

• 综 述 •

三七炮制的研究进展与研究思路

陈 斌¹, 许慧琳², 贾晓斌^{1*}

1. 江苏省中医药研究院, 国家中医药管理局中药释药系统重点研究室, 中药新型给药系统重点实验室, 江苏 南京 210028

2. 新加坡国立大学理学院 药理学系, 新加坡 117543

摘 要: 生三七具有止血、散瘀、消肿等功效, 而熟三七止血化瘀作用较弱, 以滋补力胜, 二者在功用上存在显著差异。对近年来三七炮制的国内外研究现状进行介绍, 并对三七不同炮制方法、炮制前后的物质基础变化和药理作用的研究进展进行了较为系统的整理汇总, 在此基础上提出通过应用新的关键技术手段, 进行3个层次的物质基础研究来阐明三七“生消熟补”炮制机制的研究思路, 为三七的炮制研究开辟一条新途径。

关键词: 三七; 炮制; 物质基础; 止血化瘀; 补血

中图分类号: R283.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2013)04-0482-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.04.022

Research progress and thought on processing of *Panax notoginseng*CHEN Bin¹, KOH Hwee-ling², JIA Xiao-bin¹

1. Key Laboratory of Chinese Medicine Delivery System, State Administration of Traditional Chinese Medicine, Key Laboratory of New Drug Delivery System of Chinese Materia Medica, Jiangsu Provincial Academy of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

2. Department of Pharmacy, College of Science, National University of Singapore, Singapore 117543

Key words: *Panax notoginseng* (Burk.) F. H. Chen; processing; material base; hemostatic eliminating stasis; replenishing blood

三七为五加科植物三七 *Panax notoginseng* (Burk.) F. H. Chen 的干燥根, 又名田七, 主产于云南和广西^[1]。三七用于治疗疾病已有悠久的历史, 目前能查证到其最早记载于杨清叟的《仙传外科方集》, 距今已有 600 多年。在《本草纲目》以前的《医门秘旨》、《跌损妙方》^[2]也已有记载。李时珍在《本草纲目》载“三七近时始出, 南人军中用为金疮要药, 云有奇功”, “乃阳明厥阴血分之药, 故能治一切血病”。三七具有止血、散瘀、消肿、止痛、强壮、生肌、增强免疫功能、抑制肿瘤等多种功效^[3]。近年来, 三七还用于冠心病、糖尿病、心绞痛、血栓等病的治疗。在数百年临床应用中, 三七被认定为“外伤科的圣药、止血之神药、理血之妙品”, 可治一切血症, 在治疗血症方面得到了极高评价^[4]。

《本草纲目拾遗》首次记载了三七补益作用, 指出炮制后熟三七的补血功效非常显著:“三七大如拳者治打伤, 有起死回生之功, 价与黄金等”, “三七颇类人参, 人参补气第一, 三七补血第一, 味同功亦等, 故人并称曰人参、三七为药品中之最珍贵者”。徐冬英^[5]经研究考证也确证了三七补益功效有文字记载的时间是清朝, 指出三七具有补益的功效, 既能补血, 又能补气。此后, 无论是医家及民间对三七均有“生消熟补”之说^[6], 传统中医认为熟三七止血化瘀作用较弱, 以滋补力胜; 在广西民间也一直将熟三七作为补药使用, 有补气补血、强身健体之功。并且熟三七在临床上广为应用, 主要用于由生血乏源、失血过多、肾精亏损、大病久治不愈等引起的血虚证, 产后血虚和习惯性产后头晕等;

收稿日期: 2012-09-26

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金资助项目 (81102812)

作者简介: 陈 斌 (1977—), 男, 博士, 副研究员, 研究方向为中药物质基础与炮制研究。Tel/Fax: (025)85637809 E-mail: jeromechen@126.com

*通信作者 贾晓斌 (1966—), 男, 研究员, 教授, 博士生导师。Tel: (025)85608672 Fax: (025)85637809 E-mail: jxiaobin2005@hotmail.com

网络出版时间: 2013-01-21 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/12.1108.R.20120121.1343.001.html>

也可用于身体虚弱, 气血不足, 症见面色苍白、头昏眼花、四肢无力、食欲不振^[5,7]。

三七生熟功用俱佳但存在显著差异, 是“生消熟补”的典型药。查阅文献发现围绕生三七的现代研究很多, 但对三七炮制研究较少, 三七“生消熟补”的炮制机制尚未能得到合理的解释。故本文对以往三七炮制研究进展进行了较为系统的整理汇总, 并提出通过3个层次的基础研究来阐明三七“生消熟补”的炮制机制的思路。

1 三七炮制机制的国内研究现状

1.1 化学成分变化和炮制方法研究进展

关于三七炮制后化学成分变化的研究, 黎光南等^[8]将生三七粉在文火油中熬制后研细制成熟三七粉, 采用薄层色谱法定性分析表明, 熟三七总皂苷主要单体成分为三七皂苷 C₁ (人参皂苷 R_{g1})、D₁、D₂ 及 E₁ (人参皂苷 R_{b1}), 苷元为人参二醇及人参三醇。薄层扫描法定量分析表明, 熟三七中, 含三七皂苷 C₁ 最多 (约 38.70%), 三七皂苷 E₁ 次之 (约 23.86%)。杨崇仁等^[9]按照云南白药生产工艺将三七粗根制成生三七粉和熟三七粉, 经乙醇热提乙醚脱脂后用正丁醇提得粗皂苷。粗皂苷经色谱分离, 光谱分析表明, 生三七和熟三七的皂苷成分相似, 但熟三七的粗皂苷得率低于生三七, 并且熟三七的双糖基苷的量较低, 而单糖基苷得率较高。张穗^[10]采用薄层色谱、紫外光谱对三七生品及两种加工炮制品中成分进行定性分析, 并测定了其补血的主要有效成分总皂苷的量以及醇、水浸出物的量。定性、定量结果表明, 生品与不同方法的加工炮制品成分基本相同, 但总皂苷及醇、水浸出物的量相差较大, 提示油炸法欠妥, 应以蒸制法为宜, 为探讨熟三七传统加工炮制工艺的合理性提供依据。唐第光^[11]通过三七及其炮制品的比较研究, 探讨油炸法炮制三七的合理性。研究表明, 与生三七比较, 炮制品的化学成分比例发生变化, 溶出物下降, 总皂苷量仅为生品的 60%~70%, 并发现这 3 项指标与油炸程度密切相关。从有效成分的角度看, 传统用油炸法炮制三七欠妥。近年来, 毛春芹等^[12]采用高效液相色谱法, 比较不同的加工炮制方法对三七中人参皂苷 R_{g1} 量的影响。结果在生三七粉、油炸三七、蒸三七样品中, 以生三七粉中人参皂苷 R_{g1} 量为高, 认为三七临床以生品打粉入药为宜, 而三七饮片经油炸或蒸制后其活性成分人参皂苷 R_{g1} 均呈不同程度下降, 可能是由于三七皂苷类成分在高温

加热条件下易分解所致。柯金虎等^[13]采用比色法定生三七粉和熟三七粉总皂苷的量, HPLC 法测定三七皂苷 R₁, 人参皂苷 R_{g1}、R_{b1} 的量, 比较蒸制法炮制三七对皂苷量的影响。结果生三七粉经过蒸制法炮制后总皂苷及 3 种成分的量均有不同程度的降低, 3 种单体成分降低程度依次为人参皂苷 R_{g1}>三七皂苷 R₁>人参皂苷 R_{b1}。覃洁萍等^[14]采用 HPLC 法测定了不同炮制工艺加工的三七炮制品中人参皂苷 R_{g1}、R_{b1} 及三七皂苷 R₁ 3 种皂苷类成分的量, 并对不同炮制方法对三七皂苷类成分的影响进行了对比分析。实验结果显示, 经炮制后三七中主要 3 种皂苷类成分的量均有不同程度降低, 但炮制后人参皂苷 R_{g1}、R_{b1} 相对质量分数增加。其中高温高压蒸制 (105 °C 蒸制 1.5 h 及 110 °C 蒸 2 h) 或常压蒸制时间 (蒸制 8.5 h) 越长, 主要皂苷类成分的量降低越多。但用油炸或黑豆汁蒸制的三七皂苷类成分的量降低相对较少。覃洁萍等^[15]还建立了蒸制三七炮制品的 HPLC 指纹图谱, 用于炮制品的质量控制。应用 HPLC 指纹图谱结合主要皂苷类成分定量测定可以更好地控制蒸制三七的质量。万晓青等^[16]采用 RP-HPLC 同时测定三七中三七皂苷 R₁ 和人参皂苷 R_{g1}、R_{b1}、R_e 的量, 并比较不同炮制品中这 4 种成分量的异同。结果蒸三七中三七皂苷 R₁ 的平均量为 0.806%, 人参皂苷 R_{g1} 为 3.18%, 人参皂苷 R_e 为 1.00%, 人参皂苷 R_{b1} 为 0.998%, 均高于生三七和油炸三七中的量; 其中, 生三七中上述成分的量分别为 0.747%、3.24%、0.961%、0.977%, 油炸三七中分别为 0.765%、2.84%、0.860%、0.847%。因此, 三七不同炮制品中三七皂苷 R₁ 和人参皂苷 R_{g1}、R_{b1}、R_e 的量存在差异, 炮制对三七皂苷类成分的量有影响。Wang 等^[17]采用 HPLC 法分析三七蒸制过程中皂苷成分量的变化, 蒸制过程中人参皂苷 R_{g1}、R_{b1}、R_d、R_e 和三七皂苷 R₁ 5 种主要皂苷类成分的量逐渐减少, 新的皂苷成分生成。其中鉴定了 8 个新转化的成分: 人参皂苷 20S-Rh₁、20R-Rh₁、Rk₃、Rh₄、20S-Rg₃、20R-Rg₃、Rk₁ 和 Rg₅。还进行了不同炮制方法 (包括蒸制和熏制) 对三七皂苷成分动态转化的研究。结果显示, 湿度和温度在炮制过程是直接影响因素, 含水量是必要条件, 高温有助于皂苷的转化。

由于文献中使用的分离分析技术手段比较滞后, 只能进行简单的皂苷成分量的变化分析, 未能更深入全面地对熟三七进行物质基础研究, 揭示更

深层次的物质基础变化。即使采用了指纹图谱方法,也只能标示出熟三七的13个共有峰,进行整体模糊的比较,因此,得到的信息依然不足以阐述三七炮制的物质基础变化情况。

1.2 功效方面的研究进展

虽然在生三七的功效、药理活性方面的研究较多,但在生、熟三七功效变化方面,研究报道较少。黎光南等^[8]进行了熟三七皂苷对家兔失血性贫血治疗作用的初步观察,以及熟三七皂苷的急性毒性实验及对红细胞的影响。结果表明,熟三七皂苷具有用量小、疗效明显、安全等特点,临床用于营养不良贫血症,取得满意疗效。陈国珍等^[18]研究了生、熟三七对血脂的影响,发现熟三七能促使高脂饲料喂养的大鼠血清胆固醇、三酰甘油及 β -脂蛋白水平升高;而生三七在一定程度上可减轻其血清胆固醇升高幅度,但降低程度有限。刘环香等^[19]对生三七及热处理后的三七制品进行了止血、抗炎、扶正固本等药理实验,结果表明,经110℃、1h热处理后的三七,其止血、抗炎作用明显降低,而扶正固本作用增强,说明熟三七补益作用较生三七强。张宝恒等^[20]研究了生、熟三七总皂苷对蛋白质合成的影响。当给予小鼠ig或sc适当剂量生、熟三七时,都能使³H-亮氨酸参与肝、肾和血清蛋白质合成的放射性强度明显增强,但超过适当剂量时,则无作用或呈现放射性强度降低。近年来,崔秀明等^[21]用动静脉旁路血栓实验、角叉菜胶致小鼠尾部血栓实验、血小板聚集实验,以及测定凝血酶原时间、活化部分凝血酶时间研究生、熟三七抗血栓、抗血小板、抗凝血作用,对3种三七制剂的药效学进行比较研究,为不同制剂的临床应用提供依据。结果显示3种饮片制剂均具有明显的抗血栓、抗凝血和抗血小板聚集作用,其中颗粒剂和超细粉制剂的中剂量组显示出很强的抗血栓作用,表明三七颗粒剂和超细粉两种制剂具有较高的生物活性。万晓青等^[22]采用ig小鼠三七及其不同炮制品的水、醇提取物,观察试药对小鼠抓力、悬尾时间、力竭游泳时间、记忆能力及耐缺氧时间的影响,来考察三七及其不同炮制品的补益作用。结果显示生三七及其不同炮制品水、醇提取物均能显著增加小鼠的抓力,延长悬尾活动时间及耐缺氧时间,缩短小鼠水迷宫游泳持续时间;蒸三七水提物及油炒制三七水、醇提取物能显著缩短第4象限游泳时间,表明三七及其不同炮制品均具有增强小鼠体

力、改善记忆能力及提高耐缺氧能力的作用;生品与炮制品在作用上存在一定的差异,在益智方面,油炒制三七的作用最明显。

以上这些研究在止血、抗炎、扶正固本、蛋白质合成、调血脂等方面比较了生、熟三七功效的异同。由于当时的研究条件有限,只是采用了较为简单的动物模型对生、熟三七药理作用进行了研究,未能进行补血作用以及导致功效变化的作用机制研究。

2 三七炮制机制的国外研究现状

由于炮制是中药特有的一项制药技术,国外学者对中药炮制的研究并不是很多,但近年来也有一些报道,如芝加哥大学中草药研究中心 Sun 等^[23]发现三七蒸制后皂苷类成分有所变化。研究测定了不同蒸制时间、温度的三七皂苷成分和抗肿瘤活性。三七蒸制过程中,三七皂苷 R_1 和人参皂苷 R_{g1} 、 R_{b1} 、 R_d 、 R_c 、 R_2 、 R_{b3} 和 R_e 量降低,但人参皂苷 R_{h1} 、 R_{g2} 、 $20R-R_{g2}$ 、 R_{g3} 和 R_{h2} 量增加。蒸制显著影响人参皂苷 R_{g3} 的转化,同样蒸制2h,温度为120℃时人参皂苷 R_{g3} (抗肿瘤化合物)的量是温度为100℃时的5.23倍;温度在120℃下,蒸制4h人参皂苷 R_{g3} 的量是蒸制1h的3.22倍。蒸制三七提取物有显著抑制人结肠直肠癌细胞SW-480增殖的活性,在120℃蒸制1、2、4和6h的 IC_{50} 分别为259.2、131.4、123.7和127.1 $\mu\text{g/mL}$,而生三七提取物的抑制作用较低。经流式细胞检测分析,蒸制6h,质量浓度为150.0和200.0 $\mu\text{g/mL}$ 的三七提取物对SW-480细胞的诱导凋亡率为56.3%和64.4%。与人参皂苷 R_{g1} 、 R_{b1} 相比,人参皂苷 R_{g3} 具有显著抑制肿瘤细胞增殖作用。另外Sun等^[24]还系统比较了三七、亚洲人参和美洲人参的晾干、蒸制品的人参皂苷成分及其抗肿瘤活性。通过HPLC法同时定性了19种主要的人参皂苷,分别采用MTT法和流式细胞术测定其对人结肠直肠癌细胞增殖抑制和细胞凋亡的影响。结果显示晾干三七含有最丰富的人参皂苷。3种蒸制品中,蒸三七显示了最好的抗癌活性。由于三七成本低,且蒸制三七生物活性高,因此蒸制三七有望成为一种化学预防癌症的植物类产品。该研究小组更侧重于炮制后三七中的抗癌成分的筛选和寻找,虽对炮制过程中的化学成分的变化做了部分研究,但对炮制后三七的补血功效并未做相应研究。

3 三七炮制机制研究现状分析

三七炮制前后的机制研究,无论是物质基础变

化研究还是功效变化研究都显得较为薄弱。缺乏建立在新型分离分析系统基础上的物质基础变化的深入挖掘,未能进行功效方面的深层次的作用机制研究,以及对体内通过肠道吸收转运系统可被吸收的物质基础的进一步研究。

随着中药的影响力在国际上与日俱增,三七等贵重中药(包括炮制品)在新加坡等东南亚市场很受欢迎,应用较为广泛,其销售额逐年增长。目前新加坡市场上有多种剂型生、熟三七制品在销售。但对于国外使用者来说并不了解中医在遣药组方时讲究“药之生熟,生熟效异,各有其功,用法不同”。因此很可能会因无法辨识生、熟三七而错用,导致不良后果。而阐明三七炮制机制,有助于制定生、熟三七的质量标准和使用规范,保障使用者的安全,有利于中药的现代化、国际化。

因此,从发展趋势来看,不论是国内学界对经典炮制理论的现代科学阐述的需要,还是从中药走出去、国际化的角度出发,三七“生消熟补”的炮制机制研究都是迫在眉睫。

4 研究思路

4.1 研究假说

经过蒸制后的熟三七与生三七比较,功用发生了很大的变化。“生消熟补”是古人对三七的朴素认识,但尚不能用现代科学技术进行解释。至今尚无人能够回答“导致三七蒸制后功用变化的物质基础究竟是什么?发生了怎样的变化?”这一核心问题。

围绕此问题,国内外学者已经陆续开展一些研究工作,取得了一定成果,但仅局限于三七蒸制前后化学成分量的变化或药理效应的改变。蒸制前后三七的皂苷类成分量降低,即只是量变,无质变。故三七蒸制后功用发生改变的根本原因,本课题组认为是蒸制引起其物质基础的量变结果导致了质变。包含3层含义:第一,蒸制过程中次生代谢产物特征谱不断发生变化,生三七中具有活性的次生代谢产物不断降低,一些具有熟三七特征但尚不足以体现出其生物活性的标志峰(marker峰)不断生成、积累;第二,蒸制后发生了质变,产生了新的并可能发挥新功用的物质基础(biomarker);第三,体内过程中,能够透过肠吸收转运屏障被吸收进入体内的活性成分可能是发挥新功用的真正物质基础。本课题组查阅有关数据库,目前对这一领域尚没有开展有效的研究。

鉴于此,本课题组以三七蒸制前后功用的变化

为切入点,从物质基础变化的角度,从细胞水平、体内整体评价入手,运用UPLC-QTOF-MS高分辨次生代谢产物特征谱,以及PCA、PLS-DA多元统计分析和RT-PCR、UPLC/离子阱/MS⁽ⁿ⁾联用等技术手段,研究三七蒸制过程中标志峰的动态变化规律、药理作用变化相关的活性成分(biomarker)及其作用机制,以及在体内通过肠吸收转运屏障被吸收而发生生物效应的活性成分的特性,构建多层次物质基础研究技术平台,揭示三七蒸制的物质基础变化与功用改变的相关性。运用现代科学技术手段阐明“生消熟补”的朴素认识,探讨其传统炮制理论的科学内涵。

4.2 已进行前期的研究

从2003年开始,本课题组就开展了关于生、熟三七的前期研究,至今已取得一些进展。

在物质基础变化研究方面,初步比较了生三七和蒸三七的HPLC-DAD色谱图^[25-26],发现蒸三七图谱中8个皂苷类成分(20S-人参皂苷Rh₁, 20R-人参皂苷Rh₁, 20S-人参皂苷Rg₃, 20R-人参皂苷Rg₃, 人参皂苷Rk₃、Rh₄、Rk₁、Rg₅)显著增加,其中人参皂苷Rk₃是首次在三七中被检测到。建立了同时检测三七和蒸三七中三七皂苷R₁, 人参皂苷Rg₁、Re、Rb₁、Rc、Rd、Rk₃、Rh₄、Rk₁、Rg₅, 20S-人参皂苷Rh₁, 20R-人参皂苷Rh₁, 20S-人参皂苷Rg₃, 20R-人参皂苷Rg₃ 14个皂苷类化合物的色谱条件^[26]。通过化学分离纯化手段,从蒸三七中得到了部分对照品。通过建立UPLC-QTOF-MS高分辨次生代谢产物特征谱平台及一系列数据挖掘得到更多的物质基础信息^[27],分离分析出多个被指定为标志峰的皂苷类成分。还采用HPLC-DAD、UPLC-QTOF-MS等技术对熟三七不同蒸制时间的物质基础动态变化进行了研究,发现蒸制时间越长,生三七与熟三七的差异越大,其中止血成分田七氨酸量随蒸制时间延长而降低^[28];部分皂苷的量减少,如三七皂苷R₁、人参皂苷Rg₁。但一部分皂苷的量增加^[25],如人参皂苷Rc,甚至产生了新的皂苷如人参皂苷20S-Rg₃、Rh₂、Rk₃等^[29]。

在功用变化研究方面,进行了熟三七散瘀止血、补血的初步研究以及血液系统的比较研究^[30]。如生三七和蒸三七的小鼠、大鼠体内外的抗血小板聚集、抗凝血比较实验。结果发现与生三七相比,熟三七具有更强的抗血小板聚集、抗凝血作用,且蒸制时间越长,效果越明显。另外,还进行了生三七和熟

三七促进各类血细胞分裂生长和增殖的预实验,初步发现熟三七具有显著的造血功能。另外,与药理作用变化相关的活性成分的研究发现熟三七中的活性成分人参皂苷 Rh₂、Rh₃能够诱导 HL-60 细胞分化成粒性白细胞,其机制是在 HL-60 细胞的分化过程中,通过人参皂苷 Rh₂ 调节亚蛋白激酶 C 水平实现的^[31]。人参皂苷 Rg₃对环磷酰胺诱导的小鼠 DNA 损伤、骨髓细胞和外周淋巴细胞凋亡均具有保护作用^[32]。

4.3 拟采用的技术手段

4.3.1 UPLC-QTOF-MS 高分辨次生代谢产物特征谱 是利用超高效液相(UPLC)分离分析与四级杆飞行时间质谱(QTOF-MS)联用,获得的以图、表、数据的形式表达的信息谱。可看成一定特性变量表达下的多成分响应值的函数曲线。利用高分辨次生代谢产物特征谱获取中药(方药)成分的整体多成分信息,通过一系列数据挖掘,给出中药多成分的众多信息。这与中药(方药)多成分体系所体现多靶点综合效应的思路是一致的。运用 UPLC-QTOF-MS 技术,对三七蒸制过程实现整个峰群的全面了解和掌握,将有利于客观、真实地反映中药成分与效应关系。

4.3.2 主成分分析(PCA) 又称主分量分析,用于标志峰的寻找、归属研究。将多个变量通过线性变换以选出较少个数重要变量的一种多元统计分析方法。在实际谱图中,为了全面分析问题,往往提出很多与此有关的色谱峰,因为每个色谱峰都在不同程度上反映这个谱图的某些信息。

4.3.3 偏最小二乘判别法(PLS-DA)多元统计分析 用于研究活性成分与功用变化相关性,在进行 PLS 回归之前,根据成分色谱峰与药理作用的某种关系对各个色谱峰的峰面积进行数据预处理。通过 PLS 回归分析,得到各个色谱峰回归系数,计算估计的效应指标值与测定的效应指标值的相关系数,检验是否为显著相关($P < 0.01$, 双侧检验)。根据交叉验证结果,得到模型的预测能力最好的 PLS 的成分数。图谱中色谱峰与效应指标呈正或负相关,正相关即色谱峰强度增大,效应指标值可能降低。在这些色谱峰中,PLS 回归系数的绝对值越大,说明该色谱峰对药理作用的贡献可能越大。

4.3.4 体内外的2个经典肠吸收模型 Caco-2 细胞模型和大鼠在体肠灌流模型作为研究中药炮制前后化学成分变化与功效变化之间关系的肠吸收转运系统已成功建立。

4.3.5 UPLC/ION-Trap/MS⁽ⁿ⁾联用 用于体内吸收转运方面的研究,将 UPLC 分离分析技术、多级质谱与离子阱联用,不仅能够快速定量分析体内外微量甚至痕量有效成分和代谢产物,而且能对目标活性成分和代谢产物进行 n 级离子破碎,结合数据库和谱图数据解析可进行准确的定性,有利于发现真正发挥效应的物质基础。

5 结语

课题组将在总结前人对三七炮制研究的基础上,根据之前的研究基础和新关键技术的应用,开展三七炮制的深入研究。相信沿着本课题的研究思路将有助于明确三七炮制的目的,客观地评价和改进其炮制工艺、制定合理的质量标准,为临床辨证论治、遣药组方,取得较好的疗效奠定坚实的药理学基础。同时将为中药炮制机制的研究提供一种新思路,推动中药炮制理论的研究向深层次发展。

参考文献

- [1] 武孔云,陈宝儿,赵伯涛. 中药材种养关键技术丛书 [M]. 南京:江苏科学技术出版社,2001.
- [2] 徐冬英. 三七名称及其有文字记载时间的考证 [J]. 广西中医学院学报,2000,17(3): 911.
- [3] Dong T X, Cui X M, Song Z H, *et al.* Chemical assessment of roots of *Panax notoginseng* in China regional and seasonal variations in its active constituents [J]. *J Agric Food Chem*, 2003, 51: 4617-4623.
- [4] 孙小玲. 三七的研究进展 [J]. 云南中医中药杂志, 2005, 26(6): 44-46.
- [5] 徐冬英. 三七补益功效考 [J]. 中药材, 2002, 25(12): 906-908.
- [6] 田华咏,瞿显友,熊鹏辉. 中国民族药炮制集成 [M]. 北京:中医古籍出版社,2000.
- [7] 徐冬英. 三七药用考 [J]. 中药材, 2002, 25(7): 510-513.
- [8] 黎光南,周志华,章观德. 熟三七粉补血成分的研究 [J]. 中成药研究, 1982 (12): 31-33.
- [9] 杨崇仁,崔占和,伍明珠,等. 生三七和熟三七皂苷成分的分离和鉴定 [J]. 中药通报, 1985, 10(9): 33-34.
- [10] 张 穗. 熟三七炮制方法的研究 [J]. 中成药, 1989, 11(11): 20.
- [11] 唐第光. 三七炮制方法研究—油炸法 [J]. 中成药, 1991, 13(7): 18-19.
- [12] 毛春芹,陆兔林,叶定江. HPLC 法测定三七不同饮片中人参皂苷 Rg₁ 含量 [J]. 中成药, 2002, 24(12): 942-943.
- [13] 柯金虎,孙玉琴,陈中坚,等. 蒸制法炮制熟三七粉对皂苷含量的影响 [J]. 时珍国医国药, 2003, 14(8):

- 475-476.
- [14] 覃洁萍, 张广征, 卫锡锦, 等. 三七不同炮制品中皂苷类成分的测定 [J]. 中草药, 2006, 37(8): 1175-1177.
- [15] 覃洁萍, 张广征, 卫锡锦, 等. HPLC 指纹图谱及主成分含量测定用于蒸制熟三七炮制品的质量控制 [J]. 中成药, 2006, 28(10): 1446-1449.
- [16] 万晓青, 夏伯侯, 楼招欢, 等. 三七不同炮制品中皂苷类成分的含量比较 [J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(4): 841-843.
- [17] Wang D, Liao P Y, Zhu H T, *et al.* The processing of *Panax notoginseng* and the transformation of its saponin components [J]. *Food Chem*, 2012, 132: 1808-1813.
- [18] 陈国珍, 李运珊, 陈隆顺, 等. 生、熟三七对血脂影响的实验研究 [J]. 中西医结合杂志, 1984, 4(9): 540-543.
- [19] 刘环香, 张洪, 吴东方, 等. 热处理对三七药理作用的影响 [J]. 中药材, 1995, 18(3): 144.
- [20] 张宝恒, 王彤, 赵达远, 等. 生熟三七总皂苷对蛋白质合成的影响 [J]. 北京医科大学学报, 1989, 21(1): 22-24.
- [21] 崔秀明, 高明菊, 王强, 等. 不同剂型三七饮片的“活血”作用比较 [J]. 中药材, 2007, 30(12): 1571-1573.
- [22] 万晓青, 彭芸崧, 楼招欢, 等. 三七及其不同炮制品对小鼠行为学指标的影响 [J]. 中草药, 2011, 42(6): 1180-1182.
- [23] Sun S, Wang C Z, Tong R, *et al.* Effects of steaming the root of *Panax notoginseng* on chemical composition and anticancer activities [J]. *Food Chem*, 2010, 118: 307-314.
- [24] Sun S, Qi L W, Du G J, *et al.* Red notoginseng: Higher ginsenoside content and stronger anticancer potential than Asian and American ginseng [J]. *Food Chem*, 2011, 125: 1299-1305.
- [25] Lau A J, Woo S O, Koh H L. Analysis of saponins in raw and steamed *Panax notoginseng* using high-performance liquid chromatography with diode array detection [J]. *J Chromatogr A*, 2003, 1011: 77-87.
- [26] Lau A J, Seo B H, Woo S O, *et al.* High-performance liquid chromatographic method with quantitative comparisons of whole chromatograms of raw and steamed *Panax notoginseng* [J]. *J Chromatogr A*, 2004, 1057: 141-149.
- [27] Chan E C Y, Yap S L, Lau A J, *et al.* Ultra-performance liquid chromatography/time-of-flight mass spectrometry based metabolomics of raw and steamed *Panax notoginseng* [J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2007, 21: 519-528.
- [28] Koh H L, Lau A J, Chan E C Y. Hydrophilic interaction liquid chromatography with tandem mass spectrometry for the determination of underivatized dencichine (β -N-oxalyl-L- α , β -diaminopropionic acid) in *Panax* medicinal plant species [J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2005, 19: 1237-1244.
- [29] Toh D F, New L S, Koh H L, *et al.* Ultra-high performance liquid chromatography/time-of-flight mass spectrometry (UHPLC/TOFMS) for time-dependent profiling of raw and steamed *Panax notoginseng* [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2010, 52: 43-50.
- [30] Lau A J, Toh D F, Chua T K, *et al.* Antiplatelet and anticoagulant effects of *Panax notoginseng*: Comparison of raw and steamed *Panax notoginseng* with *Panax ginseng* and *Panax quinquefolium* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2009, 125: 380-386.
- [31] Kim Y S, Kim D S, Kim S. Ginsenoside Rh₂ and Rh₃ induce differentiation of HL-60 cells into granulocytes: modulation of protein kinase C isoforms during differentiation by ginsenoside Rh₂ [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 1998, 30: 327-338.
- [32] Zhang Q H, Wu C F, Duan L, *et al.* Protective effects of ginsenoside Rg₃ against cyclophosphamide-induced DNA damage and cell apoptosis in mice [J]. *Arch Toxicol*, 2008, 82: 117-123.