

瓜蒌化学成分和药理作用研究进展及质量标志物预测分析

和焕香, 郭庆梅

山东中医药大学药学院, 山东 济南 250355

摘要: 瓜蒌 *Trichosanthis Fructus* 是我国传统常用中药材, 分布范围广, 资源丰富。随着对瓜蒌各方面研究逐渐深入, 其有效成分及应用研究受到广泛的关注, 具有较大的应用前景。在对其化学成分及主要的药理作用进行总结的基础上, 根据质量标志物定义, 从化学成分的生源途径和成分特异性及其与中药有效性、成分可测性的相关性等几方面对瓜蒌质量标志物进行预测分析, 为瓜蒌质量评价研究提供科学依据。

关键词: 瓜蒌; 三萜类; 黄酮类; 质量标准; 质量标志物

中图分类号: R284; R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2019)19-4808-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.19.032

Research progress on chemical composition and pharmacological effects of *Trichosanthis Fructus* and predictive analysis on quality marker

HE Huan-xiang, GUO Qing-mei

College of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

Abstract: *Trichosanthis Fructus* is a traditional Chinese herbal medicine, which has wide distribution and rich medicine source. With the in-depth study of *Trichosanthis Fructus*, its effective ingredients and application research has attracted much attention, and has great application prospects. Based on a summary of its chemical composition and main pharmacological effects, according to the definition of quality marker (Q-marker), the quality marker components of *Trichosanthis Fructus* were predicted from the aspects of the biosynthetic approach and component specificity of chemical components and their correlation with the effectiveness of Chinese medicines and the measurability of components, which provides a scientific basis for quality evaluation of *Trichosanthis Fructus*.

Key words: *Trichosanthis Fructus*; triterpenes; flavonoids; quality standard; quality marker

瓜蒌为葫芦科植物栝楼 *Trichosanthes kirilowii* Maxim 或双边栝楼 *T. rosthornii* Harm 的干燥成熟果实, 具有清热涤痰、宽胸散结、润燥滑肠等功效。常用于治疗肺热咳嗽、痰浊黄稠、胸痹心痛、结胸痞满、乳痈、肺痈、肠痈、大便秘结等; 其种子和果皮分别作为瓜蒌子和瓜蒌皮入药^[1]。瓜蒌始载于《神农本草经》, 是我国传统常用中药材, 《本草纲目》中记载瓜蒌“润肺燥、降火、治咳嗽、涤痰结、止消渴、利大便、消痈肿疮毒”; 瓜蒌子炒用“补虚劳口干、润心肺、治吐血、肠风泻血、赤白痢、手面皴”。随着对瓜蒌化学成分、药理作用等方面的深入研究, 其临床疗效和活性成分研究受到重视。本文对瓜蒌的化学成分及主要的药理作用进行综述, 在

此基础上, 根据质量标志物定义, 分析化学成分的生源途径和成分特异性及其与中药有效性、成分可测性等之间的相关性, 对瓜蒌质量标志物进行预测分析, 为瓜蒌质量评价研究提供科学依据。

1 化学成分

瓜蒌的化学成分主要有三萜类、黄酮类、植物甾醇类、脂肪酸类以及氨基酸和蛋白质类、生物碱、多糖等。

1.1 三萜类

三萜类化合物是葫芦科植物的特征性成分及主要活性成分之一。瓜蒌中的三萜类成分主要有 2 大类(表 1、图 1), 即五环三萜(1~15)和四环三萜(16~24), 其中五环三萜多以齐墩果烷型为主, 四

收稿日期: 2019-06-11

基金项目: 山东省重点研发计划项目(2018GSF119004); 经方常用道地药材培育及质量控制精准化关键技术研究(2016CYJS08A01-2)

作者简介: 和焕香(1995—), 女, 山东泰安人, 硕士研究生, 研究方向为中药学。Tel: 17686622104 E-mail: 17686622104@163.com

*通信作者 郭庆梅, 博士生导师, 教授。E-mail: qmguo@sina.com

表1 瓜蒌中三萜类化合物

Table 1 Triterpenes in *Trichosanthis Fructus*

编号	化合物	取代基	来源
1	栝楼仁二醇 (karounidiol)	$R_1 = OH, R_2 = H$	栝楼种子 ^[2] 、果实 ^[3] 及双边栝楼种子 ^[4]
2	栝楼仁二醇 3-O-苯甲酸酯 (karounidiol-3-O-benzoate)	$R_1 = OOCPh, R_2 = H$	栝楼种子 ^[5]
3	3-表栝楼仁二醇 (3-epikarounidiol)	$R_1 = H, R_2 = OH$	栝楼种子 ^[6]
4	5-脱氢栝楼仁二醇 (5-dehydrokarounidiol)	—	栝楼种子 ^[2]
5	异栝楼仁二醇 (isokarounidiol)	—	栝楼种子 ^[2]
6	7-氧代二氢栝楼仁二醇 (7-oxodihydrokarounidiol)	$R_1 = OH, R_2 = H, R_3 = CH_2OH$	栝楼种子 ^[2,7] 及双边栝楼种子 ^[4]
7	(3 α)-3,29-dihydroxy-7-oxomultiflor-8-ene-3,29-diyldibenzoate	$R_1 = R_3 = OOCPh, R_2 = H$	栝楼种子 ^[8] 、果实 ^[9]
8	7-氧代异多花烯醇 (7-oxoisomulti-florenol)	$R_1 = H, R_2 = OH, R_3 = CH_3$	栝楼种子 ^[6]
9	7-氧代-8- β -D-C-异齐墩果-9(11)-烯-3,29-二醇 (7-oxo-8- β -D-C-friedo-olean-9(11)-ene-3,29-diol)	$R_1 = OH, R_2 = CH_2OH$	栝楼种子 ^[6]
10	布莱翁隆醇 (bryonolol)	$R_1 = R_4 = R_5 = H, R_2 = OH, R_3 = CH_2OH$	栝楼种子 ^[6]
11	3-表布莱翁隆醇 (3-epi-bryonolol)	$R_1 = OH, R_2 = R_4 = R_5 = H, R_3 = CH_2OH$	栝楼种子 ^[6]
12	3,29-二苯甲酰基栝楼仁三醇 (3,29-dibenzoyle karounitriol)	$R_1 = R_3 = OOCPh, R_2 = R_4 = H, R_5 = OH$	栝楼种子 ^[1,8,10] 、果皮 ^[10] 及双边栝楼种子 ^[1]
13	6-羟基二氢栝楼仁三醇 (6-hydroxydihydro karounidiol)	$R_1 = R_4 = OH, R_2 = R_5 = H, R_3 = CH_2OH$	栝楼种子 ^[11]
14	泻根酸 (bryonolic acid)	$R_1 = R_4 = R_5 = H, R_2 = OH, R_3 = COOH$	栝楼种子 ^[12]
15	isomultiflorenol	$R_1 = R_4 = R_5 = H, R_2 = OH, R_3 = CH_3$	栝楼种子 ^[12]
16	环栝楼二醇 (cyclokirilodiol)	—	栝楼种子 ^[13]
17	异环栝楼二醇 (isocyclokirilodiol)	—	栝楼种子 ^[13]
18	10 α -葫芦二烯醇 (10-cucurbitadienol)	—	栝楼种子 ^[14-15] 及双边栝楼种子 ^[4]
19	7-氧代-10 α -葫芦二烯醇 (7-oxo-10-cucurbitadienol)	—	栝楼种子 ^[14]
20	葫芦素 B (cucurbitacin B)	—	栝楼种子 ^[16] 、果实 ^[16-18]
21	葫芦素 E (cucurbitacin E)	—	栝楼果实 ^[17]
22	葫芦素 D (cucurbitacin D)	$R = H$	栝楼果实 ^[9]
23	arvenin III	$R = Glu$	栝楼果实 ^[9]
24	23,24-dihydrocucurbitacin D	—	栝楼果实 ^[9]

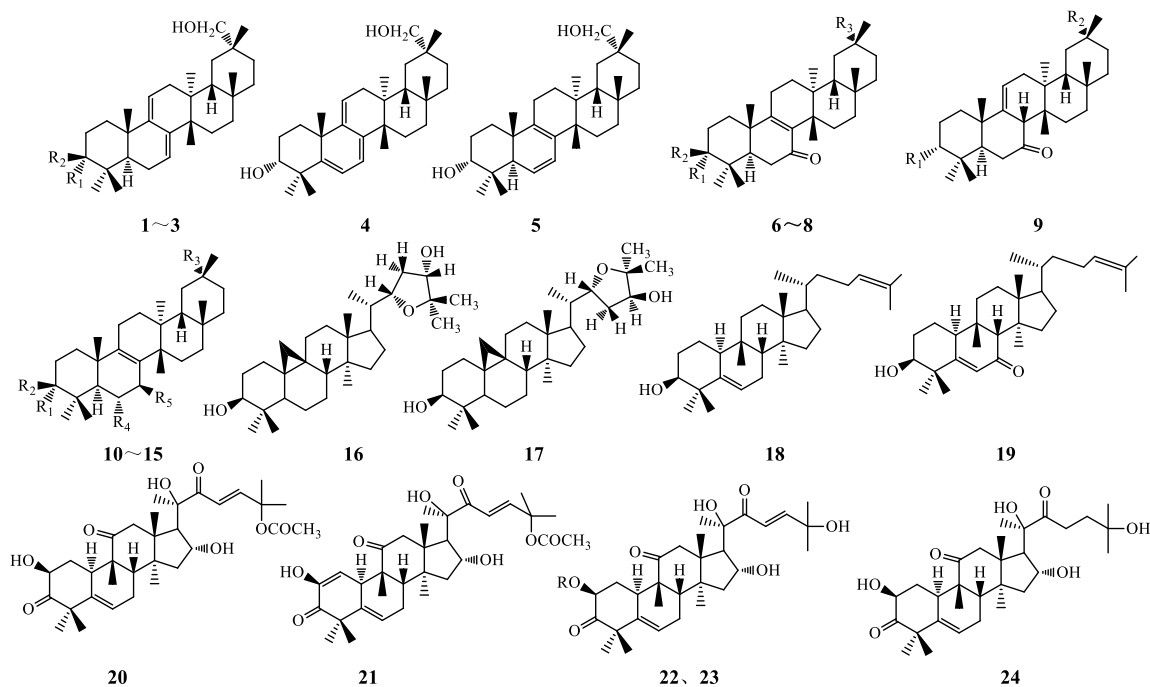


图1 瓜蒌中三萜类化合物的结构

Fig. 1 Structural skeletons of triterpenes in *Trichosanthis Fructus*

环三萜以葫芦烷型为主。

1.2 黄酮及其苷类

黄酮类化合物主要是指基本母核为 2-苯基色原酮的一系列化合物。瓜蒌中的黄酮类化合物主要是黄酮类(25~37)和黄酮醇类(38~46),以及 1 个橙酮类(47)。瓜蒌中黄酮及其苷类化合物名称见表 2,

结构骨架见图 2。

1.3 植物甾醇

植物甾醇是甾体母核 C₁₇ 位的侧链为 8~10 个碳原子链状侧链的甾体衍生物。瓜蒌子中含有多种植物甾醇(48~58)。瓜蒌中植物甾醇类化合物名称见表 3, 结构骨架见图 3。

表 2 瓜蒌中黄酮及其苷类化合物

Table 2 Flavonoids and their glycosides in *Trichosanthis Fructus*

编号	化合物	取代基	来源
25	芹菜素 (apigenin)	R ₁ = R ₂ = R ₃ = R ₅ = R ₆ = H, R ₄ = OH	栝楼果皮 ^[19] 、果实 ^[9]
26	木犀草素 (luteolin)	R ₁ = R ₂ = R ₅ = R ₆ = H, R ₃ = R ₄ = OH	栝楼果皮 ^[19] 、果实 ^[9]
27	香叶木素 (diosmetin)	R ₁ = R ₂ = R ₃ = R ₅ = R ₆ = H, R ₄ = OCH ₃	栝楼果皮 ^[19]
28	木犀草素-7-O-β-葡萄糖苷 (luteolin-7-O-β-D-glucoside)	R ₁ = Glc, R ₂ = R ₅ = R ₆ = H, R ₃ = R ₄ = OH	栝楼果皮 ^[20] 、果实 ^[9]
29	木犀草素-3'-O-β-葡萄糖苷 (luteolin-3'-O-β-D-glucoside)	R ₁ = R ₂ = R ₅ = R ₆ = H, R ₃ = OGlc, R ₄ = OH	栝楼果实 ^[21]
30	木犀草素-4'-O-β-葡萄糖苷 (luteolin-4'-O-β-D-glucoside)	R ₁ = R ₂ = R ₅ = R ₆ = H, R ₃ = OH, R ₄ = OGlc	栝楼果实 ^[21]
31	芹菜素-7-O-β-D-葡萄糖苷 (apigenin-7-O-β-D-glucoside)	R ₁ = Glc, R ₂ = R ₃ = R ₅ = R ₆ = H, R ₄ = OH	栝楼果皮 ^[19] 、果实 ^[9]
32	芹菜素-6,8-二-C-β-葡萄糖苷 (apigenin-6,8-C-β-glucoside)	R ₁ = R ₃ = R ₅ = H, R ₂ = Glc, R ₄ = OH, R ₆ = Glc	栝楼果实 ^[21]
33	香叶木素-7-O-β-D-葡萄糖苷 (diosmetin-7-O-β-D-glucoside)	R ₁ = Glc, R ₂ = R ₅ = R ₆ = H, R ₃ = OH, R ₄ = OCH ₃	栝楼果皮 ^[19] 、果实 ^[22]
34	小麦黄素 (tricin)	R ₁ = R ₂ = R ₆ = H, R ₃ = R ₅ = OCH ₃ , R ₄ = OH	栝楼果实 ^[21]
35	柯伊利素-7-O-β-D-葡萄糖苷 (chrysoeriol-7-O-β-D-glucoside)	R ₁ = Glc, R ₂ = R ₃ = R ₆ = H, R ₄ = OH, R ₅ = OCH ₃	栝楼果皮 ^[20] 、果实 ^[9,23] 及双边栝楼果实 ^[24]
36	金圣草黄素 (chrysoeriol)	R ₁ = R ₂ = R ₃ = R ₆ = H, R ₄ = OH, R ₅ = OCH ₃	栝楼果实 ^[9,25] 及双边 栝楼果实 ^[24]
37	4'-羟基黄芩素 (4'-hydroxyscutellarin)	R ₁ = R ₃ = R ₅ = R ₆ = H, R ₂ = R ₄ = OH	栝楼果实 ^[9,25]
38	山柰酚-3,7-二-O-β-葡萄糖苷 (kaempferol-3,7-O-β-D-glucoside)	R ₁ = R ₂ = Glc, R ₃ = R ₅ = R ₆ = H, R ₄ = OH	栝楼果实 ^[21]
39	山柰酚-3-O-β-葡萄糖-7-O-α-鼠李糖苷 (kaempferol-3-O-β-D-glucoside-7-O-α-rhamnoside)	R ₁ = Rha, R ₂ = Glc, R ₃ = R ₅ = R ₆ = H, R ₄ = OH	栝楼果实 ^[21]
40	山柰酚-3-O-β-槐糖苷 (kaempferol-3-O-β-sophoroside)	R ₁ = R ₃ = R ₅ = R ₆ = H, R ₂ = Scp, R ₄ = OH	栝楼果实 ^[21]
41	山柰酚-3-O-β-芸香糖苷 (kaempferol-3-O-β-rutinoside)	R ₁ = R ₃ = R ₅ = R ₆ = H, R ₂ = Rut, R ₄ = OH	栝楼果实 ^[21]
42	槲皮素 (quercetin)	R ₁ = R ₂ = R ₅ = R ₆ = H, R ₃ = R ₄ = OH	栝楼果实 ^[9]
43	槲皮素-3-O-β-芸香糖苷 (芦丁) (quercetin-3-O-β-rutinoside)	R ₁ = R ₅ = R ₆ = H, R ₂ = Rut, R ₃ = R ₄ = OH	栝楼果皮 ^[19-20] 、果实 ^[9]
44	异槲皮苷 (quercetin-3-O-β-D-glucopyranoside)	R ₁ = R ₅ = R ₆ = H, R ₂ = Glc, R ₃ = R ₄ = OH	栝楼果皮 ^[20]
45	槲皮素-3-O-[α-L-鼠李糖-(1→2)-β-D-葡萄糖基]-5-O-β-D-葡萄糖苷 (quercetin-3-O-[α-L-rhamnose(1→2)-β-D-glucopyranosyl]-5-O-β-D-glucopyranoside)	R ₁ = R ₅ = H, R ₂ = Rut, R ₃ = R ₄ = OH, R ₆ = Glc	栝楼果皮 ^[19]
46	槲皮素-3-O-α-核糖苷 (quercetin-3-O-α-D-nucleoside)	R ₁ = R ₅ = R ₆ = H, R ₂ = Nuc, R ₃ = R ₄ = OH	栝楼果皮 ^[20] 、果实 ^[9]
47	4',6-dihydroxy-4-methoxyisoaurone	—	栝楼果实 ^[18]

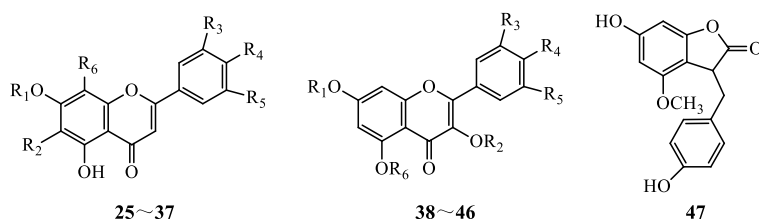


图 2 瓜蒌中黄酮类化合物结构骨架

Fig. 2 Structural skeletons of flavonoids and their glycosides in *Trichosanthis Fructus*

表 3 瓜蒌中植物甾醇类化合物

Table 3 Structural skeletons of phytosterin in *Trichosanthis Fructus*

编号	化合物	取代基	来源
48	7-豆甾烯醇 (7-stigmastenol)	R = OH	栝楼种子 ^[2,15] 、果实 ^[26] 及双边栝楼种子 ^[4] 、果皮 ^[27]
49	7-豆甾烯醇-3-O-β-D-葡萄糖苷 (7-stigmastenol-3-O-D-glucoside)	R = Glc	栝楼种子 ^[2] 、果实 ^[3,26] 及双边栝楼种子 ^[4] 、果皮 ^[27]
50	α-菠菜甾醇 (α-spinasterol)	R = OH	栝楼种子 ^[15] 、果皮 ^[19-20] 、果实 ^[3] 及双边栝楼种子 ^[4] 、果实 ^[24]
51	α-菠菜甾醇-3-O-β-D-葡萄糖苷 (α-spinasterol-3-O-D-glucoside)	R = Glc	栝楼果实 ^[3] 及双边栝楼果实 ^[24]
52	豆甾烷-3β,6α-二醇 (stigmastane-3β,6α-diol)	R ₁ = CH ₂ CH ₃ , R ₂ = H	栝楼种子 ^[28]
53	多孔甾烷-3β,6α-二醇 (poriferastane-3β,6α-diol)	R ₁ = H, R ₂ = CH ₂ CH ₃	栝楼种子 ^[28]
54	豆甾-5-烯-3β,4β-二醇 (stigmast-5-ene-3β,4β-diol)	R ₁ = CH ₂ CH ₃ , R ₂ = H, R ₃ = OH	栝楼种子 ^[28]
55	多孔甾-5-烯-3β,4β-二醇 (poriferast-5-ene-3β,4β-diol)	R ₁ = H, R ₂ = CH ₂ CH ₃ , R ₃ = OH	栝楼种子 ^[28]
56	β-谷甾醇 (β-sitosterol)	R ₁ = CH ₂ CH ₃ , R ₂ = R ₃ = H	栝楼种子 ^[2] 、果皮 ^[19-20]
57	多孔甾-5,25-二烯-3β,4β-二醇 (poriferasta-5,25-diene-3β,4β-diol)	—	栝楼种子 ^[28]
58	豆甾醇 (stigmasterol)	—	栝楼种子 ^[2] 、果皮 ^[19-20]

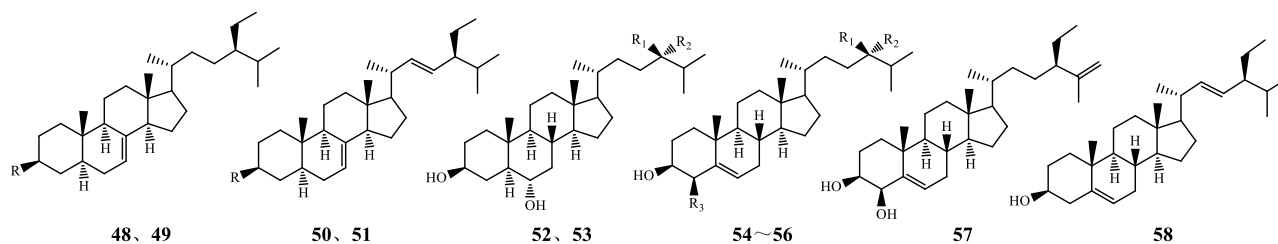


图 3 瓜蒌中植物甾醇类化合物的结构

Fig. 3 Structural skeletons of phytosterin in *Trichosanthis Fructus*

1.4 脂肪酸类

瓜蒌中含有丰富的脂肪酸类成分，尤其以瓜蒌子中的含量最为丰富。分为饱和脂肪酸（**59**~**72**）和不饱和脂肪酸（**73**~**90**）2 大类，其中又以亚油酸、油酸、亚麻酸、棕榈酸、硬脂酸等不饱和脂肪酸为主。瓜蒌中脂肪酸类化合物见表 4。

1.5 生物碱类及某些含氮化合物

有研究表明，瓜蒌皮中含有栝楼酯碱（trichosanatine, **91**）、腺腺嘌呤核苷（adenosine, **92**）、4-羟基烟酸（4-hydroxynicotinic acid, **93**）、*N*-苯基邻苯二甲酰亚胺（*N*-phenylphthalimide, **94**）、胞嘧啶（cyinsine, **95**）、尿嘧啶（uracil, **96**）、腺嘌呤（adenine, **97**）、鸟嘌呤（guanine, **98**）、黄嘌呤（2,6-dihydroxypurine, **99**）、次黄嘌呤（6-hydroxypurine, **100**）、鸟嘌呤核苷（guanosine, **101**）、6-异次黄嘌呤核苷（6-isoinosine, **102**）^[20-21,31,35-37]。瓜蒌中含有尿嘧啶（uracil, **96**）、胞苷（cytidine,

103）、烟酸（nicotinic acid, **104**）、4-吡啶甲醛（4-pyridinecarboxaldehyde, **105**）、soya- cerebroside I（**106**）、1-[5-(hydroxymethyl)furan-2-yl]-9H-pyrido[3,4-b]indole-3-carboxylic acid（**107**）、2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido(3,4-b)indole-1,3-dicarboxylic acid（**108**）、ethyl 3-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole-2-carboxylate（**109**）、4-[2-formyl-5-(hydroxymethyl)-1H-pyrrol-1-yl]butanoic acid（**110**）、5-ethoxymethyl-1-carboxylpropyl-1H-pyrrole-2-carbaldehyde（**111**）、(2,2'-bioxazolidine)-3,3'-diethanol（**112**）、1-deoxy-1-[2'-oxo-1'-pyrrolidinyl]-2-*n*-butyl-α-fructofuranoside（**113**）^[3,9,23-24,38]。瓜蒌中部分生物碱类及含氮化合物结构见图 4。

1.6 蛋白质及氨基酸类

瓜蒌中含有栝楼素（**114**）、S-trichokirin（**115**）、trichokirin-S1（**116**）、α-kirilowin（**117**）、β-kirilowin（**118**）、丝氨酸蛋白酶 A（**119**）、丝氨酸蛋白酶 B

表 4 瓜蒌中脂肪酸类化合物
Table 4 Fatty acid in *Trichosanthis Fructus*

编号	化合物	来源及文献
59	琥珀酸 (succinic acid)	栝楼果实 ^[3]
60	丁酸 (butyric acid)	栝楼果实 ^[9]
61	己酸 (hexanoic acid)	栝楼果实 ^[9]
62	辛酸 (octanoic acid)	栝楼种子 ^[29]
63	壬酸 (nonanoic acid)	栝楼种子 ^[29,30] 、果皮 ^[31] 及双边栝楼果皮 ^[31]
64	癸酸 (capric acid)	栝楼果皮 ^[31] 及双边栝楼果皮 ^[31]
65	月桂酸 (lauric acid)	栝楼种子 ^[29] 、果皮 ^[31] 及双边栝楼果皮 ^[31]
66	肉豆蔻酸 (myristic acid)	栝楼种子 ^[29,32] 、果皮 ^[31] 及双边栝楼果皮 ^[31]
67	十五烷酸 (pentadecanoic acid)	栝楼种子 ^[29,32] 、果皮 ^[31] 及双边栝楼果皮 ^[31]
68	十七烷酸 (heptadecanoic acid)	栝楼种子 ^[32]
69	棕榈酸 (palmitic acid)	双边栝楼种子 ^[29,32-33] 、果皮 ^[31] 及栝楼果皮 ^[19-20,31] 、果实 ^[26]
70	硬脂酸 (stearic acid)	栝楼种子 ^[29,32] 、果皮 ^[31] 及双边栝楼果皮 ^[31]
71	正三十四烷酸 (<i>n</i> -tetratriacontanoic acid)	栝楼果实 ^[3]
72	木蜡酸 (lignoceric acid)	双边栝楼果皮 ^[27]
73	蒙坦尼酸 (montanic acid)	双边栝楼果皮 ^[27]
74	富马酸 (fumaric acid)	栝楼果实 ^[3]
75	棕榈油酸 (palmitoleic acid)	栝楼种子 ^[29,32] 、果皮 ^[31] 及双边栝楼果皮 ^[31]
76	7(Z),10(Z),13(Z)-十六碳三烯酸 [7(Z),10(Z),13(Z)-hexadecatrienoic acid]	栝楼种子 ^[29]
77	8,11-十八碳二烯酸 (8,11-octadecadienoic acid)	栝楼种子 ^[29]
78	油酸 (oleic acid)	栝楼种子 ^[29,32]
79	亚油酸 (linoleic acid)	双边栝楼种子 ^[29,32] 、果皮 ^[31] 及栝楼果皮 ^[31]
80	α -亚麻酸 (alpha-linolenic acid)	栝楼种子 ^[33] 、果皮 ^[31] 及双边栝楼果皮 ^[31]
81	γ -亚麻酸 (gamma-linolenic acid)	栝楼种子 ^[32-33]
82	(<i>E</i>)-11-二十烯酸 (<i>cis</i> -11-eicosenoic acid)	栝楼种子 ^[29]
83	瓜蒌酸 (punicic acid)	栝楼种子 ^[29,33-34]
84	α -桐酸 (α -elaeostearic acid)	栝楼种子 ^[33]
85	梓树酸 (catalpic acid)	栝楼种子 ^[33]
86	天师酸 (tianshic acid)	栝楼果实 ^[9]
87	二十碳五烯酸 (eicosapentaenoic acid)	栝楼种子 ^[15]
88	7,10,13-二十碳三烯酸 (7,10,13-eicosatrienoic acid)	栝楼种子 ^[29]
89	6,9,12,15-二十二碳四烯酸 (6,9,12,15-docosatetraenoic acid)	栝楼种子 ^[29]
90	芥酸 (erucic acid)	栝楼种子 ^[32]

(120)、凝集素 (121) 等蛋白质^[28,39-43], 瓜蒌皮、瓜蒌瓢、瓜蒌子仁中含有苏氨酸 (122)、缬氨酸 (123)、亮氨酸 (124)、异亮氨酸 (125)、蛋氨酸 (126)、赖氨酸 (127)、苯丙氨酸 (128)、天冬氨酸 (129)、 γ -氨基丁酸 (130)、丝氨酸 (131)、谷氨酸 (132)、脯氨酸 (133)、甘氨酸 (134)、丙氨酸 (135)、半胱氨酸 (136)、酪氨酸 (137)、组氨酸 (138)、精氨酸 (139) 18 种氨基酸^[44-45]。

1.7 糖类

瓜蒌中分离出的糖类成分有甲基- β -D-吡喃果糖苷 (methyl- β -D-frucopyranoside, 140)、乙基- β -D-呋喃葡萄糖苷 (ethyl- β -D-glucofuranoside, 141)、乙基- β -D-吡喃果糖苷 (ethyl- β -D-frucopyranoside, 142)、正丁基- α -D-呋喃果糖苷 (*n*-butyl- α -D-fructofuranoside, 143)、正丁基- β -D-吡喃果糖苷 (*n*-butyl- β -D-frucopyranoside, 144)、正丁基- β -D-

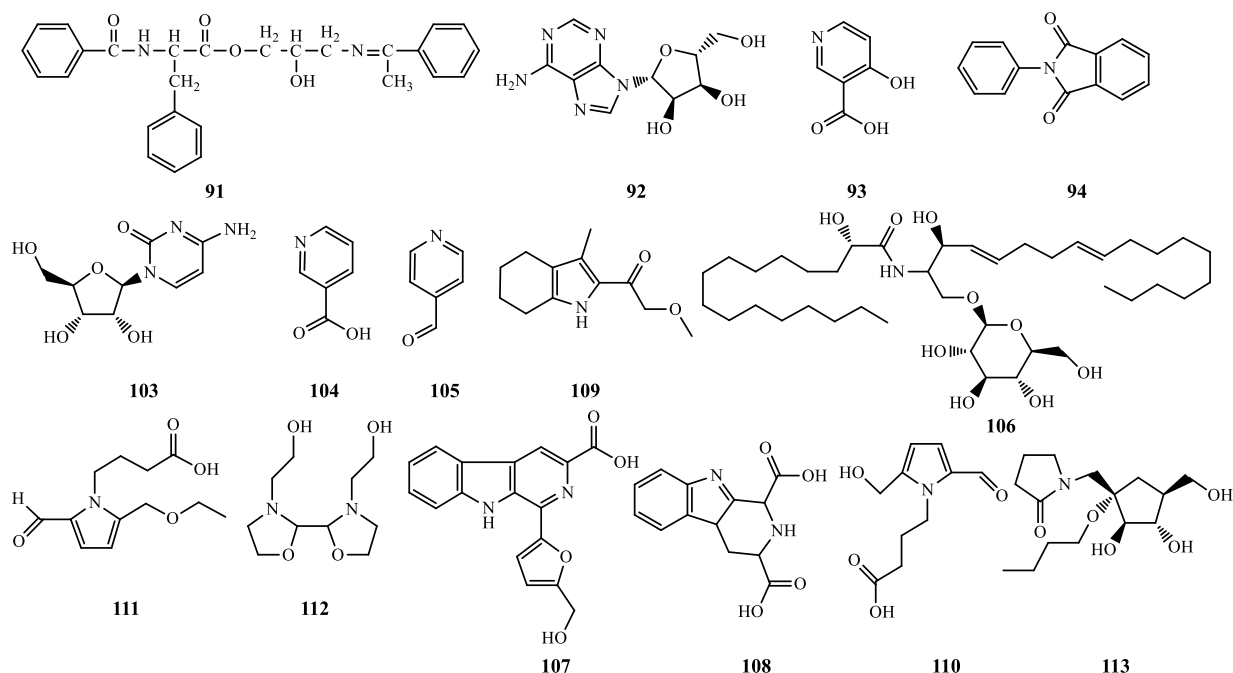


图4 瓜蒌中部分生物碱类及其他含氮化合物的结构

Fig. 4 Structural skeletons of some alkaloids and N-containing compounds in *Trichosanthis Fructus*

呋喃果糖苷 (*n*-butyl- β -D-fructofuranoside, **145**) 等糖苷^[46]和葡萄糖 (**146**)、半乳糖 (**147**)、半乳糖酸- γ -内酯 (**148**)^[3,26]。有研究表明,瓜蒌皮多糖与瓜蒌子多糖均含有大量的糖醛酸,由D-半乳糖醛酸、L-阿拉伯糖、L-鼠李糖、D-半乳糖、D-葡萄糖、D-葡萄糖醛酸、D-甘露糖和D-木糖等单糖组成^[47-48],但含量与比例存在差异。

1.8 其他

此外,瓜蒌中还含有4-羟基-2-甲氧基苯甲酸 (4-hydroxy-2-methoxybenzoic acid, **149**)、异香草酸 (3-hydroxy-4-methoxybenzoic acid, **150**)、邻羟基苯甲酸 (salicylic acid, **151**)、对羟基苯甲酸 (4-hydroxybenzoic acid, **152**)、黑麦草内酯 (loliolide, **153**)、2-甲基-3,5-二羟基四氢吡喃-4-酮 (5-oxymaltol, **154**)、2,5-二羟基甲基呋喃 (2,5-furandimethanol, **155**)、苹果酸丁二酯 (dibutyl-2-hydroxysuccinate, **156**)、blumenol A (**157**)、cucumegastigmanes I (**158**)、5-羟基甲基糠醛 (5-hydroxymethylfurfural, **159**)、5,5'-双氧甲基呋喃醛 [5,5'-oxybis(methylene)difurfural, **160**]、丹皮酚 (paeonol, **161**)、ehletianol C (**162**)、甲酸戊酯 (amyl formate, **163**)、己醛 (hexanal, **164**)、6,9,11-trihydroxy-4,7-megastigmadien-3-one-11-O- β -D-glucopyranoside (**165**)、苯甲醛 (benzaldehyde, **166**)、6-(3-hydroxy-

4-methoxystyryl)-4-methoxy-2H-pyran-2-one (**167**) 等成分^[9,21,23-24,46,49]。瓜蒌皮中含有香草酸-4-O- β -D-葡萄糖苷 (vanillic acid-4-O- β -D-glucoside, **168**)、香草酸 (vanillic acid, **169**)、硬脂酸甲酯 (methyl stearate, **170**)、软脂酸甲酯 (methyl palmitate, **171**)、L-(-)- α -棕榈酸甘油酯 (glycerol monopalmitate, **172**)、正三十四烷 (tetratriacontane, **173**)、油酸酰胺 (oleamide, **174**)^[3,19-20]。有文献报道,栝楼的种子和果皮中含有多种挥发油类成分,主要是一些醛类、醇类、酯类、酮类^[30,50-51]。

2 药理作用

2.1 改善心血管系统的作用

2.1.1 对心脏的作用 李航等^[52]利用高血脂合并急性心肌缺血大鼠模型,模拟中医痰浊壅塞型冠心病、心绞痛,系统评估瓜蒌皮对高血脂合并急性心肌缺血的干预效果,结果表明瓜蒌皮水煎液能显著降低高血脂合并急性心肌缺血大鼠的血脂含量,抑制缺血心肌细胞坏死,维持心脏功能,且大剂量组 (20 g/kg) 效果优于小剂量组。邹纯才等^[53]研究表明瓜蒌水提物、醇提物和二氯甲烷提取物在剂量为22.5 g/kg时,均具有一定的抗大鼠心肌缺血再灌注损伤作用,其中瓜蒌水提液的作用更为显著。吴波等^[54]研究报道,瓜蒌具有扩张冠脉,增加冠脉流量的作用;能延长异丙肾上腺素作用的小鼠常压缺氧

存活时间,提高动物的耐缺氧能力,对垂体后叶素引起的大鼠急性心肌缺血具有保护作用。郑秀花等^[55]研究表明采用不同体积分数的乙醇沉淀得到的不同相对分子质量的瓜蒌多糖 A、B10、B60(100 $\mu\text{g/mL}$) 具有斑马鱼心脏保护活性。李鑫飞等^[56]研究显示瓜蒌皮抗急性心肌缺血(AMI)的作用机制可能是通过上调血管内皮生长因子等的表达,促进骨髓内皮祖细胞的动员,从而发挥 AMI 保护作用。

2.1.2 对血管的作用 杨征等^[57]采用 MTS 法和实时荧光定量 PCR 法观察瓜蒌皮提取物(10、20、30 mg/L)对血管紧张素 II(AngII)诱导血管平滑肌细胞增殖的影响,实验结果表明瓜蒌皮提取物通过降低 c-fos mRNA 高表达,升高一氧化氮合酶(NOS) mRNA 表达,从而抑制 AngII 所致的细胞增殖。王辉俊等^[58]从瓜蒌皮中分离出的一种低聚糖(GLP-1-1)具有血管紧张素转化酶抑制作用,其半数抑制浓度(IC_{50})为(87.4 ± 6.8) $\mu\text{g/mL}$ 。刘思好等^[59]研究表明瓜蒌皮提取物对体外高糖诱导的人脐静脉内皮细胞(HUVECs)损伤有保护作用,其中以氯仿-甲醇提取物(50 mg/mL)作用最佳。文琳等^[60]研究显示高、中剂量瓜蒌皮总黄酮(90、30 mg/kg)能抑制低密度脂蛋白(LDL)所致血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、非对称性二甲基精氨酸(ADMA)和丙二醛(MDA)含量的升高,降低血浆一氧化氮(NO)浓度,表明瓜蒌皮总黄酮对 LDL 诱导的血管内皮损伤具有保护作用,并且呈剂量依赖性。段文娟等^[61]研究瓜蒌不同提取部位对斑马鱼促血管生成及心脏保护作用,结果表明 10 $\mu\text{g/mL}$ 正丁醇萃取物和 1 $\mu\text{g/mL}$ 水层样品具有促进斑马鱼体内血管数生成活性;瓜蒌药材的 70%乙醇提取物和石油醚萃取物对特非那定引起的心脏毒性具有明显的改善作用。

2.1.3 抗血栓 杨征等^[62]研究发现瓜蒌皮提取物(EPT)具有较好抗大鼠血栓形成的作用,而且对二磷酸腺苷(ADP)诱导的血小板聚集有抑制作用,高剂量(30 mg/kg) EPT 能有效延长大鼠的凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)和凝血酶时间(TT),表明 EPT 可通过抗血小板聚集和抑制凝血系统的激活发挥预防血栓形成作用。刘岱琳等^[22]通过体外测试体系研究瓜蒌抗血小板聚集的活性成分,结果表明 4-羟基-2-甲氧基苯甲酸、香叶木素-7-O- β -D-葡萄糖苷和腺苷具有很强的抗血小板聚集的作用。

2.1.4 其他 金情政等^[63]研究显示给予瓜蒌子油

不同剂量(5、10、20 mL/kg)的各组小鼠的血糖值呈剂量依赖性下降。瓜蒌子油能显著升高模型小鼠的血清胰岛素含量,降低血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、NO 和 NOS 含量。表明瓜蒌子油具有降血糖以及改善糖耐量的作用。

2.2 对呼吸系统的作用

阮耀等^[64]研究显示瓜蒌水煎剂能明显抑制氨水的致咳作用及增加小鼠呼吸道酚红的排泄,2.5 g/kg 瓜蒌水煎剂对小鼠氨水引咳的镇咳作用效果最好,2.0~2.5 g/kg 瓜蒌水煎剂祛痰效果较好,且镇咳祛痰作用具有一定的量效关系,表明瓜蒌具有镇咳祛痰作用。

2.3 抗炎、提高免疫作用

Akihisa 等^[6]研究表明 3-表栝楼仁二醇、7-氧代异多花烯醇、3-表布菜翁醇对 12-O-十四烷基佛波醇-13-乙酸酯(TPA)诱导的小鼠耳炎显示出显著的抑制活性。Akihisa 等^[12]研究表明从瓜蒌种子中提取出 11 种三萜类化合物,验证其能够抑制幼儿急疹(ES)病毒早期抗原活性。张霄翔等^[65]研究显示瓜蒌皮水煎液能提高免疫抑制小鼠吞噬系数、血清溶血素含量,促进 T 淋巴细胞转化,能提高巨噬细胞的活性及其吞噬鸡红细胞的能力;高剂量(15 g/kg)的作用强于低剂量(7.5 g/kg);表明瓜蒌皮有提高免疫抑制小鼠免疫功能的作用。

2.4 抗菌作用

徐礼英等^[51]研究发现栝楼子挥发油对金黄色葡萄球菌 *Staphylococcus aureus*、大肠杆菌 *Escherichia coli* 有较好的抑制作用;对真菌红酵母 *Rhodotorula* 有显著的抑制作用,在 800 $\mu\text{g/mL}$ 时抑制率达到 90.91%。李婉珍等^[66]研究表明瓜蒌皮总皂苷对金黄色葡萄球菌具有一定的抑制作用。有研究表明瓜蒌煎剂体外对大肠杆菌、霍乱弧菌 *Vibrio cholerae*、痢疾杆菌 *Shigella Castellani*、伤寒杆菌 *Salmonella enterica*、副伤寒杆菌 *Paratyphoid fever* 绿脓杆菌 *Pseudomonas aeruginosa* 及溶血性链球菌 *Streptococcus*、肺炎球菌 *Streptococcus pneumoniae*、白喉杆菌 *Corynebacterium diphtheriae*、金黄色葡萄球菌、流感杆菌 *Himophilus influenzae* 等均有一定的抑制作用^[67]。

2.5 抗肿瘤作用

周艳芬等^[68]研究发现瓜蒌含药血清作用人宫颈癌 HeLa 细胞 24、48 h 后,对细胞体外增殖具有明显的抑制作用,且呈量效、时效关系。20%的培

培养基不同浓度的瓜蒌含药血清分别作用 HeLa 细胞 48 h 后,能导致细胞凋亡。徐礼英等^[51]研究发现栝楼子挥发油对胃癌 SGC-7901 细胞有显著的细胞毒活性,当质量浓度为 50 $\mu\text{g/mL}$ 时,抑制率高达 86.13%。Akihisa 等^[12]通过细胞毒性实验证实栝楼仁二醇对人肿瘤细胞株具有细胞毒性,尤其是人肾癌细胞。

2.6 抗氧化作用

熊利芝等^[69]研究发现当栝楼籽蛋白质溶液质量浓度为 0.8 g/L 时,对 DPPH 自由基的清除率为 66.46%,对羟基自由基的清除率为 49.23%,其清除能力随其质量浓度的增大而增强。赵小云等^[32]通过抗氧化活性实验发现,当瓜蒌籽油在质量浓度为 1.0 mg/mL 时,对羟基自由基清除率达 95.0%,具有较好的清除自由基的能力。于丹等^[48]研究发现瓜蒌皮多糖和瓜蒌子多糖均有较强的清除 DPPH 自由基能力和还原能力,但瓜蒌皮多糖清除 DPPH 自由基能力 (IC_{50} 值为 5.27 mg/mL) 强于瓜蒌子多糖 (IC_{50} 值为 4.95 mg/mL),瓜蒌子多糖的总还原能力优于瓜蒌皮多糖。邹纯才等^[53]研究表明瓜蒌不同溶剂提取液具有一定的抗氧化能力,同一质量浓度 (0.1 g/mL) 下,瓜蒌水提液比二氯甲烷提取液对 DPPH 自由基的抗氧化性高,比瓜蒌醇提取液对羟基自由基的抗氧化性高。Zhang 等^[70]研究发现从瓜蒌皮多糖中分离出的 TTP-1 和磷酸化多糖 PTTP-1 的低、高剂量 (100、400 mg/kg) 均能显著改善 *D*-半乳糖诱导的衰老小鼠的体质量、脾脏指数和胸腺指数,提高超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶的水平,并减少衰老小鼠肝脏、大脑和血清中的 MDA 含量;表明 TPP-1 和 PTTP-1 均具有显著的抗衰老活性;且相同剂量下,磷酸化后得到的磷酸化多糖 PTTP-1 具有更高的抗衰老的能力,表明磷酸化改善了抗衰老作用。

3 质量标志物的预测分析

瓜蒌是多基源药材,所含化合物种类多样,分布范围广,药源丰富。但环境因素和人为因素都会对瓜蒌的质量产生影响。目前,《中国药典》2015 年版对瓜蒌药材质量的检测方法还不够完善,需要有更能体现其专属性和整体价值的质量评价方法。中药质量标志物是刘昌孝院士^[71]提出的新概念,是指存在于中药材和中药产品 (饮片、中药煎剂、中药提取物、中成药制剂等) 中固有的或加工制备过程中形成的、与中药的功能属性密切相关的化学物

质,作为反映中药安全性和有效性的标示性物质进行质量控制。因此,通过文献分析,对质量标志物进行预测,有利于建立瓜蒌药材科学的质量控制方法。

3.1 基于瓜蒌次生代谢产物生源途径及成分特异性分析

瓜蒌来源于葫芦科栝楼属的栝楼和双边栝楼。栝楼属植物全世界有 80 多种,分布于东南亚,向南经马来西亚至澳大利亚北部,向北经中国至朝鲜、日本,我国有 41 种和 8 变种。瓜蒌含有多种化学成分,包括三萜皂苷、黄酮及其苷类、有机酸、甾醇类、糖类、氨基酸和蛋白质等成分,其中三萜类、黄酮类和有机酸类为其主要成分。

三萜类和黄酮类为栝楼属植物主要的代谢产物。也是该属药用植物的主要生理活性物质。迄今为止已从该属植物中分离出三萜及其苷类化合物 50 余种,黄酮及其苷类化合物 20 余种。

瓜蒌中的三萜类化合物分为 2 大类,分别是葫芦烷 (cucurbitane) 型四环三萜和齐墩果烷 (oleanane) 型的五环三萜。三萜类化合物是以甲羟戊酸为前体,在酶的作用下衍生而来的。首先,甲羟戊酸 (mevalonic acid) 在酶的作用下生成二甲基丙烯基二磷酸 (dimethylallyl pyrophosphate, DMAPP) 和异戊烯二磷酸 (isopentenyl pyrophosphate, IPP),然后在法呢基焦磷酸合酶 (FPS) 的催化下生成法呢基二磷酸 (farnesyl diphosphate, FPP); FPP 依次在鲨烯合酶 (squalene synthase, SQS)、鲨烯环氧化酶 (squalene epoxidase, SQE) 催化作用下转变成 2,3-氧化鲨烯 (2,3-oxidosqualene)^[72]。2,3-氧化鲨烯在葫芦素二醇合酶 (CPQ) 和黄瓜葫芦素二醇合酶 (Bi) 的作用下进一步合成葫芦烷型四环三萜,在 β -香树素合酶 (β AS) 的作用下进一步合成齐墩果烷型五环三萜^[73]。瓜蒌中的三萜类化合物可能的生物合成途径见图 6。从成分的特异性分析来看,瓜蒌中的四环三萜和五环三萜类成分均处于生源途径的下游位置,特异性较强,三萜类化合物又是葫芦科植物的重要化学标志物,具有系统分类学价值^[74]。因此,可以将三萜类化合物作为瓜蒌质量标志物筛选的重要参考。

黄酮类化合物的生物合成途径是复合型的,莽草酸途径和乙酸-丙二酸途径生物合成的产物。起始化合物包括丙二酰辅酶 A (malonyl CoA) 和香豆酰辅酶 A (coumaroyl CoA)。丙二酰辅酶 A 来源于乙酸-丙二酸途径,香豆酰辅酶 A 来源于莽草酸途径。

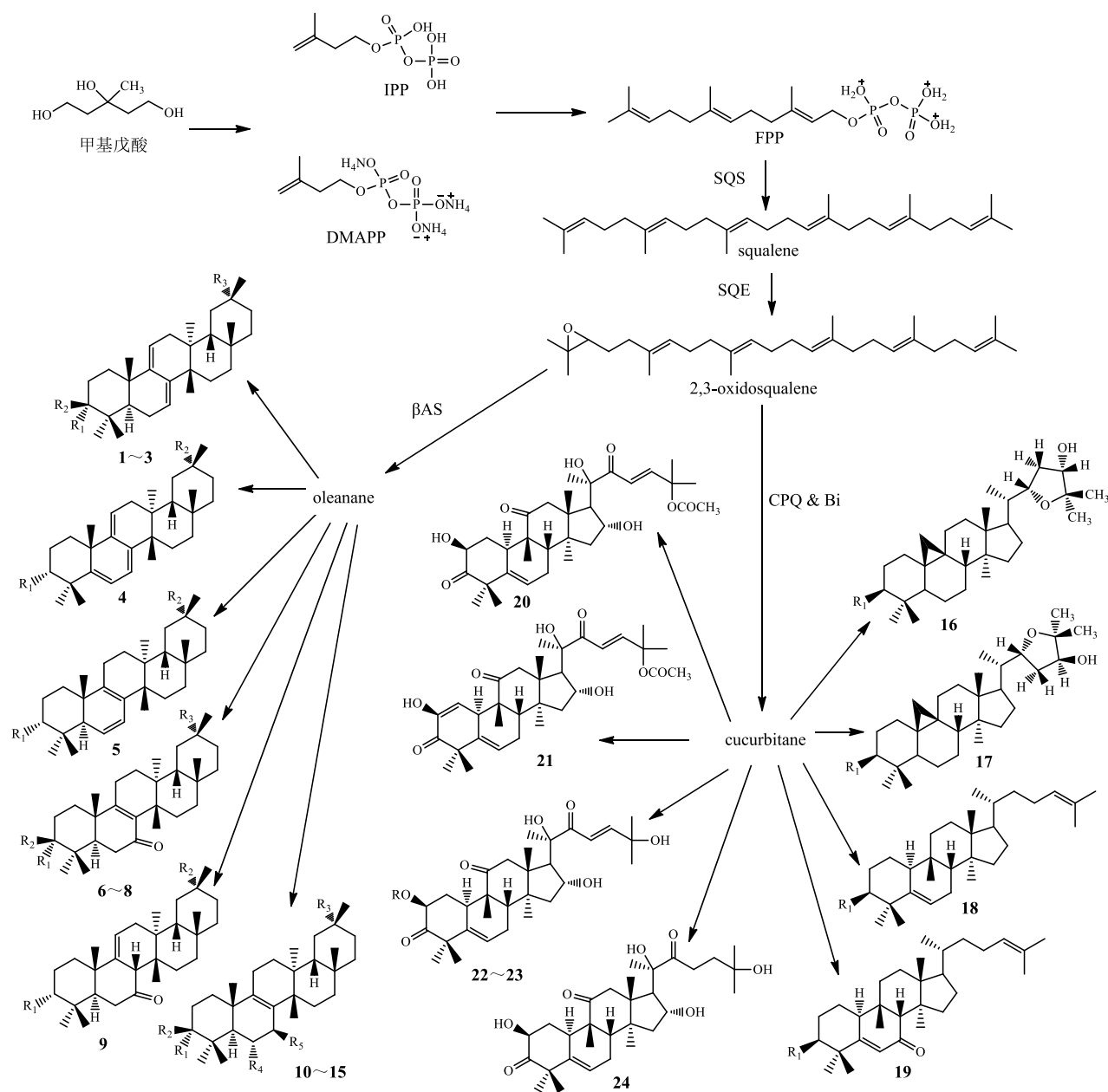


图 6 瓜蒌中三萜类化合物可能的生物合成途径

Fig. 6 Possible biosynthetic pathways of triterpenes in *Trichosanthis Fructus*

3 分子丙二酰辅酶 A 和 1 分子香豆酰辅酶 A 在查耳酮合成酶 (CHS) 作用下形成查耳酮 (chalcone), 再在查耳酮异构酶 (chalcone isomerase, CHI) 作用下环化形成二氢黄酮 (flavanone)。二氢黄酮在黄酮醇合成酶 (flavonol synthase, FLS) 催化作用下, 形成各种黄酮醇类物质, 在黄酮合酶 (flavonesynthases, FNS) 的作用下, 生成黄酮类化合物^[75]。瓜蒌中黄酮类化合物可能的生物合成途径见图 7。黄酮类化合物是瓜蒌主要的活性成分之一, 但有些黄酮类的成分在植物界分布较为广泛, 不建

议作为瓜蒌的质量标志物。建议可以将木犀草素-3'-O-β-葡萄糖苷、槲皮素-3-O-[α-L-鼠李糖-(1→2)-β-D-葡萄糖基]-5-O-β-D-葡萄糖苷、4',6-dihydroxy-4-methoxyisaurone 等分布范围较为狭窄的几种黄酮类化合物作为瓜蒌质量标志物筛选的参考。

3.2 基于化学成分与有效性相关证据的质量标志物预测分析

质量标志物是评价和控制中药有效性的主要指标, 因此必须与有效性密切相关。通过文献分析发现瓜蒌含有三萜类、黄酮类、植物甾醇类、脂肪酸

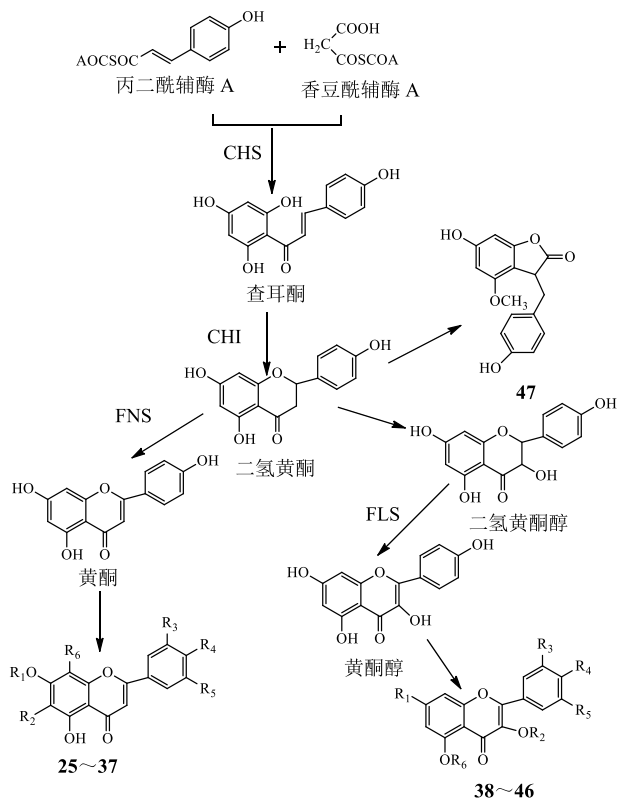


图7 瓜蒌中黄酮类化合物可能的生物合成途径

Fig. 7 Possible biosynthetic pathways of flavonoids in *Trichosanthis Fructus*

类、生物碱、蛋白质、氨基酸类等多种成分,按照质量标志物的定义和要求,可从以下 3 方面与有效性进行相关分析,以进一步确定质量标志物。

3.2.1 成分与传统功效的相关性

传统功效是中药有效性的概括,也是临床用药的依据。《中国药典》2015 年版收录瓜蒌具有清热涤痰、宽胸散结、润燥滑肠的作用,用于肺热咳嗽、痰浊黄稠、胸痹心痛、结胸痞满、乳痈、肺痈、肠痈、大便秘结。瓜蒌三萜类化合物具有抗炎、抗肿瘤和抑菌的作用,瓜蒌总黄酮具有血管内皮损伤的保护、抗血小板凝聚、抗心肌缺氧缺血等作用。这 2 类化合物与瓜蒌的传统功效一致,是瓜蒌传统功效的主要药效物质基础,也是瓜蒌质量标志物筛选的主要途径和重要依据。

3.2.2 成分与传统药性的相关性

中药的性味归经是中药的基本属性,是指导中医临床用药的重要依据,应作为质量标志物确定的依据之一。瓜蒌性寒,味甘、苦,归肺、胃、大肠经。根据中药药性理论,“甘味”“苦味”的物质基础应具有“甘味”“苦味”的味觉特征,并且具有“甘味”“苦味”的功能属性。现代研究表明,甘味药的化学成分多以糖类、蛋白

质、氨基酸类、苷类为主,苦味药的化学成分多以生物碱、苷类为物质基础,且三萜类化合物多味苦。通过以上分析,瓜蒌中三萜类、苷类和生物碱类成分应作为其质量标志物选择的重要参考依据。

3.2.3 成分与新的药效用途的相关性 瓜蒌在现代临床用药中常用于治疗心血管疾病、抗炎、抗肿瘤。如瓜蒌薤白半夏汤、瓜蒌皮注射液用于治疗冠心病心绞痛等疾病，莪术瓜蒌汤、人参瓜蒌莪术汤及重用全栝楼治疗肺癌等癌症疾病，瓜蒌牛蒡汤、瓜蒌葛根汤治疗乳腺炎，瓜蒌葛根汤治疗肺炎等。瓜蒌总黄酮具有减少血管内皮细胞损伤，改善血管内皮舒张功能的作用，其中香叶木素-7-O- β -D-葡萄糖苷具有抗血小板凝聚抗血栓的作用，木犀草素-7-O- β -葡萄糖苷对缺氧缺血的心肌细胞具有保护作用。瓜蒌中的 3-表栝楼仁二醇、7-氧代异多花烯醇、3-表布菜翁隆醇、7-氧代-10 α -葫芦二烯醇对 TPA 诱导的小鼠耳炎显示出显著的抑制活性。从瓜蒌种子中提取出 11 种三萜类化合物，验证其能够抑制 ES 病毒早期抗原活性，通过细胞毒性实验证实栝楼仁二醇对人肿瘤细胞株具有细胞毒性，尤其是人肾癌细胞。

综上分析, 黄酮类化合物是瓜蒌治疗心血管疾病的物质基础, 栝楼仁二醇是抗肿瘤的物质基础, 三萜类成分是瓜蒌抗炎的物质基础。应将黄酮类和三萜类成分作为瓜蒌质量标志物筛选的重要参考。

3.3 基于化学成分可测性的质量标志物预测分析

化学成分的可测性也是质量标志物确定的重要依据。综合以上分析,三萜类、黄酮类应为瓜蒌质量标志物的主要选择。《中国药典》2015 年版规定 3,29-二苯甲酰基栝楼仁三醇作为瓜蒌子和炒瓜蒌子的质量检测成分。邹纯才等^[76]利用高效液相色谱法对 5-羟甲基糠醛、香草酸、芦丁、异槲皮苷、槲皮素和木犀草素进行了定量分析。孙文等^[15]采用高效液相色谱法测定了栝楼各部位葫芦素 B 的含量。谭忠谋^[17]采用高效液相色谱法测定了瓜蒌中葫芦素 B 和葫芦素 E 的含量。巢志茂等^[77]建立了栝楼仁二醇高效液相色谱法含量测定方法。三萜类化合物和黄酮类化合物可采用高效液相色谱法进行定量分析。

综合分析, 瓜蒌三萜类和黄酮类成分与其有效性密切相关, 是其可能的主要药效物质基础, 且能采用高效液相色谱法进行定量分析, 可作为质量标志物进行选择。宜进一步聚焦其所含三萜类和黄酮类成分化学物质组的深入研究, 探寻不同基原瓜蒌

的差异,建立专属性的测定方法,提高质量评价和质量控制的科学性。

4 结语

瓜蒌应用历史悠久,疗效确切,是我国传统常用药材。其所含化学成分种类多样,药理作用广泛,物种资源丰富,具有广阔的开发利用前景。目前,市场上流通的瓜蒌药材绝大多数来源于栽培品,建立科学、合理的质量评价方法,有利于对瓜蒌的质量进行全面准确地评价,既能保证临床用药有效,又能指导瓜蒌资源的合理利用,对推动瓜蒌种植产业的健康发展具有重要的现实意义。本文在对瓜蒌化学成分及主要的药理作用进行综述的基础上,根据中药质量标志物定义,从化学成分的生源途径和成分特异性及其与中药有效性、成分可测性的相关性等几方面,对瓜蒌质量标志物成分进行预测分析,为瓜蒌质量标志物的筛选和确定提供理论依据,为瓜蒌质量评价研究提供思路。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [2] 郝砚彬, 巢志茂, 王 金. 湖北栝楼种子中不皂化物质的化学成分研究 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(21): 2262-2265.
- [3] 时岩鹏, 姚庆强, 刘拥军, 等. 栝楼化学成分的研究及其 α -菠菜甾醇的含量测定 (I) [J]. 中草药, 2002, 33(1): 14-16.
- [4] 巢志茂, 何 波. 双边栝楼种子中不皂化类脂的化学成分研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2001, 36(3): 157-160.
- [5] 巢志茂, 何 波, 张 颖, 等. 栝楼种子中不皂化类脂的化学成分研究 [J]. 中国药学杂志, 2000, 35(11): 733-736.
- [6] Akihisa T, Yasukawa K, Kimura Y, et al. Five D: C-friedo-oleanane triterpenes from the seeds of *Trichosanthes kirilowii* Maxim. and their anti-inflammatory effects [J]. *Chem Pharm Bull*, 1994, 42(5): 1101-1105.
- [7] Akihisa T, Kokke W C, Tamura T, et al. 7-Oxodihydrokarounidiol [7-oxo-D:C-friedo-olean-8-ene-3 α , 29-diol]. A novel triterpene from *Trichosanthes kirilowii* [J]. *Chem Pharm Bull*, 1992, 40(5): 1199-1202.
- [8] Wu T, Cheng X M, Chou G X, et al. Multiflorane triterpene esters from the seeds of *Trichosanthes kirilowii* [J]. *Helv Chim Acta*, 2010, 88(10): 2617-2623.
- [9] 李 欣, 唐力英, 许 静, 等. 基于 UPLC-LTQ-Orbitrap 高分辨质谱的中药瓜蒌化学成分分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(1): 201-210.
- [10] 谭 翔, 邹 顺, 薛 琰, 等. 黔产瓜蒌中 3,29-二苯甲酰基栝楼仁三醇的含量测定 [J]. 贵阳中医学院学报, 2014, 36(3): 14-15.
- [11] 唐春风. 瓜蒌子的化学成分研究和定性定量 [D]. 北京: 中国协和医科大学, 2005.
- [12] Akihisa T, Tokuda H, Ichiishi E, et al. Anti-tumor promoting effects of multiflorane-type triterpenoids and cytotoxic activity of karounidiol against human cancer cell lines [J]. *Cancer Lett*, 2001, 173(1): 9-14.
- [13] Kimura Y, Akihisa T, Yasukawa K, et al. Cyclokirilodiol and isocyclokirilodiol: Two novel cycloartanes from the seeds of *Trichosanthes kirilowii* Maxim [J]. *Chem Inform*, 1997, 45(2): 415-417.
- [14] Akihisa T, Yasukawa K, Kimura Y, et al. 7-Oxo-10 α -cucurbitadienol from the seeds of *Trichosanthes kirilowii*, and its anti-inflammatory effect [J]. *Phytochemistry*, 1994, 36(1): 153-157.
- [15] 沈俊剑, 庄 贺, 唐春蓉, 等. 不同产地瓜蒌子中脂肪酸 GC-MS 分析 [J]. 湖北农业科学, 2013, 52(10): 2414-2416.
- [16] 孙 文, 巢志茂, 王 淳, 等. HPLC-UV 对栝楼各部位中葫芦素 B 的含量测定 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(23): 86-88.
- [17] 谭忠谋. 5 种葫芦科植物中葫芦素类成分的含量测定及灰色关联度分析 [J]. 中国药师, 2017, 20(7): 1201-1205.
- [18] Dat N T, Jin X J, Hong Y S, et al. An isoaurone and other constituents from *Trichosanthes kirilowii* seeds inhibit hypoxia-inducible factor-1 and nuclear factor- κ B [J]. *J Nat Prod*, 2010, 73(6): 1167-1169.
- [19] 李爱峰, 孙爱玲, 柳仁民, 等. 栝楼果皮化学成分研究 [J]. 中药材, 2014, 37(3): 428-431.
- [20] 徐美霞. 瓜蒌皮化学成分分离与鉴定 [D]. 泰安: 山东农业大学, 2013.
- [21] 何祥久, 邱 峰, 姚新生. 栝楼属植物化学成分 [J]. 国外医药: 植物药分册, 2002, 17(1): 11-13.
- [22] 刘岱琳, 曲戈霞, 王乃利, 等. 瓜蒌的抗血小板聚集活性成分研究 [J]. 中草药, 2004, 35(12): 1334-1336.
- [23] 范雪梅, 陈 刚, 苏姗姗, 等. 瓜蒌化学成分的分离与鉴定 [J]. 沈阳药科大学学报, 2011, 28(12): 947-948.
- [24] 安 亮, 何 侃, 张沿军, 等. 双边栝楼果实化学成分研究 [J]. 中南药学, 2015, 13(1): 37-39.
- [25] 孙晓业, 吴红华, 付爱珍, 等. 瓜蒌的化学成分研究 [J]. 药学学报, 2012, 47(7): 922-925.
- [26] 巢志茂, 何 波. 栝楼果实的化学成分研究 [J]. 中国中药杂志, 1999, 24(10): 612-613.
- [27] 巢志茂, 刘静明. 双边栝楼化学成分研究 [J]. 中国中药杂志, 1991, 16(2): 97-99.

- [28] Kimura Y, Akihisa T, Yasukawa K, *et al.* Structures of five hydroxylated sterols from the seeds of *Trichosanthes kirilowii* Maxim. [J]. *Chem Pharm Bull*, 1995, 43(10): 1813-1817.
- [29] 闫永婷, 何家庆, 黄训端, 等. 栝楼籽油的理化性质及其脂肪酸组成分析 [J]. 中国林副特产, 2008, 11(5): 29-31.
- [30] 万丽娟, 卢金清, 许俊洁, 等. HS-SPME-GC-MS 联用分析瓜蒌子挥发性成分 [J]. 食品工业, 2015, 36(2): 294-296.
- [31] 巢志茂, 刘静明, 王伏华, 等. 五种瓜蒌皮挥发性有机酸的分析 [J]. 中国中药杂志, 1992, 17(11): 673-674.
- [32] 赵小云, 管中华, 李齐激, 等. 瓜蒌籽中脂肪酸组成形态及抗氧化活性 [J]. 食品工业科技, 2014, 35(10): 177-180.
- [33] 孙潇辉, 李茜, 吕萍, 等. 不同甲酯化方法对瓜蒌籽油中十八碳三烯酸种类和含量的影响 [J]. 现代食品科技, 2013, 29(3): 647-650.
- [34] 周亮, 刘元法, 金青哲, 等. 瓜蒌籽油理化性质及瓜蒌酸结构分析 [J]. 食品科学, 2007, 28(11): 116-118.
- [35] 巢志茂, 刘静明. 双边栝楼中栝楼酯碱的结构研究 [J]. 药学学报, 1995, 30(7): 517-520.
- [36] 于京平, 张永清, 林海燕, 等. 栝楼果皮中腺嘌呤、鸟苷、瓜氨酸动态积累规律研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2015, 27(6): 1032-1036.
- [37] Li A F, Sun A L, Liu R M, *et al.* Chemical constituents from the water-soluble fraction of the peels of *Trichosanthis Fructus* [J]. *Chin J Trad Chin Med Pharm*, 2014, 29(11): 3420-3423.
- [38] Fan X M, Chen G, Sha Y, *et al.* Chemical constituents from the fruits of *Trichosanthes kirilowii* [J]. *J Asian Natur Prod Res*, 2012, 14(6): 528-532.
- [39] 邵宁文, 李丰, 李臻, 等. 栝楼种子中一种新型小分子核糖体失活蛋白——Strichokirin 的纯化和部分性质 [J]. 生物化学与生物物理学报, 2000, 32(5): 495-452.
- [40] Dong T X, Ng T B, Yeung H W, *et al.* Isolation and characterization of a novel ribosome-inactivating protein, beta-kirilowin, from the seeds of *Trichosanthes kirilowii* [J]. *Biochem Bioph Res Commun*, 1994, 199(1): 387-393.
- [41] Falasca A I, Abbondanza A, Barbieri L, *et al.* Purification and partial characterization of a lectin from the seeds of *Trichosanthes kirilowii* Maximowicz [J]. *Feb Lett*, 1989, 246(1/2): 159-162.
- [42] Uchikoba T, Horita H, Kaneda M. Proteases from the sarcocarp of yellow snake-gourd [J]. *Phytochemistry*, 1990, 29(6): 1879-1881.
- [43] 李丰, 杨欣秀, 胡维国, 等. 栝楼籽中一种新的具有蛋白质生物合成抑制活性的多肽——TrichokirinS1 的分离、纯化和性质 [J]. 生物化学与生物物理学报, 2003, 35(9): 841-846.
- [44] 郝变, 潘丽丽, 袁少雄, 等. 不同品种、产地瓜蒌皮中游离氨基酸类成分指纹图谱研究 [J]. 中医药学报, 2015, 43(2): 14-18.
- [45] 韩琳娜, 周凤琴. 山东栽培瓜蒌氨基酸的含量测定 [J]. 生物资源, 2011, 33(4): 70-73.
- [46] 范雪梅, 陈刚, 郭丽娜, 等. 瓜蒌化学成分分离与鉴定 [J]. 沈阳药科大学学报, 2011, 28(11): 871-874.
- [47] 郝变, 袁少雄, 潘丽丽. 瓜蒌皮多糖的单糖组成及含量测定方法研究 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(6): 2153-2156.
- [48] 于丹, 张颖, 孟凡佳, 等. 瓜蒌不同部位中多糖类成分的分析及其抗氧化作用研究 [J]. 黑龙江畜牧兽医, 2017, 12(23): 191-194.
- [49] Dat N T, Jin X J, Hong Y S, *et al.* An isoaurone and other constituents from *Trichosanthes kirilowii* seeds inhibit hypoxia-inducible factor-1 and nuclear factor-κB [J]. *J Nat Prod*, 2010, 73(6): 1167-1169.
- [50] 巢志茂, 刘静明. 双边栝楼皮挥发油的化学成分研究 [J]. 中国中药杂志, 1996, 21(6): 37-39.
- [51] 徐礼英, 张小平, 蒋继宏. 栝楼子挥发油的成分分析及其生物活性的初步研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(8): 38-43.
- [52] 李航, 李建峰, 张宇, 等. 瓜蒌皮对高脂合并急性心肌梗死大鼠保护作用 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(7): 22-25.
- [53] 邹纯才, 徐启祥, 鄢海燕, 等. 瓜蒌不同溶剂提取物的抗氧化活性及保护大鼠心肌梗死再灌注损伤的作用 [J]. 中国药理学杂志, 2017, 52(2): 124-129.
- [54] 吴波, 曹红, 陈思维, 等. 瓜蒌提取物对缺血缺氧及缺血后再灌注损伤心肌的保护作用 [J]. 沈阳药科大学学报, 2000, 17(6): 450-451.
- [55] 郑秀花, 郝翠, 王晓, 等. 瓜蒌多糖抗氧化及心脏保护活性研究 [J]. 食品科技, 2017, 42(11): 222-226.
- [56] 李鑫飞, 伏瑶, 周继栋, 等. 瓜蒌皮对急性心肌梗死大鼠内皮祖细胞的动员作用及机制研究 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(3): 1210-1214.
- [57] 杨征, 宋淼, 陈强, 等. 瓜蒌皮提取物对 AngII 诱导血管平滑肌细胞增殖的影响 [J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(1): 44-46.
- [58] 王辉俊, 柯樱, 叶冠. 活性导向分离瓜蒌皮中具有抗血管紧张素转化酶作用的成分 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(16): 3131-3135.
- [59] 刘思舒, 谭斌, 卢新华, 等. 瓜蒌皮提取物对高糖诱导人脐静脉内皮细胞损伤的保护作用 [J]. 中药材, 2015, 38(3): 592-594.
- [60] 文琳, 谷彬, 曹喻灵, 等. 瓜蒌皮总黄酮对 LDL 诱

- 导的大鼠血管内皮损伤的保护作用 [J]. 湘南学院学报: 医学版, 2016(2): 13-16.
- [61] 段文娟, 赵 伟, 李 月, 等. 瓜蒌不同部位对斑马鱼促血管生成及心脏保护作用 [J]. 中成药, 2017, 39(6): 1261-1264.
- [62] 杨 征, 郭晓华, 宋 淼, 等. 瓜蒌皮提取物对大鼠血栓形成的影响 [J]. 中国实用医药, 2018, 13(5): 197-198.
- [63] 金情政, 李 钦, 赵 吟. 瓜蒌子油对糖尿病小鼠降血糖作用的研究 [J]. 药学实践杂志, 2015, 33(4): 324-327.
- [64] 阮 耀, 岳兴如. 瓜蒌水煎剂的镇咳祛痰作用研究 [J]. 国医论坛, 2004, 19(5): 48-48.
- [65] 张霄翔, 王艳苹, 王玉凤, 等. 瓜蒌皮对环磷酰胺致免疫功能低下小鼠免疫功能的影响 [J]. 中国药房, 2009, 20(9): 648-650.
- [66] 李婉珍, 朱龙宝, 陶玉贵, 等. 瓜蒌皮总皂苷提取工艺优化及抑制金黄色葡萄球菌活性的研究 [J]. 安徽工程大学学报, 2016, 31(1): 5-9.
- [67] 《全国中草药汇编》编写组. 全国中草药汇编 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1983.
- [68] 周艳芬, 田景贤, 靳 玮, 等. 瓜蒌含药血清对宫颈癌 HeLa 细胞增殖的影响 [J]. 时珍国医国药, 2011, 22(9): 2119-2121.
- [69] 熊利芝, 吴玉先, 王家坚, 等. 栝楼籽蛋白质提取工艺优化及抗氧化性 [J]. 精细化工, 2014, 31(12): 1471-1475.
- [70] Zhang M, Su N, Huang Q, *et al.* Phosphorylation and antiaging activity of polysaccharide from *Trichosanthes peel* [J]. *J Food Drug Anal*, 2017, 25(4): 976-983.
- [71] 刘昌孝, 陈士林, 肖小河, 等. 中药质量标志物 (Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1443-1457.
- [72] 孙丽超, 李淑英, 王凤忠, 等. 萜类化合物的合成生物学研究进展 [J]. 生物技术通报, 2017, 33(1): 64-75.
- [73] 崔竣杰, 李 波, 程蛟文, 等. 苦瓜苦味物质及其生物合成研究进展 [J]. 园艺学报, 2015, 42(9): 1707-1718.
- [74] 邱明华, 陈书坤, 陈剑超, 等. 葫芦科化学分类学 [J]. 应用与环境生物学报, 2005, 11(6): 673-685.
- [75] 康亚兰, 裴 瑾, 蔡文龙, 等. 药用植物黄酮类化合物代谢合成途径及相关功能基因的研究进展 [J]. 中草药, 2014, 45(9): 1336-1341.
- [76] 邹纯才, 宗倩妮, 鄢海燕, 等. 瓜蒌及其蒸制品 HPLC 指纹图谱及 6 种成分的定量分析 [J]. 中国药学杂志, 2017, 52(7): 82-86.
- [77] 巢志茂, 唐春风, 张贵峰, 等. 瓜蒌子的 TLC 鉴别和 HPLC 含量测定 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(17): 86-88.