

## · 论 著 ·

## 反相高效液相色谱法同时测定大鼠血浆中紫杉醇硬脂酸酯及其活性代谢产物紫杉醇的含量

程 丹<sup>1</sup>, 陈建明<sup>1,2</sup> (1. 第二军医大学药学院药剂学教研室, 上海 200433; 2. 天津天士力集团有限公司, 天津 300402)

**[摘要]** **目的** 建立同时测定大鼠血浆中紫杉醇硬脂酸酯(PTX-SA)及其活性代谢产物紫杉醇(PTX)含量的 RP-HPLC 分析方法。**方法** 以地西洋作为内标, 采用液-液萃取法, 用甲基叔丁基醚萃取血浆中药物。以乙腈-甲醇-水作为流动相进行梯度洗脱, 紫外检测波长 227 nm, 柱温 30 °C, 流速 1 ml/min, 进样量 20  $\mu$ l。**结果** 大鼠血浆中 PTX-SA 和 PTX 在质量浓度分别为 0.5~250 和 0.05~25  $\mu$ g/ml 的范围内均呈现良好的线性关系, 相关系数  $r$  分别为 0.997 6 和 0.997 9; 两者的最低定量限(LOQ)分别为 0.15 和 0.05  $\mu$ g/ml; 平均提取回收率均大于 90%, RSD 均小于 5%; PTX-SA 和 PTX 的日内与日间精密度均小于 5%。**结论** 该方法简便快捷, 准确度、精密度高, 可用于药动学研究中 PTX-SA 和 PTX 的含量测定。

**[关键词]** 反相高效液相色谱; 紫杉醇硬脂酸酯; 紫杉醇; 含量测定

**[中图分类号]** R284.1

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1006-0111(2018)03-0224-05

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.03.007

## Simultaneous determination of paclitaxel-stearate (PTX-SA) and its bioactive metabolite paclitaxel (PTX) by RP-HPLC method

CHENG Dan<sup>1</sup>, CHEN Jianming<sup>1,2</sup> (1. School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Tasy Group Co., Ltd., Tianjin 300402, China)

**[Abstract]** **Objective** To establish a reversed phase high performance liquid chromatography method which could be applied to determine the content of paclitaxel stearate (PTX-SA) and its bioactive metabolites paclitaxel (PTX) simultaneously. **Methods** Diazepam was chosen to be the internal standard and liquid-liquid extraction method was used for the preparation of sample solution with methyl tert-butyl ether. The two compounds were separated on Agilent Eclipse plus C<sub>18</sub> column (4.6 mm  $\times$  250 mm, 5  $\mu$ m) with gradient elution by using mobile phase of acetonitrile (A)-methanol (B)-water (C), the detection wavelength was 227 nm and the column temperature was 30 °C. The flow rate was 1 ml/min and the injection volume was 20  $\mu$ l. **Results** The standard curve exhibited good linearity within the concentration of PTX-SA from 0.5-250  $\mu$ g/ml ( $r=0.9976$ ) and PTX from 0.05-25  $\mu$ g/ml ( $r=0.9979$ ), meanwhile the LOQ of PTX-SA and PTX were 0.15 and 0.05  $\mu$ g/ml, respectively. The recoveries were both larger than 90% with RSD less than 5%. Moreover, the RSD of intra-day and inter-day assays were both less than 5%. **Conclusion** The method was simple, effective, stable and accurate which could be suitable for the determination of PTX-SA and PTX in pharmacokinetic study.

**[Key words]** RP-HPLC; PTX-SA; PTX; content determination

紫杉醇(paclitaxel, PTX)作为一线抗微管蛋白聚合的药物,对乳腺癌、卵巢癌等多种恶性肿瘤都具有良好疗效<sup>[1]</sup>。但该药物在水中溶解度极低( $<6 \mu\text{g/ml}$ ),成药性差,限制了其临床应用<sup>[2]</sup>。临床常用的紫杉醇注射液(Taxol<sup>®</sup>)以聚氧乙烯蓖麻油与无水乙醇 1:1(V:V)作为混合溶媒,此法

虽然提高了 PTX 的溶解度,但使用过程中会产生严重的过敏反应、心脏和神经毒性等毒副作用,同时还有半衰期短、靶向性差、易产生耐药性等缺点,使其在应用中受到了很大的阻碍<sup>[3,4]</sup>。

文献报道<sup>[5-7]</sup>,哺乳动物中存在的羧酸酯酶是代谢活化抗肿瘤前体药物的关键酶,能够选择性地对酯基和氨基甲酸酯结构发挥作用。目前已经上市的抗肿瘤前药 CPT-11 和卡培他滨的药理学作用机制即是以羧酸酯酶作为靶标,使药物在特定组织酯酶的作用下转化为活性代谢产物进而发挥效用<sup>[8-10]</sup>。

通过借鉴前人的经验和文献调研,笔者发现

**[作者简介]** 程 丹,硕士研究生,研究方向:药物制剂及质量控制研究,Email:chengdan0320@163.com

**[通讯作者]** 陈建明,教授,博士生导师,研究方向:靶向给药系统、缓控释给药系统及难溶性药物注射给药系统, Tel: (021)81871291, Email: yjcjm@163.com

PTX 的结构中的 2'-OH 具有较高的反应活性,是修饰成前药的有效位点<sup>[1]</sup>。通过将 PTX 的 2'-OH 与长链脂肪酸——硬脂酸进行酯化合成的紫杉醇硬脂酸酯(paclitaxel stearate)(图 1),能够有效地增加 PTX 的脂溶性,增加药物的制剂成药性,有利于脂质体的制备。并且由于硬脂酸结构的位阻较小,能够为羧酸酯酶对酯键的水解作用提供足够的空间,有利于酯键的水解和活性母药的释放,对药物的抗肿瘤效果有重要促进作用。因此,为了研究抗肿瘤前药 PTX-SA 在大鼠体内的药动学特征和由其转化得到的母药 PTX 的代谢情况,建立简便快捷,准确灵敏,能够同时测定血浆中 PTX-SA 和 PTX 含量的 RP-HPLC 分析方法至关重要。

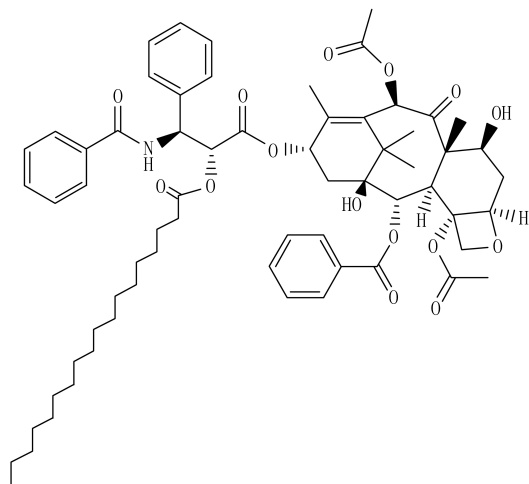


图 1 紫杉醇硬脂酸酯结构

## 1 仪器与材料

### 1.1 主要仪器

Agilent 1260 高效液相色谱仪(含 G1329B 自动进样器、G1314F 检测器等)、Agilent Eclipse plus C<sub>18</sub> 柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm)(美国 Agilent 公司);MS105DU 十万分之一电子天平(瑞士 Mettler Toledo 公司);SK5210HP 水浴超声仪(上海 KUDOS 公司);RVC 2-18 真空离心浓缩仪(德国 Christ 公司);TGL-16C 离心机(上海 Anke 仪器厂);VX-200 涡旋混合仪(美国 Labnet 公司);Mili-QUFPLUS 纯水仪(美国 Milipore 公司)。

### 1.2 材料与试剂

PTX(色谱纯,纯度≥98%,江苏红豆杉生物科技股份有限公司),PTX-SA(色谱纯,纯度≥98%,自制),地西洋(色谱纯,纯度≥97%,山东信谊制药有限公司),甲基叔丁基醚(MTBE,色谱纯,Adamas 公司),甲醇、乙腈(色谱纯,德国 Merck 公司);肝素钠(上海第一生化药业有限公司)。

## 1.3 实验动物

清洁级 Sprague Dawley 大鼠,雄性,180~200 g;上海斯莱克实验动物有限责任公司,实验动物许可证号:SCXK(沪)2012-0002。取血前大鼠禁食 12 h,不禁水。

## 2 方法与结果

### 2.1 色谱条件与系统适应性

流动相:乙腈(A)、甲醇(B)、水(C),采用梯度洗脱,液相条件为 0~8.5 min(35% A-35% B-30% C),8.5~9 min(45% A-30% B-25% C),9~9.5 min(65% A-25% B-10% C),9.5~10 min(75% A-25% B),10~22.5 min(75% A-25% B),22.5~23.5 min(35% A-35% B-30% C);紫外检测波长:227 nm;流速:1 ml/min;柱温:30 °C;进样量:20 μl。在该液相条件下,理论塔板数按内标(地西洋)峰计约为 20 582,按 PTX 峰计约为 8 088,按 PTX-SA 峰计约为 60 673,上述理论塔板数均不低于 2 000。

### 2.2 溶液的制备

#### 2.2.1 PTX、PTX-SA 对照品溶液

分别精密称取 25 mg PTX、PTX-SA 于两个 50 ml 容量瓶中,加适量甲醇超声溶解,以甲醇定容至刻度,摇匀,即得浓度为 500 μg/ml PTX、PTX-SA 储备液,于 4 °C 冰箱保存备用。分别精密移取 PTX、PTX-SA 储备液适量,用甲醇稀释成 PTX 浓度分别为 0.1、0.2、1、2、10、20、50 μg/ml,PTX-SA 浓度分别为 1、5、20、50、100、200、500 μg/ml 的系列对照品溶液。

#### 2.2.2 地西洋内标液

精密称取 5 mg 地西洋于 100 ml 容量瓶中,加适量甲醇超声溶解后,以甲醇定容至刻度,摇匀,即得浓度为 50 μg/ml 的地西洋内标液。

### 2.3 空白血浆的采集

SD 大鼠眼眶后静脉丛穿刺取血至肝素化离心管中,4 500 r/min 离心 5 min,取上层,即得空白大鼠血浆。

### 2.4 血浆样品处理

取大鼠血浆样品 100 μl 于 1.5 ml 离心管中,加入 10 μl 地西洋内标液(50 μg/ml),涡旋 30 s 后,加入 1 ml MTBE 萃取,涡旋 5 min,10 000 r/min 离心 10 min,取上层有机相于另一离心管中,重复萃取一次,汇集萃取液,于真空浓缩仪中挥干有机相。加入 100 μl 甲醇复溶,涡旋 5 min,10 000 r/min 离心 5 min,取上清液进 HPLC 分析。

### 2.5 方法学验证

### 2.5.1 专属性考察

取空白血浆 100  $\mu\text{l}$ ,除不加地西洋内标液外,其余操作同“2.4”项下,得空白血浆样品色谱图;另取空白血浆 100  $\mu\text{l}$ ,加入一定量的 PTX 和 PTX-SA 对照品溶液,其余操作同“2.4”项下,得含药和内标的血浆样品色谱图(图 2)。内标、PTX、PTX-SA 的色谱峰保留时间分别为 6.6、7.5 和 21.3 min,各组峰分离度均大于 1.5,血浆中的内源性杂质等不干扰样品峰的测定。

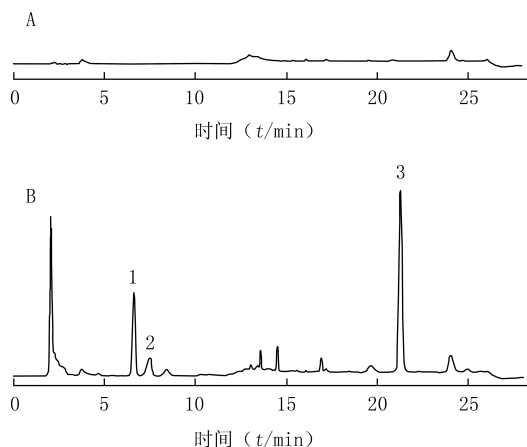


图 2 空白血浆与含内标、PTX、PTX-SA 血浆的 HPLC 图  
A.空白血浆;B.含药血浆;  
1.内标地西洋;2.PTX;3.PTX-SA

### 2.5.2 标准曲线、线性关系和最低定量限(LOQ)考察

取空白血浆 100  $\mu\text{l}$ ,分别加入地西洋内标溶液 10  $\mu\text{l}$  及系列浓度的 PTX、PTX-SA 标准溶液各 50  $\mu\text{l}$ ,精密配制成 PTX 质量浓度为 0.05、0.1、0.5、1、5、10、25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  和 PTX-SA 质量浓度分别为 0.5、2.5、10、25、50、100、250  $\mu\text{g}/\text{ml}$  的含药血浆样品,按照“2.4”项下操作处理样品并进 HPLC 分析,记录色谱图。分别以 PTX、PTX-SA 的浓度( $X$ )为横坐标,以 PTX、PTX-SA 峰面积与内标 IS 峰面积的比值( $Y$ )为纵坐标,进行线性回归,得 PTX 和 PTX-SA 在大鼠血浆中的标准曲线方程,分别为 PTX: $Y=0.0786X-0.0567, r=0.9979$ ,线性范围为 0.05~25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ,LOQ 为 0.05  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ;PTX-SA: $Y=0.0422X+0.3409, r=0.9976$ ,线性范围为 0.5~250  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ,LOQ 为 0.15  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。表明 PTX 和 PTX-SA 在各自的浓度范围内呈现良好的线性关系。

### 2.5.3 精密度与准确度考察

取空白血浆适量,按“2.5.2”项下操作,配制

PTX 和 PTX-SA 浓度分别为 0.1、1、10  $\mu\text{g}/\text{ml}$  和 0.5、10、50  $\mu\text{g}/\text{ml}$  的质量控制(QC)样本,每个浓度各取 5 个样本,进 HPLC 分析。每天处理并测定 QC 样本,考察方法的准确度、日内精密度;连续 3 d 处理并测定 QC 样本,考察其日间精密度。实验结果如表 1 所示,该方法准确度和精密度良好,日内、日间 RSD 均 $<5\%$ ,可用于测定生物样本中 PTX 和 PTX-SA 的浓度。

表 1 PTX 和 PTX-SA 在大鼠血浆中的精密度与准确度试验( $n=5$ )

药物	浓度 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	日内精密度			日间精密度		
		检测量 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	RSD (%)	准确度 (%)	检测量 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	RSD (%)	准确度 (%)
PTX	0.10	0.101	2.62	101.00	0.097	4.89	96.67
	1.00	0.985	1.63	98.50	0.983	2.41	98.30
	10.00	10.074	0.17	100.74	10.058	1.88	100.58
PTX-SA	0.50	0.472	2.02	94.40	0.494	1.80	98.80
	10.00	9.868	1.63	98.68	9.913	0.58	99.13
	50.00	48.974	1.19	97.95	50.009	0.09	100.02

### 2.5.4 提取回收率考察

取空白血浆适量,按“2.5.2”项下操作,配制 PTX 和 PTX-SA 浓度分别为 0.1、1、10  $\mu\text{g}/\text{ml}$  和 0.5、10、50  $\mu\text{g}/\text{ml}$  的样品,每种浓度各 5 个样本,进 HPLC 分析。另用甲醇配制相同浓度的 PTX 和 PTX-SA 对照品溶液,按照相同的色谱条件进 HPLC 进行分析。以 QC 样品的峰面积和相应的对照品溶液的峰面积之比,即为 PTX 和 PTX-SA 的提取回收率,实验结果如表 2 所示,该方法不同浓度的提取回收率均 $>90\%$ ,RSD $<3\%$ ,提取回收率稳定,符合生物样本测定要求。

表 2 PTX 和 PTX-SA 在大鼠血浆中的提取回收率试验( $n=5$ )

药物	浓度 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	回收率 (%)	RSD (%)
PTX	0.10	94.73 $\pm$ 0.81	0.86
	1.00	91.97 $\pm$ 2.42	2.63
	10.00	96.23 $\pm$ 1.75	1.82
PTX-SA	0.50	91.83 $\pm$ 2.01	2.19
	10.00	93.30 $\pm$ 1.73	1.86
	50.00	95.90 $\pm$ 1.47	1.54

### 2.5.5 稳定性考察

取空白血浆适量,配制 PTX 和 PTX-SA 浓度分别为 0.1、1、10  $\mu\text{g}/\text{ml}$  和 0.5、10、50  $\mu\text{g}/\text{ml}$  的样

品,每种浓度各配制5个平行样本。在室温放置4 h或在-20℃分别放置0、7、30 d后测定其浓度(表3)。结果表明3种不同浓度的生物样本放置后药物相对含量均在95%以上,表明血浆中的PTX和PTX-SA能够在上述条件下稳定存在,可满足分析测定要求。

### 3 讨论

脂肪酸类化合物能够作为营养物质或生物前体被肿瘤组织摄取,因此是前药合成的有效配体<sup>[12]</sup>。研究发现硬脂酸能够显著增加人肝癌HepG2细胞中凋亡促进基因Bax的表达,下调凋亡抑制基因

表3 PTX和PTX-SA血浆样品放置稳定性试验(n=5)

药物	浓度 (μg/ml)	室温 4 h	-20℃		
			0 d	7 d	30 d
PTX	0.10	95.21±3.97	98.32±2.40	97.79±4.17	96.70±3.59
	1.00	97.45±4.23	96.15±1.53	95.45±3.92	97.79±2.48
	10.00	99.60±3.21	100.80±2.91	98.78±2.06	100.03±2.83
PTX-SA	0.50	101.50±2.02	98.62±4.63	96.81±5.32	101.09±2.34
	10.00	97.43±3.19	97.19±0.13	95.03±1.18	96.43±4.12
	50.00	99.47±0.12	101.03±1.91	98.54±2.48	100.79±3.12

Bcl-2表达,进而诱导肿瘤细胞的凋亡<sup>[13]</sup>。因此,本课题以硬脂酸作为脂溶性基团,通过酯化法合成了脂溶性前药紫杉醇硬脂酸酯。以期在提高药物制剂成药性的同时,降低药物毒性,提高抗肿瘤效果。

在利用HPLC法检测生物样本中PTX和PTX-SA浓度之前,需要确定待测物的检测波长。PTX的最大吸收波长为227 nm,而长链脂肪酸——硬脂酸在紫外光区基本无吸收<sup>[14]</sup>,与PTX成酯也不能起到延长共轭体系的作用,其紫外最大吸收波长基本无变化。内标物地西洋在230 nm处有最大吸收,为保证检测方法的灵敏度,选取227 nm作为检测波长。

在确定生物样本前处理方法时,由于血浆样品中干扰物较多,经HPLC分析时应尽可能除去干扰杂质。实验前期考察了乙腈沉淀蛋白法、甲醇沉淀蛋白法、乙酸乙酯萃取法和甲基叔丁基醚(MTBE)萃取法等不同方法处理血浆样品,结果发现采用MTBE萃取法较沉淀蛋白法和乙酸乙酯萃取法内源性杂质干扰少,提取回收率高,因此选用该方法处理血浆样品。

在流动相条件的选择过程中,笔者通过峰形、分离度等指标优化色谱条件。本实验考察了甲醇-水、乙腈-水、甲醇-乙腈-水的洗脱效果,甲醇-水作为流动相时,PTX出峰时间较长;乙腈-水作流动相时,色谱峰出现拖尾现象,峰形钝而宽;用甲醇-乙腈-水作为流动相时,色谱峰峰形尖锐,基线稳定,因此选取乙腈-甲醇-水(35:35:30,V:V:V)作为流动相。由于PTX经硬脂酸修饰后极性减小,若用等度洗脱,PTX-SA出峰时间较长,笔者在上述流动相条件的基础上进一步优化,最终确定了如文中所示的

梯度洗脱条件,在该条件下各组分能够完全分开,峰形良好且保留时间适宜。

### 4 结论

本实验建立了同时测定大鼠血浆中PTX-SA及其活性代谢产物PTX含量的RP-HPLC分析方法。该方法以MTBE作为萃取剂,血浆中的内源性杂质对内标和主要色谱峰均无干扰,该方法操作简便快捷,专属性好,灵敏度高,精密度、准确度和回收率均能满足血浆中PTX-SA及其活性代谢产物PTX含量测定的需要,为后期相关实验奠定了良好的基础。

### 【参考文献】

- [1] Weaver BA. How Taxol/paclitaxel kills cancer cells[J]. Mol Biol Cell, 2014, 25(18):2677-2681.
- [2] Wang Y, Li X, Wang L, et al. Formulation and pharmacokinetic evaluation of a paclitaxel nanosuspension for intravenous delivery[J]. Int J Nanomed, 2011, 6:1497-1507.
- [3] Zhang J, Sun T, Liang L, et al. Drug promiscuity of P-glycoprotein and its mechanism of interaction with paclitaxel and doxorubicin[J]. Soft Matter, 2014, 10(3):438-445.
- [4] Duggett NA, Griffiths LA, Flatters SJL. Paclitaxel-induced painful neuropathy is associated with changes in mitochondrial bioenergetics, glycolysis, and an energy deficit in dorsal root ganglia neurons[J]. Pain, 2017, 158(8):1499-1508.
- [5] Yoon KJ, Qi J, Remack JS, et al. Development of an etoposide prodrug for dual prodrug-enzyme antitumor therapy[J]. Mol Cancer Ther, 2006, 5(6):1577-1584.
- [6] Seligson AL, Terry RC, Bressi JC, et al. A new prodrug of paclitaxel: synthesis of Protaxel[J]. Anticancer drugs, 2001, 12(4):305-313.

【参考文献】

[1] Parveen Z, Deng Y, Saeed MK, et al. Antiinflammatory and analgesic activities of *Thesium chinense* Turcz extracts and its major flavonoids, kaempferol and kaempferol-3-O-glucoside [J]. *Yakugaku Zasshi*, 2007, 127(8): 1275-1279.

[2] 宣伟东, 唐大海, 卞俊, 等. 百蕊草对阿霉素肾病大鼠治疗作用的实验研究[J]. *药学实践杂志*, 2012, 30(6): 443-446.

[3] 闫俊, 唐大海, 宣伟东, 等. 百蕊草提取物对免疫球蛋白A肾病模型大鼠的治疗作用[J]. *药学实践杂志*, 2015, 33(1): 28-31.

[4] Lee IK, Kim KH, Choi SU, et al. Photochemical constituents of *Thesium Chinense* Turcz and their cytotoxic activities *in vitro* [J]. *Nat Prod Sci*, 2009, 15(4): 246-249.

[5] Wu H, Dushenkov S, Ho CT, et al. Novel acetylated fla-

vonoid glycosides from the leaves of *Allium ursinum* [J]. *Food Chem*, 2009, 115(2): 592-595.

[6] Norbaek R, Kondo T. Flavonol glycosides from flowers of *Crocus speciosus* and *C. antalyensis* [J]. *Photochemistry*, 1999, 51(8): 1113-1119.

[7] 邹懿, 洪敏, 杨笑芳. 百蕊草化学成分分离[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(7): 74-77

[8] 鲁云霞, 汪俊松. 百蕊草的化学成分研究[J]. *中草药*, 2004, 35(5): 491-493.

[9] 刘洋, 邓玉林, 张经华, 等. 百蕊草黄酮类化合物研究[J]. *中草药*, 2009, 32(4): 518-520.

[10] 安徽省医学科学研究所植化室百蕊草组. 百蕊草有效成分的化学研究(第一报)[J]. *中草药通讯*, 1976, 8: 6-12.

[收稿日期] 2017-12-04 [修回日期] 2018-01-17

[本文编辑] 李睿旻

(上接第227页)

[7] Potter PM, Wadkins RM. Carboxylesterases—detoxifying enzymes and targets for drug therapy [J]. *Curr Med Chem*, 2006, 13(9): 1045-1054.

[8] Sanghani SP, Quinney SK, Fredenburg TB, et al. Carboxylesterases expressed in human colon tumor tissue and their role in CPT-11 hydrolysis [J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(13): 4983-4991.

[9] Choi SS, Chi BH, Chang IH, et al. Human neural stem cells overexpressing a carboxylesterase inhibit bladder tumor growth [J]. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15(6): 1201-1207.

[10] Miwa M, Ura M, Nishida M, et al. Design of a novel oral fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5-fluorouracil selectively in tumours by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue [J]. *Eur J Cancer*, 1998, 34(8): 1274-1281.

[11] Sharma S, Lagisetti C, Poliks B, et al. Dissecting paclitaxel-microtubule association: quantitative assessment of the 2'-OH group [J]. *Biochemistry*, 2013, 52(13): 2328-2336.

[12] Bergman AM, Adema AD, Balzarini J, et al. Antiproliferative activity, mechanism of action and oral antitumor activity of CP-4126, a fatty acid derivative of gemcitabine, in *in vitro* and *in vivo* tumor models [J]. *Invest New Drugs*, 2011, 29(3): 456-466

[13] Ji J, Zhang L, Wang P, et al. Saturated free fatty acid, palmitic acid, induces apoptosis in fetal hepatocytes in culture [J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2005, 56(6): 369-376.

[14] de Oliveira MA, Porto BL, Faria ID, et al. 20 years of fatty acid analysis by capillary electrophoresis [J]. *Molecules*, 2014, 19(9): 14094-14113.

[收稿日期] 2017-12-18 [修回日期] 2018-02-28

[本文编辑] 陈盛新

(上接第237页)

[16] 《四川中药志》协作编写组. *四川中药志* [M]. 成都: 四川人民出版社, 1979.

[17] 安徽省革命委员会卫生局《安徽中草药》编写组. *安徽中草药* [M]. 合肥: 安徽人民出版社, 1975.

[18] 南京中医药大学. *中药大辞典* [M]. 2版. 上海: 上海科学技术出版社, 2006.

[19] 北魏·郦道元著, 陈桥驿校正. *水经注校正* [M]. 北京: 中华书局, 2007.

[20] 尚志钧辑校. *吴普本草* [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1987.

[21] 唐·李德裕撰. *会昌一品集* [M]. 上海: 上海古籍出版社, 1994.

[22] 彭定求. *全唐诗* (第十四册, 四百七十五卷) [M]. 北京: 中华书局, 1960.

[23] 清·黄宗义. *明文海* [M]. 北京: 中华书局, 1987.

[24] 清·顾观光辑. 杨鹏举校注. *神农本草经* [M]. 北京: 学苑出版

社, 2007.

[25] 宋·苏颂撰. 尚志钧辑校. *本草图经* [M]. 合肥: 安徽科学技术出版社, 1994.

[26] 宋·沈括. *梦溪笔谈* [M]. 合肥: 安徽科学技术出版社, 1979.

[27] 明·刘文泰纂. *本草品汇精要* [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1982.

[28] 台湾植物志第二版编辑委员会. *台湾植物志* (第2卷) [M]. 2版. 台北: 台湾大学, 1996.

[29] 清·吴其濬著. *植物名实图考* [M]. 北京: 商务印书馆, 1957.

[30] 宋·李昉著. 夏剑钦等校点. *太平御览* (第八卷) [M]. 石家庄: 河北教育出版社, 1994.

[31] 杨天宇撰. 周礼译注 [M]. 上海: 上海古籍出版社, 2006.

[32] 梁·陶弘景集. 尚志钧辑校. *名医别录* (辑校本) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1986.

[收稿日期] 2017-09-30 [修回日期] 2017-11-17

[本文编辑] 李睿旻