

獐牙菜苦苷的药理作用研究进展

陈 康^{1#}, 吴 涛^{2#}, 宋红萍^{2*}

1. 湖北中医药大学 药学院, 湖北 武汉 430065

2. 华中科技大学附属普爱医院 药学部, 湖北 武汉 430030

摘 要: 獐牙菜苦苷是一个具有良好生物活性的天然环烯醚萜类化合物。现代药理研究表明, 獐牙菜苦苷具有保肝、调血脂、抗糖尿病、镇痛镇静和抗炎等多种作用。综述獐牙菜苦苷药理作用的研究进展。

关键词: 獐牙菜苦苷; 保肝; 降脂; 降糖; 药理作用

中图分类号: R96 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2016)10-1684-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.10.040

Research progress on pharmacological activities of swertiamarin

CHEN Kang¹, WU Tao², SONG Hong-ping²

1. Pharmacy Faculty, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China

2. Department of Pharmacy, Puai Hospital, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430030, China

Abstract: Swertiamarin is a typical natural iridoid with strong biological activities. In recent years, with the adoption of modern research methods, a lot of pharmacological functions of swertiamarin have been found, including hepatoprotective effect, antihyperlipidaemic activity, antidiabetic, antinociceptive activity, depressant effect, and anti-inflammatory activities, etc. This article reviews the research progress on pharmacological activities of swertiamarin.

Key words: swertiamarin; hepatoprotection; antihyperlipidaemic activity; antidiabetic activity; pharmacological action

獐牙菜苦苷属于裂环环烯醚萜苷类化合物, 植物来源较为广泛^[1]。研究表明, 獐牙菜苦苷具有清肝利胆、解痉镇痛、降血脂等多种作用, 由于其生物活性强、资源丰富, 非常值得深入开发^[2]。本文对獐牙菜苦苷的药理作用研究进行综述, 为进一步研究和利用獐牙菜苦苷提供参考。

1 保肝作用

獐牙菜苦苷对多种实验性肝损伤具有保护作用。Jaishree 等^[3]发现, 预防性给予獐牙菜苦苷(100、200 mg/kg)对 D-半乳糖胺诱导大鼠肝损伤具有明显的保护作用, 其作用机制可能与獐牙菜苦苷体内外的抗氧化活性有关。Zhang 等^[4]考察了獐牙菜苦苷对胆汁淤积性肝损伤的作用, 结果显示, 獐牙菜

苦苷可以明显减轻胆总管结扎诱导大鼠胆汁淤积性肝损伤, 降低血清中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平, 减少血清中毒性胆汁酸水平。Tian 等^[5]使用獐牙菜苦苷治疗 α -萘异硫氰酸酯诱导化学性肝损伤小鼠, 结果显示, 獐牙菜苦苷(20 mg/kg)可以明显降低小鼠血清谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)和总胆红素(TBILI)水平, 提高胆汁流量。Feng 等^[6]的研究证实, 獐牙菜苦苷可以显著上调大鼠肝脏解毒酶(Cyp3a、Ugt2b、Sult2a1、Gsta1)和外排转运体(Mrp3、Mrp4、Mdr1)的表达, 进而提高疏水性胆汁酸的水溶性, 增强结合胆汁酸的排泄消除, 这可能是獐牙菜苦苷保肝作用的机制之一。

另外, 獐牙菜苦苷对肝纤维化也具有保护作用。

收稿日期: 2016-08-30

作者简介: 陈 康, 湖北中医药大学硕士研究生。

吴 涛(1980—), 男, 医学博士, 研究方向是消化系统疾病与治疗。Tel: (027)68831991 E-mail: 546751430@qq.com

*通信作者 宋红萍(1968—), 女, 湖北武汉人, 主任药师, 研究方向是临床药理学、医院药学。Tel: (027)68835014 E-mail: songhongping@126.com

#并列第一作者

Mihailović 等^[7]研究发现, 马利筋龙胆 *Gentiana asclepiadea* L.地上部分以及根的提取物均富含大量獐牙菜苦苷, 这两种提取物可以明显降低四氯化碳诱导肝纤维化大鼠血清 ALT、AST、碱性磷酸酶 (ALP) 活性和 TBIL 水平, 还显著增加过氧化氢酶 (CAT)、超氧化物歧化酶 (SOD) 活性和谷胱甘肽 (GSH) 水平, 明显改善肝组织纤维化损伤程度。富含獐牙菜苦苷的秦艽 *Gentiana cruciata* L.提取物也表现出类似的抗四氯化碳诱导肝纤维化作用^[8]。可见獐牙菜苦苷还可能是一种有价值的抗肝纤维化药物, 但是其作用机制尚不清楚。

2 降糖作用

Vaidya 等^[9]报道, 链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠伴随着血糖升高, 也发生明显脂质代谢紊乱; 獐牙菜苦苷 (50 mg/kg) ip 可以明显降低链脲佐菌素诱导糖尿病大鼠血清中的三酰甘油 (TG)、总胆固醇 (TC) 和低密度脂蛋白 (LDL) 水平, 同时, 獐牙菜苦苷显著降低空腹血糖, 提高胰岛素敏感指数。Sonawane 等^[10]发现, 獐牙菜苦苷 (50 mg/kg) 对 1 型糖尿病肾病具有较好改善作用, 可以降低 1 型糖尿病大鼠血尿素、肌酐水平, 并且明显改善肾小球病理损伤。Dhanavathy 等^[11]采用链脲佐菌素注射建立糖尿病大鼠模型, 开展獐牙菜苦苷治疗糖尿病的研究。结果显示, 獐牙菜苦苷可以显著降低糖尿病大鼠空腹血糖以及血液糖化血红蛋白 (HbA1c)、TC、TG 和 LDL 水平, 增加血红蛋白、胰岛素、总蛋白 (TP) 和高密度脂蛋白 (HDL) 水平, 明显促进糖尿病大鼠胰腺胰岛组织再生。

在獐牙菜苦苷的抗糖尿病效应被发现之后, 獐牙菜苦苷抗糖尿病作用机制也很快得到了初步揭示。Sonawane 等^[12]报道, 5-HT 受体表达与糖尿病发病机制密切相关, 而獐牙菜苦苷和 5-HT₂ 拮抗剂均能减轻糖尿病、抗抑郁症和高脂血症, 显示獐牙菜苦苷可能是一种 5-HT₂ 受体调节剂。Vaidya 等^[13]研究发现, 獐牙菜苦苷体内半衰期仅有 1.3 h, 因此推测獐牙菜苦苷的降糖作用可能是由獐牙菜苦苷的一个体内活性代谢物龙胆碱 (gentianine) 介导的。结果显示, 獐牙菜苦苷对脂肪生成以及 GLUT-4、PPAR γ 的 mRNA 表达均没有明显影响, 却显著增加脂肪细胞因子的 mRNA 表达; 另一方面, 龙胆碱则明显增加脂肪生成, 上调 GLUT-4、PPAR γ 和脂肪细胞因子的 mRNA 表达, 显示獐牙菜苦苷的抗糖尿病作用很可能由龙胆碱介导。但是, 獐牙菜苦苷降

糖作用的靶点以及相关信号通路仍未完全阐明。Patel 等^[14]考察了獐牙菜苦苷对非胰岛素依赖型糖尿病 (NIDDM) 大鼠的作用机制。结果发现, 獐牙菜苦苷 (50 mg/kg) 连续 ig 40 d, 明显恢复葡萄糖-6-磷酸酶 (G6Pase) 和羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶 (HMG-Co A) 活性, 同时还能恢复 PEPCK、GK、Glut2、PPAR γ 、leptin、adiponectin、Glut4 等基因表达水平, 从而增加机体组织的胰岛素敏感性, 调节碳水化合物和脂质代谢, 显示獐牙菜苦苷可能是通过靶向 PPAR γ 调控肝脏和脂肪组织的相关基因表达。

另外, 张小艺等^[15]采用紫外分光光度法检测獐牙菜苦苷在体外对 α -葡萄糖苷酶 (α -glucosidase) 活性的抑制率, 发现当獐牙菜苦苷浓度为 1 mg/mL 时对 α -葡萄糖苷酶活性的抑制率为 30.19%, 质量浓度为 100 mg/mL 时抑制率为 84.92%, 表明抑制 α -葡萄糖苷酶可能是獐牙菜苦苷抗糖尿病的作用机制之一。

3 调脂作用

獐牙菜苦苷具有突出的调血脂、调节脂质代谢作用。Vaidya 等^[16]采用腹腔注射泊洛沙姆 407 建立高血脂大鼠模型, 给予獐牙菜苦苷 (50 mg/kg) 治疗可以明显增加高血脂大鼠血清 HDL 水平, 显示出较强的抗动脉粥样硬化潜力。在其另一项研究中, 獐牙菜苦苷 (50、75 mg/kg) 可以减少高脂饮食诱导高血脂大鼠血清 LDL 和 V-LDL 水平, 同时獐牙菜苦苷明显抑制 HMG-Co A 活性, 可能是其降血脂作用的机制之一^[17]。Patel 等^[18]采用十八烯酸诱导 HepG2 细胞发生脂肪变性, 导致脂滴和三酰甘油大量堆积, 随即使用獐牙菜苦苷进行处理; 实验结果表明, 獐牙菜苦苷可以减少三酰甘油水平, 降低 LDH 活性, 稳定肝细胞膜, 并且通过下调活化的 Caspase3、PARP1 抑制 HepG2 细胞凋亡。进一步研究发现獐牙菜苦苷乃是通过靶向作用于 AMPK 和 PPAR α 调节肝脏血糖负荷、脂质蓄积、胰岛素抵抗和活性氧 (ROS) 生成, 显示獐牙菜苦苷可能具有调节代谢功能以及治疗非酒精性脂肪肝 (NAFLD) 的潜力。

4 抗炎和免疫调节作用

Saravanan 等^[19]利用 IL-1 β 诱导的成纤维细胞样滑膜细胞考察獐牙菜苦苷的抗炎作用, 结果表明, 獐牙菜苦苷显著抑制 IL-1 β 引起的滑膜细胞增生, 减少 NO 产生, 减少 caspase 3 和炎症因子 TNF α 、

IL-6、PGE2、COX-2、iNOS、MMPs 水平,同时抑制 p38 MAPK α 水平。Saravanan 等^[20]建立大鼠佐剂性关节炎模型,给予獐牙菜苦苣(2、5、10 mg/kg)治疗,结果表明,獐牙菜苦苣剂量相关性地抑制关节炎大鼠足爪肿胀、增加大鼠体质量,同时减少促炎细胞因子(IL-1、IL-6 和 TNF)水平,明显增加抗炎因子(IL-10、IL-4)水平;深入研究发现,獐牙菜苦苣可以在整体动物和细胞水平抑制 NF- κ B P65、p-I κ B α 、p-JAK2 和 p-STAT3 蛋白表达,证实獐牙菜苦苣可能通过 NF- κ B/I κ B、JAK2/STAT3 信号通路产生抗炎作用。此外, Saravanan 等^[21]还利用体内外模型考察了獐牙菜苦苣的免疫调节功能,结果显示,獐牙菜苦苣可以明显增加绵羊红细胞(SRBC)诱导的动物抗体滴度、血小板生成细胞以及胸腺和脾的质量,同时降低 DTH 反应。在体外细胞试验中,獐牙菜苦苣可以显著改变 ConA 诱导脾细胞 IFN- γ 、IL-10、IL-4 的 mRNA 表达,增强脾细胞的 Th2 型细胞应答,抑制植物凝集素(PHA)诱导中性粒细胞自由基释放,并减少脂多糖(LPS)诱导巨噬细胞促炎细胞因子(TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6)的表达水平,显示獐牙菜苦苣是一个有效的抗炎化合物。Wei 等^[22]报道,獐牙菜苦苣可以浓度相关性地抑制趋化因子 N-甲酰甲硫氨酰-亮氨酰-苯丙氨酸(N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine, fMLP)诱导的人中性粒细胞超氧化物生成,但是对 phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) 和花生四烯酸(arachidonic acid, AA)诱导的超氧化物生成没有明显影响。

5 镇痛、镇静和解痉作用

Bhattacharya 等^[23]最早于 1976 年报道了獐牙菜苦苣的中枢神经系统镇静作用。獐牙菜苦苣可以明显强化环己巴比妥诱导的白化小鼠睡眠,对抗苯丙胺毒性;同时獐牙菜苦苣可以显著抑制小鼠在旋转实验中的保持能力,强化吗啡镇痛效果。Jaishree 等^[24]采用热板法、甩尾法和醋酸扭体法评价獐牙菜苦苣的镇痛作用,结果显示獐牙菜苦苣具有显著镇痛作用,且具有外周和中枢的双重镇痛效应。雷伟亚等^[25]的研究表明,从彝族民间常用草药小儿腹痛草(斜茎獐牙菜) *Swertia patens* Burk. 中分离得到的獐牙菜苦苣具有镇痛镇静效果,其镇痛、解痉作用是该草药治疗胃肠道疼痛的药理学基础。

6 其他作用

獐牙菜苦苣具有抗菌和一定的抑制肿瘤细胞生

长作用。Kumarasamy 等^[26]研究发现,獐牙菜苦苣可以有效抑制蜡样芽孢杆菌、枯草芽孢杆菌、弗氏柠檬酸杆菌、大肠杆菌、奇异变形杆菌和粘质沙雷氏菌生长,采用 BSLB (brine shrimp lethality bioassay) 法对獐牙菜苦苣进行初步筛选,结果表明,獐牙菜苦苣的 LD₅₀ 值为 8.0 μ g/mL。黄凤娇^[27]对包括獐牙菜苦苣在内的紫红獐牙菜 *Swertia punicea* Hemsl. 化学成分的抗乙型肝炎病毒 HBV 活性进行了体外筛选,结果显示,獐牙菜苦苣对乙肝表面抗原 HBsAg 具有明显抑制作用。赵李剑等^[28]发现,獐牙菜苦苣(50 μ g/mL) 在体外实验中对肝癌细胞具有一定抑制和促凋亡作用。李润琴等^[29]也证实,獐牙菜苦苣和芒果苣是川东獐牙菜 *Swertia davidii* Franch. 提取物抑制 HepG2 人肝癌细胞生长、诱导其凋亡的主要活性物质。但獐牙菜苦苣抑制肿瘤细胞的机制尚不清楚。Yamahara 等^[30]研究发现,獐牙菜苦苣(150、300 mg/kg) ig 给药可以抑制卡巴胆碱诱导的结肠收缩,具有明显抗胆碱效应,作用时间较长,且呈剂量相关性。獐牙菜苦苣具有抗水肿作用。Vaijanathappa 等^[31]考察獐牙菜苦苣对角叉菜胶、福尔马林和组胺诱导的大鼠足肿胀模型的影响,发现獐牙菜苦苣(100、200 mg/kg) ig 给药可以明显减轻多种原因引起的大鼠足肿胀,其中,獐牙菜苦苣(200 mg/kg) 的抗水肿作用强于双氯芬酸钠(100 mg/kg)。周源等^[32]报道獐牙菜苦苣具有抗乙醇诱导小鼠急性胃溃疡作用,獐牙菜苦苣(48、96 mg/kg) 能够显著减轻无水乙醇引起的小鼠胃黏膜损伤程度,同时明显降低溃疡指数和胃蛋白酶活性。獐牙菜苦苣还具有促进胃排空作用。Kimura 等^[33]报道,獐牙菜苦苣对多巴胺(1 mg/kg) 诱导的胃排空减少和胃肠动力减弱具有拮抗作用,但是对 5-羟色胺(4 mg/kg) 诱导的胃排空减少和胃肠动力减弱则没有明显改善,显示獐牙菜苦苣的促进胃排空和增强胃肠动力效应可能与抑制多巴胺 D2 受体有关。李尚秀等^[34]报道獐牙菜苦苣可以明显降低丙酸睾酮诱导前列腺增生大鼠的前列腺指数,表现出较好的抗良性前列腺增生活性,但是尚缺乏进一步的研究。

7 结语

近年来,獐牙菜苦苣药理作用研究取得了较丰硕的成果,尤其对于临床常见的肝胆疾病、糖尿病、高血脂等,獐牙菜苦苣均表现出较大治疗潜力。近年来,随着 60 岁及以上老年人口数量的迅速增加,我国常见病已经从过去的传染性疾病转变为非传染

性慢病,主要包括心脑血管疾病、糖尿病、恶性肿瘤、慢性呼吸系统疾病等^[35]。其中糖尿病患病率增长迅速,基于2010年美国糖尿病学会(ADA)糖尿病诊断标准的调查结果显示,我国目前可能有多达1.139亿成人糖尿病患者,4.934亿糖尿病前期人群^[36]。NAFLD是一种代谢相关的肝病,多与血糖血脂升高、胰岛素抵抗等代谢紊乱有关,在我国发病率也明显上升;黄一沁等^[37]的数据显示,上海老年人NAFLD的发生率达到57.67%。鉴于獐牙菜苦苷具有明显的保肝、降糖、降脂和调节代谢作用,有望用于代谢紊乱相关慢病治疗,具有显著的社会效益。但是目前尚缺乏关于獐牙菜苦苷药效分子机制、构效关系、药物代谢动力学以及成药性方面的研究资料,未来可以从体内代谢、药物制剂等方面开展进一步研究,为新药开发打下基础。

参考文献

- [1] 郭建华,田成旺,刘晓,等.中药环烯醚萜类化合物研究进展[J].药物评价研究,2011,34(4):293-297.
- [2] 李宏亮,白敏,宋秋艳,等.天然活性成分獐牙菜苦苷的研究进展[J].云南中医学院学报,2011,34(4):66-70.
- [3] Jaishree V, Badami S. Antioxidant and hepatoprotective effect of swertiamarin from *Enicostemma axillare* against D-galactosamine induced acute liver damage in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 130(1): 103-106.
- [4] Zhang L, Cheng Y, Du X, et al. Swertianlarin, an herbal agent derived from *Swertia mussotii* Franch, attenuates liver injury, inflammation, and cholestasis in common bile duct-ligated rats [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015: 948376.
- [5] Tian C, Zhang T, Wang L, et al. The hepatoprotective effect and chemical constituents of total iridoids and xanthenes extracted from *Swertia mussotii* Franch. [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 154(1): 259-266.
- [6] Feng X C, Du X, Chen S, et al. Swertianlarin, isolated from *Swertia mussotii* Franch, increases detoxification enzymes and efflux transporters expression in rats [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(1):184-195.
- [7] Mihailović V, Mihailović M, Uskoković A, et al. Hepatoprotective effects of *Gentiana asclepiadea* L. extracts against carbon tetrachloride induced liver injury in rats [J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, 52: 83-90.
- [8] Mihailović V, Katanić J, Mišić D, et al. Hepatoprotective effects of secoiridoid-rich extracts from *Gentiana cruciata* L. against carbon tetrachloride induced liver damage in rats [J]. *Food Funct*, 2014, 5(8): 1795-1803.
- [9] Vaidya H, Prajapati A, Rajani M, et al. Beneficial effects of swertiamarin on dyslipidaemia in streptozotocin-induced type 2 diabetic rats [J]. *Phytother Res*, 2012, 26(8):1259-1261.
- [10] Sonawane R D, Vishwakarma S L, Lakshmi S, et al. Amelioration of STZ-induced type 1 diabetic nephropathy by aqueous extract of *Enicostemma littorale* Blume and swertiamarin in rats [J]. *Mol Cell Biochem*, 2010, 340(1-2): 1-6.
- [11] Dhanavathy G. Immunohistochemistry, histopathology, and biomarker studies of swertiamarin, a secoiridoid glycoside, prevents and protects streptozotocin-induced β -cell damage in Wistar rat pancreas [J]. *J Endocrinol Invest*, 2015, 38 (6): 669-684.
- [12] Sonawane R D, Deore V B, Patil S D, et al. Role of 5-HT2 receptors in diabetes: Swertiamarin seco-iridoid glycoside might be a possible 5-HT2 receptor modulator [J]. *Physiol Behav*, 2015, 144: 66-72.
- [13] Vaidya H, Goyal R K, Cheema S K. Anti-diabetic activity of swertiamarin is due to an active metabolite, gentianine, that upregulates PPAR- γ gene expression in 3T3-L1 cells [J]. *Phytother Res*, 2013, 27(4): 624-627.
- [14] Patel TP, Soni S, Parikh P, et al. Swertiamarin: an active lead from *Enicostemma littorale* regulates hepatic and adipose tissue gene expression by targeting PPAR- γ and improves insulin sensitivity in experimental NIDDM rat model [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 358673.
- [15] 张小艺,何润霞,易琼,等.鱼胆草提取物及其活性成分獐牙菜苦苷的药理学初探[J].黑龙江畜牧兽医,2015(9):185-187.
- [16] Vaidya H, Rajani M, Sudarsanam V, et al. Antihyperlipidaemic activity of swertiamarin, a secoiridoid glycoside in poloxamer-407-induced hyperlipidaemic rats [J]. *J Nat Med*, 2009, 63(4): 437-442.
- [17] Vaidya H, Rajani M, Sudarsanam V, et al. Swertiamarin: a lead from *Enicostemma littorale* Blume. for anti-hyperlipidaemic effect [J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, 617(1-3): 108-112.
- [18] Patel T P, Rawal K, Soni S, et al. Swertiamarin ameliorates oleic acid induced lipid accumulation and oxidative stress by attenuating gluconeogenesis and lipogenesis in hepatic steatosis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 83: 785-791.
- [19] Saravanan S, Islam VI, Thirugnanasambantham K, et al. Swertiamarin ameliorates inflammation and osteoclastogenesis intermediates in IL-1 β induced rat fibroblast-like synoviocytes [J]. *Inflamm Res*, 2014, 63(6): 451-462.
- [20] Saravanan S, Islam V I, Babu N P, et al. Swertiamarin

- attenuates inflammation mediators via modulating NF- κ B/I κ B and JAK2/STAT3 transcription factors in adjuvant induced arthritis [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2014, 56: 70-86.
- [21] Saravanan S, Pandikumar P, Prakash Babu N, *et al*. *In vivo* and *in vitro* immunomodulatory potential of swertiamarin isolated from *Enicostema axillare* (Lam.) A. Raynal that acts as an anti-inflammatory agent [J]. *Inflammation*, 2014, 37(5): 1374-1388.
- [22] Wei S, Chen G, He W, *et al*. Inhibitory effects of secoiridoids from the roots of *Gentiana straminea* on stimulus-induced superoxide generation, phosphorylation and translocation of cytosolic compounds to plasma membrane in human neutrophils [J]. *Phytother Res*, 2012, 26(2): 168-73.
- [23] Bhattacharya S K, Reddy P K, Ghosal S, *et al*. Chemical constituents of Gentianaceae XIX: CNS-depressant effects of swertiamarin [J]. *J Pharm Sci*, 1976, 65(10): 1547-1549.
- [24] Jaishree V, Badami S, Rupesh Kumar M, *et al*. Antinociceptive activity of swertiamarin isolated from *Enicostemma axillare* [J]. *Phytomedicine*, 2009, 16(2-3): 227-232.
- [25] 雷伟亚, 史栓桃, 余思畅, 等. 小儿腹痛草的药理研究—I. 獐牙菜苦甙的解痉作用 [J]. *云南医药*, 1982(2): 18.
- [26] Kumarasamy Y, Nahar L, Cox P J, *et al*. Bioactivity of secoiridoid glycosides from *Centaurium erythraea* [J]. *Phytomedicine*, 2003, 10(4): 344-347.
- [27] 黄凤娇. 紫红獐牙菜化学成分的含量测定及体外抗HBV活性物质的筛选 [D]. 武汉: 湖北中医学院, 2006.
- [28] 赵李剑, 左泽乘, 邹洪波, 等. 川东獐牙菜苦甙类成分的提取及其体外抗肿瘤作用研究 [J]. *中医药导报*, 2006, 12(5): 622-64.
- [29] 李润琴, 杨建平, 黄春, 等. 川东獐牙菜提取物抑制体外人肝癌细胞的生长 [J]. *中药药理与临床*, 2011, 27(2): 90-93.
- [30] Yamahara J, Kobayashi M, Matsuda H, *et al*. Anticholinergic action of *Swertia japonica* and an active constituent [J]. *J Ethnopharmacol*, 1991, 33(1-2): 31-35.
- [31] Vajjanathappa J, Badami S. Antiedematogenic and free radical scavenging activity of swertiamarin isolated from *Enicostemma axillare* [J]. *Planta Med*, 2009, 75(1): 12-17.
- [32] 周源, 刘英姿, 李锋, 等. 獐牙菜苦苷对乙醇致小鼠胃溃疡的保护作用 [J]. *中国新药杂志*, 2008, 17(20): 1768-1769.
- [33] Kimura Y, Sumiyoshi M. Effects of *Swertia japonica* extract and its main compound swertiamarin on gastric emptying and gastrointestinal motility in mice. *Fitoterapia*, 2011, 82 (6): 827-33.
- [34] 李尚秀, 汪婷, 田倩, 等. 西南獐牙菜化学成分及其抗前列腺增生活性 [J]. *中国药学杂志*, 2015, 50(6): 502-506.
- [35] 徐国平, 牛丽娟. 从美国高血压病防治的经验探讨中国慢病防治的挑战和机遇 [J]. *中华医学杂志*, 2013, 93(43): 3415-3418.
- [36] 徐瑜, 毕宇芳, 王卫庆, 等. 中国成人糖尿病流行与控制现状——2010年中国慢病监测暨糖尿病专题调查报告解读 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2014, 30(3): 184-186.
- [37] 黄一沁, 胡晓娜, 史冬梅, 等. 上海老年人非酒精性脂肪肝的流行情况及相关危险因素调查 [J]. *老年医学与保健*, 2012, 18(2): 99-102.