

京尼平苷和京尼平研究及应用现状

郑礼胜¹, 倪娜², 刘向前^{3*}, 陈常青^{1*}

1. 天津药物研究院, 天津 300193

2. 扬子江药业集团有限公司, 江苏 泰州 225321

3. 湖南中医药大学药学院, 湖南 长沙 410208

摘要: 环烯醚萜类化合物京尼平苷(梔子苷)及其苷元京尼平具有多种药理活性和广泛应用价值, 一直是国内外学者研究的热点。系统综述了京尼平苷及京尼平在植物中分布、分离(制备)纯化、定量测定、药物代谢、药理活性和应用现状, 并对其毒性进行简单概述, 为京尼平苷及京尼平的进一步研究和开发提供参考, 也为其临床应用提供科学依据。

关键词: 京尼平苷; 京尼平; 环烯醚萜类; 药物代谢; 药理活性

中图分类号: R **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2012)04-0289-10

Study and application of geniposide and genipin

ZHENG Li-sheng¹, NI Na², LIU Xiang-qian³, CHEN Chang-qing¹

1. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

2. Yangtze River Pharmaceutical Group Co., Ltd., Taizhou 225321, China

3. School of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

Key words: geniposide; genipin; iridoids; drug metabolism; pharmacological activity

单萜类二次代谢产物环烯醚萜类化合物京尼平苷(梔子苷)及苷元京尼平具有多种药理活性和广泛应用价值, 近年来受到极大关注, 发展迅速^[1]。本文从植物中分布、分离(制备)纯化、定量测定、药物代谢、药理活性和应用现状等方面综述了京尼平苷及京尼平的研究进展, 并对其毒性进行简单概述, 以期为其进一步研究和开发利用提供参考, 也为其临床应用提供科学依据。

1 植物中的分布

目前已报道含有京尼平苷的植物有茜草科梔子 *Gardenia jasminoides* Ellis^[2]、水梔子 *Gardenia jasminoides* Ellis var. *radicans* (Thunb.) Makino^[3]、大花梔子 *Gardenia jasminoides* form. *grandiflora* (Lour.) Makino^[4]和朱如拉 *Gardenia jasminoides* Ellis^[5]、杜仲科杜仲 *Eucommia ulmoides* Oliv.、卫矛科陕西卫矛 *Euonymus schensianus* Maxim.^[6]、列当科肉苁蓉 *Cistanche deserticola* Y. C. Ma^[7]、苋科牛膝 *Achyranthes bidentata* Bl.^[8]、鳞毛蕨科香鳞毛蕨

Dryopteris fragrans (L.) Schott^[9]和防己科云南青牛胆 *Tinospora sagittata* var. *yunnanensis* (S. Y. Hu) H. S. Lo^[10]等, 其中茜草科植物中含量较高。

2 分离(制备)纯化

从梔子干果或提取梔子黄色素后的废液中提取京尼平苷, 一般采用有机溶剂在索氏提取器中提取, 得到梔子总活性成分; 再以活性炭脱色, 有机溶剂脱脂, 浓缩; 然后硅胶柱分离, 重结晶, 滤过, 即得京尼平苷晶体^[11]。最常用的提取剂或洗脱剂为乙醇, 常用的预处理或后续处理方法包括大孔吸附树脂法、阳离子交换树脂和阴离子交换树脂连用^[12-13]、渗漉法^[14]、硅胶柱色谱法^[15]、重结晶^[16]等。近来又有新方法报道, 如 D-301 树脂精制^[17]、固相萃取^[18]、HPLC 制备^[19]、双水相系统(PE62、KH₂PO₄和乙醇)提取^[20]、纤维素酶预处理^[21]、膜技术耦合大孔吸附树脂^[22]、高速逆流色谱(HSCCC)^[23]等。

从杜仲皮或叶中提取京尼平苷, 一般选用极性较大的溶剂渗漉或热回流提取, 提取液浓缩后, 加

收稿日期: 2012-06-05

基金项目: 湖南省自然科学基金资助项目(11JJ2042); 湖南中医药大学十二五校级重点学科“药物分析学”建设项目资助

*通讯作者: 刘向前 E-mail: lxq0001cn@163.com

陈常青 chencq@tjpr.com

水转溶, 除去不溶性杂质; 石油醚萃取, 除去脂溶性杂质; 对水溶性杂质, 用铅沉法或离子交换树脂除去; 再用正丁醇萃取, 或活性炭吸附、有机溶剂洗脱, 得粗苷, 通过色谱法和重结晶分离纯化。彭密军等^[24]用制备液相色谱-台阶梯度法分离纯化了杜仲中京尼平苷; 曹慧^[25-26]对比研究了乙醇提取法、酶提取法、半仿生提取法和 CO₂ 超临界提取法从杜仲中提取京尼平苷; 以溶剂萃取法纯化一次, 再用 A 型大孔树脂法纯化, 最后硅胶柱色谱法纯化, 得质量分数为 96.54% 的京尼平苷单体。

酸碱水解打断糖苷键生成苷元的方法不适用于京尼平, 环烯醚萜结构在酸碱作用下会遭到破坏, 影响其生物活性, 所以用微生物转化、酶解等温和方法生产京尼平成为必然趋势。利用高产 β -葡萄糖苷酶菌种制备游离细胞和固定化细胞, 在温和条件下将京尼平苷转化为京尼平, 转化率高达 98%^[27]。王永宏^[28-29]分别考察了以栀子带渣提取液和 95% 京尼平苷为底物, 青霉菌发酵制备京尼平, 京尼平苷的转化率分别达到 96.7% 和 98% 以上; 通过树脂分离, 硅胶柱纯化和重结晶, 得京尼平针状结晶, 质量分数 $\geq 98\%$ 。Xu 等^[30]以青霉菌 *Penicillium nigricans* 发酵栀子产生京尼平, 转化率达 95%。

3 检测方法

3.1 薄层扫描法 (TLC)

TLC 是一种简单快速的色谱方法, 可用于栀子药材及其饮片中京尼平苷的定量测定, 且可用于由栀子组成的复方制剂。该法一般是在 GF₂₅₄ 薄层板或高效板及 HF₂₅₄ 薄层板上展开, 在紫外灯下定位, 对其进行单、双波长扫描定量。所采用的展开系统有醋酸乙酯-石油醚 (60~90 °C 沸程)、环己烷-醋酸乙酯-冰醋酸、正己烷-醋酸乙酯-冰醋酸上层液、甲苯-醋酸乙酯-甲酸、氯仿-甲醇-浓氨水、氯仿-醋酸乙酯-甲醇等。该方法简便、快捷, 结果准确、稳定, 为京尼平苷和京尼平质量控制提供了有效的监控手段。文字真^[31]和屈爱桃等^[32]分别以双波长薄层扫描法测定了克清片和蒙药伊赫-哈日-12 中栀子苷含量。

3.2 高效液相色谱法 (HPLC)

京尼平苷定量检测一般采用 RP-HPLC 法, 该方法是国内外公认的较准确的测定方法。栀子及其制剂中京尼平苷的测定, 现多采用药典法^[33]。但也有报道采用不同的流动相及检测波长: Tsai 等^[34]用乙腈-甲醇-磷酸二氢钠 (pH 4.6) (5:15:80) 为流

动相, 波长 240 nm; 徐燕等^[35]以多波长线性梯度洗脱同时测定了栀子中 3 类 9 种成分, 流动相 A 为 0.3% 甲酸水溶液, 流动相 B 为甲醇-乙腈 (9:1), 波长 240、330、440 nm; 李清等^[36]用流动相乙腈-水 (H₃PO₄ 调 pH 4.0) (11:89), 波长 240 nm; 曹晶萍等^[37]用流动相 0.05 mol/L 磷酸氢二钠-甲醇 (72:28), 磷酸调 pH 6.80, 波长 240 nm; 王永宏等^[38]用流动相甲醇-水 (45:55)。

杜仲及其制剂中京尼平苷的测定稍有不同, 流动相多用甲醇-水-冰醋酸系统, 检测波长多用 237 和 240 nm; 彭密军等^[24]同时测定了京尼平苷、京尼平苷酸和桃叶珊瑚苷的含量, 流动相为甲醇-水-醋酸 (25:75:1), 波长 220 nm; 张鞍灵等^[39]同时检测杜仲叶中京尼平苷、京尼平苷酸和绿原酸 3 种成分, 流动相甲醇-水-冰醋酸 (9:90:1), 波长 237 nm; 戚向阳等^[40]同时检测了杜仲中京尼平苷、京尼平苷酸及绿原酸 3 种成分, 流动相甲醇-水-冰醋酸 (19:81:1.5); 曹慧等^[25-26]同时对杜仲提取、分离纯化产物京尼平苷和京尼平苷酸进行分析, 流动相为甲醇-水-冰醋酸 (20:79.5:0.5), 波长 237 nm, 同时 PAD 检测; 李钦等^[41]同时测定了杜仲冲剂中京尼平苷、京尼平苷酸和绿原酸含量, 流动相为甲醇-水-冰乙酸 (14:86:1.2), 波长 237 nm。

3.3 薄层色谱-紫外分光光度法 (TLCS-UV)^[28]

实验室还可采用薄层色谱分离、分光光度法测定和硫酸铜-分光光度法测定。前者每次都需要制备一定数量的薄层色谱板, 薄层板的好坏直接影响测定结果准确与否, 受人为操作因素影响太大, 且薄层板硅胶对京尼平苷有一定的吸附作用, 不能完全洗脱, 造成结果偏低而不准确; 后者采用活性炭脱色后, 滤液需在冰箱中过夜, 耗时较长, 不适合企业快速检测分析, 且测定结果偏低。

3.4 紫外分光光度法 (UV)

邓勇等^[42]用京尼平苷与对二氨基苯甲醛在强酸条件下加热反应显色, 分光光度法测定 594 nm 处吸光度; 该法所需仪器简单, 灵敏度高, 但测定工作不及时易产生聚沉现象, 干扰测定结果, 且不能分离植物中共存的京尼平苷和京尼平苷酸, 使结果偏高。董娟娥等^[43]对上述方法进行了改进, 形成“改进对二甲氨基苯甲醛法”: 用醋酸代替盐酸, 消除了聚沉现象, 吸光度在 2 h 内保持不变, 测定结果较准确。京尼平与氨基酸在 70 °C 可生成栀子蓝色素, 可在波长 590 nm 条件下用分光光度法测定

含量,该方法所需仪器简单,灵敏度较高,且此蓝色素在较长时间内不退色、不发生沉淀,测试结果准确。梁华正等^[44-45]建立了一种新的京尼平苷和京尼平定量测定方法:以 β -葡萄糖苷酶水解京尼平苷,水解产物京尼平与氨基酸反应显色,分光光度法测定含量,波长 590 nm。

3.5 高效液相色谱-质谱联用法 (HPLC-MS)

彭密军等^[46]采用 HPLC-MS 法测定了杜仲中京尼平苷等 3 种成分含量,京尼平苷质核比 (m/z) 为 411, 线性范围 0.31~4.65 μg ($r=0.996$), 检出限 0.3 ng, 平均回收率 95% (RSD=2.9%); 该方法操作简便,重复性好,专属性强,准确可靠,适用于对复杂天然产物样品的定性定量分析。Wang 等^[47]报道了以 LC/MS/MS 检测京尼平苷含量的方法:通过与醋酸铵形成正离子衍生物 $[M+NH_4]^+$ 和与醋酸形成负离子衍生物 $[M+CH_3COO]^-$ 而测定其含量。

3.6 快速毛细管电泳安培法

黄宝美等^[48]采用快速毛细管电泳安培法在 20 mmol/L Tris-HCl 缓冲溶液 (pH 8.50), 25 kV 高压, 0.86 V 工作电极电位的条件下, 4 min 内实现了梔子中京尼平苷和藏红花素两种组分的测定。

4 药物代谢

4.1 体内代谢

一般情况下,中草药中含量较高的苷类成分,并不是直接在血液里起效的成分,而是其代谢产物——苷元及其衍生物。生药采集、晒干、炮制和煎熬等加工过程中天然活性物质部分水解变化;中药服用之后,在消化系统酶、胃酸、肠道菌、肠膜酶等作用下改变成另一种结构,进入血液起药效作用。如梔子中的京尼平苷,必须通过肠内细菌的 β -葡萄糖苷酶转化成京尼平才能被吸收从而发挥促进胆汁分泌的药效^[49]。肠内代谢过程见图 1。

将京尼平苷与人体肠内菌丛温孵培养,可检出两个转化产物京尼平和京尼平碱,用苦杏仁 β -葡萄糖苷酶在氯化铵存在下与京尼平苷温孵培养 4 h,京尼平苷完全水解,检出京尼平和京尼平碱。京尼平苷通过其水解产物京尼平起利胆作用,在肠道中能被绝大部分肠内菌水解成京尼平;由于大鼠肝匀浆液(含有 β -葡萄糖苷酶和脂酶)不能将京尼平苷水解,因此,肠道细菌代谢是其利胆的主要机制。京尼平苷的水解代谢主要发生在肠道内^[49-51]。京尼平苷在大鼠肠道的吸收呈一级动力学过程,为被动扩散,具有广泛的吸收窗^[52]。

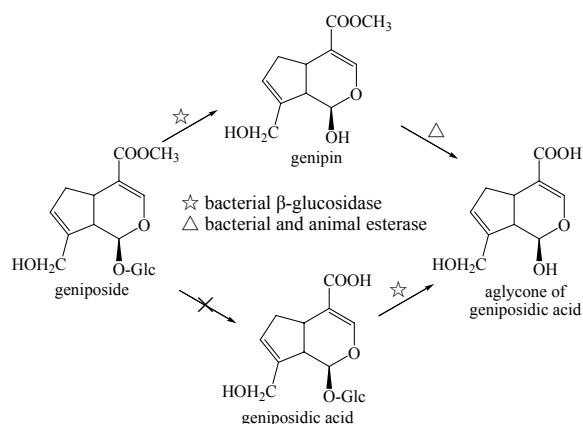


图 1 京尼平苷的肠道内代谢途径

Fig. 1 Intestinal metabolic pathways of geniposide

大鼠单剂量口服京尼平苷后,尿样中检测到 8 种代谢产物:京尼平、京尼平碱、京尼平丙酮醇部分开环氨化生成的 Schiff 碱及其分子内醛基与氨基缩合产物、京尼平丙酮醇部分开环生成的双醛代谢产物以及新发现的京尼平还原产物、京尼平丙酮醇部分开环生成的双醛还原产物和京尼平碱的氧化产物;其肠内菌培养液中发现了 5 种物质:京尼平苷、京尼平、京尼平碱、原药丙酮醇部分开环后氨化生成的 Schiff 碱和双醛代谢产物^[50]。京尼平苷在大鼠体内代谢途径见图 2。Hou 等^[53]研究表明,口服京尼平和梔子煎液后,京尼平硫酸盐是血液中主要代谢产物,血液中未检测出京尼平及其苷。

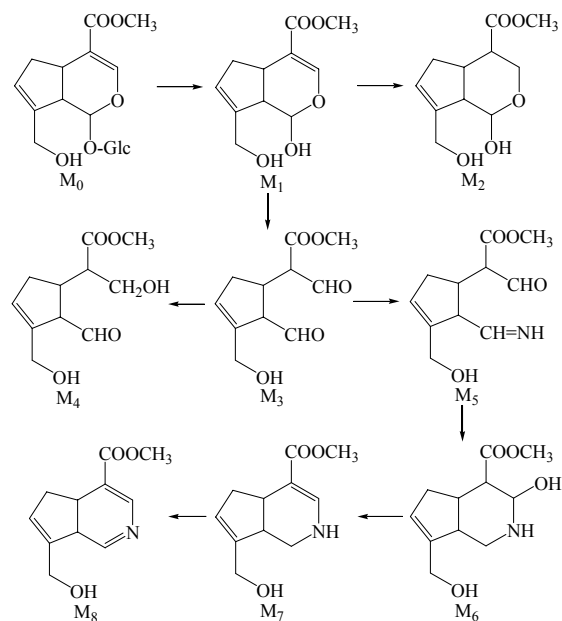


图 2 京尼平苷在大鼠体内代谢途径

Fig. 2 Metabolic pathways *in vivo* of geniposide in rats

4.2 药动学

张丽茹^[54]考察了大鼠经灌胃和尾静脉注射两种途径给药后京尼平苷的药动学过程,表明二者均符合二室模型,ig 后分布半衰期 $t_{1/2\alpha}$ 为 0.4 h,消除半衰期 $t_{1/2\beta}$ 为 3.9 h;iv 后 $t_{1/2\alpha}$ 为 0.2 h, $t_{1/2\beta}$ 为 1.0 h,说明京尼平苷在体内以消除为主;表观分布容积 V_C 较大,证实该药在体内分布广泛;与静脉给药比较,生物利用度为 11.0%。通过测定大鼠尿样及粪样中京尼平苷排泄量发现,以 50 mg/kg 剂量给药后 48 h,尿中原形药物累积排泄量为 12.1%,粪中未检测到原形药物;灌胃 24 h 后,尿中排泄原形药物约占血浆中原形药物总量的 100%。Ueno 等^[55]报道,灌胃给予京尼平苷后,在大鼠体内测得的京尼平量约为京尼平苷的 1%,其代谢物主要在胆汁中以京尼平-1-*O*-葡萄糖醛酸苷的形式出现。京尼平苷是通过在体内水解成京尼平发挥药效的。

成龙等^[56-57]研究了京尼平苷及其肠道代谢物京尼平在大鼠体内的药动学和排泄动力学过程。京尼平苷和京尼平最大血药浓度 $C_{\max}$ 分别为 (3.23 ± 0.37) 和 (17.41 ± 5.27) ng/mL;半衰期 $t_{1/2}$ 分别为 (1.00 ± 0.35) 和 (4.86 ± 2.55) h;平均滞留时间 MRT 分别为 (2.39 ± 0.18) 和 (7.86 ± 3.61) h;曲线下面积 (AUC_i) 分别为 (11.23 ± 2.18) 和 (90.60 ± 13.44) h·ng/mL;二者药动学均符合一室模型,京尼平苷在血浆中代谢消除较快,京尼平血浆浓度较低。

京尼平苷在肠道部分转化为京尼平,二者经尿液累积排出量和排出率分别为 (2.30 ± 0.27) mg 和 3.28%、 (0.57 ± 0.45) mg 和 0.82%,经粪便累积排出量和排出率 (1.58 ± 0.87) mg 和 2.25%、 (17.04 ± 3.54) mg 和 24.34%。京尼平苷在肠道部分转化为京尼平,后者最大排泄时间为 (6.00 ± 2.88) h;23.38%的药物以代谢物京尼平的形式经粪便排出;京尼平苷在大鼠体内大部分发生转化,在尿液和粪便中分别仅有 4.25%和 2.82%以原形物的形式排出。京尼平苷、栀子提取物导致的肝、肾和肠道的严重着色机制可能是京尼平苷在肠道先转化为京尼平,京尼平进一步与对应部位的氨基酸结合,生成蓝色的栀子蓝类物质而着色,栀子蓝类物质可能是京尼平苷排出体外的主要形式。栀子蓝类物质或其转化物可能是导致毒性的物质基础。

王学全等^[58]研究表明,栀子大黄汤药材不同配伍对京尼平苷的药动学存在不同的影响,大黄可使京尼平苷的生物利用度略微下降,枳实可显著增加

京尼平苷的生物利用度,淡豆豉则可显著降低京尼平苷的生物利用度。因此,中药配伍可能影响京尼平苷的药动学行为。

5 药理活性

5.1 降血糖及调血脂

京尼平苷可明显降低糖尿病模型大鼠血糖、提高糖耐量 ($P < 0.05$),但对血脂无明显影响^[59]。葡萄糖消耗试验表明,京尼平苷能显著促进前脂肪细胞对葡萄糖的吸收^[60];小鼠荷糖试验和四氧嘧啶致糖尿病小鼠血糖试验证实,京尼平苷具有剂量相关性降低小鼠餐后血糖及糖尿病高血糖的作用;通过基于过氧化物酶增殖激活受体 γ (PPAR γ) 受体信号通路的报告基因诱导表达试验,发现京尼平苷在体内外的降糖功效可能与 PPAR γ 的激活有关。费曜等^[61]研究表明,京尼平苷对 2 型糖尿病大鼠的血清胰岛素水平和胰岛素敏感指数有正性影响,其作用机制可能与增强 PPAR γ 受体活性有关;同时京尼平苷能明显降低高糖高脂大鼠的总胆固醇和三酰甘油,提示可能是通过其促进胆汁分泌而达到降脂的效果。

5.2 神经营养和神经保护作用

殷菲等^[62-63]通过建立的胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂高通量筛选模型,筛选、鉴定出京尼平苷是一种新的 GLP-1 受体激动剂,能够通过丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路诱导 PC12 细胞分化,对抗过氧化氢诱导的 PC12 细胞氧化损伤,提高神经细胞活力;能够诱导大鼠嗜铬神经瘤 PC12 细胞和原代培养的海马神经元中血红素氧化酶-1 (HO-1) 水平上调,增强细胞对氧化应激的耐受,提高细胞的抗养化能力^[64-66];它具有与 GLP-1 受体激动剂类似的神经营养和神经保护功能。王磊等^[67]系统综述了栀子苷及京尼平治疗阿尔茨海默病及其神经保护的分子机制,认为其在对抗 A β 毒性作用、抗氧化应激、抗内质网应激及抗炎等多方面具有良好效果,并能促进神经生长,修复受损神经元。

5.3 保肝利胆作用

京尼平苷可对抗 CCl₄ 和对乙酰氨基酚肝损伤引起的丙二醛 (MDA) 升高,谷胱甘肽 (GSH) 含量下降和谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 活力降低,明显减轻肝组织的病理变化^[68];抑制 CCl₄ 肝中毒小鼠血清中谷丙转氨酶 (ALT) 和谷草转氨酶 (AST) 活性及增加肝脏内 GSH 含量;对正常小鼠肝微粒

体内 CYP450 2E1 具有明显抑制作用,并能增强肝脏内谷胱甘肽还原酶以及谷胱甘肽-S-转移酶活性^[69];降低急性酒精性肝损伤小鼠血清的 AST 及 ALT 含量,抑制肝内 MDA 的生成,改善肝脏病理变化,降低动物的死亡率、延长动物死亡时间^[70];明显促进正常大鼠和由异硫氰酸-1-萘脂所致的肝损伤大鼠 6 h 内胆汁排泌量,对胆固醇、总胆红素、直接和间接胆红素没有明显影响^[71];京尼平苷具有保肝利胆作用。

5.4 对大鼠慢性前列腺炎的治疗作用

京尼平苷对大鼠慢性前列腺炎具有显著的治疗作用;其作用机制与降低前列腺内前炎细胞因子(IL-1 β 、IL-6、TNF- α)、提高抑炎细胞因子(IL-10)水平、减轻炎细胞浸润、抑制纤维组织增生和恢复前列腺分泌功能有关。抑制大鼠前列腺成纤维细胞的增殖,可能与其减少 TGF- β 1 的分泌和胶原的合成、促进前列腺成纤维细胞的凋亡有关^[72-74]。

5.5 对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用

京尼平苷显著降低大鼠 ST 段抬高幅度、心肌酶(CK)值、乳酸脱氢酶(LDH)值、MDA 值,超氧化物歧化酶(SOD)值明显增高;能够明显减轻缺血再灌注对心肌细胞损伤程度,对心肌有明显的保护作用,其机制可能与其提高 SOD 活力、减少 MDA 生成有关^[75]。

5.6 对地鼠胆固醇结石形成的影响

京尼平苷 100 mg/kg 组的成石率与阳性对照药物熊去氧胆酸组 80 mg/kg 组相近;表明京尼平苷对地鼠胆固醇结石的形成可能具有抑制作用^[76]。

5.7 对类风湿性关节炎的影响

京尼平苷可下调类风湿性关节炎大鼠中致炎因子 IL-1 β 和 TNF- α 的水平,提示京尼平苷可抑制实验性类风湿性关节炎病情进展^[77]。

5.8 对重症急性胰腺炎(SAP)治疗作用

栀子提取液对 SAP 具有治疗作用,该作用与其含有的活性成分京尼平苷和京尼平有关,并且栀子经过提取后能显著提高疗效^[78]。京尼平苷预处理能抑制家兔血清淀粉酶(AMY)的升高以及血清 Ca²⁺ 的降低,减轻胰腺细胞的钙超载;抑制 TNF- α 、IL-6 在胰腺组织中的活化,从而下调细胞因子的表达,减轻 SAP 家兔胰腺的损伤,对 SAP 的胰腺具有保护作用^[79-80]。

5.9 拮抗细菌脓毒症

郑新川等^[81]首次发现了京尼平苷在体内外对

LPS 的中和作用和对脓毒症模型小鼠的保护作用,明确了京尼平苷是栀子拮抗细菌脓毒症的有效成分。

5.10 镇痛抗炎作用

京尼平苷能延长热刺激所致小鼠痛觉反应时间,明显抑制醋酸诱发的小鼠扭体反应;对二甲苯所致小鼠耳廓及角叉菜胶所致大鼠足跖炎症均有不同程度的抑制作用,对急性炎症渗出有较明显的抑制作用^[82-83];京尼平苷具有一定镇痛作用和抗炎作用。

以京尼平与甘氨酸反应形成的蓝色素作为注射药物,给二甲苯致小鼠耳廓肿胀模型腹腔注射,初步药理实验显示,该色素对小鼠具有抗炎和镇痛作用;栀子蓝色素可能是民间将栀子粉末外用抗炎消肿的活性物质。Koo 等^[84]研究表明,京尼平是栀子中主要抗炎物质。

5.11 抗肿瘤及辐射防护作用

对京尼平苷及其苷元的抗肿瘤活性测试结果为:苷元能抑制鼠白血病 P388 细胞的生长,苷元的半缩醛结构是抗肿瘤所必需的。京尼平苷和京尼平苷酸(GA)对大鼠肿瘤模型的抗癌作用是作为对亚致死的 X 射线辐射作用的防护剂来实现的。单独用药,使腹膜内维持较高浓度的京尼平苷和 GA,可减少腹水肿瘤细胞的转移;在射线治疗前 30 min,将京尼平苷和 GA 以 500 mg/kg 的剂量给大鼠用药,连续 12 d 后,外周白细胞没有明显变化;且 GA 比京尼平苷具有更高防护活性^[85]。

5.12 对心血管系统和呼吸系统的作用

京尼平苷及其代谢产物京尼平能够影响体内血栓因子及血小板聚集,能显著延迟生化反应中大鼠股动脉血栓闭塞时间,抑制磷脂酸酶的活性,该酶受到抑制是抗血小板聚集的作用机制^[74]。

栀子提取物对大鼠脑、肾、心脏、肠系膜等各组织阻力小动脉均有松弛作用,且呈剂量依赖关系并有一定的选择性;栀子提取物通过阻断去甲肾上腺素激动阻力动脉 α 受体引起的收缩反应和阻滞阻力动脉电压依赖的钙通道,降低外周阻力,引起血管扩张,这些可能是其降血压作用的机制。

京尼平苷能显著降低气管通透性,恢复上皮跨膜电阻,表明京尼平苷有抗哮喘的作用。

5.13 抗氧化作用

GA 和京尼平苷能显著抑制亚麻酸氧化产物硫代巴比妥酸,抑制率分别为 100%和 49%,GA 和京

尼平苷的结构仅 C-4 位的取代基不同, 分别为羧基和甲氧羰基, 这表明, C-4 位的取代基对抗氧化活性至关重要^[74]。

5.14 抗补体效应

京尼平具有很强的抗补体效应, 抑制率为 75.3%, 而京尼平苷和 GA 抗补体效应较弱, 抑制率分别为 23%、25%; GA 经 β -葡萄糖苷酶水解后, 其水解物抗补体效应明显增强, 半缩醛结构具有增强抗补体效应的活性^[86]。

5.15 抗血栓形成作用^[87]

用光化学反应诱导 ICR 雄性小鼠股动脉 4.6 min, 可使小鼠股动脉被富集的血小板阻塞; 静脉注射京尼平苷可剂量相关地推迟阻塞时间, 京尼平也以剂量相关方式推迟阻塞时间, 与阿司匹林作用相似。二者均能抑制胶原诱导的血小板凝集并呈剂量相关, 其作用强于阿司匹林, 但不能抑制花生四烯酸诱导的血小板凝集, 而阿司匹林具抑制作用。京尼平苷不能抑制 ADP 诱导的血小板凝集, 而京尼平和阿司匹林显示弱的抑制作用。京尼平苷和马兜铃酸(对照药)剂量分别为 77 和 0.3 mmol/L 时, 对磷脂酶 A2 (PLA2) 的抑制率分别为 43.5% 和 32.2%, 京尼平对 PLA2 的作用未测定。提示京尼平苷抑制了 PLA2 催化的花生四烯酸盐的释放。

5.16 治疗局灶性脑缺血

京尼平苷对局灶性脑缺血大鼠脑组织基因表达具有调控作用, 对缺血性脑神经损伤具有一定的保护作用^[88-90]; 可抑制脑缺血损伤后致炎因子 TNF- α 和 IL-1 β 及血浆血管性血友病因子(vWF)的表达, 显示出其抗缺血后血管内皮细胞损伤、在炎症病理环节抑制脑缺血损伤级联反应的作用^[91]。

5.17 对氧化应激损伤血管内皮细胞的保护作用

京尼平苷能明显提高 H_2O_2 损伤的内皮细胞的存活率, 提高细胞内 SOD、GSH-Px、一氧化氮合酶(NOS)活性, 使培养液中 NO 含量增加, 降低细胞内活性氧簇(ROS)水平, 减少 H_2O_2 诱导的细胞凋亡率, 恢复血管内皮细胞增殖; 京尼平苷具有较强的抗氧化能力及内皮细胞保护作用, 可减轻血管内皮细胞的氧化损伤^[92]。

5.18 减肥作用

石磊等^[93]研究表明, 800 mg/kg 剂量下京尼平苷可明显抑制谷氨酸钠诱导性肥胖小鼠的摄食量, 减轻体质量, 降低血三酰甘油、血胆固醇含量, 使白色脂肪细胞变小, 但对血糖无影响。

5.19 对软骨细胞增殖的影响

谭玉林等^[94]研究表明, 京尼平苷各浓度(25、50、100 mmol/L)均能促进软骨细胞的增殖; 京尼平苷可以调节软骨细胞周期, 促进软骨细胞增殖。

6 应用现状

6.1 交联剂

京尼平是从植物中提取的天然交联剂, 具有多个活性官能团^[95], 且细胞毒性低, 因为京尼平形成的环形交联比其他的网状交联及线状交联更稳定, 使其固定交联的材料在实际应用时不易渗出未反应的京尼平从而产生细胞毒性反应。王岚等^[96]研究了京尼平交联羊膜的制备及其体外性能, 表明经新型生物交联剂京尼平交联的脱细胞羊膜组织材料具有良好的生物力学特性且无细胞毒性。

6.2 制备栀子红

董智^[97]以京尼平苷为原料, 碱性条件下水解生成京尼平苷酸, β -葡萄糖苷酶水解生成苷元, 此苷元可与伯氨基化合物反应, 生成栀子红; 以非极性的大孔树脂吸附, 水和醇洗脱杂质后, pH 11 氨水溶液洗脱, 洗脱液容易干燥; 精制后样品色价提高 10 倍, 产物无吸湿性, 水溶性好。林英等^[98]以栀子黄生产副产物京尼平苷洗脱液为底物, 在 10 L 发酵罐中进行酶转化, 转化产物用大孔吸附树脂精制, 得到色价为 62.8 [E_{1cm}^{532nm} (1%)] 的栀子红粉末。

6.3 制备栀子蓝

杨志等^[99]用纤维素酶水解京尼平苷生成京尼平, 再与氨基酸合成栀子蓝色素; 利用超滤技术对其进行分离、纯化; 经 HPLC 测定, 所得栀子蓝色素色价 ≥ 192 , 纯度 $\geq 95\%$ 。梁华正等^[100]研究了京尼平苷水解产物与谷氨酸钠反应生成栀子蓝色素的最佳条件。杨丹等^[24]考察了京尼平与甘氨酸反应的最佳条件, 比较了京尼平与不同氨基酸反应结果, 采用纤维素透析袋及凝胶柱色谱纯化了栀子蓝色素。李令锦等^[101]采用京尼平对丝素蛋白进行交联染色, 得到了稳定性较好的染色产物; 机制研究表明, 京尼平与丝素蛋白是通过与蛋白质肽链中某些氨基酸侧链发生反应而染色的。

6.4 化学合成反应

京尼平苷、京尼平为环烯醚萜类化合物, 此类化合物具有抗老年性痴呆、抗癌、神经性保护作用等广泛药理活性^[102]。以京尼平苷、京尼平为前体, 经一系列化学反应, 可得到化学骨架相近化合物, 为寻找更好的治疗药物提供了捷径。如用京尼平制

备单萜生物碱 (MTAs)^[102]; 王玉英等^[103]探索了以京尼平苷为原料, 经水解、氨化制备作为还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NADH) 仿生不对称还原剂的 4 位手性的 1, 4-二氢吡啶衍生物; 黄卓谦等^[104]以京尼平苷为原料, 制备了 nauclechine、naufoline、cadamine isocadamine 等单萜吡啶并吡啶类生物碱和二氢卡丹宾。

6.5 测定 β -葡萄糖苷酶活力

吴小刚等^[105]首次报道了以京尼平苷法测定了 β -葡萄糖苷酶的相对酶活; 与传统的水杨苷法相比, 具有操作简便, 显色稳定等优点, 不足之处是只能测相对酶活、耗时较长。梁华正等^[106]研究了以京尼平苷为底物, 氨基酸为显色剂, 测定 β -葡萄糖苷酶活力的方法。

7 京尼平苷和京尼平的毒性

大剂量栀子水提物、醇提物及京尼平苷可导致明显的肝、肾病理学改变, 京尼平苷是栀子肝、肾毒性的主要物质基础, 而京尼平苷在肠道内细菌的作用下水解成京尼平, 因此, 京尼平苷毒性与京尼平有关; 进一步药动学研究发现, 京尼平血药浓度很低, 且京尼平可以与甘氨酸结合而生成具有较强生物活性的栀子蓝, 据此推测, 栀子蓝可能为其导致肝肾毒性的直接物质基础^[107-108]。

京尼平苷对不同月龄、不同系 (SD 和 Wistar) 大鼠在肝毒性上未表现出显著差异, 280 mg/kg 的京尼平苷可导致各组大鼠肝质量增加, 脏器指数增大, ALT、AST 活性增高, 总胆固醇含量增加, 与各自空白对照组比较具有显著差异; 560 mg/kg 京尼平苷未对小鼠表现出明显肝毒性, 1 860 mg/kg 京尼平苷导致 ALT 活性增高, 总胆固醇含量增加^[109]。Hou 等^[53]研究表明, 200 mg/kg 京尼平对大鼠的致死率为 78%。

8 结语

综上所述, 京尼平苷和京尼平的药理作用和应用范围广泛, 具有多种生物学效应, 是极其重要并具有很大开发利用价值的一种成分, 因此有待进一步利用现代科学的研究方式, 对其进行合理的开发利用。但是目前对京尼平苷的研究也还存在很多有待解决的问题, 如在体内的吸收、分布、代谢、排泄等药动学研究明显不足, 某些药效学研究不够深入, 大剂量给药存在明显毒性效应等; 具体的给药剂型等研究有待加强; 京尼平苷和京尼平与机体的作用机制尚不明确等。随着对京尼平苷及京尼平研

究的逐渐深入, 将为其制备成新的治疗药物、科学与合理用药提供重要的理论依据。

参考文献

- [1] 郑礼胜, 刘向前. 环烯醚萜类研究进展 [J]. 天然产物研究与开发, 2009, 21: 702-711.
- [2] 施湘君, 于海宁, 占扎君, 等. 畚药山里黄根的苷类成分研究 [J]. 浙江工业大学学报, 2010, 38(2): 142-144.
- [3] 刘素娟, 张现涛, 王文明, 等. 水栀子化学成分的研究 [J]. 中草药, 2012, 43(2): 238-241.
- [4] 顾乾坤, 周小琴, 毕志明, 等. 大花栀子果实的化学成分研究 [J]. 林产化学与工业, 2009, 29(6): 61-64.
- [5] 成 瑞, 陈 波, 宋宏春. 蒙药朱如拉提取工艺研究 [J]. 中国民族医药杂志, 2004, 7(3): 35.
- [6] 郭锦辉, 郑晓珂, 冯卫生. 陕西卫矛的化学成分研究 [A]. 中国药学会. 2008 中国药学会学术年会暨第八届中国药师周论文集 [C]. 北京: 中国药学会, 2008.
- [7] 刘晓明, 姜 勇, 孙永强, 等. 肉苁蓉化学成分研究 [J]. 中国药学杂志, 2011, 46(14): 1053-1058.
- [8] 孟大利, 吉 双, 张予川, 等. 牛膝中萜类及糖类成分的分离与鉴定 [J]. 沈阳药科大学学报, 2009, 26(5): 348-352.
- [9] 张彦龙, 付海燕, 张莹莹, 等. 香鳞毛蕨的化学成分及其细胞毒活性 [J]. 中草药, 2008, 39(5): 648-651.
- [10] 黄相中, 程春梅, 尹 燕, 等. 云南青牛胆块根的化学成分研究 (II) [J]. 中药材, 2010, 33(10): 1574-1576.
- [11] 付红蕾, 梁华正, 廖夫生. 栀子中京尼平苷的研究现状和应用前景 [J]. 时珍国医国药, 2005, 16(1): 54-56.
- [12] 张庆华, 李世杰, 钱卫国, 等. 从栀子黄废液中提取栀子甙的工艺研究 [J]. 化学与生物工程, 2005, 9: 31-34.
- [13] 任治军, 何开泽, 谭 健, 等. 两种大孔吸附树脂结合分离纯化京尼平甙 [J]. 离子交换与吸附, 2006, 22(2): 105-111.
- [14] 李其兰, 陈红专, 张跃军, 等. 中药栀子提取方法的比较和工艺条件优化 [J]. 中国医院药学杂志, 2004, 24(6): 327-328.
- [15] 沈荣光, 陈正行. 栀子中栀子苷的分离纯化 [J]. 食品工业科技, 2006, 27(4): 123-124.
- [16] 赵 超, 康文艺. 栀子中栀子甙的提取工艺研究 [J]. 河南大学学报: 医学版, 2007, 26(1): 43-44.
- [17] 刘菊芳, 吴庆芳, 赵燕芬. 栀子苷乙醇提取的方法优化 [J]. 山东中医杂志, 2004, 23(11): 687-688.
- [18] 李文琪, 赵新民. 栀子苷的精制工艺研究 [J]. 安徽医药, 2005, 9(9): 647-648.
- [19] 曹 慧, 陈晓青. 固相萃取分离纯化杜仲中环烯醚萜类化合物 [J]. 中草药, 2006, 37(12): 1806-1807.
- [20] 杨 东, 郑 江. 栀子拮抗内毒素活性物质京尼平苷的分离制备及其活性评价 [D]. 重庆: 第三军医大学

- 西南医院综合实验研究中心, 2008.
- [21] Pan I H, Chiu H H, Lu C H, *et al.* Aqueous two-phase extraction as an effective tool for isolation of geniposide from gardenia fruit [J]. *J Chromatogr A*, 2002, 977(2): 239-246.
- [22] 沈瑞敏, 万端极, 胡 兵. 膜技术耦合打孔吸附树脂分离纯化京尼平苷 [D]. 武汉: 湖北工业大学, 2009.
- [23] 杨 丹, 周 敏, 朱红霖, 等. HSCCC 发分离敬你平肝及京尼平的显色反应 [J]. 广西大学学报: 自然科学版, 2010, 35(3): 493-496.
- [24] 彭密军, 周春山, 董朝青, 等. 制备液相色谱-台阶梯度法分离纯化杜仲中三种环烯醚萜化合物 [J]. 色谱, 2004, 22(2): 184.
- [25] 曹 慧, 陈晓青, 肖建波. 酶法提取杜仲中降压活性成分 [J]. 中国生化药物杂志, 2005, 26(4): 203-205.
- [26] 曹 慧, 陈晓青. 杜仲中降压活性成分的分离和表征研究 [D]. 长沙: 中南大学, 2005.
- [27] 霍 蕾, 苏 建, 沈 竞, 等. 京尼平苷的微生物转化研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2008, 20: 70-73.
- [28] 王永宏, 孙启玲. 京尼平的微生物制备及其作为交联剂的应用研究 [D]. 成都: 四川大学, 2007.
- [29] 王永宏, 苏 建, 王建芳, 等. 栀子中京尼平苷的微生物转化研究 [J]. 时珍国医国药, 2007, 18(12): 3003-3004.
- [30] Xu M M, Sun Q, Su J, *et al.* Microbial transformation of geniposide in *Gardenia jasminoides* Ellis into genipin by *Penicillium nigricans* [J]. *Enzyme Microb Technol*, 2008, 42: 440-444.
- [31] 文字真. 薄层扫描法测定克清片中栀子苷含量 [J]. 中药材, 2003, 26(7): 521-522.
- [32] 屈爱桃, 孙利明, 赵志刚, 等. 薄层扫描法测定蒙药伊赫-哈日-12 中栀子苷的含量 [J]. 中国民族医药杂志, 2004, 10(4): 36.
- [33] 中国药典 [S]. 一部. 2010.
- [34] Tsai T R, Tseng T Y, Chen C F, *et al.* Identification and determination of geniposide contained in *Gardenia jasminoides* and in two preparations of mixed traditional Chinese medicines [J]. *J Chromatogr A*, 2002, 961: 83-88.
- [35] 徐 燕, 曹 进, 王义明, 等. 多波长高效液相色谱法同时测定栀子中的三类成分 [J]. 药学报, 2003, 38(7): 543-546.
- [36] 李 清, 毕开顺. 黄连解毒汤质量控制方法及配伍机理研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2001.
- [37] 曹晶萍, 王艳蕾, 贾玉杰, 等. 反相高效液相色谱法测定栀子中京尼平苷、京尼平的含量 [J]. 大连医科大学学报, 2001, 23(1): 61-62.
- [38] 王永宏, 苏 建, 王建芳, 等. 栀子中京尼平苷的微生物转化研究 [J]. 时珍国医国药, 2007, 18(12): 3003-3004.
- [39] 张鞍灵, 马亚团, 赵德义, 等. 杜仲叶次生代谢物季节和地域差异性研究 [J]. 林产化学与工业, 2009, 29(5): 104-108.
- [40] 戚向阳, 陈维军, 张声华, 等. 反相高效液相色谱法测定杜仲中京尼平苷、京尼平苷酸及绿原酸的含量 [J]. 药物分析杂志, 2000, 20(1): 22-24.
- [41] 李 钦, 赫锦锦, 马凤仙. RP-HPLC 法测定杜仲冲剂中 3 种成分的含量 [J]. 河南大学学报: 医学版, 2008, 27(3): 5-7.
- [42] 邓 勇, 彭 明. 杜仲叶有效成分的提取 [J]. 农业工程学报, 1997, 13(3): 230-234.
- [43] 董娟娥, 马柏林, 贾二红. 杜仲叶中桃叶珊瑚甙测定方法的研究 [J]. 西北林学院学报, 2001, 16(1): 53-55.
- [44] 梁华正, 廖夫生, 乐长高, 等. 氨基酸为显色试剂比色法测定栀子中京尼平苷的含量 [J]. 药物分析杂志, 2006, 26(5): 652-655.
- [45] 梁华正, 廖夫生, 彭玲西, 等. 氨基酸为显色剂比色法测定京尼平的含量 [J]. 天然产物研究与开发, 2006, 18: 467-470.
- [46] 彭密军, 张 敏, 周春山, 等. 高效液相色谱-质谱法测定杜仲样品中环烯醚萜含量 [J]. 分析测试学报, 2006, 25(1): 52-56.
- [47] Wang S C, Huang C M, Tsai T H. Determination of geniposide using LC/MS/MS methods via forming ammonium and acetate adducts [J]. *Microchem J*, 2007, 86: 174-182.
- [48] 黄宝美, 姚程炜, 莫金垣, 等. 快速毛细管电泳安培法测定京尼平苷和藏红花素的含量 [J]. 中山大学学报: 自然科学版, 2011, 50(5): 83-86.
- [49] Temaki A, Kyoichi K, Masaki A. Enzymic studies on the animal and intestinal bacteria metabolism of geniposide [J]. *Biol Pharm Bull*, 1994, 17(12): 1573-1576.
- [50] 戈宝莹, 陈 勇. 大豆黄素、京尼平苷和苦杏仁苷在大鼠体内的主要代谢产物分析 [D]. 武汉: 湖北大学, 2007.
- [51] Takeda S, Yuasa K, Endo T, *et al.* Pharmacological studies on iridoid compounds. II. Relationship between structures and choleretic actions of iridoid compound [J]. *J Pharmacobiodyn*, 1980, 3(10): 485-492.
- [52] 杜先华, 牛 欣, 冯前进, 等. 栀子苷大鼠在体肠吸收动力学研究 [J]. 华西药学杂志, 2008, 23(5): 558-560.
- [53] Hou Y C, Tsai S Y, Lai P Y, *et al.* Metabolism and pharmacokinetics of genpin and geniposide in rats [J]. *Food Chem Toxicol*, 2008, 46: 2764-2769.
- [54] 张丽茹, 于治国. 栀子及其复方制剂中京尼平苷的药

- 物动力学行为比较研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2004.
- [55] Ueno K, Takeda Y, Iwasaki Y, *et al.* Simultaneous estimation of geniposide and genipin in mouse plasma using high-performance liquid chromatography [J]. *Anal Sci*, 2001, 17(10): 1237-1239.
- [56] 成 龙, 杨洪军, 梁日欣, 等. 京尼平苷及其代谢物在大鼠体内的药代动力学研究 I [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(1): 61-63.
- [57] 成 龙, 杨洪军, 梁日欣, 等. 京尼平苷及京尼平的药代动力学研究 II-排泄动力学 [A]. 中国中西医结合学会青年工作委员会. 第六次全国中西医结合中青年学术研讨会论文集 [C]. 长沙: 中国中西医结合学会青年工作委员会, 2008.
- [58] 王学全, 冯 芳, 孙艳清. 栀子大黄汤配伍变化对栀子中京尼平苷药动学的影响 [J]. 药学进展, 2010, 34(8): 371-376.
- [59] 谢文利, 李宏捷, 晋玉章. 京尼平苷的降血糖作用研究 [J]. 武警医学院学报, 2008, 17(7): 580-581.
- [60] 颜静恩, 李晚忱, 吕秋军, 等. 栀子苷的降糖作用和对 PPAR γ 受体的激活 [J]. 四川农业大学学报, 2007, 25(4): 415-418.
- [61] 费 曜, 朱丹平, 刘 凡, 等. 栀子对 STZ 诱导的 2 型糖尿病大鼠血糖及血脂的影响 [J]. 中药药理与临床, 2011, 27(6): 49-52.
- [62] 殷 菲, 郑旭煦, 景佳佳, 等. GLP-1 受体激动的高通量筛选及作用机制研究 [A]. 中国药学会. 2006 第六届中国药学会学术年会论文集 [C]. 北京: 中国药学会, 2006: 969-981.
- [63] 殷 菲, 邓小红, 景佳佳, 等. 胰高血糖素样肽 1 受体激动的高通量筛选及作用机制研究 [J]. 中国药理学杂志, 2007, 42(1): 24-27.
- [64] Liu J, Zheng X, Yin F, *et al.* Neurotrophic property of geniposide for inducing the neuronal differentiation of PC12 cells [J]. *Int J Dev Neuro Sci*, 2006(24): 419-424.
- [65] Liu J, Yin F, Zheng X, *et al.* Geniposide, a novel agonist for GLP-1 receptor, prevents PC12 cells from oxidative damage via MAP kinase pathway [J]. *Neur Ochem Int*, 2007, 51: 361-369.
- [66] Liu J H, Yin F, Guo L X, *et al.* Neuroprotection of geniposide against hydrogen peroxide induced PC12 cells injury: Involvement of PI3 kinase signal pathway [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2009, 30: 159-165.
- [67] 王 磊, 辛文锋, 张文生. 栀子苷治疗阿尔采末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): 604-607.
- [68] 彭 婕, 钱之玉, 刘同征, 等. 京尼平苷和西红花酸保肝利胆作用的比较 [J]. 中国新药杂志, 2003, 12(2): 105-108.
- [69] 张立明, 何开泽, 任治军, 等. 栀子中京尼平苷对 CCl $_4$ 急性小鼠肝损伤保护作用的生化机理研究 [J]. 应用与环境生物学报, 2005, 11(6): 669-672.
- [70] 付 田, 蒲 蓓, 谭 健, 等. 栀子京尼平苷对小鼠急性酒精性肝损伤的保护作用 [J]. 中药药理与临床, 2007, 23(3): 25-27.
- [71] 孙旭群, 赵新民, 杨 旭. 栀子苷利胆作用实验研究 [J]. 安徽中医学院学报, 2004, 23(5): 33-36.
- [72] 晋玉章, 李灵芝, 朱 江. 京尼平苷对大鼠慢性前列腺炎的作用及机制 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2008.
- [73] 晋玉章, 马 勇, 何瑞波. 京尼平苷对慢性前列腺炎大鼠前列腺组织中细胞因子的影响 [J]. 武警医学院学报, 2009, 18(11): 929-932.
- [74] 晋玉章, 马 勇, 王洪敏. 京尼平苷对大鼠前列腺成纤维细胞增殖的影响 [J]. 武警医学院学报, 2010, 19(3): 175-177.
- [75] 王洪敏, 周红敏, 晋玉章. 京尼平苷对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 武警医学院学报, 2010, 19(2): 93-95.
- [76] 朱振家, 钱之玉, 包晨颖. 京尼平苷对地鼠胆固醇结石形成的影响 [J]. 中草药, 2001, 32(6): 530-532.
- [77] 朱 江, 高 欣, 谢文利, 等. 京尼平苷对类风湿性关节炎大鼠血清 IL-1 β 和 TNF- α 的影响 [J]. 中国中药杂志, 2005, 30(9): 708-711.
- [78] 姜妙娜, 王艳蕾, 贾玉杰, 等. 栀子提取液对重症急性胰腺炎治疗作用的初步探讨 [A]. 中国中西医结合学会. 第七届全国中西医结合普通外科临床及基础研究的学术会议论文集 [C]. 北京: 中国中西医结合学会, 2001: 284-286.
- [79] 王 磊, 陈先祥, 蔡庆和, 等. 栀子苷预处理对家兔急性胰腺炎 TNF- α 、IL-6 的影响 [J]. 中国中医急症, 2008, 17(5): 664-665.
- [80] 王 磊, 陈先祥. 栀子苷预处理对家兔重症急性胰腺炎防治作用 [D]. 武汉: 湖北中医学院, 2008.
- [81] 郑新川, 杨 东, 刘 鑫, 等. 栀子拮抗细菌脓毒症有效成分京尼平苷的研究 [J]. 中药药理通讯, 2009, 26(2): 59.
- [82] 方尚玲, 刘源才, 张庆华, 等. 栀子苷镇痛和抗炎作用的研究 [J]. 时珍国医国药, 2008, 19(6): 1374-1376.
- [83] 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): 167-168.
- [84] Koo H J, Lim K H, Jung H J, *et al.* Anti-inflammatory evaluation of gardenia extract, geniposide and genipin [J]. *J Ethnopharmacol*, 2006, 103: 496-500.
- [85] Hsu H Y, Yang J J, Lin S Y, *et al.* Comparisons of geniposidic acid and geniposide on antitumor and radioprotection after sublethal irradiation [J]. *Cancer*

- Letters, 1997, 113: 31-37.
- [86] Takeshi D, Sansei N, Yoshihisa N. Constituents and pharmacological effects of eucommia and Siberian ginseng [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2001, 22(12): 1057-1070.
- [87] Suzuki Y, Kondo K, Ikeda Y, *et al.* Antithrombotic effect of geniposide and genipin in the mouse thrombosis model [J]. *Planta Med*, 2001, 67(9): 807-810.
- [88] 张小燕, 张占军, 王 忠, 等. 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): 42-44.
- [89] Freund T F, Buzsaki G, Leon A, *et al.* Relationship of neuronal vulnerability and calcium binding protein immunoreactivity in ischemia [J]. *Experimental Brain Research*, 1990, 83(1): 55-66.
- [90] Yenari M A, Minami M, Sun G H, *et al.* Calbindin D28K overexpression protects striatal neurons from transient focal cerebral ischemia [J]. *Stroke*, 2001, 32(4): 1028-1035.
- [91] 朱晓磊, 张 娜, 李澎涛, 等. 栀子苷抑制脑缺血损伤级联反应的作用环节探讨 [J]. 中国中药杂志, 2004, 29(11): 1065-1068.
- [92] 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): 725-729.
- [93] 石 磊, 孙 静, 李 玲, 等. 京尼平苷对谷氨酸钠诱导性肥胖小鼠的减肥作用研究 [J]. 中国药房, 2011, 22(39): 3671-3673.
- [94] 谭玉林, 鲍同柱, 柳 琴, 等. 京尼平苷对大鼠软骨细胞增殖的影响 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(41): 7619-7622.
- [95] 余喜讯, 成 敏, 综 述, 等. 改造天然生物组织为血管支架材料的预处理方法 [J]. 生物医学工程学杂志, 2004, 21(3): 476-481.
- [96] 王 岚, 赵 敏, 陈卫军. 京尼平交联羊膜的制备及其体外性能研究 [J]. 第三军医大学学报, 2012: 34(4): 328-331.
- [97] 董 智. 栀子红的制备与精制 [J]. 中国食品添加剂, 2007: 150-152.
- [98] 林 英, 李世杰. 栀子红的生物转化 [J]. 现代农业科学, 2009, 16(3): 18-19.
- [99] 杨 志, 张 芳, 李 梅, 等. 栀子蓝色素制备及纯化工艺的研究 [J]. 河南工业大学学报: 自然科学版, 2008, 29(2): 59-63.
- [100] 梁华正, 乐长高, 廖晓峰. 京尼平式水解物与谷氨酸钠反应生成栀子蓝色素最佳条件的研究 [J]. 食品添加剂, 2004, 7: 110-112.
- [101] 李令锦, 李俊嵩, 王 东, 等. 京尼平对丝素蛋白交联的染色作用 [J]. 应用与环境生物学报, 2009, 15(6): 799-802.
- [102] 傅春升, 娄红祥. 去羟栀子苷制备单萜生物碱 (MTAs) 的试验研究 [D]. 济南: 山东大学, 2003.
- [103] 王玉英, 刘建利. 二氢吡啶类衍生物的合成研究 [D]. 西安: 西北大学, 2006.
- [104] 黄卓谦, 刘建利. 钩藤煎煮过程的HPLC研究仿生合成单萜吡啶生物碱 [D]. 西安: 西北大学, 2005.
- [105] 吴小刚, 曾 莹, 周丽明, 等. 米曲霉发酵玉米芯生产 β -葡萄糖苷酶发酵条件的研究 [J]. 饲料工业, 2005, 26(14): 14-17.
- [106] 梁华正, 刘富梁, 彭玲西, 等. 京尼平苷为底物测定 β -葡萄糖苷酶活力的方法 [J]. 食品科学, 2006, 27(4): 182-185.
- [107] 王 波, 杨洪军, 高双荣, 等. 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, 2007, 13(5): 45-48.
- [108] 杨洪军, 付梅红, 吴子伦, 等. 栀子对大鼠肝毒性的实验研究 [J]. 中国中药杂志, 2006, 31(13): 1091-1093.
- [109] 李德凤, 成 龙, 吴宏伟, 等. 京尼平苷对 SD 大鼠, Wistar 大鼠与 ICR 小鼠肝毒性的比较研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13(4): 31-33.