

大戟脂药材中四环三萜类成分大戟二烯醇、大戟醇的含量测定及提取工艺优化^Δ

刘婧^{1*}, 李晨阳², 赵军², 顾政一^{2#} (1. 石河子大学药学院, 新疆石河子 832000; 2. 新疆药物研究所维吾尔药重点实验室, 乌鲁木齐 830004)

中图分类号 R284.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)06-0708-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.06.11

摘要 目的: 建立同时测定大戟脂药材中大戟二烯醇和大戟醇含量的方法, 并优化其提取工艺。方法: 采用高效液相色谱法。色谱柱为 Agilent ZORBAX Eclipse Plus C₈, 流动相为乙腈-水(90:10, V/V), 流速为 1.0 mL/min, 检测波长为 210 nm, 柱温为 30 ℃, 进样量为 10 μL。以大戟二烯醇、大戟醇含量、出膏率为评价指标进行综合评分, 以乙醇体积分数、提取时间、溶剂用量为考察因素, 采用 L₉(3⁴) 正交试验优化其提取工艺并进行验证。结果: 大戟二烯醇、大戟醇检测质量浓度的线性范围分别为 0.030 4~1.216 mg/mL ($r=0.999\ 6$)、0.01~0.4 mg/mL ($r=0.999\ 9$); 精密性、稳定性(24 h)、重复性试验的 RSD 均小于 2%, 平均加样回收率分别为 100.46% (RSD=1.03%, $n=6$)、99.36% (RSD=0.91%, $n=6$)。最优提取工艺为 40 mL 的 95% 乙醇回流提取 1 h。经 3 次试验验证结果显示, 大戟二烯醇的平均含量为 94.43 mg/g (RSD=0.92%, $n=3$), 大戟醇的平均含量为 25.42 mg/g (RSD=0.98%, $n=3$), 平均出膏率为 51.42% (RSD=1.95%, $n=3$), 平均综合评分为 98.87 (RSD=0.92%, $n=3$)。结论: 所建含量测定方法简便、准确, 重复性好, 可用于大戟脂的质量控制; 优化所得提取工艺稳定、可行。

关键词 大戟脂; 大戟二烯醇; 大戟醇; 高效液相色谱法; 含量测定; 提取工艺优化

Content Determination of Tetracyclic Triterpenoids as Euphol and Euphorbol in *Euphorbium resinifera* and the Optimization of Extraction Technology

LIU Jing¹, LI Chenyang², ZHAO Jun², GU Zhengyi² (1. School of Pharmacy, Shihezi University, Xinjiang Shihezi 832000, China; 2. Key Laboratory of Uyghur Medicine, Xinjiang Institute of Materia Medica, Urumqi 830004, China)

- 149.
- [19] 卢栋, 郭璐, 唐乾利, 等. MEBT/MEBO 治疗慢性难愈合创面 60 例临床疗效观察[J]. 中国烧伤创疡杂志, 2010, 22(5): 346-350.
- [20] 韦积华, 唐乾利, 罗群强, 等. Ilizarov 微循环重建技术对糖尿病足溃疡的临床疗效观察[J]. 右江民族医学院学报, 2019, 41(3): 239-245.
- [21] 唐乾利, 曾鸿孟, 王澍, 等. 皮肤再生医疗技术对大鼠慢性难愈合创面不同时段 PTEN 表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(9): 2218-2221.
- [22] 彭晓清, 陈飞虎, 葛金芳, 等. 4-氨基-2-三氟甲基苯基维甲酸酯通过 PTEN/PI3K/Akt 抑制 YAC-1 细胞增殖和诱导其分化[J]. 中国药理学通报, 2014, 30(1): 60-65.
- [23] MA J, SUN X, WANG Y, et al. Fibroblast-derived CXCL12 regulates PTEN expression and is associated with the proliferation and invasion of colon cancer cells via PI3K/Akt signaling[J]. Cell Commun Signal, 2019, 17(3): 481-493.
- [24] SONG Y, LIU W, TANG K, et al. Mangiferin alleviates renal interstitial fibrosis in streptozotocin induced diabetic mice through regulating the PTEN/PI3K/Akt signaling pathway[J/OL]. J Diabetes Res, 2020[2021-02-03]. <http://doi.org/10.1155/2020/9481720>.
- [25] 陈端凯, 岑小宁, 包崇婵, 等. MEBT/MEBO 通过 PTEN/Akt 通路对慢性难愈合创面中基质金属蛋白酶表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(4): 459-464.
- [26] 杨世勇, 何毅, 宋大强, 等. 基于 TLR4/NF-κB 途径的白藜芦醇减轻 LPS 致小鼠急性肺损伤的机制研究[J]. 中国药房, 2020, 31(9): 1034-1039.
- [27] 孙小青. 抑制 TRAF6 及其诱导的 NF-κB 信号通路对瘢痕疙瘩成纤维细胞增殖的相关性研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2018.
- [28] HUANG J, FU J, LIU B, et al. A synthetic curcuminoid analog, (2E, 6E)-2, 6-bis(2-(trifluoromethyl)benzylidene)cyclohexanone, ameliorates impaired wound healing in streptozotocin-induced diabetic mice by increasing miR-146a[J]. Molecules, 2020, 25(920): 1-13.
- [29] 洪如伟, 洪艺秦, 戴学程. MEBO 联合 VSD 对骨科难愈性创面临床疗效及血清炎症因子水平的影响[J]. 中国烧伤创疡杂志, 2020, 32(3): 162-165.

Δ 基金项目: 国家重大新药创制科技重大专项

* 硕士研究生。研究方向: 药物新制剂的研发。E-mail: 1106914-616@qq.com

通信作者: 研究员, 硕士生导师, 硕士。研究方向: 药物新制剂的研发。E-mail: zhengyi087@163.com

(收稿日期: 2020-09-03 修回日期: 2021-02-05)

(编辑: 邹丽娟)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish a method for the simultaneous determination of euphol and euphorbol in *Euphorbia resinifera*, and to optimize the extraction technology. METHODS: HPLC method was adopted. The determination was performed on Agilent ZORBAX Eclipse Plus C₈ column with mobile phase consisted of acetonitrile-water (90:10, V/V) at the flow rate of 1.0 mL/min. The detection wavelength was set at 210 nm, and column temperature was 30 °C. The sample size was 10 μL. Using the contents of euphol and euphorbol, yield of the extract as evaluation index, comprehensive score was conducted. The extraction technology was optimized by L₉(3⁴) orthogonal tests, with ethanol volume fraction, extraction time and solvent dosage as factors. RESULTS: The linear ranges of euphol and euphorbol were 0.030 4-1.216 mg/mL ($r=0.999\ 6$) and 0.01-0.4 mg/mL ($r=0.999\ 9$), respectively. RSDs of precision, stability (24 h) and producibility tests were all lower than 2%. Average recoveries were 100.46% (RSD=1.03%, $n=6$) and 99.36% (RSD=0.91%, $n=6$). The optimized technology was extracting with 40 mL 95% ethanol for 1 h. After 3 times of validation tests showed that average content of euphol was 94.43 mg/g (RSD=0.92%, $n=3$), and that of euphorbol was 25.42 mg/g (RSD=0.98%, $n=3$); average yield of the extract was 51.42% (RSD=1.95%, $n=3$), and average comprehensive score was 98.87 (RSD=0.92%, $n=3$). CONCLUSIONS: Established method is simple, accurate and reproducible, which can be used for the quality control of *E. resinifera*. The optimized extraction technology is simple and stable.

KEYWORDS *Euphorbia resinifera*; Euphol; Euphorbol; HPLC; Content determination; Extraction technology optimization

大戟脂为大戟科植物多脂大戟 *Euphorbia resinifera* Berg 的树脂状分泌物,又名火殃力、排日非云,别名艾非尔比云,主要分布于欧洲、非洲北部及中亚地区^[1]。大戟脂在我国新疆等地区也有分布,是维吾尔族常用药材,具有强筋健骨、散寒止痛、燥湿退肿、通利肠阻、除白内障等功效,常用于临床治疗白癜风、瘫痪、面瘫、关节骨痛等疾病^[2]。该药材在驱白派甫云片、艾比派尔非云丸、买日合米派尔非云软膏等维吾尔族复方制剂中应用广泛。大戟脂中含有丰富的二萜、三萜类化合物,其中以大戟二烯醇和大戟醇为代表的四环三萜类化合物是其主要特征性活性成分,具有抗肿瘤、抗炎、降血压等作用^[3-6]。

目前,国内外关于大戟脂的研究较少,且现有研究多集中在化学成分分离方面^[7-10]。虽然,有学者采用乙醇回流法和甲醇超声法提取大戟脂^[9-10],但提取效率不高,且缺乏具体的提取工艺研究,同时亦未见指标性成分的定量分析。基于此,本研究采用高效液相色谱法(HPLC)测定了大戟脂中四环三萜类成分大戟二烯醇和大戟醇的含量;同时以乙醇体积分数、提取时间、溶剂用量为考察因素,大戟二烯醇、大戟醇含量和出膏率为指标,采用 L₉(3⁴) 正交试验优化大戟脂的提取工艺,旨在为该药材及其有效成分的深入研究提供参考。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器有 Agilent 1260 型全波长 HPLC 仪[包括真空脱气机、四元泵、自动进样器、柱温箱、二极管阵列检测器、OPENLAB CDS 2.1 色谱工作站,安捷伦科技(中国)有限公司]、Sartorius BP211 型十万分之一分析天平[赛多利斯科学仪器(北京)有限公司]、KW-1000DC 型恒温水浴锅(金坛市科析仪器有限公司)、DZF-6090 型真空干燥箱(上海精宏实验设备有限公司)、TGL-16M 台式高速冷冻离心机(上海卢湘仪离心机仪器有限公司)。

1.2 主要药品与试剂

本研究所用主要试剂有大戟二烯醇对照品(成都普思生物科技股份有限公司,批号 PS010984,纯度 ≥ 98.0%)、大戟醇对照品(新疆维吾尔自治区药物研究所,批号 20200622,纯度 > 98%,经核磁共振氢谱和核磁共振碳谱鉴定)等;乙腈、甲醇均为色谱纯,其余试剂均为分析纯,水为超纯水。

大戟脂药材(批号 201706001)于 2018 年 8 月购自新疆济人药业有限公司,经新疆药物研究所何江副研究员鉴定为大戟科植物多脂大戟 *E. resinifera* Berg 的树脂状分泌物。药材使用前粉碎,过 40 目筛,备用。

2 方法与结果

2.1 大戟二烯醇和大戟醇的含量测定

2.1.1 混合对照品溶液的制备 精密称取大戟二烯醇、大戟醇对照品适量,加甲醇,制成两者质量浓度分别为 3.04、1.0 mg/mL 的混合对照品溶液。

2.1.2 供试品溶液的制备 取大戟脂药材粉末约 0.1 g,精密称定,置于圆底烧瓶中,加 95% 乙醇 40 mL,加热回流提取 3 次,每次 1 h,滤液用 95% 乙醇定容至 250 mL;精密量取 20 mL,蒸干后加甲醇溶解并定容至 10 mL,经 0.45 μm 微孔滤膜滤过,取续滤液,作为供试品溶液。

2.1.3 空白对照溶液的制备 取甲醇适量,经 0.45 μm 微孔滤膜滤过,作为空白对照溶液。

2.1.4 色谱条件 以 Agilent ZORBAX Eclipse Plus C₈ (150 mm×4.6 mm, 5 μm) 为色谱柱,以乙腈-水(90:10, V/V) 为流动相,流速为 1.0 mL/min,检测波长为 210 nm,柱温为 30 °C,进样量为 10 μL。

2.1.5 系统适用性试验 取上述混合对照品溶液、供试品溶液和空白对照溶液适量,按“2.1.4”项下色谱条件进样测定,记录色谱图。结果,理论板数按大戟醇峰计均不低于 7 000,分离度均大于 1.5,空白对照溶液对测定无干扰,详见图 1。

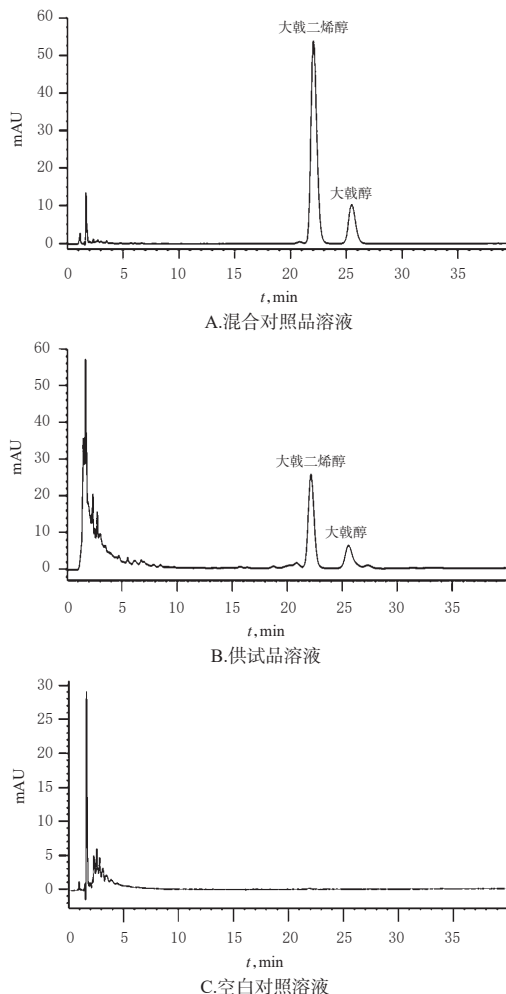


图1 大戟脂药材混合对照品、供试品、空白对照溶液的高效液相色谱图

Fig 1 HPLC chromatograms of mixed control, test and blank control solution of *E. resinifera*

2.1.6 线性关系考察 精密吸取“2.1.1”项下混合对照品溶液0.1、0.2、0.5、1.0、2.0、4.0 mL,分别置于10 mL量瓶,加甲醇定容,即得大戟二烯醇质量浓度分别为0.030 4、0.060 8、0.152、0.304、0.608、1.216 mg/mL和大戟醇质量浓度分别为0.01、0.02、0.05、0.1、0.2、0.4 mg/mL的线性工作溶液,按“2.1.4”项下色谱条件进样测定,记录色谱图。以待测成分的质量浓度(X , mg/mL)为横坐标、峰面积(Y)为纵坐标进行线性回归。结果,大戟二烯醇的回归方程为 $Y=13\ 000.770\ 3X-398.181\ 6$ ($r=0.999\ 6$),大戟醇的回归方程为 $Y=8\ 534.192\ 9X+4.055\ 6$ ($r=0.999\ 9$),表明大戟二烯醇、大戟醇检测质量浓度的线性范围分别为0.030 4~1.216、0.01~0.4 mg/mL。

2.1.7 精密度试验 取“2.1.6”项下大戟二烯醇、大戟醇质量浓度分别为0.152、0.05 mg/mL的线性工作溶液适量,按“2.1.4”项下色谱条件连续进样测定6次,记录峰面积。结果,大戟二烯醇、大戟醇峰面积的RSD分别为0.39%、0.57% ($n=6$),表明仪器精密度良好。

2.1.8 稳定性试验 取“2.1.2”项下供试品溶液适量,分别于室温下放置0、2、4、8、12、24 h时按“2.1.4”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。结果,大戟二烯醇、大戟醇峰面积的RSD分别为0.39%、1.05% ($n=6$),表明供试品溶液于室温下放置24 h内稳定性良好。

2.1.9 重复性试验 取大戟脂药材粉末,约0.1 g,共6份,精密称定,按“2.1.2”项下方法制备供试品溶液,再按“2.1.4”项下色谱条件进样测定,记录峰面积并按标准曲线法计算样品含量。结果,大戟二烯醇、大戟醇的平均含量分别为93.30、24.70 mg/g, RSD分别为1.11%、1.59% ($n=6$),表明方法重复性良好。

2.1.10 加样回收率试验 取已知含量的大戟脂药材粉末,约0.05 g,共6份,精密称定,加入混合对照品溶液1.0 mL(按“2.1.1”项下方法制备大戟二烯醇、大戟醇质量浓度分别为4.7、1.3 mg/mL的混合对照品溶液),按“2.1.2”项下方法制备供试品溶液,再按“2.1.4”项下色谱条件进样测定,记录峰面积并计算加样回收率,结果见表1。

表1 大戟二烯醇、大戟醇的加样回收率试验结果 ($n=6$)

Tab 1 Results of recovery tests of euphol and euphorbol ($n=6$)

待测成分	称样量, mg	已知含量, mg	加入量, mg	测得量, mg	加样回收率, %	平均加样回收率, %	RSD, %
大戟二烯醇	50.30	4.74	4.70	9.41	99.36	100.46	1.03
	50.10	4.72	4.70	9.49	101.49		
	50.20	4.73	4.70	9.43	100.00		
	50.20	4.73	4.70	9.45	100.43		
	50.30	4.74	4.70	9.53	101.91		
	50.00	4.72	4.70	9.40	99.57		
大戟醇	50.30	1.28	1.30	2.57	99.23	99.36	0.91
	50.10	1.27	1.30	2.58	100.77		
	50.20	1.28	1.30	2.57	99.23		
	50.20	1.28	1.30	2.56	98.46		
	50.30	1.28	1.30	2.58	100.00		
	50.00	1.27	1.30	2.55	98.46		

2.1.11 样品含量测定 取大戟脂药材粉末适量,精密称定,按“2.1.2”项下方法制备供试品溶液,再按“2.1.4”项下色谱条件进样测定,记录峰面积并按标准曲线法计算样品含量,平行操作3次。结果,大戟二烯醇、大戟醇的平均含量分别为94.03 mg/g (RSD=0.51%, $n=3$)、25.19 mg/g (RSD=0.89%, $n=3$)。

2.2 出膏率测定

精密吸取“2.1.2”项下供试品溶液20.0 mL,置于已干燥至恒定质量的蒸发皿中,于80 ℃水浴蒸干,再于105 ℃干燥至恒定质量后,置于干燥器中,冷却至室温,迅速精密称定所得干膏质量,计算出膏率:出膏率=干膏质量×12.5/药材质量×100%^[11-12]。

2.3 提取工艺优化

2.3.1 因素与水平 本课题组前期单因素试验结果显示,提取1次时大戟二烯醇和大戟醇已基本提取完全,故确定提取次数为1次。当乙醇体积分数为15%~55%时,综合评分(以大戟二烯醇、大戟醇含量和出膏率加权计算所得,见“2.3.2”项)呈上升趋势;当乙醇体积分数为55%~95%时,综合评分上升趋于平缓。当提取时间为0.5~1.0 h时,综合评分呈上升趋势;当提取时间>1.0 h后,综合评分上升趋于平缓。当溶剂用量为10~40 mL时,综合评分呈上升趋势;当溶剂用量为40~50 mL时,综合评分上升趋于平缓。因此,本研究选择乙醇体积分数(A)、提取时间(B)、溶剂用量(C)为考察因素,以大戟二烯醇、大戟醇含量和出膏率为指标,采用 $L_9(3^4)$ 进行正交试验进行工艺优化,其因素与水平见表2。

表2 大戟脂药材提取工艺的因素与水平

Tab 2 Factors and levels of extraction technology of *E. resinifera*

水平	A, %	B, h	C, mL
1	55	0.5	30
2	75	1.0	40
3	95	1.5	50

2.3.2 正交试验设计与结果 以大戟二烯醇、大戟醇含量和出膏率为评价指标进行综合评分。采用综合加权评分法对数据进行处理,设定满分为100分,大戟二烯醇、大戟醇含量和出膏率的权重系数分别为40%、40%、20%,以各个指标成分含量的最大值为参照^[13-14],计算综合评分:综合评分=大戟脂样品中大戟二烯醇含量/大戟二烯醇含量最大值×40%+大戟脂样品中大戟醇含量/大戟醇含量最大值×40%+大戟脂样品中出膏率/出膏率最大值×20%。以大戟二烯醇、大戟醇含量和出膏率为指标的正交试验设计与结果见表3,综合评分方差分析结果见表4。

2.3.3 最优工艺的确定 由表3可知,大戟脂提取工艺的各因素影响大小依次为 $A>B>C$,最优方案为 $A_3B_2C_2$ 。由表4可知,因素A对试验结果有显著影响($P<0.05$),而因素B、C对试验结果无显著影响($P>0.05$)。综合考虑生产实际因素,最终确定最优提取工艺为 $A_3B_2C_2$,即加入40 mL的95%乙醇回流提取1 h。

2.3.4 优化工艺的验证 称取大戟脂药材粉末,约0.1 g,精密称定,按“2.3.3”项下最优提取工艺条件平行操作3次,按“2.1.11”“2.2”项下方法测定大戟二烯醇、大戟醇含量和出膏率,并按“2.3.2”项下方法计算综合评分。结果,大戟二烯醇的平均含量为94.43 mg/g (RSD=0.92%, $n=3$),大戟醇的平均含量为25.42 mg/g (RSD=0.98%, $n=3$),平均出膏率为51.42% (RSD=1.95%,

$n=3$),平均综合评分为98.87 (RSD=0.92%, $n=3$),提示该最优工艺稳定、可行,详见表5。

表3 以大戟二烯醇、大戟醇含量和出膏率为指标的正交试验设计与结果

Tab 3 Design and results of orthogonal tests based on the contents of euphol and euphorbol, yield of the extract

序号	因素				大戟二烯醇, mg/g	大戟醇, mg/g	出膏率, %	综合评分
	A	B	C	D(空白)				
1	1	1	1	1	58.52	6.88	75.88	52.97
2	1	2	2	2	76.72	13.98	78.75	71.28
3	1	3	3	3	72.41	12.05	74.50	65.71
4	2	1	2	3	92.70	24.39	58.75	87.71
5	2	2	3	1	95.36	24.80	55.25	88.49
6	2	3	1	2	96.09	25.45	54.14	89.44
7	3	1	3	2	96.56	27.11	51.25	91.29
8	3	2	1	3	97.11	27.97	51.50	91.38
9	3	3	2	1	98.30	27.82	52.40	93.31
K_1	63.32	77.32	77.93	78.26				
K_2	88.55	83.72	84.10	84.00				
K_3	91.99	82.82	81.83	81.60				
R	28.67	6.39	6.17	5.75				

表4 以大戟二烯醇、大戟醇含量和出膏率为指标的综合评分方差分析结果

Tab 4 Variance analysis results of comprehensive score based on the contents of euphol and euphorbol, yield of the extract

因素	偏差平方和	自由度	F	P
A	1470.424	2	29.421	<0.05
B	71.892	2	1.438	>0.05
C	58.432	2	1.169	>0.05
D(误差)	49.980	2		

注: $F_{0.05(2,2)}=19.00$

Note: $F_{0.05(2,2)}=19.00$

表5 大戟脂药材最优提取工艺的验证试验结果($n=3$)

Tab 5 Results of validation tests of optimal extraction technology of *E. resinifera* ($n=3$)

试验号	大戟二烯醇含量, mg/g	大戟醇含量, mg/g	出膏率, %	综合评分
1	93.61	25.15	50.52	97.75
2	94.34	25.48	51.25	98.85
3	95.35	25.64	52.50	100.00
平均值, mg/g	94.43	25.42	51.42	98.87
RSD, %	0.92	0.98	1.95	0.92

3 讨论

在前期研究中,笔者对大戟二烯醇和大戟醇在200~400 nm波长范围内进行紫外光谱扫描。结果发现,两种成分均在210 nm波长处有最大吸收,且稳定、干扰少,故选择检测波长为210 nm。同时,笔者考察了 C_{18} 和 C_8 反相硅胶色谱柱对大戟二烯醇和大戟醇的分离性能。结果发现, C_{18} 反相硅胶色谱柱吸附性较强,目标峰前后杂峰较多,且无法实现基线分离;而使用 C_8 色谱柱,

杂峰少且分离效果好,故选择C₈色谱柱。此外,笔者还进一步对乙腈-0.1%磷酸水溶液(85:15、90:10、95:5, V/V)、乙腈-0.2%磷酸水溶液(85:15、90:10、95:5, V/V)、乙腈-水(85:15、90:10、95:5, V/V)等不同流动相体系进行了考察。结果发现,以乙腈-水(90:10, V/V)为流动相时的分离效果较好且峰型对称、出峰时间适宜,故选择乙腈-水(90:10, V/V)为流动相。

在供试品溶液的制备中,笔者根据文献[9]方法并综合考虑安全环保等因素,最终选择乙醇作为提取溶剂。随后,笔者还考察了乙醇浸提、超声提取和加热回流提取对大戟二烯醇和大戟醇含量的影响。结果显示,加热回流提取的效果优于乙醇浸提和超声提取,其原因可能为大戟二烯醇等四环三萜类成分极性较低,高温回流有利于该类成分的溶出。

本研究经正交试验所得的最优提取工艺为40 mL的95%乙醇回流提取1 h。经验证,大戟二烯醇和大戟醇的平均含量分别为94.43、25.42 mg/g,平均出膏率为51.42%,平均综合评分为98.87, RSD均小于1%,提示所得最优工艺稳定、可行,可为大戟脂有效成分的提取及药效物质基础的研究提供参考。在研究过程中笔者发现,随着乙醇体积分数的增加,出膏率降低,提示大戟脂药材中水溶性成分多,但现有研究可能多集中在脂溶性部分^[7-10],加之药效学研究相对薄弱,因此在后续试验中可开展对水溶性成分及有效成分的药效学研究,以挖掘其潜在的药用价值。

综上所述,所建含量测定方法简便、准确,重复性好,可用于大戟脂的质量控制;优化所得提取工艺稳定、可行。

参考文献

[1] 国家中医药管理局《中华本草》编委会.中华本草:维吾尔族药卷[M].上海:上海科技出版社,2005:68-69.
[2] 新疆维吾尔自治区卫生厅.维吾尔药材标准:上册[M].乌鲁木齐:新疆科技卫生出版社,1993:14-16.
[3] SILVA VAO, ROSA MN, MIRANDA-GONCALVES V, et al. Euphol, a tetracyclic triterpene, from *Euphorbia tirucalli* induces autophagy and sensitizes temozolomide cyto-

toxicity on glioblastoma cells[J]. Invest New Drugs, 2019, 37(2):223-237.
[4] SILVA VAO, ROSA MN, TANSINI A, et al. In vitro screening of cytotoxic activity of euphol from *Euphorbia tirucalli* on a large panel of human cancer-derived cell lines[J]. Exp Ther Med, 2018, 16(2):557-566.
[5] CRUZ LS, DE OLIVEIRA TL, KANUNFRE CC, et al. Pharmacokinetics and cytotoxic study of euphol from *Euphorbia umbellata* (Bruyns) Pax latex[J]. Phytomedicine, 2018, 47:105-112.
[6] DUTRA RC, SIMÃO DA SILVA KA, BENTO AF, et al. Euphol, a tetracyclic triterpene produces antinociceptive effects in inflammatory and neuropathic pain: the involvement of cannabinoid system[J]. Neuropharmacology, 2012, 63(4):593-605.
[7] WANG SY, LIANG HG, ZHAO YQ, et al. New triterpenoids from the latex of *Euphorbia resinifera* Berg[J]. Fito-terapia, 2016, 108:33-40.
[8] WANG SY, LI GY, ZHANG K, et al. New ingol-type diterpenes from the latex of *Euphorbia resinifera*[J]. Asian Nat Prod Res, 2019, 21(11):1075-1082.
[9] 张艳楠, 吉腾飞, 顾政一.大戟脂化学成分的研究[J].新疆医科大学学报, 2019, 42(5):667-672.
[10] 王书云, 李国玉, 张珂, 等.维吾尔族药大戟脂中三萜类化学成分研究[J].中国中药杂志, 2018, 43(18):3688-3693.
[11] 刘桂花, 何承辉, 帕依曼·亥米提, 等.多指标综合评分法优选复方双金感冒颗粒的提取工艺[J].中国药房, 2016, 27(4):510-513.
[12] 刘庆焕, 王宏, 张婷, 等.多指标正交试验优化复方红景天颗粒的提取工艺[J].中国药房, 2017, 28(13):1830-1833.
[13] 李卿, 贺宗毅, 杜洪飞, 等.多指标评分法优选野马追抗动脉粥样硬化有效部位的乙醇提取工艺[J].中国药房, 2018, 29(6):753-756.
[14] 黄健军, 岑芳, 邓刚.多指标综合评分结合正交试验法优选瑶药牛白藤的提取工艺[J].中药材, 2018, 41(8):1937-1940.

(收稿日期:2020-10-12 修回日期:2021-01-03)

(编辑:陈宏)

《中国药房》杂志——中国科技核心期刊, 欢迎投稿、订阅