地黄“菊花心”性状与化学成分的相关性研究 [J]. 时珍国医国药, 2023, 34(5): 1133-1137.
- [42] 祁昱彤, 张淼, 刘建勋, 等. 中药地黄的现代研究进展及其质量标志物 (Q-Marker) 预测分析 [J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(12): 176-184.
- [43] 于震, 王军, 李更生, 等. 地黄苷 D 滋阴补血和降血糖作用的实验研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2001, 28(4): 240-242.
- [44] 曾艳, 贾正平, 张汝学, 等. 地黄寡糖在 2 型糖尿病大鼠模型上的降血糖作用及机制 [J]. 中国药理学通报, 2006, 22(4): 411-415.
- [45] 郭晓农. 地黄寡糖改善胰岛素抵抗的作用和机理的体外研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2006.
- [46] Zhang Q L, Lei Y L, Deng Y, *et al.* Treatment progress in diminished ovarian reserve: Western and Chinese medicine [J]. *Chin J Integr Med*, 2023, 29(4): 361-367.
- [47] Buigues A, Marchante M, Herraiz S, *et al.* Diminished ovarian reserve chemotherapy-induced mouse model: A tool for the preclinical assessment of new therapies for ovarian damage [J]. *Reprod Sci*, 2020, 27(8): 1609-1619.
- [48] Lim S W, Jin L, Luo K, *et al.* Klotho enhances FoxO3-mediated manganese superoxide dismutase expression by negatively regulating PI3K/Akt pathway during tacrolimus-induced oxidative stress [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(8): e2972.
- [49] Wu Z X, He Q J, Zeng B J, *et al.* Juvenile hormone acts through FoxO to promote Cdc2 and Orc5 transcription for polyploidy-dependent vitellogenesis [J]. *Development*, 2020, 147(18): dev188813.
- [50] Masciangelo R, Hossay C, Chiti M C, *et al.* Role of the PI3K and Hippo pathways in follicle activation after grafting of human ovarian tissue [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2020, 37(1): 101-108.
- [51] Xie T T, Ye W T, Liu J, *et al.* The emerging key role of KLOTHO in the hypothalamus-pituitary-ovarian axis [J]. *Reprod Sci*, 2021, 28(2): 322-331.
- [52] Liang Y, Wang H M, Chen J, *et al.* Rehmannioside D mitigates disease progression in rats with experimental-induced diminished ovarian reserve via forkhead box O1/KLOTHO axis [J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2023, 27(2): 167-176.
- [53] Zhang B X, Zhou N, Zhang Z K, *et al.* Study on the neuroprotective effects of eight iridoid components using cell metabolomics [J]. *Molecules*, 2024, 29(7): 1497.
- [54] Richard M J, Driban J B, McAlindon T E. Pharmaceutical treatment of osteoarthritis [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2023, 31(4): 458-466.
- [55] Jhun J Y, Na H S, Shin J W, *et al.* *Notoginseng Radix* and *Rehmanniae Radix Preparata* extract combination (YH23537) reduces pain and cartilage degeneration in rats with monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis [J]. *J Med Food*, 2018, 21(8): 745-754.
- [56] Huang Y F, Lin Q, Tan X, *et al.* Rehmannia alcohol extract inhibits neuropeptide secretion and alleviates osteoarthritis pain through cartilage protection [J]. *Heliyon*, 2023, 9(9): e19322.
- [57] Wang J M, Pei L X, Zhang Y Y, *et al.* Ethanol extract of

- Rehmannia glutinosa* exerts antidepressant-like effects on a rat chronic unpredictable mild stress model by involving monoamines and BDNF [J]. *Metab Brain Dis*, 2018, 33(3): 885-892.
- [58] 赵洪庆, 唐林, 吴碧茹, 等. 百合地黄汤抑制 NLRP3 炎症小体激活改善焦虑性抑郁症模型大鼠海马神经元损伤 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(20): 7-14.
- [59] 陈伟康, 令狐婷, 任燕. 中药治疗抑郁症作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2025, 56(11): 4090-4102.
- [60] 廖韵诺, 赵凯丽, 郭宏伟. 中药网络药理学的应用与挑战 [J]. 中草药, 2024, 55(12): 4204-4213.
- [61] 涂慕鑫, 孟亦浩, 王庆亮, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS/MS 技术和网络药理学探究竹叶青酒缓解急性肝损伤作用机理 [J]. 中国酿造, 2024, 43(10): 56-64.
- [62] 黄祖顺, 郭磊, 张爱荣, 等. 基于网络药理学和指纹图谱的安宫牛黄丸质量标志物预测与分析 [J]. 药物评价研究, 2023, 46(10): 2083-2093.
- [63] 韩德恩, 岳中胜, 李红伟, 等. 基于 UPLC-Q-Orbitrap HRMS 结合网络药理学研究地黄抗抑郁成分及其作用机制 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(4): 1051-1063.
- [64] 张莉, 卢仁睿, 王慧慧, 等. 地黄苷 D 对皮质酮诱导的 PC-12 细胞损伤的保护作用及机制研究 [J]. 中草药, 2022, 53(11): 3385-3393.
- [65] 徐嘉珂, 白洁. BDNF 及其受体在抗抑郁症中的作用及其机制研究 [J]. 生命科学, 2014, 26(4): 357-361.
- [66] 温韫然, 佟歌, 高坤, 等. 风药治疗抑郁症作用机制探究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2024, 30(10): 1663-1666.
- [67] 王慧慧, 卢仁睿, 张莉, 等. 地黄中地黄苷 D 通过调控小胶质细胞 M1/M2 极化抑制神经炎症 [J]. 中药材, 2021, 44(11): 2683-2687.
- [68] Kiecolt-Glaser J K, Derry H M, Fagundes C P. Inflammation: Depression fans the flames and feasts on the heat [J]. *Am J Psychiatry*, 2015, 172(11): 1075-1091.
- [69] Zhang X, Wang D D, Ren X D, *et al*. System bioinformatic approach through molecular docking, network pharmacology and microarray data analysis to determine the molecular mechanism underlying the effects of *Rehmanniae Radix Praeparata* on cardiovascular diseases [J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2019, 20(10): 964-975.
- [70] 许平翠, 朱赋健, 郑纯威, 等. 基于 HPLC 多波长融合指纹图谱及谱效关系的熟地黄活性成分研究 [J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(22): 2901-2907.
- [71] 张月月, 龙冰玉, 王君明, 等. 盐制炮制对地黄凉血止血功效的增效作用探索 [J/OL]. 中华中医药学刊, (2024-12-16) [2025-08-01]. <https://link.cnki.net/urlid/21.1546.R.20241213.1826.010>.
- [72] 刘瑞岷, 张振强, 张效威, 等. 益肾通络方及活性成分地黄苷 D 抑制肾小管上皮-间质转化的机制研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2025, 36(1): 30-40.
- [73] 李更生, 刘明, 王慧森. 一种地黄苷 D 标准物质的制备方法: 中国, CN201110275514.4 [P]. 2012-03-21.
- [74] 王慧森, 刘明, 李更生. 一种地黄环烯醚萜苷类提取物的制备方法: 中国, CN201810047545.6 [P]. 2021-03-26.
- [75] 岳晨, 肖学风, 秦文杰. 六味地黄丸治疗围绝经期综合征的临床研究进展 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(4): 804-809.
- [76] 赵日杂, 张剑光, 苏学燕, 等. 知柏地黄丸研究进展及质量标志物预测 [J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(11): 196-204.
- [77] Pan J, Lu Y T, Wang S J, *et al*. Synergistic neuroprotective effects of two natural medicinal plants against CORT-induced nerve cell injury by correcting neurotransmitter deficits and inflammation imbalance [J]. *Phytomedicine*, 2023, 121: 155102.
- [78] 徐小博, 徐萍, 夏然, 等. 地黄中环烯醚萜苷的生物合成研究进展 [J]. 生物技术, 2018, 28(5): 508-512.
- [79] Zhi J Y, Li Y J, Zhang Z Y, *et al*. Molecular regulation of catalpol and acteoside accumulation in radial striation and non-radial striation of *Rehmannia glutinosa* tuberous root [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(12): 3751.
- [80] Li Y J, Zhai X R, Ma L G, *et al*. Transcriptome analysis provides insights into catalpol biosynthesis in the medicinal plant *Rehmannia glutinosa* and the functional characterization of RgGES genes [J]. *Genes*, 2024, 15(2): 155.
- [81] 国家卫生健康委员会, 国家市场监督管理总局. 国家卫生健康委员会食品安全标准与监测评估司发布《关于地黄等 4 种按照传统既是食品又是中药材的物质》的公告 (2024 年第 4 号) [EB/OL]. (2024-08-12) [2025-08-13]. <https://www.nhc.gov.cn/sps/c100088/202408/53150d0918ec40899b5293147ec0dd01.shtml>.

[责任编辑 赵慧亮]