

淫羊藿苷的提取、分离和抗肿瘤作用机制的研究进展

蒋凌云¹, 刘光明¹, 陈可欣^{2*}

1.大理学院 药学与化学学院, 云南 大理, 671000

2.大理学院 基础医学院, 云南 大理, 671000

摘要: 综述了近年来淫羊藿苷的提取分离方法和抗肿瘤活性及其机制。目前报道的提取方法有醇提法、超声法、微波法、高压法, 分离方法有柱色谱法(聚酰胺法和大孔吸附树脂法)、聚酰胺色谱联用醋酸乙酯萃取法等。淫羊藿苷及其衍生物对肺癌、胃癌、肝癌、乳腺癌、白血病细胞均有一定的抑制活性, 主要作用机制为淫羊藿苷通过影响肿瘤细胞周期, 下调与肿瘤细胞有关的信号通路及细胞因子的表达, 抑制肿瘤细胞的增殖与转移, 最终使肿瘤细胞凋亡。

关键词: 淫羊藿苷; 提取分离; 抗肿瘤; 肿瘤细胞增殖; 抑制肿瘤细胞转移; 细胞凋亡

中图分类号: R284.2; R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2011)05-0353-06

Advances in study on icariin extraction, separation, and its anti-tumor mechanism

JIANG Ling-yun¹, LIU Guang-ming¹, CHEN Ke-xin²

1. School of Pharmaceutical and Chemical, Dali University, Dali 671000, China

2. School of Basic Medicine, Dali University, Dali 671000, China

Abstract: The methods for the extraction and separation of icariin, and the mechanism of anti-tumor activity of icariin are reviewed in this paper. There are various extraction and separation methods have been reported, such as ethanol extraction, ultrasonic, microwave, and high pressure; column chromatography (polyamide and macroporous resin adsorption methods), polyamide chromatography combined with ethyl acetate extraction and so on. Icariin and its derivatives show the potential inhibition on several tumor cells, such as lung cancer, gastric cancer, liver cancer, breast cancer, and leukemia cells. Previous study showed that icariin could induce the cell apoptosis through arresting the cell cycle, inhibiting the tumor cell signaling pathways, down-regulating cell factor expression, and suppressing the tumor cell proliferation and metastasis.

Keywords: icariin; extraction and separation; antitumor; tumor cell proliferation; tumor cell metastasis; apoptosis

淫羊藿来源于小檗科淫羊藿属植物淫羊藿 *Epimedium brevicornu* Maxim.、箭叶淫羊藿 *E. sagittatum* (Sieb. et Zucc.) Maxim.、柔毛淫羊藿 *E. pubescens* Maxim.或朝鲜淫羊藿 *E. koreanum* Nakai 的干燥茎叶^[1], 是中国应用最为广泛的中药之一, 作为滋补类中药始载于《神农本草经》, 已有 2 000 多年的历史^[2]。淫羊藿具有补肾阳、强筋骨、祛风湿的功效, 现在已经用于减缓骨质疏松、增强免疫力、抗衰老、抗肿瘤和抗艾滋病等, 临床上对阳痿遗精、骨质疏松、更年期综合征、支气管炎、慢性肝炎、心脑血管疾病等有显著疗效^[3-5], 因此具有广阔的开发前景。现代研究表明, 淫羊藿的活性成分

为黄酮类化合物, 其中主要活性成分淫羊藿苷和朝藿定 A、B、C 的量几乎占淫羊藿总黄酮的 50%^[6-8]。淫羊藿苷亦称淫羊藿素, 分子式 $C_{33}H_{40}O_{15}$, 相对分子质量 676.65, C-3 位连有 α -L-鼠李糖, C-7 位连有 β -D-葡萄糖, C-8 位连有异戊烯基, 结构见图 1。

1 提取方法

目前已报道的淫羊藿苷的提取方法较多, 工艺流程日渐成熟, 现将常见的醇提法、超声法、微波法、高压法等进行概括总结。

1.1 醇提法

由于淫羊藿苷及淫羊藿总黄酮在乙醇中溶解性较好, 且醇提取液比较容易浓缩, 毒性小, 因此多

收稿日期: 2011-03-01

作者简介: 蒋凌云(1985—), 男, 在读硕士研究生, 研究方向为天然药物化学。Tel: 13577292605 E-mail: 375754092@qq.com

*通讯作者 陈可欣(1979—), 男, 医学博士, 硕士生导师, 主要从事细胞分子生物学, 药理学研究。

Tel: 15125188990 E-mail: jerrychenke@hotmail.com

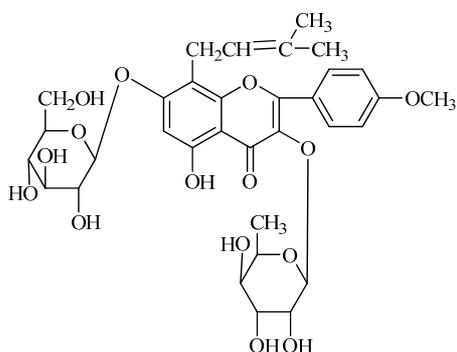


图 1 淫羊藿苷的结构

Fig. 1 Chemical structure of icariin

用乙醇提取。醇提法较水提法不仅提取效率高、提取周期短，而且提取物不易发霉变质，后期处理相对容易。不足之处是提取过程需要较多量的乙醇，回收溶剂需要旋转蒸发仪等仪器，经济成本稍高。

李玉山等^[9]通过对比水提醇沉萃取法、水提树脂吸附法、醇提水沉萃取法以及醇提水沉树脂吸附法对四川省不同产地的淫羊藿属植物中淫羊藿苷的提取率，得出最佳的提取条件为 70 °C 以 10、8、6 倍量 80% 乙醇分别提取 2.0、1.5、1.0 h，总收率达 1.8% 以上，质量分数超过 98%。陈京^[10]采用响应面分析法，以淫羊藿苷的量为指标考察液料比、乙醇体积分数、提取时间等因素对提取工艺的影响，结果发现加 30 倍量 70% 乙醇，回流提取 1.75 h，提取 2 次为最佳提取工艺。彭海燕等^[11]通过 $L_9(3^4)$ 正交试验优选淫羊藿苷的提取工艺，优化的提取工艺为 60% 乙醇、液固比为 10:1、提取 1 次、提取时间 1.5 h，在此条件下淫羊藿苷的提取率为 91.98%。姜宁等^[12]通过正交试验，用 ASE300 快速溶剂萃取系统提取淫羊藿中的淫羊藿苷，以 HPLC 法定量，认为 50% 乙醇、提取 1 次、提取温度 70 °C、提取时间为 20 min/次的快速提取方法为最优，提取效果较好。王欣等^[13]以淫羊藿苷提取转移率为考察指标，对不同提取方法和提取条件进行考察。结果发现最佳提取工艺为渗漉法，即用 60%~75% 乙醇为溶媒，收集渗漉液的量为药材的 8 倍；淫羊藿苷提取转移率为 90%，提取效果较好。

综上所述可以看出，影响溶剂提取法的主要因素有溶剂的用量及浓度、提取时间以及温度等。实际应用中，如果应用这些因素的最佳组合进行提取，将会达到比较理想的提取效果。

1.2 超声法

超声辅助提取时，由于中药材在溶剂中受到由

超声强烈振动产生的空化、粉碎等作用，同时借助快速运动促使溶剂向细胞中渗透。与常规溶剂提取法相比，超声振动加快了淫羊藿苷向溶剂中溶解的速度，因此提高了淫羊藿苷的提取率，同时还具有溶剂消耗少、提取周期短、操作简便等优点，适合于大批量、工业化生产，不足之处是能耗与成本均较高。

李炳奇等^[14]通过特定提取流程，即淫羊藿经粉碎过筛后，其粗粉用相应溶剂提取并抽滤，滤液经浓缩后用石油醚萃取，所得下层液再以正丁醇萃取，合并正丁醇层后浓缩，然后以蒸气浴蒸除溶剂，最后用乙醇重结晶得淫羊藿苷。对比超声醇提法、超声水提法、乙醇回流法对淫羊藿中苷类化合物的提取率，得出超声醇提法所得产品中淫羊藿苷的量最高，且最佳提取方案是在 40 °C 条件下，70% 乙醇超声提取 2 次，每次 30 min，溶剂用量依次为药品用量的 13 倍、8 倍。胡筱等^[15]采用正交试验法，以淫羊藿苷为指标，通过溶剂体积分数、超声频率、提取次数、提取时间 4 个因素研究超声提取法对淫羊藿叶中总黄酮的影响，得出最佳的工艺为 80% 乙醇、室温、超声频率 40 kHz、提取 1 次、提取时间 30 min。胡道德等^[16]以淫羊藿苷的量为质量控制指标，通过均匀设计法对淫羊藿苷提取工艺中乙醇体积分数、固液比和超声提取时间等因素进行研究，以考察淫羊藿苷的提取工艺，得出当以 80% 乙醇为溶剂、固液比为 1:20、提取时间为 20 min，可使药材中淫羊藿苷最大程度地浸出。

从以上报道可以看出影响超声提取法的主要因素有溶剂的用量及浓度、超声时间、超声频率以及超声温度等。在实际应用中，如果用优化的超声提取条件同溶剂法相结合，还可进一步提高淫羊藿苷的提取率。

1.3 微波法

微波法提取淫羊藿苷是最近发展起来的一种新方法。微波是一种能透射入物体的高频电磁波，它能使物体内部的极性分子随微波的周期做高速来回振动摩擦，从而产生高热，同时这种振动摩擦也会对物体内部的细胞产生一定的破坏作用，促进有效成分的溶出，使提取时间大为缩短、提取效率提高。研究表明，与常规溶剂提取法相比，微波辅助提取淫羊藿苷具有效率高、周期短、操作成本低等特点，实践中应该进一步推广。

战佩英等^[17]用微波提取法对淫羊藿苷提取工

艺条件进行了优化。研究者用选定的 4 个主要影响因素(溶媒用量、辐射时间、辐射功率和提取次数),通过正交试验,得出微波法提取淫羊藿苷最佳工艺条件为:400 mL 水,2 次提取,500 W 微波辐射,每次 10 min。结果表明,微波提取法能够有效地提高淫羊藿苷的收率。另外,郑传痴等^[18]通过 $L_9(3^4)$ 正交试验,以淫羊藿苷的量为考察指标,以辐射温度、辐射时间、乙醇体积分数、料液比为考察因素来优选微波辅助提取淫羊藿中淫羊藿苷的工艺。结果表明淫羊藿苷的最佳提取工艺为辐射温度 60 °C、提取时间 6 min、乙醇体积分数 30%和料液比 1:20。

1.4 高压法

高压法提取淫羊藿苷是近年来发展起来的一种新方法。其提取原理是当改变外界压力时,能影响物质的内在渗透压,进一步改变物质的溶解性;渗透压力升高时,会使分子间的束缚水减少,而外在压力可以减弱渗透压的这种影响,使分子更容易从药材中分离出来。和溶剂提取法相比,高压法提取淫羊藿苷具有提取效率高、提取周期短等特点,但由于采用高压,对所需设备的要求高、能耗与经济投入大,因此在应用上受到一定限制。

战佩英等^[19]突破常规提取方法的限制,在保留提取流程不变的前提下,用高压法改进了淫羊藿苷的提取方法、提高提取率,在合理考虑各种影响因素后,研究得出高压法提取淫羊藿苷最佳工艺条件为:提取时间 10 min,提取 2 次、固液比 1:20、温度 105 °C、压力 5 MPa。刘春明等^[20]采用高压技术提取淫羊藿总黄酮,并同乙醇回流提取方法进行了比较。结果发现高压技术提取朝鲜淫羊藿总黄酮的提取率为 9.67%、提取时间 5 min,乙醇回流法的提取率为 6.14%、提取时间为 4 h。

1.5 其他方法

一般来说,中药材经过适当破碎后可以增大与溶剂的接触面积,有利于有效成分的溶出。传统的提取法由于未对药材进行有效的粉碎处理,提取过程中不仅杂质增加,也使提取物中掺杂了大量无效成分,给后期分离精制带来困难。徐秀丽等^[21]通过正交试验设计,将 QM-ISP12 行星式球磨微粉机的磨球配置、时间和转速对淫羊藿苷提取率与传统的锤式粉碎进行比较,结果发现锤式粉碎淫羊藿苷的提取率为 0.78%,而采用正交试验微粉碎技术后提取率最高为 1.12%。与传统提取法相比,淫羊藿药

材经微粉化处理后不仅提高了淫羊藿苷的提取率,也缩短了提取周期。在具体应用中,如果将这些新技术同传统的提取方法有机地结合(如将药材经球磨机微粉化后再进行溶剂或超声提取),亦能够提高淫羊藿苷的提取率。

2 分离方法

淫羊藿苷的黄酮苷结构及理化性质决定了其能被多种方法分离精制。除色谱法外,醋酸乙酯萃取、酸碱沉淀和铅盐沉淀法^[22]都可分离淫羊藿苷及淫羊藿总黄酮。

娄方明等^[23]采用聚酰胺柱色谱法,以 10%~40%乙醇水溶液进行梯度洗脱,分离富集淫羊藿苷,配以 HPLC 同步监控,考察了聚酰胺分离巫山淫羊藿 *E. wushanense* T. S. Ying 中淫羊藿苷的工艺条件和有关参数。结果表明不同体积分数的乙醇洗脱液对淫羊藿苷的洗脱能力不同,淫羊藿苷在 30%乙醇水溶液中得到了分离富集,质量分数达 17.22%,收率为 95.97%。这说明聚酰胺柱色谱法对淫羊藿苷的分离效果很好。赵丽恋等^[24]以总黄酮的吸附量和解吸率为指标,来考察大孔吸附树脂对箭叶淫羊藿黄酮的吸附和解吸附条件,结果发现采用 D-101 型大孔吸附树脂联合超声波辅助解吸附效果最好。精制后,终产品中总黄酮质量分数达 63.8%。田景振等^[25]用 HPLC 法测定淫羊藿苷,以淫羊藿苷洗脱率和纯度为考察指标,来确定 DM130 型大孔吸附树脂分离精制淫羊藿苷的吸附性能和洗脱参数。结果表明 DM130 型大孔吸附树脂吸附容量以干树脂计 5.03 mg/g,用纯化水和不同体积分数的乙醇依次洗脱,以 60%乙醇洗脱效果最佳,洗脱率达 90.03%,总干燥物中淫羊藿苷质量分数达 60.30%,对淫羊藿苷有较好的分离精制作用。梁冉等^[26]以淫羊藿甲醇粗提物为原料,利用 4 种分离方法,来研究规模化分离精制淫羊藿苷的方法。结果表明淫羊藿甲醇粗提物经超声波辅助提取后,提取液直接流经聚酰胺柱,并用相同溶剂洗柱,浓缩洗脱液至小体积后依次用氯仿和醋酸乙酯萃取,醋酸乙酯萃取物中淫羊藿苷的质量分数为 60%,淫羊藿苷的总收率为 74.11%。经 60%乙醇重结晶 1 次,淫羊藿苷的质量分数 90.94%,总收率为 36.30%。该方法工艺简单,生产成本低,产品收率高且纯度高,适用于淫羊藿苷的工业化生产。

以上说明柱色谱对淫羊藿苷的分离精制效果很好,应该加大应用力度。另外,在充分考虑每种方

法的优势的基础上, 通过实践摸索出最优分离工艺及条件 (如柱色谱醋酸乙酯萃取的联用, 大孔吸附树脂联合超声波法), 可进一步提高淫羊藿苷的纯度与收率。

3 抗肿瘤作用及其机制

研究表明, 除已证明的诸多药理作用外, 淫羊藿苷及其衍生物 (主要指在淫羊藿苷基础上合成的化合物) 对肺癌、胃癌、肝癌、血液系统肿瘤等有很好的抑制活性^[27-29], 有望开发为疗效较好的抗肿瘤药物。笔者从抑癌活性和作用机制两方面概括淫羊藿苷及其衍生物对不同肿瘤细胞的作用及其机制研究进展。

3.1 对肺癌细胞的作用

吴剑锋等^[30]采用四甲基偶氮唑盐微量酶反应比色 (MTT) 法考察淫羊藿苷作用于对甲氨蝶呤 (MTX) 耐药的肺癌 A549 细胞 (A549/MTX) 后对细胞转移表型的影响。结果显示, 无细胞毒剂量的淫羊藿苷 (25 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 与 MTX 联用后 A549/MTX 的半数抑制浓度 (IC_{50}) 为 $(35.50 \pm 1.85) \mu\text{mol}/\text{L}$, 比单独应用同等剂量 MTX 的 IC_{50} 值 $(52.17 \pm 2.25) \mu\text{mol}/\text{L}$ 有了一定程度的下降。这表明淫羊藿苷具有逆转 A549/MTX 耐药细胞转移表型的作用。因此, 研究者认为淫羊藿苷抑制肺癌细胞转移的可能机制是抑制了肿瘤细胞转移相关基因的表达。也有研究表明, 淫羊藿苷具有诱导肿瘤细胞分化并降低其转移的作用^[31]。

3.2 对胃癌细胞的作用

段文飞等^[32]用低、中、高 (100、200、400 mg/L) 3 个剂量的淫羊藿苷干预处于对数分裂期的胃癌细胞 SGC-7901, 在一定时间内, 检测各组细胞的吸光度值, 计算抑制率, 同时用流式细胞仪 (PI 法) 检测各组的细胞周期。结果显示, 较二甲亚砜 (DMSO) 对照组 (浓度 0.04 mol/L), 淫羊藿苷 3 个剂量组均对 SGC-7901 细胞有抑制作用, 且呈一定的量效、时效关系; 在同一剂量组中, 随时间延长淫羊藿苷的抑制作用逐渐增强, 于 24 h 达到高峰。PI 法检测淫羊藿苷使胃癌细胞 G_0/G_1 期的比例明显升高, 中剂量时细胞增殖周期变化最明显, 这提示淫羊藿苷对胃癌细胞 SGC-7901 有一定的抑制作用, 并为胃癌的治疗提供新的策略。由此研究者推测淫羊藿苷对 SGC-7901 的抑制作用与细胞周期的变化有关, 即淫羊藿苷可能使细胞增殖 S 期缩短、 G_0/G_1 期延长, 不过对于淫羊藿苷通过何种途径抑

制 SGC-7901 的增殖和改变细胞周期, 是否与下调凋亡相关基因的表达和降低相关蛋白的活性有关, 需要进一步研究。鄢进^[33]以划痕损伤实验对淫羊藿苷抑制胃癌细胞系 AGS 黏附和移动的作用及机制进行了研究。实验表明, 不同质量浓度淫羊藿苷 (2、4、8、12、16 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 处理 24 h 后, AGS 细胞黏附率总体呈下降趋势, 统计结果证明 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 淫羊藿苷对 AGS 细胞的运动有显著抑制效应。说明淫羊藿苷是通过抑制 AGS 细胞黏附和迁移来抑制肿瘤转移的。

3.3 对肝癌细胞的作用

王谦等^[34]以 MTT 法检测细胞增殖和细胞杀伤活性, 流式细胞术检测细胞表面分子表达水平和细胞凋亡率, 来考察淫羊藿苷对 HepG2.2.15 细胞增殖及对 CD3AK 细胞杀伤活性的影响, 探讨淫羊藿苷对肝癌细胞 Fas/FasL 途径免疫逃逸的逆转作用。结果显示 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的淫羊藿苷能有效地抑制肝癌 HepG2.2.15 细胞增殖, 并呈一定的时效关系; 淫羊藿苷可下调 FasL 的表达, 上调细胞表面 Fas 的表达, 对 HepG2.2.15 细胞诱导的 T 淋巴细胞凋亡有一定阻断作用, 逆转肿瘤细胞的免疫逃逸作用, 同时显著增强 HepG2.2.15 细胞对 CD3AK 细胞杀伤的敏感性。另外, Li 等^[35]研究表明, 淫羊藿苷可通过依赖线粒体的活性氧/c-Jun 氨基末端激酶 (ROS/JNK) 信号传导通路诱导人肝癌 SMMC-7721 细胞的凋亡, 潜在的机制为淫羊藿苷通过增加基因 Bcl-2/Bax 的比率, 使线粒体膜电位减少、细胞色素 C 的释放增加, 天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 (caspase) 级联等活化了线粒体/caspase 细胞凋亡通路, 从而介导下游反应使细胞凋亡。

3.4 对白血病细胞的作用

朱剑锋^[36]的研究表明, 淫羊藿苷的衍生物水合淫羊藿素 (icaritin) 不同浓度 (0、4、8、16、32、64 $\mu\text{mol}/\text{L}$) 干预 48 h 后, CML 原代白血病细胞平均细胞生长抑制率随水合淫羊藿素的浓度升高而逐渐增加, 呈现明显的量效关系, 其对应的 IC_{50} 明显低于对照组细胞 (DMSO 干预 48 h) 的 IC_{50} 。结果显示淫羊藿苷能够有效的抑制 CML 原代白血病细胞的增殖, 并呈剂量相关。进一步的机制研究表明水合淫羊藿素能以剂量相关方式诱导 CML 细胞凋亡, 且水合淫羊藿素诱导细胞凋亡的分子机制与线粒体介导的凋亡途径有关。同时, 实验也研究了水合淫羊藿素对 K562 白血病细胞的抑制活性, 并提

示水合淫羊藿素抑制该细胞的增殖和诱导细胞凋亡与其下调雌激素受体 ER-36 活性、抑制促分裂素原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号转导通路有关。李贵新等^[37]采用透射电镜、流式细胞术等检测法,发现较之阳性对照组全反式维甲酸 0.01 $\mu\text{mol/L}$ 和空白对照组, 200 $\mu\text{mol/L}$ 的淫羊藿苷可明显诱导白血病 HL-60 细胞凋亡, 呈现典型的凋亡形态学和生化特征, 具有时间和剂量相关性。因此认为促 HL-60 凋亡的机制可能与淫羊藿苷下调凋亡相关基因 Bcl-2、C-myc 有关。

3.5 对乳腺癌细胞的作用

刘东芳^[38]进行了有关淫羊藿苷抗肿瘤方面有价值的药理研究以及结构改造和相关衍生物的合成。作者通过作用机制探讨和构效关系分析, 改造淫羊藿苷的结构 (淫羊藿苷的脱糖, 脂肪性环醚的引入等), 并最终将淫羊藿苷为原料, 利用几种不同反应条件和路线, 合成了 10 个不同结构的淫羊藿苷衍生物, 而后通过肿瘤多药耐药性研究方法 (MTT 法、Caco-2 细胞模型^[39]、逆转录聚合酶链反应), 对淫羊藿苷及其一系列衍生物进行了体外逆转肿瘤多药耐药性测试 (测试对象为乳腺癌细胞耐药株 MCF-7/ADR 及敏感株 MCF-7), 结果显示与阿霉素联合用药, 合成的 10 个淫羊藿苷衍生物在低、中、高剂量下 (1、10、25 $\mu\text{mol/L}$) 均可以不同程度地提高耐药细胞 MCF-7/ADR 及敏感株 MCF-7 对阿霉素的敏感性, 与对照组比较, 3 个剂量下 3,7-二羟基-8-异戊二烯基-4'-甲氧基白杨素和 3,5-二羟基-4'-甲氧基-6",6"-二甲基-4",5"-二氢吡喃[2",3":7,8]-黄酮的逆转倍数与相同剂量的维拉帕米效果相当, 可见这两个化合物有很好的逆转多药耐药性的效果, 有望成为多药耐药逆转剂。进一步研究显示淫羊藿苷类衍生物的作用机制与抑制 P-糖蛋白功能和下调多药耐药基因 MDR1 的表达有关。

4 结语

现有研究表明, 淫羊藿苷及其衍生物通过影响肿瘤细胞周期 (如淫羊藿苷使细胞增殖时 S 期缩短、G₀/G₁ 期延长), 下调与肿瘤细胞有关的信号通路及细胞因子的表达 (如 icaritin 对 MAPK 信号转导通路的抑制、对 Bcl-2、C-myc 基因表达的下调), 抑制肿瘤细胞的增殖与转移 (如淫羊藿苷通过 ROS/JNK 信号通路诱导细胞凋亡以及对 AGS 细胞迁移的抑制), 对肺癌、胃癌、肝癌、乳腺癌、白血病细胞均有很好的抑制活性, 在抗肿瘤方面有着巨

大潜力。但对淫羊藿苷分离提取方法、构效研究等方面尚不够深入。因此, 应充分利用丰富的淫羊藿资源, 结合传统医学经验与现代科学技术, 在探索高效的淫羊藿苷提取分离方法 (如微波法、高压法的应用, 70 $^{\circ}\text{C}$ 下 10、8、6 倍 80%乙醇提取 2.0、1.5、1.0 h 与 40 kHz 频率、30 min 超声联合应用, 聚酰胺柱色谱醋酸乙酯萃取的联用) 的同时, 通过多种途径在已有研究基础上改造淫羊藿苷的结构并测试其抗肿瘤活性 (如对淫羊藿苷衍生物的合成及活性测试), 结合淫羊藿苷剂型、临床应用等方面的研究, 共同为淫羊藿属植物的开发利用开辟一条新的道路。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2010: 306.
- [2] 李作洲, 徐艳琴, 王 瑛, 等. 淫羊藿药用植物的研究现状与展望 [J]. 中草药, 2005, 36(2): 289-295.
- [3] Ma H P, He X R, Yang Y, *et al.* The genus *Epimedium*: An ethnopharmacological and phytochemical review [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 134 (3): 519-541.
- [4] 王景祥, 于 静, 吕文伟, 等. 淫羊藿提取物对急性心肌缺血模型犬血气的影响 [J]. 中草药, 2008, 39(10): 1537-1540.
- [5] 汪 芳, 王新杰, 王乃利, 等. 朝鲜淫羊藿中的木脂素类化合物及其对大鼠骨肉瘤细胞 UMR106 增殖及分化的影响 [J]. 中草药, 2008, 39(9): 1281-1285.
- [6] Zhang D W, Cheng Y, Wang N, *et al.* Effects of total flavonoids and flavonol glycosides from *Epimedium koreanum* Nakai on the proliferation and differentiation of primary osteoblasts [J]. *Phytomedicine*, 2008, 15(1/2): 55-61.
- [7] 张华峰, 杨晓华. 淫羊藿的生物活性成分及其开发策略研究 [J]. 中草药, 2010, 41(2): 329-332.
- [8] 单 淇, 周渭渭, 周福军, 等. 阿可拉定的有关物质研究 [J]. 药物评价研究, 2011, 34(2): 92-95.
- [9] 李玉山, 邬应龙. 川产淫羊藿属植物中淫羊藿苷的提取分离工艺研究 [J]. 食品科技, 2008, 33(11): 206-208.
- [10] 陈 京. 响应面分析法优选生精汤中淫羊藿苷的提取工艺研究 [J]. 时珍国医国药, 2009, 20(11): 2821-2822.
- [11] 彭海燕, 段林侃, 刘 敏, 等. 淫羊藿苷提取工艺优化 [J]. 化学与生物工程, 2006, 23(9): 27-28.
- [12] 姜 宁, 刘晓鹏. 淫羊藿中淫羊藿苷的快速提取及测定研究 [J]. 中华中医药杂志, 2008, 23(1): 64-66.
- [13] 王 欣, 王婷婷, 王海军. 淫羊藿中淫羊藿苷提取工艺研究 [J]. 中国药房, 2009, 20(9): 670-671.
- [14] 李炳奇, 陈韩英, 刘 红, 等. 淫羊藿苷的提取分离与含量测定的研究 [J]. 石河子大学学报: 自然科学版,

- 2003, 7(4): 306-308.
- [15] 胡筱, 魏毅, 沙玫. 淫羊藿中总黄酮的超声提取工艺的研究 [J]. 海峡药学, 2004, 16(4): 88-89.
- [16] 胡道德, 顾磊, 姚慧娟, 等. 均匀设计法优化淫羊藿中淫羊藿苷提取工艺的研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29(10): 799-802.
- [17] 战佩英, 李桂娟. 微波法提取淫羊藿苷最佳工艺条件确定 [J]. 通化师范学院学报, 2010, 31(10): 25-26.
- [18] 郑传痴, 娄方明, 陈桂花, 等. 正交试验优选微波辅助提取淫羊藿中淫羊藿苷的工艺 [J]. 中国药房, 2010, 21(31): 2907-2908.
- [19] 战佩英, 李桂娟. 高压法提取淫羊藿苷最佳工艺确定 [J]. 通化师范学院学报, 2009, 30(12): 20-22.
- [20] 刘春明, 朱俊杰, 张守勤, 等. 高压技术提取朝鲜淫羊藿总黄酮的研究 [J]. 中国中药杂志, 2005, 30(19): 1511-1512.
- [21] 徐秀丽, 张明春, 张旭, 等. 微粉化对淫羊藿叶中淫羊藿苷提取效果的研究 [J]. 时珍国医国药, 2007, 18(12): 3029-3030.
- [22] 马慧萍, 贾正平, 谢景文. 淫羊藿总黄酮的提取分离工艺研究 [J]. 华西药学杂志, 2002, 17(1): 1-3.
- [23] 娄方明, 王艳, 钱静. 淫羊藿中淫羊藿苷分离纯化工艺研究 [J]. 安徽农业科学, 2010, 38(3): 4073-4074.
- [24] 赵丽恋, 刘韶, 罗杰英. 大孔吸附树脂-超声波辅助解吸附法纯化淫羊藿中的总黄酮 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(6): 702-704.
- [25] 田景振, 葛淑兰. 淫羊藿苷的分离纯化工艺研究 [J]. 山东中医药大学学报, 2004, 28(6): 456-458.
- [26] 梁冉, 周乐, 刘洪英, 等. 淫羊藿苷分离方法的研究 [J]. 西北农业学报, 2005, 14(2): 141-144.
- [27] Lee K S, Lee H J, Ahn K S, et al. Cyclooxygenase-2/prostaglandin E2 pathway mediates icariside II induced apoptosis in human PC-3 prostate cancer cells [J]. *Cancer Lett*, 2009, 280(1): 93-100.
- [28] Wang Y P, Dong H M, Zhu M, et al. Icaritin exerts negative effects on human gastric cancer cell invasion and migration by vasodilator-stimulated phosphoprotein via Rac1 pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 635(1/3): 40-48.
- [29] Zhou J M, Wu J F, Chen X H, et al. Icaritin and its derivative, ICT, exert anti-inflammatory, anti-tumor effects, and modulate myeloid derived suppressive cells (MDSCs) functions [J]. *Int Immunopharmacol*, 2011, 11(7): 890-898.
- [30] 吴剑锋, 何晓东, 许卫东, 等. 淫羊藿苷逆转耐甲氨蝶呤肺癌 A549 细胞转移表型 [J]. 肿瘤, 2009, 29(12): 1124-1129.
- [31] Ding L, Liang X G, Zhu D Y, et al. Icaritin promotes expression of PGC-1 α , PPAR α , and NRF-1 during cardiomyocyte differentiation of murine embryonic stem cells *in vitro* [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2007, 28(10): 1541-1549.
- [32] 段文飞, 苏继荣, 付小梅. 淫羊藿苷对胃癌细胞株 SGC-7901 增殖的影响 [J]. 中国医药指南, 2009, 24(7): 17-19.
- [33] 鄢进. 淫羊藿苷抗胃癌转移机制的研究 [J]. 长江大学学报, 2009, 6(3): 14-20.
- [34] 王谦, 张玲, 毛海婷, 等. 中药淫羊藿苷抑制肝癌 HepG2.2.15 细胞增殖和免疫逃逸作用研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2007, 23(10): 908-911.
- [35] Li S G, Dong P, Wang J W, et al. Icaritin, a natural flavonol glycoside, induces apoptosis in human hepatoma SMMC-7721 cells via a ROS/JNK-dependent mitochondrial pathway [J]. *Cancer Lett*, 2010, 298(2): 222-230.
- [36] 朱剑锋. 水合淫羊藿素 (Icaritin) 对 K562 白血病细胞诱导分化作用观察及机制研究 [D]. 长沙: 中南大学, 2009.
- [37] 李贵新, 张玲, 王芸, 等. 淫羊藿苷诱导肿瘤细胞凋亡及其机制的研究 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 1999, 6(2): 131-135.
- [38] 刘东芳. 淫羊藿苷及其衍生物的设计合成与逆转多药耐药性研究 [D]. 广州: 中山大学, 2009.
- [39] Sun H, Chow E C, Liu S, et al. The Caco-2 cell monolayer: usefulness and limitations [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2008, 4(4): 395-411.

《今日药学》2012 年征订启事

《今日药学》杂志由广东省食品药品监督管理局主管, 中国药学会、广东省药学会主办。创刊 20 年来, 一直秉承“科学、规范、创新、求精”的办刊方针, 为广大医务人员服务, 为药学事业服务。《今日药学》杂志是国家级综合系列类药学专业期刊, 栏目涵盖与药学相关的所有内容, 主要栏目有: 名刊浏览、大视野、综述、论著、医院药学、药事管理、药学教育、继续教育试题 (学分 5 分) 等。本刊鼓励高水平科研论文的发表: 凡省级以上科研课题的学术论文免收版面费, 全日制高校研究生的课题研究论文酌收版面费, 并优先安排发表。

经新闻出版总署批准, 《今日药学》杂志自 2009 年第 1 期起改为月刊。国内统一刊号 CN44-1650/R, 国际标准刊号 ISSN 1674-229X, 邮发代号 46-170。《今日药学》杂志投稿网站 www.jinriyaoxue.com 已正式开通, 欢迎广大作者、读者浏览使用, 衷心希望广大医药科研工作者踊跃来稿和订阅。