

## 甘遂炮制的电喷雾质谱研究

刘悦, 刘志强, 宋凤瑞, 刘淑莹

(中国科学院长春应用化学研究所, 长春质谱中心, 吉林 长春 130022)

**摘要:**应用电喷雾质谱(ESI-MS)技术,根据甘遂中巨大戟二萜醇型化合物在质谱中离子强度的变化情况,采用正交实验法,优化甘遂药材醋炒和醋烘两种炮制工艺的最佳炮制条件,并提出醋烘法的炮制工艺。实验结果表明:醋炒最佳炮制条件为 30%醋量,闷制 24 h,100 °C炒 25 min;醋烘最佳炮制条件为 30%醋量,闷制 24 h,110 °C烘 40 min。

**关键词:**甘遂;炮制;电喷雾质谱

**中图分类号:**O 657.63;R 284.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-2997(2010)02-0072-07

## Optimization of Preparing Process Condition of Kansui Roots by Electrospray Ionization Mass Spectrometry

LIU Yue, LIU Zhi-qiang, SONG Feng-rui, LIU Shu-ying

(Changchun Center of Mass Spectrometry, Changchun Institute of Applied Chemistry,  
Chinese Academy of Sciences, Changchun 130022, China)

**Abstract:** The preparing process condition of Kansui Roots was optimatived by electrospray ionization mass spectrometry technique and the cross experiment design method. According to the ion intensities changes of the ingenol compounds of the raw and processed roots of *Euphorbia kansui* in ESI-MS spectra, two optimized vinegar-preparing condition were obtained respectively. The optimization conditions of vinegar-saute:dip in 30% vinegar for 24 h, saute in 100 °C for 25 min;The optimization conditions of vinegar-preparing by oven:dip in 30% vinegar for 24 h, heat in 110 °C for 40 min.

**Key words:** *Euphorbia kansui*; processing; electrospray ionization mass spectrometry (ESI-MS)

甘遂为大戟科大戟属植物甘遂(*Euphorbia kansui* T. N. Liou ex T. P. Wang)的干燥块根,为我国传统中药,历代本草皆有记载<sup>[1]</sup>,分布于我国陕西、山西、河南等地<sup>[2]</sup>。具有泻水逐饮、

破积通便、消肿散结的功效,可用于治疗恶性肿瘤、哮喘、慢性支气管炎等症状。现代药理研究表明,甘遂具有抗生育、抗白血病、抗病毒等作用<sup>[3-5]</sup>。甘遂的活性与其含有的二萜类成分有

收稿日期:2009-06-11;修回日期:2009-11-22

基金项目:国家自然科学基金(No. 30672600, No. 30772721)资助

作者简介:刘悦(1978~),女(汉族),副研究员,从事天然药物化学与中药分析化学研究。E-mail: yh\_zy@yahoo.com.cn

通信作者:刘志强(1962~),男(汉族),研究员,博士生导师,从事天然药物化学与有机质谱学研究。E-mail: liuzq@ciac.jl.cn

关,主要有巨大戟二萜醇型和假白榄酮型两大类<sup>[6]</sup>。在先前的研究中,从甘遂中鉴定出一系列二萜化合物,示于图 1<sup>[7]</sup>,其中巨大戟二萜醇型化合物是其抗肿瘤等作用的主要活性物质。同时,甘遂还具有促癌活性和致突变作用,以及对免疫功能的抑制作用<sup>[8-9]</sup>,巨大戟二萜醇型化合物也是毒性和刺激性的来源<sup>[10-11]</sup>,其毒性和刺激性可能与其 3 位的取代情况有关<sup>[12]</sup>。甘遂苦寒有毒,作用猛烈,易伤人正气。在传统用药过程中,多采用醋炙品入药,起到降低毒性、减少烈

性、改变甘遂的苦寒之性、增加温性、缓和泻下的作用<sup>[13-14]</sup>。2005 年中国药典记载的甘遂醋炙法为 30% 醋文火炒制<sup>[15]</sup>,而对具体的炮制温度、时间等条件未做说明。本工作尝试采用质谱法分析甘遂炮制作用的化学物质基础,并以巨大戟二萜醇型二萜的离子强度的改变为指标,采用正交实验法,对醋炒的炮制方法进行条件优化。此外,为了克服炒制法带来的质量控制不稳定、易受人为影响等因素,尝试采用烘制的方法炮制甘遂药材,并对其温度和时间等因素进行优化。

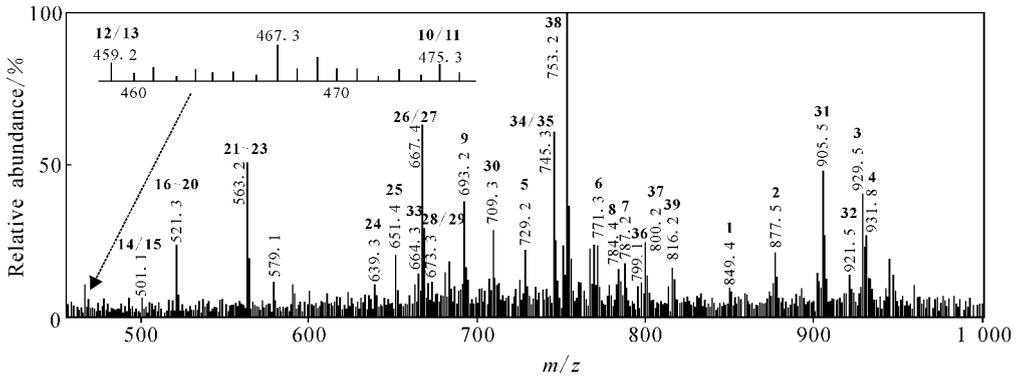


图 1 甘遂氯仿萃取物的质谱图

Fig. 1 MS spectra of chloroform extract from the roots of *Euphorbia kansui*

## 1 实验部分

### 1.1 仪器与材料

FinniganLCQ 离子阱型质谱仪;美国 Finnigan 公司产品,电喷雾离子源。氯仿、二氯甲烷、提取用甲醇均为分析纯;水为蒸馏水;质谱分析用甲醇为色谱醇。甘遂根:2006 年 11 月购自安徽厚朴药业有限公司;米醋:镇江恒丰酱醋有限公司产品(江苏恒顺醋业股份有限公司监制,2006 年 10 月 20 日,总酸 $\geq 3.60$  g/100 mL,固态发酵)。

### 1.2 炮制条件

1.2.1 醋炒条件 采用以下工艺过程进行甘遂醋炒炮制正交实验:取 9 份甘遂,每份 100 g,分别加入规定量的米醋(均稀释至 100 mL)拌匀,闷润不同时间至醋被吸尽,在 100 ℃的电磁炉上炒规定的时间,取出,阴凉干燥处晾干并保存,其正交实验因素水平列于表 1。

1.2.2 醋烘条件 采用以下工艺过程进行甘遂醋烘炮制正交实验:取 4 份甘遂,每份 100 g,分别加入 30% 米醋(均稀释至 60 mL)拌匀,闷润不同时间至醋被吸尽,在不同温度的烘箱中加热

规定的时间,取出,阴凉干燥处晾干并保存,其正交实验因素水平列于表 2。

表 1 醋炒法因素水平表

Table 1 The factors and levels of vinegar-saute

| 因素   | 醋量/% | 闷制时间/h | 炒制时间/min |
|------|------|--------|----------|
| 水平 1 | 15   | 4      | 5        |
| 水平 2 | 30   | 8      | 15       |
| 水平 3 | 50   | 24     | 25       |

表 2 醋烘法因素水平表

Table 2 The factors and levels of vinegar-preparing by oven

| 因素   | 烘制温度/℃ | 烘制时间/min | 闷制时间/h |
|------|--------|----------|--------|
| 水平 1 | 90     | 40       | 24     |
| 水平 2 | 110    | 80       | 4      |

### 1.3 样品制备

取 10 g 生甘遂及其炮制品,粉碎,加入 10 倍体积的水,回流提取 1 h,离心 10 min,转速 3 000 r·min<sup>-1</sup>,上清液冷冻干燥。干燥样品以 100 mL 二氯甲烷超声 20 min,溶解,过滤,合并

滤液, 28 °C 减压蒸干。残留物以二氯甲烷定容至 10 mL 容量瓶中, 备用。以上各组样品依上述步骤重复 2 次, 结果以三者的平均值计算。质谱测定时, 采用连翘苷 ( $50 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 作为内标, 取  $100 \mu\text{L}$  内标加入到  $20 \mu\text{L}$  样品中, 并稀释定容至 0.5 mL, 作为待测样品。本研究中提到的相对离子强度为样品中各组分离子的相对离子强度除以内标的相对离子强度所得的比值。

以上提取获得的药渣分别于阴凉通风处干燥, 以 10 倍体积的氯仿超声提取 50 min, 过滤, 药渣以少量氯仿洗涤, 合并滤液和洗涤液, 28 °C 减压蒸干, 以二氯甲烷定容至 10 mL 容量瓶中, 备用。取  $200 \mu\text{L}$  内标, 加入到  $20 \mu\text{L}$  样品中, 并稀释定容至 0.5 mL, 作为待测样品。

按醋炒和醋烘的最优炮制条件(醋炒: 30% 醋量、闷制 24 h、100 °C 炒 25 min; 醋烘: 闷制 24 h、110 °C 烘 40 min) 进行样品炮制, 样品制备同 1.3 操作。

#### 1.4 质谱条件

电喷雾质谱(ESI-MS)均采用正离子模式检测。样品以  $5 \mu\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$  直接喷雾电离, ESI 源的各项参数为: 喷雾电压 4.5 kV, 加热毛细管温度 200 °C, 毛细管电压 24 V, 管透镜补偿电压 25 V,  $\text{N}_2$  作为鞘气和辅助气, 鞘气流速为  $12 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ , 辅助气流速为 0。数据的采集和处理使用 Thermo Finnigan 公司的 Xcalibur 软件。

## 2 结果与讨论

中药炮制后疗效、毒性及药性的改变有其物质基础, 即化学成分的变化。多数的研究都是以中药中少数几个含量相对较高的有效成分或者毒性成分作为指标来探讨中药炮制的机理<sup>[2]</sup>。但中药含有的化学成分十分复杂, 很多中药的有效成分或毒性成分尚不清楚, 其生物活性或者毒性还可能与很多微量成分有关, 因此, 对中药炮制的机理研究应立足于整体成分的变化, 深入探究炮制对中药整体化学成分的影响, 准确地揭示炮制的物质基础及机理。而传统分析方法往往不能鉴定其中的微量甚至痕量成分。近些年来, 质谱技术不断发展, 质谱对化学成分的分析, 特别是微量成分, 具有快速、直观、准确等特点。本工作应用质谱技术研究中药甘遂炮制前后化学成分的变化, 为中药炮制原理研究的深入做方法学方面的探索, 进而揭示中药甘遂炮制的科学

内涵。

### 2.1 醋炒法

醋炒时, 药典规定甘遂炮制醋的用量是 30%, 为了探明不同醋量炮制对甘遂中巨大戟二萜类成分的影响差异, 又另外选择了 15% 和 50% 两个比例的醋用量。

为了给甘遂炮制工艺现代化生产提供科学依据, 避免传统炮制过程中以经验判断作为炮制的依据。本实验以甘遂原药材与炮制品中主要的巨大戟二萜醇类化合物(化合物 2~4、14~23、25~27、30~32;  $m/z$  877.5、929.5、931.8、501.1(2)、521.3(5)、563.2(3)、651.4、667.4(2)、709.3、905.5、921.5; 钠加合离子)的相对离子强度变化的和(原药材减去炮制品)为指标, 应用正交实验法, 选用  $L_3^4$  表, 对炮制的工艺进行优化。从图 2、图 3 可以看出, 炮制后水提取物中主要的巨大戟二萜型化合物的总体强度比生品少, 而假白榄酮型化合物[化合物 5~6、9、34~39;  $m/z$  729.2、771.3、693.2、745.3(2)、799.1、800.2、753.2、816.2; 钠加合离子]的含量则有增有减, 但相对于巨大戟二萜型化合物的变化来说, 其变化不大。分析认为主要存在两方面的原因: 一是加热的炮制法使得沸点比较低的巨大戟二萜型化合物挥发或分解而损失, 假白榄酮型化合物也可能受热分解而损失; 二是醋的加入增加了成分的溶出, 由于对不同极性和类型的化合物, 这两方面的影响各不相同, 共同作用的结果比较复杂。推测假白榄酮型化合物受二者影响差不多或者均较小, 而巨大戟二萜型化合物可能受加热时间(温度一定)的影响更加明显。

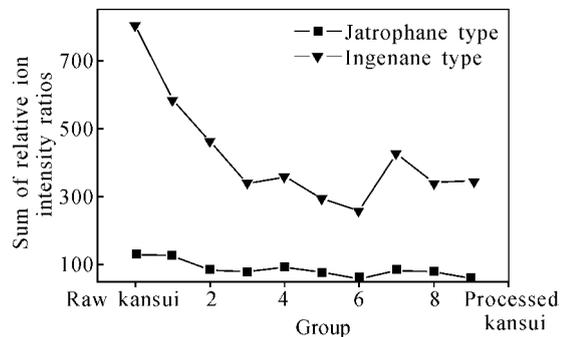


图 2 醋炒法对水提液中二萜化合物含量的影响

Fig. 2 The influence of vinegar-saute on the diterpenoid content in the aqueous extract

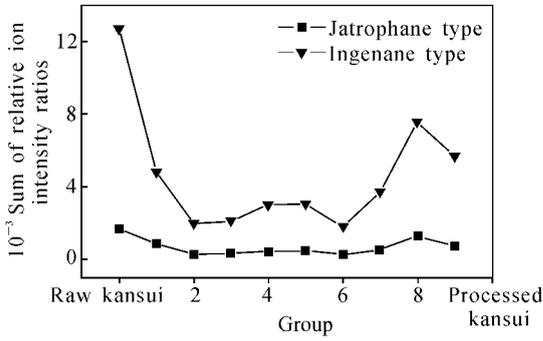


图 3 醋炒法对药渣中二萜化合物含量的影响

Fig. 3 The influence of vinegar-saute on the diterpenoid content in the residue

正交实验结果列于表 3,表 4。从表中可以看出,对结果影响较大的因素为醋的用量。闷制和炒制时间越长,指标成分减少得越多。但是,如果长时间加热,药材会发生焦糊等性状改变,而指标成分具有的一些药理作用也会减弱。由于甘遂的传统用药形式有以丸散剂的形式入药,而水提取法只是提取了其中的一部分成分,为了

表 3 醋炒法直观分析表(水提液)

Table 3 The visual analysis for the change of the relative ion intensity of ingenane in vinegar-saute(in the aqueous extract)

| 因素   | 醋量/%   | 闷制时间/h | 炒制时间/min | Ingenane type 相对离子强度变化 |
|------|--------|--------|----------|------------------------|
| 实验 1 | 15     | 4      | 5        | 21.999                 |
| 实验 2 | 15     | 8      | 15       | 34.119                 |
| 实验 3 | 15     | 24     | 25       | 46.599                 |
| 实验 4 | 30     | 4      | 15       | 44.609                 |
| 实验 5 | 30     | 8      | 25       | 51.119                 |
| 实验 6 | 30     | 24     | 5        | 54.719                 |
| 实验 7 | 50     | 4      | 25       | 37.739                 |
| 实验 8 | 50     | 8      | 5        | 46.429                 |
| 实验 9 | 50     | 24     | 15       | 45.869                 |
| 均值 1 | 34.239 | 34.782 | 41.094   |                        |
| 均值 2 | 50.149 | 43.889 | 41.532   |                        |
| 均值 3 | 43.346 | 49.062 | 45.152   |                        |
| 极差   | 15.910 | 14.280 | 4.103    |                        |

更加全面地考察炮制对甘遂中化学成分的影响,对水提取后的药渣成分进行了类似的正交实验分析,结果列于表 5、表 6。从表中可以得出相同的优化条件。由于实际用药中,选用有机溶剂提取甘遂将使有毒的小极性巨大戟二萜等成分被大量提出,因此对于药渣中成分的变化情况仅作参考。综合以上实验结果,确定最佳炮制条件为 30%醋量、闷制 24 h、100 °C炒 25 min。

表 4 醋炒法方差分析表(a=0.05)(水提液)

Table 4 The analysis of variance (a=0.05) for the change of the relative ion intensity of ingenane in vinegar-saute(in the aqueous extract)

| 因素   | 偏差平方和   | 自由度 | F 比   | F 临界值 |
|------|---------|-----|-------|-------|
| 醋量   | 382.345 | 2   | 6.520 | 19    |
| 闷制时间 | 313.613 | 2   | 5.348 | 19    |
| 炒制时间 | 30.175  | 2   | 0.515 | 19    |
| 误差   | 58.640  | 2   |       |       |

表 5 醋炒法直观分析表(药渣)

Table 5 The visual analysis for the change of the relative ion intensity of ingenane in vinegar-saute(in the residue)

| 因素   | 醋量/%    | 闷制时间/h  | 炒制时间/min | Ingenane type 相对离子强度变化 |
|------|---------|---------|----------|------------------------|
| 实验 1 | 15      | 4       | 5        | 224.235                |
| 实验 2 | 15      | 8       | 15       | 305.673                |
| 实验 3 | 15      | 24      | 25       | 301.943                |
| 实验 4 | 30      | 4       | 15       | 276.139                |
| 实验 5 | 30      | 8       | 25       | 274.567                |
| 实验 6 | 30      | 24      | 5        | 310.685                |
| 实验 7 | 50      | 4       | 25       | 256.008                |
| 实验 8 | 50      | 8       | 5        | 146.041                |
| 实验 9 | 50      | 24      | 15       | 199.554                |
| 均值 1 | 277.284 | 252.127 | 226.987  |                        |
| 均值 2 | 287.130 | 242.094 | 260.455  |                        |
| 均值 3 | 200.534 | 270.727 | 277.506  |                        |
| 极差   | 86.596  | 28.633  | 50.519   |                        |

表 6 醋炒法方差分析表( $\alpha=0.05$ ) (药渣)  
Table 6 The analysis of variance( $\alpha=0.05$ )  
for the change of the relative ion intensity of  
ingenane in vinegar-saute(in the residue)

| 因素   | 偏差平方和      | 自由度 | F 比   | F 临界值 |
|------|------------|-----|-------|-------|
| 醋量   | 13 486.284 | 2   | 2.294 | 19    |
| 闷制时间 | 1 266.521  | 2   | 0.215 | 19    |
| 炒制时间 | 3 963.024  | 2   | 0.674 | 19    |
| 误差   | 5 879.930  | 2   |       |       |

## 2.2 醋烘法

醋烘法中各组实验化学成分的变化示于图 4,图 5。从图中可以看出:药材水提物和药渣中巨大戟二萜型化合物的含量比生品有不同程度的降低,特别是在药渣中变化比较明显,说明炮制起到了一定的减毒作用。而炮制品的假白榄

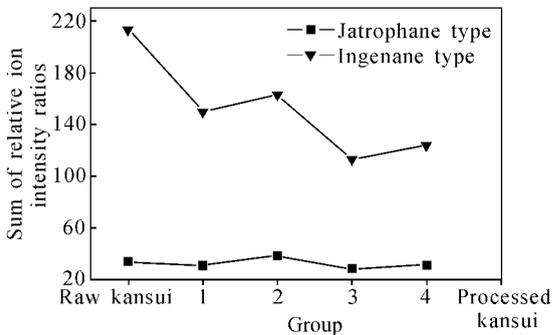


图 4 醋烘法对水提液中二萜化合物含量的影响

Fig. 4 The influence of vinegar-preparing by oven the diterpenoid content in the aqueous extract

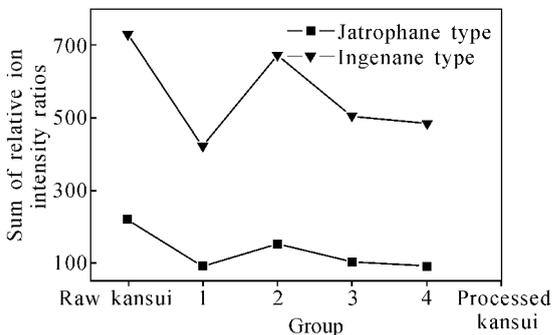


图 5 醋烘法对药渣中二萜化合物含量的影响

Fig. 5 The influence of vinegar-preparing by oven the diterpenoid content in the residue

酮型化合物的含量在药渣中比生品有一定程度的降低;在药材水提取物中,除第二组炮制品外,也较生品有一定程度的降低,但总体变化不大。

药典规定甘遂炮制醋的用量是 30%。王克周等<sup>[13]</sup>考察了醋制甘遂时不同醋量对其毒性及药效的影响,认为 30%醋量醋制的甘遂毒性较小,利尿作用有所缓和,祛痰效果较强。因此,采用 30%醋量进行炮制,选用  $L_{2}^3$  表进行正交试验分析,其结果列于表 7、表 8。从表中可以看出:对结果影响比较大的因素为烘制温度和烘制时间,而闷润时间的影响相对小一些。药渣的正交实验结果列于表 9,表 10。从表中可以得出,同样的最佳炮制条件,闷润时间对结果的影响变大。综上,醋烘最佳炮制条件为闷制 24 h,110℃烘 40 min。

表 7 醋烘法直观分析表(水提液)

Table 7 The visual analysis for the change of the relative ion intensity of ingenane in vinegar-preparing by oven(in the aqueous extract)

| 因素   | 烘制温度/℃ | 烘制时间/min | 闷制时间/h | Ingenane type 相对离子强度变化 |
|------|--------|----------|--------|------------------------|
| 实验 1 | 90     | 40       | 24     | 63.360                 |
| 实验 2 | 90     | 80       | 4      | 50.720                 |
| 实验 3 | 110    | 40       | 4      | 100.320                |
| 实验 4 | 110    | 80       | 24     | 89.140                 |
| 均值 1 | 57.040 | 81.840   | 76.250 |                        |
| 均值 2 | 94.730 | 69.930   | 75.520 |                        |
| 极差   | 37.690 | 11.910   | 0.730  |                        |

表 8 醋烘法方差分析表( $\alpha=0.05$ ) (水提液)

Table 8 The analysis of variance( $\alpha=0.05$ )  
for the change of the relative ion intensity of  
ingenane vinegar-preparing by oven  
(in the aqueous extract)

| 因素   | 偏差平方和     | 自由度 | F 比       | F 临界值 |
|------|-----------|-----|-----------|-------|
| 烘制温度 | 1 420.536 | 1   | 2 665.171 | 161   |
| 烘制时间 | 141.848   | 1   | 266.131   | 161   |
| 闷制时间 | 0.533     | 1   | 1.000     | 161   |
| 误差   | 0.530     | 1   |           |       |

表 9 醋烘法直观分析表(药渣)

Table 9 The visual analysis for the change of the relative ion intensity of ingenane in vinegar-preparing by oven(in the residue)

| 因素   | 烘制温度/℃  | 烘制时间/min | 闷制时间/h  | Ingenane type<br>相对离子强度变化 |
|------|---------|----------|---------|---------------------------|
| 实验 1 | 90      | 40       | 24      | 306.870                   |
| 实验 2 | 90      | 80       | 4       | 56.980                    |
| 实验 3 | 110     | 40       | 4       | 225.230                   |
| 实验 4 | 110     | 80       | 24      | 245.220                   |
| 均值 1 | 181.925 | 266.050  | 276.045 |                           |
| 均值 2 | 235.225 | 151.100  | 141.105 |                           |
| 极差   | 53.300  | 114.950  | 134.940 |                           |

表 10 醋烘法方差分析表( $\alpha=0.05$ )(药渣)Table 10 The analysis of variance( $\alpha=0.05$ )

for the change of the relative ion intensity of ingenane in vinegar-preparing by oven(in the residue)

| 因素   | 偏差平方和      | 自由度 | F 比   | F 临界值 |
|------|------------|-----|-------|-------|
| 烘制温度 | 2 840.890  | 1   | 1.000 | 161   |
| 烘制时间 | 13 213.502 | 1   | 4.651 | 161   |
| 闷制时间 | 18 208.804 | 1   | 6.410 | 161   |
| 误差   | 2 840.890  | 1   |       |       |

用两种炮制方法的最优条件分别炮制甘遂,采用上述方法对其质谱图进行比较,结果示于图 6。从图中可以看出:在炒制法和烘制法得到的炮制品中,前者的巨大戟二萜含量稍高一些。

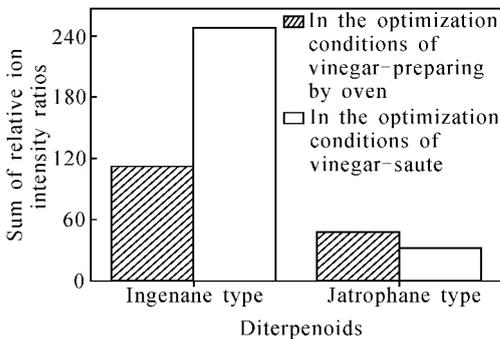


图 6 醋炒法和醋烘法最优炮制条件二萜化合物的含量变化情况

Fig. 6 The comparison of the diterpenoid contents in the extract by vinegar-saute and vinegar-preparing by oven

### 3 结 论

本工作应用质谱技术优化炮制条件,分析炮制的物质基础,比较不同的炮制工艺。与传统观点相同的是:炮制后,水煎所获得的刺激性和毒性成分(如巨大戟二萜型化合物)有一定的减少。因此以这些成分减少的程度为指标来优化炮制条件。由于假白榄酮型化合物是其活性成分,所以又考察了炮制后其含量的变化情况。这类化合物的量有一定的改变,但变化不显著。对于生品和炮制品的水提物和药渣中巨大戟二萜型化合物的研究证实了,炮制在一定程度上有降低毒性成分的作用。

炒制法和烘制法相比较,后者水提获得的二萜较前者少。因此,无论从质量可控的角度,还是从降低毒性的角度,烘制法要优于炒制法。

综上,推测炮制过程中既存在原有的二萜损失(伴随着水和醋酸等成分的挥发,这是一个成分减少的过程),又涉及化合物的转化,一些无或弱毒性和刺激性的成分可能转化(或热裂解)为毒性或刺激性的成分。

根据实验结果和分析,认为甘遂炮制减毒的可能机理主要包括以下几点:

1) 加热过程中的物理、化学转化:部分巨大戟二萜醇酯发生挥发;其分子内脂肪酸位置转移(例如,具有一定毒性和刺激性的 3-酰基酯转化为无刺激性的 20-酰基酯<sup>[12]</sup>);加热过程中甘遂的部分化学成分与辅料中的成分(有机酸等)发生化学反应,使有毒物质转化为低毒或无毒物质;热/氧化降解等。

2) 与醋中有机酸反应,生成的酰化二萜极性降低,从而降低水溶出度。

3) 多数假白榄酮二萜极性要大于巨大戟二萜醇酯,前者分子中的活性羟基较少,含有的酰基多为小分子的乙酰基、苯甲酰基、烟酰基等,结构相对较稳定。受温度、辅料的影响小,整体极性变化不明显,因此炮制前后提取获得的量的变化不显著。

此外,多数二萜类化合物,特别是巨大戟二萜醇类化合物极性较小,因此水煎法提取的此类成分含量较低,与生品和炮制品的水煎剂毒性和刺激性均很低的报道是一致的<sup>[16]</sup>。此外,由于此类化合物的极性不大、紫外吸收较弱并且位于低波长端、水提取获得的含量极少,应用常规的正相和反相高效液相色谱分析存在很大的困难,

而质谱法的灵敏度比较高,同时可以获得更多的化合物结构信息,更加直观、快速和全面。

对于甘遂的醇提法,根据二者的极性和溶解性等特性,得到的有毒成分和活性成分较水提法都将显著增加。但对于炮制品,有研究表明,醇提物的毒性和刺激性,炮制品较生品低<sup>[16]</sup>,但甘遂醇提入药将导致中毒的可能性增加,临床未见应用。甘遂以丸散入药和甘遂醇提入药也不同,因此,对于临床上甘遂以丸散入药的情况还需要进一步的研究。

中药的化学组成、化学成分的性质(极性、挥发性、热稳定性、溶解性)、不同化学成分的相互作用、溶剂的作用、炮制辅料的组成和作用、入药方式(水煎和丸散等)、体内代谢等都是十分复杂的,各因素之间共同作用的结果往往使得中药炮制的机理变得更加复杂。因此,对于甘遂的炮制仍有很多的内容需要做进一步的深入研究。

#### 参考文献:

- [1] 权宜淑. 中药甘遂的本草调查[J]. 西北药学杂志, 1994, 9(6): 255-257.
- [2] 任树林, 张楠楠, 刘竹兰, 等. 甘遂炮制前后整体化学成分变化的研究[J]. 中药材, 2007, 30(6): 639-640.
- [3] 陈希琛. 甘遂引产成分的初步研究[J]. 药学通报, 1982, 17(6): 43.
- [4] WU T S, LIN Y M, RARUNA W, et al. Antitumor agents, 119. Kansuiphorins A and B, two novel antileukemic diterpene esters from *Euphorbia kansui*[J]. J Nat Prod, 1991, 54: 823-829.
- [5] FUJIWARA M, OKAMOTO M, IJICHI K, et al. Upregulation of HIV-1 replication in chronically infected cells by ingenol derivatives [J]. Archives of Virology, 1998, 143: 2 003-2 010.
- [6] 王立岩. 甘遂的化学成分及其生物活性的研究[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2003.
- [7] 刘悦, 刘志强, 李慧琳, 等. 传统中药甘遂根中二萜类化学成分的电喷雾质谱研究[J]. 高等学校化学学报, 2008, 29(9): 1 727-1 735.
- [8] 江苏新医学院. 中药大词典: 第四卷[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1991: 570-573, 109, 1 047, 574.
- [9] MATSUMOTO T, CYONG J, YAMADA H. Stimulatory effects of ingenols from *Euphorbia kansui* on the expression of macrophage Fc receptor[J]. Planta Med, 1992, 58, 255-258.
- [10] 师彦平, 贾忠建. 我国大戟二萜酯及其生理活性研究新进展[J]. 高等学校化学学报, 1997, 18(7): 1 107-1 112.
- [11] 师彦平, 贺志军, 贾忠建. 大戟二萜结构及其生理活性研究进展(Ⅰ)[J]. 天然产物研究与开发, 1999, 11(5): 85-89.
- [12] BICCHI C, APPENDINO G, CORDERO C, et al. HPLC-UV and HPLC-positive-ESI-MS analysis of the diterpenoid fraction from Caper Spurge (*Euphorbia lathyris*) seed oil[J]. Phytochem Anal, 2001, 12: 255-262.
- [13] 王克周, 车红军. 醋制甘遂用醋量对其毒性及药效的影响[J]. 山西中医, 2005, 21(5): 49-50.
- [14] 沈俊美, 陈春梅, 靳其珍, 等. 甘遂历代炮制方法初考[J]. 时珍国医国药, 2000, 11(10): 894-895.
- [15] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[M]. 北京: 化学工业出版社, 2005: 60.
- [16] 刁义平. 生甘遂和醋甘遂提取物急性毒性和刺激性实验研究[J]. 药物不良反应杂志, 2007, 9(4): 243-246.