

## 白首乌研究现状

彭蕴茹<sup>1,2</sup>, 丁永芳<sup>1</sup>, 李友宾<sup>1</sup>, 段金廛<sup>2</sup>

1. 江苏省中医药研究院, 江苏 南京 210028

2. 南京中医药大学 江苏省方剂高技术重点实验室, 江苏 南京 210046

**摘要:** 白首乌是传统补益类中药, 有补肝肾、强筋骨、益精血、乌须发及延年益寿之功效。近年来, 白首乌的抗肿瘤活性日益引起学者的关注, C<sub>21</sub>甾类成分被认为是其主要活性成分。现就白首乌近年来的研究进展进行综述, 为今后合理开发利用其药用资源提供依据。

**关键词:** 白首乌; 抗肿瘤; C<sub>21</sub>甾苷; 补益药; 免疫调节

**中图分类号:** R282.71 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2013)03-0370-09

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.03.026

## Current situation of research on *Cynanchi Bungei Radix*

PENG Yun-ru<sup>1,2</sup>, DING Yong-fang<sup>1</sup>, LI You-bin<sup>1</sup>, DUAN Jin-ao<sup>2</sup>

1. Jiangsu Provincial Academy of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

2. Jiangsu Key Laboratory for High Technology Research of Traditional Chinese Medicine Formulae, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China

**Key words:** *Cynanchi Bungei Radix*; antitumor; C<sub>21</sub> steroidal glycosides; reinforcing drugs; immunoregulation

白首乌系萝藦科(Asclepiadaceae)鹅绒藤属植物耳叶牛皮消 *Cynanchum auriculatum* Royle ex Wight、隔山牛皮消 *C. wilfordii* (Maxim.) Hemsl.及泰山白首乌(戟叶牛皮消) *C. bungei* Decne. 等植物的块根。其味甘、苦, 性微温, 历史上用作补益性中药, 历代医家视为养生防老的珍品, 有养血益肝、固肾益精、强筋健骨、乌黑须发及延年益寿等功效。目前, 最常用的白首乌药材来源为耳叶牛皮消, 主产于江苏滨海, 为地道药材, 多为栽培。

近年来的研究<sup>[1]</sup>证明白首乌含有 C<sub>21</sub>甾苷及多糖类等有效成分, 并含有丰富的蛋白质、氨基酸及锌、锰、铁、钙、钾等人体必需的微量元素, 另含白首乌苯酮及磷脂类成分。目前关于白首乌的研究主要集中在抗肿瘤、抗衰老、增强免疫及保护肝脏等方面现将白首乌的研究近况进行概述。

### 1 抗肿瘤作用

白首乌的抗肿瘤作用是近年来的研究热点。国内外学者对白首乌的抗肿瘤活性进行了大量研究, 但因药材产地、化学成分及实验条件的差异, 导致

研究结果存在一定差异。

#### 1.1 不同药材来源

在药材的选用方面, 不同的研究小组对白首乌进行抗肿瘤实验研究中选择了不同来源的药材。

**1.1.1 泰山白首乌** 徐凌川等<sup>[2]</sup>以泰山白首乌药材原粉分别 ig 给予 S<sub>180</sub> 实体瘤及艾氏腹水瘤小鼠, 能明显降低 S<sub>180</sub> 实体瘤小鼠的瘤质量, 显著延长艾氏腹水瘤小鼠的生存期, 具有明显的抗肿瘤作用。实验还对提取得到的甾体总苷进行了体外抗肿瘤研究<sup>[3]</sup>, 发现其具有较强的肿瘤细胞毒活性。近年来, 费洪荣等<sup>[4]</sup>研究证实泰山白首乌醇提物能明显抑制 HepG2 肝癌细胞增殖并诱发凋亡。但对于此药材进行抗肿瘤方面的研究极少, 且仅进行了生药原粉、粗提物和总苷的药理活性研究, 并未深入进行单体化合物的活性成分探讨。

**1.1.2 耳叶牛皮消** 近年来, 国内学者对白首乌的抗肿瘤作用进行了广泛研究, 发现白首乌提取物具有良好的抗肿瘤作用, 而所研究的药材白首乌均来源于耳叶牛皮消。毕芳等<sup>[5]</sup>近年来对江苏滨海产白

收稿日期: 2012-06-26

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81102884)

作者简介: 彭蕴茹, 女, 副研究员, 硕士研究生导师, 主要从事中药作用机制与体内过程研究。E-mail: pengyunru@126.com

网络出版时间: 2013-01-21 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/12.1108.R.20120121.1621.007.html>

首乌的醇提物进行了小鼠移植性瘤的抗肿瘤实验研究,发现其对小鼠肝癌 H<sub>22</sub> 有显著抑制作用,高剂量给药组(200 mg/kg)的抑瘤率达到40%以上,而对小鼠免疫器官系数无明显影响。病理组织切片结果可以看出给药组肿瘤组织中凋亡细胞数显著增加,而免疫组化结果进一步证实白首乌提取物能明显降低肿瘤组织中 bcl-2 的表达,同时提高 Bax 蛋白的表达。顾立刚等<sup>[6-9]</sup>研究证实白首乌甙体酯苷为其抗肿瘤的主要活性成分之一,体内对于小鼠艾氏实体瘤、Lewis 肺癌及 S<sub>180</sub> 实体瘤均有明显抑瘤作用,体外对于小鼠腹水癌细胞 S<sub>180</sub>、H<sub>22</sub>、EAC 以及人癌细胞株 H-7402、CNE2、K562、KB、Ecal09 增殖均有显著的抑制作用,并能诱导 KB 细胞凋亡,使其细胞周期阻滞于 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期,其所用药材也来源于江苏滨海产的耳叶牛皮消。Shan 等<sup>[10]</sup>对白首乌进行了醇提部位及其不同溶剂萃取部分的体内外抗肿瘤活性比较,发现醇提部位及醇提部位的正丁醇萃取部分活性最强,其所用药材原植物均为耳叶牛皮消。王冬艳等<sup>[11-12]</sup>对江苏滨海产的白首乌进行了抗肿瘤方面的研究,研究证实白首乌所含的 C<sub>21</sub> 甙体总苷对小鼠肝癌实体型 Heps 有明显生长抑制作用,并能诱导肿瘤细胞凋亡,同时能提高荷瘤小鼠的特异性和非特异性免疫功能,促进抗肿瘤细胞因子的分泌。宋俊梅等<sup>[13]</sup>对从江苏滨海产的白首乌中提取得到的 C<sub>21</sub> 总甙进行了抑瘤实验,证实其对 S<sub>180</sub> 腹水瘤小鼠有明显的抑瘤作用,其所用药材即为耳叶牛皮消。张如松等<sup>[14-18]</sup>对白首乌进行了大量的化学和药理研究,尤其对其抗肿瘤活性成分进行了系列研究,所选用的原植物为耳叶牛皮消。本课题组前期也对滨海产的白首乌进行了系列研究,分别从化学成分、抗肿瘤活性及作用机制等方面进行了系列报道,所选原植物即为耳叶牛皮消<sup>[19-28]</sup>。总之,近年来研究白首乌抗肿瘤作用所选用原植物,除徐凌川等<sup>[2]</sup>选用了泰山白首乌之外,其余所研究对象均来源于耳叶牛皮消。这主要是因为目前江苏滨海产的白首乌已实现了大规模的人工栽培且栽培历史已达上百年,现在国内的白首乌药材主要来自江苏滨海。虽然白首乌有3个不同来源的原植物,但由于目前公认的多羟基孕甙烷酯苷为白首乌中的主要活性成分,而上述3种来源的白首乌中均含有该类成分,所具有的药理活性相似,因此,泰山白首乌和耳叶牛皮消来源的滨海白首乌均发现有抗肿瘤活性也就有其依据了。

## 1.2 抗肿瘤活性成分

在抗肿瘤活性成分方面,目前的研究结果基本上趋向于甙苷类成分。顾立刚等<sup>[6-7]</sup>研究证实白首乌甙体酯苷为其抗肿瘤的主要活性成分之一,他们从耳叶牛皮消的块根中提取并经柱色谱纯化得到白首乌甙体酯苷,经研究发现,白首乌甙体酯苷有良好而广泛的抗肿瘤作用,其体内对于小鼠艾氏实体瘤、Lewis 肺癌及 S<sub>180</sub> 实体瘤生长均有抑制作用,体外对 EAC、S<sub>180</sub>、H<sub>22</sub>、H-7402、CNE<sub>2</sub> 细胞增殖均有明显的抑制作用,其中以 H<sub>22</sub> 最为敏感。随后的研究又从甙体总苷中分离得到3个质量分数相对较高的单体成分(AK、AL、BN),并对其活性进行了进一步筛选<sup>[8]</sup>,发现其中白首乌苷 AK 的抑瘤活性最高,其体外能显著抑制肿瘤细胞的生长并能诱导 KB 细胞凋亡,使其细胞周期阻滞于 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期<sup>[9]</sup>。王冬艳及宋俊梅等<sup>[11-13]</sup>的研究均证实白首乌含 C<sub>21</sub> 甙体总苷对小鼠移植瘤有明显生长抑制作用,并能诱导肿瘤细胞凋亡,而宋俊梅等<sup>[13]</sup>通过比较各种不同的 C<sub>21</sub> 甙苷提取方法,优选最佳方法是用95%的乙醇回流4 h<sup>[29]</sup>。赵瑾等<sup>[30]</sup>也研究证实白首乌总苷有明显的抗肿瘤活性。张如松等<sup>[14-16]</sup>研究发现白首乌甙体总苷对 HeLa、PC3、Hce-8693、PAA 4 肿瘤细胞具有明显的增殖抑制作用,在此基础上分离得到2个新的 C<sub>21</sub> 甙类化合物白首乌新苷 A 和 B,并进一步证实这两个化合物在体外有明显的抗肿瘤细胞增殖作用。耳叶牛皮消苷 A 在体实验表明,其能抑制小鼠 S<sub>180</sub> 实体瘤生长,离体实验发现其能抑制人肿瘤细胞 MCF-7、HO-8910、Bel-7402 的增殖并能明显诱导 MCF-7 的凋亡<sup>[17-18]</sup>。近来,王一奇等<sup>[31-32]</sup>研究证实白首乌 C<sub>21</sub> 甙苷体内外实验显示出明显的抗肿瘤活性。

因此,当前研究认为 C<sub>21</sub> 甙类化合物是白首乌中公认的抗肿瘤活性成分。迄今,人们从白首乌中已分离得到了大量的 C<sub>21</sub> 甙类化合物。陈纪军等<sup>[33-34]</sup>从耳叶牛皮消 C<sub>21</sub> 甙苷粗提品的酸水解物中分离得到4个 C<sub>21</sub> 甙体酯基苷元,分别为加加明(gagamin)、告达亭(caudatin)、开德苷元(kidjolanin)和萝藦苷元(metaplexigenin),并得到了7个 C<sub>21</sub> 甙苷类化合物,分别为白首乌苷(cynauricoside) A、B、C 和隔山消苷(wilfoside) C3N、C2N、C1G、KIN,但未对这些化合物进行活性评价。张如松等<sup>[15-16]</sup>从白首乌中得到了4个新化合物白首乌新苷(cynauriculoside) A、B 和耳叶牛皮消苷(auriculoside) A、

B 均具有较强的抗肿瘤活性, 近来分离得到的 3 种 C<sub>21</sub> 甾体苷成分也均有抗肿瘤作用<sup>[35]</sup>。而本项目组前期也对白首乌的化学成分进行了系统研究<sup>[22-27]</sup>。研究发现, 白首乌中的 C<sub>21</sub> 甾体类骨架为典型的孕甾烯衍生物, C-3 位上有 β-OH, C-5, 6 位上多有双键, C-20 位多有羰基。另外, C-8, 12, 14, 17, 20 等常含有 β-OH, 其中 C-12, 20 位 β-OH 还往往与醋酸、烟酸、苯甲酸、肉桂酸、异戊酸、顺芷酸等有机酸结合成酯存在; C-17 位侧链多为 α-构型, 但也有 β-构型; C-3 位 β-OH 易与糖成苷, 其苷元主要有告达亭、开德苷元、萝藦苷元和加加明, 糖基大多为 2, 6-去氧糖基, 如洋地黄毒糖 (digitoxose)、2-去氧洋地黄糖 (迪吉糖, dignose)、夹竹桃糖 (oleandrose)、磁麻糖 (cymarose), 很多在末端连有葡萄糖 (glucose)。糖之间均以 1→4 键相连, 糖基 1~7 个不等。通过进一步化学提取分离, 得到了多个甾体类单体化合物, 如隔山消苷 (wilfoside), 告达亭, 白首乌新苷 A、C, 萝藦苷元, 告达亭-3-O-β-D-磁麻糖苷 (caudatin-3-O-β-D-cymaropyranoside); 并对这些化合物在体外对不同肿瘤细胞的生长抑制作用进行了筛选, 从中发现了活性最强的化合物是告达亭-3-O-β-D-磁麻糖苷, 并首次对这个化合物的体内抗肿瘤活性进行了验证。因此, 通过大量的研究证实 C<sub>21</sub> 甾体类化合物是白首乌中主要的抗肿瘤活性成分。

### 1.3 抗肿瘤作用机制研究

目前, 关于白首乌的抗肿瘤作用机制主要有以下几方面。

**1.3.1 对癌细胞的直接杀伤作用** 曾郁敏等<sup>[9]</sup>研究发现, 白首乌总苷抗肿瘤作用机制首先是对癌细胞的直接杀伤作用。实验发现, 白首乌苷 AK 50 μg/mL 作用于人口腔上皮癌细胞株 KB 仅 4 h 就出现了胞膜破裂、胞浆外溢的现象, 且流式细胞仪检测发现 KB 细胞周期被阻断于 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期, 说明一定剂量的白首乌苷 AK 作用于癌细胞时即可抑制肿瘤细胞的生长, 而其直接杀伤肿瘤细胞的机制之一可能与其对细胞周期的阻滞有关; 在电镜下可见有癌细胞膜破裂现象, 在细胞形态学上支持了白首乌甾体的直接杀伤作用。

**1.3.2 诱导肿瘤细胞凋亡** Wang 等<sup>[36]</sup>发现白首乌总苷可剂量依赖性地抑制人乳腺癌、前列腺癌的增殖, 经过白首乌总苷处理的细胞可见核皱缩、染色质凝集。基因测试分析表明, 其对雄激素敏感的细

胞株有抗雄性激素的活性; 形态学检查发现, 经白首乌总苷处理后的癌细胞表现出细胞核收缩、染色质浓缩, 并有细小细胞核碎片等变化, DNA 梯状条带特征提示其抗肿瘤作用涉及到细胞凋亡。王冬艳等<sup>[11]</sup>在肝癌实体型 HepGs 小鼠移植性肿瘤模型实验中, 显示白首乌 C<sub>21</sub> 甾体苷在 10、20 和 40 mg/kg 剂量对肿瘤细胞均有显著的抑制作用, 抑瘤率分别为 34.79%、47.08%和 50.23%, AO/EB 双荧光染色可见肿瘤细胞在电镜下有凋亡小体出现, 证实了 C<sub>21</sub> 甾体苷有诱导细胞凋亡的作用, 下调 bcl-2 基因表达可能是其诱导肿瘤凋亡的机制之一。其他的研究报道也证实了白首乌甾体苷能诱导肿瘤细胞凋亡<sup>[9,17]</sup>。毕芳等<sup>[5]</sup>对白首乌的醇提物进行了小鼠体内移植瘤的抗肿瘤实验研究, 发现白首乌醇提物 ig 给药对小鼠肝癌 H<sub>22</sub> 有显著抑制作用, 其高剂量给药组的抑瘤率达到 40%以上, 而对小鼠免疫器官系数无明显影响, 病理组织切片结果可以看出给药组肿瘤组织中凋亡细胞数显著增加, 而免疫组化结果进一步证实白首乌提取物能明显降低肿瘤组织中 bcl-2 的表达, 同时提高 Bax 蛋白的表达。Liu 等<sup>[37]</sup>近期研究发现白首乌 C<sub>21</sub> 甾体成分隔山消苷 C3N 能诱导肺癌 A549 细胞凋亡, 其机制与激活 Caspase-2、9 酶活力, 下调 bcl-2 表达有密切关系。本课题组曾对白首乌中分离得到的 C<sub>21</sub> 甾体化合物告达亭-3-O-β-D-磁麻糖苷的抗肿瘤作用机制进行了研究, 发现其体外抗癌活性与抑制细胞增殖、阻滞细胞周期于 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期、诱导肿瘤细胞凋亡有关, 其诱导细胞凋亡与激活 Caspase 酶活力、下调 bcl-2 表达及上调 bax、p53 表达并促使细胞色素 C 的释放有密切关系, 其诱导的细胞凋亡过程主要是通过线粒体通路实现的<sup>[19]</sup>。

**1.3.3 增强免疫功能** 王冬艳等<sup>[12]</sup>探讨白首乌 C<sub>21</sub> 甾体苷对 Heps 荷瘤小鼠的免疫保护机制, 发现 C<sub>21</sub> 甾体苷 3 个剂量 (40、20 和 10 mg/kg) 组均可降低荷瘤小鼠异常增高的脾指数, 升高胸腺指数; 增强巨噬细胞吞噬能力, 明显增强 T、B 淋巴细胞增殖反应; 使脾细胞分泌白细胞介素-2 (IL-2) 及腹腔巨噬细胞分泌 TNF-α 量显著升高。可见 C<sub>21</sub> 甾体苷可提高荷瘤小鼠特异性和非特异性细胞免疫功能, 促进抗肿瘤细胞因子的分泌, 表明其抗癌功效与提高荷瘤动物免疫功能有密切联系。曾郁敏等<sup>[38]</sup>研究证明白首乌总苷与常用化疗药环磷酰胺合用可改善化疗小鼠细胞免疫和体液免疫功能, 对常用化疗药有一定减毒作用。

以现有研究结果来看,多数学者认为白首乌的抗肿瘤作用与诱导肿瘤细胞凋亡有关。

#### 1.4 抗肿瘤作用研究存在的问题与不足

**1.4.1 活性跟踪的化学成分研究不足** 虽然近年来国内外学者对白首乌的抗肿瘤活性成分及作用机制进行了研究,但早期多集中在 C<sub>21</sub> 甾体总苷活性部位的抗肿瘤作用研究,较少深入到单体化合物的抗癌活性及机制研究。近期有学者对白首乌中的 C<sub>21</sub> 甾体成分进行了研究,分离得到不少新的 C<sub>21</sub> 甾体化合物,但未对其活性进行评价<sup>[39-42]</sup>。即使近几年来对其中的几个化合物进行了一些活性筛选并得到了有效的化合物,但目前对于这方面的研究还不够深入,尤其是得到的单体化合物的数量较少,且未对这些化合物进行系统的活性评价。因此,有必要对白首乌的抗肿瘤活性部位进行系统筛选,并以活性评价为指导,从筛选得到的活性部位中分离得到更多的化合物,对其抗肿瘤作用进行全面评价,并对其中的构效关系进行深入探讨,从而发现更有效的抗癌药物。

**1.4.2 作用机制研究不够深入** 近年来,有一些关于白首乌抗癌机制方面的报道,但不够深入,作用机制不够明确。因此,有必要进一步研究白首乌的抗肿瘤作用机制。

**1.4.3 体内过程研究较少** 目前关于白首乌抗肿瘤方面的研究虽有不少报道,但主要局限于对其甾苷类成分的化学分离、抗癌活性及作用机制方面的研究,而对于此类活性成分的体内过程及代谢途径则还未开展系统的研究工作。国内学者<sup>[43-44]</sup>早期虽曾以同位素标记法对白首乌总苷在动物体内的组织分布和排泄进行过研究,但当时由于条件所限,仅对白首乌总苷类活性部位的体内分布和排泄进行了初步研究,并没有对其代表性活性成分的体内过程进行深入研究,因而目前对于白首乌的抗肿瘤活性成分的药动学过程及体内代谢途径等方面的研究仍属空白。

目前,由于国内外学者对白首乌抗肿瘤活性的密切关注和广泛研究,对于其活性成分的分离及药理机制方面的研究已有了较大进展,大量的 C<sub>21</sub> 甾苷类成分被分离鉴定出来,其中有不少成分证明有抗肿瘤活性,这些研究作为开展白首乌抗肿瘤活性成分的药动学研究提供了可能。因此,从白首乌 C<sub>21</sub> 甾苷类成分中选择有明显抗肿瘤活性的代表性成分,进行系统的体内过程研究非常必要,这对于

进一步阐明此类潜在抗癌药物的作用机制及指导临床合理用药有着极其重要的意义。

## 2 免疫调节作用

顾立刚等<sup>[45]</sup>发现白首乌苷在体外对 T 淋巴细胞活性具有双向免疫调节作用,在 50、25 μg/mL 浓度下可显著抑制 T 淋巴细胞的增殖和 IL-2 及 γ-干扰素 (IFN-γ) 的产生 ( $P < 0.01$ ),而在 1.5 μg/mL 浓度时可显著增加 T 淋巴细胞的增殖和 IL-2 及 IFN-γ 的产生 ( $P < 0.01$ ),说明白首乌苷在高浓度时对 T 淋巴细胞活性有抑制作用,而在低浓度时对 T 淋巴细胞活性有增强作用。宋俊梅等<sup>[46]</sup>研究发现白首乌总苷低剂量 (50 mg/kg) 组能激活小鼠腹腔巨噬细胞,显著提高其吞噬功能,从而提高小鼠的非特异性免疫功能;能显著提高巨噬细胞中提呈抗原的能力,从而提高机体的特异性免疫作用,但对小鼠免疫器官的脏器指数没有影响,而且高剂量 (100 mg/kg) 组的作用没有低剂量组明显。高丽君等<sup>[47]</sup>证实白首乌多糖能极显著地促进 PHA 诱导的家兔 T 淋巴细胞在体外的增殖能力 ( $P < 0.01$ ),提高小鼠的胸腺和脾脏指数、巨噬细胞的吞噬功能,增强小鼠迟发型超敏反应,加速碳粒的清除,提示白首乌多糖能提高小鼠的非特异性和特异性细胞免疫功能。对于白首乌的免疫调节功能有不同的结论,一是认为白首乌总苷在发挥作用,二是认为与其多糖组分有关。笔者认为这种结论上的差异可能与研究者所采用的不同提取工艺、所得提取物纯度不同等有关,还需要更系统全面地进行不同提取物之间的免疫活性筛选,从而更科学地评价白首乌免疫调节的药效物质基础。

## 3 抗衰老和抗氧化作用

现代药理学研究表明, C<sub>21</sub> 甾苷因其结构上具有不饱和双键,具有体外清除自由基、抗氧化的作用。张士侠等<sup>[48-49]</sup>从抗氧化、耐缺氧、抗疲劳等方面研究了 C<sub>21</sub> 甾苷的抗衰老作用。研究显示, C<sub>21</sub> 甾苷能够提高健康小鼠常压耐缺氧和负重游泳时间,全面提高 D-半乳糖衰老模型小鼠血清、心、肝、脑组织中超氧化物歧化酶 (SOD) 的活性,降低脂质过氧化代谢产物丙二醛 (MDA) 的量,提高心肌组织端粒酶活性,与维生素 E (VE) 对照组相比总体差异不大,有些项目指标甚至优于 VE 组。可见 C<sub>21</sub> 甾苷是通过体内直接清除氧自由基和激活机体抗氧化防御系统等作用提高机体的抗氧化作用,起到延缓衰老、抗疲劳和滋补强健的作用。

有学者以吸入臭氧形成的快速衰老模型观察白首乌的抗衰老作用,发现白首乌生药粉末可提高衰老动物免疫功能、清除自由基、抑制过氧化脂质的形成,使衰老小鼠恢复到近正常状态<sup>[50]</sup>。宋俊梅等<sup>[51]</sup>采用化学发光法测定了去皮白首乌及白首乌栓皮对超氧阴离子自由基( $O_2^{\cdot-}$ )的清除作用,结果表明,两者均能直接清除 $O_2^{\cdot-}$ ,其 $IC_{50}$ 分别为69.69  $\mu\text{g/mL}$ 和2.298  $\mu\text{g/mL}$ ,后者对 $O_2^{\cdot-}$ 的清除能力比前者高出30多倍。该课题组用化学发光法研究了白首乌中 $C_{21}$ 甾苷及各种甾苷元清除羟自由基的能力,并与具有相同骨架的标准品及羟自由基清除剂甘露醇进行了比较,结果表明, $C_{21}$ 甾苷及甾苷元具有较强的清除羟自由基的能力, $C_{21}$ 甾苷元的 $C_3\text{-OH}$ 成苷与否并不从根本上影响其活性, $C_{21}$ 甾苷元清除羟自由基的活性与母核上羟基取代的数目有关,而母核无清除作用<sup>[52]</sup>。进一步研究<sup>[53]</sup>表明,白首乌总苷可抑制由剧烈运动所引发的氧化损伤,通过自身对氧自由基的直接清除作用和激活机体的抗氧化防御系统两个方面来提高机体的抗氧化水平、减少自由基对机体的危害,从而起到延缓衰老和滋补保健的作用。

近年来,国内对白首乌的抗衰老作用研究屡见报道。庞亚京等<sup>[54]</sup>对泰山白首乌甾体总苷抗衰老作用进行了研究,发现甾体总苷能拮抗自由基损伤,提高 $D$ -半乳糖衰老模型小鼠胸腺指数、脾脏指数和血清SOD活性,减少MDA的量,具有明显的抗衰老作用。毕芳等<sup>[55]</sup>研究证实白首乌乙醇提取物能提高肝癌小鼠的抗氧化能力。陈美华等<sup>[56]</sup>研究发现泰山白首乌醇提物可显著减少脑缺血再灌注模型小鼠血清MDA的生成,提高SOD活力,并降低正常小鼠耗氧量,显著延长存活时间,表明其能显著提高小鼠的耐缺氧能力。

#### 4 保肝作用

实验研究发现白首乌 $C_{21}$ 甾体酯苷能明显抑制 $CCl_4$ 所致肝损伤小鼠血清中丙氨酸转氨酶(ALT)和天冬氨酸转氨酶(AST)活性的升高,并呈剂量依赖关系,可见其对小鼠急性化学性肝损伤具有保护作用。进一步研究显示白首乌 $C_{21}$ 甾体酯苷能显著增强肝损伤小鼠肝组织中SOD活力,同时抑制MDA量的升高,说明其具有较强的抗脂质过氧化作用<sup>[57]</sup>。白首乌总苷对乙酰苯肼造成的溶血性贫血的肝脏有明显保护作用,可使受损动物肝脏的酶活性有不同程度恢复,有的可恢复到正常水平,肝细胞内RNA及蛋白合成增加,表明肝脏功能恢复;

通过增强肝细胞代谢功能,改善机体缺氧状态,减轻紫绀,增强机体活力;保护细胞或促进网织红细胞发育为成熟红细胞<sup>[58]</sup>;可显著抑制乙醇诱导的脂质过氧化反应,从而对受损肝脏起到良好的保护作用<sup>[59]</sup>。采用 $D$ -氨基半乳糖造成大鼠急性肝损伤模型,对白首乌提取物(氨基酸、多糖)的肝细胞保护作用进行研究,结果表明其不但能提高肝损伤大鼠的存活率和降低血清胆红素和转氨酶的作用,而且能显著提高肝细胞酶的生物活性<sup>[60]</sup>。有学者通过对白首乌二酮A(cynandione A)保肝作用生化机制的研究发现,白首乌二酮A能显著降低(约50%)鼠的 $CCl_4$ 致肝损伤细胞一级培养模型谷丙转氨酶山梨醇脱氢酶的释放以及谷胱甘肽、SOD、过氧化氢酶、谷胱甘肽还原酶的活性,还通过减少代谢产物MDA的量来降低脂质过氧化作用<sup>[61]</sup>。吴立云等<sup>[62]</sup>观察到从白首乌茎叶中提取得到的总黄酮对 $CCl_4$ 所致肝损伤也有一定的保护作用,可降低血清中ALT、AST活性,降低肝脏指数,显著抑制肝组织中MDA和NO量的升高及SOD活性的下降。近年来,杨小红和张为等<sup>[63-64]</sup>研究发现白首乌多糖提取物分别对酒精和 $CCl_4$ 所致小鼠急性肝损伤有防治作用。吕伟红等<sup>[65]</sup>研究发现白首乌总苷对 $CCl_4$ 所诱导的大鼠肝纤维化有防治作用,能明显降低肝纤维化大鼠的肝脾指数和血清ALT和AST活性,降低血清透明质酸和III型前胶原量,降低肝组织MDA水平和羟脯氨酸的量,提高肝组织中SOD活性。

#### 5 对心脏功能的影响

细胞电生理实验研究表明,10%、20%白首乌总苷台氏液可抑制心肌收缩力,同时可缩短APD。这可能与缩短APD导致细胞内 $Ca^{2+}$ 浓度降低有一定关系。但白首乌总苷抑制肌力的作用明显强于缩短APD的作用,因此,可能有更为复杂的机制有待进一步探讨。按抗心肌缺氧缺血药物的实验方法证实白首乌总苷有降低机体耗氧量,延长缺氧条件下动物生存时间的作用<sup>[66]</sup>。生化方法研究发现,白首乌总苷可明显降低心肌细胞的耗氧量,与药物浓度有明显的量效关系,采用体外诱导法引起心肌脂质过氧化反应的实验发现白首乌总苷可有效抑制MDA的生成,可能是通过清除 $O_2^{\cdot-}$ 的途径实现的,从而使心肌细胞免受或少受自由基的损伤,保护心肌的完整结构和正常的生理功能<sup>[59]</sup>。

#### 6 对神经细胞的影响

有文献报道白首乌二酮A是一种非常有效的保

护神经细胞抵抗过氧化物侵害的物质<sup>[67]</sup>,能减轻由神经递质兴奋剂、L-谷氨酸盐引起的神经毒性以及由海藻氨酸盐引起的神经毒性,主要通过促进 $H_2O_2$ 的分解而实现的。近年来,也有研究表明白首乌 $C_{21}$ 甾苷能显著增强脑缺血再灌注小鼠的抗 $O_2^-$ 能力,提高脑组织SOD活性,降低MDA的量,显示了良好的清除自由基功能和抗氧化能力,并能显著降低脑缺血再灌注小鼠脑组织中Glu的量,降低Glu的神经毒性而发挥保护作用<sup>[68]</sup>。但王一奇等<sup>[69]</sup>则研究发现白首乌 $C_{21}$ 甾苷抗肿瘤活性成分告达亭3-O- $\beta$ -D-夹竹桃吡喃糖基-(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D-磁麻吡喃糖基-(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D-磁麻吡喃糖苷对大鼠大脑皮层神经元有直接神经毒性,同为白首乌 $C_{21}$ 甾苷,却得出完全迥异的结果。笔者认为造成这种结论上差异的主要原因是前者为体内实验,所用药物为白首乌 $C_{21}$ 甾苷提取部位,而后者为体外实验,所研究对象为单体化合物,因此,有必要将体内外实验相结合,从部位到成分系统地研究白首乌中不同物质对神经细胞的影响,这样才能得出更科学合理的结论。通过体内外实验最新研究证实白首乌二酮A有明显的神经保护作用,并对其作用机制进行了深入研究<sup>[70]</sup>。

## 7 促进毛发生长作用

皮片显微投影法研究发现,白首乌总磷脂可促进家兔耳毛的生长,增加毛孔和毛纤维的平均直径,使分布曲线右移,毛孔群间距离缩小,为探讨白首乌补肝肾、益精血、乌须发等功效提供了有益的参考<sup>[71]</sup>。以白首乌为主制成复方白首乌生发酊用于临床,经126例临床观察,治愈率达96%,特别是对于眉发成片脱落者疗效显著<sup>[72]</sup>。

## 8 调血脂作用

牛建昭等<sup>[73]</sup>早期研究发现白首乌有明显地降低血清胆固醇的作用。进一步研究表明,白首乌调血脂的有效成分可能是其总苷,其调血脂作用与剂量呈正相关。白首乌总苷尚有抗高脂促动脉平滑肌细胞增生的作用。这可能对预防动脉粥样硬化斑块的形成有一定的意义。杨小红等<sup>[74]</sup>报道白首乌多糖有调血脂作用。这方面的研究相对较少,还有待深入研究。

## 9 对胃损伤的保护作用

研究发现白首乌对大鼠实验性胃损伤有明显的保护作用<sup>[75]</sup>。对3种不同原植物来源的白首乌的醇提部位及其不同萃取部分进行了大鼠胃损伤的保护作用研究,发现来自长白山的隔山牛皮消的醇提部位及其三氯甲烷萃取部分能明显减轻乙醇和消炎痛

所引起的大鼠胃黏膜损伤,并能显著减少组胺所致胃损伤大鼠的胃酸分泌,滨海产的耳叶牛皮消的醇提部位及其三氯甲烷萃取部分也具有此作用。这表明白首乌对胃黏膜损伤有保护作用。

## 10 其他作用

有研究报道白首乌总苷有明显的抗抑郁作用<sup>[76]</sup>,并且从中分离得到了有抗抑郁活性的甾苷类化合物<sup>[77]</sup>。此外,白首乌磷脂和多糖还具有治疗失眠的作用<sup>[78]</sup>。

## 11 体内代谢

曾有学者对白首乌总苷在动物体内的分布排泄进行了研究<sup>[43-44]</sup>。采用放射自显影方法,观察了 $^3H$ -白首乌总苷在小鼠体内的分布,发现 $^3H$ -白首乌总苷进入机体后迅速集中于肝脏,示踪5min时量最多,主要分布于肝细胞质和部分肝细胞核内。而同时进行的定量测定结果说明 $^3H$ -白首乌总苷进入机体后可迅速被肝细胞吸收,并以相对缓慢的速度经胆汁排出肝脏。结果表明肝脏是其敏感的靶器官之一。在定量测定组织分布及排泄实验中,选用氘标记白首乌总苷为示踪剂,经尾静脉注入小鼠体内,在0~24h内动态测定小鼠的15种器官组织中的示踪剂量。研究发现, $^3H$ -白首乌总苷在小鼠的肝、脾、肾上腺、肺和胆汁中量较高,尤其是肝脏中最高,其对淋巴器官较敏感,并可透过血脑和血睾屏障;其绝大部分经肾脏从尿液中排出体外。

## 12 毒理学研究

实验证明白首乌水煎剂及白首乌淀粉口服无急性毒性反应,甾体酯苷及其苷元为白首乌主要有毒成分,但其口服 $LD_{50}$ 属微毒范围,且白首乌甾体酯苷无致突变作用,因此可以认为,白首乌饮片按一般剂量口服是比较安全的<sup>[79]</sup>。从急性毒性实验、Ames实验、小鼠骨髓微核实验、小鼠精子畸形实验和30d喂养实验对白首乌进行食品安全性评价,结果显示急性毒性及Ames实验、小鼠骨髓微核和精子畸形实验结果均呈阴性;30d喂养实验,含1/10白首乌片饲料组,实验动物出现了兴奋性增高、易激怒、明显消瘦、体质量呈下降趋势、食物利用率低,雌性动物血小板有减少倾向,雄性动物AST、ALT有升高倾向;含1/5白首乌片饲料组,实验动物陆续死亡,有轻度肝细胞颗粒样变性等。可见,白首乌片最大无毒作用剂量为4g/kg,推算人体60kg体质量,1天允许摄入白首乌片2.4g,白首乌不宜作为食品<sup>[80]</sup>。白首乌醇提物比白首乌总苷、全粉

的增强免疫和抗氧化能力强；醇提物和全粉末表现出急性毒性，总苷具有一定的急性毒性，其 LD<sub>50</sub> 为 5.49 g/kg<sup>[81]</sup>。

### 13 展望

江苏滨海作为白首乌的重要产地，由于对其药用开发不够，滨海市民间大多将耳叶牛皮消制成白首乌粉，并作为保健品在市场上销售，使其药用价值没有真正得到体现。而且国内外对白首乌的化学和药理研究还不够深入，仍然存在着很大的拓展空间。进一步的化学成分和药理研究将有助于阐明其药效物质基础，并有可能发现其新的有价值的活性。今后应加强对白首乌化学成分、药理活性及体内过程的系统研究，为其药材的开发利用提供科学依据。

### 参考文献

- [1] 徐凌川, 张 华, 许昌盛, 等. 白首乌化学成分与药理现代研究述评 [J]. 中医学刊, 2003, 21(11): 1893-1895.
- [2] 徐凌川, 梁传东, 唐 棣, 等. 泰山白首乌抗肿瘤作用的动物实验研究 [J]. 中医学刊, 2004, 22(2): 323.
- [3] 徐凌川, 张 华, 王建平, 等. 泰山白首乌甙体总苷体外抗肿瘤实验研究 [J]. 中华中西医临床杂志, 2003, 3(11): 7.
- [4] 费洪荣, 王李梅, 王凤泽. 泰山白首乌醇提物对 HepG2 肝癌细胞增殖与凋亡的调节作用 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(21): 2827-2830.
- [5] 毕 芳, 陶文沂, 陆震鸣. 白首乌提取物对小鼠肝癌细胞 H<sub>22</sub> 的抑制作用 [J]. 中成药, 2007, 29(11): 1586-1590.
- [6] 顾立刚, 龚树生, 陶君娣, 等. 白首乌甙体酯苷的抗肿瘤作用 [J]. 中国医药学工作报, 1987, 2(5): 25-26.
- [7] 顾立刚, 龚树生. 白首乌甙体酯甙抗肿瘤作用的实验研究 [J]. 北京中医学院学报, 1991, 14(3): 32-33.
- [8] 曾郁敏, 顾立刚, 王明琦. 白首乌甙体外抗肿瘤作用的实验研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2000, 7(4): 30-32.
- [9] 曾郁敏, 顾立刚, 王明琦, 等. 白首乌甙诱导肿瘤细胞凋亡的实验研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2000, 7(6): 25-27.
- [10] Shan L, Zhang W D, Zhang C, *et al.* Antitumor activity of crude extract and fractions from root tuber of *Cynanchum auriculatum* Royle ex Wight. [J]. *Phytother Res*, 2005, 19: 259-261.
- [11] 王冬艳, 张洪泉, 李 心. 白首乌 C<sub>21</sub> 甙体苷诱导肝癌细胞凋亡的作用及其机制 [J]. 药学报, 2007, 42(4): 366-370.
- [12] 王冬艳, 李 心, 张洪泉. 白首乌 C<sub>21</sub> 甙体苷对荷瘤小鼠的免疫保护作用 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2007, 12(2): 168-172.
- [13] 宋俊梅, 王增兰, 丁霄霖, 等. 白首乌 C<sub>21</sub> 总甙对 S<sub>180</sub> 腹水瘤抑制作用的研究 [J]. 山东轻工业学院学报, 2002, 16(2): 52-55.
- [14] 张如松, 叶益萍, 刘雪莉. 白首乌甙体总苷的体外抗肿瘤作用 [J]. 中草药, 2000, 31(8): 599-601.
- [15] 张如松, 叶益萍, 沈月毛, 等. 白首乌体外抑制肿瘤细胞的成分研究 [J]. 药学报, 2000, 35(6): 431-437.
- [16] Zhang R S, Ye Y P, Shen Y M, *et al.* Two new cytotoxic C-21 steroidal glycosides from the root of *Cynanchum auriculatum* [J]. *Tetrahedron*, 2000, 56: 3875-3879.
- [17] Zhang R S, Liu Y L, Wang Y Q, *et al.* Cytotoxic and apoptosis-inducing properties of auriculoside A in tumor cells [J]. *Chem Biodiv*, 2007, 4: 887-892.
- [18] 王一奇, 刘玉兰, 张如松. 白首乌新苷 A 抗肿瘤及诱导肿瘤细胞凋亡的研究 [J]. 中草药, 2009, 40(6): 920-924.
- [19] Peng Y R, Ding Y F, Wei Y J, *et al.* Caudatin-2, 6-dideoxy-3-O-methy-β-D-cymaropyranoside induced apoptosis through caspase 3-dependent pathway in human hepatoma cell line SMMC7721 [J]. *Phytother Res*, 2011, 25: 631-637.
- [20] Peng Y R, Wang D W, Ding Y F, *et al.* Oral pharmacokinetics of caudatin in rats [J]. *Chin J Nat Med*, 2010, 8(6): 1-3.
- [21] 姚 楠, 顾晓洁, 李友宾. 白首乌中 C<sub>21</sub> 甙体皂苷类成分的抗肿瘤活性研究 [J]. 中成药, 2010, 32(11): 1975-1978.
- [22] 姚 楠, 顾晓洁, 李友宾. 白首乌中 3 个 C<sub>21</sub> 甙体皂苷类成分对人肺癌 A549 细胞生长及周期的影响 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(11): 1418-1421.
- [23] Gu X J, Yao N, Qian S H, *et al.* Four new C<sub>21</sub> steroidal glycosides from the roots of *Cynanchum auriculatum* [J]. *Helv Chim Acta*, 2009, 92: 88-97.
- [24] Peng Y R, Li Y B, Liu X D, *et al.* Antitumor activity of C-21 steroidal glycosides from *Cynanchum auriculatum* Royle ex Wight [J]. *Phytomedicine*, 2008, 15: 1016-1020.
- [25] Peng Y R, Li Y B, Wang D W, *et al.* Determination of caudatin-2, 6-dideoxy-3-O-methy-β-D-cymaropyranoside in rat plasma using liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *Biomed Chromatogr*, 2008, 22: 575-580.
- [26] Peng Y R, Li Y B, Liu X D, *et al.* Apoptosis induced by caudatin in human hepatoma cell line SMMC7721 [J]. *Chin J Nat Med*, 2008, 6(3): 210-213.
- [27] Li Y B, Zhang J F, Gu X J, *et al.* Two new cytotoxic pregnane glycosides from *Cynanchum auriculatum* [J]. *Planta Med*, 2008, 74: 551-554.

- [28] 张健烽, 李友宾, 钱士辉, 等. 白首乌化学成分研究 [J]. 中国中药杂志, 2006, 31(10): 814.
- [29] 宋俊梅, 丁霄霖. C<sub>21</sub>甾体提取方法的研究 [J]. 食品科学, 2002, 23(9): 61-62.
- [30] 赵瑾, 韩进红, 王少军, 等. 白首乌总苷抑瘤作用的实验研究 [J]. 中国医药学报, 1988, 3(2): 29-32.
- [31] 王一奇, 杨波, 张如松, 等. 白首乌 C-21 甾体苷体外抑制大鼠胶质瘤细胞生长的作用 [J]. 浙江大学学报: 医学版, 2011, 40(4): 402-407.
- [32] 金娟娜, 王一奇, 陈津, 等. 白首乌 C-21 甾体总苷抗肿瘤作用研究 [J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(5): 1055-1057.
- [33] 陈纪军, 张壮鑫, 周俊. 白首乌甙 A、B 和 C 的结构 [J]. 云南植物研究, 1990, 12(2): 197-210.
- [34] 陈纪军, 张壮鑫, 周俊. 白首乌的化学成分 [J]. 云南植物研究, 1989, 11(3): 358-361.
- [35] 徐佳丽, 厉国强, 黄维洁, 等. 白首乌体外抑制肿瘤细胞成分研究 [J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(2): 416-418.
- [36] Wang H, Wang Q, Srivastava R K, *et al.* Effects of total glycosides from Baishouwu on human breast and prostate cancer cell proliferation [J]. *Altern Ther Health Med*, 2003, 9(5): 62-66.
- [37] Liu K, Chen F, Zhang H. Antitumor effects by wilfoside C3N treatment in ECA109 cells [J]. *Anti Cancer Drugs*, 2010, 21(6): 625-631.
- [38] 曾郁敏, 邱泽计, 潘爱群, 等. 白首乌总苷与环磷酰胺合用对荷瘤小鼠免疫功能的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2009, 32(3): 167-169.
- [39] Lu Y, Xiong H, Teng H L, *et al.* Three new steroidal glycosides from the roots of *Cynanchum auriculatum* [J]. *Helv Chim Acta*, 2011, 94(7): 1296-1303.
- [40] Lu Y, Teng H L, Yang G Z, *et al.* Three new steroidal glycosides from the roots of *Cynanchum auriculatum* [J]. *Molecules*, 2011, 16: 1901-1909.
- [41] 刘海港, 黄雄, 谢光辉, 等. 白首乌中一个新的 C<sub>21</sub> 甾体苷类化合物 [J]. 中国药科大学学报, 2009, 40(1): 34-36.
- [42] Teng H L, Lu Y, Li J, *et al.* Two new steroidal glycosides from the root of *Cynanchum auriculatum* [J]. *Chin Chem Lett*, 2011(22): 77-80.
- [43] 牛建昭, 郭顺根, 贲长恩, 等. <sup>3</sup>H-白首乌总甙在动物体内分布与排泄的定量研究 [J]. 中国医药学报, 1989, 4(6): 30-33.
- [44] 郭顺根, 牛建昭, 贲长恩, 等. <sup>3</sup>H-白首乌总甙在动物体内分布的显微放射自显影研究 [J]. 中国医药学报, 1989, 4(5): 17-20.
- [45] 顾立刚, 郑嘉, 陈蕾, 等. 白首乌甙体外对小鼠 T 淋巴细胞功能影响的研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2001, 8(1): 34-35.
- [46] 宋俊梅, 王增兰, 丁霄霖. 白首乌总甙对小鼠免疫功能的影响 [J]. 无锡轻工大学学报, 2001, 20(6): 588-592.
- [47] 高丽君, 王建华, 崔建华, 等. 白首乌多糖的免疫活性研究 [J]. 食品科学, 2008, 30(10): 1352-1355.
- [48] 张士侠, 李心, 尹家乐, 等. 江苏地产白首乌 C<sub>21</sub> 甾体苷对 D-半乳糖衰老模型小鼠的作用研究 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(23): 2511-2514.
- [49] 张士侠, 李心, 尹家乐, 等. 江苏地产白首乌 C<sub>21</sub> 甾体苷抗衰老作用研究 [J]. 实用老年医学, 2007, 21(2): 104-107.
- [50] 郭肇铮, 卢泳才, 刘小青, 等. 白首乌抗自由基损伤的研究 [J]. 中西医结合杂志, 1988, 8(5): 282-284.
- [51] 宋俊梅, 丁霄霖. 白首乌对超氧阴离子自由基清除作用的研究 [J]. 中国野生植物资源, 1998, 17(2): 1-4.
- [52] 宋俊梅, 丁霄霖. 白首乌中 C<sub>21</sub> 甾体及甾体元清除羟自由基的功能 [J]. 无锡轻工大学学报, 1998, 17(2): 43-46.
- [53] 宋俊梅, 王元秀, 丁霄霖. 白首乌 C<sub>21</sub> 甾体抗氧化作用的研究 [J]. 食品科学, 2001, 22(12): 22-25.
- [54] 庞亚京, 徐晓婷, 徐凌川, 等. 泰山白首乌甾体总苷抗衰老作用的实验研究 [J]. 山东中医药大学学报, 2011, 35(5): 439-440.
- [55] 毕芳, 陶文沂. 白首乌提取物对小鼠肝癌抗氧化能力的影响 [J]. 现代医药卫生, 2010, 26(11): 1602-1603.
- [56] 陈美华, 吴娟娟, 朱玉云, 等. 白首乌对实验性小鼠抗氧化及耐缺氧作用的研究 [J]. 中国食物与营养, 2010(1): 71-72.
- [57] 尹家乐, 李心, 张士侠, 等. 白首乌 C<sub>21</sub> 甾体酯苷对小鼠急性四氯化碳肝损伤的保护作用 [J]. 安徽医药, 2007, 11(3): 198-120.
- [58] 张颖, 贲长恩, 王德福, 等. 白首乌甾体酯苷对溶血性贫血肝脏影响的组织化学和生物化学研究 [J]. 中国医药学报, 1987, 2(4): 25-28.
- [59] 张晓蓉, 陈文为. 白首乌总甾体酯苷对心脏和肝脏氧代谢的实验研究 [J]. 中国医药学报, 1987, 2(5): 23-25.
- [60] 董筱玉, 何原惠, 于静云. 白首乌对 D-氨基半乳糖所致肝损伤的防治作用 [J]. 南京中医学院学报, 1990, 6(4): 42-44.
- [61] Lee M K, Yeo H, Kim J, *et al.* Protection of rat hepatocytes exposed to CCl<sub>4</sub> *in vitro* by cynandione A, a biacetophenone from *Cynanchum wilfordii* [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2000, 52(3): 341-345.
- [62] 吴立云, 仓公熬, 颜天华. 白首乌茎叶总黄酮对小鼠急性化学性肝损伤的保护作用 [J]. 时珍国医国药, 2005, 16(7): 615-616.
- [63] 杨小红, 袁江, 周远明, 等. 白首乌粗多糖对酒精性

- 肝损伤的保护作用研究 [J]. 时珍国医国药, 2009, 20(11): 2704-2705.
- [64] 张 为, 董兆稀, 赵冰清, 等. 白首乌多糖抗 CCl<sub>4</sub> 小鼠肝损伤作用研究 [J]. 食品科技, 2011, 36(8): 57-63.
- [65] 吕伟红, 张爱香, 徐 姗, 等. 江苏地产白首乌总苷对大鼠肝纤维化作用的研究 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(19): 2508-2511.
- [66] 杨秦飞, 房良敏, 甄 薇. 白首乌 C<sub>21</sub> 总甙对心肌细胞活动的影响 [J]. 中国医药学报, 1987, 2(6): 23-24.
- [67] Lee M K, Yeo H, Kim J, *et al.* Cynandione A from *Cynanchum wilfordii* protects cultured cortical neurons from toxicity induced by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, L-glutamate, and kainate [J]. *J Neurosci Res*, 2000, 59(2): 259-264.
- [68] 陆佳静, 王晓岚, 姚文杰, 等. 白首乌 C<sub>21</sub> 甙对小鼠脑缺血再灌注致学习记忆损伤的保护作用 [J]. 中成药, 2009, 31(3): 463-465.
- [69] 王一奇, 厉国强, 张如松. 白首乌总苷 A 中抗肿瘤细胞毒成分对神经元的毒性评价 [J]. 毒理学杂志, 2009, 23(2): 127-129.
- [70] Yue R, Yuan X, Liu X, *et al.* Cynandione A mitigates ischemic injuries in rats with cerebral ischemia [J]. *J Neurochem*, 2012, 121(3): 451-464.
- [71] 吴秉芹, 傅骥远, 龚树生, 等. 白首乌总磷脂促进家兔耳毛生长的研究 [J]. 中国医药学报, 1987, 2(3): 29-31.
- [72] 李 欣, 鞠文建. 白首乌生发酊的制备 [J]. 中国医院药学杂志, 1997, 17(12): 564-565.
- [73] 牛建昭, 叶百宽, 王德福, 等. 白首乌对高血脂症大鼠肝脏保护作用的观察 [J]. 中国医药学报, 1988, 3(4): 26-27.
- [74] 杨小红, 周远明, 张 瑜, 等. 白首乌多糖降血脂作用研究 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(6): 1381-1382.
- [75] Shan L, Liu R H, Shen Y H, *et al.* Gastroprotective effect of a traditional Chinese herbal drug “Baishouwu” on experimental gastric lesions in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2006, 107(3): 389-394.
- [76] Ji C X, Li X Y, Jia S B, *et al.* The antidepressant effect of *Cynanchum auriculatum* in mice [J]. *Pharm Biol*, 2012, 50(9): 1067-1072.
- [77] Yang Q X, Ge Y C, Huang X Y, *et al.* Cynanauriculoside C—E, three new antidepressant pregnane glycosides from *Cynanchum auriculatum* [J]. *Phytochem Lett*, 2011, 4(2): 170-175.
- [78] 王吉平, 李伟平, 王立波, 等. 白首乌有效部位的制备方法及其在治疗失眠药物中的用途: 中国, CN1876003 [P]. 2006-04-26.
- [79] 吴秉芹, 傅驰远, 高慧珍. 白首乌及其成分的毒性研究 [J]. 中国医药学报, 1989, 4(1): 23-25.
- [80] 陆琮明, 张小强, 翟成凯, 等. 白首乌片的安全性毒理学研究 [J]. 南京铁道医学院学报, 1998, 17(4): 261-263.
- [81] 宋俊梅. C<sub>21</sub> 甙在白首乌保健功能中的地位 [J]. 食品科学, 2002, 23(7): 100-103.