

续断“发汗”前后两个主要成分在大鼠体内的药代动力学研究

唐 瑞¹,姜东京¹,赵明方¹,李亚飞¹,张海瑞¹,方可儿¹,蔡宝昌¹,杜伟锋^{1,2*}

(1. 浙江中医药大学 药学院,浙江 杭州 310053;2. 浙江中医药大学
中药饮片有限公司,浙江 杭州 311400)

摘要:目的:建立基于高效液相色谱串联质谱法(HPLC-MS)测定大鼠口服“发汗”前后续断中主要成分马钱苷和川续断皂苷Ⅵ的血药浓度测定方法,研究其药代动力学特征。方法:通过给大鼠灌胃服用“发汗”前后续断水煎液,分别于给药前和给药后在指定时间取眼眶窦血。采用 HPLC-MS 技术测定大鼠血浆中“发汗”前后续断中马钱苷与川续断皂苷Ⅵ的浓度。结果:大鼠口服给药 5 min 后,血中可以检测到马钱苷与川续断皂苷Ⅵ,“发汗”前续断马钱苷:半衰期为 93.79 min,川续断皂苷Ⅵ的半衰期为 86.51 min;“发汗”后续断:马钱苷和川续断皂苷Ⅵ的半衰期为 69.71 min,85.78 min;“发汗”前续断的马钱苷与川续断皂苷Ⅵ的 C_{max} 和 AUC 较大,表明“发汗”前续断的马钱苷与川续断皂苷Ⅵ更有利于发挥疗效。结论:该方法适用于“发汗”前后的续断在大鼠体内马钱苷和川续断皂苷Ⅵ血药浓度的测定及药代动力学研究,实验结果表明,未“发汗”续断中的马钱苷与川续断皂苷Ⅵ更有利于发挥疗效。

关键词:续断;发汗;高效液相色谱—质谱联用仪;马钱苷;川续断皂苷Ⅵ;药代动力学

DOI:10.11954/ytctyy.202312007

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

中图分类号:R285.5

文献标识码:A

文章编号:1673-2197(2023)12-0034-05



Research on the Pharmacokinetics of Two Main Components in Rats of *Dipsaci Radix* Before and After Sweating

Tang Rui¹, Jiang Dongjing¹, Zhao Mingfang¹, Li Yafei¹, Zhang Hairui¹, Fang Keer¹, Cai Baochang¹, Du Weifeng^{1,2*}

(1. School of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University of Chinese Medicine, Hangzhou 310053, China;

2. Zhejiang University of Chinese Medicine Yinpian Co., Ltd., Hangzhou 311400, China)

Abstract: Objective: A HPLC-MS method was established for the determination of pharmacokinetics of two main components in plasma of rats in crude and sweated *Dipsaci Radix*, to study the pharmacokinetic characteristics. **Methods:** The rats were orally administered with water extract of crude and sweated *Dipsaci Radix*. Orbital sinus blood was taken at the specified time before and after administration. HPLC-MS was used to determine the concentration of loganin and asperosaponin VI in rat plasma of crude and sweated *Dipsaci Radix*. **Results:** Loganin and asperosaponin VI could be detected in the blood of rats after oral administration for 5 min. Crude *Dipsaci Radix*: the half-life $t_{1/2}$ of loganin was 93.79 min, and that of asperosaponin VI was 86.51 min. Sweated *Dipsaci Radix*: loganin $t_{1/2}$ was 69.71 min, asperosaponin VI $t_{1/2}$ was 85.78 min; the C_{max} and AUC of loganin and asperosaponin VI of crude *Dipsaci Radix* were larger, indicating that loganin and asperosaponin VI of crude *Dipsaci Radix* were more conducive to the efficacy. **Conclusion:** This method is suitable for the determination of plasma concentration and pharmacokinetic study of loganin and asperosaponin VI in rats of crude and sweated *Dipsaci Radix*. The experimental results showed that loganin and asper-

收稿日期:2022-12-12

基金项目:浙江省中医药科技计划中医药现代化专项(2020ZX006);杭州市农业与社会发展科研重点项目(202204A06);宁波市“科技创新 2025”重大专项(20201ZDYF020069, 2020Z089);浙江省基础公益研究计划项目(TGN23H280002)

作者简介:唐瑞(1999—),女,浙江中医药大学硕士研究生,研究方向为中药炮制及中药药理。E-mail:1289810974@qq.com

通讯作者:杜伟锋(1984—),男,浙江中医药大学副研究员,研究方向为中药炮制及质量控制。E-mail:duweifeng_200158@sohu.com

osaponin VI in crude *Dipsaci Radix* are more conducive to the efficacy.

Keywords: *Dipsaci Radix*; Sweating; High Performance Liquid Chromatography-Mass Spectrometry; Loganin; Asperosaponin VI; Pharmacokinetics

续断作为传统中药,具有补益肝肾、续断骨伤、强筋健骨等功效,常用于治疗骨折等疾病^[1-3]。现代药理研究表明,续断可改善骨质疏松^[4-5]、股骨头坏死^[6]、痴呆、骨折、肌腱受损、卵巢综合征、精子质量差等。“发汗”是续断传统产地炮制工艺的重要组成部分,适当的“发汗”可以降低毒性,减少副作用,改变药理性质,保留有效成分,改善口感或去除异味,并提高中药的纯度^[7-8]。目前,已有研究是将多种成分从“发汗”和未“发汗”的续断中分离出来^[9-10]。

续断中主要化学成分是三萜及其糖苷类化合物,如川续断皂苷VI,微量的齐墩果酸和熊果酸^[11],环烯醚萜类如马钱苷^[12-13],生物碱,酚酸和挥发油^[14-15]。其中,川续断皂苷VI常被用作续断的质量控制指标^[16-18],有研究表明,川续断皂苷VI具有提高细胞抗氧化,修复肌腱,促进成骨细胞分化^[19]等作用;马钱苷具有保护神经、改善肾脏巨噬细胞炎症反应^[20]、改善卵巢早衰等作用。因此,本研究选用这两种成分进行研究。目前,关于续断的药代动力学研究均集中于单一成分上,而仅以单一成分解释中药及其方剂的药代动力学特征,具有很大的局限性。本研究首次将 HPLC-MS 技术用于测定 SD 大鼠血浆中“发汗”和未“发汗”的续断中两种主要成分,即马钱苷和川续断皂苷VI,以期阐明其药效物质基础,深入研究人体药代动力学及设计合理的用药方案提供参考。

1 仪器与试药

1.1 仪器

AG285 型电子天平(0.01 mg, METTLER, Switzerland); Agilent 1200 高效液相色谱仪-6410 三重四极杆质谱联用仪(美国 Agilent 公司); ME-204E 电子分析天平(0.01 g, Mettler Toledo, Switzerland); XS105 电子分析天平(0.01 mg, Mettler Toledo, Switzerland); DFD-700 恒温水浴锅(天津市泰斯特仪器有限公司)。

1.2 试药

马钱苷对照品(质量分数为 99.2%, No. 111640-201005)和川续断皂苷VI对照品(质量分数为 93.5%, No. 111685-201003)均购自中国食品药品检定研究院。

续断样品(产地为四川西昌, NO. 20131209), 通过浙江中医药大学葛卫红教授鉴定为川续断科植物川续断 *Dipsacus asper* Wall. ex Henry 的干燥根。

液相用乙腈为色谱纯(购自美国 Tedia 公司), 液相用水为娃哈哈纯净水, 甲醇、甲酸等均为分析纯。

1.3 实验动物

SD 大鼠(200±20)g 均为雄性, 购自浙江中医药大学实验动物中心。所有大鼠均在温度为(25±2)℃、相对湿度为(50±10)%的条件下饲养, 动物使用许可证为 SYXK(浙)2015-0012。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

Agilent ZORBAX SB-C₁₈ 色谱柱(3.5 μm, 100 mm × 2.1 mm); 流动相: 乙腈为流动相 A, 0.1% 甲酸溶液为流动相 B; 洗脱方式: 线性梯度洗脱, 0~7 min, 94% B~85% B, 7~10 min, 85% B~80% B, 10~18 min, 80% B~40% B。流速为 0.4 mL/min, 柱温为 30℃, 进样量为 5 μL。

2.2 质谱条件

离子源为电喷雾离子源; 扫描范围为 m/z 100~2 000; 采集方式为多反应监测(Multiple reaction monitoring, MRM); 采用负离子模式; 毛细管电压为 4 000 V(-); N₂ 温度为 350℃; N₂ 流速为 10 mL/min; 雾化气为 N₂, 压力为 40 psi; 碰撞气为高纯氮。马钱苷和川续断皂苷VI的质谱条件见表 1。

表 1 MRM 模式质谱条件

化合物	起始时间 (min)	母离子 (m/z)	子离子	碎裂电压 (V)	碰撞能量 (eV)
马钱苷	7.2	435	227	135	20
			127	135	20
川续断皂苷VI	16.8	973	603	170	40
			323	170	40

2.3 供试品溶液制备

称取发汗前后续断粉末各 240 g(过 60 目筛), 分别置于圆底烧瓶中, 加入 6 倍体积蒸馏水, 在回流冷凝器中煮沸 1.5 h, 直接过滤, 向滤出的残渣中倒入 6 倍体积的蒸馏水, 回流 1 h 后, 过滤。混合滤液, 经浓缩后得到 120 mL 水煎液, 制备成含生药量为 2 g/mL 灌胃液。样品溶液在 4℃下保存, 以备日后实验之用。

2.4 含药血清制备

取 SD 大鼠(雄性)18 只, 随机分为 3 组, 一组为空白组(生理盐水)、一组为生续断组(生浸膏 1.0 mL/100 g)、一组为发汗续断组(汗水浸膏 1.0 mL/100 g), 每组 6 只, 实验开始前禁食 12 h 后, 按 1.0 mL/100 g 分别灌服生理盐水、生续断水煎液和发汗续断水煎液。分

别于给药后 5 min、10 min、15 min、30 min、60 min、90 min、120 min、180 min、240 min、360 min、480 min 取眼眶窦血,每次约 200 μ L。血样以 4 000 r/min 离心 10 min,吸取上层血清液,待测。

2.5 对照品溶液制备

称取马钱苷对照品、川续断皂苷 VI 对照品各 1.5 mg,精密称定,置于 10 mL 量瓶中,加甲醇定容,制成两个成分的浓度均约为 150 μ g/mL 的混标。精密吸取上述混标母液,稀释成 15.40 ng/mL、77.00 ng/mL、154.0 ng/mL、770.0 ng/mL、1 540 ng/mL 马钱苷系列对照品溶液;稀释成 153 ng/mL、765 ng/mL、1 530 ng/mL、7 650 ng/mL、15 300 ng/mL 的川续断皂苷 VI 系列对照品溶液,经 0.22 μ m 微孔滤膜滤过即得。取白头翁皂苷 B4 6.4 mg,精密称定,置于适量的量瓶中,加甲醇定容,制成浓度为 12.8 μ g/mL 的白头翁皂苷 B4 对照品溶液,作为内标物备用。所有的原料、工作溶液和质量控制样品均在 4 $^{\circ}$ C 下避光保存,直到分析完成。

2.6 血清样本处理

采用液-液萃取法从大鼠血清中提取马钱苷和川续断皂苷 VI^[21]。将 300 μ L 甲醇和 10 μ L 内标加入 100 μ L 血清样品中,将溶液充分涡旋混合 1 min,以

4 000 r/min 离心 2 min 后,加入 0.8 mL 乙酸乙酯,旋转 5 min,4 000 r/min 离心 10 min,取上清液,放置 40 $^{\circ}$ C 水浴下,在缓慢均匀的氮气流下蒸发至干燥。将得到的残渣中加入 100 μ L 甲醇溶解,并以 14 000 r/min 离心 10 min,然后采用 HPLC/MS 系统对等份的 5 μ L 上清液进行分析。

2.7 LC-MS/MS 法测定血清中马钱苷和川续断皂苷 VI 的方法学考察

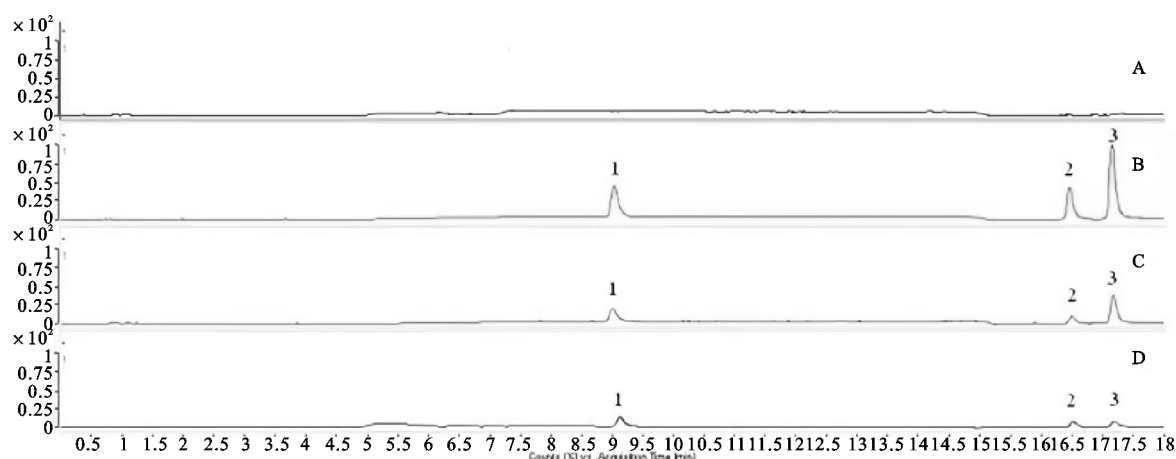
2.7.1 线性范围的考察 将马钱苷和川续断皂苷 VI 的工作标准溶液分别与原液混合,制备出马钱苷和川续断皂苷 VI 的工作标准溶液。将 10 μ L 的马钱苷和川续断皂苷 VI 混合标准溶液加入至 100 μ L 无药血清中制备校准标准品,然后按照“2.6”项中的步骤制备。通过绘制各分析物的峰面积比得到校正曲线,用加权最小二乘法计算回归方程。回归方程、线性范围和定量限如表 2 所示。

2.7.2 选择性试验 通过比较空白血清、加标血清样品、生续断组和汗续断组的血清样品的马钱苷和川续断皂苷 VI 的 MRM 色谱图和马钱苷、川续断皂苷 VI、白头翁皂苷 B4 的 MRM 质谱图,说明该方法的特异性。见图 1。

表 2 线性关系和定量限的实验结果

(n=6)

标准品	回归方程	相关系数(R^2)	线性范围(ng/mL)	定量限(ng/mL)
马钱苷	$Y=23.782X+0.053\ 6$	0.999 8	15.40~154.00	15.40
川续断皂苷 VI	$Y=236.5X-1.663\ 5$	0.999 8	153.00~1530.0	153.00



注:A.空白血清;B.加标血清;C.未发汗续断血清;D.发汗续断血清续断;1.马钱苷;2.白头翁皂苷 B4(内标);3.川续断皂苷 VI。

图 1 MRM 定量分析色谱

2.7.3 精密度与准确度试验 根据质量控制样品的结果评估准确度、日内和日间精密度。在 3 个不同的时间点测定了 3 个浓度水平下的 5 份质量控制样品,并附有标准曲线,日内和日间精密度用 RSD

表示。结果显示,该方法的精密度均较好。见表 3、表 4。

2.7.4 稳定性试验 采用 3 种浓度(马钱苷:15.4、46.2、154 ng/mL;川续断皂苷 VI:153、459、1530 ng/mL)

表 3 马钱苷精密密度考察结果 (n=9)

浓度 (ng/mL)	Mean±SD	RSD	准确度偏差 (%)
15.4	14.9±0.43	1.19	-2.01
日间 46.2	44.9±2.29	1.44	-4.81
154	167.0±7.30	1.01	5.27
15.4	16.2±0.80	1.78	5.06
日内 46.2	44.3±3.22	1.56	-4.17
154	171.0±7.80	1.18	5.86

表 4 川续断皂苷Ⅵ精密密度考察结果 (n=9)

浓度 (ng/mL)	Mean±SD	RSD	准确度偏差 (%)
153	143.21±2.64	2.64	-3.38
日间 459	487.59±17.96	3.66	6.71
1 530	1 446.00±46.51	1.84	-3.98
153	132.82±2.53	2.82	-4.09
日内 459	491.45±24.76	4.12	7.09
1 530	1 407.05±86.93	2.39	-6.25

的马钱苷和川续断皂苷Ⅵ的 QC 样品进行稳定性实验。在经历 3 个冻融周期条件下,测定马钱苷和川续断皂苷Ⅵ的稳定性。表 5 和表 6 不同的结果表明,在室温条件和长期冻融周期条件下,马钱苷和川续断皂苷Ⅵ均能保持稳定。

表 5 马钱苷的稳定性考察结果 (n=9)

浓度 (ng/mL)	Mean±SD	RSD	准确度偏差 (%)
15.4	16.84±0.64	4.24	4.82
8 h 46.2	44.01±3.57	3.58	-4.88
154	172.23±7.92	2.41	7.18
15.4	13.60±0.87	5.23	-3.44
3 d 46.2	43.87±4.75	3.61	-5.18
154	128.33±10.75	3.65	-4.83

表 6 川续断皂苷Ⅵ的稳定性考察结果 (n=9)

浓度 (ng/mL)	Mean±SD	RSD	准确度偏差 (%)
153	133.23±3.22	2.40	-14.82
8 h 459	493.21±9.17	4.58	0.88
1 530	1 387.76±65.90	2.21	-7.48
153	127.78±4.42	2.43	5.44
3 d 459	407.86±27.33	4.61	-5.18
1 530	1 282.14±97.89	3.35	-4.83

2.7.5 加样回收率试验 通过计算各标准浓度下提取前加标的空白血清峰面积与提取后加标的等效空白血清峰面积的比值,在 3 个浓度水平下进行分析物的提取回收,结果见表 7。在低、中、高 3 个浓度下,马钱苷、川续断皂苷Ⅵ的平均回收率均 $\geq 80\%$,表明该方法的准确度良好,符合试验要求。

2.8 大鼠药代动力学结果

大鼠经口给药后,以时间为横轴、血清浓度为纵轴,续断“发汗”前后马钱苷和川续断皂苷Ⅵ的药物浓度-时间曲线,如图 2、图 3 所示。药代动力学参数如表 8 所示,经 3p97 药代动力学计算机程序处理。结果显示,大鼠给药 5 min 后血中可以检测到马

表 7 加样回收考察结果 (n=9)

化合物	浓度 (ng/mL)	测量浓度 (ng/mL)	平均浓度 (ng/mL)	回收率 (%)	平均回收率 (%)	RSD (%)
马钱苷	15.4	13.69	13.90	88.90	89.23	1.88
		13.72		88.09		
		13.37		86.82		
		13.85		89.94		
		14.08		91.43		
	46.2	41.27	41.28	89.33	88.52	1.54
		40.18		86.97		
		40.56		87.79		
		41.78		90.43		
		40.69		88.07		
川续断皂苷Ⅵ	154	132.17	130.27	85.82	84.59	1.90
		128.43		83.40		
		129.42		84.04		
		133.54		86.71		
		127.81		82.99		
	153	127.20	81.05	83.14	84.22	1.82
		130.52		85.31		
		126.46		82.65		
		128.05		83.69		
		132.04		86.30		
	459	403.06	396.94	87.81	84.22	1.28
		389.67		84.90		
		399.56		87.05		
		397.68		86.64		
		394.75		86.00		
	1530	1924.48	1313.06	86.57	85.81	1.56
		1315.74		85.96		
		1288.86		84.24		
		1296.88		84.76		
		1339.36		87.54		

钱苷与川续断皂苷Ⅵ,半衰期较短,“发汗”前续断马钱苷的半衰期 $t_{1/2}$ 为 93.79 min,川续断皂苷Ⅵ的半衰期 $t_{1/2}$ 为 86.51 min;“发汗”后续断:马钱苷的半衰期 $t_{1/2}$ 为 69.71 min,川续断皂苷Ⅵ的半衰期 $t_{1/2}$ 为 85.78 min;“发汗”前续断的马钱苷与川续断皂苷Ⅵ的 $t_{1/2}$ 、Cmax 及 AUC 较大,表明“发汗”前续断的马钱苷与川续断皂苷Ⅵ更有利于发挥疗效。

3 分析与讨论

本研究建立了可靠、快速的 HPLC-MS 分析方法,同时检测大鼠血浆样品中马钱苷与川续断皂苷Ⅵ,并对该方法进行验证。对比“发汗”后的续断,续断“发汗”前的马钱苷与川续断皂苷Ⅵ的 $T_{1/2}$ 、Cmax 和 AUC 较大,表明“发汗”前续断的马钱苷与川续断皂苷Ⅵ在大鼠体内更有利于发挥疗效,更容易吸收。此外,“发汗”前后续断中的马钱苷与川续断皂苷Ⅵ的 MTR 较小,提示了两种成分在大鼠体内的吸收速度快,这表明在临床用药时二次用药时间间隔不应过长,否则无法保证有效血药浓度质量。

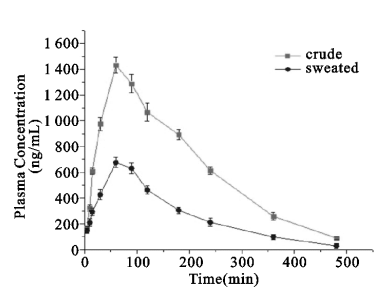


图2 马钱苷的药物浓度—时间曲线

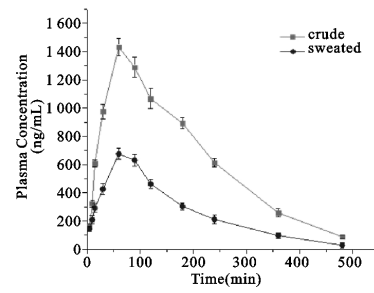


图3 川续断皂苷Ⅵ的药物浓度—时间曲线

表8 马钱苷与川续断皂苷Ⅵ的药代动力学参数

($\bar{x} \pm s$)

参数	“发汗”前续断		“发汗”后续断	
	马钱苷	川续断皂苷Ⅵ	马钱苷	川续断皂苷Ⅵ
$k(1/\text{min})$	$0.006\ 68 \pm 0.000\ 69$	$0.008\ 012 \pm 0.001\ 6$	$0.009\ 942 \pm 0.001\ 35$	$0.008\ 081 \pm 0.002\ 4$
$t_{1/2}(\text{min})$	93.79 ± 10.83	86.51 ± 4.31	69.71 ± 7.48	85.78 ± 4.42
$C_{\text{max}}(\text{ng/mL})$	128.92 ± 23.91	$1\ 239.99 \pm 168.62$	93.07 ± 45.68	636.99 ± 166.65
$T_{\text{peak}}(\text{min})$	57.45 ± 0.00	85.33 ± 0.00	62.69 ± 0.00	62.97 ± 0.00
AUC	$26\ 652.9 \pm 429.1$	$306\ 708.6 \pm 355.8$	$17\ 457.9 \pm 2275.6$	$131\ 123.8 \pm 3275.8$
MRT	174.74 ± 23.35	174.74 ± 32.01	144.70 ± 31.38	166.11 ± 37.8

本实验通过比较大鼠血浆中生续断与“发汗”续断中主要成分马钱苷与川续断皂苷Ⅵ的药动学特征,结果表明生续断中的马钱苷与川续断皂苷Ⅵ在大鼠体内血药浓度更大,更容易吸收。这也为深入研究续断的人体药代动力学及设计合理的用药方案提供参考,关于续断中马钱苷与川续断皂苷Ⅵ在生物体内的具体作用机制还有待进一步研究。

参考文献:

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:343-344.

[2] NIU Y B,LI Y H,KONG X H,et al. The beneficial effect of *Radix Dipsaci* total saponins on bone metabolism in vitro and in vivo and the possible mechanisms of action[J]. Osteoporosis International; A Journal Established As Result of Cooperation Between The European Foundation For Osteoporosis and The National Osteoporosis Foundation of The USA,2012,23(11):2649-2660.

[3] NIU Y B,LI CH R,PAN Y L,et al. Treatment of *Radix Dipsaci* extract prevents long bone loss induced by modeled microgravity in hindlimb unloading rats[J]. Pharmaceutical Biology,2015,53(1):110-116.

[4] 张强,张敏,黄志荣,等. 续断皂苷Ⅵ调控 Wnt/ β -Catenin 通路对骨质疏松的影响机制[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2022,24(6):2245-2254.

[5] 许勇,谢贤斐,薛彬,等. 川续断提取皂甙促进骨质疏松模型中骨髓基质细胞成骨分化的作用机制研究[J]. 现代生物医学进展,2022,22(3):401-406.

[6] 李金宗,侯德才,巩雪. 牛膝—续断治疗股骨头坏死的作用机制[J]. 中医药临床杂志,2022,34(7):1294-1301.

[7] CAO G,CAI H,ZHANG Y,et al. Identification of metabolites of crude and processed Fructus Corni in rats by microdialysis sampling coupled with electrospray ionization linear quadrupole ion trap mass spectrometry[J]. Journal of Pharmaceutical and Bio-medical Analysis,2011,56(1):118-125.

[8] ZHOU L L,WU G g,LIU Z q,et al. Studies on the components of crude and processed fructus corni by ESI-MS[J]. Chemical Research in Chinese Universities,2008,24(3):270-274.

[9] 杜伟锋,贾永强,姜东京,等. 基于 HPLC-ESI-MS 法续断发汗前后的成分分析[J]. 中草药,2014,45(22):3251-3255.

[10] 洪智慧,杜伟锋,杨莹,等. 基于 UPLC-Triple-TOF/MS 分析续断“发汗”前后化学成分[J]. 中草药,2020,51(5):1233-1241.

[11] 代琪,叶臻,叶俏波,等. 续断来源考证、化学成分及药理作用综述[J]. 中国药物评价,2020,37(6):432-436.

[12] 金小平,刘静幽,马丹,等. 五鹤续断中熊果酸的含量测定[J]. 医药导报,2010,29(11):1481-1483.

[13] 杨昌贵,龚安慧,张成刚,等. HPLC 法同时测定续断药材中 7 个成分的含量[J]. 中国药房,2022,33(6):680-684.

[14] HUNG T M,NA M K,THUONG P T,et al. Antioxidant activity of caffeoyl quinic acid derivatives from the roots of *Dipsacus asper* Wall. [J]. Journal of Ethnopharmacology,2006,108(2):188-192.

[15] 高秀芝,马鲁豫,金艳霞,等. 川续断化学成分及药理作用研究进展[J]. 亚太传统医药,2010,6(7):142-146.

[16] 谭洪根,林生,张启伟,等. 高效液相色谱法测定续断药材中川续断皂苷Ⅵ的含量[J]. 中国中药杂志,2006,31(9):726-727,739.

[17] 艾光丽,艾青青,高鹏. 续断鉴别及川续断皂苷Ⅵ的含量测定[J]. 亚太传统医药,2021,17(12):35-40.

[18] 周婷婷,梁志云,张俊杰,等. HPLC 法测定益肾续骨片中川续断皂苷Ⅵ的含量[J]. 按摩与康复医学,2022,13(20):52-55,60.

[19] 朱珠,张玮. 川续断皂苷Ⅵ对小鼠成肌细胞成骨分化的影响[J]. 口腔医学,2021,41(5):398-402.

[20] 甘啸阳,王威,吕杨,等. 马钱苷对 AGEs 致巨噬细胞极化的影响[J]. 南京中医药大学学报,2020,36(1):46-50.

[21] 姜东京. 续断“发汗”前后成分比较及质量控制研究[D]. 杭州:浙江中医药大学,2015.

(编辑:赵 可)