

# 与三棱“功效-毒性-物质基础”相关的化学成分、制备工艺和质量控制研究进展<sup>Δ</sup>

徐男<sup>1\*</sup>, 黄欣<sup>2</sup>, 孙蓉<sup>1</sup>, 张成博<sup>3</sup>, 时海燕<sup>2#</sup> (1. 山东省中医药研究院, 济南 250014; 2. 山东省千佛山医院, 济南 250014; 3. 山东中医药大学医学院, 济南 250355)

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)33-4749-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.33.48

**摘要** 目的:为进一步开展与三棱功效、毒性相关的制备工艺和质量控制研究提供参考。方法:对近年来国内外发表的三棱化学成分、制备工艺和质量控制研究的相关文献进行整理、归纳和总结。结果:芒柄花素、山茶酚、阿魏酸、对香豆酸、香草酸等是三棱的主要成分和活性成分,是三棱发挥功效的主要物质基础。文献报道三棱具有生殖毒性,但关于其毒性的物质基础缺乏相应的研究;同时,对于三棱主要活性部位总黄酮的制备工艺研究均以提取率为指标,尚未发现有富集纯化方面的研究;另外,三棱质量控制方法主要包括总黄酮含量测定、指纹图谱分析、标准物质含量测定、生物效价测定等,但应用上均有局限性。目前关于三棱化学成分、功效和毒性的研究都是孤立的,彼此之间缺少关联性。结论:建立适应三棱特点的“功效-毒性-物质基础”并行的制备工艺研究体系和质量控制模式,有利于提高三棱临床用药的安全性、有效性和合理性。

**关键词** 三棱;功效-毒性-物质基础;化学成分;制备工艺;质量控制

对带教老师和实习生进行三重评价,即对带教老师的评价包括教学案例审核小组成员的评价(由于带教临床药师教学案例审核小组的一员,由组长和其他组员评价)40分、带教老师自评20分、实习生评价40分;对实习生的评价包括教学案例审核小组成员评价60分、带教老师评价25分、实习生自评15分。每部分成绩取其平均值,按照相应比例求和。三重评价体系可以保证信息的真实性,及时发现教学中各自的不足<sup>[10]</sup>。

## 4 讨论

近几年来,我院将经过多途径科学遴选案例,师生共同参与,以循序渐进、螺旋式递进的案例联合PBL的新案例教学法应用于教学实践,已取得显著效果。实习生均能够完成典型疾病的问诊、不良反应识别、检验报告的阅读、药物治疗方案的制订等工作。带教老师的教学意识、教学能力、教学水平也都得到提高。对2012—2015年11名实习生进行案例教学成绩评价,成绩85分以上8名,75~84分3名。对案例教学方式教学案例来源渠道窄、内容单一;新案例教学法能调动实习生的学习积极性,能有效提高实习生对药学和临床知识的理解及运用。

我院在临床药学本科生实习带教过程中采用多途径遴选案例的新案例教学法教学,规避了传统案例教学法的案例来源渠道窄、内容单一、学生学习兴趣低、参与感不强的弊端。由于新案例教学法引入了PBL教学,该教学方法充分强调学

生的主观能动性,有利于加快和加强实习生临床思维能力的培养;且该教学方法也有利于促进带教老师从“被动教学”到“主动教学”的转变,不断提高带教老师的带教意识、带教水平。但该教学法参与学生较少,仍需进一步地实践和探索。

## 参考文献

- [1] Keresztes JM. Role of pharmacy technicians in the development of clinical pharmacy[J]. *Ann Pharmacother*, 2006, 40(11):2 015.
- [2] 郝春蕾. 基层医院开展临床药学工作的重点和困境[J]. *药事组织*, 2011, 20(17):55.
- [3] 张琳, 林阳. 我院临床药学专业本科生实习带教工作浅析[J]. *中国药房*, 2015, 26(36):5 178.
- [4] 钟燕珠, 林华, 区炳雄, 等. 药学类专业本科生医院毕业实习带教规范化研究[J]. *中医药导报*, 2010, 16(10):122.
- [5] 张伟王, 靖雯, 乔逸, 等. PBL教学法在临床药师带教师资培训中的应用[J]. *中国药师*, 2015, 18(3):458.
- [6] 谷俊侠, 许文荣, 周红, 等. 案例教学法在医学检验专业教学中的运用[J]. *中华医学教育探索杂志*, 2009, 8(4):392.
- [7] 吴琦, 高建平. 药理学案例库的构建[J]. *中华医学教育探索杂志*, 2015, 14(2):180.
- [8] Koh GC, Khoo HE, Wonq ML, et al. The effects of problem-based learning during medical school on physician-competency: a systematic review [J]. *Canadian Medical Association Journal*, 2008, 178(1):34.
- [9] 卢书明, 马亮亮, 李艳霞, 等. 案例教学联合模拟教学法在消化内科临床教学实践中的应用[J]. *医学伦理与实践*, 2015, 28(23):3 299.
- [10] 刘丛海, 欧明洪, 张成贵, 等. 临床药学实习模式设计与实践[J]. *川北医学院学报*, 2011, 26(3):286.

(收稿日期:2015-12-30 修回日期:2016-09-12)

(编辑:刘柳)

<sup>Δ</sup> 基金项目:国家重点基础研究发展计划(973计划)项目(No.2009CB522802);山东省自然科学基金资助项目(No.ZR2015HL117);山东省自主创新及成果转化专项项目(No.2014ZZCX02104);山东省科技发展计划项目(No.2008GG2NS02021)

\* 助理研究员, 博士。研究方向:中药新药开发与药效物质。E-mail:93679706@qq.com

# 通信作者:主管药师, 博士。研究方向:中药新药开发与药效物质。E-mail:shihaiyan123@163.com

三棱为黑三棱科植物黑三棱 (*Sparganium stoloniferum* Buch.-Ham) 的干燥块茎,属于破血逐瘀类中药,临床常以其炮制品醋三棱入药治疗血症。近代中西医结合奠基人张锡纯认为三棱为“化瘀血之要药”,有“三棱长于破血,莪术长于破气”之说。而《本草备要》《本经逢原》《得配本草》等古籍中亦记载了三棱“通乳坠胎”的功效。目前,已有学者从三棱中分离鉴定了多种化学成分,也有学者对三棱的制备工艺和质量控制进行了研究,而三棱功效和毒性的物质基础尚不明确制约了相关研究的开展。本文对近年来国内外发表的三棱化学成分、制备工艺和质量控制研究的相关文献进行整理、归纳和总结,旨在为进一步开展与三棱功效、毒性相关的制备工艺和质量控制研究提供参考。

## 1 化学成分

### 1.1 酚类化合物

张卫东等<sup>[1-2]</sup>首次从三棱的乙醇提取物中分离得到芒柄花素、山萘酚和5,7,3',5'-四羟基双氢黄酮醇-3-*O*- $\beta$ -D-葡萄糖苷。Lee SY等<sup>[3]</sup>从黑三棱甲醇提取物中分离得到多种酚类成分,包括 $\beta$ -D-(6-*O*-反式阿魏)呋喃果糖- $\alpha$ -D-氧-吡喃葡萄糖苷、对羟基苯甲醛、阿魏酸、对香豆酸、香草酸、 $\beta$ -D-(1-氧-乙酰基-3-氧-反式阿魏)-果糖- $\alpha$ -D-2', $\beta$ -D-(1-*O*-Acetyl-3,6-*O*-trans-diferuloyl)fructofuranosyl- $\alpha$ -D-2',4',6'-*O*-triacyetyl-glucopyranoside、羟基酪醇乙酸酯、羟基酪醇、黄酮苷异鼠李素-3-*O*-芸香糖苷。孔丽娟等<sup>[4]</sup>从黑三棱中分离得到阿魏酸、阿魏酸单甘油酯和香草酸。Hua H等<sup>[5]</sup>从黑三棱块茎提取物中分离得到芳烯炔类化合物甲基-3,6-二羟基-2-[2-(2-羟基苯基)乙炔基]苯甲酸甲酯。Xiong Y等<sup>[6-7]</sup>从黑三棱的95%和65%乙醇回流提取物中,分离得到酚糖类 $\alpha$ -D-2',3',6'-*O*-triacyetylglucopyranoside以及3种苯丙素类化合物1-*O*-cis-feruloyl-3-*O*-trans-*p*-coumaroylglycerol、 $\beta$ -D-(1-*O*-acetyl-3-*O*-trans-feruloyl)-fructofuranosyl- $\alpha$ -D-20,40,60-*O*-triacyetylglucopyranoside和 $\beta$ -D-(1-*O*-acetyl-3-*O*-trans-feruloyl)fructofuranosyl- $\alpha$ -D-20,30,60-*O*-triacyetylglucopyranoside。袁涛<sup>[8]</sup>从黑三棱95%乙醇回流提取物中分离得到9种酚类成分,包括3,6-二羟基-2-[2-(2-羟基苯基)乙炔基]苯甲酸甲酯、 $\beta$ -D-(1-*O*-乙酰基-3,6-*O*-二阿魏酰基)呋喃果糖基- $\alpha$ -D-2',4',6'-*O*-三乙酰基吡喃葡萄糖、 $\beta$ -D-(1-*O*-乙酰基-3,6-*O*-二阿魏酰基)呋喃果糖基- $\alpha$ -D-2',6'-*O*-二乙酰基吡喃葡萄糖、1,3-*O*-二阿魏酰基甘油、1-*O*-阿魏酰基-3-*O*-*p*-香豆酰基甘油、阿魏酸、对羟基桂皮酸、香草酸以及对羟基苯甲醛等。Shirota O等<sup>[9-10]</sup>从三棱中分离得到 $\beta$ -D-(1-*O*-乙酰基-3,6-*O*-双阿魏酰基)呋喃果糖- $\alpha$ -D-3',4',6'-*O*-三乙酰葡萄糖苷、 $\beta$ -D-(1-*O*-乙酰基-3,6-*O*-双阿魏酰基)呋喃果糖- $\alpha$ -D-2',4',6'-*O*-三乙酰葡萄糖苷、 $\beta$ -D-(1-*O*-乙酰基-3,6-*O*-双阿魏酰基)呋喃果糖- $\alpha$ -D-2',3',6'-*O*-三乙酰葡萄糖苷、 $\beta$ -D-(1-*O*-乙酰基-3,6-*O*-双阿魏酰基)呋喃果糖- $\alpha$ -D-2',6'-*O*-二乙酰葡萄糖苷、 $\beta$ -D-(1-*O*-乙酰基-6-*O*-阿魏酰基)呋喃果糖- $\alpha$ -D-2',4',6',*O*-三乙酰葡萄糖苷、1,3-*O*-双阿魏酰基甘油、1,3-*O*-双-对-香豆酰基甘油和1-*O*-阿魏酰基-3-*O*-对-香豆酰基甘油。

### 1.2 生物碱类化合物

Li SX等<sup>[11]</sup>从黑三棱的70%乙醇提取物中分离得到一种生物碱3-异丁基四氢-咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2,5-二酮。

### 1.3 皂苷类化合物

张卫东等<sup>[12-13]</sup>从三棱中分离得到 $\beta$ -谷甾醇-3-*O*- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷、 $\Delta^5,6$ -胆酸甲酯-3-*O*- $\alpha$ -L-鼠李糖-(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷、 $\Delta^5$ -胆酸甲酯-3-*O*- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖醛酸-(1 $\rightarrow$ 4)- $\alpha$ -L-鼠李糖苷和 $\Delta^5$ -胆酸甲酯-3-*O*- $\beta$ -D-葡萄糖苷。孔丽娟等<sup>[4]</sup>从黑三棱中分离得到 $\beta$ -胡萝卜素。袁涛等<sup>[14]</sup>从黑三棱中分离得到 $\beta$ -谷甾醇、 $\beta$ -谷甾醇棕榈酸酯、胡萝卜素棕榈酸酯和胡萝卜素。

### 1.4 有机酸及其衍生物

张淑运<sup>[15]</sup>从三棱中分离得到丁二酸,并用气-质联用色谱仪对其混合脂肪酸进行分析,鉴定了21种脂肪酸,其中十六酸、十八二烯酸、十八烯酸、十八酸含量较高,占混合脂肪酸的90%。张卫东等<sup>[16]</sup>从三棱中分离得到三棱酸。孔丽娟等<sup>[4]</sup>从黑三棱中分离得到壬二酸、二十二烷酸和6,7,10-三羟基-8-十八烯酸。袁涛等<sup>[14]</sup>从黑三棱中分离得到丁二酸、6,7,10-三羟基-8-十八烯酸、 $\alpha$ -棕榈酸单甘油酯和棕榈酸。

### 1.5 其他成分

袁涛<sup>[8]</sup>从黑三棱中分离得5-羟甲基糠醛、24-亚甲基环阿尔廷醇、正丁基-*O*- $\beta$ -D-吡喃果糖苷和腺苷。董学等<sup>[17]</sup>从黑三棱95%乙醇回流提取物中得到6,7,10-三羟基-8-十八烯酸、三棱双苯内酯和三棱二苯乙炔。

### 1.6 小结

三棱主要包含酚类、生物碱类、皂苷类和有机酸类化合物,其中酚类成分(含黄酮类成分)是主要成分和活性成分。

## 2 制备工艺和质量控制

### 2.1 制备工艺

2.1.1 炮制工艺 三棱有醋制、煨制、煮制、酒制、巴豆制、乌头制、干漆制等<sup>[18]</sup>炮制方法,其中以醋制为主,采用炒、煮、蒸等加热方法来处理。2015年版《中国药典》记载的醋三棱采用的是醋炙法。现代研究表明,以总黄酮、 $\beta$ -谷甾醇<sup>[19]</sup>、甘露醇<sup>[20]</sup>等成分指标和以镇痛<sup>[21]</sup>、抗凝<sup>[22]</sup>等药理指标考察的结果均表明醋炙法优于生三棱、醋煮三棱和蒸三棱。

张坚等<sup>[23]</sup>参照2005年版《中国药典》规范了醋炙工艺,以总黄酮为标准,采用正交试验考察了醋炙温度、醋炙时间、浸润时间和用醋量4个因素,确定最佳醋炙工艺为20%的用醋量浸润10 min,在150℃下炒制15 min。孙杰等<sup>[24]</sup>采用L<sub>9</sub>(3<sup>4</sup>)正交试验设计,从醋酸质量浓度、醋制比例、醋浸时间、炒制温度4个因素方面,比较了不同醋制工艺条件下,醋三棱的总黄酮、总生物碱、80%甲醇浸膏提取率、有效Al<sup>3+</sup>提取率和提取比率的差异。结果发现,醋制工艺对醋三棱中不同药效物质群的提取率和提取比率有显著影响,提示规范三棱炮制工艺的重要性。同时,考虑到三棱具有明确的生殖毒性<sup>[25-26]</sup>,其毒性的物质基础亦缺乏相应的研究。因此,有必要在功效成分指标的基础上,引入毒性成分指标,从功效和毒性两个方面进一步规范三棱的炮制工艺,达到增效减毒的目的。

2.1.2 有效部位制备工艺 目前普遍认为总黄酮是三棱主要的活性部位,具有镇痛<sup>[21,27]</sup>、抗血小板聚集、抗血栓<sup>[28-29]</sup>和抗癌<sup>[30]</sup>等作用。因此,当前优选三棱主要有效部位的提取工艺均以总黄酮<sup>[29]</sup>的提取率为指标,但尚未发现有富集纯化方面的研究报道,值得进一步深入研究。

林琪宇等<sup>[31]</sup>以芦丁为对照,以三棱总黄酮得率为考察指

标,采用正交设计 $L_9(3^4)$ ,以溶媒体积(A)、提取时间(B)和提取次数(C)为参数,优选最佳提取工艺为:60%乙醇用量为药材10倍量,提取3次,每次1.5 h。林敏等<sup>[32]</sup>在单因素试验的基础上,对乙醇浓度、提取时间、液固比和提取温度4个因素进行Box-Behnken组合试验设计,并通过响应面分析,优化黑三棱中黄酮类化合物的最佳提取工艺参数为:乙醇体积分数66%、提取时间61 min、液固比40:1、提取温度81℃。

亦有学者通过生物效价法,以抗氧化<sup>[33]</sup>或抗癌<sup>[34]</sup>活性为指标优选三棱有效部位的提取工艺。关石凤等<sup>[35]</sup>通过响应面分析法优化了三棱抗氧化有效部位提取工艺条件,以三棱提取物对1,1-二苯基-2-苦基基(DPPH)的清除率为响应值,以乙醇体积分数、提取时间、液料比、提取次数为考察因素,采用响应面分析法优化三棱的最佳提取工艺条件为:乙醇体积分数72%、液料比20:1(ml:g)、提取时间1 h、提取2次。孙杰等<sup>[36]</sup>以对HeLa细胞增殖活性的抑制效率为指标,确定了三棱抗癌黄酮有效部位的最佳提取方法是水提醇沉法。

## 2.2 质量控制

2015年版《中国药典》中三棱仍然没有明确的指标性成分定量分析方法,众多学者对三棱的质量评价方法进行了大量的研究,包括总黄酮含量测定、指纹图谱分析、标准物质含量测定、生物效价测定等,但应用上均有局限性,仍有待于进一步完善。

2.2.1 总黄酮含量测定 张先洪等<sup>[37]</sup>建立了三棱饮片的质量控制标准,包括性状、薄层鉴别、醇溶性浸出物及其有效成分总黄酮的含量。结果发现,不同产地的三棱饮片总黄酮含量差异较大,其中浙江的含量最高,江苏的含量最低,两者含量相差有3倍之多。另外,即便同一地区的不同批次的三棱饮片总黄酮含量差异也较大。因此,单纯考察总黄酮含量,并不能有效控制三棱饮片的质量。

2.2.2 指纹图谱分析 周婧等<sup>[38]</sup>采用主成分分析、相似度分析及聚类分析法,对产自安徽黄山、安徽巢湖、浙江金华、浙江东阳、湖北石首、湖南岳阳、江西新余、江苏南京、河南郑州、河南新乡的三棱药材高效液相色谱(HPLC)特征图谱进行分析,结果10个产地三棱相似度在0.834~0.992之间。聚类分析表明,产自江西新余、江苏南京、安徽黄山、安徽巢湖的三棱样品首先聚为一类,为野生,生长环境相似;产自浙江东阳和湖南石首的样品聚为一类,为栽培品种,产区相邻,气候生态比较接近。经主成分分析,得出4个主因子,其累计方差贡献率达89.29%,第一主因子的方差贡献率为40.1%,并评价出产自湖南岳阳三棱药材的质量较其他产区采集购买的三棱药材为优,表明上述3种分析方法可用于中药三棱多指标的质量评价。常乙玲等<sup>[39]</sup>采用HPLC法确立了以10个共有峰为特征指纹信息的三棱HPLC指纹图谱,相似度评价结果表明样品三棱药材的相似度多在0.85以上,方法准确、可靠,重现性好,可作为三棱内在质量评价的依据。但中药指纹图谱是建立在主成分分析、聚类分析等统计学方法上的,方法本身带有模糊性,这是变量降维过程中不得不付出的代价,不像直接测定指标成分含量的原始数据那么具体、确切。

2.2.3 标准物质含量测定 张海波等<sup>[40]</sup>采用HPLC法测定了不同产地三棱中游离阿魏酸和总阿魏酸,发现不同来源三棱

中阿魏酸含量差异相对较小,仅河南产没有检测出游离阿魏酸。吴昊等<sup>[41]</sup>建立指纹图谱分析方法,并指认和测定了指纹图谱中的8个指纹峰(对羟基苯甲酸、原儿茶酸、香兰素、咖啡酸、对香豆酸、香草酸、三棱二苯乙炔和L-O-阿魏酸-3-对香豆酸甘油酯)。Wang X等<sup>[42]</sup>通过HPLC法测定了三棱中对羟基苯甲醛、香草酸、对香豆酸、阿魏酸、芦丁、山萘酚、芒柄花素等7个酚类成分含量。贺潇潇等<sup>[43]</sup>以单体成分(对羟基苯甲醛、香草酸、对香豆酸、阿魏酸、芦丁、山萘酚、芒柄花素)、多糖、总皂苷、总酚含量为指标,通过HPLC法及紫外分光光度法建立了三棱多指标质量评价技术体系。

2.2.4 生物效价测定 陈广云等<sup>[44]</sup>以活化部分凝血活酶时间(APTT)为指标对不同产地三棱药材品质进行了评价,运用量反应平行线法(3,3)计算了三棱抗凝效价;运用Pearson相关分析法计算了三棱抗凝效价与化学成分之间的相关度,并在三棱抗凝效价与阿魏酸、总黄酮含量之间的相关性分析基础上,探讨了三棱抗凝活性的物质基础。结果表明,生物效价测定法可以作为三棱品质评价的方法。

## 3 结语

中药的安全性、有效性和质量可控性是《中国药典》编制大纲的基本原则。中药质量评价体系发展的重要趋势就是由指标性成分检测体系向与功效和毒性相关的多指标或化学指纹图谱检测体系发展,以能客观反映复杂体系中化学成分全貌的指纹图谱作为中成药、药材提取物这类含有混合物质群的质量控制方法;同时,对于无法直接测定临床生物活性的中药,尝试将生物效价测定法引入其质量评价体系。构建“大质量观”的研究模式<sup>[45]</sup>,强调以生物评价为核心,感官评价和化学评价并重,应是今后中药质量控制研究的重要方向和举措。

目前,关于三棱化学成分、功效和毒性的研究都是孤立的,彼此之间缺少关联性,应建立适应其特点的“功效-毒性-物质基础”并行的制备工艺研究体系和质量控制模式,包括化学成分指标、生物效价指标和安全性指标,同时应在三棱功效和毒性两方面导向下尽快开展相关物质基础研究,尝试通过炮制、配伍等方式达到减毒增效或减毒存性的目的,着力提高功效成分含量、降低毒性成分含量,从而提高三棱临床用药的安全性、有效性和合理性。

## 参考文献

- [1] 张卫东,杨胜.中药三棱化学成分的研究[J].中国中药杂志,1995,20(6):356.
- [2] 张卫东,王永红,秦路平.中药三棱黄酮类成分的研究[J].中国中药杂志,1996,21(9):550.
- [3] Lee SY, Choi SU, Lee JH, et al. A New Phenylpropane Glycoside from the Rhizome of Sparganium Stoloniferum [J]. Arch Pharm Res, 2010, 33(4):515.
- [4] 孔丽娟,梁侨丽,吴启南,等.黑三棱的化学成分研究[J].中草药,2011,42(3):440.
- [5] Hua H, Yuan T, Wang Y, et al. A new aromatic alkine from the tuber of Sparganium stoloniferum[J]. Fitoterapia, 2007, 78(3):274.
- [6] Xiong Y, Deng KZ, Guo YQ, et al. New chemical constituents from the rhizomes of Sparganium stoloniferum

- [J]. *Arch Pharm Res*, 2009, 32(5): 717.
- [7] Xiong Y, Deng KZ, Guo YQ, *et al.* Two new sucrose esters from *Sparganium stoloniferum*[J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2008, 10(5/6): 425.
- [8] 袁涛. 中药三棱化学成分的研究[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2006.
- [9] Shirota O, Sekita S, Satake M, *et al.* Chemical Constituents of Chinese Folk Medicine "San Léng", *Sparganium stoloniferum*[J]. *Journal of Natural Products*, 1996, 59(3): 242.
- [10] Shirota O, Sekita S, Satake M. Two phenylpropanoid glycosides from *Sparganium stoloniferum*[J]. *Phytochemistry*, 1997, 44(4): 695.
- [11] Li SX, Wang F, Deng XH, *et al.* A new alkaloid from the stem of *Sparganium stoloniferum* Buch.-Ham[J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2010, 12(4): 331.
- [12] 张卫东, 王永红, 秦路平, 等. 中药三棱中新的甾体皂苷[J]. 第二军医大学学报, 1996, 17(2): 174.
- [13] 张卫东, 秦路平, 王永红. 中药三棱水溶性成分的研究[J]. 中草药, 1996, 27(11): 643.
- [14] 袁涛, 华会明, 裴月湖. 三棱的化学成分研究: I [J]. 中草药, 2005, 36(11): 1 607.
- [15] 张淑运. 三棱化学成分的研究[J]. 中国中药杂志, 1995, 20(8): 486.
- [16] 张卫东, 肖凯, 杨根全, 等. 中药三棱中的新化合物三棱酸[J]. 中草药, 1995, 26(8): 125.
- [17] 董学, 王国荣, 姚庆强. 三棱的化学成分[J]. 药学学报, 2008, 43(1): 63.
- [18] 陆兔林, 王香, 叶定江. 三棱炮制的历史沿革[J]. 中药材, 1998, 21(9): 451.
- [19] 陆兔林, 毛春芹, 叶定江, 等. 三棱不同炮制品中 $\beta$ -谷甾醇及总黄酮的含量测定[J]. 中成药, 1998, 20(3): 23.
- [20] 张群智, 毛淑杰, 张淑运. 三棱不同炮制品中甘露醇含量的测定[J]. 中国中药杂志, 2002, 27(6): 430.
- [21] 毛春芹, 陆兔林, 邱鲁婴. 三棱不同炮制品总黄酮镇痛作用研究[J]. 南京中医药大学学报: 自然科学版, 2001, 17(5): 299.
- [22] 毛淑杰, 王素芬, 李文, 等. 三棱不同炮制品抗血小板聚集及对凝血时间的影响[J]. 中国中药杂志, 1998, 23(10): 604.
- [23] 张坚, 马琳, 陈志娟. 中药三棱炮制工艺优化的考察[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(2): 478.
- [24] 孙杰, 吴艺舟, 王芍, 等. 不同醋制工艺对三棱有效成分群溶出的影响[J]. 中草药, 2013, 44(12): 1 593.
- [25] 苗晓玲, 曹东, 母昌敏, 等. 部分破血活血中药对妊娠早期小鼠流产及死胎的影响[J]. 云南中医中药杂志, 2005, 26(1): 31.
- [26] Sun J, Wang S, Wei YH. Reproductive toxicity of *Rhizoma Sparganii* (*Sparganium stoloniferum* Buch.-Ham.) in mice: mechanisms of anti-angiogenesis and anti-estrogen pharmacologic activities[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2011, 137(3): 1 498.
- [27] 邱鲁婴, 毛春芹, 陆兔林. 三棱总黄酮镇痛作用研究[J]. 时珍国医国药, 2000, 11(4): 291.
- [28] 陆兔林, 吴玉兰, 邱鲁婴. 三棱炮制品提取物抗血小板聚集及抗血栓作用研究[J]. 中成药, 1999, 21(10): 511.
- [29] 胡旭光, 邓小慧, 李淑贤, 等. 不同三棱提取物药理活性的比较研究[J]. 陕西中医, 2009, 30(8): 1 091.
- [30] 孙杰, 王芍, 郭斌, 等. 三棱黄酮抗 HeLa 宫颈癌: 降低分裂期细胞比率诱导细胞凋亡[J]. 食品科学, 2011, 32(1): 210.
- [31] 林琪宇, 苏湘耘, 杨菁, 等. 三棱总黄酮的提取工艺研究[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(12): 2 840.
- [32] 林敏, 李伟, 吴冬青, 等. 基于响应面分析法优化的黑三棱黄酮提取条件[J]. 中国酿造, 2014, 33(2): 55.
- [33] Wang X, Wu Y, Wu Q, *et al.* Antioxidant activities in vitro and in vivo of water-soluble polysaccharide isolated from *Sparganium stoloniferum* Buch.-Ham[J]. *Pak J Pharm Sci*, 2015, 28(1): 147.
- [34] Zhang JW, Wei YH. Anti-cancer effects of Grailsine-Alglycoside isolated from *Rhizoma Sparganii*[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2014, 14: 82.
- [35] 关石凤, 管淑玉, 李洋, 等. 三棱抗氧化提取物提取工艺优化研究[J]. 广东药学院学报, 2015, 31(5): 581.
- [36] 孙杰, 王芍, 马丁, 等. 三棱黄酮提取及其抗 HeLa 宫颈癌成分的 HPLC 分析[J]. 西北植物学报, 2010, 30(12): 2 530.
- [37] 张先洪, 毛春芹, 陆兔林, 等. 三棱饮片质量标准研究[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(6): 1 384.
- [38] 周婧, 吴启南, 戴仕林, 等. 综合主成分分析用于中药三棱质量评价[J]. 中医药学报, 2012, 40(6): 25.
- [39] 常乙玲, 吴启南, 梁侨丽, 等. 中药三棱 HPLC 指纹图谱的研究[J]. 南京中医药大学学报, 2010, 26(2): 135.
- [40] 张海波, 高羽, 梁侨丽, 等. HPLC 测定中药三棱中游离阿魏酸和总阿魏酸含量[J]. 南京中医药大学学报, 2011, 27(2): 169.
- [41] 吴昊, 关树光, 於文博, 等. 中药三棱的化学成分指认和指纹图谱研究[J]. 中国医药指南, 2012, 10(34): 431.
- [42] Wang X, Wu QN, Wu Y, *et al.* Determination of seven phenolic compounds in *Rhizoma Sparganii* by RP-HPLC [J]. *Journal of Chromatographic Science*, 2013, 51(4): 371.
- [43] 贺潇潇, 吴启南, 王新胜, 等. 基于多指标质量评价技术研究不同干燥方法对三棱品质的影响[J]. 中药材, 2014, 37(1): 29.
- [44] 陈广云, 吴启南, 王新胜, 等. 生物效价测定法用于活血化瘀中药三棱品质评价的研究[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(19): 2 913.
- [45] 肖小河, 金城, 鄢丹, 等. 中药大质量观及实践[J]. 中草药, 2010, 41(4): 505.

(收稿日期: 2016-04-18 修回日期: 2016-10-07)

(编辑: 周 箐)