

· 综述 ·

丹参药渣资源化利用研究进展[△]

曾昭君, 鲁云, 刘燎原, 梁志毅, 张志鹏, 林伟雄*

广东一方制药有限公司 广东省中药配方颗粒企业重点实验室, 广东 佛山 528244

[摘要] 丹参为传统大宗药材, 具有多种生物活性, 临床应用非常广泛。因不同的提取转化途径导致大量有效成分如丹参酮类等仍残留在药渣中, 所以丹参药渣具有重要的经济价值和开发利用价值。对丹参药渣的资源化利用研究情况进行综述, 不仅为丹参药渣更深入的开发研究提供参考, 也为其他品种药渣的开发利用提供借鉴与指导。

[关键词] 丹参; 药渣; 资源化利用; 丹参酮; 多糖; 非常规饲料

[中图分类号] R284; Q949.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-4890(2020)12-2115-07

doi:10.13313/j.issn.1673-4890.20190916003

Research on Resource Utilization of *Salvia miltiorrhiza* Residues

ZENG Zhao-jun, LU Yun, LIU Liao-yuan, LIANG Zhi-yi, ZHANG Zhi-peng, LIN Wei-xiong*

Guangdong Provincial Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Formula Granule,

Guangdong Yifang Pharmaceutical Co., Ltd., Foshan 528244, China

[Abstract] *Salviae miltiorrhizae* is a traditional large-scale medicinal material, which has widespread biological activities and a wide range of clinical application. A large number of active ingredients such as tanshinones remain in the *S. miltiorrhiza* residues because of the different extraction and conversion pathways, so the *S. miltiorrhiza* residues have important economic and utilization value. This paper reviews the resource utilization research of *S. miltiorrhiza* residues, which not only provide reference for further development and utilization research of *Salvia miltiorrhiza* residues, and also provide reference and guidance for the development and utilization of other residues.

[Keywords] *Salviae miltiorrhizae* Bge.; residue; resource utilization; tanshinone; polysaccharide; non-conventional feed

丹参为唇形科植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bge. 的干燥根和根茎, 首载于《神农本草经》, 被列为上品, 历代本草古籍中皆有记载, 应用历史悠久, 是一种临床常用的大宗药材^[1]。丹参具有活血调经、祛瘀止痛、凉血消痈、除烦安神的功效^[2]。近年来, 随着物质生活不断提高以及社会老龄化程度加剧, 心脑血管疾病的发病率持续增高。丹参为常用的活血化瘀药, 因其在心脑血管疾病方面的确切疗效而被大量用于治疗冠心病、高血压和高血脂等^[3], 同时, 现代药理学研究表明, 其在抑菌、抗炎、抗氧化、抗肿瘤、抗肝硬化、抗纤维化、心机保护、神经保护和免疫调节等诸多方面均具有较强的药理作

用^[4-6], 特别是在抗肿瘤方面, 对肝癌、胃癌、结肠癌、宫颈癌、膀胱癌、乳腺癌、白血病等均具有抑制作用^[7-10]。丹参具有重要的临床应用价值, 丹参及丹参类临床制剂的生产量和使用量逐年增加。据统计, 在中国至少有 700 家制药企业以丹参为原材料制造药品试剂^[11]。《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)2015 年版共收录有 151 个含有丹参的成方制剂, 大量的生产和临床应用使丹参资源逐渐匮乏。

中药渣是指中药材加工、中成药制备及相关中药产品生产或使用过程中产生的固体废弃物^[12]。由于丹参的大量使用, 其药渣对生态环境造成的压力

[△] **[基金项目]** 广东省科技计划项目 (2018B030323004); 广东省重点领域研发计划项目 (2019B110209005)

* **[通信作者]** 林伟雄, 硕士, 研究方向: 中药配方颗粒工艺与质量标准; Tel: (0757)85128603, E-mail: 18707652366@163.com

日益严峻,且临床上丹参类制剂大部分采用水提工艺,导致具有高价值的脂溶性丹参酮类成分未被充分利用而残留在药渣中,造成严重的资源浪费,引起了高度关注和重视。国家在“十二五”规划中明确指出,要对传统名贵中药进行二次开发、技术改造和临床应用再评价研究^[13]。近年来,科研工作者对丹参药渣进行不断的开发和利用研究,资源化利用的范围或数量不断扩大,尤其是对丹参酮的重提取研究带来了巨大的经济效益、生态效益和社会效益,丹参药渣资源化利用是一个值得探讨的课题。为了响应国家政策与号召,妥善处理和充分利用中药渣,提高中药资源利用率,本文对丹参药渣的资源化利用研究情况进行综述和讨论,不仅能为丹参药渣的更深层次综合利用提供参考,也为其他中药渣的研究利用提供重要的借鉴和指导。

1 化学成分研究

丹参富含多种活性成分,主要有丹参酮Ⅱ_A、丹参酮Ⅱ_B和隐丹参酮等脂溶性菲醌类物质,以及丹酚酸、丹参素、原儿茶醛和迷迭香酸等水溶性多聚酚酸类化合物和多糖成分^[5,7,14]。

1.1 脂溶性成分

《中国药典》2015年版中丹参只采用水提方式入药的成方制剂有81个。大部分丹参类临床成方制剂采用水提入药,导致大量脂溶性成分如丹参酮类未能被充分利用,而仍旧存在丹参药渣中。研究发现,丹红注射液生产过程中,丹参酮类成分几乎未被利用而残留于丹参固体药渣中^[15]。而石岭等^[16-17]通过研究发现,丹参药渣中丹参酮成分与药材基本一致。

1.2 水溶性成分

而另一方面,在丹参单味制剂中,丹参酮胶囊、丹参酮Ⅱ_A磺酸钠注射剂等均只利用其脂溶性成分。《中国药典》2015年版也有25个成方制剂只利用了丹参的脂溶性部分,其醇提药渣富含大量的水溶性药效成分,如丹参素、丹参多糖等。刘佳妮等^[18]利用优化超声提取法提取丹参药渣中的多糖,提取率可达17.25%。

2 应用研究

2.1 丹参酮重提取

丹参酮是丹参中主要脂溶性有效物质,具有多

样广泛的生物活性和药理作用,临床应用价值非常高。由于大部分丹参类临床制剂主要采用水提醇沉工艺进行生产,导致丹参酮类成分大量残留于固体药渣中。研究发现,丹参水提过程中丹参酮Ⅱ_A转移率仅有约7.5%^[19],如何有效地对丹参药渣中丹参酮类成分进行提取富集和开发利用具有重要的意义,这不仅能缓解环境压力,而且能带来巨大的经济效益。刘常青等^[19]通过丹参药渣醇提工艺优化提取,丹参酮Ⅱ_A的提取率基本超过90%。石岭等^[16-17]通过研究不同的有机试剂对丹参药渣中丹参酮的提取效果,结果表明丹参药渣中丹参酮成分与药材基本一致,且乙醚是最佳的提取溶剂,利用硅胶柱色谱法将药渣乙醚提取物分离纯化得到了纯度为96%的丹参酮Ⅱ_A。陈婧等^[20]则采用正交试验法对丹参注射液水提醇沉药渣进行丹参酮Ⅱ_A优化提取,结果发现,除去乙醇消耗和人工等成本,预计每年利用丹参注射液水提醇沉药渣可重提取得到总酮约3t,年收入可达约130万元,具有非常可观的经济效益。

近年来,南京中医药大学致力于多个中药渣的价值评估和循环利用模式开发,其研究具有重要的指导意义。该研究对丹参药渣中脂溶性物质的重提取研究颇有报道,先后采用超临界二氧化碳(SFE-CO₂)萃取法、超声法、渗漉法和回流法等多种方法提取丹参药渣中脂溶性成分,均以丹参酮Ⅱ_A的含量为指标,采用正交设计优选最佳提取工艺并进行比较研究,结果表明SFE-CO₂萃取法的丹参酮Ⅱ_A提取含量较高,丹参药渣的综合利用完全可行^[21-23]。该研究还通过正交试验设计和溶剂沉淀法对丹参药渣中丹参酮类成分进行提取富集和纯化富集,优化了醇提工艺并纯化除去了粗提取物中大多数的水溶性成分,纯化后总丹参酮的含量是原提取物含量的7.5倍^[24];同时,比较了不同处理方法对丹参药渣中丹参酮类成分提取效率的影响,通过酸碱预处理与纤维素酶降解相结合的方法有效地提高了丹参酮类成分的提取效率^[25]。

2.2 丹参多糖重提取

丹参多糖(polysaccharides)是丹参药材重要的药效成分之一,是由10个以上的单糖通过糖苷键连接形成的含醛基或酮基的天然高分子聚合物,其粗多糖由鼠李糖、木糖、核糖、葡萄糖、甘露糖、阿拉伯糖和半乳糖组成^[26],现代研究表明,丹参多糖具

有免疫调节、抗病毒、抗衰老、抗肝损伤、抗凝血和抗肿瘤等药理作用,具有较好应用前景^[14]。研究发现,通过考察不同因素水平对丹参药渣多糖含量、转移率和纯度的影响,可优选得到稳定可行的丹参药渣多糖提取精制工艺,效果较好^[27]。而利用50 kDa中空纤维膜超滤法可制备出多糖质量分数在75%以上的高活性丹参药渣多糖,经动物实验研究发现,其对机体免疫调节有显著的作用^[28]。姜媛媛^[26]以丹参醇提药渣为原料,对丹参药渣多糖进行了提取工艺优化,并将得到的多糖进行了一系列的分离纯化、结构分析、生物活性研究及安全性评价,发现丹参药渣多糖具有体外抑菌、抗氧化、抑制肿瘤细胞增殖等生物活性,急性毒性研究结果表明,丹参药渣多糖具有较好的安全性。通过不断的研究发现,丹参药渣多糖重提取简单方便可行,且获得的多糖纯度高、生物活性强。

2.3 药渣饲料

中药渣作为新兴的一种非常规非粮饲料,目前在节粮型畜牧业中的资源化利用越来越多。其不仅含有糖类、淀粉、粗纤维、粗脂肪等丰富的营养成分,还含有一定生物活性物质而呈现多种药效作用,可以增强机体各系统的功能、调节畜禽机体状态,达到防病或治病的功效^[29]。

丹参药渣作为饲料产品的研究,较早且较为集中的报道是天津市畜牧兽医研究所受天津天士力现代中药资源有限公司委托开展的关于复方丹参滴丸(丹参和三七)药渣的一系列畜禽饲料研究,通过药渣的常规营养成分分析和毒理学实验,结果发现其粗蛋白含量较高,接近于麸皮,其他成分比例适当,可开发为动物饲料,且对动物没有毒性^[30]。该项目通过对生长肥育猪、肉羊、泌乳奶牛和肉牛等进行丹参药渣饲养实验、动物适口性实验和动物生产性能实验等研究^[31-35],发现在实验动物的日粮中添加一定比例的药渣,实验动物没有出现拒食现象,采食量稳定,动物对饲料的适口性和生产性能不受影响,也不影响泌乳奶牛泌乳量和乳品质,丹参药渣可以作为一种非常规畜禽饲料使用。

近年来,中药生物发酵技术日趋成熟,已成为中药现代化研究热点,通过微生物的生物发酵,可增加药渣活性成分的释放,充分利用药渣的生物物质

资源,是药渣精细高值化利用的新途径,使药渣资源开发更加合理化和健康化^[13]。丹参药渣仅通过丹参酮等物质资源化利用回收方式并不能彻底解决药渣残留,利用现代中药生物发酵技术,将有效成分二次回收的丹参药渣再次进行多菌种混合发酵,其丰富的纤维素、木质素等难利用成分可转化为可溶性药用真菌多糖,用于生产生物饲料,不仅提高了营养价值,而且无废弃物排放和二次污染^[36],综合联用新技术对药渣进行多方面、多维度资源化利用具有明显优势,也必将是未来研究和应用的方向和趋势。

2.4 生物有机肥

中药渣早期的研究利用主要是将其进行有机堆肥,研究花卉、苗木等栽培基质。生物有机肥是指动植物残体与具有特定功能的微生物经无害化处理、腐熟的有机物料复合而成的具有有机肥效应的微生物肥料,长期使用可提高土壤肥力和作物产量及质量,且能有效改良、调控土壤,保持根际微生态平衡,提高作物抗病虫能力,还能减少无机肥料施用量,减少化肥导致的土壤肥力退化、肥料利用率低和环境污染等问题^[37]。中药渣富含纤维、多糖、蛋白质及微量元素等营养成分,质轻、通气性好,在一定条件下可被微生物降解形成一种稳定的腐殖质进行堆肥,是一种优质的有机肥原料^[38]。陈美兰等^[38]研究发现,中药渣有机肥能够促进紫苏生长,提高紫苏酚类物质的积累量,其中丹参渣作用效果最好。

2.5 培育食用菌

培育食用菌是中药渣重要的利用途径之一,也是目前运用较多且较成熟的一种资源化利用方式。食用菌含有人体所需的多种氨基酸,具有高蛋白、低脂肪的特点,被联合国粮食及农业组织推荐为健康食品^[39]。中国是食用菌生产大国之一,由于人民生活水平的提高和对于绿色食品的追求,我国食用菌市场被不断开发和壮大,传统食用菌栽培料棉籽壳、秸秆、玉米粉等开始出现短缺^[39]。中药药渣富含满足食用菌生长所需的碳氮营养,质轻、纤维空隙率高,易于菌丝着生,是优质的食用菌培育有机基质^[40]。由于丹参药渣碳氮比高于玉米芯,通过调整丹参药渣比例可提高栽培料氮素含量,从而增加培育菌种产量。研究发现,当丹参药渣占比达80%

时, 培育的糙皮侧耳、毛头鬼伞 2 个菌种生物学效率最高^[41]; 而利用丹参、黄芪等药渣为主料的培养基培育杏鲍菇的试验中, 当培育方含 80% 丹参等药渣和 10% 棉籽壳时, 菌丝生长速度最快、培育周期最短, 优质品率高达 100%^[40]。胡伟莲等^[42]以丹参药渣为主料进行灰树花栽培研究, 培养周期短, 菌丝生长均匀旺盛, 出菇早, 转潮快, 营养价值与用树木、棉籽壳等传统原料生产得到的灰树花一致。

2.6 生物质能源开发

目前, 能源危机日益加重, 开发生物质能和生物燃料可有效解决全球能源危机问题, 具有广阔的开发前景。李琼翠等^[43]以丹参和甘草水提药渣为原料, 联用氢氧化钠-过氧乙酸(NaOH-PAA)预处理法和纤维素酶解法, 探究药渣纤维素转化乙醇的可行性, 结果预处理显著提高了纤维素的酶解效率, 并发现药渣纤维素含量决定了转化过程中葡萄糖产率, 高纤维素含量药渣能有效提高转化乙醇的效率。王攀等^[44]通过热重分析法研究丹参药渣的热解特性和动力学规律, 结果表明药渣热解的活化能较低, 热解反应较易进行。

2.7 其他

亚甲蓝是纺织工业废水中常见的一种有害物质, 丹参药渣对污水中亚甲蓝吸附作用较强, 是一种潜在的生物吸附剂^[45-46]。亦有报道丹参药渣经米曲霉固态发酵后其功能性成分得到释放, 抗氧化活性和抗菌作用均得到了有效提高^[47]。同时, 研究发现利用丹参药渣进行发酵高效快速酿造保健酒, 可得到具有保健作用的产品, 降低了保健酒的生产成本, 其酒糟渣还可以用作饲料, 拥有重要的经济价值^[48]。

3 讨论

3.1 研究和利用的现状及其意义

丹参具有广泛的生物活性、药理作用和临床应用范围, 一直都是临床常用的大宗中药品种之一。丹参及丹参类临床制剂的生产量和使用量逐年增加, 丹参资源出现匮乏, 同时产生大量的丹参药渣, 造成严重的资源浪费和环境压力。近年来, 丹参药渣被不断进行开发和利用研究, 资源化利用的范围或数量不断扩大, 如在畜牧业方面, 其完全可

作为一种非常规畜禽饲料使用, 可缓解常规饲料资源匮乏和供应不足对我国畜牧业发展的制约; 同时, 研究显示丹参药渣也是一种优质的食用菌培育基质、生物质能源和生物吸附剂等。丹参药渣的资源化范围广、利用率高, 对于资源紧缺的人口大国具有重要意义, 符合我国可持续发展的政策和环境。

丹参酮重提取是丹参水提药渣最主要的资源化利用方式。研究表明, 丹参酮类成分具有抗炎、抗氧化、抗菌、抗动脉粥样硬化、抗肿瘤等多种重要生物活性^[1]。丹参酮类提取物具有广阔的市场开发前景, 主要用作制药原料, 如主含丹参酮成分的丹参酮胶囊、丹参酮Ⅱ_A磺酸钠注射液、复方丹参滴丸等多用于临床治疗多种炎症及冠心病、心绞痛等心血管疾病, 具有独特疗效。此外, 丹参酮类成分在天然色素利用、皮肤病外敷消毒用水、化妆品领域、保健产品领域等均具有广泛应用价值和前景^[1]。丹参酮类成分中以丹参酮Ⅱ_A含量最多, 因其具有舒张血管、抗血小板凝集、抗动脉粥样硬化、改善微循环和心肌耗氧量等作用而广泛用于心血管疾病的治疗, 近年来因其具有抑制肿瘤细胞增殖、诱导分化、促进凋亡及抑制侵袭迁移等抗肿瘤作用而广受关注^[8]。目前, 市场上以丹参酮Ⅱ_A的价值最高, 其价格最贵, 总丹参酮提取物约 400 元/g, 丹参酮Ⅱ_A(质量分数 98%) 约 5.6 元/mg^[15]。而临床上丹参类制剂大部分采用水提醇沉工艺, 导致具有高价值的脂溶性丹参酮类成分未被充分利用而残留在药渣中, 近年来丹参酮重提取研究取得了一定成果, 带来了巨大的经济效益、生态效益和社会效益, 不仅满足了市场丹参酮类的急剧需求量, 也减少了丹参药材的巨大消耗。此外, 中药配方颗粒发展迅猛, 但基本采用水提方式, 大部分品种的脂溶性成分基本未被利用。丹参配方颗粒由于其广泛的临床应用, 销售量不断攀升, 2018 年广东一方制药有限公司丹参配方颗粒销售量排名稳居全国前 10 位, 目前全国配方颗粒消耗丹参药材约 1500 t, 开展丹参酮类重提取研究在未来具有更重要的价值与意义, 不仅提高了丹参药材的利用率, 而且对其他中药配方颗粒脂溶性成分开发研究具有重要的指导和借鉴意义。随着中药配方颗粒的发展, 单味提取药渣易于分类, 且药渣清洁、干净、交叉污染小, 资源化利用可行性更强, 为中药渣的更好利用

奠定了前提,也提升了中药渣的利用价值,中药配方颗粒药渣的资源化利用更有价值和意义。

丹参多糖为丹参的主要水溶性活性成分之一,丹参药渣多糖重提取是目前丹参醇提药渣的主要资源化利用方式。现代药理学研究发现,丹参多糖具有抗氧化、增强免疫、抗肿瘤等生物活性^[26],而且安全无毒^[49],针对目前丹参醇提药渣进行多糖提取和纯化,可获得纯度高、生物活性强的多糖成品,可作为食品或饲料添加剂,具有良好的应用价值和前景。研究表明丹参多糖对四氯化碳所致雏鸡肝损伤有明显的保护作用^[50],其作为饲料添加剂不仅能提高禽类的防病抗病能力,更能提高产量。

3.2 研究和利用的不足之处

丹参药渣由于渣量大、来源稳定、可利用价值高等特点,是当前研究和开发较好的一个药渣品种,具有研究时间较早、数量较多、范围较广等特点和优势,然而,其也存在很多不足之处。1)部分丹参类成分制剂只采用醇提入药的方式,其中水溶性成分如丹酚酸及丹参素等与脂溶性的丹参酮类一样具有较强的生物活性和利用价值,但目前只见少量关于丹参醇提药渣中多糖提取的研究报道,其他水溶性成分重提取研究较少,丹参水溶性成分是丹参活血化瘀的主要成分,对醇提药渣进行丹参水溶性成分重提取是避免资源浪费的有效途径;2)大部分丹参药渣的资源化利用方式较为单一,而且只专注于二次利用研究,无法真正完全实现药渣的零排放,缺少更深层次、多方面、多维度资源化联合利用;3)大部分利用开发方式只停留在实验室研究阶段,未能真正实现产业化,未有相关部门实际推动和督促其研究成果真正落实到生产上,制药行业缺乏与各相关行业的紧密联合开发合作。

4 结语与展望

丹参药材消耗巨大,药渣渣量大、来源稳定、获取简易方便,药渣资源化范围广、利用率高,对于我国来说具有重要意义,也符合我国大力提倡的低碳循环经济和绿色环保、可持续发展战略。丹参药渣资源化利用对于其他药渣品种具有重要的指导与借鉴意义,还需继续提高其自身资源化利用率,加强联合运用。鉴于丹参各有效成分的重要价值和

目前的提取利用方式,应继续加深对各有效成分的重提取研究和运用,这也是丹参药渣在资源化利用方面区别于其他药渣的重要价值所在;同时,丹参药渣等中药渣均含有大量的纤维、多糖、蛋白质以及微量元素等营养成分,结合现代先进技术,均可作为高值化转化利用的资源性物质,在目前的基础研究中丹参药渣具有较广的资源化利用范围和方式,下一步应继续加强丹参药渣的联合资源化应用研究,如“药渣-有效成分重提取-饲料应用”“药渣-有效成分重提取-生物发酵-饲料应用/有机固肥/培育食用菌”“药渣-有效成分重提取-生物燃料或生物吸附剂等开发”等,真正提高丹参药渣的利用率。

值得注意的是,在饲料利用研究方面,传统中药渣多为复方加工副产品,来源和组成复杂,交叉污染大,处理难度较大,残留活性成分药效难以把控,将其用作畜禽饲料无法评估其危害;此外,部分中药渣存在特殊气味,会影响动物适口性和采食量。目前,中药渣多采用生物发酵的方法进行无害化处理^[51],中药渣生物发酵不仅可提高其营养成分,同时可起到降解有害物质、钝化重金属、消除特殊气味等作用,有效提高中药渣在畜禽饲料运用方面的资源化利用价值和安全性。非常规畜禽饲料运用是目前丹参药渣比较成熟的一种利用方式,研究表明丹参药渣对动物安全无毒、适口性和采食量较好,但是相关无害化研究还不够深入,应继续加强丹参药渣等药渣饲料安全性研究。此外,随着中药配方颗粒的发展,其药渣均为单味水提药渣,清洁、干净、交叉污染小,处理简便,安全性较好,利用价值更高,尤其在畜禽饲料运用方面明显地提高了其资源化利用的价值和可行性,未来有望通过单味提取药渣的优先研究,带动中药渣更好地被利用。

中药渣处理是长久以来的一个难题,实现中药渣的真正循环利用更是任重而道远,单凭零散的企业或研究机构的努力远远不够,只有多行业协助配合、共同开发、延伸资源经济产业链,才能减少巨大资源浪费,缓解环境压力,逐步实现中药渣减量化、资源化、无害化利用,以及开发创造出更多高附加值产品。

参考文献

[1] 戴新新,宿树兰,郭盛,等.丹参酮类成分的生物活性与

- 应用开发研究进展[J]. 中草药, 2017, 48(7): 1442-1448.
- [2] 田介峰, 阎红, 王瑞静, 等. 丹参多酚酸提取物化学成分分离与鉴定[J]. 中草药, 2018, 49(21): 5024-5028.
- [3] 张媛, 毛浩萍, 樊官伟. 丹参酮Ⅱ_A 药理作用研究进展[J]. 天津中医药大学学报, 2019, 38(1): 15-19.
- [4] 侯晓杰, 张建锋, 李玮, 等. 不同加工方法对丹参中丹酚酸B和醇溶性浸出物的影响[J]. 中国现代中药, 2019, 21(2): 218-221.
- [5] 刁家葳, 徐保鑫, 张学兰, 等. 丹参药材及其饮片的规格等级与质量评价研究进展[J]. 山东中医杂志, 2018, 37(8): 688-691.
- [6] 林大专, 张义英, 王俊儒. 丹参中有效成分联合提取工艺的优化[J]. 中成药, 2019, 41(6): 1392-1394.
- [7] 王梦梦, 吉兰芳, 崔树娜. 丹参功效的物质基础研究进展[J]. 中医学报, 2019, 34(5): 944-949.
- [8] 梁柯, 唐晨野, 郭晓, 等. 丹参酮Ⅱ_A 抗肿瘤作用机制及抗膀胱癌的研究进展[J]. 浙江中西医结合杂志, 2018, 28(8): 714-717.
- [9] 李喜霞, 石文娟, 胡邱宇, 等. 丹参酮Ⅱ_A 对人结肠癌HT29细胞TGF- β 1、Bcl-2表达和细胞生长的影响[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2019, 40(4): 653-657.
- [10] 石丹宁, 崔丽霞, 赵丕文, 等. 基于GPER介导途径探讨隐丹参酮诱导人乳腺癌SKBR-3细胞凋亡的分子机制[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(22): 4905-4911.
- [11] WU Y B, NI Z Y, SHI Q W, et al. Constituents from *Salvia* species and their biological activities [J]. Chem Rev, 2012, 112(11): 5967-6026.
- [12] 杨冰, 丁斐, 李伟东, 等. 中药渣综合利用研究进展及生态化综合利用模式[J]. 中草药, 2017, 48(2): 377-383.
- [13] 刘焕焕, 郭枫, 许文迪, 等. 基于生物发酵技术的中药药渣开发应用研究进展[J]. 中国酿造, 2017, 36(4): 6-9.
- [14] 陈燕文, 尉广飞, 胡晶红, 等. 丹参多糖的研究概况[J]. 山东中医杂志, 2017, 36(8): 725-728.
- [15] 沈飞, 宿树兰, 江曙, 等. 丹红注射液生产过程中丹参固体废弃物的资源性成分分析及其转化机制研究[J]. 中草药, 2015, 46(16): 2471-2476.
- [16] 石岭, 鱼红闪, 金凤燮. 丹参药渣中丹参酮的提取研究[J]. 安徽农业科学, 2010, 38(9): 4539-4541.
- [17] 石岭, 洪皓, 张雁, 等. 丹参药渣中丹参酮Ⅱ_A 的分离纯化[J]. 大连工业大学学报, 2010, 29(2): 106-108.
- [18] 刘佳妮, 王硕, 白米雪, 等. 响应面法优化丹参药渣多糖提取工艺及其抗氧化活性研究[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(2): 454-457.
- [19] 刘常青, 何百寅, 冯峰, 等. 正交试验优选水提后丹参药渣中丹参酮Ⅱ_A 的提取工艺[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(9): 32-34.
- [20] 陈婧, 丁新勇. 丹参注射液药渣再提取丹参酮Ⅱ_A 工艺的研究[J]. 江苏科技信息, 2010, 27(12): 29-30.
- [21] 张明, 刘汉清, 韩晓珂, 等. SFE-CO₂ 和超声法提取丹参药渣的对比研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2008, 15(12): 59-60, 62.
- [22] 韩晓珂, 刘汉清, 张明, 等. 渗漉法和回流法提取丹参药渣中脂溶性成分的比较研究[J]. 现代中药研究与实践, 2009, 23(1): 61-63.
- [23] 韩晓珂, 刘汉清, 张明, 等. SFE-CO₂ 与渗漉法提取丹参药渣中脂溶性成分比较[J]. 医药导报, 2009, 28(2): 228-230.
- [24] 戴新新, 沈飞, 宿树兰, 等. 丹参药渣中丹参酮类化学成分的提取富集研究及其利用途径分析[J]. 中国现代中药, 2016, 18(12): 1578-1582.
- [25] 戴新新, 沈飞, 宿树兰, 等. 酸碱预处理后酶解提升丹参药渣中丹参酮类成分的提取效率研究[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(18): 3355-3360.
- [26] 姜媛媛. 丹参药渣多糖的提取及其生物活性和安全性评价[D]. 成都: 四川农业大学, 2016.
- [27] 徐玉玲, 张敏, 伍利华, 等. 基于丹参药渣开发的多糖制备工艺研究[J]. 成都大学学报(自然科学版), 2016, 35(3): 218-221, 228.
- [28] 戴德慧, 胡伟莲. 一种丹参水提醇沉药渣回收利用的方法: CN108030089A[P]. 2018-05-15.
- [29] 李雪. 中药渣在节粮型畜牧业中的利用[J]. 饲料博览, 2017, 30(5): 17-21.
- [30] 李鹏, 夏树立, 郭敏增, 等. 复方丹参滴丸药渣的饲料化利用研究[J]. 饲料与畜牧, 2009, 23(4): 23-25.
- [31] 夏树立, 李鹏, 郭敏增, 等. 丹参渣对肥育猪生产性能的影响[J]. 天津农业科学, 2010, 16(3): 65-66.
- [32] 李鹏, 夏树立, 郭敏增, 等. 复方丹参滴丸药渣和养血清脑颗粒药渣猪表现消化能的测定[J]. 饲料广角, 2009, 25(9): 47-48.
- [33] 郭敏增, 李鹏, 夏树立, 等. 丹参渣对肉羊生产性能的影响[J]. 天津农业科学, 2010, 16(5): 45-46.
- [34] 夏树立, 李鹏, 郭敏增, 等. 丹参渣和养血渣对肉牛生产性能的影响[J]. 天津农业科学, 2009, 15(5): 17-18.
- [35] 李鹏, 夏树立, 郭敏增, 等. 丹参渣对泌乳奶牛产奶性能和乳品质的研究[J]. 饲料研究, 2009, 32(9): 1-2.
- [36] 戴德慧, 胡伟莲. 丹参药渣发酵生产药用真菌多糖生物饲料研究[J]. 饲料工业, 2014, 35(13): 13-17.
- [37] 贺超, 王文全, 侯俊玲. 中药药渣生物有机肥的研究进展[J]. 中草药, 2017, 48(24): 5286-5292.
- [38] 陈美兰, 申业, 周修腾, 等. 不同中药渣对紫苏生长及酚类物质的影响[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(23):

- 4350-4355.
- [39] 程青海,方媛,郭相,等. 药渣栽培食用菌研究概述[J]. 中国食用菌,2018,37(1):1-5.
- [40] 余红,刘炳禄,李富玉,等. 中药药渣在杏鲍菇生产中的应用[J]. 山东农业科学,2009,47(6):50-51.
- [41] 韩文清,王涵,何媛媛,等. 丹参药渣栽培糙皮侧耳和毛头鬼伞[J]. 食用菌学报,2016,23(4):20-23.
- [42] 胡伟莲,戴德慧,刘雳,等. 一种以丹参药渣为栽培袋主料灰树花栽培生产技术:CN105009929A[P]. 2015-11-04.
- [43] 李琼翠,段晓健,张长波,等. 酸碱复合处理和酶浓度对药渣纤维素水解效率的影响[J]. 化工进展,2013,32(9):2200-2204.
- [44] 王攀,于宏兵,薛旭方,等. 废弃植物中药渣的热解特性及动力学研究[J]. 环境工程学报,2010,4(9):2115-2119.
- [45] SUN X Z, TONG S Z. Biosorption of methylene blue from wastewater by an extraction residue of *Salvia miltiorrhiza* Bge. [J]. *Bioresource Technol*, 2016, 219:330-337.
- [46] 赵魁,严铸云,李文兵. 一种超强脱色生物质活性炭及其制备方法:CN107459041A[P]. 2017-12-12.
- [47] WEN Y L, YAN L P, CHEN C S. Effects of fermentation treatment on antioxidant and antimicrobial activities of four common Chinese herbal medicinal residues by *Aspergillus oryzae*[J]. *J Food Drug Anal*, 2013, 21(2):219-226.
- [48] 邵江娟,吴昊,陈建伟,等. 一种利用丹参药渣酿造保健黄酒的方法:CN104593199A[P]. 2015-05-06.
- [49] 李永明. 丹参多糖的急性和亚急性毒性试验研究[J]. 药学研究,2016,35(1):16-18,36.
- [50] 巴翠晶,段雪磊,李得鑫,等. 丹参多糖对雏鸡肝损伤的保护作用[J]. 中国兽医学报,2016,36(10):1737-1740.
- [51] 黄顺. 中药渣与城市生活污水发酵无害化处理及物料降解机理研究[D]. 杨凌:西北农林科技大学,2018.

(收稿日期:2019-09-16 编辑:周鹭)

(上接第2114页)

- [47] LI B, CUI G, SHEN G, et al. Targeted mutagenesis in the medicinal plant *Salvia miltiorrhiza* [J]. *Sci Rep*, 2017, 7:43320.
- [48] ZHOU Z, TAN H, LI Q, et al. CRISPR/Cas9-mediated efficient targeted mutagenesis of RAS in *Salvia miltiorrhiza*[J]. *Phytochemistry*, 2018, 148:63-70.
- [49] 李丹,蒋建勤. 苜蓿异喹啉类生物碱的生理活性研究进展[J]. 广东化工,2017,44(9):141-142.
- [50] ALAGOZ Y, GURKOK T, ZHANG B, et al. Manipulating the biosynthesis of bioactive compound alkaloids for next-generation metabolic engineering in opium poppy using CRISPR-Cas 9 genome editing technology[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:30910.
- [51] 孙圆媛,高月. 中药毒性的研究概况[J]. 航空航天医药,2003,14(4):253-255.
- [52] 王秀君,郎志宏,单安山,等. 氨基酸生物合成抑制剂类除草剂作用机理及耐除草剂转基因植物研究进展[J]. 中国生物工程杂志,2008,28(2):110-116.
- [53] 李燕敏,祁显涛,刘昌林,等. 除草剂抗性农作物育种研究进展[J]. 作物杂志,2017(2):1-6.
- [54] 阮燕晔,薛寥莎. 植物抗除草剂基因研究进展[J]. 南方农业学报,2012,43(4):462-466.
- [55] 张杰,卢百亨. 非转基因抗除草剂作物的获得方法研究[J]. 乡村科技,2018(13):89-91.
- [56] LI T, YANG X, YU Y, et al. Domestication of wild tomato is accelerated by genome editing [J]. *Nat Biotechnol*, 2018, 36(12):1160-1163.

(收稿日期:2019-09-03 编辑:周鹭)