

乌腺金丝桃药理作用研究进展

吕明^{1,2}, 李星雨², 叶方^{1,2*}, 卢伟^{1,2}, 雷攀^{1,2}

1. 湖北医药学院附属十堰市太和医院, 湖北 十堰 442000

2. 湖北医药学院, 湖北 十堰 442000

摘要: 乌腺金丝桃为藤黄科金丝桃属植物的干燥全草, 具有通乳消痈、止血镇痛的功效, 临床上用于治疗乳腺炎和功能性子宫出血等病。研究显示乌腺金丝桃主要含有黄酮类、挥发油、间苯三酚衍生物类成分, 其中黄酮类成分应用广泛; 药理实验证明其有抗心律失常、抗心肌缺血、抗肺动脉高压、抗炎镇痛、抗抑郁症、抗病毒以及抗肿瘤等作用, 对乌腺金丝桃的药理作用的研究进展进行综述, 以期为新药开发与临床应用提供参考。

关键词: 乌腺金丝桃; 药理作用; 抗心律失常; 抗心肌缺血; 抗抑郁; 抗肿瘤

中图分类号: R965 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2019) 10-2119-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.10.039

Research progress on pharmacological research of *Hypericum attenuatum*

LV Ming^{1,2}, LI Xingyu², YE Fang^{1,2}, LU Wei^{1,2}, LEI Pan^{1,2}

1. Department of Pharmacy, Taihe Hospital Affiliated with Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China

2. Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China

Abstract: *Hypericum attenuatum* is dry whole grass of the genus *Guttiferae hypericum*. It has the effect of promoting lactation for resolving carbuncle, hemostasis and analgesia, and used for the treatment of mastitis and functional uterine bleeding and other diseases in clinic. The main chemical composition are flavonoids, volatile oil, phloroglucinol derivatives, and the flavonoids were widely applied. Pharmacological experiments have proved that *Hypericum attenuatum* has effects of anti-arrhythmia, myocardial ischemia, pulmonary hypertension, anti-inflammatory and analgesic, anti-depression, anti-virus and anti-tumor. The research progress of pharmacological action of *Hypericum attenuatum* was reviewed, which provided reference for the development and clinical application of new drugs.

Key words: *Hypericum attenuatum*; pharmacological; anti-arrhythmia; anti-myocardial ischemia; anti-depression; anti-tumor

乌腺金丝桃 *Hypericum attenuatum* Choisy. 为藤黄科金丝桃属 *Hypericum* L. 植物的干燥全草, 又名赶山鞭、野金丝桃、稳心草、红旱莲等, 主要分布于我国河北、辽宁、吉林、黑龙江和内蒙古等地^[1]。研究显示其主要化学成分为黄酮类、挥发油^[2]、间苯三酚衍生物类^[3]。乌腺金丝桃具有通乳消痈、止血镇痛的功效, 民间有用全草代茶饮治疗胸闷、心悸等, 捣烂外敷可用作跌打损伤、煎服治疗蛇虫咬伤等^[1]。药理研究发现乌腺金丝桃可用于治疗心律失常性心脏病^[4]、心肌缺血性心脏病^[5]、类风湿性关节炎

炎^[6]、抑郁症^[7]、肿瘤^[8]及功能性子宫出血^[9]等疾病, 特别是在心血管系统和抗抑郁作用方面具有较好的应用前景。本文在占有文献的基础上较全面地、系统地综述了乌腺金丝桃的药理作用研究进展, 对其药理作用的研究方法、作用机制以及与其他中药配伍作用效果研究等进行归纳, 为乌腺金丝桃的进一步开发利用提供参考。

1 抗心律失常

乌腺金丝桃对氯化钙、氯仿所致的心律失常小鼠具有良好的心肌保护作用^[2], 并兼有增强心肌收

收稿日期: 2019-03-26

基金项目: 2016年湖北医药学院校级基金项目(FDFR201616)

第一作者: 吕明, 女, 本科, 副主任药师, 主要研究方向为医院药学。Tel: 13635717201 E-mail: lvming74@126.com

*通信作者: 叶方, 男, 本科, 主任药师, 副教授, 主要研究方向为中药资源开发与药品质量控制。Tel: 13986888020 E-mail: yxwen8801129@sina.com

缩与舒张的功能、减慢心率,能使心率趋向稳定、规整的作用^[10]。为研究乌腺金丝桃中抗心律失常的物质基础,李冀等^[11]以盐酸利多卡因注射液 0.005 g/kg 为阳性对照药,尾静脉 iv 给药,考察乌腺金丝桃醇提物的正丁醇萃取部位 2 g/kg 对氯化钙 30 μ g/kg 诱发大鼠快速性心律失常的影响,结果表明正丁醇部位具有良好的抗快速性心律失常作用。采用离体心脏灌流技术与色谱与波谱等分析方法,鉴定出正丁醇萃取物中的芦丁和金丝桃苷可能为其抗快速心律失常的有效成分^[12]。深入研究发现金丝桃苷可以升高 Ca^{2+} - Mg^{2+} -ATP 酶和 Na^{+} - K^{+} -ATP 酶活性,说明乌腺金丝桃抗快速型心律失常的作用机制可能与金丝桃苷调节心肌细胞膜 Ca^{2+} - Mg^{2+} -ATP 酶和 Na^{+} - K^{+} -ATP 酶活性有关^[13]。

王艳丽等^[14]建立大鼠心肌细胞心律失常模型,并向细胞外液加入适量乌腺金丝桃总黄酮提取物,使细胞悬液中乌腺金丝桃总黄酮提取物的质量浓度达到 80 mg/mL,以终浓度为 24.24 mmol/L 的胺碘酮为阳性对照,采用全细胞膜片钳技术,利用不同大小的钳制电压对细胞进行刺激,研究内向整流钾电流(IK1)密度峰值、电流-电压(I-V)曲线的变化,发现乌腺金丝桃总黄酮对乌头碱所致的不同去极化水平的 IK1 内向电流的减弱有显著的恢复作用。采用类似的实验方法,以维拉帕米为阳性对照,通过观察乌腺金丝桃总黄酮对大鼠心肌细胞心律失常模型 $\text{I}_{\text{Ca,L}}$ 电流密度峰值、 $\text{I}_{\text{Ca,L}}$ I-V 曲线、 $\text{I}_{\text{Ca,L}}$ 稳态激活曲线、 $\text{I}_{\text{Ca,L}}$ 稳态失活曲线及 $\text{I}_{\text{Ca,L}}$ 失活后恢复曲线中时间常数值的影响,发现乌腺金丝桃总黄酮对大鼠心肌细胞心律失常模型 L 型钙通道电流异常有明显的恢复作用^[15]。对乌腺金丝桃含药血清对 I_{Na} 的电流密度峰值、激活曲线、失活曲线的影响分析其其对大鼠心肌细胞快 Na^{+} 通道电流的作用研究发现,乌腺金丝桃含药血清能抑制快 Na^{+} 通道,使 0 期上升速率降低,冲动传导速度减慢^[16]。表明乌腺金丝桃对抗心律失常的作用机制可能与内向整流钾电流、L 型钙通道电流以及快 Na^{+} 通道电流有关。

李冀等^[17]将乌腺金丝桃与丹参按照不同比例给氯仿诱发的心室颤动模型小鼠 ig 给药总剂量为 8.32 g/kg,研究乌腺金丝桃与丹参等药材配伍对心率失常的作用效果,以盐酸普萘洛尔 3.90 mg/kg 为阳性对照药。结果发现乌腺金丝桃与丹参配伍均能降低小鼠心室颤动的发生率,其中乌腺金丝桃与丹参比例为 1:1 或 1:2 时作用较为明显。又以盐酸维拉帕米片 43.2 mg/kg 为阳性对照药,对氯化钙引

起的心律失常的大鼠进行实验,发现除乌腺金丝桃与丹参比例为 2:1 组外,其余组均对小鼠心脏有保护作用,且 1:2 提取物组的作用效果较为显著,作用效果强于单味药。结果显示乌腺金丝桃与丹参按一定比例配伍时比乌腺金丝桃或丹参单味药抗快速心律失常作用更强,且当配比为 1:2 时作用效果最好,说明乌腺金丝桃作为抗快速型心律失常药用时可以选择与其他中药配伍使用,但目前对于其抗心律失常作用的配伍研究比较单一,这为乌腺金丝桃的药用配伍的深入研究提供了研究方向。

2 抗心肌缺血

乌腺金丝桃提取物对异丙肾上腺素所致小鼠心肌缺血具有保护作用^[5]。实验发现乌腺金丝桃中主要化合物金丝桃苷对心肌缺血-再灌注损伤具有保护作用,且其作用机制与细胞外信号调节激酶 1/2(ERK1/2)信号通路^[18]、磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B(PI3K/Akt)信号通路^[19]、抗氧自由基和一氧化氮自由基形成^[20]和抑制钙离子内流等^[21]有关。推测乌腺金丝桃对心肌缺血具有抵抗作用的活性成分可能是金丝桃苷等相关物质。是否还有其他物质起作用,需要进一步探索。

研究乌腺金丝桃与其他药物配伍的抗心肌缺血作用发现,乌腺金丝桃与丹参^[22]、当归^[23]或黄芪^[24]配伍后对心肌缺血-再灌注损伤大鼠的心肌保护作用均强于单味药提取物,乌腺金丝桃与丹参的最佳配伍比例为 1:2、与当归配伍比例为 2:1。为研究乌腺金丝桃与当归配伍后的相关作用机制,采用结扎冠状动脉左前降支的方法用 SD 大鼠制备大鼠心肌缺血-再灌注损伤模型,以 1:1、1:2、2:1 的比例以及各自单独 ig 给药(乌腺金丝桃 5.76 g/kg、当归 12 g/kg),14 d 后腹主动脉取血并对肌酸激酶(CK)及肌钙蛋白 I(cTnI)的活性进行检测,发现各组 CK 含量和 cTnI 活性均降低,且乌腺金丝桃与当归的比例为 2:1 时效果最为显著^[23]。

李冀等^[25]继续以乌腺金丝桃与当归配伍比例为 2:1 的提取物进行实验,建立同样的模型,探究实验前后 ATP 酶活力、缝隙连接蛋白 43(Cx43)及 Cx43 mRNA 蛋白的表达变化,发现大鼠心肌组织中 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} -ATP 酶、 Na^{+} 、 K^{+} -ATP 酶活性明显提高,说明乌腺金丝桃与当归配伍对于心肌缺血再灌注损伤的作用机制可能是通过 β 受体/Gs 蛋白/腺苷酸环化酶/Camp/蛋白激酶 PKA/ Ca^{2+} 的信号传导通路,使细胞内出现钙超载从而发挥对心肌缺血-再灌注损伤保护作用;同时乌腺金丝桃与当归配伍比例为

2:1时Cx43的直接需氧量显著升高,说明二者配伍可维持心脏缝隙连接的正常功能,进而达到抗缺血性心肌损伤的效果。

才振国等^[24]采用免疫组化法和免疫荧光定量PCR检测的方法检测乌腺金丝桃与当归配伍对大鼠心肌组织中HSP70和核因子- κ B(NF- κ B)p65的mRNA表达水平及蛋白表达水平的变化影响,得出其抗缺血-再灌注的机制可能与提高HSP70的表达从而抑制NF- κ B通路、抑制心肌细胞凋亡或脂质过氧化损伤等有关。说明乌腺金丝桃与当归配伍后的作用机制与减轻钙超载、增强缝隙连接通道的传导性和通透性,以及与提高HSP70的表达以抑制NF- κ B通路和抑制心肌细胞凋亡或脂质过氧化损伤等有关。

3 抗炎、镇痛

乌腺金丝桃具有显著的抗炎、镇痛作用。叶绿萍等^[27]通过二甲苯致小鼠耳廓肿胀实验和醋酸致痛扭体法制作动物炎症模型,实验以200 mg/kg的阿司匹林为阳性对照药,分别给小鼠ig不同剂量(20、10、5 g/kg)的乌腺金丝桃水提物与醇提物,观察到乌腺金丝桃的水提物及乙醇提物对小鼠炎性肿胀及扭体反应均有抑制作用,说明这两种提取物均具有一定的抗炎镇痛作用,且剂量越高,抗炎、镇痛效果越明显。

董建勇等^[28]通过给大鼠左后肢足跖部sc完全Freund's佐剂进行造模,以乌腺金丝桃地上部分乙醇浸出物的醋酸乙酯萃取部位得到的黄酮进行实验,给予不同剂量(100、200 mg/kg)的乌腺金丝桃黄酮,阳性对照组给予15 mg/kg的雷公藤多苷,用药15 d,测量致炎症足容积的变化,并用双抗体夹心酶联免疫(ELISA)法检测外周血细胞因子白介素(IL)-1 β 和肿瘤坏死因子(TNF)- α 的量,发现乌腺金丝桃黄酮类成分可能通过降低佐剂性关节炎大鼠血清细胞因子IL-1 β 和TNF- α 的水平从而达到抗免疫性炎症作用。

吴鑫宇等^[6]以胶原诱导性炎症大鼠为实验模型,以雷公藤多苷片9.45 mg/kg ig给药为阳性对照,研究乌腺金丝桃提取物5.76 g/kg ig给药对类风湿关节炎模型大鼠血清中一氧化氮(NO)含量及滑膜组织中血管内皮生长因子(VEGF)含量影响,结果各治疗组NO和VEGF表达明显低于模型组,且具有显著性差异($P < 0.05, 0.01$)。说明乌腺金丝桃治疗类风湿关节炎的机制可能与NO、VEGF水平有关。朱洁宜^[29]等采用ELISA法检测乌腺金丝桃

高(5.76 g/kg)、低(1.44 g/kg)剂量组大鼠血清中细胞因子IL-17、前列腺素(PGE)2、基质金属蛋白酶(MMP)-9、IFN- γ 的含量。推测乌腺金丝桃可能是通过降低IL-17、PGE2、MMP-9、干扰素(IFN)- γ 含量从而达到治疗类风湿关节炎的效果。

综上,乌腺金丝桃可能是通过降低细胞因子IL-1 β 、TNF- α 、IL-17、PGE2、MMP-9、IFN- γ 含量及影响NO、VEGF水平来达到抗免疫性炎症作用。

4 抗抑郁

乌腺金丝桃提取物有明显的抗抑郁作用^[7]。吴全娥等^[30-31]通过建立慢性轻度不可预见性应激结合孤养动物模型,以乌腺金丝桃提取物的低剂量(0.72 g/kg)与高剂量(2.88 g/kg)给药,阳性对照为百忧解,以大鼠的体质量变化、行为学变化、糖水的偏爱度及5-羟色胺(5-HT)、5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)、多巴胺(DA)、去甲肾上腺素(NE)的含量变化为指标,研究乌腺金丝桃对慢性应激抑郁大鼠的作用效果及机制。结果乌腺金丝桃能明显改善慢性应激抑郁大鼠的行为学指标,且高剂量组作用较显著,证明其对实验性抑郁大鼠有一定的治疗和预防作用,抗抑郁的作用机制可能与提高大鼠脑海马单胺类神经递质5-HT、5-HIAA、NE的含量有关。

石鑫^[32]通过悬尾实验、强迫游泳实验以及建立慢性不可预知的应激模型进行大鼠抗抑郁实验,将乌腺金丝桃水提与醇提物分为低(1.04 g/kg)、高剂量(4.16 g/kg)给抑郁症大鼠ig给药7 d,比较乌腺金丝桃水提与醇提物的抗抑郁活性。研究发现乌腺金丝桃的醇提物比水提物的抗抑郁作用显著,且醇提高剂量组作用效果更好。说明乌腺金丝桃有明显的抗抑郁作用,但产生作用的物质基础如提取物部位或是某些化学成分等还需进一步研究。

5 抗肿瘤

乌腺金丝桃黄酮类成分中的槲皮素、山柰酚及金丝桃苷均有抗肿瘤活性。李庆伟^[8]通过MTT法与流式细胞技术研究乌腺金丝桃含药血清对人非小细胞肺癌中的H-460细胞增殖与凋亡的影响,用乌腺金丝桃1 g/mL的稀释液给大鼠ig,3 d后腹主动脉取血提取含药血清进行细胞实验,发现乌腺金丝桃可明显抑制H-460细胞的增殖,并可通过提高Bax的表达、激活Caspase的表达显著促进H-460细胞的凋亡。

Zhou等^[3]从乌腺金丝桃植物中分离得到6个新的多环聚戊二烯酰化酰基间苯三酚A~F及其12个类似物,用MTT法分别对3株人癌细胞(人肝癌细

胞系 SMMC7721、人骨肉瘤细胞系 U2OS、人乳腺癌细胞系 MCF-7) 的细胞毒活性进行评估, 发现分离出的化合物 3(多环聚戊二烯酰化酰基间苯三酚 C) 对 SMMC7721 和 U2OS 活性最强, 且半数抑制浓度(IC_{50})分别为 10.12、10.56 $\mu\text{mol/L}$ 。Li 等^[33]用乌腺金丝桃地上部分提取的化合物对 5 种人肿瘤细胞——髓系白血病细胞系 HL-60、SMMC-7721、肺腺癌细胞系 A-549、MCF-7、结肠癌细胞系 SW-480——进行了抑制作用的筛选, 发现乌腺金丝桃地上部分提取物的化合物对 HL-60 及 A-549 的抑制作用最为显著, 与对照药物顺铂比较作用效果更好。

王呈祥^[34]研究尖叶假龙胆与乌腺金丝桃配伍后的提取物对人肺癌 A549 细胞的抑制作用, 将尖叶假龙胆与乌腺金丝桃生药分别按 1:1、1:2、2:1 配伍提取为浓度 1 g/mL 制备含药血清, 以 5-氟尿嘧啶为阳性对照, 进行体外细胞培养, 结果显示当两药配伍比例为 2:1 时 A549 细胞凋亡率明显升高, 并发现线粒体信号传导通路可能为其作用机制之一。说明乌腺金丝桃与尖叶假龙胆配伍对人肺癌 A549 细胞能发挥更大的抑制作用效果。Chen 等^[35]通过实验证明乌腺金丝桃中的槲皮素-4'-O- β -D-吡喃葡萄糖苷能通过抑制 VEGF 诱导的 VEGFR2 磷酸化, 从而抑制人脐静脉内皮细胞和斑马鱼体内的血管生成。

6 抗肺动脉高压

肺动脉高压的发病机制与血管内皮细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞和血小板等细胞异常有关^[36]。薛国忠^[37]等通过组织贴块法体外培养大鼠肺动脉平滑肌细胞, 研究乌腺金丝桃中黄酮类化合物对大鼠肺动脉平滑肌细胞(PASMs)增殖及内皮细胞转化生长因子(TGF- β)的影响, 发现乌腺金丝桃中黄酮类化合物可通过使动脉平滑肌细胞的 G_0/G_1 期细胞数增多、S 期和 G_2/M 期细胞数减少, 从而抑制细胞周期进程, 进而显著抑制肺动脉平滑肌细胞的增殖, 并观察到乌腺金丝桃黄酮类化合物可明显减少细胞 TGF- β 的表达。

采用 MTT 法与放射免疫法考察乌腺金丝桃黄酮类化合物对大鼠肺动脉平滑肌细胞培养液中内皮素-1(ET-1)含量的影响, 证明其可能是通过降低 ET-1 水平从而抑制肺动脉平滑肌细胞增殖, 而起到治疗肺动脉高压作用的^[38]。

张杰等^[39]用流式细胞仪检测体外培养的肺动脉平滑肌细胞给与不同剂量(200、400、800 mg/L)的乌腺金丝桃黄酮, 并分别记录 24、48、72、96 h 后肺

动脉平滑肌细胞的数量, 检测细胞内 Ca^{2+} 浓度后发现乌腺金丝桃黄酮类化合物能明显降低细胞内 Ca^{2+} 浓度, 且高剂量的疗效优于低剂量的。推测乌腺金丝桃黄酮类化合物促进肺动脉平滑肌舒张的机制可能与阻断细胞质内 Ca^{2+} 内流、引起血管收缩, 从而促进肺血管舒张有关。

用放射免疫法检测乌腺金丝桃黄酮类化合物对大鼠肺动脉平滑肌细胞中血管紧张素 II(AngII)水平的变化, 发现乌腺金丝桃黄酮类化合物降肺动脉高压的作用可能是通过降低肺动脉平滑肌细胞外 AngII 水平, 引起血管强烈收缩, 同时促进肺血管平滑肌的增殖而实现的^[40]。说明乌腺金丝桃中黄酮类化合物治疗肺动脉高压的机制可能与内皮细胞的转化生长因子表达、ET-1 水平、细胞内 Ca^{2+} 浓度及血管紧张素 II 等水平有关。

7 其他药理作用

乌腺金丝桃还具有治疗支气管哮喘、头痛、上消化道出血及乳痈等作用。张同存等^[41]用磷酸组织胺和乙酰胆碱混合喷雾致喘的豚鼠为模型动物, ig 乌腺金丝桃提取物 160 mg/kg, 以曲安奈德作为阳性对照药, 进行平喘与支气管张力实验, 发现乌腺金丝桃提取物具有明显的平喘作用, 对乙酰胆碱所致的支气管收缩有对抗作用; 用相同浓度的乌腺金丝桃提取物对家兔与猫进行祛痰实验与止咳实验, 发现其同样具有祛痰止咳作用。李冬艳^[2]用乌腺金丝桃地上部分提取物分别进行抗人免疫缺陷病毒(HIV)活性的体外细胞筛选实验, 发现化合物 7 对 HIV-1 细胞的增殖有一定的抑制作用, 说明乌腺金丝桃可能有 HIV 的药理作用。

8 结语

乌腺金丝桃为藤黄科金丝桃属植物, 主要化学成分为黄酮类、挥发油、间苯三酚衍生物类等, 一般来说不同类型的化学成分具有不同的药理活性。通过研究乌腺金丝桃的多种药理活性, 并以各种活性部位或活性成分为基础开发新的制剂为现代高发的疑难病、多发病的预防或治疗提供多种选择具有重要的实用价值。

8.1 乌腺金丝桃具有较广泛的生理活性

当前的研究证明了乌腺金丝桃具有多种药理活性, 如抗心律失常、抗心肌缺血、抗免疫性炎症、抗抑郁、抗肿瘤、抗肺动脉高压以及抗炎镇痛等。通过研究其主要药理作用的信号通路或作用靶点进行相关的药理作用机制研究。这些结果将对开发治疗心血管系统、抗慢性抑郁症、抗肿瘤、抗现代

多发病等新药具有很大的潜力。但是目前的药理作用研究还以体外或者动物离体研究为多,动物的在体研究相对较少,其作用机制以及作用靶点的研究还不够深入。

8.2 药理作用物质基础有待深入研究

大量药理实验已经对乌腺金丝桃提取物或者提取部位进行了研究,其作用机制以及部分药理作用的物质基础取得一定进展,同时也证明了乌腺金丝桃与丹参、当归等其他中药饮片有协同作用。但对于乌腺金丝桃多种药理活性的主要作用有效部位、有效成分的研究还不够全面,对于乌腺金丝桃的挥发油与间苯三酚衍生物类成分的药理作用研究还较少,提取与加工工艺的研究也很有限,而且大量研究还未能转化成临床应用;乌腺金丝桃与其他中药配伍后用于抗免疫性炎症、抗抑郁、抗肿瘤的研究较少,特别是现代较多发的抑郁与肿瘤类疾病,很多抗抑郁、抗肿瘤药使用时存在不良反应,如果能从这些方面获得突破将具有非常重要的价值。

8.3 新制剂开发是研究方向

乌腺金丝桃在我国分布广泛,河北、辽宁、吉林、黑龙江和内蒙古以及湖北等地均有生长。其民间有广泛的应用,但还没有深入开发。中药的优势是其整体作用及多成分、多靶点的特点,可以充分发挥中药的整体性特征^[42]将乌腺金丝桃与其他中药合理配伍开发用于治疗抑郁与肿瘤的新制剂;也可以根据药理活性的物质基研究开发有效部位或有效成份开发成单方制剂,并逐步推向临床,这些方面均可作为未来的研究目标。另外,乌腺金丝桃又名稳心草,民间有用其全草代茶饮用于治疗胸闷、心悸等,药理活性研究其有抗心律失常、抗心肌缺血等作用,能否先开发成保健药茶,再完成相应的毒理学研究,进一步开发出治疗心血管疾病新制剂也是考虑的方向。

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 (第五十卷第二分册) [M]. 北京: 科学出版社, 1990: 69.
- [2] 李冬艳. 赶山鞭化学成分及生物活性研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2015.
- [3] Zhou Z B, Zhang Y M, Pan K, et al. Cytotoxic polycyclic polyprenylated acylphloroglucinols from *Hypericum attenuatum* [J]. Fitoterapia, 2014, 95: 1-7.
- [4] 李冀, 滕林, 高彦宇. 乌腺金丝桃抗心律失常作用的研究 [J]. 中医药信息, 2008, 25(6): 32-33.
- [5] 李冀, 滕林, 高彦宇. 乌腺金丝桃提取物对小鼠心肌缺血的保护作用 [J]. 中国中医药信息杂志, 2009, 16(1): 38-39.
- [6] 吴鑫宇, 高彦宇, 朱洁宜, 等. 乌腺金丝桃对类风湿关节炎大鼠 NO 及 VEGF 表达的影响 [J]. 中医药信息, 2016, 33(4): 4-6.
- [7] 李冀, 石鑫, 高彦宇, 等. 乌腺金丝桃抗抑郁作用的药理研究 [J]. 中医药信息, 2012, 29(2): 16-17.
- [8] 李庆伟. 乌腺金丝桃对人肺癌 H460 细胞株的影响和作用机理研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2017.
- [9] 马红梅, 马玲, 莫智珍, 等. 自拟赶山鞭汤治疗功能性子宫出血 56 例临床观察 [J]. 云南中医中药杂志, 2013, 34(9): 40-41.
- [10] 高彦宇, 李冀, 滕林. 乌腺金丝桃提取物对大鼠离体心脏左心室功能的影响 [J]. 中医药信息, 2009, 26(4): 84-86.
- [11] 李冀, 闫东, 毕珺辉. 乌腺金丝桃正丁醇萃取物对氯化钙诱发大鼠快速性心律失常的影响 [J]. 中医药信息, 2012, 29(4): 144-145.
- [12] 李冀, 闫东, 潘若凡, 等. 乌腺金丝桃抗心律失常有效部位的化学成分研究 [J]. 中医药信息, 2013, 30(1): 7-11.
- [13] 李冀, 闫东, 潘若凡, 等. 乌腺金丝桃抗快速型心律失常活性成分作用机制研究 [J]. 中医药学报, 2013, 41(1): 9-10.
- [14] 王艳丽, 马育轩, 高彦宇, 等. 乌腺金丝桃总黄酮对大鼠心肌细胞心律失常模型内向整流钾电流的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(2): 656-658.
- [15] 马育轩, 王艳丽, 高彦宇, 等. 乌腺金丝桃总黄酮对大鼠心肌细胞心律失常模型 L 型钙通道电流的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(6): 2119-2122.
- [16] 高彦宇, 李永鑫, 马育轩, 等. 乌腺金丝桃含药血清对大鼠心肌细胞快 Na⁺ 通道电流的影响 [J]. 中医药信息, 2017, 34(4): 6-9.
- [17] 李冀, 何增芬, 马育轩, 等. 乌腺金丝桃与丹参抗实验性快速心律失常的配伍研究 [J]. 中医药信息, 2013, 30(6): 19-20.
- [18] Li Z L, Hu J, Li Y L, et al. The effect of hyperoside on the functional recovery of the ischemic/reperfused isolated rat heart: potential involvement of the extracellular signal-regulated kinase 1/2 signaling pathway [J]. Free Radic Biol Med, 2013, 57(4): 132.
- [19] 韩军, 宣佳利, 胡浩然, 等. 金丝桃苷预处理减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤作用与 PI3K/Akt 信号通路的关系 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(1): 118.
- [20] 李庆林, 俞桂新, 陈志武, 等. 金丝桃苷对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 中国药理学杂志, 2002, 37(11): 829.
- [21] Zheng M, Liu C, Pan F, et al. Antidepressant-like effect of hyperoside isolated from *Apocynum venetum* leaves:

- possible cellular mechanisms [J]. *Phytomedicine*, 2012, 19(2): 145.
- [22] 李 冀, 曹明明, 高彦宇. 乌腺金丝桃与丹参配伍对心肌缺血模型动物影响的研究 [J]. *中医药学报*, 2012, 40(1): 17-19.
- [23] 李 冀, 隋姝婷, 胡晓阳, 等. 乌腺金丝桃与当归配伍对MIRI大鼠的保护作用研究 [J]. *中医药信息*, 2016: 33(1): 12-14.
- [24] 付 殷, 高彦宇, 曹明明, 等. 乌腺金丝桃与黄芪配伍对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. *中医药信息*, 2017, 34(1): 6-10.
- [25] 李 冀, 车思桦, 高彦宇, 等. 乌腺金丝桃与当归配伍对MIRI大鼠保护作用的相关机制研究 [J]. *现代中药研究与实践*, 2018, 32(4): 18-21.
- [26] 才振国, 李 冀, 车思桦, 等. 乌腺金丝桃与当归配伍对心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌HSP70、NF- κ Bp65表达影响 [J]. *现代中药研究与实践*, 2018, 32(2): 31-33.
- [27] 叶绿萍, 黄志俭, 刘小意, 等. 赶山鞭水提取物及醇提取物毒性及抗炎镇痛作用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(17): 204-205.
- [28] 董建勇, 贾忠建. 赶山鞭黄酮类抗氧化性炎症作用机制的初步研究 [J]. *温州医学院学报*, 2006, 36(3): 189-191.
- [29] 朱洁宜, 吴鑫宇, 潘军英, 等. 乌腺金丝桃对佐剂性关节炎模型大鼠血清中IL-17、PGE2、MMP-9、IFN- γ 含量的影响 [J]. *中医药信息*, 2017, 34(5): 13-15.
- [30] 吴全娥. 乌腺金丝桃对慢性应激抑郁大鼠的作用及机理研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2011.
- [31] 李 冀, 吴全娥, 高彦宇, 等. 乌腺金丝桃对抑郁症大鼠海马单胺类神经递质含量5-HT及5-HIAA的影响 [J]. *中医药信息*, 2012, 29(5): 18-20.
- [32] 石 鑫. 乌腺金丝桃水提及醇提物抗抑郁活性比较的实验研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2011.
- [33] Li D, Du G, Gong X, et al. Hyperattennins L and M, two new polyprenylated acylphloroglucinols with adamantyl and homoadamantyl core structures from *Hypericum attenuatum* [J]. *Fitoterapia*, 2018, 125: 130-134.
- [34] 王呈祥. 尖叶假龙胆与乌腺金丝桃配伍对人肺癌A549细胞影响及其作用机制的研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2017.
- [35] Lin C, Wu M H, Dong J Y. Quercetin-4'-O- β -D-glucopyranoside (QODG) inhibits angiogenesis by suppressing VEGFR2-mediated signaling in zebrafish and endothelial cells [J]. *PLoS One*, 2012, 7(2): e31708.
- [36] 齐建光, 杜军保. 肺动脉高压发病机制和诊治研究进展 [J]. *中国循证儿科杂志*, 2006, 1(1): 46-56.
- [37] 薛国忠, 戴恩来, 胡永鹏, 等. 稳心草黄酮类化合物对肺动脉平滑肌细胞增殖及其TGF- β 表达影响的实验研究 [J]. *中国中医药科技*, 2011, 18(4): 309-310.
- [38] 杨应兄, 戴恩来, 薛国忠, 等. 稳心草黄酮类化合物对大鼠肺动脉平滑肌细胞增殖及培养液中ET-1水平的影响 [J]. *中医研究*, 2011, 24(4): 14-15.
- [39] 张 杰, 戴恩来, 牛媛霞, 等. 稳心草黄酮类化合物对肺动脉平滑肌细胞增殖及细胞内Ca²⁺浓度的影响 [J]. *中医研究*, 2012, 25(3): 60-64.
- [40] 窦志强, 戴恩来, 薛国忠. 稳心草黄酮类化合物对大鼠肺动脉平滑肌细胞增殖及血管紧张素II的影响 [J]. *中医研究*, 2012, 25(9): 55-58.
- [41] 张同存, 李秀梅, 罗学刚, 等. 乌腺金丝桃提取物在治疗支气管哮喘的药物中的应用 [P]. 中国专利: CN102861115A, 2013-01-09.
- [42] 叶 方, 李 丽, 杨光义, 等. 金茵清热口服液半仿生提取醇沉浓度优选 [J]. *中国药师*, 2015, 18(5): 766-769.