

· 研究报告 ·

枸骨茎抗炎活性成分研究

豆甲泰^{1,2}, 吕超¹, 方婷¹, 张巧艳¹ (1. 第二军医大学药学院, 上海 200433; 2. 解放军 209 医院药械科, 黑龙江 牡丹江 157011)

[摘要] **目的** 研究枸骨 (*Ilex cornuta* Lindl. et Paxt) 茎的抗炎活性成分。**方法** 运用 80% 乙醇提取、大孔吸附树脂、正相硅胶、Sephadex-LH20 色谱柱等多种方法进行分离和纯化, 根据理化性质和波谱数据进行结构鉴定。采用脂多糖 (LPS) 诱导的小鼠巨噬细胞 RAW264.7 的 NO 生成模型对部分化合物的抗炎活性进行测试。**结果** 共分离得到 10 个化合物, 经结构鉴定分别为 α -香树脂醇(1)、齐墩果酸(2)、熊果酸(3)、羽扇豆醇(4)、menisdaurin(5)、lithospermoside(6)、槲皮素(7)、芦丁(8)、汉黄芩苷(9)、5,2'-二羟基-6,7,8,3'-四甲氧基黄酮(10)。测试了化合物 2~8 对 LPS 诱导的小鼠巨噬细胞 RAW264.7 的 NO 生成抑制活性。**结论** 化合物 5、6、9、10 为首次从该植物中分离得到。化合物 3 和 7 能较明显地抑制 LPS 诱导的小鼠巨噬细胞 RAW264.7 的 NO 生成。

[关键词] 枸骨; 化学成分; 结构鉴定; 抗炎

[中图分类号] R285.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2018)04-0358-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.04.016

Anti-inflammatory chemical constituents from the stem of *Ilex cornuta* Lindl. et Paxt

DOU Jiatai^{1,2}, LÜ Chao¹, FANG ting¹, ZHANG Qiaoyan¹ (1. School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai, 200433; 2. Department of Pharmacy, No. 209 Hospital of PLA, Mudanjiang 157011, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the anti-inflammatory chemical constituents from the stem of *Ilex cornuta* Lindl. et Paxt. **Methods** The 80% EtOH extract of the stem of *Ilex cornuta* was purified by macro-porous adsorption resin chromatography, positive and negative silica gel chromatography, and Sephadex LH-20 chromatography. The structures of the purified compounds were determined by spectroscopic analysis and comparison with the reported data. Inhibitory effect of LPS induced mouse macrophage RAW264.7 on NO production was used to test the anti-inflammatory activity of compounds 2-8. **Results** Ten compounds were isolated and their structures were determined as α -amyrin (1), oleanolic acid (2), ursolic acid (3), lupeol (4), menisdaurin (5), lithospermoside (6), quercetin (7), rutin (8), baicalin (9), 5,2'-dihydroxy-6,7,8,3'-tetra-methoxy flavone (10). **Conclusion** Compounds 5, 6, 9, and 10 were isolated from this plant for the first time. Compounds 3 and 7 inhibited the NO production on LPS induced mouse macrophage RAW264.7 cell.

[Key words] *Ilex cornuta* Lindl. et Paxt; chemical constituents; structure identification; anti-inflammatory activity

枸骨 *Ilex cornuta* Lindl. et Paxt, 又名猫儿刺、老虎刺等, 为冬青科冬青属植物, 常绿灌木或小乔木, 叶形奇特, 四季常青, 生于山坡、谷地、溪边杂木林或灌丛中。主要分布于浙江、江苏、安徽、江西、湖北、湖南、河南、广西等地。常栽培作园林绿化观赏植物^[1]。枸骨根、枝、叶和果均可入药, 枝叶能治肺结核潮热和咯血、风湿性关节炎、腰及关节痛; 果实常用于白带过多和慢性腹泻, 根有滋补强壮、活络、

清风热、祛风湿之功效, 常用治风湿痛和黄疸肝炎^[2]。枸骨的嫩叶经水泡后晒干, 泡茶有治头痛和解热功效, 即为苦丁茶。现代药理学研究表明枸骨有调血脂、抗菌、抗生育等功效。目前, 国内外学者已从枸骨中分离得到三萜及其苷类、黄酮及其苷类、多酚类、生物碱等多种类型的化合物^[3]。

本实验从枸骨茎的乙醇提取物中分得 10 个化合物, 其中 4 个三萜、4 个黄酮及 2 个含双键和氨基共轭系统的单环化合物, 分别鉴定为 α -香树脂醇(1)、齐墩果酸(2)、熊果酸(3)、羽扇豆醇(4)、menisdaurin(5)、lithospermoside(6)、槲皮素(7)、芦丁(8)、汉黄芩苷(9)、5,2'-二羟基-6,7,8,3'-甲氧基黄酮(10)。化合物 5、6、9、10 为首次从该植物中分离

[作者简介] 豆甲泰, 硕士研究生, 主管药师, Email: doujiatai@126.com

[通讯作者] 张巧艳, 硕士生导师, 研究方向: 生药学, Email: zqy1965@163.com

得到。同时,本实验采用脂多糖(LPS)诱导的小鼠巨噬细胞 RAW264.7 的 NO 生成细胞模型,考察了化合物 2~8 的抗炎作用,结果表明化合物 3、7 具有较显著的抑制活性。

1 仪器和材料

旋转蒸发仪(东京理化器械独资工厂);UNITY INOVA 500 核磁共振仪(美国瓦里安公司,TMS 内标);TOF-MS(英国 Micromass 公司)。Sephadex LH-20 凝胶(美国 GE 公司);各种硅胶均购自青岛海洋化工厂;薄层色谱硅胶板(HSGF254,烟台市芝罘黄务硅胶开发试验厂)。化学试剂(分析纯,国药集团化学试剂有限公司);氘代试剂(德国 Merck 公司)。枸骨茎药材于 2015 年 5 月采自江苏省徐州市,经第二军医大学药学院生药学教研室张汉明教授鉴定为冬青科冬青属植物枸骨 *Ilex cornuta* Lindl. et Paxt 的茎。

RAW264.7 细胞株(中国科学院上海细胞生物研究所);多功能酶标仪(美国 Biotek);DMEM+10% FBS+1% 双抗(青霉素和链霉素);Griess 试剂(含 1% 对氨基苯磺酰胺和 0.1% N-1-萘乙二胺盐酸盐的 2.5% 磷酸溶液);LPS (Sigma, Cat. L-2880);氨基胍(南京化学试剂股份有限公司);PBS(美国 Thermo Fisher)。受试样品化合物 2~8,用 DMSO (Merck 公司)溶解后,加入 PBS 配成 10 mmol/L 溶液或均匀的混悬液。

2 实验方法

2.1 提取与分离

干燥的枸骨茎 10 kg,经 10 倍量 80% 乙醇冷浸过夜后,加热回流提取 2 次,每次 1.5 h。合并 2 次提取液,减压浓缩,回收乙醇至近无醇味 1.5 L。将浓缩液用水分散,进行大孔吸附树脂(D101)柱色谱分离,分别以水、50% 乙醇、95% 乙醇进行洗脱,收集各洗脱部位并减压浓缩。95% 乙醇洗脱部位进行硅胶柱色谱分离,以石油醚-乙酸乙酯系统(100:0、50:1、20:1、10:1、5:1、0:100)进行梯度洗脱。合并 50:1、20:1、10:1、5:1 洗脱部位,减压浓缩后分别以氯仿-甲醇(1:1)溶解,并进行 Sephadex LH-20 柱色谱分离,以不同浓度甲醇进行洗脱,分段收集,根据薄层色谱进行合并,并经反复的正、反相硅胶柱色谱纯化得到化合物 1~6。50% 乙醇洗脱部进行硅胶(100~200 目)柱色谱分离,以二氯甲烷-甲醇(50:1、25:1、10:1、5:1)系统进行梯度洗脱,根据薄层色谱进行合并,经反复的正、反相硅

胶柱色谱及 Sephadex LH-20 柱色谱进行纯化,得到化合物 7~10。

取指数生长期的的小鼠巨噬细胞 RAW 264.7 铺 96 孔板(2×10^6 个/ml, 100 μ l),在 37 $^{\circ}$ C、5% CO_2 的培养箱中常规培养于 DMEM 培养液中。用药物和载体对照液处理细胞 1 h 后,加入 LPS (终浓度 0.5 μ g/ml),18 h 后收集细胞培养液,离心,收集上清液。以 Griess 法通过测定细胞上清液中 NO 生成量;取 100 ml 细胞培养液,加入等量 Griess 试剂,于 540 nm 波长处测定吸光度,以亚硝酸钠 (NaNO_2) 标准溶液绘制标准曲线,计算 NO 的浓度^[4]。

2.2 统计方法

药物对 NO 的抑制率(%)=(LPS 刺激组 NO 含量-药物组 NO 含量/LPS 刺激组 NO 含量) \times 100%。各组实验结果以 SPSS 软件 one-way ANOVA 方法进行统计分析。实验数据用($\bar{x} \pm s$)表示,采用 ANNOVA 进行方差齐性分析,并用 Dunnett's 检验。实验结果采用 Origin Pro. 7.5 软件包绘制图表。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 实验结果

3.1 结构鉴定

化合物 1:无色针晶;Libermann-Burehard 反应阳性, Molish 反应阴性;¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3) δ :0.79~0.81 (9H, m, H-24, 26, 30), 0.93 (3H, d, $J=4.0$ Hz, H-29), 0.96 (3H, s, H-25), 1.00 (3H, s, H-23), 1.02 (3H, s, H-27), 1.08 (3H, s, H-28), 3.21 (1H, dd, $J=10.0, 4.0$ Hz, H-3), 5.13 (1H, brs, H-12); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl_3) δ :15.7 (C-24), 15.7 (C-25), 17.0 (C-26), 17.5 (C-29), 18.5 (C-6), 21.4 (C-30), 23.3 (C-11), 23.5 (C-27), 26.7 (C-16), 27.3 (C-2), 28.2 (C-23), 28.2 (C-28), 28.8 (C-15), 31.3 (C-21), 33.1 (C-7), 33.8 (C-17), 37.0 (C-10), 38.8 (C-1), 38.9 (C-4), 39.7 (C-19), 39.8 (C-20), 40.2 (C-8), 41.6 (C-22), 42.2 (C-14), 47.9 (C-9), 55.2 (C-5), 59.2 (C-18), 79.1 (C-3), 124.5 (C-12), 139.7 (C-13)。以上数据与文献[5] α -香树脂醇数据基本一致。

化合物 2:白色无定型粉末;Libermann-Burehard 反应阳性, Molish 反应阴性;¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3) δ :0.98, 1.04, 1.10, 1.11, 1.11, 1.33, 1.38 (3H, s, H-23, 24, 25, 26, 27, 29, 30), 3.40 (1H, dd, $J=13.3, 4.0$ Hz, H-3), 5.59 (1H, brs, H-12); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl_3) δ :15.7

(C-25), 16.7 (C-24), 17.6 (C-26), 19.0 (C-6), 23.9 (C-11), 23.9 (C-16), 24.0 (C-30), 26.3 (C-27), 28.2 (C-15), 28.5 (C-2), 28.9 (C-23), 31.1 (C-20), 33.4 (C-22), 33.4 (C-29), 33.4 (C-7), 34.4 (C-21), 37.5 (C-10), 39.1 (C-1), 39.5 (C-4), 40.0 (C-8), 42.2 (C-18), 42.3 (C-14), 46.7 (C-19), 46.8 (C-17), 48.3 (C-9), 56.0 (C-5), 78.3 (C-3), 122.7 (C-12), 145.0 (C-13), 180.3 (C-28)。以上数据与文献[6]中齐墩果酸数据基本一致。

化合物 3: 白色无定型粉末; Libermann-Burehard 反应阳性, Molish 反应阴性; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.98 (3H, s, H-24), 1.04 (3H, d, $J=6.0$ Hz, H-29), 1.09 (3H, d, $J=6.5$ Hz, H-30), 1.11, 1.15, 1.32, 1.33 (3H, s, H-23, 25, 26, 27), 2.73 (1H, d, $J=11.0$ Hz, H-18), 3.55 (1H, dd, $J=9.8, 5.5$ Hz, H-3), 5.58 (1H, brs, H-12); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 15.8 (C-24), 16.7 (C-25), 17.7 (C-26), 17.7 (C-29), 18.9 (C-6), 21.5 (C-30), 23.8 (C-11), 24.0 (C-27), 25.1 (C-16), 28.3 (C-15), 28.8 (C-2), 28.9 (C-23), 31.2 (C-21), 33.7 (C-7), 37.4 (C-22), 37.4 (C-10), 39.2 (C-8), 39.5 (C-1), 39.5 (C-20), 39.6 (C-19), 40.1 (C-4), 42.6 (C-14), 46.7 (C-17), 48.2 (C-9), 53.6 (C-18), 56.0 (C-5), 78.3 (C-3), 125.5 (C-12), 139.3 (C-13), 180.0 (C-28)。以上数据与文献[7]中熊果酸数据基本一致。

化合物 4: 无色针晶; Libermann-Burehard 反应阳性, Molish 反应阴性; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.76 (3H, s, H-24), 0.79 (3H, s, H-28), 0.84 (3H, s, H-5), 0.95 (3H, s, H-27), 0.97 (3H, s, H-23), 1.04 (3H, s, H-26), 1.68 (3H, s, H-30), 3.18 (1H, dd, $J=10.0, 4.0$ Hz, H-3), 4.57 (1H, brs, H-29a), 4.69 (1H, brs, H-29b); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 14.6 (C-27), 15.4 (C-24), 16.1 (C-26), 16.2 (C-25), 18.1 (C-28), 18.4 (C-6), 19.4 (C-30), 21.0 (C-11), 25.3 (C-12), 27.5 (C-2), 27.6 (C-15), 28.1 (C-23), 30.0 (C-21), 34.4 (C-7), 35.7 (C-16), 37.3 (C-10), 38.2 (C-13), 28.8 (C-1), 38.9 (C-4), 40.1 (C-8), 41.0 (C-22), 42.9 (C-14), 43.1 (C-17), 48.1 (C-19), 48.5 (C-18), 50.6 (C-9), 55.5 (C-5), 79.1 (C-3), 109.3 (C-29), 151.0 (C-20)。以上数据与文献[8]中羽扇豆醇数据基本一致。

化合物 5: 白色粉末; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ : 2.01 (1H, ddd, $J=13.5, 6.02, 6.50$ Hz, H-

7b), 2.28 (1H, ddd, $J=13.5, 5.27, 3.51$ Hz, H-7a), 3.67 (1H, dd, $J=12.0, 7.0$ Hz, Glc-6), 3.89 (1H, dd, $J=12.0, 2.0$ Hz, Glc-6), 4.48 (1H, ddd, $J=6.02, 5.27, 3.55$ Hz, H-6), 4.93 (1H, d, $J=6.50, 3.51$ Hz, H-8), 4.55 (1H, d, $J=7.5$ Hz, Glc-1), 5.51 (1H, s, H-2), 6.21 (1H, dd, $J=10.0, 3.55$ Hz, H-5), 6.29 (1H, d, $J=10.0$ Hz, H-4); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD_3OD) δ : 36.1 (C-7), 63.2 (Glc-6), 65.4 (C-6), 71.4 (Glc-2), 72.5 (C-8), 74.5 (Glc-4), 78.0 (Glc-3), 78.2 (Glc-5), 96.9 (C-2), 101.5 (Glc-1), 118.0 (C-1), 127.7 (C-4), 140.6 (C-5), 157.1 (C-3)。以上数据与文献[9] menisdaurin 数据基本一致。

化合物 6: 白色粉末, HRESIMS: 352.102 ($\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_8\text{Na}^+$); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ : 6.19 (1H, br d, $J=10.1$, H-4), 5.95 (1H, dd, $J=10, 1, 3.3$ Hz, H-5), 5.42 (1H, br s, H-2), 4.70 (1H, overlap, H-8), 4.14 (1H, m, H-6), 3.78 (1H, m, H-7), 4.74 (1H, overlap, Glu-1), 3.35 (1H, overlap, Glu-2), 3.26 (1H, overlap, Glu-3), 3.28 (1H, m, Glu-4), 3.36 (1H, overlap, Glu-5), 3.75 (1H, d, $J=12.4$ Hz, Glu-6a), 3.58 (1H, dd, $J=12.4, 4.8$ Hz, Glu-6b); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD_3OD) δ : 117.2 (C-1), 96.7 (C-2), 155.0 (C-3), 126.4 (C-4), 135.8 (C-5), 69.6 (C-6), 73.6 (C-7), 75.3 (C-8), 102.2 (Glu-1), 72.3 (Glu-2), 75.7 (Glu-3), 69.3 (Glu-4), 75.5 (Glu-5), 60.4 (Glu-6)。以上数据与文献[10] lithospermoside 数据基本一致。

化合物 7: 黄色针晶(甲醇)。盐酸-镁粉反应呈阳性, FeCl_3 反应呈阳性。ESI-MS (m/z): 325.12 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 6.19 (1H, d, $J=2.0$ Hz, C-6), 6.41 (1H, d, $J=2.0$ Hz, C-8), 6.89 (1H, d, $J=8.5$ Hz, C-5'), 7.54 (1H, dd, $J=2.0, 8.5$ Hz, H-6'), 7.68 (1H, d, $J=2.0$ Hz, C-2'), 9.32 (1H, s, 4'-OH), 9.37 (1H, s, 3-OH), 9.59 (1H, s, 3'-OH), 10.76 (1H, s, 7-OH), 12.48 (1H, s, 5-OH)。以上数据与文献[11] 中槲皮素数据基本一致。

化合物 8: 淡黄色粉末, 盐酸-镁粉反应呈阳性, Molish 反应呈阳性。ESI-MS (m/z): 610.25 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.05 (3H, d, $J=6.5$ Hz, Rha-6-Me), 4.52 (1H, d, $J=1.3$ Hz, Rha-H-1), 5.16 (1H, d, $J=7.5$ Hz, Glc-H-1), 6.20 (1H, d, $J=2.0$ Hz, C-6), 6.40

(1H, d, $J=2.0$ Hz, C-8), 6.88 (1H, d, $J=8.5$ Hz, C-5'), 7.60 (1H, dd, $J=2.0, 8.5$ Hz, H-6'), 7.66 (1H, d, $J=2.0$ Hz, C-2'), 9.38 (1H, s, 4'-OH), 9.79 (1H, s, 3'-OH), 10.86 (1H, s, 7-OH), 12.56 (1H, s, 5-OH); 13 C-NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ : 17.8 (Rha-6), 66.7, 68.0, 70.1, 70.5, 70.6, 72.1, 74.4, 76.0, 76.5, 93.4 (C-8), 98.8 (C-6), 100.7 (Rha-1), 101.5 (Glc-1), 104.4 (C-10), 116.0 (C-2'), 116.5 (C-5'), 121.1 (C-1'), 121.9 (C-6'), 133.6 (C-3), 145.9 (C-1'), 148.7 (C-4'), 156.6 (C-9), 156.8 (C-2), 161.5 (C-5), 163.9 (C-7), 177.4 (C-4)。以上数据与文献[12]中芦丁数据基本一致。

化合物 9: 黄色粉末; ESI-MS (m/z): 307.06 ($[M+Na]^+$); 1 H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 4.05 (3H, s, 8-OCH₃), 6.45 (1H, s, H-6), 6.69 (1H, s, H-3), 7.57 (3H, m, H-3', 4', 5'), 7.92 (2H, m, H-2', 6'), 12.58 (1H, s, 5-OH); 13 C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 62.0 (8-OCH₃), 98.8 (C-6), 105.3 (C-10), 105.9 (C-3), 118.9 (C-1'), 126.2 (C-2', 6'), 126.8 (C-8), 129.2 (C-3', 5'), 131.2 (C-1'), 132.0 (C-4'), 148.8 (C-9), 155.3 (C-5), 157.8 (C-7), 164.1 (C-2), 182.4 (C-4)。以上数据与文献[13]中汉黄芩苷的数据基本一致。

化合物 10: 黄色粉末; ESI-MS (m/z): 372.13; 1 H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 3.86 (3H, s, 3'-OCH₃), 3.92 (3H, s, 6-OCH₃), 3.95 (3H, s, 8-OCH₃), 4.10 (3H, s, 7-OCH₃), 6.57 (1H, d, $J=8.0$ Hz, H-3'), 6.67 (1H, d, $J=8.0$ Hz, H-5'), 6.74 (1H, s, H-3); 7.33 (1H, d, $J=8.0$ Hz, H-4'); 13 C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 56.0 (3'-OCH₃), 61.1 (6-OCH₃), 61.7 (8-OCH₃), 62.2 (7-OCH₃), 103.4 (C-4'), 108.0 (C-10), 112.1 (C-3), 118.9 (C-1'), 129.2 (C-5'), 132.0 (C-6'), 133.0 (C-8), 136.7 (C-6), 145.6 (C-9), 149.4 (C-5), 152.8 (C-7), 156.4 (C-2'), 158.8 (C-3'), 161.1 (C-2), 182.9 (C-4)。以上数据与文献[14]中 5,2'-二羟基-6,7,8,3'-甲氧基黄酮数据基本一致。

3.2 化合物对 LPS 诱导的巨噬细胞 RAW264.7 的 NO 代谢抑制作用

7 个受试化合物中, 化合物 3 和 7 在 50 μ mol/L 剂量时, 可较显著地抑制 LPS 诱导的巨噬细胞 RAW264.7 的 NO 生成。结果见表 1。

4 结语

本文报道了枸骨 *Ilex cornuta* Lindl. et Paxt 的

表 1 单体化合物对 LPS 诱导的巨噬细胞 RAW264.7 的 NO 代谢的抑制作用

药物	剂量($C_B/\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	抑制率(%)
氨基胍	50	21
	100	57
	50	52
	25	23
熊果酸	12.5	3
	100	63
	50	62
	25	44
槲皮素	12.5	26

化学成分研究工作, 共分离得到 10 个化合物, 其中, 化合物 5、6、9、10 为首次从该植物中分离得到, 进一步丰富了枸骨次级代谢产物的多样性。

文献报道, 枸骨枝叶能有效治疗肺结核潮热和咯血、风湿性关节炎、腰及关节痛; 其根有滋补强壮、活络、清风热、祛风湿之功效, 常用于风湿痛和黄疸性肝炎^[2]。本研究对分离得到的部分化合物进行了抗炎活性筛选, 发现化合物 3、7 可较显著地抑制 LPS 诱导的小鼠巨噬细胞 RAW264.7 的 NO 生成。本研究结果为进一步开发研究枸骨的抗炎作用打下了基础。

【参考文献】

- [1] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志, 第 45(2) 卷 [M]. 北京: 科学出版社, 1999, 85.
- [2] 苏继海, 马正民. 药用植物枸骨人工栽培技术[J]. 中国林副特产, 2013, (3): 78-79.
- [3] 左文健, 梅文莉, 曾艳波, 等. 枸骨的化学成分和药理活性研究进展[J]. 安徽农业科学, 2011, 39(27): 16560-16562.
- [4] SHERMAN MP, AEBERHARD EE, WONG VZ, et al. Pyrrolidine dithiocarbamate inhibits induction of nitric oxide synthase activity in rat alveolar macrophages [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1993, 191(3): 1301-1308.
- [5] 席贞, 唐敏, 王文静, 等. 日香桂花的化学成分研究(II) [J]. 华西药学杂志, 2011, 26(3): 216-220.
- [6] 罗华锋, 林朝展, 赵钟祥, 等. 铁冬青茎皮五环三萜类化学成分的研究(I) [J]. 中草药, 2011, 42(10): 1945-1947.
- [7] 宋文雍, 马云保, 陈纪军, 等. 八角茴香根的化学成分研究[J]. 中草药, 2009, 40(8): 1216-1219.
- [8] 李媛, 宋宝安, 杨松, 等. 中草药玄参化学成分的研究[J]. 天然产物研究与开发, 2012, 24(1): 47-51.
- [9] SEIGLER DS. Cyanogenic glycosides and menisdaurin from *Guazuma ulmifolia*, *Ostrya virginiana*, *Tiquilia plicata*, and *Tiquilia canescens* [J]. Phytochemistry, 2005, 66(13): 1567-1580.

(下转第 368 页)

- Effects of rifampin and ketoconazole on pharmacokinetics of morinidazole in healthy Chinese subjects [J]. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Oct; 58(10): 5987-5993.
- [3] WEN XI, WANG JS, NEUVONEN PJ, *et al*. Isoniazid is a mechanism-based inhibitor of cytochrome P450 1A2, 2A6, 2C19 and 3A4 isoforms in human liver microsomes [J]. *Eur J Clin Pharmacol*. 2002; 57(11):799-804.
- [4] LIU ZW, HU ZH, CAI YY. The combined effect of isoniazid and rifampicin on the activities of CYP4501A2 and CYP4503A4 in primary hepatocytes from healthy human adults [J]. *Zhonghua Jiehe Huxi Zazhi*. 2005; 28(11):785-788.
- [5] 程凯, 贾萍, 徐挺, 等. 72例环孢素A所致不良反应文献分析 [J]. *中国药业*, 2010, 19(1): 36-37.
- [6] DA SILVA JB, DE MELO LIMA MH, SECOLI SR. Influence of cyclosporine on the occurrence of nephrotoxicity after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review [J]. *Rev Bras Hematol Hemoter*, 2014, 36(5): 363-368.
- [7] 曲彩红, 苏向阳. 伏立康唑致环孢素血药浓度升高相关癫痫样发作 [J]. *药物不良反应杂志*, 2010, 12(5): 354-356.
- [8] 毕晓莹. 环孢霉素的神经系统毒性 [J]. *国外医学神经病学神经外科学分册*, 2004, 31(6): 519-522.
- [9] YANAGIMACHI M, NARUTO T, TANOSHIMA R, *et al*. Influence of CYP3A5 and ABCB1 gene polymorphisms on calcineurin inhibitor-related neurotoxicity after hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Clin Transplant* 2010; 24: 855-861.
- [10] CRETTOLE S, VENETZ JM, AUBERT J, *et al*. CYP2A7, CYP3A5, CYP3A4, and ABCB1 genetic polymorphisms, cyclosporine concentration, and dose requirement in transplant recipients [J]. *Ther Drug Monit*, 2008, 30(6): 689-699.
- [11] 丁伶清, 田雪梅, 王彦娥, 等. 环孢素A药动学/药效学/不良反应的影响因素分析 [J]. *中国医院药学杂志*, 2016, 36(21):1935-1939.
- [12] WANG YI, WANG C, LI J, *et al*. Effect of genetic polymorphisms of CYP3A5 and MDR1 on cyclosporine concentration during the early stage after renal transplantation in Chinese patients co-treated with diltiazem [J]. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009 Mar; 65(3): 239-247.
- [13] GROUP AW. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO). KDIGO clinical practice guidelines for anemia in chronic kidney disease [J]. *Kidney International*, 2012; 279-335.
- [14] 马丽, 林冰, 王丽英, 等. 预防治疗系统性红斑狼疮患者医源性活动性结核病的临床观察 [J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(45):3579-3582.
- [15] WILLIAMSON B, DOOLEY KE, ZHANG Y, *et al*. Induction of influx and efflux transporters and cytochrome P450 3A4 in primary human hepatocytes by rifampin, rifabutin, and rifapentine [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(12): 6366-6369.
- [16] BOLHUIS MS, PANDAY PN, PRANGER AD, *et al*. Pharmacokinetic drug interactions of antimicrobial drugs: A systematic review on oxazolidinones, rifamycins, macrolides, fluoroquinolones, and beta-lactams [J]. *Pharmaceutics*, 2011, 3(4): 865-913.
- [收稿日期] 2017-09-11 [修回日期] 2018-03-05
[本文编辑] 陈盛新

(上接第361页)

- [10] HAN QB, JIANG B, MEI SX, *et al*. Constituents from the roots of *Semiaquilegia adoxoides* [J]. *Fitoterapia*, 2001, 72(1):86-88.
- [11] 邱声祥, 张壮鑫, 周俊. 雀瓢的黄酮醇成分 [J]. *云南植物研究*, 1990, 12(2):227-228.
- [12] 白杰, 马秀琴, 陈卓尔, 等. 恰麻古化学成分的研究 [J]. *华西药学杂志*, 2016, 31(3):221-223.
- [13] 周锡钦, 梁鸿, 路新华, 等. 中药黄芩主要黄酮类成分及其生物活性研究 [J]. *北京大学学报(医学版)*, 2009, 41(5): 578-584.
- [14] NISHIKAWA K, FURUKAWA H, FUJIOKA T, *et al*. Flavone production in transformed root cultures of *Scutellaria baicalensis* Georgi [J]. *Phytochemistry*, 1999, 52:885-890.
- [收稿日期] 2017-12-18 [修回日期] 2018-03-13
[本文编辑] 李睿旻