

- [23] 源质量初评 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(13): 1344-1346.
侯玉平, 胡晓立, 杨 斌, 等. 滇重楼切块繁殖不定芽发生的组织学研究 [J]. 云南大学学报: 自然科学版, 2004, 26(6): 544-547.
[24] 孟繁蕴, 汪丽娅, 张文生, 等. 滇重楼种胚休眠和发育过程中内源激素变化的研究 [J]. 中药研究, 2006, 34(4): 36-38.
[25] 李 群, 陈丽萍, 葛方兰. 重楼属植物愈伤组织的诱导和培养 [J]. 四川师范大学学报: 自然科学版, 2006, 29(1): 120-122.
[26] 王世林, 赵永灵, 李晓玉, 等. 粉质和胶质滇重楼的研究 [J]. 云南植物研究, 1996, 18(3): 345-348.
[27] 孙宝惠, 刘铁钢. 中药材同名异物与中药质量 [J]. 中草药, 2002, 33(6): 570-572.
[28] 颜承秀. 植物的学名、中名、药名和俗名 [J]. 黑龙江中医药, 2003(4): 51-52.

骨碎补黄酮类化合物的研究进展与开发前景

高 颖, 房德敏*

(天津市天津医院, 天津 300211)

摘 要: 骨碎补黄酮类化合物是骨碎补中含有的一类生物活性较强的成分, 具有促进骨折愈合、防治骨质疏松、抗氧化、抗炎、调血脂、抗过敏、抗病毒等多种药理活性, 有很高的利用价值。综述了骨碎补中黄酮类化合物的化学成分、药理作用及应用现状等方面的研究进展, 为骨碎补黄酮类成分的进一步开发利用提供参考。

关键词: 骨碎补; 槲蕨; 黄酮类化合物

中图分类号: R282.71

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2009)02-0323-04

Advances in studies on and developing prospect in flavonoids of *Rhizoma Drynariae*

GAO Ying, FANG De-min

(Tianjin Hospital, Tianjin 300211, China)

Key words: *Rhizoma Drynariae*; *Drynaria fortunei* (Kunze) J. Smith; flavonoids

骨碎补为水龙骨科 (Polypodiaceae) 植物槲蕨 *Drynaria fortunei* (Kunze) J. Smith 的干燥根茎, 是著名的骨伤科常用中药。传统中医认为其性温, 味苦, 归肾、肝经, 具有补肾强骨、续伤止痛的功效。现已被制成多种制剂, 临床用于肾虚腰痛、耳鸣耳聋、牙齿松动、跌扑闪挫、筋骨折伤、外治斑秃、白癜风。据现代研究, 骨碎补主要含有二氢黄酮、黄烷-3-醇及其衍生物^[1]、二聚物和三聚物类、三萜^[2]、酚酸、原儿茶酸等多种化学成分, 其中黄酮类化合物是其主要活性成分, 有促进骨折愈合、防治骨质疏松、抗氧化、调血脂、抗炎、镇痛等生物活性。本文就已报道的骨碎补黄酮类化学成分、药理作用、应用现状及开发前景进行综述, 为骨碎补及黄酮类成分的开发利用提供参考。

1 骨碎补黄酮类化学成分研究

骨碎补中的黄酮类化合物主要以二氢黄酮和黄烷-3-醇 (又称儿茶素类) 及其衍生物为主, 前者以柚皮苷 (naringin) 和新北美圣草苷 (neoriocitrin) 为代表, 柚皮苷 (柚皮素-7-O-新橙皮糖苷) 水解得柚皮素 (4, 5, 7-三羟基黄酮)、D-葡萄糖和 L-鼠李糖, 后者主要以 (-)-表阿夫儿茶精 [(-)-epiafzelechin] 为基本单元, 其结构仅在 C-4 位比表儿茶精少一个羟基。Chang 等^[1] 从骨碎补的甲醇提取物中分得 4 种新的黄烷-3-醇类和 2 种原花萼素类 (化合物 ~)。Wang 等^[3] 从骨碎补的乙醇部位中分离出 2 个新化合物 (化合物

、), 并首次从骨碎补属中分得 8 个化合物 (化合物 ~)。Li 等^[4] 首次从骨碎补中分得化合物 ~。已分离鉴定的骨碎补黄酮类化合物见表 1。

表 1 已分离鉴定的骨碎补黄酮类化合物

编号	名 称	参考文献
	Table 1 Known flavonoids in <i>Rhizoma Drynariae</i>	
	(-)-表阿夫儿茶精-3-O-β-D-吡喃阿洛糖苷 (石莲姜素)	1
	表阿夫儿茶精-3-O-(6-O-乙酰基)-β-D-吡喃阿洛糖苷	1
	4β-羧甲基-表阿夫儿茶精甲酯	1
	4β-羧甲基-表阿夫儿茶精钠	1
	表阿夫儿茶精-(4β-8)-4β-羧甲基表阿夫儿茶精甲酯	1
	表阿夫儿茶精-(4β-8, 2β-O-7)-表阿夫儿茶精-(4β-8)-表阿夫儿茶精	1
	柚皮苷	1
	(-)-表阿夫儿茶精	1
	山奈酚-3-O-β-D-吡喃葡萄糖苷-7-O-α-L-阿拉伯呋喃糖苷	3
	(R)-5, 7, 3', 5'-四羟基-二氢黄酮-7-O-新橙皮糖苷	3
	(2S)-柚皮素-7-O-β-D-葡萄糖苷	3
	(2S)-5, 7, 3', 5'-四羟基-黄烷酮-7-O-β-D-吡喃葡萄糖苷	3
	山奈酚-3-O-α-L-鼠李糖苷-7-O-β-D-葡萄糖苷	3
	木犀草素-7-O-β-D-新橙皮糖苷	3
	5, 7-二羟基色原酮-7-β-D-吡喃葡萄糖苷	3
	麦芽酚葡萄糖苷	3
	4H-1-苯并吡喃-4-酮, 7-[[2-O-(6-去氧-α-L-吡喃甘露糖基)-β-D-吡喃葡萄糖基]氧基]-5-羟基	3
	(-)-表儿茶精	3
	(2R)-柚皮苷	3
	新北美圣草苷	4

* 收稿日期: 2008-08-12

作者简介: 高 颖 (1981—), 女, 天津市人, 药师, 成都中医药大学 2004 级生药学硕士研究生, 现从事中药品质评价及医院制剂的研究开发。 Tel: 13820410188 E-mail: gaoying-angelica@hotmail.com

2 骨碎补黄酮类化学成分的药理研究

2.1 促进骨折愈合:骨折愈合是由一系列细胞分子事件共同发动和相继参与的复杂而高度有序的生物学修复过程。目前认为,诱导刺激物、间充质细胞及有利于骨痂生长的局部血供等是加速骨折愈合的必要条件^[5]。骨碎补黄酮类化合物加速骨折愈合的研究主要集中在潜在的促细胞分化、对成骨细胞增殖的影响、调控细胞因子促进骨折愈合作用及改善骨折部位的血液供应等方面。

2.1.1 对成骨细胞增殖的影响:Chang 等^[11]所分离的黄烷-3-醇类成分可促进成骨样细胞 ROS17/2.8 的增殖,其中化合物 ~ 的促 ROS 17/2.8 增殖作用甚至超过了雌二醇和染料木素,推测骨碎补中存在雌激素样作用的化合物(原花萼素二聚物和三聚物)。化合物 ~ 可提高去卵巢大鼠的骨密度,促进 UMR106 成骨样细胞的增殖,其中山柰酚 3-*O*- β -D-吡喃葡萄糖苷-7-*O*- α -L-阿拉伯呋喃糖苷活性最强。有两个糖配基的(R)-5,7,3',5'-四羟基-二氢黄酮 7-*O*-新橙皮糖苷和(2*R*)-柚皮苷的活性较具一个糖配基的(2*S*)-柚皮素-7-*O*- β -D-葡萄糖苷和(2*S*)-5,7,3',5'-四羟基-黄烷酮 7-*O*- β -D-吡喃葡萄糖苷活性强^[3]。骨碎补、淫羊藿、菟丝子总黄酮和柚皮苷、槲皮素、陈皮苷对成骨细胞的作用,以骨碎补总黄酮作用最为广泛和强烈。由柚皮苷制备成的磷脂复合物可促进成骨细胞增殖和分化,稍强于柚皮苷,与己烯雌酚相当^[6]。柚皮苷在高浓度时可抑制成骨细胞增殖,而低浓度时促进成骨细胞增殖,说明其能促进成骨细胞增殖,但是同样有一定的细胞毒作用。

2.1.2 对骨髓基质细胞的调节:骨组织工程是骨科临床应用研究最活跃的领域之一。骨髓基质细胞(bone marrow stromal cells, BMSCs)是人体内的间充质细胞,是最理想的骨组织工程的种子细胞,在特定体外培养条件下可向成骨细胞分化,回植到体内,用于修复人体的缺损组织。已证实有部分中药及复方可以促进 BMSCs 增殖,诱导其向一定方向分化。骨碎补中的柚皮苷等黄酮类物质在干细胞水平上调节人骨髓间充质干细胞(human mesenchymal stem cells, hMSCs)已有报道,为“骨髓成骨”提供了细胞学基础。较低浓度的柚皮苷(50 μ g/L)和骨碎补醇提物(50 μ g/L)可提高 hMSCs 的碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)活性,具成骨细胞诱导的作用,可促进 hMSCs 早、中期增殖和向成骨分化,较水提取物(1 mg/L)活性强。柚皮苷可提高 hMSCs 体外钙化点面积百分比,对细胞有良好的保护作用,能够促进细胞生长,使细胞生长良好,增殖速度快,细胞传代时间为 2~3 d^[7,8]。以上研究表明,骨碎补促进骨折愈合的机制与其促进骨髓基质细胞增殖有关,推测骨碎补醇提物和柚皮苷可能是其发挥这一作用的药效物质基础。

2.1.3 对骨诱导生长因子的调控作用:骨形态发生蛋白(bone morphogenetic proteins, BMP)可使未分化的间充质细胞定向分化为骨细胞并形成骨组织,从而促进骨折的愈合。BMP-2 在成骨细胞分化过程中起着非常关键的作用。柚皮苷是 β -羟基- β -甲基戊二酸单酰辅酶 A (HGM-CoA) 还原酶抑制

剂,胶原质中加入柚皮苷可以促进成骨细胞 BMP-2 基因的表达,产生大量 BMP-2,从而促进周围新骨生成,增强骨强度,这种作用与其抑制 HGM-CoA 还原酶活性有关^[9]。

2.1.4 活血化瘀作用:骨碎补总黄酮可降低动物的血液黏度,抑制红细胞的聚集指数,并可减少血小板的聚集性,具有改善血液流变性的作用;还具有一定的改善微循环障碍的功能,能延长由肾上腺素引起的血管反应的潜伏期,对抗肾上腺素引起的血管闭合作用而使血管扩张,血流加快,血细胞团聚减轻^[10]。

2.1.5 提高骨折愈合中 ALP 活性、促进基质胶原合成:ALP 是主要分布于细胞膜的钙结合转运蛋白,是成骨细胞早中期分化的标志性蛋白,而且作为一种生物矿化的标志酶,其活性不仅反映细胞的生长状况,而且是反映细胞矿化成骨能力的标志。骨碎补通过对 MC3T3-E1 成骨细胞的 BMP-2、ALP 和胶原酶进行调节,促进成骨细胞增殖、分化和钙化。骨碎补总黄酮可提高 UMR-106 细胞内 ALP 的活性,并且在不同时间(24、48、72 h)有相应变化,有一定的量效和时效关系,以 48 h 最为理想^[11]。骨碎补总黄酮和二磷酸盐联合用药有协同作用,可促进成骨细胞的生长,提高成骨细胞血清 ALP 和胶原酶的基因表达,强度明显高于两味药单独使用^[12]。

2.2 对骨质疏松的作用:整体动物研究发现,骨碎补总黄酮对去卵巢骨质疏松^[13]和维甲酸骨质疏松^[10,14]动物均具显著的预防和治疗作用,可增加动物股骨和腰椎骨密度,升高血钙水平,促进骨对钙的吸收,有利于骨矿盐形成,并可明显抑制致痛因子诱发的神经性疼痛。应用 cDNA Array 技术研究发现,骨碎补总黄酮对去卵巢大鼠模型基因表达水平有一定影响,可使基因过度表达恢复正常^[15]。骨碎补总黄酮可使胫骨骨小梁体积百分比明显增高,胫骨骨小梁吸收表面百分比以及胫骨骨小梁形成表面百分比、活性生成表面百分比、骨小梁矿化率、骨小梁骨生成率、类骨质平均宽度、骨皮质矿化明显降低。骨碎补总黄酮可抑制血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-6(IL-6)水平,促进白细胞介素-4(IL-4)分泌,从而抑制破骨细胞的形成^[13,16]。以上研究从骨密度、骨组织形态计量学和血清 IL-6、IL-4、TNF- α 水平等方面揭示骨碎补总黄酮抗骨质疏松的作用机制,为传统医学“肾主骨”理论提供了物质基础。

2.3 抗氧化活性:骨碎补类黄酮提取物(flavonoid fraction of *Rhizoma Drynariae*, RDFF)是经过一系列提取工艺得到的一组含有二苯基吡喃结构化合物的提取液,不仅具有抗氧化活性,而且能直接清除自由基。越来越多的研究表明,氧化应激造成的损害是实验及人类肾小球肾炎的重要发病机制。研究显示,RDFF 不仅对庆大霉素、氯化汞^[17,18]及 5/6 肾切除所致的肾衰竭有保护作用,而且能明显促进 5/6 肾切除大鼠小管细胞的再生,延长大鼠的生存率^[17]。RDFF 亦可清除肾组织 ROS,抑制单克隆抗体 OX-7 诱导的大鼠系膜增殖性肾小球肾炎系膜细胞的增殖及基质的增加^[19]。

柚皮苷的抗氧化活性来源于其 B 环 4'-OH 强烈的供氢

能力以及其分子中4-巯基和5-羟基结构对金属离子的络合能力,通过增强血浆和肝脏中的代谢酶,如谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、超氧化物歧化酶(SOD)和过氧化氢酶(CAT)的活性,保护体内器官、组织避免因氧化反应引起的损伤或病变,也降低铁离子对细胞的氧化作用。柚皮苷与铁盐或锌盐形成金属配合物可抑制亚油酸的过氧化反应,且前者的抗氧化活性高于抗坏血酸^[20]。研究显示,柚皮苷对Fe-NTA引起的急性肾损伤^[21]、甘油引起的横纹肌溶解造成的急性肾衰竭^[22]、顺铂对肾的毒性以及缺血复灌引起的肾损伤^[23]均表现出明显的防护作用。柚皮苷还可阻断邻苯三酚自氧化的自由基链反应^[24]。

2.4 抗炎活性:骨碎补总黄酮具有良好的抗炎作用,能抑制毛细血管渗透性的增高,并能抑制组织胺、5-羟色胺引起的炎症水肿^[25]。柚皮苷可降低由于LPS刺激的白细胞介素-8(IL-8)分泌增加,对干扰素- γ (IFN- γ)诱导HT-29细胞表达TLR4无显著影响^[26]。柚皮苷和柚皮素能显著改善内毒素引起的大鼠眼色素层炎症,这种作用可能是通过抑制前列腺素E₂和NO的产生来实现的^[27]。

研究表明,关节软骨细胞增殖与凋亡失去平衡,即软骨细胞的过度凋亡是骨关节炎的主要发病机制之一。白细胞介素-1(IL-1)和TNF- α 是骨关节炎病理过程中促进软骨基质降解和关节软骨破坏的两种最重要的细胞因子。另外,自由基的代谢异常也是比较关键的一个原因。骨碎补总黄酮具有较强的抗膝关节骨性关节炎的作用^[28]。一定浓度的柚皮苷(12.5~25.0 $\mu\text{g/mL}$)可明显促进关节软骨细胞的增殖,提高SOD活性,降低NOS活性,减少TNF- α 对软骨细胞的损伤^[29]。

2.5 调血脂活性:柚皮苷对动物脂质代谢有一定改善作用,通过下调PPAR γ_2 和C/EBP α 相关基因的表达抑制3T3-L1前脂肪细胞的增殖和分化。柚皮苷质量浓度达到50 $\mu\text{g/mL}$ 时,抑制脂肪细胞内脂质的积聚更加明显^[30]。柚皮苷可通过下调酰基辅酶A-胆固醇酰基转移酶(ACAT)和促进高脂饮食中脂肪的排泄来降低血浆和组织中的胆固醇和甘油三酯水平,达到降脂的作用^[31]。Kim等^[32]发现柚皮苷能够降低血浆中总胆固醇水平,加强其代谢,降低HMG-CoA还原酶活性,但ACAT不受影响。

2.6 对耳毒性作用的影响:氨基糖苷类抗生素具有耳毒性,其耳毒性的靶细胞主要是耳蜗和前庭毛细胞,可引起不可逆的听力丧失和前庭功能障碍,因此使其临床应用受到一定限制。骨碎补总黄酮对庆大霉素所致耳毒性具保护和改善作用,可以促进损伤的内耳毛细胞的修复,而不改变庆大霉素的抗菌活性及药动学参数,推测其可能对其他耳毒性因子也具影响^[33]。

2.7 对牙齿生长的作用:人牙周膜细胞(human periodontal ligament cells, HPDL Cs)作为牙周组织中的主要功能细胞,具有多向分化潜能,在创伤修复和组织再生中发挥着重要作用。细胞生物学研究显示,骨碎补中的柚皮苷可促进HPDL Cs增殖和ALP的活性;HPDL Cs超微结构显示,细胞胞

浆内线粒体、粗面内质网和核糖体明显增多,说明细胞生长、合成蛋白质功能旺盛^[34]。

2.8 抗病毒活性:柚皮苷对滤过性病毒(丙型肝炎病毒、艾滋病病毒)引起的传染疾病有较好效果。柚皮苷(200 mg/L)对水疱性口炎病毒有很强的抑制作用。柚皮素对巨细胞病毒(HCMV)没有抑制活性,这可能与其芳环不是共价结合在同一平面有关^[35],其抑制HIV-1逆转录酶活性微弱,但是通过连接成双黄酮活性大大增加^[36]。由柚皮素(黄烷酮)和木犀草素(黄酮)通过-3'-8连接而成的桑藤黄双黄酮(morelloflavone)具有中等的抗HIV-1逆转录酶的活性;由两个柚皮素或者柚皮素与北美圣草素连接的双黄酮也有中等此活性,但是通过两个柚皮素-6'-8连接的双黄酮就完全没有活性^[37]。

2.9 抗过敏作用:柚皮苷在剂量为20 mg/kg时,对即时相、超迟发相的耳缘浮肿产生有效地抑制,抑制率分别为28.2%和26.1%;剂量为100 mg/kg,对浮肿各相都产生有效抑制,抑制率分别为31.7%、25.1%和29.9%。柚皮苷表现出较好的抑制3相皮炎的作用^[38]。

2.10 安全性评价:急性毒性^[39]和长期毒性^[40]试验结果均显示,骨碎补对骨作用(包括骨愈合)的同时,不良反应很小,用于临床是安全的。CCK-8检测结果表明,柚皮苷和骨碎补醇提物(50 $\mu\text{g/L}$)及水提物(1.0 mg/L)对细胞无毒性^[7]。

3 应用现状及开发前景

3.1 临床应用:骨碎补总黄酮对骨折、纤维肌痛综合征^[41]、人工关节松动^[16]、骨关节炎、骨关节结核、甲亢、肾炎(如链球菌感染后肾炎、狼疮肾炎、糖尿病肾病及IgA肾病)、氨基糖苷类抗生素耳毒性、牙周病具有较好的治疗效果。

3.2 天然的植物雌激素源:骨碎补黄酮类化合物为天然的植物雌激素,可作为传统雌激素的替代药物用于防治绝经后骨质疏松、卵巢功能低下导致的骨质疏松、老年骨质疏松、原发性骨质疏松等各种类型的骨质疏松症。以骨碎补总黄酮为有效部位已开发成了多种新药并申请了多项专利,如强骨胶囊。骨碎补和熟地黄根或侧耳属植物杏鲍菇和五加皮提取物的混合物用于防治骨质疏松效果显著。

3.3 柚皮苷的开发前景:柚皮苷为骨碎补中重要的二氢黄酮类化合物,具有成骨细胞诱导、抗过敏、抗病毒、抗氧化等多种药理活性,可将其开发成具有抑制破骨细胞增殖和刺激成骨细胞增殖的药物,将会是治疗异常骨吸收疾病很好的药物。柚皮苷也可以作为天然甜味剂应用于食品和保健品的生产中,通过化学方法对柚皮苷进行结构修饰和改造,可转化为柚皮苷二氢查耳酮(naringin dihydrochalcone)和新橙皮素二氢查耳酮(neohesperidin dihydrochalcone)这两种新型甜味剂,是糖尿病人的理想矫味剂。另外,柚皮苷或柚皮苷金属配合物可作为一种新型抗氧化剂应用于油脂中,也可作为一种功能性食品基料,用于特殊功能性食品的生产,可使人体在摄入抗氧化剂的同时,也得到铁等微量元素的补充。

4 结语

骨碎补含有的丰富黄酮类化合物具有广泛的药理活性,

如抗骨质疏松、成骨细胞诱导、提高骨密度、改善微循环、镇痛、调血脂、抗炎、抗氧化等。从目前的研究报道看,还有待在以下几方面进行深入研究:(1)在防治骨质疏松和促进骨折愈合的发病机制方面,多停留在动物实验的验证和其对成骨细胞和破骨细胞分化和功能影响的机制的探讨,而在分子和基因水平上探讨其活性成分的作用机制还较少。(2)关于其防治氨基糖苷类的耳毒性的量效、时效关系和有效成分的作用机制有待进一步研究。(3)柚皮苷是天然来源的黄酮苷类,不良反应小,可以长期用药,具有广阔的开发前景。槲蕨及其同属的多种植物是柚皮苷丰富的植物来源,应加强对天然植物资源综合利用的研究。(4)对骨碎补的不同药用部位(如地上部分)分别进行成分及药效研究,可能会发现其新的药理作用,更充分的指导临床应用。

骨碎补黄酮类成分具有较高的开发利用价值,通过从中寻找具有生物活性的化合物,将其直接开发成新药;或以有效成分为先导化合物,设计合成更有效的新药,进一步扩展这一药用植物的应用范围,将研究推向一个新的台阶,以期更好地发挥其治疗作用。

参考文献:

- [1] Chang E J, Lee W J, Cho S H, et al. Proliferative effects of flavan-3-ols and propylargininidins from rhizomes of *Drynaria fortunei* on MCF-7 and osteoblastic cells [J]. *Arch Pharm Res*, 2003, 26(8): 620-630.
- [2] 周铜水,周荣汉. 槲蕨根茎的脂溶性成分研究 [J]. *中草药*, 1994, 25(4): 175-178.
- [3] Wang X L, Wang N L, Zhang Y, et al. Effects of eleven flavonoids from the osteoprotective fraction of *Drynaria fortunei* (Kunze) J. Sm on osteoblastic proliferation using an osteoblast-like cells line [J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 2008, 56(1): 46-51.
- [4] Li F, Meng F, Xiong Z, et al. Stimulative activity of *Drynaria fortunei* (Kunze) J. Sm extracts and two of its flavonoids on the proliferation of osteoblastic like cells [J]. *Pharmazie*, 2006, 61(11): 962-965.
- [5] Shahinian H, Levine J P, Bradley J P, et al. Programmed healing of membranous bone in the fetal lamb [J]. *Ann Plast Surg*, 2005, 54: 79-84.
- [6] 韦敏,杨中林,李萍. 柚皮苷及其磷脂复合物促进成骨细胞活性和小肠段吸收比较 [J]. *中国天然药物*, 2007, 5(5): 366-369.
- [7] 邓展生,张璇,邹冬青,等. 骨碎补有效成分柚皮甙对人骨髓间充质干细胞的影响 [J]. *湘南学院学报:自然科学版*, 2005, 7(4): 5-7.
- [8] 邓展生,张璇,邹冬青,等. 骨碎补各种提取成分对人骨髓间充质干细胞的影响 [J]. *中国现代医学杂志*, 2005, 15(16): 2426-2429.
- [9] Wong R W K. Effect of naringin collagen graft on bone formation [J]. *Biomaterials*, 2006, 27: 1824-1831.
- [10] 刘剑刚,谢雁鸣,徐哲,等. 骨碎补总黄酮的活血化癥作用及对实验性微循环障碍和骨质疏松症的影响 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2006, 12(1): 46-49.
- [11] 谢雁鸣,秦林林,邓文龙,等. 骨碎补总黄酮对成骨细胞体外培养作用的机制研究 [J]. *中国中医药杂志*, 2005, 20(3): 161-163.
- [12] 田坤,尹文哲,刘伟,等. 二磷酸盐和骨碎补总黄酮对诱导后成骨细胞影响的实验研究 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2007, 13(8): 559-563.
- [13] 谢雁鸣,许勇钢,赵晋宁. 骨碎补总黄酮对去卵巢大鼠骨密度和细胞因子 IL-6, IL-4, TNF α 水平的影响 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2004, 10(1): 34-37.
- [14] 刘剑刚,谢雁鸣,赵晋宁,等. 骨碎补总黄酮胶囊对实验性骨质疏松症和镇痛作用的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2004, 10(5): 31-34.
- [15] 谢雁鸣,张露,王智,等. 骨碎补总黄酮对去卵巢大鼠基因水平的影响 [J]. *中国中药杂志*, 2005, 30(14): 1092-1095.
- [16] 蔡春水,肖平,张毅,等. 骨碎补总黄酮对巨噬细胞分泌细胞因子 TNF- α , IL-6 水平的影响 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2006, 14(15): 1185-1187.
- [17] Long M, Qiu D, Li F, Johnson F, et al. Flavonoid of *Drynaria fortunei* protects against acute renal failure [J]. *Phytother Res*, 2005, 19(5): 422-427.
- [18] 蒋文功,出蒲照国,方敬爱,等. 骨碎补类黄酮对氯化汞所致的急性肾衰竭大鼠模型的保护作用 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2006, 7(2): 75-79.
- [19] 蒋文功,李幼姬. 骨碎补类黄酮对系膜增殖性肾小球肾炎大鼠模型的抑制作用 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2006, 7(8): 382-385.
- [20] 贾冬英,姚开,何强,等. 柚皮苷-金属配合物的抗氧化活性研究 [J]. *中国油脂*, 2005, 30(4): 30-33.
- [21] Singh D, Chander V, Chopra K. Protective effect of naringin, a bioflavonoid on ferric nitrilotriacetate-induced oxidative renal damage in rat kidney [J]. *Toxicology*, 2004, 201(9): 1-8.
- [22] Singh D, Chander V, Chopra K. Protective effect of naringin, a bioflavonoid on glycerol induced acute renal failure in rat kidney [J]. *Toxicology*, 2004, 201(9): 143-151.
- [23] Singh D, Chopra K. The effect of naringin, a bioflavonoid on ischemia reperfusion induced renal injury in rats [J]. *Pharmacol Res*, 2004, 50(8): 187-193.
- [24] 邹洪,袁倬斌. 柚皮苷的电化学研究 [J]. *分析科学学报*, 1998, 14(2): 114-117.
- [25] 刘剑刚,谢雁鸣,邓文龙,等. 骨碎补总黄酮抗炎作用的实验研究 [J]. *中国天然药物*, 2004, 2(4): 232-234.
- [26] 周婷,王青,周联,等. 多种中药单体对人结肠癌 HT-29 细胞株 TLR4 mRNA 表达和 IL-8 分泌的影响 [J]. *广州中医药大学学报*, 2007, 24(2): 148-151.
- [27] Shiratori K, Ohgami K, Ilieva I, et al. The effects of naringin and naringenin on endotoxin-Induced uveitis in rats [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2005, 21(4): 298-304.
- [28] 龚晓健,李运曼,安佰平,等. 骨碎补总黄酮的抗膝关节炎作用 [J]. *中国天然药物*, 2006, 4(3): 215-218.
- [29] 程科. 柚皮苷对体外培养兔关节软骨细胞增殖及 SOD 和 NOS 的影响 [D]. 暨南大学硕士学位论文, 2007.
- [30] 刘新迎,周联,梁瑞燕. 柚皮苷对前脂肪细胞 3T3-L1 增殖和诱导分化的影响 [J]. *中国新药与临床药理*, 2007, 18(3): 176-179.
- [31] Jeon S M, Park Y B, Choi M S. Antihypercholesterolemic property of naringin alters plasma and tissue lipids, cholesterol-regulating enzymes, fecal sterol and tissue morphology in rabbits [J]. *Chin Nutr*, 2004, 23(5): 1025-1034.
- [32] Kim H J. Naringin alters the cholesterol biosynthesis and activities in LDL receptor-knock out mice under cholesterol fed condition [J]. *Life Sci*, 2004, 74: 1621-1634.
- [33] Long M, Smouha E E, Qiu D, et al. Flavonoid of *Drynaria fortunei* protects against gentamicin toxicity [J]. *Phytother Res*, 2004, 18(8): 609-614.
- [34] 蒋俊强. 骨碎补柚皮苷对人牙周膜细胞增殖、碱性磷酸酶活性及超微结构的影响 [D]. 四川大学硕士学位论文, 2007.
- [35] Ever D L, Chao C F, Wang X, et al. Human cytomegalovirus-inhibitory flavonoids: studies on antiviral activity and mechanism of action [J]. *Antivir res*, 2005, 68: 124-134.
- [36] Ma S C, But P P H, Ooi V E C, et al. antiviral amentoflavone from *Selaginella sinensis* [J]. *Biol Pharm Bull*, 2001, 24(3): 311-312.
- [37] Lin Y M, Anderson H, Flavin M T, et al. In vitro and HIV activity of biflavonoids isolated from *Rhus succedanea* and *Garcinia multiflora* [J]. *J Nat Prod*, 1997, 60(9): 884-888.
- [38] 冯宝民,蒋革,贾景明. 柚皮苷和新橙皮苷抗过敏作用的研究 [J]. *大连大学学报*, 2005, 26(4): 63-64.
- [39] 赵晋宁,谢雁鸣,张文军. 骨碎补总黄酮急性毒性实验 [J]. *医药导报*, 2005, 24(1): 12-14.
- [40] 赵晋宁,谢雁鸣,邓文龙,等. 骨碎补总黄酮的大鼠长期毒性实验 [J]. *卫生毒理学杂志*, 2004, 18(增刊): 301-302.
- [41] 高冠臣,蒋莉,刘升云,等. 骨碎补总黄酮治疗纤维肌痛综合征的随机对照研究 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2007, 26(11): 837-840.