

抗肝纤维化药物的研究进展

薛青山¹, 左长京², 王 霆^{1,3} (1. 中南大学药学院, 湖南 长沙 410013; 2. 第二军医大学长海医院核医学科, 上海 200433; 3. 广州威尔曼新药研发有限公司, 广东 广州 510075)

摘要: 综述近年来抗肝纤维化药物研究的概况。肝纤维化是持续的慢性损害所致的肝脏细胞外基质 (ECM) 过度沉积和组织结构重构的病理变化, 肝星状细胞 (HSCs) 的活化为其发生的关键环节。不断阐明的肝纤维化分子机制使抗肝纤维化药物研究有了长足进步。目前, 抗肝纤维化药物主要包括肝细胞保护剂、ECM 合成降解调节剂、HSCs 活化凋亡调节剂、抗炎免疫调节剂。中医药治疗肝纤维化研究也取得了一定的进展。

关键词: 肝纤维化; 分子机制; 药物靶点

中图分类号: R96; R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2013)06-0633-06

doi: 10.3969/j.issn.1003-9783.2013.06.028

Research Progression of Anti-hepatic Fibrosis Drugs

XUE Qingshan¹, ZUO Changjing², WANG Ting^{1,3} (1. School of Pharmaceutical Sciences, Central South University, Changsha 410013 Hunan, China; 2. The Nuclear Medicine Department of Changhai Hospital, the Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 3. Guangzhou Welman R&D Co. Ltd, Guangzhou 510075 Guangdong, China)

Abstract: This recent progress in the research of anti-fibrotic drugs in recent years was reviewed. Hepatic fibrosis, resulted from sustained chronic liver injuries, is a pathological change characterized by the excessive accumulation of extracellular matrix (ECM) including collagen and other ECM components and characterized by the tissue structure reconstruction, in which the activation of hepatic stellate cells (HSCs) plays a pivotal role. Continuous clarification of molecular mechanisms has witnessed tremendous progress in the research and development of hepatic anti-fibrotic drugs covering hepatocyte protective agent, ECM synthesis and degradation modulator, HSCs activation and apoptosis modulator, anti-inflammatory agent and immunomodulator, and traditional Chinese medicine in treating hepatic fibrosis has also achieved some progress.

Keywords: Hepatic fibrosis; Molecular mechanism; Drug targets

肝纤维化 (Hepatic fibrosis) 是由多种持续的慢性损害所引发的肝脏弥漫性损伤。持续的肝纤维化会引发多种肝脏病变晚期并发症, 如门静脉高压、脑病、合成机能障碍和代谢功能受损等, 最终导致不可逆转的肝硬化和肝癌的形成^[1-2]。肝纤维化的本质是细胞外基质 (ECM) 过度生成, 而其降解受到抑制, 从而导致 ECM 在肝脏中过度沉积。肝星状细胞 (HSCs) 的活化是肝纤维化形成的中心环节, 是 ECM 的主要

来源^[2-3]。HSCs 在正常生理条件下处于静息状态, 但病毒性肝炎、酒精/非酒精性脂肪肝和自身免疫紊乱等慢性损伤会促使 HSCs 转变成具有高度增殖性、纤维发生性、促炎性和收缩性的肌成纤维细胞样细胞表型, 这是纤维化过程的关键环节。肝纤维化是一个全球性的健康问题和难题, 严重影响着全世界数百万人的健康。目前, 治疗肝纤维化药物的临床应用还非常局限, 本文对目前处于开发阶段和临床使用的抗肝

收稿日期: 2013-05-03

作者简介: 薛青山, 男, 硕士研究生, 研究方向: 药物分析学。Email: xueqingshan@gmail.com。通讯作者: 王霆, 男, 教授, 博士, 硕士生导师, 研究方向: 新药开发。Email: wmr@welman.com.cn。

基金项目: 广州市重大科技计划专项 (2009A1-E011-4)。

纤维化药物作一简述。

1 化学药

1.1 肝细胞保护剂 肝细胞凋亡为肝损伤的第一步,多种生理病理性刺激会诱导肝细胞启动凋亡反应,形成凋亡。巨噬细胞、HSCs 及枯否细胞等吞噬凋亡后分泌功能强大的促纤维生成细胞因子转化生长因子- β (TGF- β),增强I型胶原 mRNA 的表达^[4-5],I型胶原为 ECM 的主要成分。因此肝细胞保护剂具有潜在的抗肝纤维化效应。Nuket Mas 等^[6]研究有效证实了这一结论,发现熊去氧胆酸(UDCA)可以显著降低 CCL₄ 诱导的肝纤维化大鼠肝细胞中异染色质含量和线粒体肿胀,改善肝细胞超微结构和纤维化程度。

细胞凋亡通路主要为线粒体介导的内在途径和死亡受体介导的外在途径。在多种细胞内外应激的诱导下,Bax/Bak 插入线粒体膜导致线粒体外膜透化,释放细胞色素 C 和 Smac 等促凋亡因子,细胞色素 C 可与凋亡蛋白酶激活因子-1(Apaf-1)和细胞凋亡蛋白酶原-9(pro-caspase-9)形成凋亡小体,并激活 caspase-9 和 caspase-3 启动凋亡级联反应^[7-8]。Smac 可通过清除凋亡蛋白抑制子(IAPs)的活性来促进 caspase-9 的活化^[9]。死亡受体途径为 Fas 和肿瘤坏死因子受体-1(TNF-R1)等死亡受体与其相关配体结合后通过连接蛋白 Fas 相关死亡域蛋白(FADD)招募 pro-caspase-8 形成死亡诱导复合体,并活化 caspase-8,进而激活下游效应器 caspase-3 引发凋亡级联反应。活化的 caspase-8 还能促使 Bid 断裂成 tBid,诱导线粒体释放细胞色素 C,激活线粒体通路^[7]。

去氢卡文定碱(Dehydrocavidine)是中药岩黄连的一种有效单体成分,作为一种抗氧化剂可以抑制细胞色素 P450(CYP450)的活性,减少自由基和脂质过氧化物(LPO)的生成,还能增加抗氧化酶的活性,从而保护肝脏免受氧化应激的损伤^[10]。凋亡抑制因子 Bcl-2 调控线粒体途径的细胞凋亡过程,可通过抑制 Bax 和 Bak 的同源寡聚化和活化来阻止细胞凋亡^[8],去氢卡文定碱可通过上调 Bcl-2 的表达来抑制 CCL₄ 诱导的肝细胞凋亡,还能通过促进胶原溶解,调控与细胞周期、细胞因子及纤维化发生的多种基因表达来发挥强大的抗肝纤维化效应^[11]。

PF-03491390 作为一种泛 Caspase 抑制剂可以显著降低非酒精性脂肪性肝炎(NASH)肝纤维化小鼠中 caspase-3 的活性及平滑肌激动蛋白- α (α -SMA)的含量,抑制肝损伤和肝纤维化的发生^[12],而 caspase-3

被认为最主要的细胞凋亡执行者。

上述研究表明以 Bcl-2 和 caspase 等为靶点的药物可以减轻生理病理性刺激对肝细胞的损伤,减轻肝纤维化程度,但对细胞凋亡抑制是否会影响 HSCs 的存活,甚至患者长期使用此类药物是否会造成细胞恶性增殖,从而导致肿瘤的发生,这些疑问尚未获得证实,仍待进一步研究。

1.2 ECM 合成降解调节剂 肝纤维化的本质是肝脏中 ECM 的过度沉积。TGF- β 为最强大的 I 型胶原基因转录刺激因子,当 TGF- β 与其受体结合后激活 TGF- β I 型受体,活化的 I 型受体进而磷酸化 Smad2/3 和 Smad4 蛋白,活化的 Smad 蛋白则进入细胞核调控 I 型胶原基因的转录^[12]。此外,TGF- β 1 还可使 HSCs 转分化为肌成纤维细胞以分泌 ECM 和调控基质金属蛋白酶(MMPs)及其抑制剂金属蛋白酶组织抑制剂(TIMPs)的表达^[3,12]。MMPs 可特定降解肝脏中的 ECM,而当其结合于 TIMPs 时活性受到抑制,但不同 MMPs 基因的表达在肝纤维化发生或逆转中发挥不同的作用,MMP-1 为降解 I 型胶原的主要蛋白酶,炎症和组织损伤可增加 MMP-2 及 MMP-9 的表达,TIMP-1 和 TIMP-2 的表达则会抑制 ECM 的降解^[2,13]。

黄芪甲苷(Astragaloside IV)为中药黄芪的主要有效单体,Hao Liu 等^[14]认为它可抑制肝纤维化大鼠中 TGF- β 1 的表达,减少 TGF- β 1 诱导 HSCs 合成 ECM,还能抑制血小板衍生生长因子(PDGF)诱导的 HSCs 增殖,改善肝纤维化。从中药红花中提取的有效单体羟基红花黄色素 A(Hydroxysafflor yellow A)也可通过调节 ECM 降解来抗肝纤维化的形成。Zhang Yingbo 等^[15]认为其作用机制为抑制 TIMP-1 和 MMP-9 的表达,以及降低 TGF- β 1 的表达和 Smad 的磷酸化水平,抑制 HSCs 活化,但抑制 TGF- β 通路也可能导致炎性应激反应损害肝脏微环境或组织结构^[16-17],因此在使用 TGF- β 抑制剂时应进行综合评估其效益/风险比。

1.3 HSCs 活化凋亡调节剂 HSCs 的活化为肝纤维化形成的中心环节,氧化应激、凋亡小体以及多种细胞因子如 PDGF、表皮生长因子(EGF)、血管内皮生长因子(VEGF)等都参与 HSCs 的活化增殖^[3],PDGF 为最强大的促 HSCs 有丝分裂因子^[18],它通过与其受体结合磷酸化细胞内酪氨酸残基,进而激活 Ras-MAPK 和 PI3K-AKT/PKB 信号通路,最终分别激活细胞外信号调节激酶(ERK)和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR),促进 HSCs 的增殖和表型转化^[3,19-20]。索拉

菲尼(Sorafenib)为一种多重受体酪氨酸激酶抑制剂,Wang Yan 等^[21]认为其以酪氨酸激酶 PDGF 受体和 VEGF 受体为靶点,可明显改善大鼠纤维化肝脏的组织病理学改变,其作用机制为通过抑制 ERK 及 Akt 磷酸化水平,上调促凋亡蛋白Fas 及 caspase-3 水平,下调抑凋亡因子 Bcl-2 家族蛋白的表达,其还能通过减少细胞周期素 D1 及细胞周期素依赖性激酶 CDK4 蛋白的表达,将细胞阻滞于 S 期,最终抑制 HSCs 增殖,促使其凋亡。

鸢尾黄素又称鸢尾昔元(Tectorigenin),为一种异黄酮化合物,具有抗氧化、抗炎和保护肝脏的药理作用^[22]。研究表明^[23]鸢尾黄素能以时间和浓度依赖的方式抗 HSCs 增殖并促其凋亡,可能的机制为促进细胞内活性氧(ROS)的产生,增加线粒体膜的通透性,导致细胞色素 C 的释放。同时,它还能促使细胞内 Ca²⁺含量上升,造成细胞内 Ca²⁺超载,破坏线粒体膜电位,促进细胞色素 C 的释放,通过启动 caspase 级联反应促使 HSCs 的凋亡,表现出潜在的抗肝纤维化作用。但细胞内 Ca²⁺超载和细胞色素 C 释放同样会造成肝细胞损伤,因此需要对其靶点特异性进行确认。

聚普瑞锌(Polaprezinc)是锌的 L-肌肽络合物,为一种抗氧化剂,研究表明^[24]其可抑制氧化应激和 HSCs 的活化,最终可以抑制 ECM 的过度沉积,阻止肝纤维化的发展。

1.4 抗炎免疫调节剂 炎性反应在肝损伤和纤维化的形成中扮演重要角色,活化的 HSCs 能够分泌具有调控炎性反应功能的趋化因子^[25],而趋化因子可促使纤

维化细胞转移到肝脏损伤区,进而加重肝脏炎性损伤和纤维化。氧化应激和凋亡细胞都可刺激器官引发炎性反应^[5,26],HSCs 吞噬凋亡小体后会刺激 NADPH 氧化酶(NOX)的产生而引发氧化应激反应^[27]。炎性细胞可通过分泌 ROS 形成正反馈环加重炎性损伤。

NF-κB 的活化可促使枯否细胞释放 TNF-α、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)及白介素-1(IL-1)等炎性因子,激活 HSCs^[28]。NF-κB 还能促进 HSCs 的存活,增强 HSCs 对 TGF-β1 信号的敏感性^[29]。1,3-二苄基咪唑啉溴化物为一种咪唑啉型盐类化合物,此类化合物具有中等抗氧化活性,研究显示^[30]它能通过下调 NF-κB 通路及其上游激活子星形胶质细胞上调基因-1(AEG-1)的活性来抑制炎性反应和氧化应激,发挥有效的抗肝纤维化效应。

水飞蓟宾(Silybin)为水飞蓟种子的种皮提取物水飞蓟素中的一种有效单体,研究显示^[31]它有着潜在的抗肝纤维化作用,可能的机制为通过抑制 IL-1 诱导的趋化因子 MCP-1 和 IL-8 的生成以及 ROS 的分泌来分别发挥强大的抗炎及抗氧化作用,它还能降低 ERK、MEK 及 Raf 的磷酸化水平,抑制 HSCs 的增殖、转移及胶原沉积。

其他用于治疗肝纤维化药物的研发进展见表 1,由威尔曼开发的抗肝纤维化新药 APL-1 也处于研发之中。

2 中医药

中医理论认为肝纤维化相当于黄疸、痞块、癥瘕

表 1 其他用于治疗肝纤维化药物的研发进展
Table 1 The development of other hepatic anti-fibrotic drugs

名称	研究现状	作用机制	靶点	报道时间
FG-3019	Ⅱ期临床	抑制结缔组织生长因子(CTGF)生成	CTGF	2010.10
Palomid-529	药物发现	抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路;抑制缺氧诱导因子-1α(HIF-1α)表达	mTOR; CREB 结合蛋白; HIF-1α	2011.03
F-351	I 期临床	抗炎;纤维抑制	转氨酶	2007.12
KD-025	药物发现	免疫调节;抗炎;抑制 Rho 相关蛋白酶-2 等	Rho 相关蛋白酶-2	2011.08
PF-04634817	I 期临床	拮抗化学趋化因子 2/5(CCR2/5);纤维抑制	CCR2/5	2010.04
BB-3	I 期临床	激动肝细胞生长因子(HGF)	HGF 受体	2010.07
nivocasan	Ⅱ期临床	抑制 Caspase 表达	Caspase	2010.03
Alnylam	药物发现	抑制胶原基因及 I 型胶原 α1 表达;抑制纤维蛋白溶解	胶原基因; I 型胶原 α1	2010.10
CIGB-500	药物发现	抑制神经损伤;纤维抑制;抗氧化	—	2010.10
PF-4136309	Ⅱ期临床	抗炎;拮抗 CCR2;纤维抑制	CCR2	2011.05
GM-CT-02	药物发现	抗炎;抑制纤维生成基因和半乳糖凝集素-3 的表达	半乳糖凝集素-3	2011.08
BAY-60-2770	—	抗炎;NO 依赖型鸟苷酸环化酶(GC)的活化	GC	2011.08
halofuginone	—	抑制 I 型胶原基因的表达	—	2008.09
HepaStem	药物发现	抑制纤维蛋白溶解;刺激苯丙氨酸羟化酶生成	苯丙氨酸羟化酶	2009.10

注:资料来源于 [http://thomsonpharma.com/copyright\[2011\]](http://thomsonpharma.com/copyright[2011])。

积聚等,其病理因素表现为正虚血瘀^[32]。软坚散结、益气活血、利湿退黄类中药是治疗肝纤维化研究的重点。

2.1 中药有效成分 黄芪为补气药,用于气虚证。丹参为活血祛瘀之要药,两者的提取物(CASE)主要含黄芪总皂苷、黄芪多糖及丹参多酚酸。Yang Yan 等^[33]研究发现 CASE 能通过抑制 TGF- β /Smad 信号转导有效抑制慢性肝损伤中纤维化,具体机制可能是 CASE 抑制 Smad2 蛋白 C-端磷酸化及 Smad2/3 蛋白铰链区的磷酸化。研究证明^[34]Smad2/3 蛋白铰链区的磷酸化也可促进 Smad2/3 蛋白的活化,并促使 TGF- β 与其他信号通路“交谈”,此外 CASE 还能抑制 Smad2/3/4 复合物的形成及 TGF- β /Smad 信号通路下游纤溶酶原激活物抑制子-1(PAI-1)的活化,降低 Jun 氨基末端激酶(JNK)的磷酸化水平,这都使 CASE 表现出有效的抗肝纤维化效应。

白鲜皮常用于治疗湿热黄疸,其提取物(CDE)的主要成分为黄柏酮(Obacunone)、柠檬苦素(Limonin)、Rutivin、Fraxinellonone、枞酮(Fraxinellone)、白鲜碱(Dictamnine)、Dictamcliol^[35],CDE 可以显著提高 HSC-T6 细胞中凋亡关键分子多聚 ADP-核糖聚合酶(PARP)裂解蛋白及 Caspase-3 切割产物的表达^[36]。研究表明^[37-38]信号转导及转录激活子-1(STAT-1)信号通路参与细胞的生长抑制、凋亡诱导及活化 HSCs 的增殖抑制及凋亡,而 CDE 可抑制 STAT-1 的表达,选择性诱导活化的 HSCs 凋亡来发挥抗肝纤维化效应,而且不造成其他正常细胞的损伤^[36],显示出良好的靶向性。

2.2 中药复方 大黄蜜虫片具有活血、化瘀、消痞之功效。Cai HB 等^[39]发现它能够通过抑制 p38-MAPK 和 ERK 的活化而减少促炎性细胞因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及 IL-13 的分泌,减轻 CCl₄ 诱导的肝脏病理损害和肝纤维化。

加味一贯煎(mYGJ)由治疗肝气郁结症的一贯煎加黄芪、鳖甲和土鳖虫组成。Lin HJ 等^[40]研究发现其煎煮液可以诱导 HSC-T6 的凋亡,作用机制为其促使 ROS 的生成和线粒体释放细胞色素 C,从而诱导 Bcl-2 介导的线粒体凋亡;另一方面其又通过内质网应激促使胞质中 Ca²⁺的升高和 Caspase-1/2 的活化,两种途径最终都可活化 Caspase-3/9,从而导致 HSC-T6 的凋亡,但线粒体途径凋亡的启动也会造成肝细胞的凋亡,因此需对 mYGJ 的靶向性进行进一步验证。进一步研究发现^[41]mYGJ 还能降低血清中谷草转氨酶(GOT)和谷丙转氨酶(GTP)的含量,保护肝脏免

受损伤,还能降低 α -SMA mRNA 及其蛋白和 TIMP-1 mRNA 的表达,降低活化的 HSCs 水平,而 TIMP-1 通过抑制 MMPs 表达来抑制活化的 HSCs 凋亡已得到证实^[42]。用 HPLC 对 mYGJ 煎煮液分析发现其主要含阿魏酸和梓醇两种成分^[41]。

通过对多种动物模型实验和人体抗纤维化试验的观察,Anstee QM 等^[43]提出血凝级联反应导致肝纤维化形成的两种合理假设:肝脏内微血栓导致的组织缺血引发实质细胞的死亡;通过 G 蛋白偶联的蛋白酶激活受体(PAR)凝血酶介导 HSCs 的直接活化。高潏等^[44]用活血化瘀药三七、桃仁和郁金水提物证实通过改善肝脾微循环可以有效改善肝纤维化。

目前明确定位于抗肝纤维化的中药还有复方鳖甲软肝片、安络化纤丸、扶正化瘀胶囊、复方牛胎肝提取物片和络舒肝,其中对于复方鳖甲软肝片的研究较为深入和广泛。

3 展望

肝纤维化发病机制具有多因素、多步骤、多环节性的特征,当前药物研发模式“单一靶点、单一化合物”的研发策略与其有较大的差距,这一问题很大程度上导致临床上缺乏有效的治疗肝纤维化药物。随着“生物-心理-社会-环境”新医学生物学模式的兴起,我们有理由相信以 HSCs、间质细胞、免疫细胞、ECM、微循环等形成的微环境为复合靶点^[3,43-46],开发高效、低毒、多靶点、多环节、多层次作用的药物是抗肝纤维化药物研发的方向。中药治疗遵循的整体化思想、个体化的辨证施治以及阴阳平衡理论与现代医学模式不谋而合。结合近年转化医学的概念,从中药中开发有效单体、有效成分或复合物用于治疗肝纤维化这一复杂综合病症将具有巨大的应用前景,同时对中药成分的复杂性及作用的多靶点性在分子水平上阐明带来机遇和挑战。

参考文献:

- [1] Lim YS, Kim WR. The global impact of hepatic fibrosis and end-stage liver disease[J]. Clin Liver Dis, 2008, 12(4): 733-746.
- [2] Friedman SL. Hepatic fibrosis—overview[J]. Toxicology, 2008, 254(3): 120-129.
- [3] Lee UE, Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis [J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2011, 25(2): 195-206.
- [4] Mehal W, Imaeda A. Cell death and fibrogenesis[J]. Semin Liver Dis, 2010, 30(3): 226-231.
- [5] Canbay A, Friedman S, Gores GJ. Apoptosis: the nexus of liver injury and fibrosis[J]. Hepatology, 2004, 39(2): 273-278.
- [6] Mas N, Tasci I, Comert B, et al. Ursodeoxycholic acid treatment

- improves hepatocyte ultrastructure in rat liver fibrosis [J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(7): 1108-1111.
- [7] Ghavami S, Hashemi M, Ande SR, et al. Apoptosis and cancer: mutations within caspase genes[J]. *J Med Genet*, 2009, 46(8): 497-510.
- [8] Brunelle JK, Letai A. Control of mitochondrial apoptosis by the Bcl-2 family[J]. *J Cell Sci*, 2009, 122(4): 437-441.
- [9] Du C, Fang M, Li Y, et al. Smac, a mitochondrial protein that promotes cytochrome c-dependent caspase activation by eliminating IAP inhibition[J]. *Cell*, 2000, 102(1): 33-42.
- [10] Wang T, Zhao LJ, Li P, et al. Hepatoprotective effects and mechanisms of dehydrocavidine in rats with carbon tetrachloride-induced hepatic fibrosis[J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 138(1): 76-84.
- [11] Barreyro FJ, Holod S, Finocchietto PV, et al. 779 PF-03491390 pan-caspase inhibitor decreases liver injury and fibrosis in a murine model of non-alcoholic steatohepatitis (NASH)[J]. *Journal of Hepatology*, 2010, 52(Supplement 1): S303.
- [12] Inagaki Y, Okazaki I. Emerging insights into Transforming growth factor beta Smad signal in hepatic fibrogenesis[J]. *Gut*, 2007, 56(2): 284-292.
- [13] Prakobwong S, Pinlaor S, Yongvanit P, et al. Time profiles of the expression of metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases, cytokines and collagens in hamsters infected with *Opisthorchis viverrini* with special reference to peribiliary fibrosis and liver injury [J]. *Int J Parasitol*, 2009, 39(7): 825-835.
- [14] Liu H, Wei W, Sun WY, et al. Protective effects of astragaloside IV on porcine-serum-induced hepatic fibrosis in rats and in vitro effects on hepatic stellate cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2009, 122(3): 502-508.
- [15] Zhang Y, Guo J, Dong H, et al. Hydroxysafflor yellow A protects against chronic carbon tetrachloride-induced liver fibrosis[J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 660(2-3): 438-444.
- [16] Yang L, Pang Y, Moses HL. TGF-beta and immune cells: an important regulatory axis in the tumor microenvironment and progression[J]. *Trends Immunol*, 2010, 31(6): 220-227.
- [17] Engle SJ, Ormsby I, Pawlowski S, et al. Elimination of colon cancer in germ-free transforming growth factor beta 1-deficient mice [J]. *Cancer Res*, 2002, 62(22): 6362-6366.
- [18] Wong L, Yamasaki G, Johnson RJ, et al. Induction of beta-platelet-derived growth factor receptor in rat hepatic lipocytes during cellular activation in vivo and in culture[J]. *J Clin Invest*, 1994, 94(4): 1563-1569.
- [19] Kinnman N, Gorla O, Wendum D, et al. Hepatic stellate cell proliferation is an early platelet-derived growth factor-mediated cellular event in rat cholestatic liver injury[J]. *Lab Invest*, 2001, 81(12): 1709-1716.
- [20] Kelly JD, Haldeman BA, Grant FJ, et al. Platelet-derived growth factor (PDGF) stimulates PDGF receptor subunit dimerization and intersubunit trans-phosphorylation[J]. *J Biol Chem*, 1991, 266(14): 8987-8992.
- [21] Wang Y, Gao J, Zhang D, et al. New insights into the antifibrotic effects of sorafenib on hepatic stellate cells and liver fibrosis [J]. *Journal of Hepatology*, 2010, 53(1): 132-144.
- [22] 杨恩慈, 陆游, 谭仁祥, 等. 鸢尾黄素药理作用的研究进展[J]. *中南药学*, 2011, 9(12): 913-916.
- [23] Wu JH, Wang YR, Huang WY, et al. Anti-proliferative and pro-apoptotic effects of tectorigenin on hepatic stellate cells[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(31): 3911-3918.
- [24] Kono T, Asama T, Chisato N, et al. Polaprezinc prevents ongoing thioacetamide-induced liver fibrosis in rats[J]. *Life Sci*, 2011, 90(3-4): 122-130.
- [25] Marra F. Chemokines in liver inflammation and fibrosis[J]. *Front Biosci*, 2002, 7: d1899-d1914.
- [26] Jiang JX, Chen X, Serizawa N, et al. Liver fibrosis and hepatocyte apoptosis are attenuated by GKT137831, a novel NOX4/NOX1 inhibitor in vivo[J]. *Free Radic Biol Med*, 2012, 53(2): 289-296.
- [27] Zhan SS, Jiang JX, Wu J, et al. Phagocytosis of apoptotic bodies by hepatic stellate cells induces NADPH oxidase and is associated with liver fibrosis in vivo[J]. *Hepatology*, 2006, 43(3): 435-443.
- [28] Luedde T, Schwabe RF. NF-kappaB in the liver--linking injury, fibrosis and hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2011, 8(2): 108-118.
- [29] Guo J, Friedman SL. Toll-like receptor 4 signaling in liver injury and hepatic fibrogenesis[J]. *Fibrogenesis Tissue Repair*, 2010, 3: 21.
- [30] Mohamed SN, Zhuo L. Imidazolium salt attenuates thioacetamide-induced liver fibrosis in mice by modulating inflammation and oxidative stress[J]. *Dig Liver Dis*, 2012, 44(8): 665-673.
- [31] Trappoliere M, Caligiuri A, Schmid M, et al. Silybin, a component of silymarin, exerts anti-inflammatory and anti-fibrogenic effects on human hepatic stellate cells[J]. *J Hepatol*, 2009, 50(6): 1102-1111.
- [32] 崔宁, 谢春娥, 陈润花, 等. 肝纤维化的中医诊疗进展[J]. *世界中西医结合杂志*, 2011, 6(2): 169-172.
- [33] Yang Y, Yang S, Chen M, et al. Compound Astragalus and *Salvia miltiorrhiza* Extract exerts anti-fibrosis by mediating TGF-beta/Smad signaling in myofibroblasts[J]. *J Ethnopharmacol*, 2008, 118(2): 264-270.
- [34] Wrighton KH, Willis D, Long J, et al. Small C-terminal domain phosphatases dephosphorylate the regulatory linker regions of Smad2 and Smad3 to enhance transforming growth factor-beta signaling[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(50): 38365-38375.
- [35] Jiang Y, Li SP, Chang HT, et al. Pressurized liquid extraction followed by high-performance liquid chromatography for determination of seven active compounds in *Cortex Dictamni*[J]. *J Chromatogr A*,

- 2006, 1108(2): 268-272.
- [36] Wu XX, Wu LM, Fan JJ, et al. Cortex Dictamni extract induces apoptosis of activated hepatic stellate cells via STAT1 and attenuates liver fibrosis in mice[J]. J Ethnopharmacol, 2011, 135(1): 173-178.
- [37] Jeong WI, Park O, Radaeva S, et al. STAT1 inhibits liver fibrosis in mice by inhibiting stellate cell proliferation and stimulating NK cell cytotoxicity[J]. Hepatology, 2006, 44(6): 1441-1451.
- [38] Bromberg J. Stat proteins and oncogenesis[J]. J Clin Invest, 2002, 109 (9): 1139-1142.
- [39] Cai HB, Sun XG, Liu ZF, et al. Effects of Dahuangzhechong pills on cytokines and mitogen activated protein kinase activation in rats with hepatic fibrosis[J]. Journal of ethnopharmacology, 2010, 132 (1): 157-164.
- [40] Lin HJ, Tseng CP, Lin CF, et al. A Chinese Herbal Decoction, Modified Yi Guan Jian, Induces Apoptosis in Hepatic Stellate Cells through an ROS-Mediated Mitochondrial/Caspase Pathway[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2011, 2011: 459531.
- [41] Lin HJ, Chen JY, Lin CF, et al. Hepatoprotective effects of Yi Guan Jian, an herbal medicine, in rats with dimethylnitrosamine-induced liver fibrosis[J]. J Ethnopharmacol, 2011, 134(3): 953-960.
- [42] Murphy FR, Issa R, Zhou X, et al. Inhibition of apoptosis of activated hepatic stellate cells by tissue inhibitor of metalloproteinase-1 is mediated via effects on matrix metalloproteinase inhibition: implications for reversibility of liver fibrosis[J]. J Biol Chem, 2002, 277 (13): 11069-11076.
- [43] Anstee QM, Dhar A, Thursz MR. The role of hypercoagulability in liver fibrogenesis[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2011, 35(8-9): 526-533.
- [44] 高媛, 陈桂敏, 梁振钰. 芪蛭抗纤方活血化瘀药对肝纤维化大鼠血液黏稠度的影响[J]. 海南医学院学报, 2010, 16(12): 1554-1557.
- [45] Coulon S, Heindryckx F, Geerts A, et al. Angiogenesis in chronic liver disease and its complications[J]. Liver Int, 2011, 31(2): 146-162.
- [46] 宋正己, 王吉耀. 血管新生与肝纤维化[J]. 国际消化病杂志, 2008, 28(5): 407-409.

(编辑: 梁进权)

(上接第 628 页)

3 讨论

黄连中含有表小檗碱、黄连碱、巴马汀和小檗碱等多种生物碱,均为其活性成分。但目前精制工艺多以单一成分盐酸小檗碱为指标进行考察,本文以表小檗碱、黄连碱、巴马汀和小檗碱等多个指标,对黄连生物碱离子交换树脂精制工艺进行综合评价,优选其精制工艺条件,实现了对黄连生物碱质量的全面控制,更加科学、合理。

黄连生物碱在水中呈离子态存在,可与离子交换树脂形成比较稳定的体系,其中,以 110 型和 D151 型弱酸性离子交换树脂吸附效果较好,但 D151 型大孔离子交换树脂的吸附量远大于 110 型凝胶离子交换树脂,可能是由于 D151 型离子交换树脂的表面积大于 110 型离子交换树脂。

研究发现,相同上样速度条件下,上样液 pH 值和浓度对离子交换树脂的吸附量影响较大。本文采用正交试验,考察了上样液 pH 值、浓度及上样液 pH 值与浓度两者之间的交互影响,并进行统计学分析,正交试验方差分析时交互影响列为误差项,表明上样液 pH 值和浓度几无交互影响。上样液 pH 值对离子交换树脂的比吸附量影响最大,提示采用离子交换树

脂纯化样品时应将上样液 pH 值作为首要筛选条件。

树脂洗脱时,仅用乙醇作为洗脱剂,则较难将生物碱洗脱,故在洗脱中加入少量醋酸,生物碱可与酸结合形成盐,使其在稀乙醇中溶解度增大而易被洗脱。实验结果还显示,洗脱剂的用量随洗脱温度升高而减少,适当升高洗脱温度,可加速树脂表面的离子交换反应,从而减少洗脱剂用量,加快洗脱速度。

参考文献:

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 285-286.
- [2] 应懿, 何志红, 周世文, 等. 测定黄连中 5 种生物碱含量的高效液相色谱法研究[J]. 第三军医大学学报, 2007, 29(9): 843-845.
- [3] 张加余. 阳离子束支持纯化益母草总碱和苦参总碱的工艺研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2008.
- [4] 涂瑶生, 江志强, 孙冬梅. 黄连生物碱提取及纯化工艺研究[J]. 中药新药与临床药理, 2012, 23(2): 208-212.
- [5] 陈奇, 邓雁如, 于静. 弱酸性离子交换树脂纯化黄连总生物碱[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(18): 9-12.
- [6] 金良, 白鸽, 崔翰明. 黄连总生物碱与离子交换树脂的交换动力学和热力学研究[J]. 中国新药杂志, 2010, 19(23): 2192-2196.

(编辑: 宋威)

中药新药与临床药理 24 卷总目次(2013 年)

·药效与毒理学研究·

瓜子金皂苷己神经保护作用的体外研究	石瑞丽, 李培锋, 陈乃宏(1): 1
痛泻要方中配伍“风药”对 PI-IBS 模型大鼠 PAR ₂ mRNA 表达和炎症介质的影响	胡旭光, 廖淑莉, 王颖芳, 等(1): 5
黄芪总皂苷对 H ₂ O ₂ 诱导心肌细胞凋亡的保护作用	职玉娟, 黄水清(1): 10
缙渍灵对 Caco-2 炎症细胞模型 IkB α 基因和蛋白表达的作用	柴玉娜, 杜群, 李燕舞, 等(1): 14
补阳还五汤对局灶性脑缺血大鼠 TLR4 表达的影响	周赛男, 蔺晓源, 郭乐, 等(1): 18
金匱肾气丸对颌下腺切除大鼠生精调控的作用及机理研究	周仕铤, 于军桥, 邵继春, 等(1): 21
桂枝甘草汤乙酸乙酯萃取部位的药效学研究	林辉, 徐大量, 陈丽敏, 等(1): 25
化瘀止痛方及其拆方对子宫腺肌病细胞 OTR mRNA、ER α mRNA 的影响	关永格, 李坤寅(1): 28
藤茶总黄酮及黄酮醇类化合物的抗血栓作用研究	叶勇, 欧贤红, 黄秋洁, 等(1): 33
归芪通乳合剂对溴隐亭诱导大鼠产后缺乳的催乳作用	万鹏, 聂慧, 邓时贵(1): 36
苦杏仁和桔梗祛痰作用的配伍研究	郭琰, 杨斌, 洪晓华, 等(1): 38
冬凌草甲素对骨肉瘤细胞增殖抑制和凋亡诱导效应的机制研究	唐新桥, 朱宝玉, 王万春(1): 43
姜酚对胶原诱导性关节炎的抗炎作用及其机制研究	马武开, 姚血明, 陆道敏, 等(1): 47
白芍总苷对非酒精性脂肪性肝病大鼠 Apelin 和 Visfatin 表达的影响	郑琳颖, 潘竞鏊, 杨以琳, 等(1): 51
降脂合剂对高脂血症大鼠血脂谱及血液流变学的影响	谢慧臣, 刘芬, 杨强(1): 55
制川乌与瓜蒌相反配伍对慢性心衰大鼠血流动力学及其机制研究	王楚盈, 张超, 张琦, 等(1): 59
姜辛夏颗粒对哮喘大鼠气道重建中胶原蛋白及支气管壁厚度的影响	张玉英, 杨军, 王礼凤, 等(1): 63
梓醇对 3T3-L1 脂肪细胞糖脂代谢的影响及其机制研究	陈立, 程瑾, 杨明炜, 等(2): 111
库拉索芦荟中 7 种单体化合物对蘑菇酪氨酸酶活力的影响	钟佳胜, 刘丹, 吴小芳, 等(2): 114
怡心健脑颗粒对 AD 大鼠学习记忆能力与脑组织 AchE、LPO 的影响	叶俊杰, 杨明华, 陈六一, 等(2): 118

两面针叶不同提取部位的抗炎镇痛作用研究	韦锦斌, 周劲帆, 冯洁, 等(2): 122
经前期综合征肝气郁证大鼠下丘脑 ER β 的表达及配体受体结合活性的研究	宋春红, 高杰, 陈志恒, 等(2): 125
香附醋制前后对大鼠脊髓 c-fos 蛋白表达的影响	李淑雯, 胡志方(2): 129
大黄素通过 ROS 介导大肠癌细胞株 LOVO 凋亡的实验研究	李五生, 钟毅, 马亮(2): 132
酸枣仁总皂苷对过氧化氢损伤心肌细胞的保护作用及机制研究	黄宜生, 贾钰华(2): 135
祛风定痛方对小鼠偏头痛模型的影响	林艳艳, 卢燕, 聂克(2): 139
植芪降糖汤对糖尿病肾病大鼠肾脏 NF- κ B 及 Desmin 表达的影响	李晓萍, 李进, 黄学宽(2): 142
益气除痰方对小鼠 Lewis 肺癌细胞凋亡的影响	方若鸣, 林丽珠, 杨文娟, 等(2): 147
散瘀镇痛颗粒对寒凝血瘀大鼠模型生殖激素及卵巢血管舒-缩因子的影响	刘小莉, 刘晓, 蔡宝昌, 等(2): 151
灵芪薏肝胶囊对大鼠肝星状细胞增殖及 TIMP-1 表达的影响	李焯, 邓存良, 彭颖(2): 155
含碘中药复方对 AIT 大鼠甲状腺组织凋亡调控蛋白 Fas、FasL、Bcl-2、Bax 的影响	张兰, 邹晓宁, 姜维娜, 等(2): 159
黄芪甲苷对无血清及缺氧诱导 MSCs 凋亡的影响	黄灿, 冼绍祥, 沈淑静(3): 213
洋川芎内酯 I 对偏头痛大鼠皮层扩散性抑制的影响	端木寅, 顾晨晨, 董献文, 等(3): 217
黄芪散及黄芪葛根汤调脂作用研究	罗娇艳, 高英, 王春怡, 等(3): 221
大黄牡丹汤提取液对结肠炎小鼠的治疗及作用机制研究	郑冬生, 王丽红, 邓向亮, 等(3): 226
化痰中药半夏及山慈菇抗动脉粥样硬化的作用机制研究	杨广, 江巍, 张敏州, 等(3): 230
疏风解毒胶囊抗病毒及抗菌的体外药效学实验研究	吕伟伟, 朱童娜, 邱欢, 等(3): 234
白藜甲醇提取物对骨髓瘤细胞 SP20 增殖及凋亡的影响	张寒, 梁晓莉, 贾敏, 等(3): 239
陈渭良伤科油对急性软组织损伤部位 IL-1 β 及 PGE ₂ 的影响	李伟强, 张彩丽, 陈渭良(3): 242
复方陈香胃片对慢性胃炎大鼠胃黏膜病理形态学的影响	郭渝新, 杨鹏, 张三印, 等(3): 244

- 多枝雾水葛对大鼠皮肤溃疡的作用及机制研究
..... 陈艳芬, 李开莹, 邓 琪, 等(3): 247
- 异钩藤碱对血管平滑肌细胞中 Baml1、Clock 基因表达的
调节作用 曾 武, 张振服, 刘启德, 等(3): 251
- 安心颗粒对麻醉犬心脏血流动力学的影响
..... 方显明, 秦小慧(3): 255
- 金匱肾气丸对肾阳虚变应性鼻炎缓解期小鼠 Th1/Th2 细胞
因子的影响 李 笋, 王培源, 钟 萍, 等(3): 258
- 苦瓜水提物对免疫抑制小鼠肠道黏膜免疫功能的影响
..... 温如燕, 李相玲, 白莎莎, 等(3): 261
- 清金得生片联合化疗对 Lewis 荷瘤小鼠 Fas、FasL mRNA 表达
的影响 陈 燕, 刘展华, 周岱翰(3): 264
- 金福安汤对小鼠 Lewis 肺癌生长的抑制作用及其分子机制
的研究 曹洋, 林洁衡, 任明能, 等(4): 329
- 炉甘石敛口生肌的药效学研究
..... 周灵君, 张 丽, 丁安伟(4): 333
- 吉祥草及其果实不同提取部位的体外抗肿瘤活性筛选
..... 刘 海, 杨建琼, 马华谋, 等(4): 337
- 阿福豆苷对家兔离体主动脉环的作用及其机制研究
..... 杨竹雅, 卫莹芳, 马晓霞, 等(4): 341
- 罗氏内异方含药血清对子宫内异位症合并不孕患者腹腔液
细胞的影响 史 云, 伍海鹰, 何金洋, 等(4): 344
- 二苯乙烯苷对肾虚大鼠MSCs增殖及旁分泌的影响
..... 黄 进, 潘华峰, 张 进, 等(4): 347
- 木豆叶对激素干预后的骨髓间充质干细胞的蛋白质组学研究
..... 马春涛, 曾意荣, 曾建春, 等(4): 351
- 芦荟大黄素对结肠炎小鼠模型脾脏T细胞亚群的影响
..... 郭向华, 周 联, 王 青, 等(4): 356
- 补骨脂4种组分对LPS诱导的RAW264.7细胞炎症因子的影响
..... 柴丽娟, 王安红, 徐金虎, 等(4): 360
- 益肾通对前列腺炎及前列腺增生组织学的影响
..... 邱云桥, 祝常德, 李信平, 等(4): 363
- 麻黄连翘赤小豆汤三方对H₂O₂诱导损伤的L-02肝细胞的
保护作用 吴 军, 周春祥, 赵凤鸣, 等(4): 367
- 红景天苷对环磷酰胺致骨髓损伤小鼠造血功能的影响
..... 吴建良, 汪培欢, 王 翔, 等(4): 371
- 丹酚酸B对原发性高血压大鼠的降压作用机制研究
..... 周才杰, 刘江琦, 高 晗, 等(4): 374
- 三七总皂苷对3T3-L1细胞增殖分化与分泌功能的影响
..... 刘新迎, 周 联, 王培训(4): 379
- 淫羊藿对骨质疏松MSCs成脂分化PPAR γ mRNA表达的影响
..... 刘海全, 秦佳佳, 吴 倩(4): 382
- 人参总皂苷增强小鼠黑色素瘤 B16 细胞缝隙连接功能的
实验研究 王苏萍, 张广献, 谭宇蕊, 等(5): 437
- 白术附子汤对乳腺癌骨转移裸鼠生存时间及骨转移灶中破骨
细胞的影响 刘 琦, 程旭峰, 张新峰, 等(5): 441
- 胃痞消对慢性萎缩性胃炎大鼠 NF- κ Bp65 mRNA 表达的影响
..... 郭亚蕾, 潘华峰, 饶 晶(5): 445
- 番泻叶不同煎煮时间的水提物对小鼠便秘模型的影响
..... 沃联群, 方 琳, 杨明华, 等(5): 449
- 消癖系列口服液对大鼠乳腺癌前病变组织 MVD 及 VEGF 表达
的影响 关若丹, 陈前军, 司徒红林, 等(5): 451
- 益气除痰方对缺氧微环境下 A549 细胞上皮间质转化及 P4HB
表达的影响 孙玲玲, 林丽珠(5): 454
- 三子养亲汤、桃红四物汤单用及联用治疗哮喘大鼠作用
的比较 黄 丰, 吴赛春, 李满萍, 等(5): 457
- 喘平方及其拆方的平喘作用
..... 张雄飞, 黄娟萍, 罗 裕, 等(5): 461
- 杏香兔耳风总酚酸耐药突变选择窗的体外研究
..... 刘 晓, 苏 丹, 谢 斌, 等(5): 465
- 白英甾体总生物碱对人肺癌细胞 A549 裸鼠异种移植瘤的
药效研究 王建农, 臧雅丽, 顾士萍, 等(5): 469
- 加味柴胡疏肝散对腹泻型肠易激综合征模型大鼠结肠黏膜
胆囊收缩素的影响
..... 张铮铮, 张进领, 陈惠军, 等(5): 473
- 灵芝多糖对 NB4 细胞凋亡及 Egr-1 表达的影响
..... 李广远, 杨雅丽, 李海龙, 等(5): 476
- 加减知柏地黄丸拮抗抑那通诱导小鼠特发性性早熟的
实验研究 刘孟渊, 徐 雯, 肖柳英, 等(5): 479
- 丹皮酚对高血脂模型大鼠肠系膜上动脉的舒张作用
..... 张金艳, 余学钊, 赵 乐, 等(5): 484
- 石榴籽油调节 2 型糖尿病小鼠糖脂代谢的药理研究
..... 李 艳, 荣向路, 高 英, 等(6): 533
- 过山枫有效成分南蛇藤素和扁蒴藤素对斑马鱼节间血管
生成的抑制作用研究
..... 赵 洋, 颜妙虹, 白殊同, 等(6): 537
- 益母草对瘙痒、湿疹动物模型的影响
..... 苗明三, 张雪侠, 吴 巍(6): 540
- 奥瑞凝胶对反流性食管炎模型大鼠NOS及VIP表达的影响
..... 段 飞, 魏 明, 王小晓, 等(6): 544
- 昆明山海棠片对银屑病动物模型的影响
..... 王天文, 宋小仙, 罗先钦, 等(6): 547
- 脾气虚证大鼠尿液代谢组学异常及补中益气汤干预作用的研究
..... 施旭光, 吴美音, 王闾予, 等(6): 552
- 加减逍遥散对慢性心理应激 2 型糖尿病小鼠胰岛素抵抗
的影响 朱艳芳, 徐志伟, 敖海清, 等(6): 555
- 丹酚酸A对大鼠肝脏尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶活性的影响
..... 李艳丽, 田红翠, 翟文婷, 等(6): 558
- 茶色素在低钙及高钙浓度下对离体蟾蜍心肌收缩力的影响
..... 董 帅, 唐泽耀, 张冬梅, 等(6): 561
- 当归拈痛汤防治类风湿性关节炎大鼠滑膜病变的蛋白质组学
研究 袁立霞, 李青原, 易国仲, 等(6): 565
- 黄连解毒汤及其拆方对高脂高糖模型小鼠血脂和血糖的影响
..... 欧阳学认, 吴 伟, 朱 雯, 等(6): 570

茛菊袋泡茶抗菌及抗病毒的药效学研究

..... 陈少敏, 黄可儿, 刘春松, 等(6): 573

冰香散对甲 I 型流感病毒感染小鼠脾淋巴细胞增殖及 细胞因子分泌的影响

..... 谢雯芳, 丁 伟, 代婉娟, 等(6): 578

经络舒胶囊对糖尿病动物坐骨神经的影响

..... 张永萍, 孔德明, 刘 明, 等(6): 582

益气化瘀方对缺血再灌注大鼠血清心肌酶、超氧化物 歧化酶及丙二醛的影响

..... 缪灿铭, 安 辉, 黄国强, 等(6): 585

氨基酸代谢与缺血性脑中风的相关性研究

..... 万小莉, 夏鑫华, 戚欢阳, 等(6): 588

•药物动力学研究•

知母皂苷 B-II 在比格犬体内的药代动力学研究

..... 蔡 飞, 朱宏辉, 孙 亮, 等(1): 66

LC-MS 法测定离体大鼠肝灌注模型中知母皂苷 B2 的含量及

药动学研究 尤 杰, 赫 蕾, 陈明苍, 等(1): 70

HPLC 法测定 6-姜酚在大鼠肝微粒体中的含量

..... 向云亚, 蒋苏贞, 黄兆胜(1): 74

新藤黄酸在家兔体内的药代动力学研究

..... 肖国丽, 赵学军, 刘卫海, 等(2): 163

不同基质和促渗剂对川芎嗪凝胶经皮吸收的影响

..... 卢 映, 涂 星, 吴俊洪, 等(2): 166

LC-MS/MS 同时测定大鼠血浆中红景天苷和酪醇及其

药物动力学研究 吴超凡, 李 耿, 符 崖(2): 169

二冬汤对大鼠尿液代谢产物的影响

..... 赵 益, 张启云, 李冰涛, 等(2): 173

龙柴方总蒽部位中熊果酸、齐墩果酸在大鼠体内的药动学研究

..... 裴 丹, 欧阳臻, 赵 明, 等(3): 267

吴茱萸碱和吴茱萸次碱血浆蛋白结合率的测定

..... 雷小娟, 王 森, 朱卫丰(3): 271

川芎嗪自乳化缓释固体分散体在兔体内的药动学研究

..... 陈晓丹, 王利胜, 陈 豆, 等(3): 274

青藤碱在家兔体内药动-药效学结合研究

..... 邵继征, 周莉玲, 周郁斌(6): 597

•化学成分研究•

玉叶金花化学成分研究

..... 张 颖, 李 嘉, 姜平川(3): 278

老鹳草化学成分研究

..... 程小伟, 马养民, 康永祥, 等(4): 390

•色谱指纹图谱研究•

钩吻生物碱成分的薄层色谱研究

..... 冯时茵, 栗建明, 侯惠婵, 等(1): 77

脑心清片 HPLC-DAD 指纹图谱的研究

..... 尹仁杰, 王德勤, 罗 杰, 等(1): 81

苦参黄酮类成分 HPLC 指纹图谱研究

..... 刘 怡, 孟 江, 陈 磊(3): 282

白术 4 种炮制品 HPLC 指纹图谱比较

..... 梁永枢, 庄义修, 段 启, 等(3): 285

雷公藤色谱指纹图谱方法学研究及质量评价

..... 邵 莉, 谢培山(3): 289

侧柏叶及其水煎液 HPLC 特征图谱的相关性研究

..... 申卫红, 张子龙, 叶家宏, 等(5): 487

香草固齿酊的 HPLC 指纹图谱研究

..... 吴淑媛, 谢 谦, 王 岩, 等(5): 490

•质量分析研究•

近红外光谱法快速测定浙麦冬中麦冬总皂苷的含量

..... 陈雪怡, 杜伟锋, 蔡宝昌, 等(1): 85

HPLC 法同时测定多穗柯提取物中 4 种黄酮苷类成分的含量

..... 赵 亚, 金弘昕, 黄 松, 等(1): 88

辐照中药光释光鉴别法的建立与评价

..... 张立雯, 林 彤, 毕福钧, 等(1): 91

RRLC 测定肚痛健胃整肠丸中甘草苷、橙皮苷和甘草酸

的含量 张 伟, 谢思敏, 吴孟华, 等(2): 177

茯苓等 10 种药食同源药材中重金属镍含量测定及评价

..... 金 波, 马 辰(2): 180

双波长高效液相色谱法测定三黄颗粒中黄芩苷、小檗碱

的含量 张 荣, 段美美(2): 183

地榆药材中总皂苷及地榆皂苷-I 的含量测定

..... 张学文, 韦 玮, 程 悦, 等(2): 186

GC 法测定蛇脂膏中冰片(龙脑)的含量

..... 张仲敏, 黄国鑫, 易宇阳, 等(2): 191

HPLC 法同时测定肿节风提取物中绿原酸、异嗪皮啉、迷迭香酸

的含量 张启云, 邹云香, 徐国良, 等(3): 294

4 种含苍耳子的复方颗粒中毒性成分苍术苷的含量测定

..... 陈璐璐, 朱雅玲, 杨 柳, 等(3): 297

温郁金和桂郁金红外光谱的 SIMCA 聚类鉴别方法研究

..... 郭 昊, 杜伟锋, 蔡宝昌, 等(3): 300

紫花丹参与白花丹参谱学对比分析

..... 刘政波, 程秀贞, 宋振巧, 等(3): 304

三虎痛风颗粒质量标准研究

..... 林钦贤, 唐业建, 王 岩, 等(4): 393

高效液相色谱法测定小儿清炎合剂中荭草苷的含量

..... 金浩鑫, 魏惠珍, 简 晖, 等(4): 398

RRLC 法同时测定蒲地蓝消炎胶囊中绿原酸、野黄芩苷、

黄芩苷和黄芩素的含量

..... 胡世强, 张 伟, 张永耀(4): 400

柱前衍生 HPLC 法分析槲寄生多糖中单糖组成及 PTP1B 抑制活性

... 哈及尼沙, 美丽万·阿不都热依木, 李改茹, 等(4): 404

不同产地北沙参中重金属含量的测定

..... 叶国华, 张钦德, 许一平, 等(4): 407

藏药松蒂(筐齿虎耳草)中总黄酮及绿原酸、芦丁、槲皮素的含量测定 费 曜, 蒋 伟, 钟国跃(4): 411

白术与麸炒白术配方颗粒的红外光谱研究
..... 涂瑶生, 罗文汇, 毕晓黎(5): 493

耳叶牛皮消和戟叶牛皮消的谱学对比分析
..... 刘政波, 毕研文, 杨永恒, 等(5): 496

洋参养胃颗粒的质量标准研究
..... 梁锦杰, 李苑新, 朱盛山, 等(5): 500

HPLC法测定毛冬青中毛冬青苷B的含量
..... 童国勇, 陈汀波, 强 蛟, 等(5): 503

近红外光谱法快速分析广升麻药材
..... 肖 浩, 严小红, 江英桥, 等(5): 506

柴胡水煎过程中皂苷成分的变化规律
..... 刘树强, 王术玲, 高晓玲, 等(6): 602

HPLC法测定不同产地续断中常春藤皂苷元的含量
..... 黎菊凤, 陈锦富, 唐少丽, 等(6): 606

没食子不同提取部位没食子酸和总鞣质的含量比较研究
..... 杨建华, 周 言, 柳惠斌, 等(6): 609

HPLC法测定骨康口服液淫羊藿苷的含量
..... 涂兴明, 李赐恩, 吴康郁(6): 613

HPLC法测定腹达康微丸中盐酸小檗碱的含量
..... 丘振文, 钟 瑜(6): 616

HPLC-ELSD测定更年调和颗粒中黄芪甲苷的含量
..... 张乐林, 周 倩, 吴丽丽, 等(6): 619

银杏叶中萜类内酯的稳定性研究
..... 林春颖, 梁莉君, 曾翠梅(6): 622

•工艺研究•

正交试验法优选三黄桃葛胶囊提取工艺
..... 段园园, 黄月纯, 申卫红, 等(1): 97

丹参酮II A纳米囊的制备及其性能评价
..... 吴俊洪, 罗惠都, 何丽冰, 等(1): 101

正交试验法优选参桃软肝胶囊的提取工艺
..... 李 慧, 贾建伟, 李远彬, 等(2): 194

高速逆流色谱分离制备钩吻素子
..... 刘 浩, 沈 洁, 刘 铭, 等(2): 197

复方姜黄素脂质体方液晶纳米粒中姜黄素和胡椒碱的包封率测定 付建武, 涂瑶生, 孙冬梅, 等(2): 200

枇杷叶紫珠苯乙醇苷类成分提取工艺的优选
..... 毛菊华, 陈德金, 宁 斌, 等(3): 309

多指标优选哮喘复方的纯化工艺
..... 霍务贞, 吴燕红, 李苑新, 等(3): 312

姜黄素纳米混悬液的抗癌活性及细胞摄取研究
..... 毕 超, 王言才, 陈修平, 等(4): 416

正交试验优选合成缬沙坦分子印迹聚合物的实验条件
..... 袁小红, 赵 怡, 廖晓琼(4): 420

紫杉醇纳米胶束冻干粉针剂的制备工艺研究
..... 杜 卓, 潘仕荣, 余 巧, 等(5): 510

胃乃安新制剂的醇沉工艺优化
..... 林传权, 莫全毅, 刘 佳, 等(5): 514

离子交换树脂纯化黄连生物碱的工艺研究
..... 魏金津, 姚 曦, 何 伟(6): 625

•临床研究•

肺通口服液治疗特发性肺纤维化的临床研究
..... 樊茂蓉, 张燕萍, 苗 青, 等(3): 317

重复测量法在胃炎颗粒治疗慢性浅表性胃炎疗效评价中的应用分析 魏 明, 陈 静, 邵明义, 等(3): 323

百蕊片治疗反流性咽喉炎的临床观察
..... 钟艳萍, 李卡凡, 蔡小剑, 等(4): 424

活血灵片对骨科大手术后深静脉血栓形成的相关指标的影响
..... 蔡立民, 谭志超, 袁胜超, 等(4): 426

茵兰益肝颗粒治疗急性黄疸型病毒性肝炎的疗效及安全性研究 杨 帆, 李学伟, 鲁俊侠, 等(5): 519

•方法学研究•

稳定同位素示踪法用于Caco-2细胞葡萄糖吸收模型的研究
..... 任 理, 郭文峰, 刘 佳, 等(4): 386

肾虚型大鼠子宫内膜容受性及内膜形态结构的实验研究
..... 曹 蕾, 罗颂平, 欧汝强(6): 593

•学术探讨•

临床试验中病例报告表设计的原则与流程
..... 李晓彦, 温泽淮, 唐雪春, 等(2): 206

在中药新药临床试验中保护女性受试者的若干思考
..... 宋殿荣, 张 威, 王保和, 等(2): 210

中药临床试验样本量合理优化的探讨
..... 于旭华, 闫 蓉, 苏如玉, 等(3): 326

岭南地区高血压病中医用药规律的文献分析
..... 洪永敦, 李敬武(4): 429

研究单位在药物上市后临床试验过程中的管理策略
..... 曹红波, 商洪才(5): 522

药物临床试验质量控制中监查员管理的思考
..... 胡蕊慧, 元唯安, 彭 朋, 等(5): 525

•综述•

微渗透泵在药理学研究中的应用
..... 周玖瑶, 丑 安, 华 静(1): 104

川芎嗪对癌症相关细胞因子作用的研究进展
..... 冯全服, 曾 莉, 李文林, 等(4): 433

β -内酰胺类抗生素后效应的研究进展
..... 崔 旸, 蒋金元, 孙天宇, 等(5): 528

阿尔兹海默病 β 淀粉样蛋白形成和沉积的发病机制及中医药干预的可能途径 ... 闫 蓉, 常 翔, 杨 从, 等(6): 629

抗肝纤维化药物的研究进展
..... 薛青山, 左长京, 王 霆(6): 633