

# 栀子苷药理学和毒理学研究进展

王恩力\*,董方#,姚景春(鲁南制药集团股份有限公司新药药理中心,山东临沂 273400)

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)19-2730-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.19.43

**摘要** 目的:综述栀子苷的药理学和毒理学研究进展,为栀子苷的进一步开发和合理利用提供参考。方法:分别以“栀子苷”“Geniposide”等为关键词,在中国知网、PubMed等数据库中检索与栀子苷药效学、药动学、毒理学相关的近十年文献,选取代表性的文献进行归纳总结后,从栀子苷药效学、药动学和毒理学3个方面进行综述。结果:栀子苷的药效作用主要有镇痛、抗炎、抗内毒素、保肝利胆、脑缺血保护等。栀子苷主要对肾脏和肝脏存在毒理活性。药动学研究表明大鼠ig和iv给予栀子苷的药动学特征分别符合二室和三室模型,栀子苷在大鼠肠道的吸收呈一级动力学过程;家兔ig和直肠给予栀子苷的药动学特征均符合二室模型,但与ig给药比较,直肠给药达峰时间短、峰浓度高;暂未见栀子苷单独在人或犬中药动学研究的相关报道,含栀子苷的通络冻干粉针在犬体内药动学特征符合二室模型,含栀子苷的脑血宁注射液在人体内药动学特征符合一室模型。栀子苷主要对肾脏和肝脏存在毒理活性。结论:栀子苷具备较高的药用价值,但在开发过程中应注意其肝、肾毒性。

**关键词** 栀子苷;药理学;药动学;毒理学

中药栀子为茜草科植物栀子 *Gardenia jasminoides* Eills 的干燥成熟果实,其性寒、味苦,归心肺三焦经,具有泻火除烦、清热利尿、凉血解毒之功效。其内服治热病心烦、黄疸赤尿、血淋涩痛、目赤肿痛、火毒疮疡,外用可治扭挫伤痛<sup>[1]</sup>。现代研究证明,中药栀子中含有40多种生物活性物质,主要是环烯醚萜苷类和挥发油类,其中有效成分主要为环烯醚萜苷类物质,而栀子苷是中药栀子中含量最高的环烯醚萜苷类物质<sup>[2]</sup>。笔者以“栀子苷”“Geniposide”等为关键词,分别在中国知网、PubMed等数据中搜索近几年发表的与栀子苷药效学、药动学、毒理学相关的文献,并对代表性的文献进行归纳总结后,综述了栀子苷的药效学、药动学和毒理学特性,以期对栀子苷的开发和合理应用提供参考。

## 1 药效学研究

### 1.1 镇痛作用

栀子苷的镇痛作用是比较早被发现的药效作用,其镇痛机制可能与激动阿片受体和抑制一氧化氮(NO)的合成和释放有关。方尚玲等<sup>[3]</sup>报道,栀子苷在25 mg/kg剂量下能够延长热刺激所致小鼠无痛觉反应时间;杨宇等<sup>[4]</sup>报道,栀子苷能够显著减少醋酸导致的小鼠扭体次数,显著提高热板所致疼痛小鼠的疼痛阈值。

### 1.2 抗炎作用

栀子苷的抗炎作用明确,但其作用机制尚未完全清楚。现有资料表明,抗炎活性可能与抑制5-羟色胺、前列腺素、蛋白酶和溶酶体有关。张文娟等<sup>[5]</sup>证实,栀子苷对二甲苯导致的小鼠耳肿胀和角叉菜胶所致的小鼠足跖炎症均有明显的抑制作用;程合理等<sup>[6]</sup>通过利用角叉菜胶诱发大鼠足跖炎症模型,进一步验证了栀子苷的抗炎作用。

### 1.3 抗内毒素(LPS)作用

栀子苷的抗LPS作用为近年来研究较多的药效作用。体、内外研究均表明,其对LPS具有显著中和作用,能够显著

抑制LPS诱导的炎症因子释放,拮抗LPS对机体的损伤效应。伏建峰等<sup>[7]</sup>研究表明,栀子苷能够通过LPS活性中心Lipid A结合,直接中和LPS,从而抑制LPS刺激单核巨噬细胞白血病细胞(RAW264.7)释放肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),抑制LPS介导的细胞活化,减少细胞因子释放,保护脓毒症模型小鼠,并呈明显的量效关系。王丽莎等<sup>[8]</sup>报道,栀子苷能够通过减缓炎症反应,保护LPS诱导的小鼠急性肺损伤,其潜在机制可能与阻止核转录因子(NF- $\kappa$ B)信号通路的激活有关。孙勇等<sup>[9]</sup>采用LPS灌注乳池复制乳腺炎模型小鼠,研究栀子苷对其影响。研究结果证明,栀子苷呈剂量依赖性地抑制小鼠乳腺组织的病理损伤,减弱TNF- $\alpha$ 、白细胞介素6(IL-6)、IL-1 $\beta$ 的表达,抑制LPS所导致的小鼠乳腺炎症。

### 1.4 保肝利胆作用

栀子苷具有显著的保肝利胆作用,能够减少肝脏自由基生成和增强自由基清除能力,抑制炎症因子释放,促进胆汁分泌和排泄,可预防肝细胞损伤,并具有一定的靶向性。孙旭群等<sup>[10]</sup>采用ig给药的方式,观察栀子苷对正常大鼠和由异硫氰酸-1萘脂所致的肝损伤大鼠6 h内胆汁排出量以及胆固醇、总胆红素、直接和间接胆红素的影响。结果表明,栀子苷能明显促进上述两组大鼠的6 h胆汁排出量,但对胆固醇、总胆红素、直接和间接胆红素没有明显影响,说明其具有明显的利胆作用。张立明等<sup>[11]</sup>通过小鼠四氯化碳急性肝损伤模型研究了栀子苷保肝作用可能的作用机制。结果表明,栀子苷能够显著抑制小鼠肝微粒体细胞色素P<sub>450</sub>(CYP)2E1的活性,降低自由基生成速率以及自由基对肝细胞的损伤,起到保肝的作用。Kim J等<sup>[12]</sup>利用C57BL/6肝缺血再灌注模型小鼠,考察栀子苷的保肝作用。结果表明,栀子苷在100 g/kg剂量下能够减轻肝缺血再灌注引起的小鼠血清丙氨酸氨基转移酶升高和肝脏脂质过氧化程度,升高谷胱甘肽与谷胱甘肽二硫化物比值,减弱凋亡启动因子tBid、细胞色素C蛋白的表达以及半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶3的活性,明显减少细胞凋亡数量。因此,认为栀子苷能够显著对抗小鼠肝缺血再灌注造成的肝损伤,其机制可能是减少氧化应激和细胞凋亡。Ma T等<sup>[13]</sup>考察了栀子苷对大鼠非酒精性脂肪肝(NASH)的保护作用。结果发现,栀

\* 工程师。研究方向:新葯药理学。E-mail: 13864947620@163.com

# 通信作者:工程师。研究方向:新葯药理学。电话:0539-5030502。E-mail: fang-fang425@163.com

子苷能够降低大鼠肝指数及血脂水平、提高血清胰岛素水平、降低TNF- $\alpha$ 水平,还能够抑制CYP2E1的表达、增加过氧化物酶增殖物激活受体 $\alpha$ (PPAR- $\alpha$ )表达,从而发挥对NASH的保护作用。

### 1.5 脑缺血保护作用

栀子苷的脑缺血保护作用近年来受到更多的重视。张占军等<sup>[14]</sup>通过线栓法复制大鼠脑缺血再灌注模型,探讨了清开灵注射液中有有效成分黄芩苷、栀子苷及其配伍治疗脑缺血大鼠的药效及药理特点。结果表明,栀子苷及其配伍具有神经保护作用,并且对大鼠脑海马组织蛋白激酶B(Akt/PKB)、环磷酸腺苷效应元件结合蛋白(CREB)和磷酸化环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(P-CREB)的表达有影响。刘振权、辛海涛等<sup>[15-16]</sup>分别研究了栀子苷抗大鼠脑缺血再灌注损伤的潜在机制,其机制与栀子苷减少大鼠脑组织IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 的含量,减弱模型大鼠脑组织细胞间黏附分子1(ICAM-1)、血管细胞黏附分子1(VCAM-1)及E选择素(E-selection)的表达,减轻白细胞与血管内皮细胞间的黏附程度,从而抑制炎症的发生及发展有关;与抑制大鼠局灶性缺血损伤引起的缺氧诱导因子1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )和HIF-1 $\alpha$ 依赖性相关基因REP801 mRNA的表达,从而减少神经元凋亡有关。张小燕等<sup>[17]</sup>从分子水平上证明并解释了栀子苷对局灶性缺血模型大鼠脑组织的保护作用。候金才等<sup>[18]</sup>研究了缺氧/复氧对原代培养的小胶质细胞Toll样受体4(TLR-4)受体及其通路中髓样分化因子88(MyD88)、人核转录因子 $\kappa$ Bp65(NF- $\kappa$ Bp65)、磷酸化信号调节激酶2(p-ERK1/2)、磷酸化NF- $\kappa$ B抑制蛋白(p-I $\kappa$ B $\alpha$ )和p38的影响和不同浓度栀子苷的干预作用,以揭示栀子苷治疗脑缺血的分子生殖学机制。结果表明,缺氧/复氧使TLR4通路蛋白磷酸化激活,栀子苷通过抑制TLR4通路蛋白而发挥抗炎效应,促进脑缺血的恢复。

### 1.6 抗氧化作用

栀子苷具有较强的抗氧化作用,能够诱导大鼠嗜铬神经瘤PC12细胞中血红素加氧酶(HO-1)水平上调,从而增强细胞对氧化应激的耐受能力,提高细胞的抗氧化能力,且呈典型的量效关系。丁嵩涛等<sup>[19]</sup>采用过氧化氢(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)复制体外培养的人脐静脉内皮细胞(HUVEC)氧化应激损伤模型,研究了栀子苷的抗氧化应激作用。结果表明,栀子苷能够明显提高H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>损伤内皮细胞的存活率,提高细胞内超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)及一氧化氮合酶(NOS)的活性,并使培养液中NO含量增加,降低细胞内ROS水平,减少细胞凋亡,恢复内皮细胞增殖。武海霞<sup>[20]</sup>采用羟自由基和脂质过氧化体系,研究了栀子苷对自由基的清除能力以及对小鼠肝、肾、心组织匀浆脂质过氧化酶的影响。研究结果表明,栀子苷对羟自由基有明显清除能力,对小鼠肝、肾、心组织匀浆有脂质过氧化抑制作用。

### 1.7 抗哮喘作用

抗哮喘作用是栀子苷近来新发现的一种药理作用,报道相对较少,其作用机制也尚未完全明确。杨小丰等<sup>[21]</sup>利用BALB/C小鼠ip给予卵清白蛋白(OVA)致敏、鼻腔滴注OVA复制小鼠支气管哮喘疾病模型,研究了栀子苷对OVA所致的小鼠过敏性哮喘的作用。结果显示,栀子苷能明显降低OVA

诱导的小鼠气道高反应性,抑制Th2型细胞因子IL-4、IL-5、IL-13的释放以及减少血清中免疫球蛋白E(IgE)的含量,减轻肺组织炎性细胞浸润及气道黏液的过量分泌,其机制可能与阻滞NF- $\kappa$ B信号传导有关。

### 1.8 抗糖尿病作用

栀子防治糖尿病的作用在我国古代即有记载,《本草纲目》记载栀子具有通小便、解消渴、明目的功效,而“消渴”即为现代中医理论的糖尿病。近年,动物实验证实了栀子苷作为栀子的主要有效成分,也具有较好的糖尿病防治作用,其机制与保护胰腺 $\beta$ 细胞、激活过氧化物酶增殖体激活受体 $\gamma$ (PPAR $\gamma$ )和胰高血糖素样肽1(GLP-1)受体有关。颜静恩等<sup>[22]</sup>利用小鼠荷糖试验和四氧嘧啶致糖尿病小鼠血糖试验,证明栀子苷具有剂量依赖性降低小鼠餐后血糖及糖尿病高血糖的作用。通过体外试验推测,其降糖效果可能与PPAR- $\gamma$ 的激活有关。Liu J等<sup>[23]</sup>研究发现,栀子苷可拮抗GLP-1受体,有效保护胰岛B细胞,具有潜在的预防或延缓糖尿病发生、发展的作用。

### 1.9 治疗阿尔茨海默病作用

动物实验证实了栀子苷能够明显改善阿尔茨海默病(AD)模型大鼠的学习和记忆能力。陈安泰等<sup>[24]</sup>利用AD模型大鼠探讨栀子苷对AD大鼠学习、记忆能力的影响。结果表明,栀子苷能够改善AD模型大鼠学习记忆能力,并对AD模型大鼠海马细胞的病理学变化有抑制作用。王磊等<sup>[25]</sup>研究表明,栀子苷及其体内代谢产物(京尼平)均具有抗 $\beta$ -淀粉样肽( $\beta$ -amyloid peptide, A $\beta$ )毒性损伤作用、抗氧化应激、抗内质网应激、抗炎反应以及促进神经生长作用,从而有效治疗AD。

## 2 药动学研究

近年来,随着检测手段的提高和各种在体、离体技术的发展,栀子苷的药动学研究有了较大的进展,学者们对栀子苷在哺乳动物体内药动学特征的研究正逐步加深。笔者就栀子苷在大鼠、犬、家兔和人体中的药动学研究进展进行介绍如下。

### 2.1 大鼠药动学

吴欢等<sup>[26]</sup>研究了正常大鼠单次ig给予栀子苷的药动学特征。结果表明,大鼠ig给予栀子苷60 mg/kg后, $t_{1/2\alpha}$ 为(50.003 8  $\pm$  3.831 0) min,  $V_c$ 为(44.419 3  $\pm$  3.447 1) L/kg,  $AUC_{0-\infty}$ 为(136.231 5  $\pm$  8.552 0) mg $\cdot$ min/L, CL为(0.443 6  $\pm$  0.007 3) L/min;药时过程符合权重为1的二室模型,体内分布较广、消除慢、清除率低、平均滞留时间长,主要组织中药物浓度高低依次为肾脏>肝脏>脑。王又红等<sup>[27]</sup>研究了大鼠尾iv给予栀子苷后的体内药动学特征。结果表明,大鼠尾iv给予栀子苷12.5  $\mu$ g/g后, $t_{1/2\alpha}$ 为12 187 min, $t_{1/2\beta}$ 为38 614 min,  $V_c$ 为0.302 L/kg,  $AUC_{0-\infty}$ 为527 742 mg $\cdot$ min/L;药时过程符合三室模型,消除快,体内滞留时间短。杨明等<sup>[28]</sup>比较了栀子苷ig、滴鼻、im与尾iv 4种不同给药途径给药的药动学特征。结果显示,4种给药途径给予栀子苷50.8、8.8 mg/kg后, $t_{1/2}$ 分别为(14 433  $\pm$  33.41)、(69.79  $\pm$  16.65)、(63.49  $\pm$  10.2)、(45.35  $\pm$  11) min, MRT分别为(242.64  $\pm$  35.92)、(111.11  $\pm$  20.35)、(59.97  $\pm$  23.77)、(45.35  $\pm$  11) min,  $c_{max}$ 分别为(1.73  $\pm$  0.56)、(2.42  $\pm$  0.74)、(16.71  $\pm$  4.07)、(45.52  $\pm$  18.30)  $\mu$ g/ml,  $AUC$ 分别为(464.32  $\pm$  56.76)、(331.87  $\pm$  56.98)、(548.81  $\pm$  80.24)、(844.50  $\pm$  140.27)  $\mu$ g $\cdot$ min/ml。杨军宣等<sup>[29]</sup>深入考察了栀子苷

鼻腔给药的吸收性。结果表明, 栀子苷鼻黏膜吸收方式主要为以两侧浓度差为动力的被动扩散, 膜孔可能是其经鼻吸收的主要途径。杜先华等<sup>[30]</sup>研究了栀子苷在大鼠肠道的吸收动力学特征。结果表明, 其呈一级动力学过程, 为被动扩散, 各肠段之间吸收速率未见明显差异。魏凤玲等<sup>[31]</sup>将栀子苷制成乳剂涂布于NIH系小鼠背部皮肤, 考察栀子苷经皮吸收特性。结果发现, 其在16~48 h期间透皮吸收率较快, 呈现持续等量透过皮肤的趋势, 60 h后透皮吸收量减少。

## 2.2 家兔药动学

王巧明等<sup>[32]</sup>研究了家兔单次ig给予栀子提取液和直肠给予栀子提取液后的药动学特征。结果表明, ig给药和直肠给药后, 栀子苷均呈一室开放模型, 两种给药途径的 $t_{1/2}$ 分别为(167.70 ± 8.63)、(59.60 ± 4.63) min,  $AUC_{0-\infty}$ 分别为(684.93 ± 111.84)、(3 158.56 ± 517.77)  $\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$ ,  $CL/F$  (s) 分别为(0.299 ± 0.047)、(0.050 8 ± 0.021 7) L/min,  $V/F$  (c) 分别为(72.15 ± 11.71)、(4.86 ± 1.67) L/kg,  $t_{\text{max}}$ 分别为(39.99 ± 2.58)、(39.56 ± 2.5) min,  $c_{\text{max}}$ 分别为(2.40 ± 0.88)、(25.43 ± 6.87)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。与ig给药比较, 直肠给药达峰时间缩短、峰浓度升高, 生物利用度约为ig给药的5倍, 提示栀子苷ig给药存在较大的胃肠破坏和首关效应。

## 2.3 犬药动学

单独研究栀子苷在犬体内药动学特征的研究尚未见报道。樊天宇等<sup>[33]</sup>研究了通络冻干粉针中栀子苷在Beagle犬体内的药动学特征。结果表明, Beagle犬单次iv给予通络冻干粉针后栀子苷的体内代谢 $t_{1/2}$ 为(120.1 ± 39.4) min,  $c_{\text{max}}$ 为(649.6 ± 17.03)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ 为(36 534.8 ± 2 402.3)  $\text{min} \cdot \mu\text{g}/\text{ml}$ , MRT为(245.4 ± 143.0) min, 符合二室模型。 $AUC$ 随浓度增大而增加, 表明在体内没有蓄积作用, 能够完全消除。

## 2.4 人药动学

单独研究栀子苷在人体内药动学特征的研究尚未见报道。吴秀君<sup>[34]</sup>研究了包含栀子苷的脑血宁注射液在人体内的药动学特征。10名健康受试者iv给予脑血宁注射液后,  $t_{\text{max}}$ 为(1.15 ± 0.24) h,  $c_{\text{max}}$ 为(3.261 ± 0.947)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ,  $t_{1/2}$ 为(0.56 ± 0.25) h,  $CL$ 为(0.471 2 ± 0.163 7) L/h,  $V_d$ 为(0.346 3 ± 0.112 5) L/kg。药动学特征符合一室模型, 给药后10 h内70%以上药物以原型经肾脏排出, 提示iv给药后人体内栀子苷的主要消除途径为肾脏清除。

## 3 毒理学研究

### 3.1 肝脏毒性

肝脏是栀子苷的主要毒性靶器官, 经不同途径给药时, 肝脏毒性差异较大。现有资料表明, 栀子苷po给药时肝脏毒性最大, iv给药时毒性相对较小, 因此, 有学者认为栀子苷本身并不是肝脏终毒物, 其经口摄入后在胃肠道内由细菌 $\beta$ -葡萄糖苷酶水解生成的京尼平才是产生肝脏毒性的原因。杨洪军等<sup>[35]</sup>研究发现, 大鼠连续3 d ig给予0.28 g/kg栀子苷可导致肝质量增加, 肝脏指数增大, 血清中天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)增加, 血中胆红素(TBIL)含量增加, 表现出明显的肝脏毒性。王波等<sup>[36]</sup>考察了栀子苷肝脏毒性的病理学特征。结果表明, 栀子苷给药组动物肝质量增加、肝脏指数增大, 光镜下可见肝细胞明显肿胀变性, 部分肝细胞坏死, 汇

管区有大量的毛细胆管增生。Ding Y等<sup>[37]</sup>进一步证实了栀子苷毒性主要集中在肝脏毒性上, 并研究探讨了栀子苷不同给药周期的毒性。研究结果显示, 大鼠单次ig给药的半数致死量(LD<sub>50</sub>)为1 431.1 mg/kg; 剂量 $\geq$ 574 mg/kg时, 就会引起大鼠肝脏毒性, 毒性反应往往出现在ig给药后24~48 h。亚慢性毒性研究显示, ig给予栀子苷24.3 mg/kg和72.9 mg/kg两种剂量下, 于90 d内均不引起肝脏毒性, 进一步表明栀子苷肝脏毒性可能与氧化应激、肝脏丙二醛浓度增加、总超氧化物歧化酶降低有关。王智勇等<sup>[38]</sup>对栀子苷ig、iv、鼻腔、im 4种给药途径的肝毒性进行了比较。结果发现, 鼻腔给药肝脏毒性最小。李德凤等<sup>[39]</sup>比较了栀子苷对不同种系、不同月龄大鼠和小鼠的肝毒性差异。结果表明, 大鼠对栀子苷更加敏感, 在280 mg/kg时即表现出明显的肝脏毒性, 种系、月龄之间未见明显差异; 而小鼠则相对不敏感, 给予560 mg/kg栀子苷后仍未见明显毒性反应, 提高至1 860 mg/kg时才表现出肝脏毒性。

### 3.2 肾脏毒性

王波等<sup>[36]</sup>考察了栀子苷的肾脏病理学特征。结果表明, 大鼠连续3天ig给予0.28 g/kg栀子苷可导致肾脏质量轻度增加、肾脏指数升高, 显微镜下可见肾曲管不同程度肿胀, 肾腔内可见粉红色物质沉积, 部分曲管坏死, 失去正常组织, 集合管内有蛋白性物质渗出, 兼有大量淋巴细胞浸润。

## 4 结语

综上, 栀子苷的药理作用广泛, 具有较大的开发价值。但目前栀子苷的研究仅停留在初级阶段, 临床上对栀子苷的应用也多以中药复方为主, 以栀子苷单体为有效成分的上市药品尚未见报道。目前当务之急是通过对栀子苷各项药理作用的系统研究, 进而从中筛选出一种疗效确切、与临床现有药物相比优势明显的适应证进行深入研究, 尽早确定栀子苷开发方向。此外, 栀子苷主要通过其代谢产物京尼平发挥药理作用, 而京尼平本身也是肝脏毒性的主要诱因, 如何在保证栀子苷药理活性的基础上, 避免或者减轻毒性是开发栀子苷药用价值亟需解决的问题。笔者认为通过对栀子苷不同给药途径的药动学特征, 进行药物活性和毒性与药物分布相关性的研究, 明确其药理、毒理作用机制, 可能不失为一种捷径。

## 参考文献

- [1] 国家医药管理局中草药情报中心站. 植物药有效成分手册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1986: 490.
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[S]. 2010年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 231.
- [3] 方尚玲, 刘源才, 张庆华, 等. 栀子苷镇痛和抗炎作用的研究[J]. 时珍国医医药, 2008, 19(6): 1 374.
- [4] 杨宇, 杨光, 曾宪阳. 栀子苷镇痛作用及其机制初步研究[J]. 武警医学, 2013, 24(3): 218.
- [5] 张文娟, 力茂星, 张泉龙, 等. 栀子苷的快速提取分离及其镇痛抗炎作用研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(21): 172.
- [6] 程合理, 赵新民. 栀子苷的抗炎作用实验研究[J]. 安徽医药, 2004, 8(3): 167.
- [7] 伏建峰, 赵华, 史清海, 等. 栀子苷拮抗内毒素的实验研究[J]. 中国现代应用药学, 2013, 30(4): 352.

- [8] 王丽莎,梅妹. 栀子苷对小鼠急性肺损伤保护机制的研究[J]. 中国农学通报, 2012, 28(23): 26.
- [9] 孙勇,李德鹏. 栀子苷对LPS诱导的小鼠乳腺炎的抑制效果[J]. 中国兽医科学, 2013, 43(8): 876.
- [10] 孙旭群,赵新民,杨旭,等. 栀子苷利胆作用实验研究[J]. 安徽中医学院学报, 2004, 23(5): 33.
- [11] 张立明. 京尼平苷和藏红花素对四氯化碳急性肝中毒小鼠的保护作用研究[D]. 成都: 中国科学院, 2005.
- [12] Kim J, Kim HY, Lee SM. Protective effects of geniposide and genipin against hepatic ischemia/reperfusion in mice[J]. *Biomol Ther: Seoul*, 2013, 21(2): 132.
- [13] Ma T, Huang C, Zong G, et al. Hepatoprotective effects of geniposide in a rat model of nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Pharm Pharmacol*, 2011, 63(4): 587.
- [14] 张占军,汪丽娅,黄茂苕,栀子苷及其配伍治疗局灶性缺血大鼠药效评价及作用机制研究[J]. 中国中药杂志, 2006, 31(11): 907.
- [15] 刘振权,张文生,王树强,等. 栀子苷抗大鼠脑缺血再灌注损伤炎症机制研究[EB/OL]. [2015-05-12]. <http://www.doc88.com/p-9197319963718.html>.
- [16] 辛海涛,王卫宁. 栀子苷对大鼠局灶性脑缺血模型缺血脑组织HIF-1 $\alpha$ 蛋白和RTP801的影响[J]. 当代医学, 2010, 16(36): 25.
- [17] 张小燕,张占军. 栀子苷对局灶性脑缺血大鼠脑组织基因表达谱的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25(1): 42.
- [18] 候金才,张鹏,刘建勋,等. 栀子苷对缺氧/复氧小胶质细胞TLR4通路的影响[J]. 中国药理学通报, 2011, 27(6): 769.
- [19] 丁嵩涛,刘洪涛,李文明,等. 栀子苷对氧化应激损伤血管内皮细胞的保护作用[J]. 中国药理学通报, 2009, 25(6): 725.
- [20] 武海霞. 栀子苷体外抗氧化作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2012, 26(3): 456.
- [21] 杨小丰,邓彦宏,管明峰,等. 针对小鼠过敏性哮喘的新型抗炎靶点研究栀子苷抑制因子- $\kappa$ B信号传导[C]//中国毒理学会兽医毒理学与饲料毒理学学术讨论会暨兽医独立专业委员会第4次全国代表大会会议论文集. 北京: 中国毒理学会, 2012: 157-158.
- [22] 颜静恩,李晚枕,吕秋军,等. 栀子苷的降糖作用和对PPAR $\gamma$ 受体的激活[J]. 四川农业大学学报, 2007, 25(4): 415.
- [23] Liu J, Guo L, Yin F, et al. Geniposide regulates glucose-stimulated insulin secretion possibly through controlling glucose metabolism in INS-1 cells[J]. *PLoS One*, 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0078315. ecollection2013.
- [24] 陈安泰,任杰,张培哲,等. 栀子苷对阿尔茨海默病模型大鼠学习记忆能力的影响[J]. 河南科技大学学报: 医学版, 2013, 31(1): 9.
- [25] 王磊,辛文锋,张文生,等. 栀子苷治疗阿尔茨海默病及神经保护的分子机制研究进展[J]. 中国药理学通报, 2012, 28(5): 604.
- [26] 吴欢,吴红,袁美燕,等. 栀子苷在正常大鼠体内的药物代谢动力学和组织分布[J]. 安徽中医学院学报, 2011, 30(2): 57.
- [27] 王又红,郭琳琳,刘卫红,等. 栀子苷在大鼠体内的药代动力学研究[J]. 中医研究, 2011, 24(6): 29.
- [28] 杨明,陈晓燕,张海燕,等. 栀子苷4种不同给药途径的药代动力学研究[J]. 中国新药杂志, 2010, 19(9): 746.
- [29] 杨军宣,张海燕,宋伟,等. 栀子环烯醚萜苷鼻腔给药的吸收特性[J]. 中国现代应用药学, 2013, 30(6): 623.
- [30] 杜先华,牛欣,冯前进,等. 栀子苷大鼠在体肠吸收动力学的研究[J]. 华西药学期刊, 2008, 23(5): 558.
- [31] 魏凤玲,吴晔,崔刚,等. 栀子苷乳剂透皮吸收研究[J]. 医药导报, 2008, 27(11): 1380.
- [32] 王巧明,杨建瑜,焦海胜,等. 栀子中栀子苷家兔药代动力学研究[J]. 中国新药杂志, 2009, 18(11): 1046.
- [33] 樊天宇,文红梅,过科家,等. 通络冻干粉针中栀子苷、芍药苷 Beagle 犬药代动力学研究[J]. 中药药理与临床, 2007, 23(1): 50.
- [34] 吴秀君. 脑血宁注射液血清药物化学及药代动力学研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2007.
- [35] 杨洪军,付梅红. 栀子对大鼠肝毒性的实验研究[J]. 中国中药杂志, 2006, 31(13): 1091.
- [36] 王波,杨洪军. 栀子对大鼠肝肾毒性的病理学观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2006, 13(5): 46.
- [37] Ding Y, Zhang T, Tao JS, et al. Potential hepatotoxicity of geniposide, the major iridoid glycoside in dried ripe fruits of *Gardenia jasminoides* (Zhi-zi) [J]. *Nat Prod Res*, 2013, 27(10): 929.
- [38] 王智勇,张海燕,杨明,等. 京尼平苷四种不同给药途径的肝毒性初步研究[J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(5): 824.
- [39] 李德凤,成龙,吴宏伟,等. 京尼平苷对SD大鼠、Wistar大鼠与ICR小鼠肝毒性比较研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13(4): 31.

(收稿日期: 2014-07-05 修回日期: 2014-10-09)

(编辑: 张静)

《中国药房》杂志——WHO西太平洋地区医学索引(WPRIM)收录期刊, 欢迎投稿、订阅