

金丝桃苷的药理作用机制研究进展

杨诗婷, 王晓倩*, 廖广辉(浙江中医药大学药学院, 杭州 311400)

摘要: 目的 对金丝桃苷抗肿瘤、抗氧化等多种药理作用机制进行综述, 为金丝桃苷的进一步研究、寻找潜在治疗靶点与新药开发提供思路, 为临床合理用药提供依据。方法 通过大量查阅金丝桃苷相关书籍与资料, 总结归纳金丝桃苷抗肿瘤、抗氧化等作用机制。结果 金丝桃苷是一种重要的天然产物, 广泛分布于各种植物中的果实与全草中。近年来研究发现金丝桃苷对肿瘤细胞生长具有明显的抑制作用, 且能降低脑组织内的活性氧含量, 发挥抗氧化作用; 此外, 金丝桃苷还具有良好的抗抑郁、保护心/脑缺血、保肝、免疫调节等作用。结论 金丝桃苷拥有抗肿瘤、抗氧化等多种作用及较为明确的作用机制, 具有广阔的发展空间。

关键词: 金丝桃苷; 抗肿瘤; 抗氧化; 作用机制

中图分类号: R284.1

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2018)06-0947-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2018.06.036

引用本文: 杨诗婷, 王晓倩, 廖广辉. 金丝桃苷的药理作用机制研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(6): 947-951.

Advances in Pharmacological Effects of Hyperoside

YANG Shiting, WANG Xiaoqian*, LIAO Guanghui(College of Pharmaceutical Science, Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou, 311400)

ABSTRACT: OBJECTIVE To review the pharmacological mechanism of hyperoside in anti-tumor and antioxidant, provide ideas for further study of hyperoside finding out potential therapeutic targets and developing, so then to provide evidences for rational drug use in clinical. **METHODS** Through a large number of books and materials on hyperoside were reviewed to summarize its anti-tumor and antioxidant mechanisms etc. Summed up the hypericin anti-tumor mechanism and antioxidant effects. **RESULTS** Hypericin was an important natural product which widely distributed in the fruit of variety plants and the whole herbs. In recent years, it had been found that hyperoside could inhibit the growth of tumor cells, reduce the content of ROS in brain tissue and play an antioxidant role. In addition, hyperoside also had good performance in other aspects, such as antidepressant, heart/cerebral ischemia protection, liver preservation, immune regulation and so on. **CONCLUSION** Hyperin has a variety effects of anti-tumor, antioxidation etc, and its mechanism of action is clear. It has a broad development space.

KEY WORDS: hyperoside; anti-tumor; antioxidant; mechanism of action

金丝桃苷又名槲皮素-3-*O*- β -D-吡喃半乳糖苷, 异名海棠因或田基黄苷, 是一种重要的天然产物, 属于黄酮醇苷类化合物, 其结构为槲皮素-3-半乳糖苷, 见图 1^[1]。金丝桃苷广泛存在于多种植物体内, 例如金丝桃科、桔梗科、小檗科、唇型科、杜鹃花科、蔷薇科等植物的果实及全草中, 分布广泛, 业内关注度高。临床上运用金丝桃苷的药物也有许多, 大多为治疗心血管疾病的药物, 除此之外金丝桃苷还具有抗肿瘤、抗衰老、抗抑郁、抗炎等多种作用, 同时它还能够调节循环系统、免疫系统、消化系统、神经系统等。为此, 笔者以“金丝桃苷”“金丝桃苷药理作用”“肿瘤细胞”“抗氧化”为关键词, 对金丝桃苷现有的药理

作用进行综述, 为进一步研究金丝桃苷提供参考。

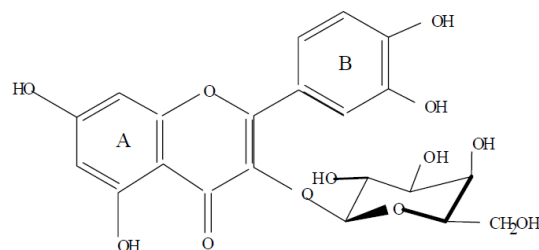


图 1 金丝桃苷结构式^[1]

Fig. 1 Structure of hyperoside

1 抗肿瘤作用机制

肿瘤细胞无限制生长的重要原因其主动性和生理性凋亡能力丧失, 因此诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞增殖是大多抗肿瘤药物的目的^[2]。王

基金项目: 浙江省重点科技创新团队自主设计项目(2010R50044-15)

作者简介: 杨诗婷, 女 Tel: 13566239900 E-mail: 406937315@qq.com

*通信作者: 王晓倩, 女, 博士, 讲师 Tel: 15068772957

E-mail: 603688804@qq.com

丽敏等^[3]利用体外培养的人肺腺癌细胞 A549、前列腺癌细胞 PC3 及结肠癌细胞 HCT8 进行试验, 研究结果证实金丝桃苷对肿瘤细胞的生长具有抑制作用。金丝桃苷能促进共刺激细胞增殖, 上调 caspase、Bcl-2、p-Akt、ERK1/2 细胞, 增强人 $\gamma\delta$ T 细胞, 促进细胞凋亡, 阻滞细胞周期, 抑制细胞增殖。研究表明金丝桃苷对眼睑鳞状癌细胞、胃癌 BGC-823 细胞、乳腺癌 MCF-T 细胞、人肺腺癌细胞 A549、结肠癌细胞 HCT8/VCR、人前列腺癌细胞 PC3 等具有治疗作用。

1.1 上调 caspase 细胞

caspase 全称为含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶, 其与真核细胞的凋亡密切相关, 参与并调节细胞的分化、生长与凋亡。caspase-3 是各凋亡通路的靶蛋白, 其凋亡途径被激活后, 会改变相应的 caspase 蛋白的表达水平, 最终诱导细胞凋亡^[4]。caspase-8 具有 FADD 样 DED 结构域, 若 caspase-8 转录活性增高, 则会加速肿瘤刺激, 将细胞膜转化为细胞浆发生细胞凋亡^[5], 见图 2。

任毅等^[4]通过培育眼睑鳞状癌细胞, 研究发现随着金丝桃苷浓度的增加, 眼睑鳞状癌细胞生长抑制率、凋亡率与细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平不断增加, 凋亡蛋白 NF- κ B 与 caspase-3 表达呈不断增加, 同时 p-NF- κ B 的表达则不断减少; 癌细胞侵袭能力不断下降。孙时华等^[6]研究发现, 胃癌 BGC-823 细胞经过一定浓度的金丝桃苷处理后, 细胞凋亡率明显增高, 说明金丝桃苷能够有效激发胃癌 BGC-823 细胞凋亡, 从而达到抗肿瘤的目的。同时发现金丝桃苷能够增强 caspase-8 和 caspase-3 的活性, 以此激活细胞外源性与内源性凋亡途径, 诱导胃癌 BGC-823 细胞凋亡。王丽敏等^[7]同样发现金丝桃苷可以降低线粒体膜电位, 提高 caspase 蛋白活性, 从而恢复耐长春新碱结肠癌细胞株 HCT8/VCR 的凋亡敏感性并产生耐药逆转作用。说明金丝桃苷能够通过上调 caspase 细胞, 达到抑制肿瘤细胞增殖的目的。

1.2 增强人 $\gamma\delta$ T 细胞

$\gamma\delta$ T 细胞是一种既能识别癌抗原, 又能杀伤肿瘤干细胞、癌细胞的免疫细胞。所识别的抗原种类: ①感染细胞表面 CD1 分子提成的脂类抗原; ②热休克蛋白(heat shock protein, HSP); ③细菌裂解产物中的磷酸化抗原; ④某些表达于感染细胞表面的病毒蛋白。 $\gamma\delta$ T 细胞对正常淋巴母细胞(异

体和自体)的细胞毒性均<20%, 且能够杀伤 K562、Daudi 等肿瘤细胞。肿瘤细胞表面的 HSP 可被 $\gamma\delta$ T 细胞识别, 并采用 MHC 非限制性方式使肿瘤细胞凋亡, 起到抗肿瘤作用^[8]。李莹^[9]、吴寒^[10]等研究发现金丝桃苷浓度在一定范围内可显著促进 $\gamma\delta$ T 细胞增殖, 增强消灭 DU-145(前列腺癌细胞)的能力, 并促进结肠癌细胞株 LOVO 细胞的凋亡, 但若超过适用范围, 金丝桃苷会随着浓度不断升高而抑制 $\gamma\delta$ T 细胞增殖。

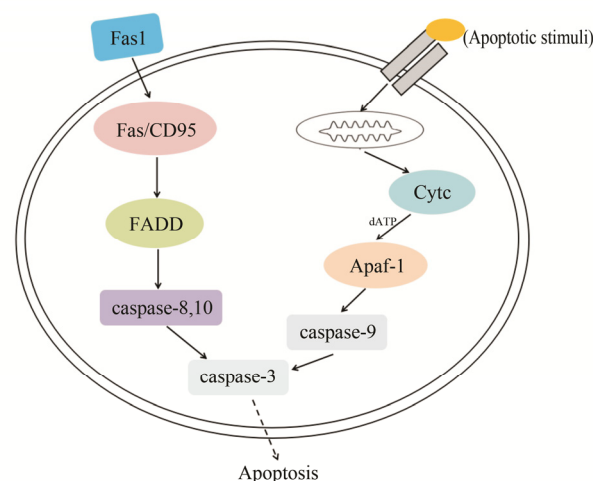


图2 caspase 引起细胞凋亡的途径及方式

Fig. 2 Pathway of cell apoptosis induced by caspase

穿孔素是存在于 $\gamma\delta$ T、NK 和 CTL 细胞质中的细胞毒颗粒, 能使靶细胞溶解, 其作用机制为穿孔素在靶细胞膜上形成多聚穿孔素管状通道从而促进靶细胞溶解。研究结果显示, 金丝桃苷浓度处于适宜范围时, $\gamma\delta$ T 细胞上穿孔素的表达显著升高。说明金丝桃苷不但能够促进 $\gamma\delta$ T 细胞增殖, 同时能够增强 $\gamma\delta$ T 细胞上穿孔素的表达, 以协同作用的方式增强杀伤 DU-145 的能力。

1.3 上调 Bcl-2、p-AKT、 β -catenin

B 淋巴细胞瘤-2 基因(Bcl-2), 作为一种癌基因, 是细胞凋亡的主要靶细胞, 可调控线粒体外膜通透性, 受到刺激后会释放线粒体内的凋亡因子, 引起细胞凋亡, 但对依赖于线粒体途径的细胞却具有抑制凋亡的作用。ERK1/2 是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶的一种, 存在于 MAPK/ERK 通路中。p-AKT 是调节和控制蛋白质活力与功能的最普遍、最基本、也是最重要的机制。 β -catenin 作为一种多功能的蛋白质, 广泛存在于各种类型的细胞如成纤维细胞、成骨细胞、内皮细胞等细胞中,

并对细胞的增殖、分化和凋亡起到重要的调节作用,同时介导细胞间黏附并参与基因的表达。

代培培等^[11]研究发现金丝桃苷能够通过上调 p-Akt、Bcl-2、 β -catenin 的表达使穿孔素表达增加,使其在一定浓度范围内抑制胃癌细胞 MKN-45 的生长,增强共刺激细胞对 MKN-45 的杀伤活性,激活凋亡机制的信号到达其靶分子,达到抑制细胞增殖的目的。

1.4 阻滞细胞周期的 G2/M 期

G2 是 DNA 复制结束,开始有丝分裂时的时间间隙,在这期间细胞合成进行有丝分裂器所需的成分以及染色体浓缩,为进入有丝分裂提供物质条件。如果破坏了染色体的合成过程,细胞将不能顺利过渡到 M 期(有丝分裂期)。在这期间,细胞形态结构会发生急速变化,使分裂后的细胞能够保持遗传上的一致性,因此倘若进入 M 期的细胞减少,则会抑制细胞的增殖。G2 期到 M 期,复杂的分子变化十分活跃,在此期间易受环境的影响,因此如果能够进行人为的调控,将会对调控肿瘤产生重要意义。

周长香等^[12]研究发现金丝桃苷能显著抑制人乳腺癌细胞 MCF-7 的生长,同时使 MCF-7 细胞在 G2/M 期细胞比例增多,细胞复制不完全,正常细胞周期被阻断,分裂被明显抑制。这说明金丝桃苷能够通过阻滞细胞周期 G2/M 期从而抑制细胞增殖,诱导细胞凋亡。王丽敏等^[13]同时发现,金丝桃苷可以通过将结肠癌细胞株 HTC8 阻滞在 G2/M 期,抑制结肠癌细胞株 HTC8 增殖并诱导肿瘤细胞凋亡从而发挥抗肿瘤作用。

1.5 其他机制

NF- κ B 作为一种转录因子具有多种调节功能,广泛存在于生命机体内并参与肿瘤细胞的迁移、分化和凋亡等过程,使肿瘤细胞的发展过程发生改变,通常以非活性形式存在于细胞质中,并与抑制因子 I κ Bs 相结合。当上游刺激因子作用在细胞上,并受到激酶复合物 IKK 的作用时,I κ B 会发生磷酸化并迅速降解。I κ B 的降解暴露了 NF- κ B 的核定位序列,同时使游离的 NF- κ B 迅速移动到细胞核内,并与特异性 κ B 序列相结合,诱导相关的基因转录^[14],见图 3。近年来,许多研究已证实肿瘤细胞可以通过下调 NF- κ B 通路,获得对化疗药物的抵抗力,并加强肿瘤细胞对传统治疗的敏感性,同时调控细胞凋亡与生长的细胞信息传导

通路。如胃癌癌细胞 SGC7901 就是通过下调 NF- κ B 使其在一定程度上逆转对长春新碱的耐药性,增强肿瘤细胞对传统治疗方法的敏感性^[15]。任毅等^[4]研究发现金丝桃苷能够通过 NF- κ B 因子调控途径和提升 ROS 水平,共同诱导眼睑鳞状癌细胞凋亡。

ROS 是由外源性氧化剂或细胞内氧代谢产生的具有生物活性的氧分子,可双向调控某些肿瘤细胞的增殖和凋亡。刘仪等^[16]同样研究发现金丝桃苷能够诱导细胞内 ROS 水平的上升,而如果细胞内存在过量的 ROS,会导致抗凋亡蛋白表达下调,NF- κ B 与 DNA 结合的能力下降,促进细胞凋亡的发生^[16-17]。

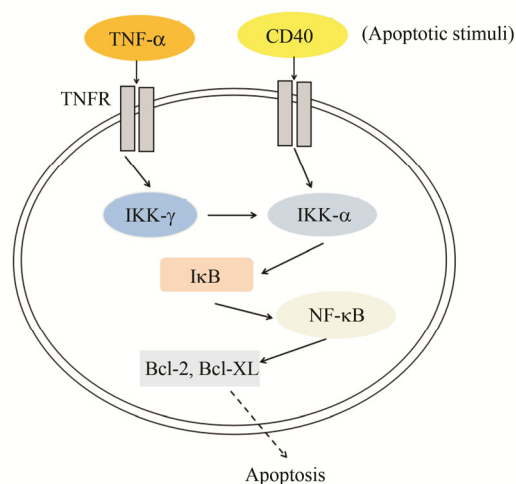


图3 NF- κ B 信号通路

Fig. 3 NF- κ B signal pathway

2 抗氧化作用机制

越来越多的研究显示抗氧化是预防衰老的重要步骤,自由基或氧化剂会将组织分解,影响代谢功能,从而引起不同程度的健康问题。如果能够消除过多的氧化自由基,可对许多由自由基引起的老化相关的疾病起到预防作用。

金丝桃苷在自然界分布广泛,是理想的天然抗氧化物质。例如高健美等^[18]利用 D-半乳糖建立小鼠衰老模型,研究发现金丝桃苷能够通过上调 Sirt1/Nrf2 信号通路(Sirt1 能够增加 SOD 的活力,进一步增强其清除 ROS 的能力),令脑组织内 SOD 活性显著升高,而使脑组织内的 ROS 含量明显降低,发挥抗氧化作用,这使得金丝桃苷组小鼠通过迷宫的时间最短且错误次数最少,游泳时的耐力也要比普通小鼠高;胡小艳等^[19]对小鼠给予金丝桃苷治疗后,发现免疫抑制组与对照组相比,

脾脏指数、胸腺指数、T-SOD 及过氧化物酶(POD)的活性都有显著提升,而 H_2O_2 、MDA 和黄嘌呤氧化酶(XOD)的活性则是明显降低。研究结果证明金丝桃苷能够通过提高抗氧化酶活力,减少过氧化物的产生,来提高小鼠的抗氧化能力,并增加机体免疫功能。除此之外,高健美^[20]还发现金丝桃苷能够抑制叔丁基过氧化氢(TBHP)诱导 ECV-304 细胞凋亡,从而降低了因 TBHP 作用而受损的 ECV-304 细胞。且金丝桃苷能够调节线粒体的功能及线粒体相关的 Bcl-2 家族蛋白的定位和表达,并清除细胞内过多的自由基,从而发挥其抗氧化作用。结果表明,金丝桃苷能够有效地改善线粒体功能,并保护因氧化应激诱导而损伤的细胞。

Nrf2-ARE 是目前为止发现的最为重要的内源性抗氧化应激信号通路。张倩^[21]研究发现金丝桃苷能够上调 SOD 的基因表达,并增加其活性,降低细胞内自由基水平,减弱因缺氧或 H_2O_2 所引起的氧化应激损伤;同时能够促进 Nrf2 向细胞核内转位,激活 Nrf2-ARE 信号通路,进而上调抗氧化细胞保护蛋白的基因表达,对抗氧化应激损伤的细胞起着保护作用。

3 其他药理作用机制

金丝桃苷还有许多其他药理作用,例如①抗抑郁作用:金丝桃苷作为抗抑郁药是十分安全的,由于不会对心血管造成影响,也不会有效剂量内产生光毒作用,再加上老年患者需要长期服药,所以含有金丝桃苷的抗抑郁药物是老年患者的首选药^[22]。5-羟色胺是一种能产生愉悦情绪的信使,大量存在于大脑皮层质及神经突触中,若活化 5-羟色胺的受体含量下降,患上抑郁症的可能性就会增加。郑清明等^[22]研究发现,金丝桃苷可抑制突触体对 5-羟色胺的提取,保证大脑皮层内的含量,减少了患上抑郁的可能性。胞内 Ca^{2+} 超载可能会导致细胞损伤,郑梅竹等^[23]研究发现,金丝桃苷能够明显抑制因皮质酮而诱发的 PC12 细胞内 Ca^{2+} 超载,说明金丝桃苷能够通过预防细胞内 Ca^{2+} 超载从而对神经细胞起到保护作用。李锦松等^[24]同时发现金丝桃苷除了能降低细胞内 Ca^{2+} 超载外,还能通过 AC-cAMP-CREB 信号通路,提高 cAMP 反应原件结合蛋白和脑源性神经营养因子,从而发挥抗抑郁的作用。下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA 轴)是神经内分泌系统的重要部分,参与控制应激反应。张彦等^[25]研究发现,金丝桃苷可抑制

HPA 轴的过度激活,调节其功能达到抗抑郁的作用,同时,金丝桃苷还可使脑组织内 SOD 活性显著升高,能够改善抑郁症状。②对心/脑缺血的保护作用:金丝桃苷对心脑缺血/再灌注损伤的保护作用较早就有诸多报道,其主要通过调节磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B(PI3k/Akt)信号通路、细胞外信号调节激酶 1/2(ERK1/2)信号通路,同时抑制抑制钙离子内流、氧自由基和一氧化氮(NO)自由基形成从而发挥保护作用^[26]。金丝桃苷同时还能改善因低压低氧而造成的大鼠认知功能损伤^[27-28]。③保肝作用:孔华丽等^[29]研究发现金丝桃苷对四氯化碳肝损伤的小鼠具有良好的保肝降酶作用。唐敏等^[30]研究发现,其保护机制可能是通过金丝桃苷上调细胞抗氧化酶活性,增强了肝细胞的抗氧化能力,从而保护了肝细胞因脂质过氧化物而造成的损伤,使肝细胞发挥正常的代偿和防御功能,梁凯等^[31]同时发现金丝桃苷能够有效抑制 COX-2 蛋白表达,逆转了因炎症因子对肝细胞造成的损伤,进而保护了肝细胞。④免疫调节作用:高艳艳等^[32]研究发现一定浓度的金丝桃苷能够促进淋巴细胞的增殖,增强单核细胞及巨噬细胞的吞噬功能,增加机体抗体的生成量。黄凯等^[33]研究发现,金丝桃苷能够增强正常小鼠的细胞免疫、体液免疫和非特异性免疫。

4 结语与展望

恶性肿瘤是人类非正常死亡的主要原因之一,不论早期、中期、晚期,都给患者带来巨大的痛苦。金丝桃苷可以通过多种通路明显抑制肿瘤细胞增殖并使细胞凋亡;另外,金丝桃苷能显著提高抗氧化酶的活力,在保护心脑缺血/再灌注损伤的同时,还能增强免疫,保护肝脏,抗抑郁,并作用于因粒细胞功能不全而不孕的患者^[34],具有良好的临床研究价值。随着提取工艺日趋成熟,且诸多中药中都含有金丝桃苷,为大量开发、提取金丝桃苷奠定了基础。但从新型药物的研发及临床应用角度来看,需对金丝桃苷进一步深入研究,并对其药理机制、理化性质及在生物体内的药动学、药效学等方面进行更深入的研究,为确保金丝桃苷提供严谨且可靠的研究数据及新型药物研发的依据。

REFERENCES

- [1] 李敏芳,李慧,王学美. 金丝桃苷药理作用研究进展[J]. 中

- 国中医药信息杂志, 2008, 15(4): 102-104
- [2] HE G Y, XIE M, TANG A Z, et al. Effect of matrine on growth and apoptosis-related genes expressions of human nasopharyngeal carcinoma CNE 2 cell xenografts in nude mice [J]. J Zhengzhou Univ(Med Sci)(郑州大学学报: 医学版), 2014(2): 169-172.
 - [3] 王丽敏, 江清林, 毕士有, 等. 金丝桃苷对体外肿瘤细胞增殖的抑制作用研究[J]. 黑龙江医药科学, 2010(1): 73-74.
 - [4] REN Y, LI P H, CHEN X. The study of Caspase-3 and NF- κ B upregulation by hyperoside on proliferation and metastasis of Rhodiola glucoside glioma cell [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med(中药药理与临床), 2017, 33(1): 30-33.
 - [5] 孙瞳. Caspase-8 基因遗传变异、功能改变及其与肿瘤发生的关系[C]. 2016 第四届中国肿瘤学术大会论文集, 2006: 4-5.
 - [6] SUN S H, JIANG R H, ZHU H Y, et al. Anticancer effects of hyperoside on human gastric cancer cells and its mechanisms [J]. Chin J Clin Pharmacol Ther(中国临床药理学与治疗学), 2014, 19(9): 979-983.
 - [7] WANG L M, YANG Y, ZHANG M Y, et al. Reversal effect of hyperin on vincristine-resistant colon cancer HCT8/VCR cells [J]. China J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2016, 22(22): 92-96.
 - [8] LI X Y, ZHANG X G, XIE W, et al. Studies on the molecular recognition of tumor antigens by $\gamma\delta$ T cells [J]. J Shanghai Immunol(上海免疫学杂志), 1997(4): 210-211, 215.
 - [9] LI Y, ZHOU Y, SUN L Q, et al. Enhancement of $\gamma\delta$ T cells proliferation and cytotoxicity by Hyperoside [J]. Chin J Immunol(中国免疫学杂志), 2016, 32(4): 524-527.
 - [10] 吴寒, 王建春, 汪玉霞, 等. $\gamma\delta$ T 细胞对结肠癌细胞的作用研究[C]. 中国免疫学会肿瘤免疫与生物治疗分会、中国抗癌协会肿瘤生物治疗专业委员会, 2015: 1.
 - [11] DAI P P, CHEN J Q, LIU J Q, et al. Hyperoside enhances the cytotoxic activity of co-stimulatory cells against MKN-45 gastric cancer cells [J]. Int J Immunol(国际免疫学杂志), 2014, 37(3): 242-249.
 - [12] ZHOU C X, LI F R. The mechanism of hyperin on cell cycle arrest and apoptosis of human breast cancer cell [J]. J Taishan Med Coll(泰山医学院学报), 2014, 32(2): 81-84.
 - [13] 王丽敏, 李爽, 张明远, 等. 金丝桃苷对人结肠癌 HCT8 细胞生长周期、细胞凋亡及对 Caspase 蛋白活性的影响[J]. 时珍国医国药, 2012, 23(12): 3010-3011.
 - [14] 陈丹英, 翟中和, 舒红兵. NF- κ B 激活的调节机理[J]. 科学通报, 2003, 48(18): 1893-1911.
 - [15] WANG W, LUO H S. Reversal of chemoresistance to vincristine in gastric cancer cells by NF- κ B inhibitor [J]. Chin J Oncol(中华肿瘤杂志), 2005, 27(6): 335-338.
 - [16] 刘仪, 王凯, 王介非, 等. 氧化应激诱导细胞凋亡的机制[J]. 中华临床感染病杂志, 2008, 1(3): 185-188.
 - [17] LIU X M, WANG X J, ZHANG Y, et al. Role of reactive oxygen species in the apoptosis of human hepatocellular carcinoma HepG₂ cells induced by PIG11 protein overexpression [J]. Tumor(肿瘤), 2009, 29 (12): 1116-1119.
 - [18] 高健美, 牛爽, 李柯, 等. 金丝桃苷对 D-半乳糖衰老模型小鼠的抗衰老作用[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(1): 57-59.
 - [19] HU X Y, LI B W. Effects of hyperoside on antioxidant capability in immunosuppressed mice [J]. J Anhui Agric Sci(安徽农业科学), 2015, 43(34): 170-172.
 - [20] 高健美. 金丝桃苷对 ECV-304 细胞氧化损伤的保护作用及机制研究[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2007.
 - [21] 张倩. 金丝桃苷对 Nrf2-ARE 途径的影响及其对肝细胞氧化应激损伤的保护作用[D]. 重庆: 西南大学, 2014.
 - [22] 郑清明, 秦路平, 郑汉臣. 贯叶金丝桃抗抑郁作用的神经药理学机理[J]. 现代药物与临床, 2001, 16(6): 238-240.
 - [23] ZHENG M Z, SHI D F, LIU C M, et al. The protective effect of hyperoside on the cultured PC12 cell injury induced by corticosterone [J]. Lishizhen Med Mater Med(时珍国医国药), 2011, 22(2): 279-281.
 - [24] LI J S, CHEN J H, MENG M J. Progress on the pharmacological effects and mechanism of hyperoside [J]. J Guangdong Pharm Univ(广东药学院学报), 2015, 31(2): 269-272.
 - [25] HUANG K, YANG X B, HUANG Z M, et al. Effect of hyperin on depressive behavior of rats induced by chronic unpredicted mild stress [J]. Chin J New Drugs Clin Rem(中国新药与临床杂志), 2017, 36(3): 150-156.
 - [26] 舒庆, 郑其萍. 金丝桃苷抗心/脑缺血损伤作用的药理学研究进展[J]. 中国药房, 2016, 27(10): 1415-1417.
 - [27] ZOU Y Q, NIE H G, ZHANG F Q, et al. Effect of hyperin preconditioning on neuroethology after global cerebral ischemia reperfusion in rats [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med(现代中西医结合杂志), 2009, 18(12): 1340-1342.
 - [28] LI J S, CHEN J H, MENG M J. Hyperoside attenuated hypoxia-induced memory impairment by antioxidative activity [J]. J Region Anatom Operative Surg(局解手术学杂志), 2015, 22(2): 181-184.
 - [29] KONG H L, HU K Z, YANG X B, et al. Protective effect of hyperin on CCl₄-induced hepatic injury in mice [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2010, 19(19): 1794-1797.
 - [30] TANG M, LIU Y, XIA P Y. Protective effect of hyperfine on acute liver injury in rats induced by CCl₄ [J]. China Pharm(中国药房), 2011, 22(7): 582-583.
 - [31] 梁凯, 邹龙涛, 雷宇, 等. 金丝桃苷对 CCl₄ 诱导大鼠肝损伤的影响[C]. 临床医学专集. 2015: 620, 623.
 - [32] GAO Y Y, WANG G P, LI C L, et al. Effect of oldenlandia extract on lymphocyte proliferation in chickens [J]. Prog Veterin Med(动物医学进展), 2010, 31(10): 43-46.
 - [33] 黄凯, 杨新波, 黄正明, 等. 金丝桃苷对正常小鼠免疫功能的影响[C]. 2008 中国药学会学术年会暨中国药师周. 2008: 133-135.
 - [34] 盛文洁. 金丝桃苷、淫羊藿苷对大鼠卵巢颗粒细胞 CYP17、CYP19 表达影响的研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2016.

收稿日期: 2017-09-02

(本文责编: 曹粤锋)