

越鞠保和丸中 5-羟甲基糠醛的限量检查*

牛辰瑾¹, 安劫², 邱钰雯³, 曲佳^{1**}

(1. 天津市药品检验研究院, 天津 300070; 2. 天津市药品检验研究院武清药品检验所, 天津 武清 301700;
3. 津药达仁堂集团股份有限公司中药研究院, 天津 300457)

摘要 目的:建立越鞠保和丸中 5-羟甲基糠醛限量检查方法。**方法:**采用 HPLC 法, 使用 Zafex Acutfex PW-C₁₈ (250 mm × 4.6 mm, 5 μm) 色谱柱; 流动相为乙腈-0.1% 甲酸水 (2:98); 流速: 1.0 mL · min⁻¹; 柱温: 40 °C; 检测波长: 284 nm。**结果:**5-羟甲基糠醛浓度在 0.4919 ~ 122.98 μg · mL⁻¹ 范围内, $r = 1.000$, 线性关系良好, 方法平均回收率为 97.99%, RSD 为 0.61%, 精密度、重复性等试验结果均符合方法学测定要求。按照拟定限度要求, 65 批样品共 17 批不符合规定, 不合格率 26.15%。**结论:**建立的方法适用于越鞠保和丸中 5-羟甲基糠醛的限度检查, 抽样结果表明 65 批次样品中 5-羟甲基糠醛含量差异较大。有必要对其限度进行控制。**关键词:**越鞠保和丸; 5-羟甲基糠醛; 限度检查; 高效液相色谱法; 统计分析; 质量控制

中图分类号: R 921.2 文献标识码: A 文章编号: 1009-3656(2024)01-0055-07

doi: 10.19778/j.chp.2024.01.009

Limit test for 5-hydroxymethylfurfural in Yueju Baohe pills*

NIU Chenjin¹, AN Jie², QIU Shuowen³, QU Jia^{1**}

(1. Tianjin Institute for Drug Control, Tianjin 300070, China; 2. Wuqing Branch of Tianjin Institute for Drug Control, Wuqing 301700, China; 3. Tianjin Pharmaceutical Da Rentang Group Corporation Limited Traditional Chinese Pharmacy Research Institute, Tianjin 300457, China)

Abstract Objective: To establish an HPLC method to detect the limit of 5-hydroxymethylfurfural in Yueju Baohe pills. **Methods:** A Zafex Acutfex PW-C₁₈ column (4.6 mm × 250 mm, 5 μm) was adopted with mobile phase consisted of acetonitrile-0.1% formic acid aqueous solution (2:98) at the flow rate of 1.0 mL · min⁻¹. The column temperature was 40 °C and the detective wavelength was set at 284 nm. **Results:** The linear range of 5-hydroxymethylfurfural was 0.4919 - 122.98 μg · mL⁻¹ ($r = 1.000$). The average recovery ($n = 6$) was 97.99% with RSD 0.61%. All of the RSDs for precision, repeatability and stability met the methodological requirements. According to the proposed limit, 17 of the 65 batches of samples did not meet the requirements, and the failure rate was 26.15%. **Conclusion:** The established method is suitable for the limit test of 5-hydroxymethylfurfural in Yueju Baohe pills. There was a significant difference in the content of 65 batches of samples. It is necessary to investigate the limit of 5-hydroxymethylfurfural in Yueju Baohe pills.

Key words: Yueju Baohe pills; 5-hydroxymethylfurfural; limit test; HPLC; statistical analysis; quality control

* 基金项目: 国家药品监督管理局中国药品监管科学行动计划重点项目 (NMPAJGKX-2023-079)

第一作者简介: 牛辰瑾, 药师; 研究方向: 中药检验。Tel: 022-23513806; E-mail: 1731163858@qq.com

** 通讯作者简介: 曲佳, 副主任药师; 研究方向: 药品检验与质量控制。Tel: 13820862885; E-mail: qj4599@sina.com

5-羟甲基糠醛主要是由果糖、葡萄糖等单糖在酸性和高温环境中脱水而生成醛类化合物^[1]。其具有抗氧化^[2-3]、保肝^[4]等丰富的药理活性,同时在一定剂量下产生毒性^[5]。有研究表明,5-羟甲基糠醛具有基因毒性和致癌性^[6-7],高剂量5-羟甲基糠醛对皮肤和黏膜有刺激性^[5]。按照 ICH M7 指导原则,经统计软件评价5-羟甲基糠醛为2类遗传毒性杂质^[8]。为避免5-羟甲基糠醛导致的潜在毒性,对于中药中的5-羟甲基糠醛含量检测十分必要。

越鞠保和丸是行气解郁名方,其功能为舒肝解郁,开胃消食。该处方由栀子(姜制)、六神曲(麸炒)、醋香附、川芎、苍术、木香、槟榔7味药组成。现行标准为《中华人民共和国药典》(简称《中国药典》)2020年版一部,仅有原粉入药的水丸一种剂型,处方中并未有蜂蜜等糖类辅料成分的加入,而越鞠保和丸处方中栀子、六神曲和香附均为炮制品,中药及中药成方制剂在贮藏、炮制或高温灭菌等条件下常会出现有5-羟甲基糠醛生成或增加的情况^[9]。标准规定越鞠保和丸为棕黄色至黄棕色的水丸,在比较不同企业成品时,发现各企业成品颜色差异较大,如图1所示(以上9家企业不同批次样品颜色较为稳定,均为同一颜色)。企业H样品为棕黄色,企业A、B、D、E、F、G、I为黄棕色,而C企业的越鞠保和丸颜色接近黑色,研究发现中药中5-羟甲基糠醛的含量与其色泽有一定相关性^[10]。为控制成药中5-羟甲基糠醛限度以及验证5-羟甲基糠醛与药品颜色的相关性,建立了越鞠保和丸中5-羟甲基糠醛限度检查方法并对9家企业共65批产品进行检测。



图1 越鞠保和丸样品图

Fig. 1 Sample diagram of Yueju Baohe Pills

1 仪器与试药

1.1 仪器

Agilent 1260 高效液相色谱仪, G7115A 二极管

阵列检测器(美国 Agilent 公司); AS20500A 超声波清洗器(天津奥特赛恩斯仪器有限公司); XS205DU 型十万分之一电子天平(梅特勒-托利多仪器有限公司)

1.2 试药

5-羟甲基糠醛对照品(中国食品药品检定研究院,批号:111626-202215,供含量测定用,含量以99.5%计);甲醇、乙腈、甲酸(色谱纯,美国 Merck 公司),水为 Milli-Q 超纯水。方法学使用样品来自C企业(批号:74057);测定样品为市售9家企业共65批越鞠保和丸。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

Zafex Acutfex PW-C₁₈ 色谱柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm),流动相为乙腈-0.1%甲酸水(2:98);柱温:40 °C;流速:1 mL · min⁻¹;检测波长:5-羟甲基糠醛对照品甲醇溶液在200~400 nm 做紫外光谱扫描,最大吸收峰为284 nm,故选择284 nm 作为检测波长;进样体积为5 μL。理论板数按5-羟甲基糠醛峰计算应大于3 000,5-羟甲基糠醛与相邻杂质峰分离度大于1.5。

2.2 溶液的制备

2.2.1 供试品溶液 取本品适量,研细后取约0.5 g,精密称定,置具塞锥形瓶内,精密加入50%甲醇50 mL,称定重量,超声处理(功率250 W,频率40 kHz)60 min,放冷,再称定重量,用50%甲醇补足减失的重量,摇匀,滤过,取续滤液,即得。

2.2.2 对照品溶液 取5-羟甲基糠醛对照品适量,精密称定,加50%甲醇相制成每1 mL含25 μg的溶液,即得。

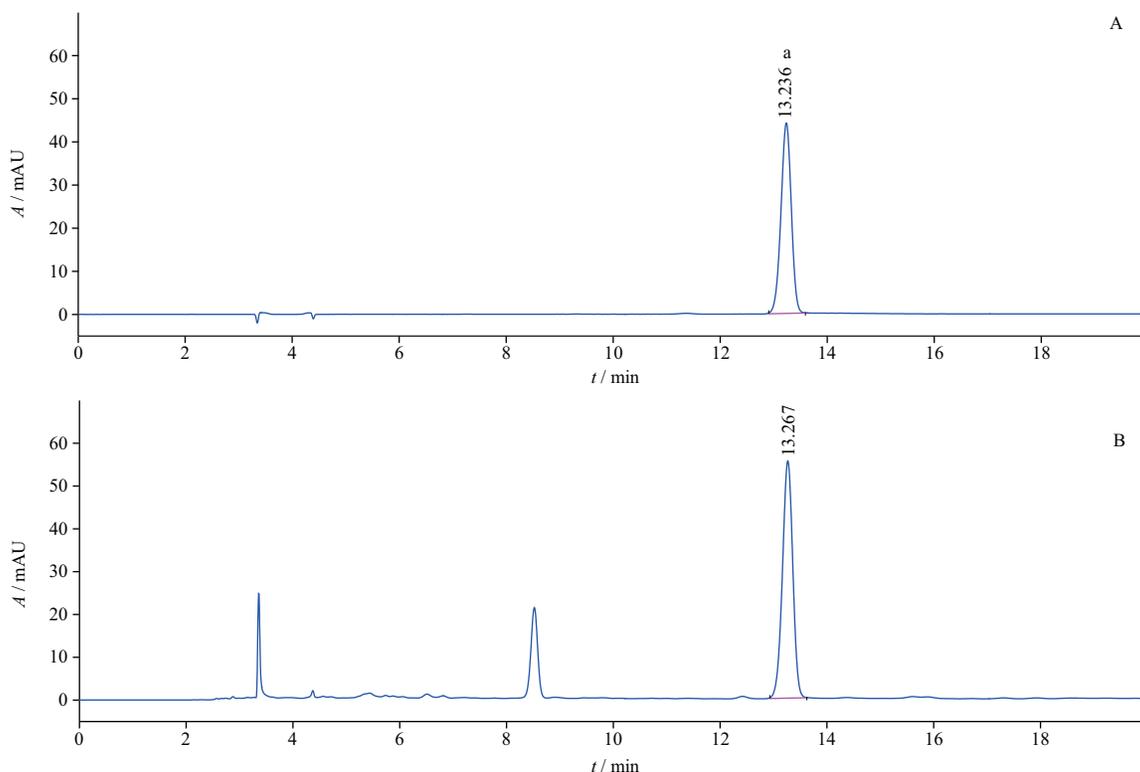
2.3 方法学验证

2.3.1 线性关系考察 精密称取5-羟甲基糠醛对照品12.46 mg置100 mL量瓶中,加50%甲醇至刻度,摇匀,作为对照品溶液①,将对照品溶液①用50%甲醇稀释成浓度为0.491 9、2.459 6、4.919 2、24.596、49.192 1、122.98 μg · mL⁻¹的系列溶液,按“2.1”项下色谱条件对上述6份对照品溶液测定峰面积,以质量浓度(μg · mL⁻¹)为横坐标,峰面积值为纵坐标,绘制标准曲线,得回归方程:

$$Y = 24.28X - 0.9829 \quad r = 1.0000$$

结果表明,5-羟甲基糠醛质量浓度在0.491 9~122.98 μg · mL⁻¹线性关系良好。

越鞠保和丸对照品、供试品色谱图见图2。



a. 5-羟甲基糠醛(5-hydroxymethylfurfural)

图2 越鞠保和丸对照品(A)、供试品(B)色谱图

Fig. 2 HPLC chromatograms of reference substance(A) and sample(B)

2.3.2 重复性试验 取同一批次供试品(批号74057)6份,按照“2.2.1”项下供试品溶液制备操作,按“2.1”项下色谱条件分析,测定每份样品,5-羟甲基糠醛平均含量为 $3.1061 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, RSD为0.14%,该方法重复性良好。

2.3.3 精密度试验 取“2.3.2”项下供试溶液1份,按“2.1”项下色谱条件分析,连续进样6次,测得5-羟甲基糠醛峰面积值的RSD为0.11%,仪器精密度良好。

2.3.4 稳定性试验 取重复性试验供试品溶液1份,分别于0、3、6、9、12、24、36 h进样,按“2.1”项下色

谱条件分析,测得5-羟甲基糠醛峰面积的RSD为0.36%,结果表明供试品溶液在36 h内测定含量稳定。

2.3.5 回收率试验 取“2.3.2”项下供试液6份,精密称取0.25 g,置具塞锥形瓶中,配制分别精密加入每1 mL中含5-羟甲基糠醛对照品0.15987 mg的50%甲醇溶液50 mL,称定重量,超声(功率250 W,频率40 kHz)处理60 min,放冷,再称定重量,用50%甲醇补足减失的重量,摇匀,滤过,取续滤液,即得。制得供回收率用的供试品溶液,按“2.1”项下色谱条件分析,计算回收率,结果5-羟甲基糠醛平均回收率为97.99%,RSD为0.61%。结果见表1。

表1 5-羟甲基糠醛加样回收试验结果($n=6$)

Tab. 1 The dosing recovery test results of 5-hydroxymethylfurfural

取样量 (sample amount)/g	样品中含量 (sample content)/mg	加入量 (added)/mg	测得量 (measured)/mg	回收率 (recovery)/%	均值 (average)/%	RSD/ %
0.2521	0.7830	0.7994	1.5584	97.00	97.99	0.61
0.2511	0.7799		1.5634	98.01		
0.2568	0.7976		1.5866	98.70		
0.2545	0.7905		1.5780	98.51		
0.2569	0.7980		1.5799	97.81		
0.2532	0.7865		1.5693	97.92		

2.3.6 耐用性试验 取“2.3.2”重复性试验供试品溶液2份,使用 NANO CHROMCORE AQ C₁₈ 色谱柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm)和 DIKMA Platisil ODS 色谱柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm)。按“2.1”项色谱条件分析,结果5-羟甲基糠醛含量的RSD为0.74%;说明使用不同品牌色谱柱对含量测定无影响。

取“2.3.2”重复性试验供试品溶液2份,使用 SHIMADZU LC-20A 高效液相色谱仪, Zafex Acutfex PW-C₁₈(250 mm × 4.6 mm, 5 μm)色谱柱,按“2.1”项下色谱条件分析,结果5-羟甲基糠醛含量的RAD为1.4%;说明使用不同仪器对含量测定无影响。

2.3.7 检测限与定量限的确定 分别精密量取“2.3.3”项下所测已知浓度为 3.102 6 μg · mL⁻¹ 的越鞠保和丸溶液 1 mL、3 mL 至 200 mL 量瓶中,加 50% 甲醇溶液分别稀释至刻度,摇匀。精密吸取上述 2 种对照品溶液 5 μL,注入高效液相色谱仪,即得。确定检出限为 0.001 6 mg · g⁻¹,定量限为 0.004 7 mg · g⁻¹。

3 样品测定

对9家企业共65批次样品,按照“2.2.1”项下供试品溶液的制备操作,按“2.1”项下色谱条件分析,测定样品中的含量,结果见表2,箱式图见图3。

表2 65批越鞠保和丸测定结果

Tab. 2 The test results of 65 batches samples

企业 (company)	批号 (batch number)	含量 (content)/(mg · g ⁻¹)	均值 (average)
A	210501	0.029 3	0.032 4
	220101	0.049 0	
	220102	0.026 6	
	210601	0.032 7	
	201101	0.024 6	
B	21082163	0.048 5	0.038 5
	21082160	0.039 7	
	21082165	0.046 7	
	21082166	0.049 5	
	21082157	0.060 4	
	21082161	0.048 4	
	20082023	0.025 5	
	21082164	0.046 8	
	19082134	0.017 0	
	19082160	0.014 4	
	21082162	0.050 3	
	22082167	0.028 0	
	22082173	0.025 3	

续表2(Tab. 2 continued)

企业 (company)	批号 (batch number)	含量 (content)/(mg · g ⁻¹)	均值 (average)		
C	74054	2.546 1	2.231 4		
	74048	2.826 5			
	74055	2.195 2			
	74057	3.106 1			
	74053	2.322 6			
	74043	1.343 5			
	74050	1.883 4			
	74051	1.905 6			
	74052	1.926 0			
	74056	2.211 0			
	74059	2.262 3			
	74038	2.071 4			
	74058	2.254 1			
	74067	1.825 9			
	74042	1.871 0			
	74062	3.152 0			
	D	105031		0.022 6	0.025 4
		107008		0.028 3	
	E	1430465		0.027 8	0.024 9
1430472		0.020 7			
1430479		0.028 4			
1430475		0.022 6			
F	10821040114	0.044 3	0.119 0		
	10821060414	0.054 9			
	10821110114	0.290 7			
	10821020214	0.086 1			
G	F24009	0.017 2	0.024 6		
	F24019	0.018 9			
	F24015	0.039 8			
	F24011	0.022 5			
H	201206	0.012 1	0.014 5		
	220101	0.019 3			
	211107	0.015 7			
	210804	0.011 9			
	211106	0.019 4			
	220203	0.008 9			
I	21110216	0.380 2	0.231 6		
	21100116	0.280 2			
	21100216	0.568 1			
	20120116	0.142 8			
	21040316	0.123 3			
	21110616	0.201 4			
	21080316	0.122 0			
	22020116	0.053 3			
	21110316	0.112 6			
	21120116	0.071 9			
	21090216	0.491 4			

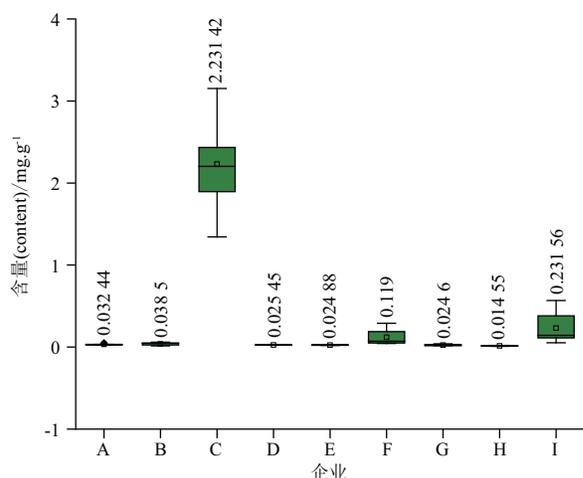


图3 9家企业越鞠保和丸5-羟甲基糠醛含量箱式图

Fig. 3 Box figure of 5-hydroxymethylfurfural in 9 companies

4 讨论

4.1 方法考察

前期方法学考察中,比较了甲醇-水、乙腈-水、乙腈-0.1%甲酸溶液等不同流动相体系以及不同比例进行对比实验,最终确定采用乙腈-0.1%甲酸(2:98)等度洗脱。在该色谱条件下,5-羟甲基糠醛峰型、理论板数最佳并且和相邻色谱峰完全分离。在供试品溶液提取方法考察,比较了水、10%甲醇、50%甲醇和甲醇,提取方式考察了超声和加热回流,

不同提取时间和不同提取溶剂量,因为高温会导致5-羟甲基糠醛增加,提取方式最终选择超声,提取溶剂量50 mL,提取时长60 min。

4.2 限度的制定

有关中药中5-羟甲基糠醛限度规定,仅有《中国药典》蜂蜜项下5-羟甲基糠醛含量不得过0.004%,按蜂蜜最大日服用量30 g计算,每天不得超过1.2 mg。而本品处方中不含蜂蜜,且炮制方式主要为姜制、醋制,条件相对温和,并未出现炮制条件剧烈的焦制、炒炭等。我们比较了9家企业越鞠保和丸生产工艺,发现药材炮制工艺差别不大,而灭菌方式差异较大,详情见表3。A、B、E、G、H五家企业药材均部分或全部使用辐照灭菌,5-羟甲基糠醛含量均较低,完全采用湿热灭菌的四家企业中,D所测含量与A、B、E、G、H无显著性差异,该企业使用的灭菌温度较低,灭菌时间最短,而企业C、F、I使用的灭菌温度均高于100℃,灭菌时长超过30 min,其中C企业灭菌时间最长,温度最高。由于以上9家生产工艺均已在当地药监系统备案,我们按照5-羟甲基糠醛含量最高企业生产工艺制备越鞠保和丸标准制剂并测定其含量,均值为0.5 mg·g⁻¹,(n=5)为满足所有生产制备工艺,因此将越鞠保和丸中5-羟甲基糠醛限度暂定为不得过0.5 mg·g⁻¹。

表3 各企业7味药材灭菌方式及相关参数

Tab. 3 Different sterilization methods and related parameters in 7 kinds of medicinal herbs

灭菌方式 (sterilization method)	企业 (companies)	灭菌参数 (related parameters)
辐照(irradiation)	A、B、E、H	10~30℃, <18 h
湿热灭菌(sterilize by moist heat)	D	100℃, 30 min
	I	105℃, 60 min
	F	105℃, 40 min
	C	115℃, 90 min
混合灭菌(mix sterilization)	G	醋香附、川芎、木香、苍术采用辐照灭菌; 栀子(姜制)、六神曲(麸炒)、槟榔 105℃, 灭菌 30 min (irradiation sterilization: vinegar-processed Cyperi Rhizoma, Chuanxiong Rhizoma, Aucklandiae Radix, Atractylodes lancea; 105℃, 30 min; ginger juice-processed Gardeniae Fructus, Massa Medicata Fermentata, Areca catechu L.)

4.3 样品结果分析

所测65批样品,共17批样品超出拟定限度要求,不合格率26.15%,其中C企业16批均不合格,I企业1批样品不合格,两企业不合格率分别为100%和9.1%。由表2和图3可见,C企业样品含量明显高于其他企业,C企业5-羟甲基糠醛均值是含量最低企业均值的近160倍。使用SPSS 23.0统计分析软件,进行非参数独立样本检验,将各企业数

据两两比较,发现C企业样品中5-羟甲基糠醛含量与A、B、E、G、H企业比较,差异性非常显著($P < 0.01$),H企业与C和I企业样品含量比较,差异性非常显著($P < 0.01$),如图4所示。结合图1可见,不同企业越鞠保和丸样品颜色差异,C企业样品近黑色,5-羟甲基糠醛含量最高,与5家企业差异性显著,H企业样品颜色最浅,呈棕黄色,5-羟甲基糠醛含量均值最低,与含量均值前两位企业C和I差异

性显著。而均呈黄棕色的7家企业样品5-羟甲基糠醛含量均未有显著性差异。说明越鞠保和丸颜色在近黑色时,5-羟甲基糠醛含量有显著性差异。

对采用了湿热灭菌的5家企业数据进行两两统计分析(图5),D、F、G、I四家企业5-羟甲基糠醛含量均未有显著性差异($P > 0.05$),100℃和105℃灭

菌时长30~60 min对所测组分含量影响不大,而C与G和I差异性非常显著($P < 0.01$),与D和F差异性显著($P < 0.05$)。根据表3中各企业提供的灭菌温度和时间数据显示,灭菌温度为115℃灭菌时长90 min时,5-羟甲基糠醛含量变化明显,具显著性差异。

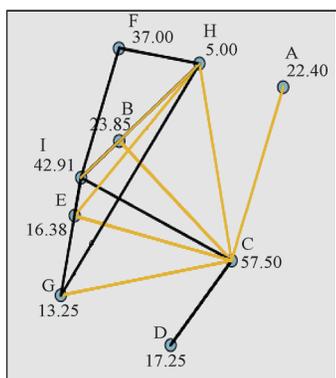


图4 9家企业含量成对分析图
Fig. 4 Paired analysis chart of content of 9 enterprises

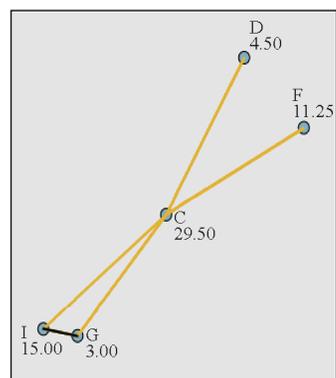


图5 湿热灭菌企业含量成对分析图
Fig. 5 Pairwise analysis chart of moist heating companies

4.4 原因分析

经模拟实验湿热灭菌后,所得结果与企业样品测定值有较大差异。后对方项下各药材经115℃ 90 min 湿热灭菌后对5-羟甲基糠醛的变化进行测定,各药材含量变化结果见表4和图6,其中苍术变化最大,灭菌后由原来的未检测到1.23 mg · g⁻¹。含糖的药品生产、存放过程中都可能产生5-羟甲基糠醛^[11,12],苍术中有大量的果糖和葡萄糖,其中的果糖经高温炮制后可完全转化为5-羟甲基糠醛^[13],而其最佳转化温度为150℃。企业灭菌时间长短不一,为节省时间,企业可能提高灭菌温度,导致苍术中5-羟甲基糠醛急剧增加,

最后制剂超出拟定限度要求。

越鞠保和丸中需炮制的姜栀子、醋香附、麸炒六神曲三味药材,辅料的用量和炮制的温度没有严格按照炮制规定炮制;炮制的温度过高或者时间过长均会导致该成分含量增加。由于企业未能提供制剂原料,我们后续将继续对原料和工艺进行深入的探索研究。

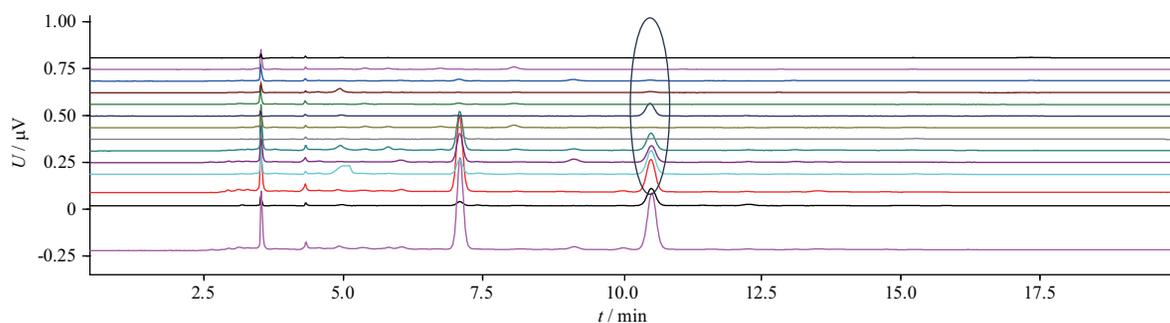
综上所述,5-羟甲基糠醛作为药理活性和毒性同时存在的双刃剑化合物,有必要增加越鞠保和丸的限度检查项目,规范其质量。所建立的方法操作便捷、精密度好、准确可靠,在评价越鞠保和丸质量有一定意义。

表4 各药材湿热灭菌前后5-羟甲基糠醛含量(mg · g⁻¹)

Tab. 4 The content of 5-hydroxymethylfurfural before and after moist heat sterilization of each medicinal herb

中药材 (Chinese herbal medicines)	湿热灭菌前 (before moist heat sterilization)	115℃ 湿热灭菌 90 min (after moist heat sterilization)
槟榔(Areca catechu L.)	-	0.005 8
川芎(Chuanxiong Rhizoma)	-	0.250 3
醋香附(vinegar-processed Cyperi Rhizoma)	0.013 6	0.35 2
姜栀子(ginger juice-processed Gardeniae Fructus)	0.021 0	0.68 57
木香(Aucklandiae Radix)	-	0.6971
麸炒六神曲(Massa Medicata Fermentata)	0.266 8	0.367 7
苍术(Atractylodes lancea)	-	1.229 4

注:“-”为未检出(means not detected)



从上至下依次为:槟榔、川芎、醋香附、姜栀子、木香、麸炒六神曲、苍术以及上述药材湿热灭菌后(*Areca catechu* L., *Chuanxiong Rhizoma*, vinegar-processed *Cyperus Rhizoma*, ginger juice-processed *Gardenia Fructus*, *Aucklandia Radix*, *Massa Medicata Fermentata*, *Atractylodes lancea* and Medicinal herbs after moist heat sterilization)

图6 各药材及药材湿热灭菌后5-羟甲基糠醛含量色谱图

Fig. 6 Chromatograms of each medicinal herb and after moist heat sterilization

参考文献

- [1] 林妮,叶倩,耿兴超,等. 杂质5-羟甲基糠醛及其二聚体和代谢产物遗传毒性研究[J]. 中国药物警戒,2023,20(2):157.
LIN N, YE Q, GENG XC, *et al.* Genotoxicity of 5-hydroxymethylfurfural and its dipolymer and metabolite[J]. *Chin J Pharmacovigilance*, 2023, 20(2):157.
- [2] PILLSG MY, ZHAO FM, PENG HY, *et al.* Investigation on the morphological protective effect of 5-hydroxymethylfurfural extracted from wine-processed *Fructus corni* on human L02 hepatocytes [J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 130(2):424.
- [3] 赵玲,陈建平,李琳,等. 5-羟甲基糠醛抗氧化性及其抗细胞增殖活性的研究[J]. 现代食品科技,2013,29(11):2638.
ZHAO L, CHEN JP, LI L, *et al.* Antioxidant and antiproliferative activities of 5-hydroxymethylfurfural [J]. *Mod Food Sci Technol*, 2013, 29(11):2638.
- [4] 李伟. 5-羟甲基糠醛和麦芽酚的肝保护及抗肿瘤药理活性研究[D]. 北京:中国农业科学院,2015.
LI W. The Investigation on Anti-tumor and Hepatoprotective Effects of 5-HMF and Maltol[D]. Beijing: Chinese Academy of Agricultural Sciences, 2015.
- [5] 韩宇,高莹莹,金立弟. 大株红景天注射液中5-羟甲基糠醛的限量研究[J]. 中国药品标准,2020,21(3):265.
HAN Y, GAO YY, JIN LD. Investigation on the limit of 5-HMF in Dazhu Hongjingtian Injection [J]. *Drug Stand China*, 2020, 21(3):265.
- [6] 江海燕. 基于质谱成像技术探究5-羟甲基糠醛的肾毒性作用和何首乌D组分的肝毒性机制[D]. 北京:北京协和医学院,2022.
JIANG HY. Based on Mass Spectrometry Imaging, the Nephrotoxic Effect of 5-Hydroxymethylfurfural and the Hepatotoxicity Mechanism of the D component of He Shou Wu were Investigated [D]. Beijing: Peking Union Medical College, 2022.
- [7] SURH Y, TANNENBAUM SR. Activation of the Maillard reaction product 5-hydroxymethylfurfural to strong mutagens via allylic sulfonation and chlorination[J]. *Chem Res Toxicol*, 1994, 7(3):313.
- [8] 祝清芬,魏霞,王维剑,等. 基于杂质遗传毒性谈药物中5-羟甲基糠醛的质量控制[J]. 药物分析杂志,2018,38(3):485.
ZHU QF, WEI X, WANG WJ, *et al.* Assessment of 5-hydroxymethylfurfural as an impurity in drugs based on its genotoxicity[J]. *Chin J Pharm Anal*, 2018, 38(3):485.
- [9] 王梅,王越欣,武英茹,等. 5-羟甲基糠醛在中药加工过程中的变化及药理作用研究概况[J]. 药物评价研究,2020,43(11):2319.
WANG M, WANG YX, WU YR, *et al.* Research progress on content changes of 5-hydroxymethyl furfural during processing of Chinese medicine and its pharmacological effects [J]. *Drug Eval Res*, 2020, 43(11):2319.
- [10] 刘德鹏,王云,王国有,等. 焦栀子炮制过程中饮片色泽变化与美拉德反应的相关性分析[J]. 中国中药杂志,2020,45(10):2382.
LIU DP, WANG Y, WANG GY, *et al.* Correlation analysis of color change and Maillard reaction during processing of *Gardenia Fructus Praeparatus* [J]. *China J Chin Mater Med*, 2020, 45(10):2382.
- [11] 鲜洁晨,张宁,冯怡,等. 中药蜜丸炼蜜过程中果糖、葡萄糖、5-羟甲基糠醛的热稳定性研究[J]. 中药材,2011,34(9):1434.
XIAN JC, ZHANG N, FENG Y, *et al.* Research for thermal stability of fructose, glucose, 5-hydroxymethyl-2-furfural during the process of refining honey of honeyed pill [J]. *J Chin Med Mater*, 2011, 34(9):1434.
- [12] 耿放,王喜军. 5-羟甲基-2-糠醛(5-HMF)在中药复方中的研究现状及相关药效探讨[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2005,7(6):52.
GENG F, WANG XJ. Present situation of study on 5-hydroxymethyl-2-furfural [J]. *World Sci Technol-Mod Tradit Chin Med*, 2005, 7(6):52.
- [13] 刘苗苗,陈祥胜,陈琪瑶,等. 苍术麸炒过程中5-羟甲基糠醛的转化机制研究[J]. 中草药,2016,47(8):1327.
LIU MM, CHEN XS, CHEN QY, *et al.* Conversion mechanism of 5-hydroxymethylfurfural in process of bran-fried *Atractylodes lancea* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2016, 47(8):1327.

(收稿日期:2023-09-04)