doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.15.038

·药学·

桂黄降脂颗粒质量标准研究 *

赵 剑 陈玉兰 王 桥 黄 锐 杨光华

(泸州医学院附属中医医院 四川 泸州 646002)

摘要 目的:建立桂黄降脂颗粒的质量标准。**方法:**采用薄层色谱法对桂黄降脂颗粒中山楂、丹参进行定性鉴别;采用 HPLC 法对山楂中的槲皮素和丹参中的丹参素钠进行含量测定。**结果:**薄层色谱斑点清晰、分离度效果较好、且阴性无干扰;槲皮素在 11.2～33.6 μg 范围内呈良好的线性关系,r =0.9995 (n=5),样品平均回收率为 98.00%,RSD 1.33%;丹参素钠在 0.0166～0.332 mg·mL^{-1} 范围内呈良好的线性关系,r =0.9998 (n=5),样品平均回收率为 97.87%,RSD 1.35%。**结论:**该方法准确可靠、专属性强、重现性好,可以作为控制桂黄降脂颗粒质量的有效方法。

关键词:薄层色谱法;HPLC 法;槲皮素;丹参素钠;质量标准

中图分类号:R284.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)15-2952-04

Study on The Quality Standard of Guihuang Jiangzhi Grain*

ZHAO Jian, CHEN Yu-lan, WANG Qiao, HUANG Rui, YANG Guang-hua

(The Hospital of TCM Affiliated to Luzhou Medical College, Luzhou Sichuan 646002, China)

ABSTRACT Objective: To establish the quality standard of Guihuang Jiangzhi Grain. **Methods:** TLC method was used to identify Hawthor, Salvia miltiorrhiza ;HPLC method was used to quantitatively analyze the concentration of quercetin and sodium danshensu in the Grain. **Results:** The TLC spots were clear without interference of the negative control. The linear range of quercetin was 11.2～33.6 μg, r=0.9995(n=5), with the average recovery of 98.00% RSD 1.33%. The linear range of sodium danshensu was 0.0166～0.332 mg·mL^{-1}, r=0.9998 (n=5), with the average recovery of 97.87% RSD 1.35%. **Conclusion:** The method is accurate, reliable, specific and reproducible, and it can be used for the quality control of Guihuang Jiangzhi Grain.

Key words: TLC; HPLC; Quercetin; Sodium danshensu; Quality Standard

Chinese Library Classification(CLC): R284.4 Document code: A

Article ID:1673-6273(2014)15-2952-04

前言

桂黄降脂颗粒为我院院内制剂,主要由山楂、丹参、党参、陈皮等 7 味中药组成。具有益气化痰,活血化瘀的功效,主要用于治疗脂肪肝、高脂血症等。为有效地控制其质量,我们参考中国药典 2010 版方法,对制剂进行了质量标准的规范化研究,采用薄层鉴别法对制剂中君药山楂、臣药丹参进行了定性鉴别,采用 HPLC 法测定山楂中脂溶性成分槲皮素和丹参中水溶性成分丹参素钠的含量[1,2],为桂黄降脂颗粒的质量标准提供了定性和定量的检测方法,能更好地控制其内在质量,保证临床用药安全、有效。

1 材料与方法

1.1 材料

SPD-20A 高效液相色谱仪 (美国科学系统公司);UltimateTM C18 键合硅胶柱(4.6 mm× 250 mm,5 μm);QP-01 真空泵;JPCT0328 超声仪;NRB17S3W 电冰箱 (日本松下);ZK072 型电热真空干燥箱(上海实验仪器厂);JA203H 电子天平(常州幸运电子);ZF-I 型三用紫外分析仪(上海顾村电光仪器厂)。

1.2 试药

槲皮素 (购自中国药品生物制品检定所, 批号 110742-200516,供含量测定用);丹参素钠(购自中国药品生物制品检定所,批号 110855-200809,供含量测定用);山楂、丹参、陈皮、等 7 味中药购于泸州市宝光中药饮片公司,均符合 2010 年版《中国药典》项下规定;甲醇为色谱纯,其余试剂为分析纯;纯净水(泸州医学院附属中医医院制剂室);桂黄降脂颗粒(泸州医学院附属中医医院制剂室, 批号:20111209、20120116、20120207,); 缺山楂的桂黄降脂颗粒阴性样品 (批号:20111210); 缺丹参的桂黄降脂颗粒阴性样品 (批号:20111211)。

2 结果

2.1 定性鉴别

2.1.1 山楂薄层色谱鉴别 取桂黄降脂颗粒 10 g,加水 50 mL 和盐酸 3 mL,加热微沸 45 min,(适时补充水),立即冷却,滤过,滤液用乙酸乙酯振摇提取两次,每次 30 mL,合并乙酸乙酯液,

* 基金项目:四川省泸州市科技局中医药研究基金项目(20110315)

作者简介:赵剑(1974-),学士,副主任中药师,从事中药制剂研究,电话:0830-3162253,E-mail:562701410@qq.com

(收稿日期:2013-12-06 接受日期:2013-12-30)

蒸干,残渣加甲醇 1 mL 溶解,作为供试品溶液。取缺山楂的阴性样品,同法制成阴性样品溶液。另取槲皮素对照品适量,加甲醇制成每 1 mL 含 1 mg 的溶液,作为对照品溶液。照薄层色谱法(中国药典 2010 年版一部附录ⅥB)试验,吸取供试品溶液、阴性样品溶液、对照品溶液各 5 μL,分别点于同一硅胶 G 薄层板上,以甲苯 - 甲酸乙酯 - 甲酸(7.5:6:0.8)为展开剂,展开,取出,晾干,喷以 1%三氯化铝试液,热风加热,置紫外光灯(365 nm)下检视。供试品色谱中,在与对照品色谱相应的位置上,显相同的黄绿色斑点,阴性样品无干扰,见图 1[3]。

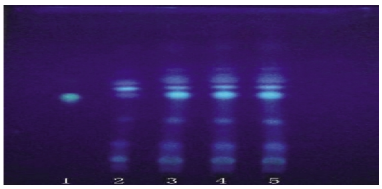


图 1 桂黄降脂颗粒中山楂的 TLC:1、槲皮素对照品,2、阴性样品,3~5、三批桂黄降脂颗粒样品

Fig.1 TLC of Crataegi Fructus in Guihuang Jiangzhi granules: 1, Quercetin 2, Negative samples 3~5, Samples of Guihuang Jiangzhi granules

2.1.2 **丹参的薄层鉴别** 取桂黄降脂颗粒 10 g,加水 40 mL,超声处理 30 min,离心,取上清液,用稀盐酸调 pH 至 2,用乙酸乙酯振摇提取 2 次,每次 30 mL,合并乙酸乙酯液,蒸干,残渣加甲醇 2 mL 溶解,作为供试品溶液。取缺丹参的阴性样品,同法制成阴性样品溶液。另取丹参素钠对照品适量,加甲醇制成每 1 mL 含 1 mg 的溶液,作为对照品溶液。照薄层色谱法(中国药典 2010 年版一部附录ⅥB)试验,吸取供试品溶液、阴性样品溶液、对照品溶液各 5 μL,分别点于同一硅胶 G 薄层板上,以氯仿 - 丙酮 - 甲酸(20:10:4)为展开剂,展开后取出晾干,置氨蒸气中熏至对照品主斑点显色清晰后取出,放置 15 min,置紫外光灯(365 nm)下检视。供试品色谱中,在与对照品色谱相应的位置上,显相同颜色的荧光斑点,阴性样品无干扰,见图 2[4]。

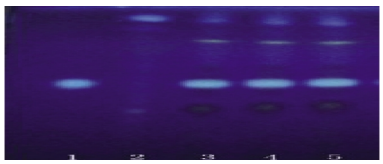


图 2 桂黄降脂颗粒中丹参的 TLC:1、丹参素钠对照品,2、阴性样品,3~5、三批桂黄降脂颗粒样品

Fig.2 TLC of Salvia miltiohiza Bunge in Guihuang Jiangzhi granules: 1, Sodium danshensu; 2, Negative samples; 3~5, Samples of Guihuang Jiangzhi granules

2.2 **含量测定**

2.2.1 **槲皮素的含量测定** (1) 色谱条件与系统适应性试验 UltimateTM C18 色谱柱(4.6 mm× 250 mm,5 μm),流动相:甲醇 -0.4% 磷酸(50:50),流速:1 mL·min^{-1},温度:40 ℃,波长:373 nm,洗脱时间 20 min,进样量 10 μL,在此条件下,槲皮素峰和供试品中其他相邻组分色谱峰的分离度较好,按槲皮素峰计算,理论板数按槲皮素峰计算应不低于 2000[5-11]。

(2)对照品溶液的制备 精密称取经 105 ℃干燥至恒重的槲皮素对照品适量,加甲醇制成每毫升含槲皮素 2.24 mg 的溶液,作为对照品溶液。

(3)供试品溶液的制备 取桂黄降脂颗粒 10 g 研细,精密称取 1 g,置具塞锥形瓶内,加甲醇 40 mL 和 25% 盐酸 5 mL,摇匀,超声 20 min,移置水浴中加热回流 2 h,迅速冷却至室温,甲醇定容至 50 mL 量瓶中,摇匀,滤过,取续滤液,作为供试品溶液。

(4) 线性范围的考察 分别精密吸取上述对照品溶液 5,7.5,10,12.5,15 μL 注入高效液相色谱仪,按拟定的色谱条件测定,将峰面积(Y)与进样量(X)进行线性回归,计算得回归方程为:Y=132626X+110433 r=0.9995,表明槲皮素对照品进样量在 11.2~33.6 μg 之间与峰面积线性关系良好,见图 3。

(5)专属性试验 取缺山楂的阴性样品制剂,按供试品溶液制备项下方法制备阴性样品溶液。按上述色谱条件进行测定,结果在槲皮素相同保留时间处无干扰峰出现,表明方中其他药味对槲皮素对照品测定无干扰,见图 3。

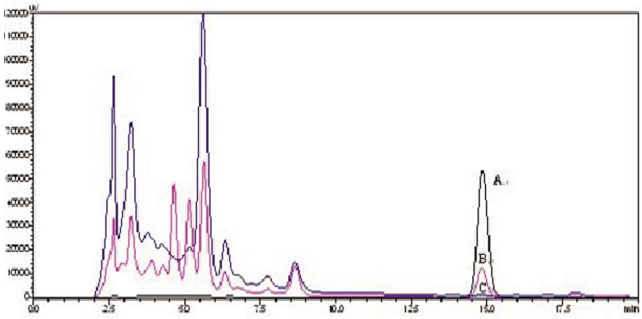


图 3 槲皮素 HPLC 图谱:A.槲皮素对照品 B.供试品溶液中的槲皮素 C.槲皮素阴性

Fig.3 The HPLC of Quercetin: A: Quercetin; B: Sample; C: Negative samples

2.2.2 **丹参素钠的含量测定** (1)色谱条件与系统适应性试验 Ultimate™ C_{18} 色谱柱(4.6 mm× 250 mm,5 μm),流动相:甲醇 -0.1% 冰醋酸(2:98),二元梯度洗脱,流速:1 ml·min^{-1},温度:40 ℃,波长:280 nm,洗脱时间 30 min,进样量 10 μL,在此条件下,丹参素钠峰和供试品中其他相邻组分色谱峰的分离度较好,按丹参素钠峰计算,理论板数按丹参素钠计算应不低于 3000[12-20]。

(2) 对照品溶液的制备 精密称取的丹参素钠对照品 0.0083 g,置 25 mL 棕色量瓶中,加入蒸馏水溶解并定容,即得对照品溶液,浓度为 0.332 mg/mL。

(3)供试品溶液的制备 取桂黄降脂颗粒 10 g 研细,精密称取 1 g,置 105 ℃干燥至恒重的具塞锥形瓶内,加入 50%甲醇 50 mL,密塞,称定重量,超声 40 min,取出,冷却至室温,用 50%甲醇补足重量,滤过,取续滤液,作为供试品溶液。

(4)线性范围的考察 依次精密吸取丹参素钠对照品溶液 0.5 mL,1 mL,2 mL,4 mL,分别加蒸馏水定容至 10 mL,制得浓度为0.0166,0.0332,0.0664,0.1328 mg·mL^{-1} 的溶液,依次吸取上述溶液和对照品溶液(0.332 mg·mL^{-1})各 10 μL 注入高效液相色谱仪,按拟定的色谱条件测定,将峰面积(Y)与质量浓度(X)

进行线性回归，计算得到回归方程：Y=8E+0.6X+3003.6，r=0.9998（n=5）表明丹参素钠对照品在 0.0166～0.332 mg·mL^{-1} 之间与峰面积线性关系良好，见图 4。

（5）专属性试验 取缺丹参的阴性样品制剂，按供试品溶液制备项下方法制备阴性样品溶液。按上述色谱条件进行测定，结果在丹参素钠相同保留时间处无干扰峰出现，表明方中其他药味对丹参素钠对照品测定无干扰，见图 4。

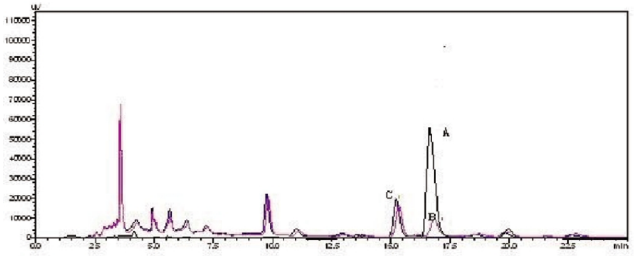


图 4 丹参素钠 HPLC 图谱：A.丹参素钠对照品 B. 供试品中的丹参素钠 C. 丹参素钠阴性

Fig.4 The HPLC of Sodium danshensu：A: Sodium danshensu B: Sample C: Negative samples

2.2.3 **方法学考察** （1）精密度考查 分别精密吸取槲皮素、丹参素纳对照品溶液 10 μL，分别按照上述色谱条件连续进样 5 次，测定槲皮素和丹参素钠的峰面积，结果槲皮素峰面积积分值 RSD 为 0.96%，丹参素钠峰面积积分值 RSD 为 1.32%，表明仪器精密度较高。

（2）稳定性试验 取同一供试品溶液，分别按照上述色谱条件于 0，1，2，4，8 h 各进样 1 次，每次 10 μL，测定槲皮素和丹参素钠的峰面积，结果槲皮素峰面积积分值 RSD 为 0.89%，丹参素钠峰面积积分值 RSD 为 1.56%，，表明供试品溶液在 8 h 内稳定。

（3）重复性试验 取相同批号样品（批号：20120207）制备 6 份供试品溶液，分别按照 2.2.1.1 和 2.2.2.1 项下色谱条件进行测定，各进样 10 μL，测定槲皮素和丹参素钠的峰面积。结果槲皮素峰面积积分值 RSD 为 0.75%（n=6），丹参素钠峰面积积分值 RSD 为 1.06%（n=6），表明本方法重复性良好。

（4）加样回收试验 精密称取供试品 5 g，共 6 份，分别精密加入槲皮素对照品溶液（2.24 mg·ml^{-1}）0.7 ml，按 3.1.3 项方法制备供试品溶液，按照 3.1.1 项下色谱条件进行测定，计算槲皮素的平均回收率为 98.00%，RSD 为 1.33%。见表 1。

精密称取供试品 0.5 g，共 6 份，分别精密加入丹参素钠对照品溶液（0.332 mg·mL^{-1}）1.9 mL，按 3.2.3 项方法制备供试品溶液，按照 3.2.1 项下色谱条件进行测定，计算丹参素钠的平均回收率为 97.87%，RSD 为 1.35%。见表 2。

表 1 槲皮素加样回收率试验结果

Table 1 MRSA genotyping analysis [n(%)]

序号 No.	样品含量(mg) Mass of sample	加样量(mg) Sample amounts	测得总量(mg) The total quantity	回收率(%) Returns-ratio	平均回收率(%) Average	RSD (%)
1	1.585	1.568	3.149	99.74	98.00	1.33
2	1.591	1.568	3.142	98.92		
3	1.588	1.568	3.135	98.66		
4	1.595	1.568	3.12	97.26		
5	1.591	1.568	3.098	96.11		
6	1.585	1.568	3.111	97.32		

表 2 丹参素钠加样回收率试验结果

Table 2 Adds the type returns-ratio experiment of Sodium danshensu

序号 No.	样品含量(mg) Mass of sample	加样量(mg) Sample amounts	测得总量(mg) The total quantity	回收率(%) Returns-ratio	平均回收率(%) Average	RSD (%)
1	0.6200	0.6308	1.2491	99.73	97.87	1.35
2	0.6188	0.6308	1.2464	99.49		
3	0.6212	0.6308	1.2385	97.86		
4	0.6200	0.6308	1.2306	96.80		
5	0.6225	0.6308	1.2297	96.26		
6	0.6188	0.6308	1.2311	97.07		

2.2.4 **桂黄降脂颗粒含量** 取桂黄降脂颗粒 3 批，分别测定，三批样品中槲皮素的含量分别 0.317 mg·g^{-1}，0.386 mg·g^{-1}，0.355 mg·g^{-1}；三批样品中丹参素纳的含量分别为 1.2375 mg·g^{-1}，1.3142 mg·g^{-1}，1.2863 mg·g^{-1}。桂黄降脂颗粒制备工艺包括醇提和水提两种工艺，故本文选择君药和臣药中起主要治疗作用的一种脂溶性成分和水溶性成分作为考察指标，以便能更有效地控制该制剂的质量。

3 讨论

由于西药降脂均有不同程度的副作用，停药后易见反跳，使长期服用受到限制。桂黄降脂颗粒对高脂血症的治疗具有疗效好、平稳、无毒副作用的特点，这是西药无法作到的优势所

在。制定桂黄降脂颗粒的质量标准,并将其开发成院内制剂,具有广阔的市场前景,具有很大的社会效益。

在测定丹参素钠含量过程中,曾对不同的制样方法(超声法、回流提取法)进行考察,结果二者提取效率没有显著差别,故选择较为方便的超声法作为样品中测定丹参素钠的提取方法。在测定丹参素钠流动相选择过程中,曾试验 1%,0.5%,0.1%的冰乙酸,改善峰的拖尾现象,结果表明,丹参素钠在甲醇-0.1%冰乙酸(2:98)流动相条件下其色谱峰达到基线分离,峰形较好。

根据参考文献,HPLC 法测定槲皮素常用的 2 个检测波长是 360 nm、373 nm,通过实验,我们发现使用 360 nm 作为检测波长分离效果不理想,而采用 373 nm 作为检测波长,得到的色谱图分离较好。所以,本实验采用的检测波长时 373 nm。在槲皮素的含量测定中,对提取时间进行了单因素试验,结果以回流提取 2 h 效果较好,槲皮素溶解提取较完全。

本文制定的桂黄降脂颗粒质量标准方法准确可靠、专属性强、重现性好,可以作为控制桂黄降脂颗粒质量的有效方法。本实验选用脂溶性成分和水溶性成分两种通过不同提取工艺得到的成分作为质量标准的考察指标,较现在国内普遍的质量标准研究只使用一种成分作为考察指标更全面,更能有效地控制制剂质量。

参 考 文 献(References)

[1] 国家中医药管理局. 中华本草.第二卷[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999: 666-667
State Administration of Traditional. Chinese Materia Medica. Volume II [M]. Shanghai: Shanghai Science and Technology Press, 1999: 666-667

[2] 黄泰康. 常用中药成分与药理手册[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1994: 224-225
Huang Tai-kang. Commonly used in traditional Chinese medicine composition and pharmacological manual[M]. Beijing: Chinese medical science and technology press, 1994: 224-225

[3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典一部[S]. 北京: 化学工业出版社, 2010: 29-30
State Pharmacopoeia Commission Chinese pharmacopoeia Ⅰ[S]. Beijing: Chemical industry publishing house, 2010: 29-30

[4] 曾常青, 许李文, 罗泉珍, 等. 小儿七星茶冲剂质量标准研究 [J]. 中成药, 2006, 28(3): 363-365
Zeng Chang-qing, Xu Li-wen, Luo Quan-zhen, et al. Study on the Quality Standard in xiao'erqixingcha granules[J]. Proprietary Chinese medicines, 2006, 28(3): 363-365

[5] 高雅, 张可峰, 朱华. HPLC 测定不同产地辣蓼中槲皮素含量[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(21): 89-91
Gao Ya, Zhang Ke-feng, Zhu Hua. HPLC Determination of Quercetin in Polygonum flaccidum from Different Growing Areas[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2012, 18(21): 89-91

[6] 王德旺, 马坤芳. 高效液相色谱法测定山楂果实中槲皮素的含量[J]. 时珍国医国药, 2008, 19(9): 2214-2215
Wang De-wang, Ma Kun-fang. Content Determination of Quercetin in Crataegus sanguinea by HPLC[J]. LISHIZHEN Medicine and Materia Medica Researce, 2008, 19(9): 2214-2215

[7] 刘燕, 唐铁鑫. 野牡丹中槲皮素的测定 [J]. 中国实验方剂学, 2011, 17(12): 85-86
Liu Yan, Tang Tie-xin. Assay of Quercetin in Melastoma candidum [J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2017, 17(12): 85-86

[8] 梁洁, 柳贤福, 孙正伊, 等. HPLC 测定鱼腥草配方颗粒中槲皮素含量[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(11): 140-143
Liang Jie, Liu Xian-fu, Sun Zheng-yi, et al. Determination of Quercetin in Yuxingcao Dispensing Granule by HPLC [J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2012, 18(11): 140-143

[9] 程贺军, 罗红艳, 冯超. 正交试验法研究赶黄草中槲皮素的提取工艺[J]. 西南民族大学学报, 2009, 35(1): 104-107
Cheng He-jun, Luo Hong-yan, Feng Chao. Orthogonal test study of Gan Huangcao in the extraction process of quercetin[J]. Journal of Southwest University for Nationalities, 2009, 35(1): 104-107

[10] 付前霞 .HPLC 法测定消渴糖胶囊中槲皮素的含量[J]. 中国医药导报, 2011, 8(31): 78-80
Fu Qian-xia. Determination of quercetin in Xiaoke Jiangtang Capsule by HPLC[J]. China Medical Herald, 2011, 8(31): 78-80

[11] 范刚, 普原柱, 杜娟, 等. HPLC 测定印楝叶中的槲皮素和异鼠李素[J]. 华西药学杂志, 2010, 25(3): 367-368
Fan Gang, Pu Yuan-zhu, Du Juan, et al. Determination of quercetin and isorhamnetin in Azadirachta indica leaf by HPLC[J]. West China pharmaceutical journal, 2010, 25(3): 367-368

[12] 侯林中, 刘晓红, 张熙洁, 等. 高效液相色谱法测定宽心口服液中丹参素钠的含量[J]. 中国实验方剂学杂志, 2008, 14(10): 18-20
Hou Lin-zhong, Liu Xiao-hong, Zhang Xi-jie, et al. Determination the Content of Danshensu- Sodium in the Kuanxin Oral Liquor by HPLC [J].Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2008, 14(10): 18-20

[13] 李海燕, 李振国, 宋汉敏, 等. HPLC 测定冠心生脉口服液中丹参素钠的含量[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(12): 78-79
Li Hai-yan, Li Zhen-guo, Song Han-min, et al. Determination Content of Danshensu-sodium in Guanxin Shengmai Mixture by HPLC [J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2010, 16(12): 78-79

[14] 黄衍民, 黄炳亮, 张亚斌, 等. 高效液相色谱法测定丹红注射液中丹参素钠的含量[J]. 中国医院药学杂志, 2007, 27(11): 1618-1619
Huang Yan-min, Huang Bing-liang, Zhang Ya-bin, et al. Determination Content of Danhong Injection by HPLC [J]. Chin Hosp Pharm J, 2007, 27(11): 1618-1619

[15] 朱艳琴, 殷勤红, 王文辉, 等. HPLC 法同时测定滇产紫丹参中 6 种成分[J]. 中成药, 2011, 33(4): 648-650
Zhu Yan-qin, Yin Qin-hong, Wang Wen-hui, et al. Determination of six components in Salvia yunnanensis Roots by HPLC[J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2011, 33(4): 648-650

[16] 张丽薇, 李亚荣. HPLC 法测定救尔心胶囊中丹参素钠的含量[J]. 中国药师, 2010, 13(10): 1462-1463
Zhang Li-wei, Li Ya-rong. Determination of Sodium Danshensu in Jiu'er'xin Capsules by HPLC[J]. China Pharmacist, 2010, 13(10): 1462-1463

(下转第 2961 页)

Shen Jian-xin, Chen Yao-wen. “EndNote”: An excellent tool for reference management and citation [J]. Northwest Medical Education, 2004, 12(4): 326-329

[7] 胡书明. 利用 PubMed 构建医药企业文献支持平台[J]. 医学信息学杂志, 2012, 33(10): 27-31
Hu Shu-ming. The Construction of Literature Supporting Platform for Drug Enterprises Utilizing PubMed[J]. Journal of Medical Informatics, 2012, 33(10): 27-31

[8] 朱东屏, 黄永增. 常用国外全文数据库生物医学文献保障率评价分析[J]. 医学信息学杂志 2010, 31(11): 70-73
Zhu Dong-ping, Huang Yong-zeng. Evaluation and Analysis on the Biomedical Literature Supply Rate of the Common Used Foreign Full-text Database [J]. Journal of Medical Informatics, 2010, 31(11): 70-73

[9] Goldwasser E. Biochemical control of erythroid cell development[J]. Curr Top Dev Biol, 1966, 1: 173-211

[10] Marks PA, Kovach JS. Development of mammalian erythroid cells [J]. Curr Top Dev Biol, 1966, 1: 213-252

[11] Yaniv A, Gazith A. Spontaneous, malignant transformation of hamster embryo cells in vitro[J]. J Natl Cancer Inst, 1966, 36(3): 477-482

[12] Li SD, Zhang LR, Luo X,et al. Cytogenetic studies on three esophageal cancer cell lines established in China[J]. Proc Chin Acad Med Sci Peking Union Med Coll,1986,1(2): 81-86

[13] Lovelf Badge R. The future for Stem cel research [J]. Nature, 2001, 414: 88-91

[14] 代涛. 干细胞科技与产业发展报告[M]. 北京: 科学出版社, 2012, 06
Dai Tao. Development report on technology and industry of stem cell [M]. Beijing:Science Press, 2012, 06

[15] 郭秀英. 骨髓间质干细胞[J]. 国外医学·输血及血液分册, 1998, 21(5): 312-314
Guo Xiu-ying. Bone marrow mesenchymal stem cells[J]. Foreign Medical Sciences·Blood Transfusion and Heanatology, 1998, 21(5): 312-314

[16] 陈健, 何成奇. 人胚胎干细胞的研究进展 [J]. 中国老年学杂志, 2010, 30: 2534-2537
Chen Jian, He Cheng-qi. Development of stem cell for human embryo [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2010, 30: 2534-2537

[17] 于清蕊. 干细胞与肿瘤干细胞 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11(15): 2948-2951
Yu Qing-rui. Stem cells and cancer stem cells[J]. Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research, 2007, 11(15): 2948-2951

[18] 潘秋辉, 宋尔卫. 肿瘤干细胞研究进展[J]. 生命科学, 2009, (5): 715-719
Pan Qiu-hui, Song Er-wei. Research progress of cancer stem cells[J]. Chinese Bulletin of Life Sciences, 2009, (5): 715-719

[19] 宋捷, 缪朝玉. 诱导多潜能干细胞的研究进展 [J]. 药学实践杂志, 2012, 30(1): 1-3, 13
Song Jie, Miao Chao-yu. Progress on induced pluripotent stem cell[J]. Journal of Pharmaceutical Practice, 2012, 30(1): 1-3, 13

[20] Tu LC, Foltz G, Lin E, et al. Targeting stem cells-clinical implications for cancer therapy[J]. Curr Stem Cell Res Ther, 2009, 4(2): 147-153

(上接第 2955 页)

[17] 栾晓琳, 陈俊, 周瑾, 等. HPLC 法同时测定丹香冠心注射液中 3 个成分的含量[J].药物分析杂志, 2011, 31(7): 1414-1416
Luan Xiao-lin, Chen Jun, Zhou Jin, et al. HPLC simultaneous determination of three components in Danxiangguanxin injection[J]. Chin J Pharm Anal, 2011, 31(7): 1414-1416

[18] 尹萌, 孟月兰, 闻琍毓, 等. 不同厂家香丹注射液中丹参素钠和原儿茶醛含量的比较 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2010, 10(10): 903-905
Yin Meng, Meng Yue-lan, Wen Li-yu, et al. Contents of Sodium Danshensu and Protocatechuic Aaldehyde in Xiangdan Injections from Different Manufacturers[J]. Evaluation and analysis of drug-use in hospitals of China, 2010, 10(10): 903-905

[19] 高向军, 王颖, 周娟, 等. 川黄颗粒的薄层鉴别及丹参素钠的含量测定[J]. 华西药学杂志, 2007, 22(1): 100-101
Gao Xiang-jun, Wang Ying, Zhou Juan, et al. Identification and content determination of Chuanhuang granule[J]. West China pharmaceutical journal, 2007, 22(1): 100-101

[20] 王韬, 聂云, 宋金濂, 等. HPLC 法测定丹参素钠的条件优化[J].内蒙古中医药, 2009, 16(8): 30-31
Wang Tao, Nie Yun, Song Jin-lian, et al. Optimization of HPLC Conditions for the Determination of Danshensu Sodium[J]. Inner Mongol Journal of Traditional Chinese Medicine, 2009, 16(8): 30-31