

瓜蒌质量的过程控制系统

吴翠, 巢志茂*

(中国中医科学院中药研究所, 北京 100700)

[摘要] 单纯从药材和饮片的角度进行中药质量标准的制定并进行质量控制,是不能保证中药质量的,需要对中药生产的每一个过程和环节中存在的问题,提出保证和提高质量的控制技术和措施,形成每个中药质量的过程控制系统。基于对常用中药瓜蒌30多年的系统研究,本文首次提出了对瓜蒌的质量建立过程控制系统的概念,系从植物品种、栽培与繁殖、田间病虫害防治、挂果与果实的成熟度、仓储、调剂、化学成分、质量标准、限量指标、流通等10个过程和环节,发现存在的质量问题,对每个过程和环节形成切实可行的解决问题的技术和措施,从而系统地保证中药瓜蒌药材和饮片的质量,达到保证和提高瓜蒌在中医临床疗效的目的,并示范性地为其他中药质量的过程控制系统的建立提供借鉴。

[关键词] 瓜蒌; 过程控制系统; 质量标准; 仓储; 流通

[中图分类号] R926 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)02-0230-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016020230

Process Control System about Trichosanthis Fructus Quality

WU Cui, CHAO Zhi-mao

(Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] It is can't guarantee the quality of Chinese traditional drugs completely, only by establishing the quality standard of medicinal material and decoction pieces. Now, we put forward a process control system (PCS) including every process and link in the production of Chinese traditional drugs by means of finding some problems and forming correlative measures. Based on 30 years for the systematic researches continuously on Trichosanthis Fructus, a commonly used Chinese traditional drug, we put forward a new concept of CPS on the quality of Trichosanthis Fructus. This concept of CPS involves 10 process and links, such as plant variety, cultivation and propagation, pest control, fruit-bearing and fruit's maturity, storage, pharmacist, chemical constitute, quality standard, limiting index, and circulation, by means of finding a series of problems and forming correlative measures in these process and links of Trichosanthis Fructus. This CPS can ensure the quality of medicinal material and decoction pieces of Trichosanthis Fructus systematically and comprehensively, improve the clinical curative effect of traditional Chinese medicine, and provide a model for the establishment of CPS for other traditional Chinese drugs.

[Key words] Trichosanthis Fructus; process control system; quality standard; storage; circulation

中药瓜蒌具清热涤痰、宽胸散结、润燥滑肠之功效,用于肺热咳嗽、痰浊黄稠、胸痹心痛、结胸痞满、乳痈、肺痈、肠痈、大便秘结等证。中国中医科学院中药研究所巢志茂研究员的课题组,先后承担了国家“七五”科技攻关项目“瓜蒌的品种整理和质量研究”、国家“九五”科技攻关项目“瓜蒌质量标准的规范化研究”、国家“十一五”科技支撑计划项目“栝楼

的种子贮存、栽培生产、商品流通等环节的病虫害防治技术研究”、科技部科研院所基础性专项研究“瓜蒌子质量标准研究”、国家财政部门预算项目“瓜蒌种质资源收集与瓜蒌子品质评价”、国家人事部留学回国人员科技活动择优资助项目“瓜蒌子道地性的化学物质基础研究”、中医药行业科研专项“瓜蒌道地药材特色栽培及加工技术整理、规范及应用”

[收稿日期] 20151004(109)

[基金项目] 中医药行业科研专项(201407005)

[第一作者] 吴翠,在读硕士,从事中药质量过程控制研究, Tel: 13671056773, E-mail: wucuidalian@163.com

[通讯作者] *巢志茂,研究员,博士生导师,从事中药质量过程控制研究, Tel: 13522705161, E-mail: chaozhimao@163.com

等多项涉及中药瓜蒌的国家和部局级科研项目。通过近 30 年的研究,从品种、栽培与繁殖、田间病虫害防治、挂果与果实的成熟度、仓储、调剂、化学成分、质量标准、流通等 10 个环节,对中药瓜蒌的质量建立了综合性的过程控制系统。

1 植物品种

历版《中国药典》均明确规定,中药瓜蒌为葫芦科栝楼属植物栝楼 *Trichosanthes kirilowii* 或双边栝楼 *Trichosanthes rosthornii* 的干燥成熟果实^[1]。在开展“七五”科技攻关的时期,瓜蒌的药材和饮片,除了栝楼和双边栝楼外,还可以见到大子栝楼 *T. truncate*, 湖北栝楼 *T. hupehensis* 和王瓜 *T. cucumeroides* 等多个混乱的品种^[2]。目前的市场上可以见到的是一种名为“吊瓜子”的混乱品种,尽管在网络或一些科技期刊上,以栝楼著称,但其实质是湖北栝楼^[3]。

就种植和栽培的情况看,目前普遍选择的品种是栝楼。双边栝楼尚未得到大面积的种植。为获得食用吊瓜子而种植的湖北栝楼,作为瓜蒌、瓜蒌皮,未见明显的混入,但瓜蒌子有一定程度的混入,天花粉的混入现象比较严重,应该引起高度的重视。

2 栽培与繁殖

栝楼和双边栝楼都是雌雄异株植物,生产瓜蒌的必然是雌株,一般需要种植 2% ~ 5% 的雄株栝楼,以利于授粉挂果,多余的雄株没有太多的意义。

栝楼的繁殖方式较多。有性繁殖,基本以种子进行繁殖,出苗后的雌雄比例为 6:4 ~ 7:3,而雌雄往往要到第二年开花后才能判断,不符合瓜蒌种植的合理雌雄比例,另外还存在植物变异退化现象。无性繁殖种类较多,分根繁殖是大家采纳的常用技术,一般取直径 2 ~ 5 cm 无损伤的块根,每 3 ~ 6 cm 一段,配合适量雄株的根,当年种上即可大批挂果收获瓜蒌。压条繁殖是利用健壮的藤茎,在叶的基部节上盖上泥土,被埋的节长出的须根,可以生长成细小的块根,第二年直接生长或移植,在移植的当年就能挂果^[4]。组培快繁技术,是一个比较成功的繁殖方法^[5-6],可以用于优选优质品种,提高产量和质量,适合进行大面积推广和应用。

鉴于栝楼的雌雄异株性质,对同一品种、同一地点采集刚刚完全绽放的雌花和雄花,采用顶控固相萃取技术富集挥发性成分,采用气质联用技术进行分离和鉴定,从雌、雄花中分别分离到 52,45 个色谱峰,共鉴定 47 个化合物,37 个化合物系该属植物的首次报道,芳樟醇、 α -金合欢烯在雌花中的含量显

著高于在雄花中的含量,而苯甲醇在雄花中的含量显著高于在雌花中的含量,这种对应的含量高低现象,揭示了栝楼雌雄花在挥发性成分方面的特征性差异,丰富了雌雄异株植物的基础研究^[7]。

在栝楼的栽培和繁殖环节,需要注意的是,最好使用当地的野生品种进行无性繁殖。外来品种移栽在没有来得及适应当地环境之前,易出现严重的病虫害,甚至绝产的现象,需要引起重视。

3 田间病虫害防治

栝楼在栽培生产过程中,主要病害有透翅蛾、黑足黑手瓜、菱斑食植瓢虫、瓜藤天牛、瓜绢螟、斜纹夜蛾,病害有炭疽病、根腐病、根结线虫病、枯萎病、病毒病等。病虫害的发生,与种植地区有关。根据作者多年的亲自调查,在安徽南部,以透翅蛾、瓜绢螟、斜纹夜蛾、瓜藤天牛等为主;在江苏北部,以透翅蛾、根结线虫病为主;在河北安国,以透翅蛾、炭疽病、菱斑食植瓢虫、病毒病为主;在山东长清、肥城一带,以透翅蛾、黑足黑手瓜、菱斑食植瓢虫、根腐病、枯萎病为主。生长年限越长,田间肥力越低,栝楼的抵抗能力下降,病虫害发生的种类越多,危害越严重。对于这些病虫害,已经总结和制定了一系列的物理、化学、生物的防治措施^[8]。目前,危害栝楼生长的病虫害种类呈现增多的趋势,仍然需要形成进一步的预防和控制技术。

4 挂果与果实的成熟度

栝楼的开花挂果,早的在 5 月下旬,晚的在 8 月中下旬。而目前的采摘时间,无论南北,均在国庆节期间全部采收完毕,这使得果实的成熟度受到很大的影响。总糖和还原糖的含量测定是瓜蒌质量评价至关重要的因素^[9],为了判断不同挂果期对瓜蒌质量的影响,对同一产地、不同挂果期的栝楼果实进行标记,按照目前统一的采摘日期,在北京的实验室按统一的阴凉条件进行后熟加工,得到干燥的果实后,进行总糖和还原糖的含量测定,结果显示,5 ~ 8 月份挂果制成的瓜蒌中总糖含量依次为 33.01%, 31.98%, 31.28%, 28.50%, 还原糖的含量依次为 9.28%, 8.38%, 8.10%, 6.37%;这些含量的高低与瓜蒌的外观品质相一致,具有正相关性。5 ~ 7 月挂果的栝楼果实能够生长成熟,且糖分足、质量佳;但 8 月份挂果的栝楼果实未成熟,糖分低、质量差,外观皱缩严重,白籽白瓢,达不到成熟的程度^[10]。

河北安国等地在麦茬田里种植的栝楼,超过一半是在 8 月份挂果,均在国庆节期间采摘,造成了大量的未成熟栝楼果实流入市场,降低了瓜蒌的质量。

更有甚者,由于未成熟果实干燥后外观皱缩严重,当地不法商人,将未成熟的种子和果瓢,混入胶和红糖或焦糖色,裹以外地购买的瓜蒌皮,制成大小相当的瓜蒌,压片切丝,大量流入市场,造成市场销售和流通的瓜蒌饮片质量严重下降。针对此种现象,在 8 月 25 日到 9 月 10 日期间,采用剪去栝楼植株藤蔓顶端的方法,去除了顶端优势,依旧于国庆节期间收获,不仅得到的成熟的果实,更可以极大地提高瓜蒌的产量,为提高瓜蒌的临床疗效起到了决定性作用,目前已经在安国等地得到了一定程度的推广和应用^[11]。

按照传统的观点,瓜蒌的采收应该在霜降之后^[2],但是 10 月下旬,果实彻底成熟后,容易遭到田间乌鸦等鸟兽的啄食。过度的成熟使得果实太软,在阴凉干燥处进行编藤悬挂时容易受损,从而造成产量和质量的严重下降。所以,保证瓜蒌的质量不仅仅在于采收的季节,更在于前期的营养,使得栝楼能够尽早得到开花和挂果,以及之后的田间管理。

5 仓储

瓜蒌在仓储和流通环节,特别容易遭受印度谷螟的为害,尤其是在 5 月初到 10 月初的时段内,仅需一个星期的有限时间,瓜蒌已被虫蛀得只剩下薄薄的果皮和光光的种子。使得有些地方以“虫瓜蒌”为名入药。瓜蒌产生的印度谷螟成虫和幼虫,还会危及药房和药店中其他的中药材和饮片。通常中药材和饮片的水分要求是 < 14%^[12],但是对于瓜蒌来说,水分含量即使在 5.68% ~ 9.77%,依旧会出现严重的虫蛀现象,说明防止印度谷螟的危害不应仅仅限制水分的含量,而应该从多个方面进行考虑^[13]。采用干冰进行气体置换,造成缺氧环境,可以阻止印度谷螟的生长,对于瓜蒌等 80 多种中药材,均具有防治虫蛀和霉变、保持色泽的作用^[14-15],目前在西北兰州等地已经得到一定程度的推广和应用。采用微波后的小包装封装,可以直接杀死虫卵和虫体,并防止新的印度谷螟对瓜蒌的侵入,起到了延长保质期的效果^[15-16]。防止印度谷螟的侵入,阻断印度谷螟的生活周期,才是防止瓜蒌遭受虫蛀的关键。

6 调剂

瓜蒌,又称全瓜蒌,系指整个的栝楼果实经压扁、切丝后的饮片。整个果实具有较高的糖分,在我国整个南方地区,都特别容易遭到虫蛀和发霉,引起变质,极难加工出全瓜蒌的药材和饮片,因此,只有黄河以北的北方地区,药店或药房有全瓜蒌可配方使用。在我国南方地区,在使用瓜蒌时,常常采用一半种子一半果皮“子皮各半”的形式代替瓜蒌,也有

一些地区采用“子七皮三”的比例。

浙江嘉兴平湖一带,采用尚未成熟的栝楼果实切片、烘蒸、晾干,所谓“产地烘蒸技术”的工艺加工成“瓜蒌片”^[17],在当地和我国南方其他一些地区作瓜蒌使用。该加工技术,采用的原料系尚未成熟的果实,烘蒸过程中的热蒸气也会把其中本来就少的糖分溶走一部分,所以,其中的总糖和还原糖的含量低于一般的瓜蒌药材^[9]。因此,在南方,还是应该尽可能地保存和使用全瓜蒌。在郑州及淮河流域等地,为了保证瓜蒌的质量,夏天期间,常常采用塑料袋封口后存放在冰箱中,以防止虫蛀变质现象。

在我国江浙一带的医院和药店,见到处方上写着“栝楼”、“栝楼子”或“栝楼皮”时,付出的往往是王瓜的“子皮各半”、王瓜子和王瓜皮,而处方上写着“瓜蒌”时,付出的就是《中国药典》规定的栝楼品种。付出王瓜,主要是针对年幼或老年患者^[2]。浙江和安徽的吊瓜子产区,经常出现以湖北栝楼种子调剂瓜蒌或瓜蒌子的现象,应当予以杜绝。

7 化学成分

传统道地产区的山东长清产栝楼的干燥成熟果实,在甲醇提取物中分离并鉴定了棕榈酸、7-豆甾烯醇-3-O- β -D-葡萄糖苷、半乳糖 γ -内酯和半乳糖^[18]。半乳糖为瓜蒌的主要化学成分,属于还原糖,能够反映瓜蒌具焦糖气的糖分特性,可以作为瓜蒌质量标准的评判依据之一^[9]。

瓜蒌皮是瓜蒌的外果皮部分,通常接近瓜蒌总质量的四分之一。从双边栝楼的果皮中曾提取并分离鉴定了棕榈酸、木蜡酸、蜡酸、蒙塔尼酸、蜂蜜酸、L-(-)- α -棕榈酸甘油酯、 Δ^7 -豆甾烯醇、 Δ^7 -豆甾烯酮-3、 Δ^7 -豆甾烯醇-3- β -D-葡萄糖吡喃糖苷、以及命名为栝楼酯碱的 α -(苯甲酰胺)-苯丙酸-3-[(1-苯基)亚乙基]氨-2-羟基丙酯^[19-20]。包括栝楼、双边栝楼在内的果皮,经水蒸气提取、分离、甲基化、GC 和 GC-MS 的分析,表明挥发性有机酸中,均含有棕榈酸、亚油酸、亚麻酸、月桂酸和肉豆蔻酸等 15 种长链脂肪酸^[21]。双边栝楼果皮的中性挥发油部分,经气质联用的分析,鉴定了 61 个挥发性成分,其中邻苯二甲酸二丁酯、棕榈酸甲酯、菲、萤蒽和 3-甲基菲是其中的主要成分^[22],通过溯源性分析,其中邻苯二甲酸二丁酯为塑化剂成分,系用塑料袋包装造成的;菲、萤蒽和 3-甲基菲是一类稠环芳香烃类化合物,系峨嵋山一带的药农在采到果实剥出果皮后,将果皮在煤炉子上直接烘烤遭受的烟雾残留。有趣的是,湖北蒲圻收获的湖北栝楼果皮,是在剥出果皮

后,在太阳光下晒干获得的,之后包装于麻袋中,因此,中性挥发性成分中就没有这两类化合物^[23]。另外,栝楼和双边栝楼的果皮,均含有钙、镁、铝、铜等16种金属元素^[24]。

瓜蒌子是瓜蒌中的种子部分,通常占瓜蒌总重量的二分之一。栝楼的干燥成熟种子,在不皂化物质部分,分离鉴定了多个化合物,包括10 α -葫芦二烯醇、栝楼仁二醇、异栝楼仁二醇、7-氧代二氢栝楼仁二醇、豆甾-7-烯-3 β -醇、豆甾-7,22-二烯-3 β -醇和豆甾-7,22-二烯-3-*O*- β -D-葡萄糖苷^[25-26]。栝楼仁二醇是栝楼种子的主要有效成分,具有抗炎等药理活性^[27-28]。瓜蒌和双边栝楼的种子,分别含有占总含量10.6%~15.3%和12.8%~19.2%的17种水解氨基酸^[29],以及钙、镁、铁、锌等16种金属元素^[30]。

8 质量标准

《中国药典》对瓜蒌的性状要求是“具焦糖气”^[1],传统经验以“糖味浓者为佳”,“糖味浓”^[31]说明糖分的含量高低对瓜蒌的质量具有评判价值。采用苯酚-硫酸法及3,5-二硝基水杨酸法(DNS法)建立瓜蒌中总糖和还原糖的测定方法,对全国15个省市18批市售瓜蒌饮片进行了含量测定,根据饮片的优劣考察了含量与质量之间的关系,认为,优质瓜蒌中的总糖含量应该>25%,还原糖的含量应该>9%^[9]。未完全成熟的果实经烘蒸获得的瓜蒌片^[17],因虫蛀造成质量下降的瓜蒌,以及掺杂了胶和红糖或焦糖色的由不成熟种子构成的伪劣瓜蒌饮片,总糖和还原糖的含量均达不到上述要求。

应用高效液相色谱技术,以C₁₈色谱柱,甲醇-水梯度洗脱,建立了瓜蒌饮片的HPLC-UV指纹图谱,指定了10个共有指纹峰,其中1个为栝楼仁二醇,10批瓜蒌饮片的相似度>0.9。通过主成分分析和聚类分析,排除了通常难以辨别的混杂着红糖或焦糖色的以胶混制的伪劣瓜蒌饮片^[32]。

市售瓜蒌饮片,由于果实成熟程度不等的因素,以及加工方法、仓储时间的不等,在果瓢的外观色泽上,体现出深浅不一的白色、近白色、橙黄色、棕色、深棕色、褐色,5-羟甲基糠醛的含量,从低于检出限到0.1935 mg·g⁻¹。追溯分析认为,色泽的加深,与切丝前的蒸制加工有关。该过程可使果瓢中的糖分发生Maillard反应,产生5-羟甲基糠醛等化合物,并引起色泽的加深^[33]。

在36种同为油性中药的薄层色谱比较中,栝楼和双边栝楼的干燥成熟种子,具有与其他中药不同的斑点,体现在具有葫芦科植物特有的栝楼仁二醇,并

含有 α -菠菜甾醇、齐墩果酸和少量的 β -谷甾醇^[34]。12个省市的瓜蒌子样品的薄层色谱显示,栝楼仁二醇和 α -菠菜甾醇可以作为瓜蒌子的鉴别特征^[35]。栝楼仁二醇作为瓜蒌子的有效成分^[26,28],对皂化后的不皂化物质进行HPLC-UV检测,可以作为瓜蒌子质量标准的一个重要指标,建议中药瓜蒌子中栝楼仁二醇的含量不得低于0.05%^[35]。

9 限制指标

采用原子吸收分光光度法,对全国11个有代表性的瓜蒌样品进行了铅、镉和汞的含量测定,其中有栝楼和双边栝楼2个植物种,分野生和栽培,有主产地药材并兼顾全国分布,有药材也有商品饮片,包含“子皮各半”的形式也具有整个的“切丝品”。测定结果显示,全部11个样品中铅、镉的质量分数分别低于1.0,0.1 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$,湖南桂阳的野生栝楼、湖北巴东的野生双边栝楼加工的2种瓜蒌中汞含量分别为0.107,0.208 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$,其他9个瓜蒌样品中的汞含量均<0.1 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ 。不管哪个品种,获得的瓜蒌样品,铅、镉、汞的含量都低于相关的限量标准^[36,37]。与上述重金属残留测定同样的11份瓜蒌样品,采用气相色谱法,进行了六六六(BHC)4种异构体、滴滴涕(DDT)4种异构体和五氯硝基苯(PCNB)的测定,结果显示,BHC的总含量在2.86~21.85 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$,DDT的总含量在2.86~50.04 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$,PCNB的含量<4.94 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$,由此说明,瓜蒌中有机氯农药残留量均显著低于我国国家相关的规定限量值^[38]。总体而言,瓜蒌的药材和饮片,无论品种和产地,有机氯农药和重金属的残留,都低于相关的多种限量标准。

10 流通

栝楼果实在采收之后的阴凉干燥过程中,房间需要保持通风,遇到大雨大雪或狂风天,可暂时关闭门窗,如果干燥的环境不好,容易引起果实内部发霉。在采收干燥后,剪去果柄后装袋,一般以麻袋或箩筐为好,因为种子依旧具有生命力,需要呼吸,如果用塑料袋封装,也会出现霉变现象。瓜蒌切丝加工成饮片,一般应在最短的时间内流入药店或药房,按需随时加工,不可久置。久置会使种子的断面氧化,导致颜色变黄,并产生黄曲霉毒素。饮片建议放置在麻袋中。用塑料袋加工的小包装,容易遭受塑化剂的残留,不建议采用。装瓜蒌药材或饮片的麻袋,建议采用新的麻袋。如果采用旧麻袋,一定要预先彻底杀灭印度谷螟的侵入,包括虫卵的存在。放置和贮存瓜蒌药材或饮片的仓库,要预先采取印度

谷螟的杀灭程序,防止新入库的瓜蒌发生虫蛀现象。一旦发现遭受印度谷螟的危害,建议用干冰气体封闭一两天时间,可杀灭所有的成虫,不建议太阳底下暴晒。瓜蒌的仓储如需要超过一年的时间,建议采用干冰技术密封保存^[14]。

瓜蒌,作为常用中药,只有建立了多环节的、综合性的过程控制系统,才能有效地保证瓜蒌的质量,有效地提高临床的疗效。

【参考文献】

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京:中国医药科技出版社,2010:104.

[2] 楼之岑,秦波. 常用中药材品种整理和质量研究. 第3册[M]. 北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,1996:579-680.

[3] 陈锡林,浦锦宝. 浙江吊瓜原植物鉴定研究[J]. 浙江中医杂志,2014,49(8):615-616.

[4] 宋强,张磊. 栝楼的不同种植方法与采收[J]. 时珍国医国药,2004,15(11):807-808.

[5] 杨晓伶,金关荣,杨端鹏,等. 栝楼的组培快繁技术研究[J]. 中药材,2006,29(11):1129-1130.

[6] 杨保成. 一种栝楼组培快繁的方法:中国,ZL 200910172656.0[P]. 2009-11-20.

[7] 孙文,巢志茂,王淳,等. HS-SPME-GC-MS 技术对栝楼雌、雄花挥发性成分的差异研究[J]. 中国中药杂志,2012,37(11):1570-1574.

[8] 巢志茂. 瓜蒌栽培生产和加工贮存环节病虫害防治研究进展[J]. 中国中医药信息杂志,2009,16(9):100-102.

[9] 孙文,巢志茂,王淳,等. 瓜蒌饮片中总糖及还原糖的含量测定[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(9):96-99.

[10] 孙文,巢志茂,王淳,等. 不同挂果期瓜蒌的糖分与质量相关性研究[J]. 中国中医药信息杂志,2013,20(4):57-59.

[11] 巢志茂,吴晓毅,孙文,等. 一种栝楼剪藤打顶栽培方法:中国,ZL 201310651981.1[P]. 2013-12-05.

[12] 于莉,吴晓毅,廖永红,等. 贮藏过程中影响种药材质量的相关因素分析[J]. 中南药学,2015,12(5):547-550.

[13] 吴晓毅,巢志茂,田怡,等. 瓜蒌水分含量与印度谷螟为害的相关性研究[J]. 中国中医药信息杂志,2011,18(10):58-59.

[14] 巢志茂,王建红,吴晓毅,等. 干冰贮存中药材的方法:中国,ZL 200910093138.X[P]. 2009-09-30.

[15] 陈君,张蓉,傅俊范,等. 中药材生产全过程病虫害防治共性技术研究和应用[J]. 中国现代中药,2011,13(8):3-8.

[16] 巢志茂,焦春红,张永刚,等. 一种瓜蒌的微波处理贮存方法:中国,ZL 200910092148.1[P]. 2009-09-01.

[17] 巢志茂,何波. 瓜蒌的产地烘蒸加工[J]. 中药材,1999,22(4):185-186.

[18] 巢志茂,何波. 瓜蒌果实的化学成分研究[J]. 中国中

药杂志,1999,24(10):612-613.

[19] 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.

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

[21] 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.

[22] 巢志茂,刘静明. 双边栝楼挥发油的化学成分研究[J]. 中国中药杂志,1996,21(6):357-359.

[23] 巢志茂,刘静明. 湖北栝楼果皮挥发油的化学成分的研究[J]. 中国药学杂志,1996,31(3):140-141.

[24] 巢志茂,刘静明. 瓜蒌皮微量元素的分析[J]. 微量元素,1992,9(1):41-42.

[25] 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.

[26] Chao Z M, Wang C. Extraction and crystal structure of karounidiol[J]. Chin J Struct Chem, 2003, 22(4):431-434.

[27] Akihisa T, Tamura T, Matsumoto T. Karounidiol: [D: C-friedo-oleana-7,9(11)-diene-3,29-diol] and its 3-O-benzoate: novel pentacyclic triterpenes from *Trichosanthes kirilowii*. X-ray molecular structure of karounidiol diacetate[J]. J Chem Soc Perkin Trans I, 1988(3):439-443.

[28] Akihisa T, Yasukawa K, Kimura Y, et al. Five D: C-friedo-oleananes from the seeds of *Trichosanthes kirilowii* Maxim. and their anti-inflammatory effects[J]. Chem Pharm Bull, 1994;42(5):1101-1105.

[29] 巢志茂,刘静明,王伏华. 瓜蒌子的氨基酸分析[J]. 天然产物研究与开发,1992,4(4):31-34.

[30] 巢志茂,刘静明,王伏华. 五种瓜蒌子的微量元素分析[J]. 微量元素与健康研究,1993,10(2):39-40.

[31] 江苏新医学院. 中药大辞典[M]. 上海:上海科学基础出版社,1986:1781.

[32] 孙文,巢志茂,王淳,等. 瓜蒌饮片高效液相色谱指纹图谱研究[J]. 中南药学,2013,11(10):757-760.

[33] 孙文,巢志茂,王淳,等. HPLC 对市售瓜蒌中 5-羟甲基糠醛的含量测定[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(18):73-76.

[34] 巢志茂,张楠,唐春风,等. 36 种油性中药不皂化物的薄层色谱鉴别研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(3):79-83.

[35] 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.

[36] 阙连娣,巢志茂. 原子吸收分光光度法对瓜蒌中铅、镉和汞的含量测定[J]. 中国中药杂志,2007,32(12):1238-1244.

[37] 阙连娣,胡全,巢志茂. 石墨炉原子吸收分光光度法对瓜蒌中铅元素的含量测定[J]. 中国药学杂志,2006,41(18):1435-1436.

[38] 巢志茂. 瓜蒌中有机氯农药残留量的含量测定[J]. 中国药学杂志,2004,39(3):179-181.

【责任编辑 顾雪竹】