

DOI: 10.13652/j.spjx.1003.5788.2024.81295

保健食品原料芦荟物质基础差异及生产工艺一致性快速筛查研究

赵子瑞^{1,2} 萨翼³ 赵潺^{1,2} 周晓娟^{1,2} 张梦玲^{1,2}

(1. 中国质量检验检测科学研究院化学品安全研究所, 北京 100176; 2. 国家市场监督管理总局食品质量安全重点实验室, 北京 100123; 3. 国家市场监督管理总局食品审评中心, 北京 100022)

摘要: [目的] 探究不同生产工艺对保健食品原料芦荟物质基础的影响, 建立生产工艺一致性快速筛查方法。[方法] 利用植物组学技术、化合物毒性端点筛选技术和质谱技术分析乙醇体积分数对芦荟物质基础的影响, 通过生产工艺梳理、差异性化学物质筛选和定量测定建立芦荟生产工艺一致性快速筛查的方法, 采用急性经口毒性试验对典型芦荟进行毒性评价。[结果] 与水提相比, 乙醇提取能显著影响芦荟的主要物质基础, 但升高乙醇体积分数不会显著影响芦荟的主要物质基础。芦荟宁、芦荟苷、芦荟大黄素-8-O-葡萄糖苷、大黄酚-8-O-葡萄糖苷和芦荟大黄素可作为芦荟生产工艺一致性快速筛查的标志性成分。芦荟提取物安全性良好。[结论] 芦荟宁、芦荟苷、芦荟大黄素-8-O-葡萄糖苷、大黄酚-8-O-葡萄糖苷和芦荟大黄素含量不因提取溶剂乙醇体积分数的增加而显著提高, 这些物质的含量可用于鉴别芦荟提取物实际生产工艺。

关键词: 原料芦荟; 风险控制; 生产工艺; 植物组学; 快速筛查

Material basis differences and production process consistency rapid screening of health food raw material *Aloe vera*

ZHAO Zirui^{1,2} SA Yi³ ZHAO Chan^{1,2} ZHOU Xiaojuan^{1,2} ZHANG Mengling^{1,2}

(1. Institute of Chemicals Safety, Chinese Academy of Quality and Inspection & Testing, Beijing 100176, China;
2. Key Laboratory of Food Quality and Safety, State Administration for Market Regulation, Beijing 100123, China;
3. Center for Food Evaluation, State Administration for Market Regulation, Beijing 100022, China)

Abstract: [Objective] To explore the effects of different production processes on the material basis of *Aloe vera* as a health food raw material, and to establish a rapid screening method for assessing production process consistency. [Methods] Plant metabolomics technology, compound toxicity endpoint screening, and mass spectrometry were used to analyze the impact of different ethanol volume fractions on the material basis of *A. vera*. A method for rapid screening of *A. vera* production process consistency was established through production process categorization, differential chemical compound screening, and quantitative determination. Acute oral toxicity tests were conducted to assess the toxicity of typical *A. vera* extracts. [Results] Compared with aqueous extraction, ethanol extraction significantly affected the main material basis of *A. vera*. However, increasing ethanol volume fraction did not significantly alter the main material basis of *A. vera*. Aloenin, aloin, aloe-emodin-8-O-glucoside, chrysophanol-8-O-glucoside, and aloe-emodin could be used as signature components for rapid screening of *A. vera* production process consistency. The safety of *A. vera* extracts was confirmed. [Conclusion] The content of aloenin, aloin, aloe-emodin-8-O-glucoside, chrysophanol-8-O-glucoside, and aloe-emodin do not significantly increase with the elevation of ethanol volume fraction. These compounds can be used to distinguish the actual production processes of *A. vera* extracts.

Keywords: raw material *Aloe vera*; risk management; production process; plant metabolomics; rapid screening

基金项目: 公益性科研院所基本科研业务费专项资金资助项目(编号: 2024JK050); 国家市场监督管理总局科技计划项目(编号: 2022MK172); 国家市场监督管理总局化学品质量安全监测能力提升专项(编号: 1500200000019)

通信作者: 张梦玲(1991—), 女, 中国质量检验检测科学研究院助理研究员, 博士。E-mail: zhangmengling1991@163.com

萨翼(1977—), 女, 国家市场监督管理总局食品审评中心主任药师, 硕士。E-mail: sayi77@163.com

收稿日期: 2024-09-28 改回日期: 2025-02-05

芦荟(*Aloe vera* (L.) Burm. f.)作为多年生多汁药用植物,在中国已有 2 000 多年的使用历史,在古籍《药性本草》《开宝本草》《本草纲目》中均有详细记载^[1],具有泻下、清肝、杀虫等功效^[2-4]。芦荟品种有 500 多类,其中库拉索芦荟(*Aloe barbadensis* Mill)为最常用的药用芦荟,其制品被广泛应用于药品、日用化工、保健食品等多个领域。2009 年 2 月 19 日,卫生部等六部局联合发出《关于含库拉索芦荟凝胶食品标识规定的公告》,公告强调“芦荟产品中仅有库拉索芦荟凝胶可以被用于食品生产加工”,其“新资源食品库拉索芦荟凝胶来源于库拉索芦荟叶片的可食用部位凝胶肉”,可用于各类食品,每日食用量应不大于 30 g。芦荟保健食品的主要功能声称包括增强免疫功能、调节肠道功能等。

芦荟叶片中含有 160 多种化学成分,活性成分可达 72 种以上,其中最具有代表性的为蒽醌类化合物。据统计,蒽醌类化合物在芦荟叶片渗出液的干燥物中占比可达 15%~40%,是芦荟发挥功能的主要活性成分,包括芦荟素、芦荟大黄素、芦荟大黄酚、蒽酚等 20 余种^[5]。蒽醌类化合物有助于减少炎症,清除自由基并缓解身体的氧化损伤,增加肠道含水量,刺激水分分泌,促进肠道蠕动,达到通便的功效^[6-7]。然而,近年来含有蒽醌类成分中药或药物制剂引起诸如腹泻、胃痛或皮疹等不良反应的报道日益增加^[8-10]。研究^[11]发现,芦荟苷、芦荟大黄素等蒽醌类成分有一定的毒性。由此可见,蒽醌类化合物是制定芦荟质量标准的重要依据。为此,原国家食品药品监督管理局在 2010 年发布了《关于以红曲等为原料保健食品产品申报与审评有关事项的通知》,对芦荟等含有蒽醌类成分原料的每日用量、蒽醌类成分含量检测、不适宜人群和注意事项等作出了进一步的规定。目前,针对芦荟相关不良反应的文献报道主要集中在结肠黑变病、药物性肝/肾损伤等,长期使用造成消化系统、泌尿系统、生殖系统、免疫系统、呼吸系统的毒性,其毒性强度与给药时间、给药剂量、炮制等因素有关^[12-15]。但从含芦荟提取物的保健食品产品批准情况来看,生产工艺是导致产品的化学成分性质或含量发生明显改变的重要因素,由此导致出现潜在的长期食用安全性风险^[16-18]。中国部分保健食品企业存在因自身技术能力不足委托加工、外购等情况,给提取物质量安全带来很大隐患。中国监管部门对芦荟等保健食品植物原料提取物开展行政审批时,要求生产企业做到“用于保健食品生产的原料提取物,必须与保健食品注册申报时原料提取物生产工艺和质量标准一致”,但在实际应用中遇到如何快速判断“原料提取物的来源、提取工艺等是否与保健食品注册申报时的一致”的监管问题。因此,快速判断实际生产的保健食品芦荟原料提取物生产工艺是否与注册申报时一致,是解决监管难点堵点的关键。

作为代谢组学的重要组成部分,植物组学技术可以检测提取物组成并筛选出显著差异的代谢物,近年来在成分鉴定等方面多有应用^[19]。开展植物组学技术的基础在于高分辨质谱技术的应用。该技术通过测量分析物的精准质量开展化合物的识别与定量。与传统三重四极杆质谱检测法相比,高分辨质谱技术因灵敏度和选择性更高,操作更加简单、可识别的化合物种类更多等优势,在食品、医药、生物等复杂体系化合物组成分析,代谢物、新型物质和转化产物等研究中应用广泛^[20-21]。然而,将植物组学技术应用于快速识别芦荟不同生产工艺的提取物上还未见报道。研究拟开展不同提取乙醇体积分数下保健食品原料芦荟物质基础差异的研究,根据植物组学、化合物毒性端点预测和定量检测的结果,筛选出保健食品原料芦荟质量安全的物质基础标志物;在此基础上对不同企业生产的保健食品原料芦荟进行生产工艺梳理、差异性化学物质筛选和定量测定,通过芦荟不同乙醇体积分数提取的试验研究与不同企业实际生产的芦荟提取物研究,筛选出不同生产工艺下芦荟的特征性物质基础标志物,以作为建立芦荟生产工艺一致性快速筛查方法的基础,旨在为保健食品原料芦荟不同生产工艺的物质基础差异及生产工艺一致性快速筛查提供数据支撑。

1 材料与amp;方法

1.1 材料与试剂

芦荟样本:北京同仁堂药店;

8 种芦荟提取物:市售;

无水乙醇:分析纯,天津市化学试剂三厂;

甲酸、甲酸铵:分析纯,美国 Sigma-Aldrich 公司;

甲醇、乙腈:色谱级,德国 Fisher 公司;

超高效液相色谱仪: Dionex Ultimate 3000 型,美国 Thermo 公司;

离子源高分辨质谱仪: QE-Orbitrap ESI 型,美国 Thermo 公司。

1.2 芦荟样品处理

称取芦荟样品按料液比 1:10 (g/mL)加入 100% 纯水(A 组)、30% 乙醇(B 组)、50% 乙醇(C 组)、60% 乙醇(D 组)、80% 乙醇(E 组)和 95% 乙醇(F 组);不同企业制芦荟提取物按料液比 1:10 (g/mL)加入 50% 乙醇,以上样品均于 250 W、40 kHz 下超声提取 3 次,每次 30 min,设定温度为 30 ℃,离心吸取上清 50 μL,加入 450 μL 沉淀剂($V_{\text{甲醇}}:V_{\text{乙腈}}=1:1$)沉淀杂质,10 000 r/min 离心 10 min 后,取 100 μL 进行高分辨质谱分析。

1.3 植物组学分析

参考姬海南等^[22]的方法略加修改,色谱流动相:A 流动相为含 0.1% 甲酸及 2 mmol/L 甲酸铵的水溶液,D 流动相为乙腈。梯度洗脱程序:0~2.00 min, 5% D; 2.00~

42.00 min, 5%~95% D; 42.00~47.00 min, 95% D; 47.00~47.10 min 95%~5% D; 47.10~50.00 min, 5% D, 分析时间 0~50 min, 每次进样 5 μ L, 流量 0.25 mL/min, 色谱柱: Thermo Hypersil Gold C₁₈ 3 μ m, 2.1 mm \times 100 mm, 色谱柱温度 30 $^{\circ}$ C, 自动进样器的温度保持在 4 $^{\circ}$ C。在电喷雾离子源(ESI)正负离子模式下采集数据, 喷雾电压 3 000 V; 蒸发温度 350 $^{\circ}$ C; 毛细管温度 320 $^{\circ}$ C; 一级全扫描(full scan)的分辨率 70 000, 扫描范围 70~1 050 (m/z)。二级数据依赖性扫描(full MS/dd-MS²): 分辨率 17 500; 最大离子注入时间 50 ms; 阶梯式归一化碰撞能量 20%, 40%, 60%。采用 OTCM 高分辨液质中药成分快速鉴定数据库(thermo fisher scientific)进行化合物数据的提取, 再利用 Metaboanalyst 6.0 进行主成分分析(principal component analysis, PCA)、偏最小二乘判别分析(partial least squared discriminant, PLS-DA)。

1.4 主要物质基础毒性端点预测分析

利用 ACD/Tox suite 2.95 和 ACD/ADME suite 5.0 软件预测芦荟提取物主要物质基础的毒性端点, 快速筛选出毒性化学物质。

1.5 主要物质基础定量检测

采用高分辨率质谱对主要差异性物质进行定量检测, 芦荟宁、芦荟苷、芦荟大黄素、大黄酚-8-*O*-葡萄糖苷、芦荟大黄素-8-*O*-葡萄糖苷色谱条件: 流动相 A 为水(含 0.1% 甲酸), 流动相 D 为乙腈; 梯度洗脱, 梯度洗脱程序: 0~1.0 min, 5%~30% D; 1.0~1.5 min, 30%~95% D; 1.5~3.5 min, 95% D; 3.5~3.8 min, 95%~5% D; 3.8~6.0 min, 5% D, 分析时间 0~6.0 min, 每次进样 5 μ L, 流量 0.25 mL/min, 色谱柱: ACQUITY BEH C₁₈ 1.7 μ m, 2.1 mm \times 50 mm, 色谱柱温度 30 $^{\circ}$ C, 自动进样器的温度保持在 4 $^{\circ}$ C。在电喷雾离子源(ESI)正负离子 PRM 模式下采集数据, 喷雾电压 3 500 V; 蒸发温度 350 $^{\circ}$ C; 鞘气压力 275.79 kPa; 辅助气压力 68.95 kPa; 毛细管温度 320 $^{\circ}$ C。芦荟宁: 411.128 57/249.075 44, 芦荟苷: 419.133 66/211.075 38, 芦荟大黄素: 269.045 55/269.045 55, 大黄酚-8-*O*-葡萄糖苷: 417.118 01/211.075 30, 芦荟大黄素-8-*O*-葡萄糖苷: 409.149 31/229.085 75, 普萘洛尔(正离子内标): 260.164 51/116.107 09, 甲苯磺丁脲(负离子内标): 269.096 54/170.026 79。

1.6 动物来源、分组及处理

SPF 级 ICR 小鼠(18~22 g)80 只, 雌雄各半, 购于北京维通利华实验动物技术有限公司。动物购入后在动物房适应 3~5 d, 完成动物检疫, 确认动物健康。动物饲养管理条件: 温度 21~26 $^{\circ}$ C, 相对湿度 40%~70%, 光照 12 h 明暗交替。自由饮水, 试验前禁食 24 h, 自由饮水。

称取 2.50 g 芦荟粉末加适量去离子水充分混悬后定容至 10 mL, 灌胃体积为 20 mL/kg, 给予受试物前应充分混匀; 采用第 1 天一次性经口灌胃给予受试物, 连续观察

7 d 小鼠的状态。试验期间, 小鼠自由饮食及饮水。

1.7 急性毒性分析

参考文献[23], 观察并记录一次性灌胃后小鼠在 7 d 内是否存在急性中毒症状。

1.8 数据统计

所有试验均进行 3 次及 3 次以上的独立试验, 数据表示为平均值 \pm 标准差(Mean \pm SD)。使用 IBM SPSS Statistics 26.0(Chicago, IL, USA)进行统计分析。为了进行统计比较, 评估数据是否呈正态分布, 对正态分布数据进行方差齐性分析, 如果数据通过方差齐性检验, 则进行两组比较的 t 检验和方差分析进行比较; 当数据不呈正态分布时, 使用非参数检验。在所有情况下, 当双尾概率 $P < 0.05$ 时, 得出统计显著性结论。

2 结果与分析

2.1 不同乙醇体积分数下保健食品原料芦荟植物组学分析

为了研究提取时乙醇体积分数对芦荟物质基础溶出的影响, 采用植物组学技术对水提和不同提取乙醇体积分数制备的保健食品原料芦荟进行分析, 总离子流图如图 1(a)所示。如图 1(b)所示, 水提组与不同体积分数乙醇提取组差异显著, 但不同体积分数乙醇提取组之间差异较小。为了进一步揭示不同体积分数乙醇提取组之间的差异, 构建了 PLS-DA 模型[图 1(c)], 模型质量参数: 准确度为 0.533 3, R^2 为 0.995 17, Q^2 为 0.947 48。水提组与不同体积分数乙醇提取组差异显著, 而不同体积分数乙醇提取组之间差异较小。筛选出主要物质基础如表 1 所示, 芦荟水提物与不同体积分数乙醇提取物中的主要物质有 41 种。以水提组作为参照, 其中 33 种主要物质基础比例呈上升趋势, 6 种主要物质基础比例呈下降趋势, 另外 2 种主要物质基础比例基本不变, 说明醇提法与水提法相比显著提高了芦荟中化学成分的溶出率。进一步对比不同体积分数乙醇提取组之间化学成分变化, 发现化学成分在不同体积分数乙醇提取组之间的比例差异不大, 说明乙醇体积分数的升高不会显著影响芦荟的主要物质基础。

2.2 不同乙醇体积分数下芦荟主要物质基础的毒性端点筛查

计算毒理学能够利用机器学习和深度学习技术预测物质毒性潜力^[24]。与传统的毒理学试验相比, 该方法具有高效率、低成本、方便快捷等优点, 已逐渐成为毒性快速筛查的手段之一^[25]。为进一步确定保健食品原料芦荟主要物质基础的毒性风险, 利用 ACD/Tox suite 2.95 和 ACD/ADME suite 5.0 软件对差异性化合物的毒性端点进行预测。由于蒽醌类化合物是芦荟最主要的潜在风险物质^[8-10], 因此选择表 1 中含量变化较大的蒽醌类等化合物

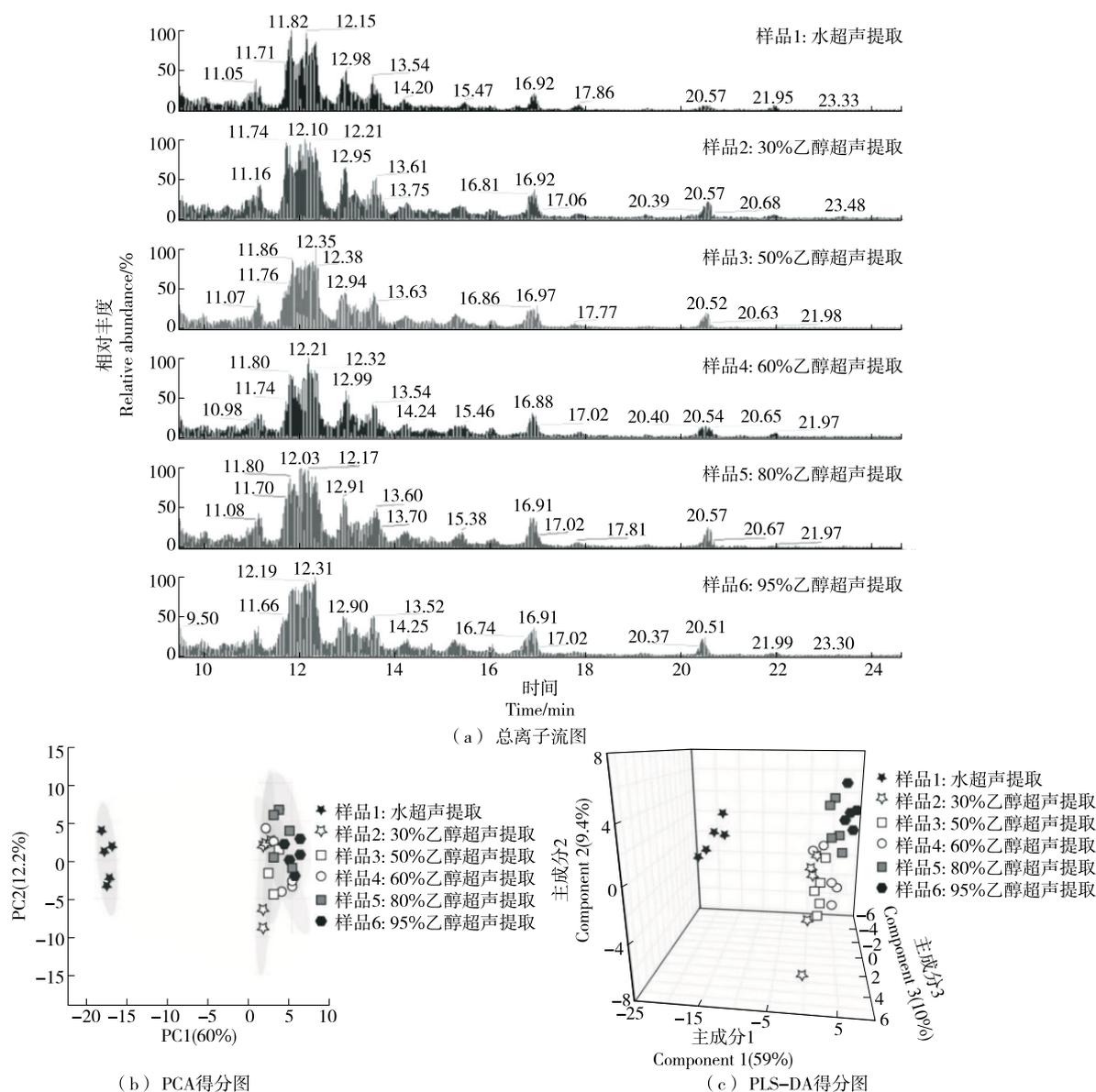


图 1 不同乙醇体积分数下芦荟的组学分析

Figure 1 Omics analysis of *Aloe vera* extracted by different ethanol volume fractions

进行毒性预测,结果如表 2 所示。1,5-二羟基-3-甲基蒽醌、芦荟素、大黄酚-8-*O*-葡萄糖苷、芦荟大黄素-8-*O*-葡萄糖苷可能具有致突变作用;芦荟松、7-*O*-甲基芦荟新甙、1,5-二羟基-3-甲基蒽醌、芦荟树脂 A 对 CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19 和 CYP3A4 抑制作用最强,但同时它们均主要通过 CYP1A2、CYP2C19 和 CYP3A4 代谢,因为肝脏中的代谢酶可以通过被诱导或抑制而影响药物的血药浓度,进而影响其药效或毒性作用;7-*O*-甲基芦荟新甙、芦荟宁、芦荟树脂 A、芦荟素、大黄酚-8-*O*-葡萄糖苷、芦荟大黄素-8-*O*-葡萄糖苷对肾脏、血液、胃肠系统、心血管系统、肝脏具有影响。以上结果说明芦荟中的蒽醌类化学物质芦荟松、7-*O*-甲基芦荟新甙、1,5-二羟基-3-甲基蒽醌、芦

荟宁、芦荟树脂 A、芦荟素、大黄酚-8-*O*-葡萄糖苷、芦荟大黄素-8-*O*-葡萄糖苷可能是其存在安全风险的化学物质,表明保健食品原料芦荟在产品配方用量方面应给予注意。

2.3 不同乙醇体积分数下芦荟主要物质基础的定量检测

为了确定芦荟提取物主要物质基础的具体含量,采用高分辨质谱技术进行定量检测,结果如表 3 所示。与水提组相比,不同提取乙醇体积分数下芦荟主要物质基础的含量变化趋势与组学结果基本一致,水提组与不同醇提组中蒽醌类成分的含量存在显著差异,但不同体积分数乙醇醇提对芦荟中蒽醌类化学成分含量基本无显著性差异,说明通过单独提高乙醇体积分数并不能增加蒽醌类成分含量。

表1 乙醇体积分数对芦荟主要物质基础的影响

化合物	乙醇体积分数					%
	30%	50%	60%	80%	95%	
大麦芽碱	93.8±7.2	98.8±10.0	94.6±3.0	97.8±6.4	99.3±7.6	
D-阿茶碱	102.4±6.2	104.6±5.9	101.6±6.4	103.2±7.9	104.5±8.8	
3',4',5',7,8-五甲氧基黄酮	289.0±7.6	324.0±16.1	313.0±14.6	318.9±5.6	360.9±66.6	
7-O-甲基芦荟新甙 A	150.2±6.6	137.9±4.7	129.9±8.2	106.4±4.2	110.9±21.7	
N-甲基-L-苯丙氨酸	141.0±12.2	155.5±10.4	145.6±14.1	136.7±10.8	115.8±24.2	
芦荟甙	122.8±16.6	126.3±3.8	122.7±12.6	110.8±9.9	128.8±11.2	
芦荟树脂 G	155.4±4.2	155.0±7.1	151.3±13.6	147.4±5.5	157.0±16.3	
亥茅酚	120.9±6.1	126.1±6.7	126.7±7.1	123.9±4.1	136.3±13.6	
2-异丙基-2,3-二氢苯并呋喃-5-羧酸	3.1±6.1	38.4±4.0	25.7±3.2	20.1±7.2	3.9±0.6	
1,7-二羟基-2,3,8-三甲氧基-6-甲基蒽-9,10-二酮	172.2±6.9	181.4±9.1	180.0±16.7	177.3±6.5	192.2±26.9	
芦荟宁	105.2±3.4	106.4±5.7	111.7±12.1	107.2±5.1	113.7±17.5	
芦荟苦素	143.4±11.2	139.0±11.8	131.7±8.9	101.1±20.7	105.5±25.0	
凹脉丁公藤碱	103.3±3.6	108.0±6.6	110.4±6.3	105.6±4.1	111.2±12.6	
根皮素	193.1±10.6	201.0±14.2	199.9±7.2	158.6±17.2	158.2±30.5	
泽兰氧化苦内酯	115.5±4.6	116.5±2.7	114.6±9.2	111.2±3.6	118.7±14.6	
鸦胆子内酯	100.3±4.3	104.5±5.9	104.4±10.7	101.0±4.8	110.3±16.8	
4-烯丙基苯酚	117.2±3.6	122.9±6.4	124.4±10.4	113.8±5.6	122.5±27.1	
黄蝉花定	137.7±13.2	135.7±6.3	134.7±6.2	121.8±11.1	136.3±23.5	
对氨基苯甲酸	94.0±2.0	86.9±3.7	84.6±4.4	64.1±2.9	42.1±2.3	
前胡素	123.9±4.7	127.6±2.7	129.1±7.5	125.7±5.5	143.0±15.2	
2"-O-阿魏酰芦荟苦素	120.2±3.3	115.1±4.7	119.8±8.7	114.3±2.3	123.0±12.8	
大叶茜草素	226.4±19.9	250.1±11.4	256.4±26.7	237.4±18.6	284.0±54.2	
马钱苷酸	215.8±9.8	224.4±14.8	235.7±25.1	225.6±16.5	259.9±16.7	
金决明醌苷	147.9±6.9	148.0±10.5	147.6±5.6	141.8±7.2	152.2±12.5	
5-羟基-6-甲基色酮	126.9±7.5	110.3±11.1	95.3±11.1	74.0±11.3	50.0±13.0	
根皮苷	155.9±10.0	158.6±7.4	160.5±6.6	117.1±14.8	97.8±17.0	
南瓜子氨酸	92.8±6.6	109.5±10.0	127.0±10.0	167.3±23.0	202.7±21.8	
马钱子苷	302.6±11.5	341.7±15.7	335.0±23.0	352.8±8.2	400.5±73.6	
木兰脂素	74.7±30.3	69.3±49.1	58.8±34.3	49.7±20.3	82.6±84.0	
7-O-甲基芦荟新甙	128.2±4.6	123.3±4.0	120.9±7.8	97.9±10.6	108.2±22.0	
8-去氧蒽苣素	125.7±4.1	133.0±5.3	133.2±8.8	130.0±3.9	145.1±14.5	
木防己苦毒宁	286.3±7.2	351.8±17.6	413.7±19.5	433.0±13.1	520.7±65.8	
3-羟基黄酮	117.5±11.7	120.2±3.5	120.5±9.5	106.9±8.5	121.4±10.4	
川白芷素	261.2±9.9	308.2±21.3	323.4±19.0	318.0±9.5	345.0±54.2	
柳叶木兰素	437.8±11.3	411.1±39.7	486.4±45.7	514.3±25.5	546.5±82.6	
贝母兰素	101.8±2.3	103.5±5.9	104.5±7.7	103.5±7.0	111.7±12.7	
马兜铃对酮	100.8±4.4	95.9±7.0	100.7±3.5	146.7±4.4	262.0±32.7	
鳝藤酸	207.8±6.6	235.1±13.7	249.4±22.6	237.9±10.1	258.6±37.2	
好望角芦荟苷元	117.8±1.9	121.9±5.8	121.1±7.1	117.1±4.9	136.3±21.2	
白屈菜黄碱	104.4±4.0	105.3±3.5	103.9±7.2	100.8±2.9	114.1±17.2	
大蓟苷	124.2±11.7	124.2±3.1	122.1±8.4	86.1±10.5	78.4±20.8	

表 2 不同乙醇体积分数下芦荟主要物质基础的毒性端点

Table 2 Toxic endpoints of *Aloe vera* main substances extracted by different ethanol volume fractions

化学物质	AMES 试验	CYP450 酶抑制种类	CYP450 酶代谢种类	对机体各组织器官的危害	口服急毒急危险范围(OECD 分级)	人每日的最大给药剂量(MRDD)/ (mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)
芦荟松	阴性	CYP2C9 CYP2C19 CYP1A2	CYP3A4 CYP1A2 CYP2C19	无	Cat.3	7.0
7-O-甲基芦荟新甙	阴性	CYP3A4	CYP3A4	肾脏、血液、胃肠系统、心血管系统、肝脏	Cat.4	1.0
1,5-二羟基-3-甲基蒽醌	AMES 阳性(较高),代谢活化后可能损伤 DNA	CYP2C9 CYP2C19 CYP1A2	CYP3A4 CYP1A2	无	Cat.3	6.0
芦荟宁	阴性	无	CYP3A4	血液、胃肠系统、心血管系统	Cat.4	2.0
芦荟树脂 A	阴性	CYP3A4 CYP2C19	CYP3A4	肾脏、血液、胃肠系统、心血管系统、肝脏	Cat.3	0.3
芦荟素	AMES 阳性(中等),代谢活化后可能损伤 DNA	无	无	血液和心血管系统	Cat.4	7.0
大黄酚-8-O-葡萄糖苷	AMES 阳性(较高),代谢活化后可能损伤 DNA	无	CYP3A4	心血管系统和血液	Cat.3	22.0
芦荟大黄素-8-O-葡萄糖苷	AMES 阳性(较高),代谢活化后可能损伤 DNA	无	CYP3A4	胃肠系统和心血管系统	Cat.3	10.0

表 3 不同乙醇体积分数下芦荟主要物质基础定量分析[†]

Table 3 Quantitative analysis of *Aloe vera* main substances extracted by different ethanol volume fractions

乙醇体积分数/%	芦荟苦素	芦荟宁	芦荟苷	芦荟大黄素-8-O-葡萄糖苷	芦荟大黄素
水提	108.1±24.0	4 981.7±1 297.5	34 738.7±10 240.9	32.8±8.4	594.5±86.5
30	204.9±32.0**	8 035.5±486.5**	74 804.3±14 550.8**	67.7±9.8**	813.6±100.3*
50	193.2±35.2**	7 008.1±1 081.6*	70 308.6±13 961.1**	59.0±14.0**	887.2±73.6*
60	234.9±62.8**	7 716.4±1 208.8*	91 533.1±33 230.6**	80.9±27.3**	982.2±195.9*
80	130.1±24.4	6 846.6±508.2*	61 511.1±8 983.8**	45.7±7.0**	911.7±179.5*
90	74.3±10.3*	7 908.3±1 400.5*	80 896.5±17 060.8**	66.4±18.1**	791.9±124.1*

† 与水提组比较,*代表 P<0.05,**代表 P<0.01。

2.4 不同保健食品原料芦荟提取物生产工艺分析

对企业提供的 8 种保健食品原料芦荟提取物开展色泽和生产工艺分析,如图 2 和表 4 所示。8 种芦荟提取物样品颜色各异,有浅黄色、橘色、红色和棕红色等。8 种芦荟提取物的主要原料来源均为库拉索芦荟,生产工艺包括乙醇提取(样本 1 和样本 2)、全叶烘干(样本 3 和样本 7)、凝胶(样本 4 和样本 6)和冷冻干燥(样本 5 和样本 8)。

2.5 不同企业保健食品原料芦荟提取物植物组学分析

对 8 组样本进行 PCA 和 PLS-DA,得到的模型质量参数为:准确度 0.675,R²=0.991 52,Q²=0.928 33。如图 3 所示,样品 1 和样品 2、样品 4 和样品 6 在 PCA 平面图和 PLS-DA 立体图上均聚在一起,说明这两组样品生产工艺

基本一致,从表 4 中对提取工艺的描述也确证了相关结果。样品 3 和样品 7 生产工艺均为全叶烘干、样品 5 和样品 8 生产工艺均为冷冻干燥(表 4),但这两组样品在 PCA 平面图和 PLS-DA 立体图上存在分离现象,说明它们的实际生产工艺与企业提供的可能存在一定差异。

由表 5 可知,不同生产工艺制得的保健食品原料芦荟提取物主要物质基础共有 47 种,以芦荟全叶粗汁降解冷冻干燥提取(样本 8)作为参照,芦荟提取物主要物质基础的比例都呈上升趋势,10 种主要物质基础的比例都呈下降趋势,另 37 种主要物质基础的比例因样本不同出现上升和下降两种情况。具体而言,1,5-二羟基-3-甲基蒽醌在样品 1、样品 2、样品 3 和样品 5 中的比例显著升高,但在

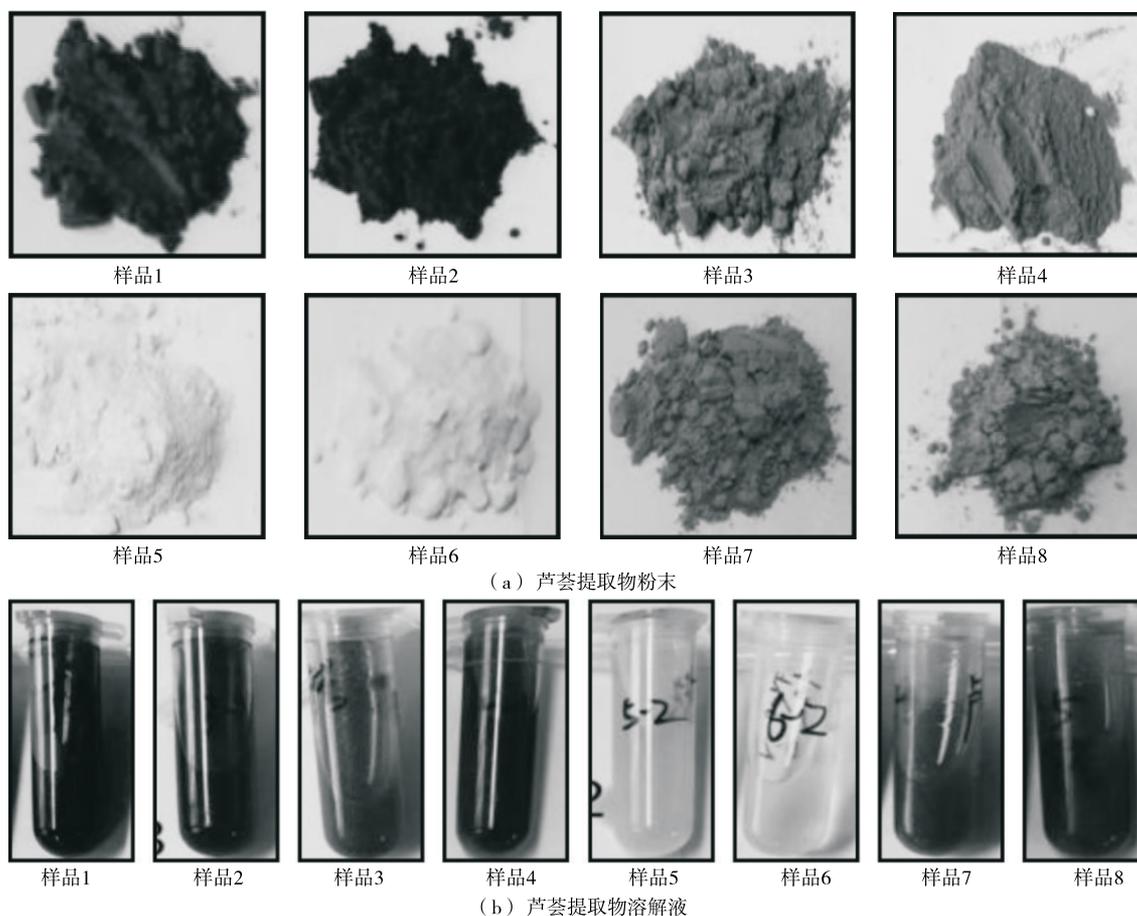


图2 不同芦荟提取物

Figure 2 Different *Aloe vera* extracts

表4 不同保健食品原料芦荟提取物生产工艺[†]

Table 4 Production technology of *Aloe vera* extracts from different health food raw materials

芦荟提取物	生产工艺	提取工艺
样品1	验收→清洗→切片→乙醇提取→装盘→干燥→粉碎→过筛→检测	乙醇提取
样品2	验收→清洗→切片→乙醇提取→装盘→干燥→粉碎→过筛→检测	乙醇提取
样品3	验收→清洗→切片→干燥→挑选→粉碎	全叶烘干
样品4	验收→清洗→分检、去皮→榨汁→过脱色、过滤→浓缩→杀菌→冻干→粉碎	凝胶
样品5	验收→清洗→分检→榨汁→过滤→浓缩→杀菌→冻干→粉碎	冷冻干燥
样品6	验收→清洗→分检→去皮→榨汁→酶解、脱色→过滤→浓缩→杀菌→冷冻干燥→冷冻过程→粉碎	凝胶
样品7	验收→清洗→分检→切片→干燥→粉碎	全叶烘干
样品8	螺旋榨汁→降解→超高温瞬时杀菌→冷冻干燥→超微粉碎	冷冻干燥

[†] 8种芦荟提取物及对应的生产工艺由生产企业提供。

样品4、样品6和样品7中的比例出现降低,其中样品4和样品6下降最显著;芦荟宁在样品1、样品2、样品3和样品5中的比例出现显著升高,其中样品1、样品2和样品5升高比例最显著,而样品4、样品6和样品7的显著下降,其中样品4和样品6下降最显著;芦荟素在样品3和样品5中的比例升高,但在样品1、样品2、样品4、样品6和样品7

中的比例降低,其中样品4和样品6的几乎为零;芦荟松在样品1、样品2、样品3和样品5中的比例显著升高,但在样品4、样品6和样品7中的比例下降,其中样品4、样品6的下降显著;大黄酚-8-O-葡萄糖苷在样品1、样品2、样品3、样品5中的比例显著升高,但在样品4、样品6和样品7中的比例下降,其中样本4的几乎降为零;芦荟大黄

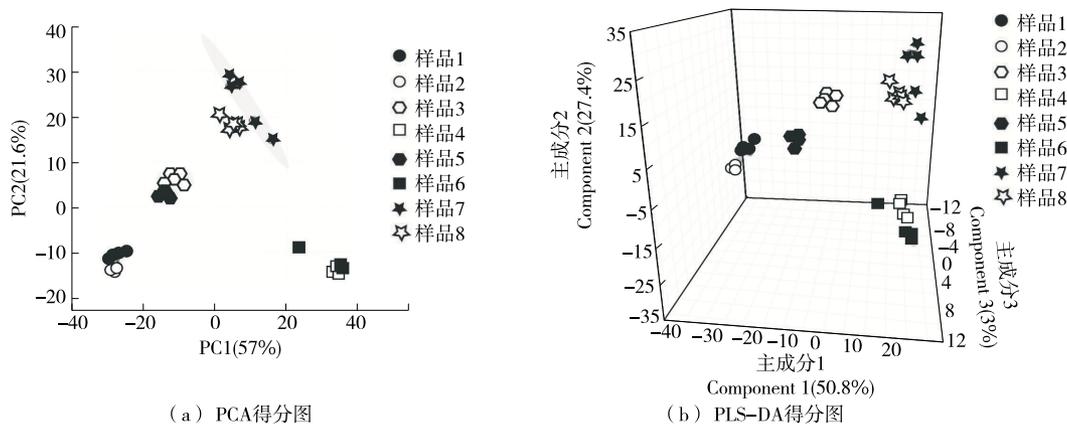


图3 不同企业保健食品原料芦荟提取物组学分析

Figure 3 Omics analysis of *Aloe vera* extract from health food raw materials of different enterprises

素-8-*O*-葡萄糖苷在样品1、样品2、样品3、样品5中的比例显著升高,但在样品4、样品6和样品7中的比例下降,其中样本4的几乎降为零。以上蒽醌类化合物含量在样品4和样品6中的比例最低,有些蒽醌类化合物的比例几乎为零,这与样品4和样品6是芦荟凝胶的特性一致,样品3和样

品7、样品5和样品8在组学分析时存在差异,相关的蒽醌类化合物含量变化也存在差异,进一步说明样品3和样品7、样品5和样品8虽然属于同一类型提取物,但它们的生产工艺存在一定差异。以上结果说明芦荟因生产工艺的差异会引起蒽醌类化合物等主要化学成分的显著变化。

表5 不同企业保健食品原料芦荟提取物主要物质基础的变化(VIP>1)[†]

Table 5 Changes of the main material substances of *Aloe vera* extracts from health food raw materials in different enterprises (VIP>1)

化合物	样本1	样本2	样本3	样本4	样本5	样本6	样本7	%
芦荟苦素	129.3±60.6	92.4±8.3	60.2±6.2	0.0±0.0	165.4±7.8	0.2±0.0	91.3±14.3	
亥茅酚	1 420.1±319.8	1 464.8±85.4	422.1±87.4	4.1±1.1	489.1±78.5	3.5±0.4	54.1±14.4	
南瓜子碱	22.6±3.4	21.7±1.4	76.7±5.4	47.0±3.2	76.0±4.7	101.7±9.2	87.8±4.1	
1,5-二羟基-3-甲基蒽醌	1 863.0±364.3	1 755.1±338.6	355.6±94.0	8.3±1.2	538.9±58.8	6.8±3.0	45.5±10.8	
8-去氧蒽苜素	2 387.9±364.2	2 522.6±244.9	773.0±109.7	3.7±1.1	444.8±134.4	1.5±0.5	45.1±16.9	
芦荟宁	10 360.6±3 811.8	11 186.4±677.2	475.3±107.9	2.3±0.8	3 004.0±393.1	0.4±0.2	69.8±19.3	
甲基丁香色原酮	82.2±19.4	66.0±10.2	36.5±6.9	0.4±0.1	18.8±1.4	0.3±0.0	127.0±44.9	
<i>N,N</i> -二甲基甘氨酸甲酯	54.0±4.8	56.3±2.5	54.2±1.2	57.6±3.4	53.5±0.8	52.2±2.6	54.4±2.8	
芦荟树脂A	2 356.3±444.2	2 459.2±86.7	253.3±39.2	1.5±0.7	533.8±70.6	0.2±0.1	64.2±20.0	
鬼伞素	8.6±2.3	14.7±0.8	53.5±10.8	102.8±9.9	124.2±5.5	139.7±28.6	68.5±17.2	
1'-乙酰氧基丁香酚乙酸酯	9 110.8±3 047.9	9 665.6±3 423.5	718.5±137.4	15.0±2.5	2 340.5±640.7	13.8±2.0	68.4±23.9	
2,5-二甲基-7-羟基色酮	1 383.0±355.9	1 068.1±76.1	291.3±22.7	4.2±1.3	355.2±105.3	7.2±4.7	71.9±20.1	
5-羟基-2-甲基吡啶	33.0±11.1	28.3±2.4	33.4±2.4	45.6±34.5	84.2±8.8	127.1±23.8	118.7±8.0	
黄蝉花定	3 143.3±544.9	4 229.8±157.7	476.7±49.5	0.3±0.2	823.6±51.1	0.6±0.2	44.4±9.4	
升麻酸	5 045.7±2 030.0	13 921.1±3 604.2	703.8±179.2	1.3±0.5	310.6±113.0	0.6±0.2	55.4±28.8	
芦荟素	66.6±37.2	54.8±10.3	241.2±51.4	0.0±0.0	252.3±66.5	0.1±0.0	76.2±13.5	
黄决明素	1 193.7±477.0	582.5±138.5	313.5±79.5	0.0±0.0	264.5±64.7	0.0±0.0	51.9±21.0	
新烟草碱	98.8±25.1	78.3±27.4	105.4±25.3	80.0±34.3	98.1±25.5	64.9±25.6	102.0±47.3	
木兰脂素	113.0±71.8	82.1±14.7	87.7±32.7	100.1±33.7	139.4±85.5	84.5±46.1	57.1±28.6	
芦荟松	2 501.0±527.5	1 933.4±155.5	269.1±40.9	27.5±7.6	523.4±78.6	10.9±5.4	65.1±8.6	

续表 5

化合物	样本 1	样本 2	样本 3	样本 4	样本 5	样本 6	样本 7
芦荟大黄素二葡萄糖苷	0.7±0.1	0.3±0.2	96.1±11.8	0.0±0.0	25.7±1.8	0.0±0.0	100.0±19.7
鹅胆子内酯	3 559.0±826.0	4 805.2±533.9	458.2±94.8	0.4±0.1	844.4±83.5	24.4±0.8	58.7±12.8
2,5-二羟基-4-甲氧基二苯甲酮	4 976.9±905.3	6 162.1±1 962.1	621.5±138.7	18.9±12.4	644.5±206.5	5.2±2.9	57.4±21.4
异硫氰酸苯酯	61.2±10.4	52.3±22.2	86.3±37.1	92.9±37.0	64.0±29.4	95.6±20.7	81.4±41.0
左旋羟脯氨酸二甲内盐	64.1±9.7	88.6±11.1	135.5±12.0	9.2±1.1	23.9±1.0	22.7±3.4	123.9±25.4
D-阿茶碱	4 261.3±2 526.6	4 407.9±483.2	703.7±161.9	57.6±13.1	4 259.1±124.8	80.0±45.5	64.9±13.2
2-O-对-香豆酰芦荟苦素	2 390.0±1 374.3	1 135.1±501.0	91.8±15.4	0.3±0.2	139.1±49.0	0.2±0.0	77.6±30.6
5,7-二甲氧基香豆素	1470.9±404.2	1116.2±133.9	176.9±30.6	9.1±1.6	432.9±21.3	9.2±0.8	94.4±32.1
7-O-甲基芦荟新甙	155.4±46.6	122.0±11.1	83.0±11.4	5.6±2.1	288.7±13.4	3.7±0.9	85.1±6.9
贝母兰素	1 549.1±121.6	1 459.9±152.5	412.9±61.6	1.4±0.9	336.7±33.8	0.6±0.3	64.5±15.0
凹脉丁公藤碱	1 616.9±584.7	2 963.3±514.9	328.2±38.0	47.9±3.3	558.1±23.2	66.8±17.8	73.7±15.2
2'-O-阿魏酰芦荟苦素	298.5±61.8	311.5±31.0	82.6±13.2	0.0±0.0	103.7±8.1	3.5±0.4	78.8±20.8
好望角芦荟甙元	1 251.8±272.5	2 276.0±138.8	243.0±37.7	10.3±3.0	342.3±21.8	9.2±4.5	71.6±10.0
好望角芦荟内脂	373.3±93.2	247.9±50.8	134.1±17.4	0.0±0.0	129.1±15.8	0.1±0.0	91.3±39.3
3-羟基香豆素	86.6±23.2	64.9±32.0	110.9±9.0	87.3±15.9	83.1±23.8	122.3±13.7	87.5±47.4
新绿原酸	8.2±3.7	7.6±1.1	54.4±6.1	0.9±0.1	73.1±5.1	0.7±0.2	87.8±15.5
芦竹碱	78.5±31.9	79.9±26.1	91.3±57.2	79.3±27.7	105.4±58.6	99.8±42.5	82.2±27.5
姜黄烯醚	52.5±11.1	43.3±3.5	63.5±3.8	4.8±1.2	100.5±2.8	6.4±1.5	87.7±16.4
山羊豆碱	103.4±10.9	81.5±23.3	56.4±19.0	106.3±14.3	84.6±15.5	94.4±19.8	87.6±23.5
香叶醇	80.6±21.7	92.4±16.8	99.4±25.0	114.9±15.9	88.9±8.9	107.1±11.4	78.9±13.1
灵芝碱甲	22 586.1±12 214.1	21 365.4±3 873.6	257.4±48.0	89.2±15.2	383.7±191.1	138.1±27.8	105.9±41.4
草苈蓉内酯	37.4±10.9	32.4±11.1	55.5±7.3	12.0±4.9	155.0±8.7	27.6±5.2	89.3±13.7
大黄酚-8-O-葡萄糖苷	2 956.6±671.6	2 132.3±270.2	170.5±24.8	0.1±0.1	311.1±34.9	11.6±3.3	54.8±6.3
芦荟大黄素-8-O-葡萄糖苷	119.1±24.7	104.1±3.4	103.0±6.0	0.0±0.0	145.9±5.6	1.1±0.1	91.7±17.1
10-姜酚	1.8±0.4	1.1±0.2	85.6±10.3	0.1±0.1	1.2±0.2	0.1±0.0	24.3±5.6
10-姜辣二醇	6.3±1.2	3.4±0.2	89.6±13.6	0.1±0.0	3.0±0.9	0.1±0.0	43.8±5.0
姜黄醇	45.8±14.5	66.0±17.6	71.1±5.5	7.4±4.0	130.6±5.8	7.2±4.0	81.3±17.4

† 以芦荟全叶粗汁降解冷冻干燥提取(样本8)作为参照。

2.6 不同保健食品原料芦荟提取物主要物质基础定量检测

为进一步确定不同企业制得的保健食品原料芦荟提取物主要物质基础的具体含量,采用高分辨质谱开展定量检测,结果如表6所示。主要物质基础的具体含量变化趋势与组学结果基本一致,且芦荟宁、芦荟苷、大黄酚-8-O-葡萄糖苷、芦荟大黄素-8-O-葡萄糖苷的含量变化与芦荟的生产工艺密切相关。具体而言,样品1和样品2因采用乙醇提取导致上述化学物质的含量显著升高;而在芦荟全叶烘干粉(样品3和样品7)、冻干粉(样品5和样品8)和凝胶(样品4和样品6)中的含量较低,特别是凝胶(样品4和样品6)中的含量极低。芦荟凝胶中极低的蒽醌类化合物印证了芦荟凝胶几乎不含风险化学成分,可用于

普通食品。芦荟全叶烘干粉(样品3和样品7)和冻干粉(样品5和样品8)中化学成分芦荟宁、芦荟苷、芦荟大黄素、大黄酚-8-O-葡萄糖苷、芦荟大黄素-8-O-葡萄糖苷的含量存在显著差异,这与表5的分析结果一致,说明虽然芦荟提取物主要生产工艺一样,但其内在的物质基础存在显著差异,这与企业实际生产工艺存在一定差异有关,研究筛查出的特征性物质基础可实现芦荟提取物生产工艺一致性的快速筛查,为保健食品原料芦荟合理使用和安全监管提供技术支撑。

2.7 不同保健食品原料芦荟提取物急性毒性试验

为进一步确定不同工艺下制得的保健食品原料芦荟提取物安全性风险,根据《保健食品及其原料安全性毒理学检验与评价技术指导原则(2020年版)》和表6结果,选

表 6 不同保健食品原料芦荟提取物主要物质基础含量[†]

化合物	样品 1	样品 2	样品 3	样品 4	样品 5	样品 6	样品 7	样品 8
芦荟宁	17 642.8 \pm 7 243.9 ^A	20 158.8 \pm 5 972.6 ^A	348.4 \pm 32.5 ^B	0.5 \pm 0.3 ^B	875.7 \pm 125.1 ^B	0.0 \pm 0.0 ^B	32.2 \pm 7.4 ^B	50.2 \pm 5.1 ^B
芦荟苷	391.3 \pm 78.4 ^A	373.2 \pm 111.8 ^A	34.6 \pm 4.0 ^B	0.0 \pm 0.0 ^B	33.4 \pm 7.3 ^B	0.0 \pm 0.0 ^B	7.4 \pm 0.6 ^B	10.0 \pm 1.1 ^B
芦荟大黄素	1 423.1 \pm 278.4 ^B	1 270.1 \pm 156.2 ^B	1 582.4 \pm 288.8 ^B	4.4 \pm 2.7 ^C	3 290.1 \pm 261.4 ^A	5.1 \pm 3.7 ^C	37.4 \pm 9.0 ^C	53.0 \pm 17.5 ^C
大黄酚-8-O-葡萄糖苷	14 907.1 \pm 7 628.4 ^A	11 455.9 \pm 3 509.5 ^A	1 079.5 \pm 100.2 ^B	0.0 \pm 0.0 ^B	922.6 \pm 101.9 ^B	0.0 \pm 0.0 ^B	146.0 \pm 40.6 ^B	246.6 \pm 36.6 ^B
芦荟大黄素-8-O-葡萄糖苷	101.4 \pm 21.4 ^A	108.1 \pm 31.9 ^A	3.1 \pm 0.6 ^B	0.0 \pm 0.0 ^B	3.0 \pm 0.2 ^B	0.0 \pm 0.0 ^B	0.1 \pm 0.1 ^B	0.3 \pm 0.0 ^B

[†] 每行大写字母不同表示样本具有显著性差异($P<0.05$)。

择主要物质基础含量较高的样品 1、样品 2、样品 3 及样品 5 开展雌、雄性 ICR 小鼠的经口急性毒性试验。结果发现,所有试验组动物状态良好,均无任何中毒现象,无死亡现象。4 种保健食品原料芦荟提取物耐受剂量均大于 10.00 g/kg,即(LD₅₀)大于 10.00 g/kg,属实际无毒级,初步证实了保健食品原料芦荟提取物的安全性良好,为进一步毒理学安全性评价提供基础数据。

3 结论

与水提法相比,乙醇提取能够显著提升芦荟主要物质基础的溶出率,但仅通过提高乙醇体积分数不能有效增加蒽醌类成分得率。对不同企业提供的芦荟提取物进行研究发现,虽然企业提供的芦荟提取物主要生产工艺一样,但可能与实际生产工艺存在一定差异,可通过测定芦荟中主要物质基础芦荟宁、芦荟苷、大黄酚-8-O-葡萄糖苷和芦荟大黄素-8-O-葡萄糖苷的含量,推测实际生产工艺。此外,芦荟提取物物质基础在生产工艺各环节的变化也值得进一步探索。

参考文献

- [1] KIM S T, PRESSMAN P, CLEMENS R, et al. The absence of genotoxicity of *Aloe vera* beverages: a review of the literature [J]. Food and Chemical Toxicology, 2023, 174: 113628.
- [2] USHASREE M V, JIA Q, DO S G, et al. New opportunities and perspectives on biosynthesis and bioactivities of secondary metabolites from *Aloe vera*[J]. Biotechnology Advances, 2024, 72: 108325.
- [3] KAPARAKOU E H, KANAKIS C D, GEROGIANNI M, et al. Quantitative determination of aloin, antioxidant activity, and toxicity of *Aloe vera* leaf gel products from Greece[J]. Journal of the Science of Food and Agriculture, 2021, 101(2): 414-423.
- [4] 申开泽, 万庆家, 唐玉凤, 等. 库拉索芦荟凝胶在食品中的应用研究进展[J]. 广东化工, 2022, 49(2): 41-43.

Chemical Industry, 2022, 49(2): 41-43.

- [5] DALLAVALLE S, ARTALI R, PRINCIOTTO S, et al. Investigation of the interaction between *Aloe vera* anthraquinone metabolites and c-myc and C-kit G-quadruplex DNA structures[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(24): 16018.
- [6] LOMBARDI N, CRESCIOLI G, MAGGINI V, et al. Anthraquinone laxatives use and colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. Phytotherapy Research, 2022, 36(3): 1 093-1 102.
- [7] ZHANG R Y, HUANG C, WU F, et al. Review on melanosis coli and anthraquinone-containing traditional Chinese herbs that cause melanosis coli[J]. Frontiers in Pharmacology, 2023, 14: 1160480.
- [8] 黄政凯, 张冰, 林志健, 等. 蒽醌类中药的安全问题分析及合理应用思考[J]. 中国药物警戒, 2021, 18(6): 532-536.
- [9] 杨立国, 乌日拉嘎, 萨其拉吐, 等. 中药肾毒性成分及其毒性机制研究进展[J]. 中草药, 2023, 54(23): 7 934-7 952.
- [10] 商佳, 郑彬茹, 陶倩倩, 等. 含蒽醌、二苯乙烯苷类中药效—毒转换物质基础及作用机制研究进展[J]. 中草药, 2023, 54(19): 6 482-6 496.
- [11] YORUK N G, PAKSOY Ö I. GC/MS evaluation of the

- composition of the *Aloe vera* gel and extract[J]. Food Chemistry: X, 2024, 23: 101536.
- [12] TONG X L, LI M, LI D, et al. *Aloe vera* gel extract: safety evaluation for acute and chronic oral administration in Sprague-Dawley rats and anticancer activity in breast and lung cancer cells[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2021, 280: 114434.
- [13] DONG X, ZENG Y W, LIU Y, et al. Aloe-emodin: a review of its pharmacology, toxicity, and pharmacokinetics[J]. Phytotherapy Research, 2020, 34(2): 270-281.
- [14] NALIMU F, OOLORO J, KAHWA I, et al. Review on the phytochemistry and toxicological profiles of *Aloe vera* and *Aloe ferox*[J]. Future Journal of Pharmaceutical Sciences, 2021, 7(1): 145.
- [15] LUO H M, JI X Y, ZHANG M Y, et al. Aloe-emodin: progress in pharmacological activity, safety, and pharmaceutical formulation applications[J]. Mini-Reviews in Medicinal Chemistry, 2024, 24(19): 1 784-1 798.
- [16] 刘洪宇, 孙明霞, 钮正睿. 以提取物为原料的保健食品技术审评现状与思考[J]. 食品与药品, 2023, 25(6): 576-582.
- LIU H Y, SUN M X, NIU Z R. Current status and considerations of technical evaluation of health foods using extracts as raw materials[J]. Food and Drug, 2023, 25(6): 576-582.
- [17] 杜鹏, 王丹, 田纪祥, 等. 决明子类保健食品批准情况及其对食药物质产品研发和监管的启示[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(18): 228-234.
- DU P, WANG D, TIAN J X, et al. Implications of approval of *Cassiae semen*-based health food products for development and supervision of substances with both edible and medicinal values[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2024, 30(18): 228-234.
- [18] 刘洪宇, 王玉霞, 邓少伟, 等. 中药材类保健食品原料团体标准体系的构建与思考[J]. 食品与药品, 2023, 25(4): 359-364.
- LIU H Y, WANG Y X, DENG S W, et al. Construction and consideration on association standard system of Chinese medicinal raw material used in health food[J]. Food and Drug, 2023, 25(4): 359-364.
- [19] 刘小芳, 李政, 何浩, 等. 超高效液相色谱—串联质谱法测定动物源性食品中百菌清及其代谢物 4-羟基百菌清残留量[J]. 食品与机械, 2024, 40(9): 66-72.
- LIU X F, LI Z, HE H, et al. Determination of chlorothalonil and its metabolite 4-hydroxychlorothalonil residues in animal-derived food by ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. Food & Machinery, 2024, 40(9): 66-72.
- [20] YAN X T, ZHANG Y, ZHOU Y, et al. Technical overview of orbitrap high resolution mass spectrometry and its application to the detection of small molecules in food (update since 2012) [J]. Critical Reviews in Analytical Chemistry, 2022, 52(3): 593-626.
- [21] 李宏, 李丹, 李丽娟, 等. 基于 ¹H-NMR 代谢组学方法研究辛硫磷诱导鲫鱼代谢变化[J]. 食品与机械, 2023, 39(5): 21-26.
- LI H, LI D, LI L J, et al. Study on metabolic changes of crucian carp induced by phoxim based on ¹H-NMR metabolomics[J]. Food & Machinery, 2023, 39(5): 21-26.
- [22] 姬海南, 佟娜, 刘畅, 等. 吴茱萸不同提取方式差异化学物质和毒性物质基础研究[J]. 中国药物警戒, 2022, 19(12): 1 309-1 314, 1 320.
- JI H N, TONG N, LIU C, et al. Variations of chemical substances and toxic substances of *Evodia rutaecarpa* using different extraction methods[J]. Chinese Journal of Pharmacovigilance, 2022, 19(12): 1 309-1 314, 1 320.
- [23] 秦美慧, 田耕, 郭嘉栋, 等. 复方加味公英散在小鼠急性毒性试验中的应用[J]. 现代畜牧科技, 2024(5): 1-3.
- QIN M H, TIAN G, GUO J D, et al. Application effect of modified Gongying powder compound in acute toxicity test of mice[J]. Modern Animal Husbandry Science & Technology, 2024(5): 1-3.
- [24] JIA X L, WANG T, ZHU H. Advancing computational toxicology by interpretable machine learning[J]. Environmental Science & Technology, 2023, 57(46): 17 690-17 706.
- [25] 许志旺, 何王秋, 孔韧. 计算模型在化合物毒性预测方面的应用及展望[J]. 现代计算机, 2024, 30(7): 81-85.
- XU Z W, HE W Q, KONG R. Application and prospects of computational models in predicting compound toxicity[J]. Modern Computer, 2024, 30(7): 81-85.