

· 综述 ·

基于栝楼不同药用部位化学成分和性效关系的质量标志物分析

唐昀彤^{2,3}, 杜正彩^{2,3,4#}, 郝二伟^{2,3,4}, 谢金玲^{2,3,4}, 侯小涛^{1,2,3*}, 邓家刚^{2,3,4*}

1. 广西中医药大学药学院, 广西 南宁 530200
2. 广西中药药效研究重点实验室, 广西 南宁 530200
3. 广西农作物废弃物功能成分研究协同创新中心, 广西 南宁 530200
4. 广西中医药大学 广西中医药科学实验中心, 广西 南宁 530200

摘要: 栝楼的不同部位皆可入药, 分别为瓜蒌(果实)、瓜蒌皮(果皮)、瓜蒌子(种子)和天花粉(根)。现代研究证实, 栝楼皮主要有效成分为黄酮类、氨基酸等; 栝楼籽主要含有萜类、甾醇类等成分; 天花粉主要含蛋白质、萜类、多糖等成分。且各个药用部位的药理作用也存在差异。对栝楼的不同药用部位的传统功效、化学成分和药理作用进行总结, 分析各部位化学成分与传统应用、现代药理作用之间的关系, 并基于此对栝楼的质量标志物进行分析和预测。

关键词: 栝楼; 双边栝楼; 瓜蒌; 天花粉; 瓜蒌皮; 瓜蒌子; 质量标志物; 天花粉凝集素; 天花粉蛋白; 葫芦素 B

中图分类号: R282.71 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)06-1617-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.06.031

Analysis of quality markers based on efficacy and material base of different medicinal parts of *Trichosanthes kirilowii*

TANG Yun-tong^{2,3}, DU Zheng-cai^{2,3,4}, HAO Er-wei^{2,3,4}, XIE Jin-ling^{2,3,4}, HOU Xiao-tao^{1,2,3}, DENG Jia-gang^{2,3,4}

1. School of Pharmacy, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China
2. Guangxi Key Laboratory of Efficacy Study on Chinese Materia Medica, Nanning 530200, China
3. Guangxi Collaborative Innovation Center of Functional Ingredients of Agricultural Residues, Nanning 530200, China
4. Guangxi Scientific Experimental Center of Traditional Chinese Medicine, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China

Abstract: Different parts of *Trichosanthes kirilowii* can all be used as medicines, including the fruits (*Trichosanthes Fructus*), pericarps (*Trichosanthes Pericarpium*), seeds (*Trichosanthes Semen*) and roots (*Trichosanthes Radix*). Modern research has confirmed that the main active ingredients of *Trichosanthes Pericarpium* are flavonoids and amino acids; *Trichosanthes Semen* mainly contains terpenoids and sterols; *Trichosanthes Radix* mainly contains protein, steroids and polysaccharides. And the pharmacological effects of various medicinal parts are also different. This paper summarizes the traditional efficacy, chemical composition and modern pharmacological effects of different medicinal parts of *T. kirilowii*, analyzes the relationship between them, so as to analyze and predict the quality marker of *T. kirilowii*.

Key words: *Trichosanthes kirilowii* Maxim.; *Trichosanthes rosthornii* Harms; *Trichosanthes Fructus*; *Trichosanthes Radix*; *Trichosanthes Pericarpium*; *Trichosanthes Semen*; quality marker; trichosanthin agglutinin; trichosanthin; cucurbitacin B

栝楼 *Trichosanthes kirilowii* Maxim. 或双边栝楼 *T. rosthornii* Harms 为葫芦科植物, 其干燥成熟果实(瓜蒌)、果皮(瓜蒌皮)、种子(瓜蒌子)、根(天花粉)均为《中国药典》2015年版所收录。其中瓜蒌味甘、微苦, 性寒, 归肺、胃、大肠经, 能清热涤痰、宽胸散结、润燥滑肠, 用于肺热咳嗽、痰浊黄稠、胸痹心痛、大便秘结; 瓜蒌皮味甘, 性寒, 归肺、胃经, 能清热化痰、利气宽胸, 用于痰热咳嗽、

收稿日期: 2019-06-11

基金项目: 广西科技计划基地和人才专项重点实验室建设项目(广西中药药效研究重点实验室 17-259-20); 农作物废弃物功能成分研究协同创新中心建设项目(CICAR2017-Z1); 广西科学研究与技术开发计划项目(桂科 AD17195025)

作者简介: 唐昀彤(1995—), 女, 天津人, 在读研究生, 研究方向为中药理论与药效筛选。Tel: 15578981315 E-mail: 2690965281@qq.com

*通信作者 侯小涛, 博士生导师, 教授, 主要从事中药活性成分与质量控制研究。E-mail: xthou@126.com

邓家刚, 博士生导师, 广西终身教授, 主要从事中药基础理论与药效筛选研究。E-mail: dengjg53@126.com

#并列第一作者 杜正彩, 男, 硕士, 研究员。Tel: 15907719818 E-mail: 771528928@qq.com

胸痹胁痛；瓜蒌子味甘，性寒，归肺、胃、大肠经，能润肺化痰、滑肠通便，用于燥咳痰黏、肠燥便秘；天花粉味甘、微苦，性微寒，归肺、胃经，能清热泻火、生津止渴、消肿排脓，用于热病烦渴、肺热燥咳、内热消渴、疮疡肿毒。本文对栝楼不同药用部位的化学成分和药理作用进行概括总结和比较分析，探讨其性效与化学成分之间的关系，并据此预测其质量标志物 (quality marker, Q-marker)，为开展基于质量标志物的研究提供基础依据。

1 化学成分

1.1 瓜蒌皮的化学成分

1.1.1 黄酮类 黄酮类化合物是瓜蒌皮重要的化学成分，其中含有的黄酮类化合物包括槲皮素-3-O-[α -L-鼠李糖基-(1 \rightarrow 2)- β -D-葡萄糖基]-5-O- β -D-葡萄糖苷、槲皮素-3-O- β -芸香糖苷、芹黄素-7-O- β -D-葡萄糖苷、香叶木素-7-O- β -D-葡萄糖苷、木犀草素、芹菜素、香叶木素^[1]、木犀草素-7-O- β -D-葡萄糖苷、柯

伊利素-7-O- β -D-葡萄糖苷、槲皮素-3-O- α -核糖苷^[2]等。具体结构见图 1、2。

1.1.2 氨基酸 瓜蒌皮中含有丰富的氨基酸，包括苏氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、蛋氨酸、赖氨酸等 7 种必需氨基酸，以及丝氨酸、谷氨酸、脯氨酸、甘氨酸、丙氨酸、半胱氨酸、精氨酸、组氨酸

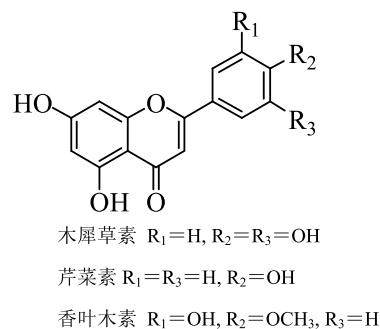


图 1 瓜蒌皮中的黄酮苷元类化合物

Fig. 1 Flavonoid aglycones in pericarps of *T. kirilowii*

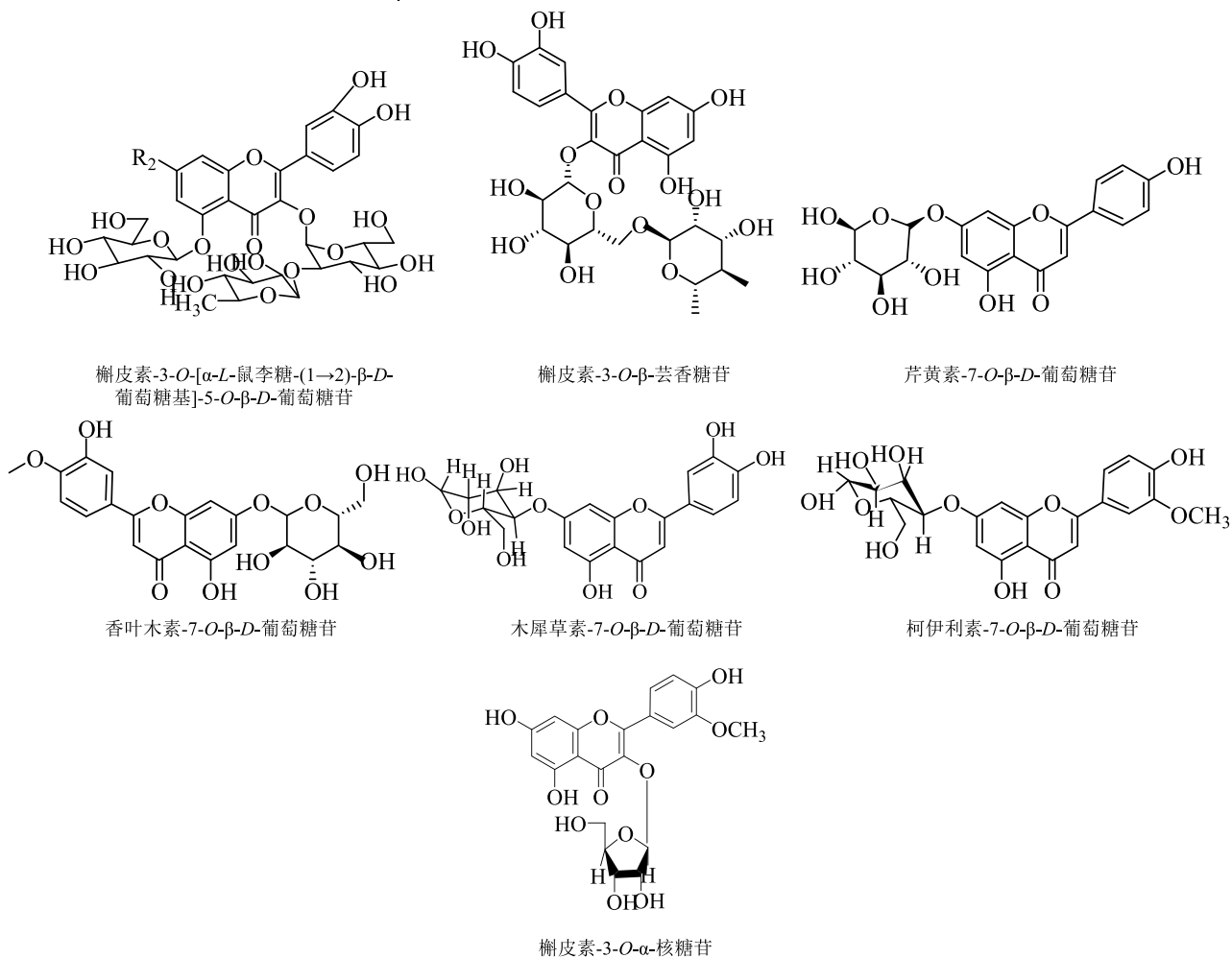


图 2 瓜蒌皮中的黄酮苷类化合物

Fig. 2 Flavonoid glycosides in pericarps of *T. kirilowii*

等 10 种非必需氨基酸^[3]。

1.1.3 甾醇 瓜蒌皮中的甾醇类物质包括 β-谷甾醇、α-菠菜甾醇、豆甾醇^[3]、β-菠菜甾醇、Δ⁷-豆甾烯醇^[4]。双边栝楼皮中还含有 Δ⁷-豆甾烯醇、Δ⁷-豆甾烯-3-酮、Δ⁷-豆甾烯醇-3-β-D-吡喃葡萄糖苷^[5]。

1.1.4 挥发油类 另外，瓜蒌皮中含有大量的挥发油，但其不是瓜蒌皮主要的活性成分。巢志茂等^[6]从双边栝楼皮中提取鉴定出了苯甲醛、苯乙酮、萘、蒽等 61 个化合物；并从 5 种不同产地的瓜蒌皮中提取出了硬脂酸、棕榈酸、亚麻酸、月桂酸等 15 种长链脂肪酸^[7]。

1.1.5 其他成分 瓜蒌皮中还含有多糖、腺苷、香草酸、棕榈酸、4-甲氧基-3-羟基-苯甲酸、香草酸-4-O-β-D-葡萄糖苷^[2]、栝楼酯碱^[8]和钾、钙、镁、铁等微量元素^[9]。

1.2 瓜蒌子的化学成分

1.2.1 萜类成分 瓜蒌子中含有丰富的萜类成分，其中五环三萜类较多。五环三萜类母核结构见图 3，具体成分见表 1，其他萜类成分见表 2。

1.2.2 甾醇类成分 瓜蒌子还含有大量的甾醇类成分，具体成分见表 3。

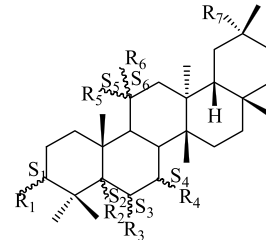


图 3 瓜蒌子中五环三萜结构骨架

Fig. 3 Structural skeleton of pentacyclic triterpenes in *Trichosanthis Semen*

表 1 瓜蒌子中的五环三萜类成分

Table 1 Pentacyclic triterpenes in *Trichosanthis Semen*

编号	化合物名称	取代基	参考文献
1	栝楼仁二醇 (karounidiol)	S ₁ =S ₂ =OH, R ₁ =OH, R ₂ =H, R ₇ =CH ₂ OH, Δ ⁷⁽⁸⁾ , Δ ⁹⁽¹¹⁾ , R ₃ =R ₄ =R ₅ =R ₆ =H	10
2	氧代二氢栝楼仁二醇 (7-oxodihydrokarounidiol)	S ₁ =S ₂ =OH, S ₄ =—, R ₁ =OH, R ₂ =H, R ₄ =O, R ₇ =CH ₂ OH, Δ ⁸⁽⁹⁾ , R ₃ =R ₅ =R ₆ =H	10
3	异栝楼仁二醇 (isocyclokirilodiol)	S ₁ =S ₂ =OH, R ₁ =OH, R ₂ =H, R ₇ =CH ₂ OH, Δ ⁶⁽⁷⁾ , Δ ⁸⁽⁹⁾ , R ₃ =R ₄ =R ₅ =R ₆ =H	10
4	栝楼仁二醇-3-O-苯甲酸酯 (karounidiol-3-O-benzoate)	S ₁ =S ₂ =OH, R ₁ =OOCPh, R ₂ =H, R ₇ =CH ₂ OH, Δ ⁷⁽⁸⁾ , Δ ⁹⁽¹¹⁾ , R ₃ =R ₄ =R ₅ =R ₆ =H	11
5	脱氢栝楼仁二醇 (5-dehydrokarounidiol)	S ₁ =OH, R ₁ =OH, R ₇ =CH ₂ OH, Δ ⁵⁽⁶⁾ , Δ ⁷⁽⁸⁾ , Δ ⁹⁽¹¹⁾ , R ₂ =R ₃ =R ₄ =R ₅ =R ₆ =H	11
6	表栝楼仁二醇 (3-epikarounidiol)	S ₁ =—, S ₂ =OH, R ₁ =OH, R ₂ =H, R ₇ =CH ₂ OH, Δ ⁷⁽⁸⁾ , Δ ⁹⁽¹¹⁾ , R ₃ =R ₄ =R ₅ =R ₆ =H	11
7	7-氧代-D:C-异齐墩果-8-烯-3-醇 (7-oxoisomultiflorenol)	S ₁ =—, S ₂ =OH, S ₄ =—, R ₁ =OH, R ₂ =H, R ₄ =O, R ₇ =CH ₃ , Δ ⁸⁽⁹⁾ , R ₃ =R ₅ =R ₆ =H	11
8	7-氧代-8-β-D:C-异齐墩果-9(11)-烯-3,29-二醇 (7-oxo-8-D:C-friedo-olean-9(11)-ene-3,29-diol)	S ₁ =S ₂ =OH, S ₄ =—, R ₁ =OH, R ₂ =H, R ₄ =O, R ₇ =CH ₂ OH, Δ ⁹⁽¹¹⁾ , R ₃ =R ₅ =R ₆ =H	11
9	D:C-异齐墩果-8-烯-3,29-二醇 (3-epibryonolol)	S ₁ =S ₂ =OH, R ₁ =OH, R ₂ =H, R ₇ =CH ₂ OH, Δ ⁸⁽⁹⁾ , R ₃ =R ₄ =R ₅ =R ₆ =H	11
10	D:C-异齐墩果-8-烯-3,29-二醇 (bryonol)	S ₁ =—, S ₂ =OH, R ₁ =OH, R ₂ =H, R ₇ =CH ₂ OH, Δ ⁸⁽⁹⁾ , R ₃ =R ₄ =R ₅ =R ₆ =H	11
11	羟基二氢栝楼仁二醇 (6-hydroxydihydrokarounidiol)	S ₁ =S ₂ =S ₃ =OH, R ₁ =R ₃ =OH, R ₇ =CH ₂ OH, Δ ⁸⁽⁹⁾ , R ₂ =R ₄ =R ₅ =R ₆ =H	11
12	7-氧代二氢栝楼仁三醇 (7-oxodihydrokarounitriol)	S ₁ =S ₂ =S ₃ =OH, S ₄ =—, S ₆ =—, R ₁ =R ₆ =OH, R ₄ =O, R ₂ =R ₃ =R ₅ =H, R ₇ =CH ₂ OH, Δ ⁸⁽⁹⁾	12
13	7,11-双氧代二氢栝楼仁二醇 (7,11-dioxodihydrokarounidiol)	S ₁ =S ₂ =OH, S ₄ =S ₅ =—, R ₁ =OH, R ₂ =H, R ₄ =R ₅ =O, R ₇ =CH ₂ OH, Δ ⁸⁽⁹⁾ , R ₃ =R ₆ =H	12

表 2 瓜蒌子中的其他萜类成分

Table 2 Other terpenes in *Trichosanthis Semen*

编号	化合物名称	参考文献
14	10α-葫芦二烯醇 (10α-cucurbitadienol)	10
15	7-氧代二氢栝楼仁二醇 (7-oxodihydrokarounidiol)	10
16	6-羟基二氢栝楼仁二醇 (6-hydroxydihydrokarounidiol)	11
17	3-表栝楼仁二醇 (3-epikarounidiol)	11
18	环栝楼仁二醇 (cyclokirilodiol)	11
19	异环栝楼仁二醇 (isocyclokirilodiol)	11
20	5-脱氢栝楼仁二醇 (5-dehydrokarounidiol)	13
21	3,29-二苯甲酰基栝楼仁三醇 (3,29-dibenzoyl-karounitriol)	14
22	3,29-二苯甲酰基栝楼仁二醇 (3,29-dibenzoyloxykarounidiol)	15

1.2.3 脂肪酸 瓜蒌子油中含有 19 种脂肪酸：辛酸 (octanoic acid)、十二烷酸 (dodecanoic acid)、9-羟基壬酸 (nonanoic acid)、十四烷酸 (tetradecanoic acid)、十五烷酸 (pentanoic acid)、9-十六烯酸 (9-hexadecenoic acid)、十六烷酸 (hexadecanoic acid)、异十七烷酸 (iso-heptadecanoic acid)、十七烷酸 (heptadecanoic acid)、7,10,13-十六碳三烯酸 (7,10,13-hexadecatrienoic acid)、8,11-十八碳二烯酸 (8,11-octadecadienoic acid)、9-十八碳烯酸 (9-octadecenoic acid)、十八烷酸 (octadecanoic acid)、9,12-十八碳二烯酸 (9,12-octadecadienoic acid)、9,11,13-十八碳三烯酸 (9,11,13-octadecatrienoic acid)、7,10,13-二十碳三烯酸 (7,10,13-eicosatrienoic acid)、11-二十烯酸 (11-eicosenoic acid)、二十烷酸

表 3 瓜蒌子中的甾醇类成分
Table 3 Sterols in *Trichosanthis Semen*

编号	化合物名称	参考文献
23	豆甾-7-烯-3β-醇 (stigmast-7-en-3β-ol)	10
24	豆甾-7,22-二烯-3-O-β-D-葡萄糖苷 (stigmasta-7,22-dien-3-O-β-D-glucoside)	10
25	豆甾-7,22-二烯-3β-醇 (stigmast-7,22-diene-3β-ol)	10
32	β-谷甾醇 (β-sitosterol)	11
26	豆甾烷-3β,6α-二醇 (stigmastane-3β,6α-glycol)	16
27	多孔甾烷-3β,6α-二醇 (porous sterane-3β,6α-glycol)	16
28	豆甾-5-烯-3β,4β-二醇 (stigmast-5-en-3β,4β-glycol)	16
29	多孔甾-5-烯-3β,4β-二醇 (porous steroid-5-en-3β,4β-glycol)	16
30	多孔甾-5,25-二烯-3β,4β-二醇 (porous steroid-5,25-diene-3β,4β-glycol)	16
31	谷甾醇 (sitosterol)	17
33	菜油甾醇 (campesterol)	17
34	7-菜油甾醇 (7-campesterol)	17
35	α-菠菜甾醇 (α-spinasterol)	17
36	豆甾醇 (stigmasterol)	17
37	7-豆甾醇 (7-stigmasterol)	17
38	7,22-豆甾双烯醇 (7,22-stigmastadienol)	17
39	5,25-豆甾双烯醇 (5,25-stigmastadienol)	17
40	7,24-豆甾双烯醇 (7,24-stigmastadienol)	17
41	7,25-豆甾双烯醇 (7,25-stigmastadienol)	17
42	7,22,25-豆甾三烯醇 (7,22,25-stigmastatrienol)	17
43	豆甾烷醇 (stigmastano)	17
44	24-乙基胆甾-5,25-二烯-3β-醇 (24-ethylcholesta-5,25-diene-3β-ol)	18
45	24-乙基胆甾-7,24(25)-二烯-3β-醇 (24-ethylcholesta-7,24(25)-diene-3β-ol)	18
46	24-乙基胆甾-7,25-二烯-3β-醇 (24-ethylcholesta-7,25-diene-3β-ol)	18
47	24-乙基胆甾-7,22,25-三-3β-醇 (24-ethylcholesta-7,22,25-triene-3β-ol)	18

(eicosenoic acid)、6,9,12,15-二十二碳四烯酸(6,9,12,15-docosatetracnoic acid), 其中饱和脂肪酸占 8.01%, 以棕榈酸、硬脂酸为主; 不饱和脂肪酸占 91.60%, 以油酸、亚油酸和瓜蒌酸为主^[19]。除此之外瓜蒌子中还含有 1-瓜蒌酸-2-亚麻酸-3-棕榈酸甘油酯(1-trichosanic acid-2-linolenic-3-tripalmitin)、1-瓜蒌酸-2,3-二亚麻酸甘油酯(1-trichosanic acid-2,3-dilinolenic glyceride)^[20]、顺, 顺-十八碳二烯酸(cis,cis-octadecadienic acid)、石榴酸(punicic acid)、α-桐酸(α-eleostearic acid)、梓树酸(catalpic acid)^[21]。

1.2.4 蛋白类成分 瓜蒌子中已被分离鉴定出的蛋白质类成分包括: 栝楼素^[22]、核糖体失活蛋白质 α-kirilowin 和 β-kirilowin^[23]、凝集素^[24]、I 型核糖体失活蛋白 S•TCK 和 TCK•S^[25-26]。

1.2.5 其他成分 瓜蒌子中还含有角鲨烯^[27]、维生素 E (VE)^[28]、11-甲氧基-去甲洋篙宁、香草酸、小麦黄素^[29]、多糖^[30]、氨基酸和微量元素 (Ca、

Na、Fe、Zn 等, 其中 Ca 含量最高)^[31]。

1.3 天花粉的化学成分

1.3.1 蛋白质类成分 天花粉中含有的蛋白质是其活性成分。其中, 天花粉蛋白 (TCS) 是存在于天花粉中的一种碱性蛋白, 属于 I 型核糖体失活蛋白 (RIPs), 其成熟肽由 19 种共 247 个氨基酸残基构成^[32]。天花粉蛋白含有 α、β、γ 3 种异构体。α-TCS 和 β-TCS 具有相似的化学结构, 而 γ-TCS 的结构和它们有较大差异^[33]。天花粉中的天花粉凝集素 (TKL) 是一类能与糖类专一结合的蛋白质^[34]。天花粉中还含有与 TCS 性质不同的 I 型 RIP, 命名为 TAP29, 相对分子质量为 2.9×10^4 ^[35]; 以及栝楼蛋白 (TCB), 相对分子质量为 2.7×10^4 ^[36]。

1.3.2 萜类化合物 天花粉中含有多种萜类化合物。李晓芳等^[37]从天花粉中鉴定出一种四环三萜类化合物。Ryu 等^[38]从天花粉的甲醇提取物中分离出葫芦烷三萜类化合物 cucurbitacin B、isocucurbitacin B、cucurbitacin D、isocucurbitacin D、3-epi-

isocucurbitacin B、23,24-dihydrocucurbitacin B、23,24-dihydroisocucurbitacin B 和 23,24-dihydrocucurbitacin E。另外,天花粉中还含有 cucurbitacin E、hexanorcucurbitacin D、isocucurbitacin、

spinasterol、arvenin III、3 β -hydroxyl-13,14-seco-13R,14R-epoxyporiferastane-8,22-dien-7-one、3 β -hydroxyl-13,14-seco-13,14-epoxyporiferastane-8-en-7-one, blumenol A、blumenol C^[39]。结构见图 4。

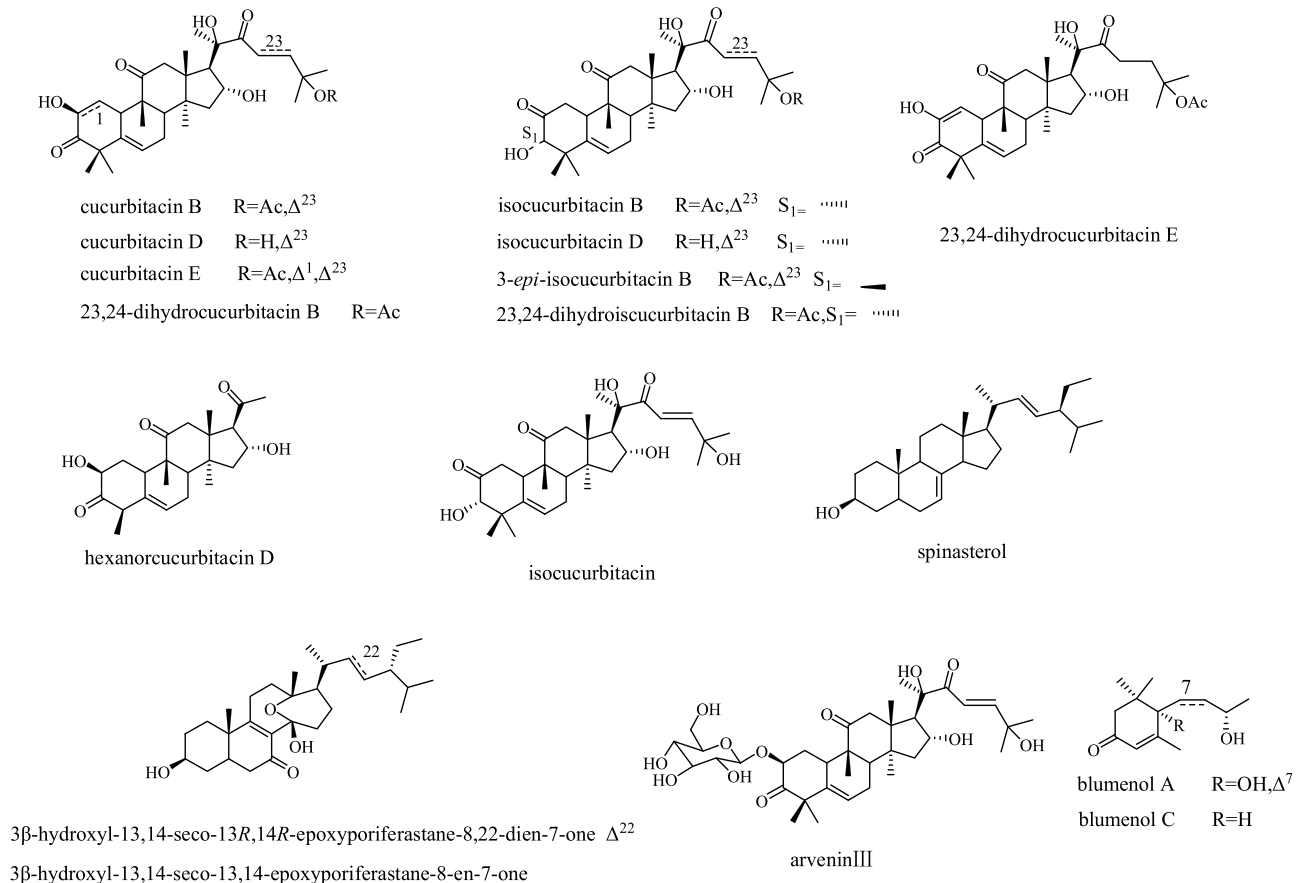


图 4 天花粉中的萜类成分

Fig. 4 Terpenes in *Trichosanthis Radix*

1.3.3 多糖 天花粉多糖是其重要的化学成分之一。有研究认为其是由鼠李糖、阿拉伯糖、果糖、木糖、甘露糖、葡萄糖和半乳糖等单糖组成的杂多糖^[32]。屠婕红等^[40]则认为天花粉多糖是一种由葡萄糖组成的均多糖,其单糖残基为葡萄糖。

1.3.4 其他成分 天花粉含有无机元素 Ca、Mg、Fe 等,其中 Ca 的含量较高^[41];以及各种氨基酸,包括蛋氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、 γ -氨基丁酸、瓜氨酸等^[42-43]。天花粉中还含有棕榈酸、正三十四烷^[37]、(10*E*,12*E*)-9-氧-10,12-十八碳二烯酸、(9*E*,11*Z*)-13-氧-9,11-十八碳二烯酸^[39]。

1.4 瓜蒌的化学成分

1.4.1 黄酮 瓜蒌中含有的黄酮类化合物包括山柰

酚-3,7-二-*O*- β -葡萄糖苷、山柰酚-3-*O*- β -葡萄糖苷-7-*O*- α -鼠李糖苷、山柰酚-3-*O*- β -槐糖苷、山柰酚-3-*O*- β -芸香糖苷、木犀草素-3'-*O*- β -葡萄糖苷、木犀草素-4'-*O*- β -葡萄糖苷、5,6,7,8,4'-5-甲氧基黄酮和 5,6,7,8,3,4'-6-甲氧基黄酮^[44],以及金圣草黄素、4'-羟基黄芩素^[45]。具体黄酮类成分结构见图 5 和表 4。

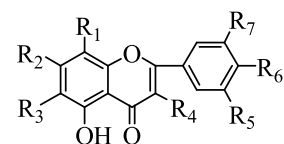


图 5 瓜蒌中黄酮结构骨架

Fig. 5 Structural skeleton of flavonoids from *Trichosanthis Fructus*

表 4 瓜蒌中的黄酮类成分

Table 4 Flavonoids in *Trichosanthis Fructus*

编号	化合物名称	取代基	参考文献
1	山柰酚-3,7-二-O-β-葡萄糖苷	R ₂ =GluO, R ₄ =OGlc, R ₆ =OH, R ₁ =R ₃ =R ₅ =R ₇ =H	44
2	山柰酚-3-O-β-葡萄糖苷-7-O-α-鼠李糖苷	R ₂ =RhaO, R ₄ =OGlc, R ₆ =OH, R ₁ =R ₃ =R ₅ =R ₇ =H	44
3	山柰酚-3-O-β-槐糖苷	R ₂ =OH, R ₄ =OSop, R ₆ =OH, R ₁ =R ₃ =R ₅ =R ₇ =H	44
4	山柰酚-3-O-β-芸香糖苷	R ₂ =OH, R ₄ =ORu1, R ₆ =OH, R ₁ =R ₃ =R ₅ =R ₇ =H	44
5	木犀草素-3'-O-β-葡萄糖苷	R ₂ =OH, R ₆ =OH, R ₇ =OGlu, R ₁ =R ₃ =R ₄ =R ₅ =H	44
6	木犀草素-4'-O-β-葡萄糖苷	R ₂ =OH, R ₆ =OGlu, R ₇ =OH, R ₁ =R ₃ =R ₄ =R ₅ =H	44
7	5,6,7,8,4'-五甲氧基黄酮	R ₁ =R ₂ =R ₃ =R ₆ =OCH ₃ , R ₄ =R ₅ =R ₇ =H	44
8	5,6,7,8,3,4'-六甲氧基黄酮	R ₁ =R ₂ =R ₃ =R ₄ =R ₆ =OCH ₃ , R ₅ =R ₇ =H	44
9	金圣草黄素	R ₂ =OH, R ₅ =OCH ₃ , R ₆ =OH, R ₁ =R ₃ =R ₄ =R ₇ =H	45
10	4'-羟基黄酮素	R ₂ =R ₃ =R ₆ =OH, R ₁ =R ₄ =R ₅ =R ₇ =H	45

1.4.2 含氮类化合物 瓜蒌中的含氮化合物包括 1-羟丙基-5-乙氧甲基-1*H*-吡咯-2-醛-吡咯^[45]、*N*-苯基苯二甲酰亚胺、4-羟基-烟酸^[46]、尿嘧啶^[47]。

1.4.3 糖类 瓜蒌中含有葡萄糖^[47]、半乳糖酸-γ-内酯和半乳糖^[48]。

1.4.4 其他成分 瓜蒌中还含有(-)-黑麦草内酯^[45]、5,5'-双氧甲基咪喃醛^[46]、正三十四烷酸、4-羟基-2-甲氧基苯甲酸、2-甲基-3,5-二羟基四氢吡喃-4-酮、α-菠菜甾醇-β-*D*-葡萄糖苷、富马酸、琥珀酸、正三十四烷^[47]、2,5-二羟甲基咪喃、苹果酸丁二酯、(2,2'-bioxazolidine)-3,3'-diethanol^[49]、5-羟甲基糠醛^[50]。另外，瓜蒌瓢液中含有 VC、VE、VB、氨基酸、抑菌蛋白、不饱和脂肪酸以及色素成分^[51]。

2 药理作用

2.1 基于传统功效的药理活性

2.1.1 清热涤痰——对呼吸系统的影响，适用于肺热咳嗽、痰浊黄稠等症。瓜蒌皮总氨基酸有良好的祛痰作用^[52]，其中天门冬氨酸能缓解细胞的炎症，减少分泌物，增强细胞免疫；半胱氨酸可通过分解痰液黏蛋白来稀释痰液^[53]；蛋氨酸在一定程度上可转化为半胱氨酸或胱氨酸从而起协同作用^[54]。另有研究发现瓜蒌水煎液（2.5 g/kg）镇咳效果最好^[55]。

2.1.2 宽胸散结——对心血管系统的影响，适用于胸痹心痛、结胸痞满、乳痈、肺痈、肠痈等症。药理研究发现瓜蒌皮和瓜蒌对心血管系统的作用主要包括改善心肌缺血、改善心脏毒性和治疗心肌梗死等。

瓜蒌皮提取液对稳定性和不稳定性心绞痛、心肌梗死都有很好的治疗作用，主要机制是保护心肌缺血、抗动脉粥样硬化、保护血管内皮细胞、舒张

冠状动脉等^[56]。瓜蒌皮水煎液和注射液能显著改善心肌缺血大鼠心电图 ST 段的异常，可使心肌缺血率、心肌梗死率和多种心肌酶的活性显著降低，并能缩小心肌缺血面积^[57-58]。瓜蒌皮注射液还可显著提高急性心肌缺血大鼠血浆内皮型一氧化氮合成酶（eNOS）活性、NO 和 6-酮-前列环素 1α（6-keto-PGF1α）水平，以及心肌组织超氧化物歧化酶（SOD）活性；同时显著降低其血浆内皮素（ET）、血栓素 B₂（TXB₂）水平及心肌组织丙二醛（MDA）水平^[59]。瓜蒌皮水提物（TPAE）可通过上调心肌血管及血浆中的内皮生长因子（VEGF）、eNOS、NO 和基质金属蛋白酶 9 的表达水平来促进急性心肌缺血大鼠内皮祖细胞（EPC）的活性，从而发挥对急性心肌缺血的保护作用^[60]。TPAE 还能明显增强缺氧复氧诱导的细胞活力，降低细胞凋亡率、乳酸脱氢酶（LDH）的释放量并诱导型一氧化氮合酶（iNOS）的表达，同时 TPAE 能提高 NO 的生成和 Bcl-2/Bax 值，激活磷酸化蛋白激酶 B（p-Akt）和 eNOS 的 mRNA 和蛋白表达^[61]。

研究发现瓜蒌正丁醇萃取物和水层样品能够增加具有血流的节间血管数量，对斑马鱼血管的生成具有促进作用；瓜蒌石油醚萃取物、醋酸乙酯萃取物、水层和乙醇提取物均能改善心脏毒性，其中石油醚萃取物的作用最强^[62]。此外，瓜蒌水煎液还可提高梗死大鼠抗凋亡基因与凋亡基因的比值，抑制心肌细胞凋亡，可治疗心衰大鼠因梗死引起的心室扩张^[63]。

2.1.3 润燥滑肠——对消化系统的影响，适用于大便秘结。瓜蒌子油有较强的泻下作用，将其去油

制霜后泻下作用明显减弱，镇咳化痰的作用则不减弱^[64]。瓜蒌醇提取物能抑制大鼠胃酸的分泌并降低胃酸浓度，抑制结扎幽门引起的溃疡，还能对抗 5-羟色胺诱发的胃黏膜损伤，且对乙酰胆碱引起的小鼠回肠收缩具有明显的松弛作用^[65]。

2.2 基于拓展功效的药理活性

2.2.1 降血糖

研究发现天花粉醇提物同时具有降糖和改善糖尿病症状的特点。进而，从中筛选出一种能显著增加细胞葡萄糖消耗量的活性成分——棕榈酸。同时，实验结果表明天花粉能使糖尿病小鼠机体 SOD 活性增强，MDA 水平降低，且具有抑制脂质过氧化、清除超氧阴离子自由基 (O_2^-) 的作用^[66]。天花粉凝集素 (TKL) 的硫酸铵沉淀可提高 HepG2 细胞葡萄糖的消耗能力和 HK-2 细胞的存活率，并能剂量依赖性地抑制细胞凋亡^[67]。TKL 还可通过氧氟沙星的介导对抗高糖 (HG) 诱导的 HK-2 细胞 G₁ 期阻滞，减轻大鼠肾脏组织的病理损伤和炎症反应^[68]。

研究表明瓜蒌皮水提物可剂量依赖性地降低血糖，进而从中分离鉴定出了一种 tk 蛋白 (TKP)，其可与 IR (一种具有酪氨酸激酶活性的跨膜蛋白) 相互作用，刺激 IR 激酶活性，从而提高糖尿病小鼠葡萄糖清除率^[69]。

瓜蒌子油可使糖尿病小鼠体质量略有增长，血糖值呈剂量依赖性下降，胰岛素含量显著升高，血清总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、NO 和 NOS 含量降低，并改善糖耐量^[70]。

2.2.2 抗肿瘤

研究表明天花粉蛋白 (TCS) 可通过诱导细胞凋亡和阻断细胞周期的方式抑制多种肿瘤细胞的增殖，并以剂量依赖性的方式诱导细胞毒性，但高剂量的 TCS 可引起副作用和抗原性，而极低剂量的 TCS 可显著增加非阳离子依赖型甘露糖-6-磷酸受体 (CI-MPR) 的表达^[71]。TCS 还可通过促进肺癌肿瘤抑制因子 1 (TSLC-1) 与 T 细胞分子 (CRTAM) 的相互作用增强 Lewis 肺癌模型小鼠体内诱导的 Th1 型细胞介导的免疫反应，从而抑制肿瘤的生长^[72]。另有研究表明天花粉提取物对小鼠骨髓瘤 SP2/0 细胞有明显的抑制作用^[73]。此外天花粉还对肝癌 HepG2 细胞，胃癌 MKN-45 和 SGC-7901 细胞，乳腺癌 MCF-7、MDA-MB-231、BT-474 细胞等具有抑制作用^[74-76]。

程倩等^[77]发现瓜蒌皮 5 种不同极性的成分能明显抑制结肠癌 HCT-116 细胞及乳腺癌 MCF-7 细胞

的增殖，且抑制作用呈时间依赖性。

常姣^[78]从瓜蒌中分离出了一种单一抗肿瘤活性蛋白 TKP，是一种丝氨酸蛋白酶，可通过线粒体依赖的凋亡途径诱导大肠癌细胞凋亡，抑制大肠癌细胞增殖。

2.2.3 抗氧化、促进免疫

瓜蒌提取物对百草枯或 H₂O₂ 诱导产生的果蝇的氧化应激损伤有明显的改善作用，能显著提高果蝇的生存率，延长雄果蝇寿命，还能降低果蝇中肠道干细胞和成肠细胞数，从而促进肠道免疫功能^[79]。

体外研究发现瓜蒌皮能显著增强巨噬细胞活性，促进巨噬细胞吞噬鸡红细胞和 T 淋巴细胞的转化；体内实验结果表明，瓜蒌皮能显著提高小鼠碳粒廓清水平和免疫抑制小鼠血清溶血素的生成量^[80]。另外，瓜蒌皮多糖和瓜蒌子多糖均具有清除 DPPH 自由基的能力，总还原能力和抗氧化作用较好，但瓜蒌皮多糖清除 DPPH 自由基的能力更强，总还原能力较弱^[81]。而瓜蒌子多糖能清除 O_2^- 和羟基自由基^[25]，且瓜蒌子油也可抑制 O_2^- ^[82]。

2.2.4 对血管及血流动力学的影响

瓜蒌皮提取物能使大鼠异常升高的 TC、低密度脂蛋白 (LDL) 水平降低，改善脂质沉积的状况；并降低泡沫细胞的数量，减弱中膜血管平滑肌细胞向内膜的迁移和增殖能力，从而起到对动脉粥样硬化的保护作用^[83]。瓜蒌皮提取物还能显著降低 TG 和 LDL 的水平，改善动脉粥样硬化斑块，抑制血管平滑肌细胞的增殖，从而抑制动脉粥样硬化^[84]。瓜蒌皮总黄酮能显著降低 NO 的浓度，抑制血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、非对称二甲基精氨酸 (ADMA) 和 MDA 含量的升高；还能呈剂量依赖性地缓解大鼠胸主动脉环舒张反应，从而发挥其对血管内皮损伤的保护作用^[85]。瓜蒌皮注射液能显著降低脑梗死患者血中纤维蛋白原的含量从而使脑梗死患者的血液黏稠度降低，增强其神经功能的恢复功能^[86]。

刘岱琳等^[45]发现瓜蒌中的 4-羟基-2-甲氧基苯甲酸、香叶木素-7-O- β -D-葡萄糖苷、腺苷具有抗血小板聚集的作用。

天花粉蛋白可通过抑制血管平滑肌细胞增殖和 Akt/丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) /细胞外信号调节激酶 (ERK) 信号通路而发挥对球囊损伤大鼠血管新生内膜增生的抑制作用^[87]。

2.2.5 抗菌、抗炎作用

瓜蒌对金黄色葡萄球菌、流感杆菌、肺炎双球菌^[88]、大肠埃希菌、变形杆菌、

伤寒沙门菌、霍乱弧菌^[89]等多种细菌都有抑制作用。

天花粉中的葫芦苦素-B、23,24-二氢葫芦素 B、葫芦苦素 E 和异葫芦素对 RAW264.7 巨噬细胞 NO 的产生有明显的抑制作用,且葫芦素 B 以浓度依赖性的方式抑制 iNOS 和环氧合酶-2 (COX-2) 的表达,表明天花粉具有一定的抗炎活性^[39]。

3 质量标志物的预测分析

《中国药典》2015 年版中规定瓜蒌子中 3,29-二苯甲酰基瓜蒌仁三醇 (C₄₄H₅₈O₅) 不得少于 0.080%。但仅以单一成分作为指标不能很好控制其质量。中药质量标志物是由刘昌孝院士 2016 年提出的中药产品质量控制新概念,也是近年来研究的热点。质量标志物是存在于药材和中药产品中固有的或在加工制备过程中形成的一种化学物质,与中药的功能属性有密切相关,可作为反映中药安全性和有效性的标志性物质从而对中药材进行质量控制^[90]。所以通过对栝楼质量标志物的预测,可为其建立更科学的质量控制方法提供新的思路。

3.1 基于化学成分与有效性的质量标志物预测分析

栝楼不同药用部位的化学成分和药理作用有所区别,以下根据化学成分与药效的相关性对栝楼不同药用部位进行质量标志物的预测。

3.1.1 瓜蒌皮 瓜蒌皮中含有黄酮、氨基酸、甾醇、挥发油、腺苷等化学成分。现代药理研究表明瓜蒌皮中的总氨基酸有镇咳祛痰的作用^[53-55],与传统功效中的“清热化痰”相对应。瓜蒌皮总黄酮对血管内皮损伤具有保护作用^[85],与传统功效中的“利气宽胸”有一定的相关性。瓜蒌皮还有抗氧化、促进免疫、改善心血管系统的作用,但具体成分尚不明确,有待进一步研究。综上,瓜蒌皮中的氨基酸和总黄酮具有较为明确的药效,并与传统功效相对应,可作为瓜蒌皮质量标志物的选择。

3.1.2 瓜蒌子 瓜蒌子中含有萜类、甾醇、脂肪酸、脂肪油、黄酮、氨基酸等成分。除了其中的 3,29-二苯甲酰基瓜蒌仁三醇外,萜类成分中的瓜蒌仁二醇有抑制小鼠皮肤肿瘤生长的作用^[91],还具有抗炎、抑菌作用,是瓜蒌子的活性成分,也是专属性成分,可作为质量标志物之一。瓜蒌子油具有泻下、镇咳化痰的作用^[64],与传统功效中的“润肺化痰、滑肠通便”相对应。瓜蒌子油含有的成分较多,可采用气相色谱-质谱联用等技术手段对其进行分析,确定其质量标志物。

3.1.3 天花粉 天花粉含有蛋白质、萜类、多糖、

氨基酸等化学成分。天花粉醇提物^[66]和天花粉凝集素 (TKL)^[67]对糖尿病的症状有一定的改善作用,与传统功效中的“生津止渴”相对应。天花粉蛋白 (TCS) 对多种肿瘤具有抑制活性^[71],可增强抗肿瘤的免疫反应^[72],对球囊损伤大鼠血管新生内膜增生有抑制作用^[87]。以上抗肿瘤作用与传统功效中的“消肿排脓”有相关性。综上, TCS 和 TKL 可作为天花粉的质量标志物。

3.1.4 瓜蒌 瓜蒌中的 4-羟基-2-甲氧基苯甲酸、香叶木素-7-O-β-D-葡萄糖苷、腺苷具有抗血小板聚集作用^[45]。还有研究表明瓜蒌对心脏有显著的保护作用^[62],对心衰大鼠的心室扩张也有治疗作用^[63],但有效成分暂不明确。因此 4-羟基-2-甲氧基苯甲酸、香叶木素-7-O-β-D-葡萄糖苷、腺苷可作为瓜蒌质量标志物的选择。

3.2 基于传统药性的质量标志物预测分析

中药药性理论是指导中医临床辨证用药的重要依据。栝楼不同部位的药性相似,均味甘、性寒,瓜蒌和天花粉微苦。现代药理研究表明甘味药具有调节机能、提高机体免疫力以及杀菌、调血脂、降血压、降血糖等方面的作用。现代化学研究发现,甘味中药多含有糖类、皂苷、脂肪、蛋白质、甾醇、氨基酸等成分^[92]。且天花粉蛋白有降血糖、抗肿瘤等作用;瓜蒌皮多糖和瓜蒌子多糖均具有一定的抗氧化和促进免疫作用。综上,蛋白质可作为天花粉的质量标志物;多糖可作为瓜蒌皮和瓜蒌子的质量标志物。

3.3 基于毒性的质量标志物预测分析

葫芦素 B 是天花粉的有效成分,但如用量控制不好也会产生毒性,所以应把葫芦素 B 作为天花粉的质量标志物之一,并列于限度检查^[93]。

3.4 基于化学成分可测性的质量标志物预测分析

中药化学成分的可测性是其作为质量标志物的基础。根据文献报道及对现有分析技术的综合考虑,栝楼各药用部位中的 α-菠菜甾醇、腺苷、葫芦素 B、栝楼仁二醇等化学成分有作为质量标志物的可能。瓜蒌中的 α-菠菜甾醇可采用双波长薄层扫描法进行测定^[46];瓜蒌皮中的腺苷可采用 HPLC 测定^[4];天花粉中葫芦素 B 可用 HPLC 测定^[93];瓜蒌子中的栝楼仁二醇可采用 TLC 鉴别,采用 HPLC 测定其含量^[94]。

4 结语

栝楼各药用部位都有较为明显的疗效,被广泛应用于临床。现代研究表明,瓜蒌具有镇咳、改善

心脏毒性、保护胃黏膜、促进免疫等作用；瓜蒌皮具有祛痰、改善心肌缺血、抗氧化、改善动脉硬化等作用；瓜蒌子具有泻下、降糖、抗氧化等作用；天花粉具有降糖、抗肿瘤、抗炎等多种药理作用。但也存在一些问题：对瓜蒌传统功效中清热化痰和润燥滑肠的研究尚浅，具体机制尚不清楚；很多实验只证明了药材的粗提物有效，没有进一步探究有效成分；现代研究大多集中在瓜蒌皮、瓜蒌上，对天花粉的研究多集中在蛋白和多糖两类成分上，对其他成分研究不够，对瓜蒌子的研究也较少；对于栝楼各药用部位的质量评价缺乏针对性等。综上，对于栝楼这种不同植株部位分别作为不同药材入药的中药，应从各药用部位的传统功效出发，加强化学成分和药理作用研究，并在此基础上有针对性地开展药效物质基础研究，根据各药用部位药效物质基础的差异性，发现和确定质量标志物，从而为制定科学、精准、可控的质量标准提供支撑。

本文较为系统地介绍了栝楼不同药用部位的化学成分和药理作用，并基于不同药用部位的化学成分与性效之间的关系，结合化学成分可测性，对其质量标志物进行预测分析，为更科学地对其进行质量评价提供了新的思路和证据。

参考文献

[1] 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.

[2] 徐美霞. 栝楼皮化学成分分离与鉴定 [D]. 济南: 山东农业大学, 2013 年.

[3] 贡瑞生, 张黎明, 郑建科, 等. 山东栝楼氨基酸及微量元素的分析 [J]. 中国中药杂志, 1989, 14(6): 673-674.

[4] 杜上鉴, 刘正和, 钱付刚, 等. 栝楼皮脂溶性化学成分的研究 [J]. 医药工业, 1988, 19(7): 301-303.

[5] 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.

[6] 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): 357-361.

[7] 巢志茂, 刘静明, 王伏华, 等. 五种栝楼皮挥发性有机酸的分析 [J]. 中国中药杂志, 1992, 17(11): 673-674.

[8] 巢志茂, 刘静明. 双边栝楼中栝楼酯碱的结构研究 [J]. 药化学报, 1995, 30(7): 517-520.

[9] 徐何方. 瓜蒌 (栝楼皮、栝楼籽) 炮制、化学成分和药理作用的研究进展 [A] // 2014 年全国中药炮制学术年会暨中药饮片创新发展论坛及协同创新联盟会议会议讲义 [C]. 南京: 中华中医药学会, 2014.

[10] 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.

[11] 唐春风. 栝楼籽的化学成分和定性定量研究 [D]. 北

京: 中国协和医科大学, 2005.

[12] Chao Z M, Shibusawa Y, Yanagida A, et al. Two new triterpenes from the seeds of *Trichosanthes cucumeroides* [J]. *Nat Prod Res*, 2005, 19(3): 211-216.

[13] 郗砚彬, 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): 2262-2264.

[14] 程雪梅, 吴弢, 俞桂新, 等. RP-HPLC 法测定栝楼籽中 3,29-二苯甲酰基栝楼仁三醇含量 [J]. 药物分析杂志, 2005, 25(4): 377-380.

[15] 马跃平, 高健, 王金辉, 等. 瓜蒌霜化学成分分离与鉴定 [J]. 沈阳药科大学学报, 2010, 27(11): 876-879.

[16] 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.

[17] Homberg E E, Seher A. Sterine in *Trichosanthes kirilowii* [J]. *Phytochemistry*, 1977, 16(2): 288-290.

[18] Chung B S, Ko Y S. Studies on the composition of seed oils of Korean plants (1). Composition of the sterol fraction of *Trichosanthes kirilowii* [J]. *Yakhak Hoeji*, 1979, 23(1): 51-55.

[19] 闰永婷, 何家庆, 黄训端, 等. 瓜蒌籽油的理化性质及其脂肪酸组成分析 [J]. 中国林副特产, 2008(5): 29-31.

[20] 林树花, 李高阳, 韩晓磊. 栝楼籽的化学成分研究进展 [J]. 农产品加工, 2012(8): 73-77.

[21] Joh Y G, Kim S J, Christie, W W. The structure of the triacylglycerols, containing punicic acid, in the seed oil of *Trichosaruhes kirilowii* [J]. *J Am Oil Chem Soc*, 1995, 72(9): 1037-1042.

[22] Arijit M. A novel extraction of trichosanthin from *Trichosanthes kirilowii* roots using three-phase partitioning and its *in vitro* anticancer activity [J]. *Pharmaceutical Biol*, 2014, 52(6): 677-680.

[23] Dong T X, Ng T B, Yeung H W, et al. Isolation and characterization of a novel ribosome-inactivating protein, 13-kirilowin, from the seeds of *Trichosanthes kirilowii* [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1994, 199(1): 387-393.

[24] Falasca A I, Abbondanza A, Barbieri L, et al. Purification and partial characterization of a lectin from the seeds of *Trichosanthes kirilowii* Maximowicz [J]. *FEBS Lett*, 1989, 246(1/2): 159-162.

[25] 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——*S. trichokirin* 的纯化和部分性质 [J]. 生物化学与生物物理学报, 2000, 32(5): 495-498.

[26] 李丰, 杨欣秀, 胡维国. 栝楼籽中一种新的具有蛋白质生物合成抑制活性的多肽——*Trichokirin S₁* 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.

[27] Wang W, Wanc L, Jiang J. Fatty acid profile of

- Trichosanthes kirilowii* Maxim. seed oil [J]. *Chem Pap*, 2009, 63(4): 489-492.
- [28] 俞 健, 李赤翎. 栝楼籽油中天然抗氧化剂成分分析 [J]. 食品工业科技, 2010, 31(11): 153-155.
- [29] Arisawa M, Yoshizaki M, Morita N. Studies on genus *Trichosanthes*. I. Constituents of "Gua Lou Zi" (dried seed of *Trichosanthes uniflora*) [J]. *Shoyaku Gaku Zasshi*, 1985, 39(4): 316-319.
- [30] 熊利芝, 付柏婷, 吴玉先, 等. 栝楼籽多糖提取工艺优化及抗氧化性 [J]. 应用化工, 2015, 44(6): 1008-1011.
- [31] 胡兴华, 李国斌, 蔡爱华, 等. 栝楼属三种栝楼种子的营养分析 [J]. 广西科学, 2004, 11(3): 266-268.
- [32] 冯 果, 陈 娟, 刘 文, 等. 天花粉有效成分及药理活性研究进展 [J]. 微量元素与健康研究, 2015, 32(6): 59-62.
- [33] Narayanan P, Mak N K, Luong P B, et al. Isolation and characterization of new isoforms of trichosanthin from *Trichosanthes kirilowii* [J]. *Plant Sci*, 2002, 162(1): 79-85.
- [34] 王耀萍, 韩 毅, 李卫平, 等. 天花粉凝集素的晶体学研究 [J]. 生物物理学报, 1998, 14(3): 413-416.
- [35] Lee H S, Igang P L, Kung H F, et al. TAP 29: An anti-human immunodeficiency virus protein from *Trichosanthes kirilowii* that is nontoxic to intact cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991, 88(15): 6570-6574.
- [36] 向邦平, 金善炜, 曹伯翼, 等. 栝楼蛋白 II——栝楼蛋白部分化学结构的初步测定 [J]. 化学学报, 1998, 56(3): 302-307.
- [37] 李晓芳, 叶小利, 李 平, 等. 天花粉降血糖活性成分的分离和活性观察 [J]. 中成药, 2011, 33(12): 2175-2178.
- [38] Ryu S Y, Lee H, Choi S U, et al. Antitumor activity of *Trichosanthes kirilowii* [J]. *Arch Pharm Res*, 1994, 17(5): 348-353.
- [39] Ha M T, Phan T N, Kim J A, et al. Trichosanthin hemiketal A and B: Two 13,14-seco-13,14-epoxyperiferastanes from the root of *Trichosanthes kirilowii* Maxim. [J]. *Bioorg Chem*, 2018, doi: 10.1016/j.bioorg.2018.10.019.
- [40] 屠婕红, 陈伟光, 王照雷, 等. 天花粉多糖的单糖组成分析及不同采挖期多糖含量比较 [J]. 中国现代应用药学, 2011, 28(7): 666-668.
- [41] 夏侯国论, 刘丽华, 李银保. 微波消解-火焰原子吸收法测定天花粉中的微量元素 [J]. 赣南医学院学报, 2009, 29(3): 312-322.
- [42] 张 波, 刘红燕, 李 佳, 等. 基于性别差异的栝楼药用部位氨基酸含量比较研究 [J]. 中国药师, 2014, 17(9): 1517-1519.
- [43] 刘 文, 陈文秋, 潘 健, 等. 天花粉中瓜氨酸与 γ -氨基丁酸的含量测定 [J]. 中国药业, 2012, 21(4): 26-28.
- [44] 李爱峰. 栝楼 (*Trichosanthes kirilowii* Maxim.) 果皮化学成分研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2014.
- [45] 韦兴光, 杨春芳, 时岩鹏, 等. 栝楼化学成分的研究 (II) [J]. 中草药, 2005, 36(增刊): 67-68.
- [46] 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): 17-19.
- [47] 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): 16-18.
- [48] 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.
- [49] 范雪梅, 陈 刚, 苏姗姗, 等. 瓜蒌化学成分分离与鉴定 [J]. 沈阳药科大学学报, 2011, 28(12): 947-948.
- [50] 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.
- [51] 余丽芳, 王曼莹. 栝楼瓢液成分分析与主要活性物质的制备 [J]. 安徽农业科学, 2012, 40(14): 8151-8152.
- [52] 阴 健, 郭力弓. 中药现代研究与临床应用 [M]. 北京: 学苑出版社, 1993.
- [53] 王国强. 全国中草药汇编 (卷一) [M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014.
- [54] 王秀汪. 药理学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1985.
- [55] 阮 耀, 岳兴如. 栝楼水煎剂的镇咳祛痰作用研究 [J]. 国医论坛, 2004, 19(5): 48.
- [56] 杨 丽, 杨 玲. 瓜蒌皮对冠心病的药理作用及其机制研究 [J]. 临床医药文献杂志, 2016, 3(37): 7495-7496.
- [57] 李 航, 李建峰, 张 宇, 等. 瓜蒌皮对高脂血症合并急性心肌缺血大鼠保护作用 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(7): 22-25.
- [58] 孙 娟, 赵启韬, 黄臻辉, 等. 瓜蒌皮对急性心肌缺血大鼠的保护作用 [J]. 中药药理与临床, 2013, 29(3): 114-116.
- [59] 赵启韬, 黄臻辉, 琚 妹, 等. 瓜蒌皮注射液干预急性心肌梗死的机制研究 [J]. 中成药, 2014, 36(8): 1745-1747.
- [60] Fu N N, Li H, Sun J C, et al. *Trichosanthes Pericarpium* aqueous extract enhances the mobilization of endothelial progenitor cells and up-regulates the expression of VEGF, eNOS, NO, and MMP-9 in acute myocardial ischemic rats [J]. *Front Physiol*, 2018, 8: 1132.
- [61] Chu D H, Zhang Z Q. *Trichosanthis Pericarpium* aqueous extract protects H9c2 cardiomyocytes from hypoxia/reoxygenation injury by regulating PI3K/Akt/NO pathway [J]. *Molecules*, 2018, doi: 10.3390/molecules23102409.
- [62] 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): 1261-1263.
- [63] 张 腾, 张艳军, 庄朋伟, 等. 瓜蒌对心梗后心衰大鼠心功能及心肌细胞凋亡的影响 [J]. 中国药理学通报, 2016, 32(8): 1183-1184.
- [64] 李文娟, 朱亮亮, 李从虎, 等. 瓜蒌籽油成分、提取方法及功能特性的研究进展 [J]. 中国油脂, 2018, 43(5): 70-74.
- [65] Takano T. 瓜蒌的抗溃疡作用 [J]. 国外医药: 植物药

- 分册, 1991, 6(3): 133.
- [66] 李晓芳. 天花粉降糖活性成分的研究 [D]. 重庆: 西南大学, 2011.
- [67] 李琼, 叶小利, 曾红, 等. 天花粉凝集素的提取工艺及降糖活性研究 [J]. 中药材, 2012, 35(3): 475-479.
- [68] Lu J D, Peng J T, Xiang M, *et al.* *Trichosanthes kirilowii* lectin alleviates diabetic nephropathy by inhibiting the LOX1/NF- κ B/caspase-9 signaling pathway [J]. *Biosci Rep*, 2018, doi: 10.1042/BSR20180071.
- [69] Lo H Y, Li T C, Yang T Y, *et al.* Hypoglycemic effects of *Trichosanthes kirilowii* and its protein constituent in diabetic mice: The involvement of insulin receptor pathway [J]. *BMC Compl Altern Med*, 2017, 17(1): 53.
- [70] 金情政, 李钦, 赵吟. 栝楼籽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.
- [71] Li C M, Zeng M Q, Chi H J, *et al.* Trichosanthin increases granzyme B penetration into tumor cells by upregulation of CI-MPR on the cell surface [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(16): 26460-26470.
- [72] Cai Y C, Xiong S D, Zheng Y J, *et al.* Trichosanthin enhances anti-tumor immune response in a murine Lewis lung cancer model by boosting the interaction between TSLC1 and CRTAM [J]. *Cell Mol Immunol*, 2011, 8(4): 359-367.
- [73] 吴红军, 吴国娟, 沈红, 等. 栝楼根提取物抗肿瘤作用初探 [J]. 动物医学进展, 2006, 27(6): 103-106.
- [74] Fang E F, Zhang C Z, Zhang L, *et al.* Trichosanthin inhibits breast cancer cell proliferation in both cell lines and nude mice by promotion of apoptosis [J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e41592.
- [75] 李萌. 地塞米松抑制 NF- κ B 活化促进天花粉蛋白诱导的人肝癌 HepG2 细胞凋亡的研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2010.
- [76] 涂水平, 江石湖, 乔敏敏, 等. 天花粉蛋白对胃癌多药耐药细胞的细胞毒和诱导凋亡作用 [J]. 世界华人消化杂志, 2000, 8(2): 150-152.
- [77] 程倩, 稽乐乐, 韩雪娇, 等. 栝楼皮抗肿瘤活性成分的初步研究 [J]. 淮阴工学院学报, 2017, 26(5): 36-40.
- [78] 常姣. 栝楼抗肿瘤活性蛋白的分离纯化及诱导大肠癌细胞凋亡的机制研究 [D]. 太原: 山西大学, 2016.
- [79] 周洋, 柳宗琳, 陈羽臣, 等. 瓜蒌、红花、川芎和菊花提取物对氧化应激诱导的果蝇肠道免疫的影响 [J]. 中草药, 2014, 45(15): 2194-2200.
- [80] 张霄翔, 王艳苹, 王玉凤, 等. 栝楼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.
- [81] 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, (23): 191-194.
- [82] 颜军, 苟小军, 徐光域, 等. 栝楼籽油清除自由基作用研究 [J]. 食品科学, 2008, 29(11): 77-79.
- [83] 王冬梅, 代世元, 芦丽莉, 等. 栝楼皮提取物对大鼠动脉粥样硬化保护作用的实验研究 [J]. 北华大学学报: 自然科学版, 2008, 9(2): 128-131.
- [84] 甄庆强, 张洁, 雷震, 等. 栝楼皮提取物对同型半胱氨酸诱导动脉粥样硬化的保护作用 [J]. 东南大学学报: 医学版, 2018, 37(2): 239-243.
- [85] 文琳, 谷彬, 曹喻灵, 等. 栝楼皮总黄酮对 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, 18(2): 13-16.
- [86] 周广怡, 聂岁锋, 戴良, 等. 栝楼皮注射液对脑梗死患者血流动力学的影响 [J]. 现代预防医学, 2012, 39(9): 2307-2309.
- [87] Qiu M, Yang Z, Guo X H, *et al.* Trichosanthin attenuates vascular injury-induced neointimal hyperplasia following balloon catheter injury in rats [J]. *J Toxicol Envir Health*, 2017, 80(22): 1212-1221.
- [88] 王国强. 全国中草药汇编 (卷一) [M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014.
- [89] 蔡光先. 湖南药物志 (卷五) [M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 2004.
- [90] 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.
- [91] Yasukawa K, Akihisa T, Tamura T, *et al.* Inhibitory effect of karounidiol on 12-o-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced tumor promotion [J]. *Biol Pharm Bull*, 1994, 17(3): 460-462.
- [92] 于培明, 田智勇, 林桂涛. 甘味药的药性理论及其配伍探讨 [J]. 时珍国医国药, 2005, 16(1): 82-83.
- [93] 彭朝霞, 曹敏, 张运杰, 等. HPLC 测定天花粉中葫芦素 B 的含量 [J]. 中国现代应用药学, 2009, 26(11): 946-948.
- [94] 巢志茂, 唐春风, 张贵峰, 等. 栝楼籽的 TLC 鉴别和 HPLC 含量测定 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(17): 86-88.