

斑蝥质量控制方法的研究概述

裴 显 张建永 李晓飞

(贵州省遵义医学院,遵义,563000)

摘要 斑蝥属昆虫纲鞘翅目芫菁科(*Meloidae*)昆虫,为剧毒中药,具有显著的抗肿瘤活性,同时可产生一定的毒副作用。其化学成分主要有斑蝥素、蛋白质、氨基酸等。该文在检索国内外文献的基础上,概述了斑蝥的质量控制方法的研究现状,以期更好控制斑蝥药材的质量,为其临床合理使用提供理论参考。

关键词 斑蝥;质量控制;鉴别;含量测定;指纹图谱

Literature Review of the Quality Control Method of Mylabris

Pei Xian, Zhang Jianyong, Li Xiaofei

(Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China)

Abstract Mylabris is one of the most toxic Chinese medicines which belongs to Insecta Coleoptera Meloidae but was proved to have dramatically anti-tumor activity. The main chemical constituents of Mylabris are cantharidin, protein, amino acid and so on. This article extracted domestic and foreign literature on the topic of quality control methods of using Mylabris. This could improve the safety of using Mylabris and provide reference for clinical treatment.

Key Words Mylabris; Quality control; Identification; Content determination; Fingerprint

中图分类号:R284.1 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.01.048

斑蝥,俗称芫菁,属昆虫纲鞘翅目芫菁科(*Meloidae*)昆虫,我国有 150 余种我国 2010 年版《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)收录的斑蝥为昆虫南方大斑蝥 *Mylabris phalerata* Pallas(大斑芫菁)和黄黑小斑蝥 *Mylabris cichorii* Linnaeus(眼斑芫菁)的干燥体^[1]。主产长江流域及以南各省区。现在多用于临床肿瘤及皮肤病等的治疗,效果显著。但斑蝥有大毒,内服过量,可出现恶心、呕吐,或吐出血水样物,腹绞痛,以致血尿等中毒症状,严重者可能死亡。现代研究发现斑蝥主要成分为斑蝥素类化合物,还含有蛋白质、氨基酸、脂肪及脂肪酸、核苷类、无机元素等。其中报道最多的主要有效成分是斑蝥素^[2-3],具有显著的抗肿瘤活性,临床多用于治疗原发性肝癌、贲门癌等,斑蝥属于剧毒中药^[4]。

2010 年版《中国药典》规定斑蝥的临床用量为 0.03~0.06 g,有效和安全范围较窄,为了更好地发挥斑蝥的功效,减少不良反应,应对斑蝥药材进行严格的质量控制。本文主要针对近年来斑蝥的鉴别、含量测定及指纹图谱等研究现状进行综述,为斑蝥的质量评价提供参考。

1 斑蝥的鉴别

1.1 性状鉴别 南方大斑蝥虫体呈长圆形^[1],长 1.5~2.5 cm,宽 0.5~1 cm。头圆三角形,有 1 对较大的复眼,略呈肾形;有 1 对多已脱落的触角;有 1 对黑色的鞘翅,上面有 3 条黄色波纹状的横带;鞘翅下面有 2 片内翅。胸腹部有 3 对足;有特殊臭气。黄黑小斑蝥外形与南方大斑蝥相似,体小,长约 1~1.5 cm。南方大斑蝥粉末的显微特征^[5-7]显示其体表刚毛极多(主要鉴别要点),细长呈刺状,有众多不规则块片状碎块,较多板状肌纤维,颇多气管壁组织,易见角质不规则翅碎块,随处可见团状的未消化团块。黄黑小斑蝥粉末的显微特征显示其有几多的块状肌肉纤维(主要鉴别要点),较多体表碎块,刚毛较少见(与南方大斑蝥的区别点之一)。

1.2 薄层色谱法 2000 年版《中国药典》^[8]确定用薄层扫描法鉴定斑蝥中的斑蝥素:将斑蝥素溶于氯仿中制成 5 mg/mL 斑蝥素氯仿溶液,点于硅胶 G 薄层板上,以氯仿:丙酮(98:2)为展开剂,晾干后喷以 0.1% 溴甲酚绿乙醇溶液,加热至斑点显色清晰,斑点显黄色。朱秀奎等^[9]采用 2,4-二硝基苯肼试液对

基金项目:国家自然科学基金(编号:81260488),贵州省中药现代化专项(编号:黔科合 ZY 字[2013]3012 号),贵州省科技厅项目(编号:黔科合 ZY 字[2012]3009 号)

作者简介:裴显(1990.7—),女,硕士研究生,研究方向:昆虫药物开发,E-mail:peixiantzsh@126.com

通信作者:李晓飞(1979.3—),男,博士,硕士生导师,教授,研究方向:昆虫药物开发,E-mail:lixiaofei35@sohu.com

天仙口服液进行衍生化,采用薄层色谱法鉴别其中的斑蝥。结果显示,与斑蝥对照药材色谱相应的位置上,均显示相同的黄色斑点且斑点清晰可见。但苯胺类化合物不太稳定,24 h后斑点消失,故配置的溶液应快速进行薄层试验。

2 斑蝥中化学成分的含量测定方法研究

斑蝥的主要成分是斑蝥素,其次还包括一些蛋白质、氨基酸和少量微量元素。

2.1 斑蝥素的含量测定方法研究

2.1.1 斑蝥素的提取工艺研究 浸渍法为斑蝥素常用的提取方法,直接用氯仿浸泡斑蝥虫体,过滤后经多次重结晶得到斑蝥素纯品^[11]。早在1985年,Carrel^[12]提出用浓盐酸酸化虫体后再用丙酮二氯甲烷提取可获得比原来多的斑蝥素,经测定红头豆芫菁的斑蝥素量会比原来高出4倍;李晓飞等^[13-14]对此法进行改良,省略原方法中浓缩和过柱的步骤,直接用丙酮氯仿及少量浓盐酸的混合溶液于脂肪提取器上沸腾回流干燥的斑蝥虫体,然后滤去残渣,减压浓缩溶液,然后用重结晶法制得斑蝥素;有学者^[15]验证用此法提取的斑蝥素含量比直接提取的含量增高4倍。

彭晓敏等^[16]考察了碱水的浸泡次数及除杂时氨水的用量,建立了碱水超声提取斑蝥素的方法。梅清华等^[17]研究证实了超声波提取斑蝥素的可行性。杨清林等^[18]通过正交试验研究了斑蝥中斑蝥素的提取工艺,选择丙酮为提取溶剂,确定了最佳回流提取条件,即用7倍量的丙酮,浸泡3 h,回流提取3次,每次1 h。高阳等^[8]通过斑蝥药材指纹图谱分析方法综合比较了振荡静置法超声波振荡法及热回流法之间的差异,得出了斑蝥药材最佳提取工艺:即以15 mL氯仿热回流提取3 h。王贤英等^[19]对比丙酮回流提取、超声提取和冷浸提取等方法提取斑蝥,采用高效液相色谱法测定斑蝥中斑蝥素的含量,结果显示热回流提取法得到的斑蝥素含量最高,但是综合环境等因素考虑,冷浸提取法适合大规模生产。

2.1.2 斑蝥素的含量测定方法研究 目前已知的斑蝥素的含量测定方法有重量法、酸碱滴定法、紫外分光光度法、气相色谱法、气相色谱和质谱联用技术、高效液相色谱法^[20-39]等。

1) 重量法:重量法通过直接沉淀和称量测得物质的含量,不需要使用对照品,因此,其测定的结果准确度高^[20]。许多重量法至今仍列为标准方法。日本、美国、英国药典就曾采用重量法测定斑蝥素的含量。但因其分析时间长、操作繁杂,且不适用于测定微量组分,至今已逐渐被

其它方法取代。2) 酸碱滴定法:1995年版《中国药典》规定采用酸碱滴定法测定斑蝥素的含量。王广生等^[21]采用酸碱法测定斑蝥素的含量取得了较好的效果。该法通用性强,但其样品中斑蝥素的含量不得少于0.6%,检测限高,而且其能耗大,反应时间长,污染严重,早已淘汰。3) 紫外分光光度法:刘力等^[22]参照1985年版《中国药典》规定的提取方法,得到白色结晶。干燥后用氯仿溶解,水浴挥去氯仿,真空干燥后用无水乙醇溶解结晶。用紫外分光光度计在波长228 nm处测定斑蝥素的含量,含量为1.183%。该法用样量仅为酸碱法用样量的1/10左右,测得的含量基本相同,且其操作简易便捷,具有一定的参考价值。4) 气相色谱法:根据斑蝥素的理化性质——升华性,王蓉华等^[26]采用自制大口径毛细管柱测定斑蝥中斑蝥素的含量,约为1.62%。丁在富^[27]用气相色谱法测定斑蝥中的斑蝥素的含量。谭娟杰等^[28]选择了医药部门经常与芫菁混杂出售的红斑郭公虫以及过去文献中记载含有斑蝥素的红蝉(同翅目),用气相色谱法进行斑蝥素的含量测定,结果表明二者均不含斑蝥素,进一步证明气相色谱法对测定斑蝥素有专属性。该法重现性好,灵敏度高,故2005年版《中国药典》^[29]规定用气相色谱法。我国化妆品卫生规范(2007年版)规定斑蝥素在育发类化妆品中含量不得超过1%,在其他种类化妆品中不得含有。雷运桂^[30]建立用乙酸乙酯作为萃取剂的育发类化妆品中斑蝥素的含量气相测定方法,利用漩涡振荡器振摇提取,离心分离,气相色谱测定斑蝥素含量,检测限为0.3 ng。该实验利用乙酸乙酯作为萃取溶剂进行测定,为育发类化妆品中斑蝥素含量的测定提供参考。5) 气质联用法:气质联用仪被广泛应用于复杂组分的分离与鉴定,其具有GC的高分辨率和质谱的高灵敏度,是生物样品中药物与代谢物定性定量的有效工具^[31]。李晓飞等^[32]以三氯甲烷超声提取斑蝥粉末,运用气相色谱-质谱联用技术分析了7种不同产地和品种的斑蝥的化学成分,测定斑蝥挥发性成分中斑蝥素的相对百分含量均大于8.0%。6) 高效液相色谱法:刘艳芳等^[33]采用低浓度的氢氧化钠浸泡斑蝥,使斑蝥素生成斑蝥素酸钠,降低毒性,在此基础上,建立基于高效液相测定碱制斑蝥素含量的方法,对斑蝥药材进行质量控制。实验采用碱制南方大斑蝥粉末超声提取,考察发现,超声提取次数为2次,不采用溶剂浸渍,不采用石油醚脱脂处理,这样的提取效率较高。研究表明,该实验测得的斑蝥素平均含量

均大于1.96%,远比气相法测定斑蝥药材高。

朱颖等^[34]建立 HPLC 测定斑蝥体内斑蝥素含量。采用与 2010 版药典不同的方法,加入 pH=1 的酸水超声提取。实验结果显示,加酸后测得的斑蝥素平均含量为 2.840%,而药典方法测得的斑蝥素平均含量为 0.556%。加入酸水处理过的样品提取斑蝥素测得的含量约是药典方法处理测得含量的 5 倍,可见经过酸处理后再用三氯甲烷提取效果明显优于不经过酸处理提取的效果。药典的提取方法所测定的斑蝥素含量偏低,不能真正反映斑蝥药材的质量。因此很有必要对斑蝥素含量测定的标准进行改进,来规范斑蝥药材质量。

刘沁等^[37]测定 5 种不同产地斑蝥体内总斑蝥素和游离斑蝥素含量,结果表明,不同产地斑蝥体内的游离斑蝥素含量基本相同,加酸水解处理后的斑蝥素含量显著升高。总斑蝥素含量更能反映药材的毒效与质量。

2.2 蛋白质的含量测定方法研究 王艳杰等^[38]对斑蝥炮制前后体内蛋白质及氨基酸成分进行测定。以牛血清蛋白为标准蛋白质溶液,采用考马斯亮蓝法测定斑蝥炮制前后蛋白质含量,高效液相色谱法对氨基酸进行测定。结果显示,斑蝥炮制后体内蛋白质含量明显降低,斑蝥体内共有天冬氨酸、谷氨酸、丝氨酸、组氨酸等 15 种氨基酸,其中 7 种是人体必需氨基酸,氨基酸含量也有所变化。

2.3 微量元素的含量测定方法研究 宋欣鑫等^[39]采用火焰原子吸收光谱法测定铁、锰、铜、锌,用氰化物发生-原子吸收光谱法测定砷、汞。结果表明,方法准确简便,重现性良好,适合斑蝥体内微量元素的测定,但斑蝥中铅含量较低,不适合用此方法测定。

3 斑蝥指纹图谱的研究

斑蝥目前仍以单一化合物的含量指标为主,该物质为斑蝥素,不能全面反映斑蝥整体的质量。目前,已经有越来越多的研究表明,斑蝥体内含有多种抗癌物质,斑蝥素只是其一,而且不同产地的斑蝥体内有效物质变化很大,为了更准确的评价不同产地的斑蝥,对斑蝥进行指纹图谱的研究并建立以指纹图谱为基础的质量标准全面衡量斑蝥质量就显得非常重要和迫切。

近年来,人们已经应用不同的仪器分析技术分析斑蝥指纹图谱的专属性及特征性。主要用色谱法、光谱法、X 射线衍射法和分子生物技术等方法获取指纹图谱。近年来分析化学领域中发展最快、应用最广的是色谱技术。常用的色谱技术包括薄层色

谱、液相色谱、气相色谱和毛细管电泳等^[5]。

3.1 提取工艺研究 斑蝥中起主要药理作用的是斑蝥素,大部分研究通过测定斑蝥素的含量以及色谱峰数多少来选择提取方法。

3.1.1 水溶性成分提取方法研究 中药斑蝥中的水溶性成分多为蚁酸、氨基酸类化合物等。多采用水作为提取溶剂,如孙国祥^[43-44]等采用 75% 的乙醇提取斑蝥素,加水滤除斑蝥中的蛋白质,滤液减压浓缩并以水定容。

3.1.2 脂溶性成分提取方法研究 中药斑蝥中的脂溶性斑蝥素是斑蝥抗癌的有效成分,其不溶于冷水,微溶于热水,不能用水煎煮提取,需要采用脂溶性溶剂进行提取。常见的脂溶性溶剂包括丙酮、氯仿等。

高阳等^[45]以斑蝥素的含量作为选择依据,分别对振荡静置法、超声波震荡法和热回流法三种提取方法进行了考察,按照中国药典 2000 年版一部斑蝥药材“含量测定”操作,对斑蝥素的含量进行测定,结果提示热回流提取法提取的斑蝥素含量较高。李晓蒙等^[9]选用氯仿作为提取溶剂,直接采用超声处理的方法制备供试品溶液,没有考察不同提取方法对斑蝥素含量的影响。何杰等^[10]采用热回流法提取斑蝥中的脂溶性成分。可见,斑蝥素的提取以氯仿为溶剂,热回流提取较佳。

3.2 提取条件的优化

3.2.1 气相指纹图谱提取条件的优化 高阳等^[45]通过 L16(4)5 正交实验,考察了热回流法的提取溶剂、溶剂的量和提取时间,以斑蝥素的含量为考察指标。正交结果直观地表明,提取溶剂和提取时间对斑蝥素含量测定影响较大,而提取溶剂的两对斑蝥素含量测定影响较小。最终确定斑蝥药材的最佳提取工艺为 15 mL 氯仿热回流提取 3 h。

3.2.2 液相指纹图谱提取条件的优化 孙国祥等^[43]仅对提取溶剂进行考察,以色谱峰数和 F 值为指标,分别考察了水、25% 乙醇、50% 乙醇、75% 乙醇、95% 乙醇,前三者以 80% 乙醇醇沉 2 次,后二者水沉 2 次。结果发现,以 75% 乙醇为提取溶剂得到的供试品溶液检测出的 F 值最大且色谱峰数较多,确定提取溶剂为 75% 乙醇,但实验中尚未考察提取方法、提取时间等其他相关因素。

3.2.3 毛细管电泳指纹图谱提取条件的优化 雒翠霞等^[44]对提取溶剂和电泳条件进行优化,以色谱指纹图谱指数 F 值为衡量指标,F 值越大越好。提取溶剂分别考察了 25% 乙醇、50% 乙醇、75% 乙醇、

95%乙醇和水,电泳条件考察了60 mmol/L硼砂、150 mmol/L磷酸二氢钠和50 mmol/L硼砂,比较以上条件的F值,使用75%乙醇和50 mmol/L硼砂能够得到最理想的分离效率。

3.3 指纹图谱研究

3.3.1 气相色谱指纹图谱 高阳等^[45]选择岛津GC-22010气相色谱仪,Agilent Technologies DB-1毛细管气相色谱,线性升温,建立了贵州罗甸县不同乡镇的10批斑蝥药材脂溶性部分GC指纹图谱。在实验中采用十四酸甲酯为内标物,以十四酸甲酯的色谱峰的保留时间和峰面积为1,计算相对保留时间和相对峰面积。比较10批供试品GC指纹图谱,得到6个共有峰,相对峰面积结果表明不同产地斑蝥药材中各成分相对含量差异较大。

李晓蒙等^[46]以斑蝥素作为对照品,采用FID检测器,INNOWAX(30 m×0.32 mm×0.5 m)色谱柱,对10批广西产南方大斑蝥的脂溶性部分进行了气相指纹图谱研究,结果采用中国药典委员会出版的中药色谱特征图谱相似度评价系统软件(版本:2004A)进行相似度计算。结果表明10批南方大斑蝥的脂溶性部分有8个共有峰,色谱峰的保留时间匹配较好,RSD均小于3.0%,符合规定。相似度计算结果均大于0.9,说明广西的药材有比较好的一致性,所建立的方法可作为广西产斑蝥药材的特征图谱,但在全国的适用性有待进一步的研究。

3.3.2 高效液相指纹图谱 高效液相色谱是斑蝥指纹图谱研究中常用的手段,也是多种色谱分析方法中最适合绘制指纹图谱的方法之一。

孙国祥等^[43]以南方大斑蝥为研究对象,采用Centurysil C₁₈ BDS色谱柱,以1%醋酸水溶液-1%醋酸乙腈溶液为流动相进行梯度洗脱,使用尿苷、鸟苷、腺苷作对照品,建立了斑蝥水溶性成分指纹图谱,以“中药色谱指纹图谱超信息特征数字化评价系统3.0”软件计算10批斑蝥指纹图谱的色谱指纹图谱指数F和双定性双定量相似度等46个参数进行数字化评价。以双参照物体系标定指纹峰的表观相对分子量、峰位、洗脱动量数、折合相对积分。以尿苷(7号)为参照物峰确定了15个共有指纹峰,并按供试品溶液制备方法制备斑蝥的躯干、头、足和翅供试品溶液,并进样检测,记录色谱图。结果表明:1)市售的斑蝥总体的化学成分含量的从高到低分别为:躯干、全蝎、头、足和翅;2)10批斑蝥在化学成分的数量、分布比例和含量与对照指纹图谱相似性很好,其质量均一性很好。此法直观地展示了斑蝥数

字化指纹图谱特征,但是仅相对于水溶性成分,没有对斑蝥素进行对照品检测,无法确定其脂溶性成分的数字化指纹图谱特征。

何杰等^[10]采用BFM-T6BI型贝利微粉机,在入磨水分约6%、介质填充率70%、温度-10~10℃条件下,超微粉碎。采用Hypersil ODS色谱柱,甲醇-水为流动相梯度洗脱,建立了不同产地南方大斑蝥的超微粉体的HPLC指纹图谱。匹配后得到9个共有峰,对所有共有峰峰面积与称样量加以量化,用SPSS 13.0统计软件进行聚类分析,以欧氏距离平方作为度量方法,离差平方和作为聚类方法。结果相似度分析结果一致。对比斑蝥超微粉体与三氯甲烷提取物的HPLC指纹图谱可以看出,峰形基本一致,化学成分无明显变化,这表明超微粉碎这一物理粉碎过程对斑蝥药材的质量没有影响。该实验仅标示出一个斑蝥素特征峰,并没有对其他共有峰加以指认。

3.3.3 毛细管电泳(CZE)数字化指纹图谱 雒翠霞等^[44]建立了斑蝥的毛细管电泳数字化指纹图谱分析法,对斑蝥药材进行质量控制。用“中药色谱指纹图谱超信息特征数字化评价系统3.0”软件计算不同批次的斑蝥药材CEFP的色谱指纹图谱指数等42个参数进行潜信息特征数字化评价。以双定性双定量相似度法评价了10批不同产地斑蝥药材及斑蝥不同部位质量。以胞苷、尿苷和鸟苷为对照品,最终确定了10个共有峰^[44]。该方法还研究了斑蝥不同部位的成分含量,结果表明,斑蝥头足翅及躯干部位均与全蝎的化学成分相似,不同的是头足翅含量较低,但并不影响斑蝥整体质量。该方法判别标准为:双定性相似度>0.9,双定量相似度(C、P)为80%~120%(制剂90%~110%)且组内差<10%为合格标准。该实验所建立的斑蝥药材CE数字化指纹图谱具有良好的精密度和重现性,为其质量控制提供了一种创新方法。

4 讨论与展望

鉴于斑蝥药材的广泛应用及毒副作用,应加强其化学成分的基础研究,建立更高的质量控制标准,指导其在临床的合理安全使用。另外我们的前期研究表明,斑蝥体内存在结合态斑蝥素,结合斑蝥素可能以斑蝥素酸镁、斑蝥素酸钾和斑蝥素酸钙的形式存在^[47-51],有学者基于LC-MS/MS鉴定表明斑蝥素在体内以结合氨基酸形式存在^[52],这种结合态的斑蝥素的含量尤为重要,应在斑蝥质量控制中引起重视。

综上,当前的斑蝥质量研究取得了一些成果,但斑蝥中斑蝥素类成分仍不十分清晰,在含量测定上指标的选择上较单一,仅以斑蝥素为指标成分,应加强斑蝥药材中斑蝥类成分的分离与分析,同时在斑蝥含量测定的方法上也可改进;有关斑蝥药材的指纹图谱的研究目前还是停留在初级阶段,随着指纹性数据的不断完善和相对合理的数学模型的取得,将色谱指纹图谱技术与药化学相结合应用于斑蝥研究中,能真正反映中药斑蝥的安全性及有效性,从而制定出合理的斑蝥质量控制标准。鉴于上述现状,为了保证斑蝥更好地在临床使用中安全有效,建立快速、灵敏、可靠的现代分析检测手段和方法,构建斑蝥系统完善的质量控制体系,使斑蝥的药用价值充分体现,从而保证斑蝥药材的质量及疗效。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(2010年版一部)[S]. 北京:中国医药科技出版社,2010:311.
- [2] 李晓飞,晏容,刘云,等. 气质联用分析斑蝥挥发性成分[J]. 遵义医学院学报,2012,35(5):375-378.
- [3] 李晓飞,晏容,刘云,等. 梭毒隐翅虫脂溶性成分的气相色谱-质谱联用分析[J]. 湖北农业科学,2012,51(19):4366-4369.
- [4] 许保海,翟胜利. 毒性中药的功效及不良反应[J]. 首都医药,2005,12(8):40-45.
- [5] 陈俊华. 大斑蝥及小斑蝥粉末显微鉴别[J]. 中药材,1994,17(2):21-23.
- [6] 李振荣,聂凤褪,许瑞辰. 斑蝥的生药鉴别[J]. 河北医学院学报,1986,7(2):107-108.
- [7] Siu-kay Wong, Chau-ming Lau, Xiao-li Su. Characterization of Mylabris, Lytta and Huechys[J]. Chin J Pharm nal, 2011, 31(9):1785-1789.
- [8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(2000年版一部)[S]. 北京:化学工业出版社,2000:272.
- [9] 朱秀奎,申玉华,于文静,等. 天仙口服液中麝香、斑蝥、蟾酥的薄层色谱鉴别[J]. 中国现代应用药学杂志,1999,16(1):53-54.
- [10] 何杰,张水寒,李跃辉,等. 不同产地斑蝥超微粉体的 HPLC 指纹图谱及斑蝥素的含量测定[J]. 中国药房,2014,25(35):3302-3304.
- [11] Wbodward R B, Lofield R B. The structure of cantharidin and the synthesis of desoxyantharidine[J]. J Am Chem Soc, 1941, 63(31):67-71.
- [12] Carrel J E, Doom J P, McCormick J P. Quantitative determination of cantharidin in biological materials using capillary gas chromatography with flame ionization detection[J]. Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications, 1985, 34(2):411-415.
- [13] 李晓飞,陈祥盛,国兴明. 昆虫斑蝥素的研究与利用[J]. 山地农业生物学报,2004,23(2):169-175.
- [14] 李晓飞,陈祥盛,国兴明. 斑蝥药品制备方法的改进及其成效比较[J]. 中成药,2007,1(29):129-131.
- [15] 杨兆芬,丁在富. 红头豆芫菁成虫芫菁素含量的研究[J]. 动物学研究,1995,16(2):161-165.
- [16] 彭晓敏,贾志伟,麻明亮. 碱水提取斑蝥药材中斑蝥素的研究[J]. 中国当代医药,2012,19(13):66-67.
- [17] 梅清华,励石寒,李华忠. 斑蝥素超声波提取工艺研究[J]. 中国医院药学杂志,2005,25(3):46-50.
- [18] 杨清林,李胜容,王贤英. 斑蝥中斑蝥素的提取工艺研究[J]. 中国药业,2009,18(3):22-23.
- [19] 王贤英,杨琼芳,谢菊菊. 不同提取方法对斑蝥中斑蝥素含量测定的影响[J]. 重庆中草药研究,2010,32(5):871-872.
- [20] 胡朝阳. 斑蝥素含量测定方法研究进展[J]. 广州化工,2011,39(10):49-51.
- [21] 王广生,舒凤荣. 斑蝥素的含量测定—酸碱法[J]. 中草药通讯,1978,9(3):19.
- [22] 刘力,徐德生,谢德隆,等. 斑蝥体中斑蝥素的紫外分光光度测定法[J]. 中国中药杂志,1989,14(7):40-41.
- [23] 陈运九,刘传华,陈沪宁. 气相色谱法测定斑蝥体内的斑蝥素含量[J]. 山东中医杂志,2001,20(4):239-240.
- [24] 国兴明,陈祥盛,李晓飞. 新内标法在斑蝥素测定中的应用研究[J]. 山地农业生物学报,2007,26(1):48-51.
- [25] 王正,安中原,王东,等. 新内标法在斑蝥素测定中的应用研究[J]. 山地农业生物学报,2007,26(1):48-51.
- [26] 王蓉华,吴烈钧,王易宾,等. 大口径毛细管柱测量斑蝥中的斑蝥素含量[J]. 色谱,1992,10(6):361-362.
- [27] 丁在富. 气相色谱法研究斑蝥中的斑蝥素[J]. 安徽大学学报,1995,18(3):72-75.
- [28] 谭娟杰,章有为,王书水,等. 中国药用甲虫—芫菁科的资源考察与利用[J]. 昆虫学报,1995,38(3):324-331.
- [29] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(2005年版一部)[S]. 北京:化学工业出版社,2005:233.
- [30] 雷运桂. 育发类化妆品中斑蝥素的含量测定[J]. 轻工科技,2012,128(6):21-23.
- [31] AliMehdina, Mina Asiabi, Ali Jabbari. Ot. Analysis of cantharidin in false blister beetles (Coleoptera: Oedemeridae) by headspace solid-phase microextraction and gas chromatography-mass spectrometry[J]. Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications, 2011, 879(27):2897-2901.
- [32] 李晓飞,晏容,刘云,等. 不同产地与品种斑蝥中化学成分的 GC-MS 分析[J]. 湖北农业科学,2012,51(20):4621-4623.
- [33] 周祥敏,邹丽. 高效液相色谱法测定斑蝥中斑蝥素的含量[J]. 食品与药品,2006,8(8):54-55.
- [34] 刘艳芳,赵丽娜,张振凌. HPLC 法测定碱制斑蝥中斑蝥素的含量[J]. 中华中医药学刊,2010,28(3):487-488.
- [35] 朱颖,夏少秋,赵越. RP-HPLC 法测定斑蝥中斑蝥素的含量[J]. 中药新药与临床药理,2010,21(6):643-645.

[36] 林长旭,王彦,鞠成国,等. HPLC 法测定斑蝥中斑蝥素的含量[J]. 吉林医药学院学报,2010,31(6):333-335.

[37] 刘沁,陈建伟,李祥,等. HPLC 法测定 5 个产地斑蝥药材中斑蝥素的含量[J]. 海南医学院学报,2011,17(5):582-585.

[38] 王艳杰,董欣,刘艳波,等. 斑蝥炮制前后蛋白质及氨基酸含量测定[J]. 吉林中医药,2010,30(10):904-905.

[39] 宋欣鑫,白璐,李丹,等. 原子吸收光谱法测定斑蝥体内微量元素[J]. 药物分析杂志,2008,28(7):1124-1126.

[40] 刘小松,王方方,国光梅,等. 高效液相色谱内标法测定斑蝥中斑蝥素的含量[J]. 山地农业生物学报,2012,31(2):162-164.

[41] 秦静海. 建立反相高效液相色谱法测定斑蝥虫体内斑蝥素的含量[J]. 亚太传统医药,2012,8(9):17-18.

[42] 王瑾,胡璟华. 中药指纹图谱的研究概述[J]. 解放军药学报,2004,20(3):214-216.

[43] 孙国祥,雒翠霞,王真. 斑蝥 HPLC 数字化指纹图谱研究[J]. 药物分析杂志,2008,28(7):1031-1036.

[44] 雒翠霞,孙国祥,史香芬. 斑蝥的毛细管电泳数字化指纹图谱研究[J]. 中南药学,2008,6(2):230-235.

[45] 高阳,于治国,毕开顺. 斑蝥药材指纹图谱分析方法研究[J]. 中成药,2005,27(1):4-6.

[46] 李晓蒙,肖佳尚. 斑蝥药材气相色谱特征图谱研究[J]. 中国医院药学杂志,2010,30(2):116-119.

[47] 李晓飞,陈祥盛,王雪梅,等. 芫菁体内斑蝥素的含量及存在形式[J]. 昆虫学报,2007,50(7):750-754.

[48] 李晓飞. 斑蝥素酸镁及其制备方法[P]. 中国专利:ZL201110149288.5,2011-6-3.

[49] 李晓飞,刘云,姜方明,等. 斑蝥素酸钙及其制备方法[P]. 中国专利:ZL201110149289.X,2011-6-3.

[50] 李晓飞. 芫菁体内结合斑蝥素与金属元素含量的比较[J]. 湖北农业科学,2011,50(13):2762-2764.

[51] 刘云,胡姗姗,姜方明,等. 斑蝥素酸镁对肺癌细胞增殖的抑制作用[J]. 时珍国医国药,2013,24(1):26-28.

[52] 李晓飞,姜方明,晏容,等. 三种斑蝥素盐类物质对肝癌 QGY-7703 细胞生长的抑制作用[J]. 中国老年学杂志,2013,33(9):2049-2050.

(2015-04-17 收稿 责任编辑:张文婷)

《世界中医药》杂志中药研究栏目征稿通知

《世界中医药》杂志为世界中医药学会联合会的会刊,目前该会已经成立了 26 个中药相关专业(如中药、中药新剂型、中药药剂、中药分析、中药化学、中药药理、药材资源、中药鉴定、方剂、中药饮片等)委员会,这些专业委员会在各自的学科建设、学术交流、人才培养等方面都发挥着重要的作用,本杂志与各专业委员会联手,产、学、研、用、政结合,优化学科建设,解决中药领域面临的实际困难,实现“学术、创新、转化、共赢”为目的,共同推动学科的发展,在中药领域的推广应用等方面做出了突出贡献。本杂志近几年稳步发展,办刊质量逐步提升,影响不断扩大,据中国科学技术信息研究所 2015 年期刊评价最新数据显示,本杂志核心影响因子为 0.773,在中医学类期刊中排名第 3,在中药学类期刊中排名第 4,连续 7 年被评定为中国科技核心期刊。杂志设置“中药研究”栏目,陆续宣传展示国内外中药学研究进展和最新动态,是中药研究高学术水平的交流平台。如果您致力于中药领域的研究,请将您在新药研发、中药资源与鉴定、中药分析、药剂学、中药化学、药

理、不良反应等方向的新成果、新技术、新方法与新思路撰写成有创新性的文章或综述,在本杂志上发表。内容以 6 000~7 000 字符为宜,稿件一经录用,优先安排发表。《世界中医药》杂志(CN 11-5529/R;ISSN 1673-7202)由国家中医药管理局主管,世界中医药学会联合会主办,创刊于 2006 年,是中国第一本面向国内外公开发行的中医药类综合性学术期刊,月刊。2009 年被国家科技部收录为“中国科技核心期刊”。杂志全文收录在《中国期刊全文数据库》《中文科技期刊数据库》《中国核心期刊数据库》《中文科技期刊综合评价数据库》《美国乌利希期刊指南收录期刊数据库》《美国化学文摘 CA 收录期刊数据库》等一系列检索系统。

欢迎您踊跃投稿!

投稿请通过《世界中医药》杂志社官方网站:www.sjzyyz.com,“在线投稿”入口注册投稿,并注明“中药征稿”字样。

联系电话:0086-10-58650023,58239055;传真:0086-10-58650236

E-mail:sjzyyz@vip.126.com