

黄芩苷药理作用及新剂型的研究进展

龙 宇¹, 向 燕¹, 谭裕君¹, 李 楠^{1*}, 杨启悦^{2*}

1. 成都中医药大学药学院, 四川 成都 611137

2. 成都中医药大学附属医院, 四川 成都 610075

摘 要: 黄芩苷是源于中药黄芩的黄酮类成分, 其药理活性明显。研究表明, 黄芩苷可用于治疗肺炎、肿瘤及肝炎等疾病。但黄芩苷较差的水溶性和脂溶性导致其生物利用度低, 限制了其临床疗效的发挥。因此, 近年来利用新技术制备黄芩苷新剂型以改善其物理特性的研究逐步深入。基于此, 综合国内外相关文献, 对黄芩苷药理作用和新剂型的研究进展进行综述, 以期黄芩苷的应用和研究提供参考。

关键词: 黄芩苷; 抗菌; 抗病毒; 抗炎; 抗肿瘤; 纳米制剂; 固体分散体; 脂质体

中图分类号: R285; R283 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)24-6142-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.24.032

Research progress on pharmacological action and new dosage forms of baicalin

LONG Yu¹, XIANG Yan¹, TAN Yu-jun¹, LI Nan¹, YANG Qi-yue²

1. College of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

2. Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China

Abstract: Baicalin is a kind of flavonoids derived from *Scutellaria baicalensis* with obvious pharmacological activities. Studies have shown that baicalin can be used in the treatment of pneumonia, tumor and hepatitis and other diseases. However, the poor water solubility and liposolubility of baicalin lead to the low bioavailability of it, which limits the clinical efficacy of baicalin. Therefore, in recent years, new dosage forms of baicalin have been prepared by new technology to improve its physical properties. Based on this, this paper reviews the research progress of pharmacological action and new dosage forms of baicalin based on the relevant literatures at home and abroad, in order to provide reference for the application and research of baicalin.

Key words: baicalin; antibiosis; antiviral; anti-inflammation; antitumor; nano preparation; solid dispersion; liposome

黄芩始载于《神农本草经》, 为唇形科植物黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 的干燥根, 药用历史悠久, 药用资源丰富, 具清热燥湿、泻火解毒等功效。黄芩苷 (baicalin) 为黄芩主要的活性成分之一, 具有抑菌、抗炎、降压、抗变态反应等药理作用, 临床上可用于肺炎、脑缺血、肝炎、感染和肿瘤等疾病治疗^[1]。但由于黄芩苷分子结构上糖基的存在, 导致其较低的水溶性和脂溶性, 且口服后的生物利用度仅有 2.2%, 限制了其临床应用^[2]。而将黄芩苷制备成新型制剂如脂质体和磷脂复合物等, 可以改善其物理特性, 增加生物利用度。由于黄芩苷药理作用广泛且临床治疗效果显著, 近年来有关黄芩苷的研究逐渐深

入^[3]。本文对黄芩苷的药理作用及相关新剂型进行综述, 以期黄芩苷的应用和研究提供参考。

1 黄芩苷的药理作用及其机制

1.1 抗菌、抗病毒作用及其机制

黄芩苷具广谱抗菌、抗病毒活性, 对多种细菌、真菌、病毒有抑制作用^[4-5]。黄芩苷可抑制大肠杆菌活性, 明显增加大肠杆菌菌液的电导率和碱性磷酸酶含量, 可能与通过增加菌体细胞膜与细胞壁通透性, 对其造成破坏有关^[6]。黄芩苷对白念珠菌的生物膜形成和 DNA 的合成具有抑制作用^[7], 抑制作用与黄芩苷浓度呈相关性, 即药物浓度升高, 白念珠菌 DNA 的合成呈降低趋势^[8]; 黄芩苷可诱导白念珠菌

收稿日期: 2019-07-23

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81673615); 四川省中医药管理局项目 (2018QN009); 成都中医药大学校级科研基金资助项目 (QNXZ2018018); 全国中药特色技术传承人才培养项目 (T20194828003); 四川省人力资源和社会保障厅项目 (00809503)

作者简介: 龙 宇, 女, 硕士在读, 主要从事药剂学研究。Tel/Fax: 18482123308 E-mail: 1548650993@qq.com

*通信作者 李 楠, 女, 博士, 教授, 主要从事中药新剂型、新技术、新工艺研究。Tel/Fax: 13880703849 E-mail: 55743198@qq.com

杨启悦, 女, 硕士。Tel: 13540220206 E-mail: 634388897@qq.com

细胞核固缩碎裂, 并降低白念珠菌细胞线粒体膜电位^[9], 降低琥珀酸脱氢酶 (SDH) 酶活性^[10]。黄芩苷可能通过抑制 α -溶血素的活性降低肺部所携带的金黄色葡萄球菌数量^[11]。

在抗病毒方面, 张沛等^[12]通过构建呼吸道合胞病毒 (RSV) 感染动物模型, 以探讨黄芩苷对 RSV 的作用, 结果表明黄芩苷可通过上调被感染大鼠体内 I 型干扰素, 下调白细胞介素-6 (IL-6) 和白细胞介素-12 (IL-12) 的水平来抑制细胞因子信号转导抑制因子 1/3 (SOCS1/3) 的表达, 达到抗 RSV 感染作用。黄芩苷对肠道病毒 EV71 感染早期 EV71/3D mRNA 和聚合酶的表达有明显抑制作用, 还能降低细胞因子 FasI 和蛋白酶 caspase-3 的表达, 抑制 EV71

感染的人胚性横纹肌肉瘤 (RD) 细胞凋亡^[13]。

中药抗菌、抗病毒作用机制主要包括干扰细胞壁合成、损伤胞浆膜、影响细胞蛋白合成、影响核酸合成、干扰遗传密码复制等^[14]。黄芩苷作为黄酮类成分, 其抗菌、抗病毒作用主要机制见表 1。

1.2 抗炎作用及其机制

黄酮类化合物具有显著的抗炎作用, 在呼吸道炎症、炎症性肠病、类风湿性关节炎、脑脊髓炎、乳腺炎等多种疾病模型中得到验证, 且对人的正常上皮细胞、外周细胞和髓细胞几乎无毒性^[28], 是一类应用前景较好的抗炎药物。黄芩苷可通过影响炎症信号通路进而抑制多种炎症因子的表达, 达到抗炎效果。其抗炎机制见表 2。

表 1 黄芩苷抗菌、抗病毒机制

Table 1 Antibacterial and antiviral mechanisms of baicalin

作用机制	代表菌及病毒
影响遗传物质的合成	白念珠菌 ^[15] 、幽门螺杆菌 ^[16] 、甲型 H1N1 流感病毒 ^[17]
破坏细胞膜、细胞壁的完整性	大肠杆菌 ^[18] 、结核分枝杆菌 ^[19] 、铜绿假单胞菌 ^[20] 、阪崎克罗诺杆菌 ^[21] 、金黄色葡萄球菌 ^[22]
影响线粒体膜电位	白念珠菌 ^[23]
影响酶的活性	白念珠菌 (SDH 酶) ^[24] 、金黄色葡萄球菌 (溶菌酶) ^[25] 、幽门螺杆菌脲 (酶脲酶) ^[26]
影响细胞的信号通路	金黄色葡萄球菌、呼吸道合胞病毒 [抑制 Toll 样受体 4 (TLR4) 信号转导途径] ^[27]

表 2 黄芩苷抗炎作用及其机制

Table 2 Anti-inflammatory effect of baicalin and its mechanisms

动物/细胞模型	给药剂量	药理作用	作用机制
金黄色葡萄球菌所致乳腺炎小鼠模型	25、50、100 mg·kg ⁻¹	减少炎症细胞浸润	抑制核转录因子- κ B (NF- κ B) 和 p38 的磷酸化及 mRNA 的表达 ^[29] 、降低肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL- β 和 IL-6 的表达
香烟烟雾 (CS) 诱导的呼吸道炎症模型	体内: 25、50、100 mg·kg ⁻¹ 体外: 10、50、100 μ mol·L ⁻¹	显著保护肺功能, 减轻 CS 诱导的炎症反应	通过调节蛋白脱乙酰基酶 2 ^[30] 、抑制 NF- κ B 通路, 减少炎症细胞及 TNF- α 、IL-8 和基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 的产生 ^[31]
脂多糖 (LPS) 刺激仔猪单核吞噬细胞炎症模型	50、100 μ g·mL ⁻¹	改善细胞活力	抑制炎症小体 NLRP3 炎症信号通路 ^[32] , 抑制活性氧 (ROS)、TNF- α 、IL-1 β 和 IL-18 的产生, 下调 IL-1 β 、IL-18、TNF- α 和 NLRP3 的 mRNA 表达, 下调 caspase-1 p20 的表达
高脂饮食诱导动脉粥样硬化 (AS) 小鼠模型	50、100 mg·kg ⁻¹	改善动脉粥样硬化	降低 AS 诱导的促炎细胞因子 (IL-6、TNF- α 、sVE-cadherin) 水平 ^[33]
LPS 诱导 RAW264.7 细胞炎症反应; 直肠内注射 TNBS 诱导大鼠炎症反应	1.25、2.5、5 mg·mL ⁻¹	改善所致结肠炎的炎症症状	靶向抑制 TLR4/NF- κ B 通路激活, 下调结肠黏膜中的促炎症介质 ^[34]
脑微血管内皮细胞缺氧模型	10、100 μ mol·L ⁻¹	增加细胞存活率	下调丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 和 NF- κ B 信号通路 ^[35] , 降低培养基中 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的水平, 降低乳酸脱氢酶的渗漏率
LPS 诱导的 HBE16 气道上皮细胞炎症	10、50、100 μ g·mL ⁻¹	增加细胞存活率	抑制 HBE16 气道上皮细胞中的信号 NF- κ B 通路, 抑制 IL-6、IL-8 和 TNF- α 的分泌和表达 ^[36]
IL-1 β 诱导 CHON-001 细胞炎症损伤	20 μ mol·L ⁻¹	增加细胞活力, 减少细胞凋亡	下调 MIR-126 使 NF- κ B 信号通路失活, 减轻 IL-1 β 诱导的炎症损伤, 抑制 IL-6、IL-8 和 TNF- α 的产生 ^[37]
IL-1 β 诱导人 OA 软骨细胞模拟骨关节炎	10、50、100 μ mol·L ⁻¹	改善炎症	抑制 IL-1 β 诱导的 NO 和前列腺素 E ₂ (PGE ₂) 的产生及 COX-2、诱导型一氧化氮合酶 (iNOS)、MMP-3、MMP-13 和 ADAM 金属蛋白酶含血小板反应蛋白 1 基元 5 (ADAMTS-5) 的表达, 以及聚集蛋白聚糖和胶原 II 的降解 ^[38]

1.3 抗肿瘤作用及其机制

大多数药物主要通过以下几种方式与肿瘤细胞作用达到抗肿瘤的效果：影响核酸生物合成、破坏 DNA 结构和功能、嵌入 DNA 干扰转录 RNA、干扰蛋白质的合成、抑制肿瘤细胞的转移能力。黄芩苷干预肿瘤细胞时常多个机制共同参与，主要依赖于与肿瘤细胞的直接和间接作用（图 1）。直接作用包括：通过阻滞细胞周期、抑制肿瘤细胞增殖（肝癌 HepG-2 细胞、人结肠癌细胞、人胃癌细胞 SGC-7901）、诱导肿瘤细胞凋亡（骨髓瘤 U266 细胞、乳腺癌细胞、结肠癌细胞）、抑制肿瘤细胞的侵袭与迁移（结肠癌细胞、肺腺癌细胞、宫颈癌 HeLa 细胞）；间接作用包括：抗氧化作用、抗炎作用^[39]。黄芩苷对肿瘤细胞的抑制作用常与药物使用剂量呈正相关，且对正常细胞无明显影响^[40-41]。

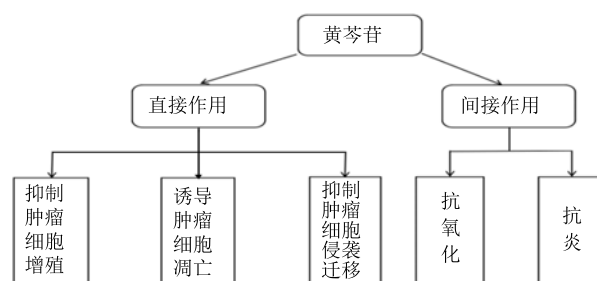


图 1 黄芩苷抗肿瘤机制

Fig. 1 Antitumor mechanisms of baicalin

1.4 抑制心脑血管疾病的作用及其机制

黄芩苷可应用于心脑血管类疾病，可改善多种原因导致的心脏、大脑及全身组织发生的缺血性或出血性疾病。主要是通过抗炎、调血脂、抗氧化、抑制细胞凋亡、降血压等多种作用对心脑血管加以保护，见表 3。

表 3 黄芩苷保护心脑血管作用及其机制

Table 3 Cardiovascular and cerebrovascular protection functions of baicalin and its mechanisms

作用	机制
心室重构及改善心功能	可能与抑制心室肌细胞 β_1 肾上腺素受体 (β -AR) / 蛋白激酶 A (PKA) / 钙调素蛋白激酶 II (CaMKII) 信号通路表达有关 ^[42]
抗动脉粥样硬化	升高脂肪因子脂联素表达水平 ^[43] ，阻断 NF- κ B 和 p38 MAPK 信号通路，减轻氧化应激和炎症反应 ^[44]
保护脑损伤	抑制 caspase-3 表达，促进热休克蛋白 70 (HSP70) 表达 ^[45] ，抑制细胞凋亡、减少自由基损伤、抗炎 ^[46]
降血压	可能与阻滞钙通道有关 ^[47]
保护胚胎心血管发育	抑制 ROS 和过量自噬的产生 ^[48]
抑制血管平滑肌细胞增殖、迁移	抑制 ROS 生成，降低细胞皮质区 F-actin 成核活性 ^[49]
保护心脏再灌注损伤	可能与抗氧化和抗凋亡特性有关 ^[50]

1.5 抗氧化作用

黄芩苷具有较好的抗氧化能力，可清除自由基、超氧阴离子等氧自由基，抑制黄嘌呤氧化酶活性，是良好的抗氧化剂^[51]。Kim 等^[52]研究黄芩苷对胰岛素诱导的 FoxO1 失活分子的影响，结果表明同对照组相比，药物组能增强过氧化氢酶，抑制细胞系统和离体肾组织中的活性组分生成，使胰岛素上调磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (PI3K) / 蛋白激酶 B (Akt) 信号，从而影响转录因子 FoxO1 的磷酸化/乙酰化，产生延缓衰老的作用。

黄芩苷可提高细胞及动物模型抗氧化能力，促进核因子红细胞 2 相关因子 2 (Nrf2) 蛋白的表达。曹惠敏等^[53]在探讨黄芩苷对阿尔茨海默病 (AD) 转基因 N2a/APPswe 细胞的保护作用及可能机制时

发现，黄芩苷可增强 N2a/APPswe 细胞的抗氧化能力并促进 Nrf2 的核转位。另有研究表明，黄芩苷能缓解热应激下小鼠卵巢组织的氧化损伤及细胞凋亡，其机制亦与此有关^[54]。

1.6 其他作用

王敏等^[55]采用 MTT 比色法检测不同浓度黄芩苷单独作用及其与刀豆蛋白 A (ConA)、LPS 共同作用对小鼠 T、B 淋巴细胞增殖作用的影响，发现黄芩苷显著促进小鼠 T、B 淋巴细胞增殖，故推测黄芩苷可增强免疫。黄芩苷对 CCl₄ 诱导的小鼠急性肝损伤具有保护作用，机制可能与降低丙二醛 (MDA) 水平，升高超氧化物歧化酶 (SOD) 活性有关^[56]。

综上所述，黄芩苷具有抗菌、抗病毒、抗炎、抗肿瘤、治疗心脑血管疾病、抗氧化、增强免疫力、

保肝护肝等药理作用,可广泛应用于临床。但由于黄芩苷脂溶性水溶性均较差,口服生物利用度低,严重影响其临床疗效。故学者常采用新技术制备新型制剂,旨在改善其生物利用度,以期黄芩苷的临床应用提供基础。

2 新剂型

2.1 纳米制剂

纳米制剂可增大药物的溶解度,提高药物的安全性和有效性。将黄芩苷制成纳米晶体能显著提高药物体内生物利用度^[57-58]。且纳米晶体制剂微丸的释药能力显著优于物理混合载药微丸^[59]。Manconi 等^[60]将黄芩苷加入到 Gellan 纳米水凝胶和磷脂囊泡相结合形成的一种易于扩展的自组装核壳凝胶传递体中,并评价了纳米囊泡促进黄芩苷在皮肤中积累的能力和功效,发现其优于黄芩苷 PBS 溶液,且所有装载的纳米囊泡都能抑制炎症因子,并有利于皮肤修复。在治疗脑部疾病如脑缺血时,黄芩苷需要到达脑部发挥治疗作用。

由于血脑屏障的存在,黄芩苷较难通过,使得其到达脑内的药量减少。为提高其在脑内的靶向性,Liu 等^[61]设计了一种聚山梨酯 80 与水溶性天然维生素 E (TPGS) 复合修饰的黄芩苷纳米晶体,并对其脑靶向性评价,发现经修饰过的黄芩苷晶体更易到达病灶部位。

2.2 固体分散体

固体分散体是指将药物高度分散于载体中形成的一种以固体形式存在的分散系统,可采用不同的载体。研究发现,固体分散体中不同的载体及其与药物的比例将会影响成品的质量^[62],且药物与某些特定的载体结合亦可发挥特定的靶向作用。严红梅等^[63]采用溶剂法制备黄芩苷-Eudragit S100 固体分散体,并发现其能够达到结肠定位和快速释药的目的,可提高结肠部位黄芩苷的浓度。黄芩苷固体分散体对 D-半乳糖胺致小鼠急性肝损伤有保护作用,且保护作用优于黄芩苷单体^[64]。黄芩苷固体分散体制备及其特点见表 4。

表 4 黄芩苷固体分散体制备及其特点

Table 4 Preparations and characteristics of solid dispersion of baicalin

药物-载体	比例	方法	特点
黄芩苷-尿素	1:6	熔融法	溶出度提高 4 倍,溶解度提高 200 倍 ^[65]
黄芩苷-PEG 4000	不定	熔融法	改善黄芩苷的微观形态 ^[66]
黄芩苷-介孔碳纳米粒子	1:6	溶剂蒸发法	达峰时间 ($t_{\max}$) 减小,峰浓度 ($C_{\max}$) 增高,无肠、肾毒性 ^[67]
黄芩苷-Eudragit L100-55	1:6	溶剂蒸发法	可改善黄芩苷的口服吸收 ^[68]

2.3 脂质体制剂

脂质体是将药物包裹在类脂质双分子层内形成微型囊泡进行运载,进入体内后被巨噬细胞吞噬摄取的一种新型制剂,被认为是一种相对无毒的制剂,入体后在部分器官中浓度较高,有靶向作用和缓释效果^[69]。近年来,出现了多种类型的黄芩苷脂质体,如叶酸修饰的黄芩苷脂质体、黄芩苷纳米脂质体、黄芩苷前体脂质体、黄芩苷类脂纳米囊等新型黄芩苷剂型^[70]。叶酸-聚乙二醇 (PEG) 修饰的脂质体能增强稳定性和肿瘤靶向性,提高黄芩苷的抗肿瘤作用,是一种有效的靶向载体系统^[71]。Wei 等^[72]对黄芩苷脂质体 (BA-LP) 和黄芩苷羟甲基纤维素悬浮液 (BA-CMC) 在大鼠体内的药动学和生物分布进行研究,发现 BA-LP 口服生物利用度为 BA-CMC 的 3 倍, $C_{\max}$ 为 BA-CMC 的 2.82 倍。在 BA-LP 的情况下,肝、肾和肺中的药物浓度显著增加。提示 BA-LP 可以提高口服给药系统中黄芩苷的生物利用度。

2.4 磷脂复合物

黄芩苷磷脂复合物是黄芩苷与磷脂分子在一定条件下以一种较弱的相互作用力形成的一种络合物。一般采用非质子溶液作为传递溶剂,将黄芩苷和磷脂按一定的质量比投料,充分溶解后,使用旋转蒸发器挥去溶剂,然后利用黄芩苷磷脂复合物和磷脂均溶于氯仿,而黄芩苷不溶的性质计算出游离黄芩苷的质量,从而计算出黄芩苷和磷脂的结合率。李楠等^[73-74]发现大鼠口服黄芩苷磷脂复合物后血浆和脑组织的药时曲线下面积 (AUC) 均高于黄芩苷磷脂物理混合组和黄芩苷单体组,表明黄芩苷制成磷脂复合物后可提高其生物利用度,增加药物在脑中富集度。陈忻等^[75]比较黄芩苷及其磷脂复合物的抗炎时-效关系时发现黄芩苷磷脂复合物的抗炎活性及维持时间明显强于黄芩苷单体,且作用迅速。

2.5 β -环糊精包合物

环糊精包合是利用 β -环糊精分子的空穴结构承

载药物而形成的特殊复合物,可增加药物稳定性,提高药物的溶解度与溶出速度,从而提高生物利用度。故在现代药物制剂中 β -环糊精被广泛应用。杨磊等^[76]以累积溶出率与包合物的包载量等因素为指标,最终筛选出黄芩苷- β -环糊精 1:1 的包合物。黄芩苷- β -环糊精包合物在溶出介质蒸馏水中有较高的溶出度,与黄芩苷原料药比较,各比例包合物在 15 min 内溶出度已达 90%以上,溶出速率快、溶出更完全。

2.6 金属配合物

黄芩苷能与部分金属形成配合物,可发挥更优的疗效。碱性条件下,黄芩苷与稀土金属(Ln=Ce、Pr、Nd、Sm、Gd)盐反应生成了 5 个新型的黄芩苷金属配合物,考察黄芩苷单体及其金属配合物抗肝癌细胞增殖活性,结果表明,金属配合物对人肝癌细胞的半数抑制能力均较黄芩苷高^[77]。谭贤等^[78]还发现黄芩苷与金属(Y、La、Ce)配合物进入肝癌细胞后与其 DNA 结合,阻滞 DNA 的复制、抑制细胞增殖、促进细胞凋亡,进而表现出抗肿瘤活性。镁是人体必须的矿物元素,且镁离子具有保肝、抗缺血再灌注损伤等作用。金鹏等^[79]认为黄芩苷和镁合用能综合两者的功效,具有开发的可行性。

3 结语

黄芩苷具有抗菌、抗病毒、抗炎、抗肿瘤等药理作用,在治疗疾病时,通常为多靶点共同发挥治疗作用。故全面了解黄芩苷的作用机制,可为黄芩苷的临床使用提供参考。但黄芩苷溶解度差,现可利用新技术、新制剂改善黄芩苷的物理性质,提高其生物利用度。但目前尚存不足之处,如单个载药系统易出现包封率低、性质不稳定等问题,利用复合载药系统的特性,即联合 2 种及以上的载药系统,充分发挥各系统的优势,使黄芩苷的理化性质更进一步得到改善,更好地发挥其临床疗效。综合考虑黄芩苷的药理特性及病灶部位性质,可选择合适的制剂类型,如利用肿瘤部位的高渗透长滞留效应,可将其制备成更具靶向性的黄芩苷制剂,可更好地服务于临床。

参考文献

[1] 崔 岚,袁 静,王平全. 黄芩苷药理作用研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2000, 20(11): 685-686.
[2] Xing J, Chen X, Zhong D. Absorption and enterohepatic circulation of baicalin in rats [J]. *Life Sci*, 2005, 78(2): 140-146.

[3] 王 川,赵雪梅,郝吉福,等. 新技术和新剂型改善黄芩苷生物利用度的研究进展 [J]. 中成药, 2012, 34(3): 545-549.
[4] 程国强,冯年平,唐琦文,等. 黄芩苷对眼科常见病原菌的体外抗菌作用 [J]. 中国医院药学杂志, 2001, 21(6): 347-348.
[5] 刘 昊,赵自冰,王 新. 黄芩苷抗菌作用研究进展[J]. 畜牧与饲料科学, 2017, 38(7): 61-63.
[6] 刘 昊,赵自冰,吴丹丹. 黄芩苷对大肠杆菌细胞通透性的影响 [J]. 中国畜牧兽医, 2017, 44(6): 1890-1894.
[7] 李福明,汪 洋,汪少华. 黄芩苷对白色念珠菌生物膜形成的体外抑制作用 [J]. 海峡药学, 2016, 28(3): 224-226.
[8] 张文平,熊 英,傅颖媛. 黄芩苷对白念珠菌 DNA 合成的抑制作用 [J]. 赣南医学院学报, 2004, 24(5): 501-502.
[9] 冯 鑫,汪长中,汪天明,等. 黄芩苷体外对白念珠菌凋亡的影响 [J]. 中成药, 2012, 34(8): 1443-1446.
[10] 周智兴,傅颖媛. 黄芩苷对白色念珠菌酶活性的影响 [J]. 时珍国医国药, 2007, 18(11): 2639-2640.
[11] Qiu J, Niu X, Dong J, et al. Baicalin protects mice from *Staphylococcus aureus* pneumonia via inhibition of the cytolytic activity of α -hemolysin [J]. *J Infect Dis*, 2012, 206(2): 292-301.
[12] 张 沛,彭洪军,高春林. 黄芩苷对呼吸道合胞病毒感染大鼠 I 型干扰素及 SOCS1/3 表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(1): 328-332.
[13] Li X, Liu Y, Wu T, et al. The antiviral effect of baicalin on enterovirus 71 in vitro [J]. *Viruses*, 2015, 7(8): 4756-4771.
[14] 钱 锋,蒙艳丽,王英岩. 黄芩苷的抗菌作用研究进展[J]. 黑龙江中医药, 2015, 44(5): 73-74.
[15] 张文平,熊 英,傅颖媛. 黄芩苷对白念珠菌 DNA 合成的抑制作用 [J]. 赣南医学院学报, 2004, 24(5): 501-502.
[16] 杨小红,陆 锦,骆 询,等. 黄芩、黄连和大黄对幽门螺杆菌抑菌作用的研究进展 [J]. 中国药房, 2015, 26(14): 2014-2016.
[17] 郭姗姗,包 蕾,崔晓兰. 黄芩苷对宿主因子 PACT 干扰后流感病毒 RNA 聚合酶活性的影响 [J]. 中国药物警戒, 2016, 13(3): 129-131.
[18] 刘 昊,赵自冰,吴丹丹. 黄芩苷对大肠杆菌细胞通透性的影响 [J]. 中国畜牧兽医, 2017, 44(6): 1890-1894.
[19] 周 清. 黄芩苷的抗结核分枝杆菌作用机制的研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2012.
[20] 王贵年,范 莹,王龙梓,等. 黄芩苷对铜绿假单胞菌生物膜的影响 [J]. 医学研究杂志, 2011, 40(1): 131-132.
[21] 景春娥. 黄芩苷对阪崎克罗诺杆菌生物膜的抑制作用

- [J]. 微生物学通报, 2016, 43(8): 1774-1784.
- [22] 陈 艳, 陈一强, 孔晋亮, 等. 黄芩苷联合万古霉素对金黄色葡萄球菌生物膜的体外影响 [J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(2): 264-267.
- [23] 施高翔, 邵 菁, 汪天明, 等. 黄芩及其有效成分抗菌作用新进展 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(19): 3713-3718.
- [24] 周智兴, 傅颖媛. 黄芩苷对白色念珠菌酶活性的影响 [J]. 时珍国医国药, 2007, 18(11): 2639-2640.
- [25] Gao X, Guo M, Zhang Z, *et al.* Baicalin promotes the bacteriostatic activity of lysozyme on *S. aureus* in mammary glands and neutrophilic granulocytes in mice [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(12): 19894-19901.
- [26] 余晓丹. 黄芩苷与野黄芩苷抑制幽门螺杆菌酯酶作用及其机理研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2015.
- [27] 云 云, 汪长中, 桂 丽, 等. 黄芩苷经由 TLR4 信号转导通路抗呼吸道合胞病毒作用的研究 [J]. 中成药, 2013, 35(6): 1116-1121.
- [28] Dinda B, Dinda S, Dassharma S, *et al.* Therapeutic potentials of baicalin and its aglycone, baicalein against inflammatory disorders [J]. *Eur J Med Chem*, 2017, 131(5): 68-80.
- [29] Guo M, Zhang N, Li D, *et al.* Baicalin plays an anti-inflammatory role through reducing nuclear factor- κ B and p38 phosphorylation in *S. aureus*-induced mastitis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2013, 16(2): 125-130.
- [30] Li L, Bao H, Wu J, *et al.* Baicalin is anti-inflammatory in cigarette smoke-induced inflammatory models *in vivo* and *in vitro*: A possible role for HDAC2 activity [J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 13(1): 15-22.
- [31] Zeng L X, Dong J C, Yu W Q, *et al.* Baicalin attenuates inflammation by inhibiting NF- κ B activation in cigarette smoke induced inflammatory models [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2010, 23(5): 411-419.
- [32] Ye C, Li S, Yao W, *et al.* The anti-inflammatory effects of baicalin through suppression of NLRP3 inflammasome pathway in LPS-challenged piglet mononuclear phagocytes [J]. *Innate Immun*, 2016, 22(3): 196-204.
- [33] Wu Y, Wang F, Fan L, *et al.* Baicalin alleviates atherosclerosis by relieving oxidative stress and inflammatory responses via inactivating the NF- κ B and p38 MAPK signaling pathways [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97(1): 1673-1679.
- [34] Cui L, Feng L, Zhang Z H, *et al.* The anti-inflammation effect of baicalin on experimental colitis through inhibiting TLR4/NF- κ B pathway activation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 23(1): 294-303.
- [35] Zhang P, Hou J, Fu J, *et al.* Baicalin protects rat brain microvascular endothelial cells injured by oxygen-glucose deprivation via anti-inflammation [J]. *Brain Res Bull*, 2013, 97(5): 8-15.
- [36] Dong S J, Zhong Y Q, Lu W T, *et al.* Baicalin inhibits lipopolysaccharide-induced inflammation through signaling NF- κ B pathway in HBE16 airway epithelial cells [J]. *Inflammation*, 2015, 38(4): 1493-1501.
- [37] Yang X, Zhang Q, Gao Z, *et al.* Baicalin alleviates IL-1 β -induced inflammatory injury via down-regulating miR-126 in chondrocytes [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 99(3): 184-190.
- [38] Chen C, Zhang C, Cai L, *et al.* Baicalin suppresses IL-1 β -induced expression of inflammatory cytokines via blocking NF- κ B in human osteoarthritis chondrocytes and shows protective effect in mice osteoarthritis models [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 52(11): 218-226.
- [39] 王婷婷, 赵鹏翔, 谢 飞. 黄芩苷的抗肿瘤作用及机制研究进展 [J]. 生物技术进展, 2019, 9(1): 13-20.
- [40] 郭爱萍, 党 源, 彭 军. 黄芩苷对肺癌细胞 A549 增殖、迁移能力及蛋白 Cx43 表达的影响 [J]. 福建中医药, 2018, 49(5): 40-42.
- [41] Gao C, Zhou Y, Li H, *et al.* Antitumor effects of baicalin on ovarian cancer cells through induction of cell apoptosis and inhibition of cell migration *in vitro* [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 10(10): 8729-8734.
- [42] 王 赛, 胡 烨, 包斯图. 黄芩苷对扩张型心脏病大鼠心室重构、心室肌细胞凋亡及 β -1-AR/PKA/CaMKII 信号通路的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(9): 140-144.
- [43] 王 敏. 黄芩苷对小鼠动脉粥样硬化及脂联素表达水平的影响 [D]. 济南: 山东大学, 2012.
- [44] 彭 锐, 吴 伟, 李 荣, 等. 从 P38-MAPK 信号通路研究黄芩苷对 Ac-LDL+LPS 诱导的与动脉粥样硬化相关巨噬细胞凋亡的影响 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(04): 29-32.
- [45] 刘 萍, 王菊英, 李 倩, 等. 黄芩苷对脑缺血-再灌注损伤大鼠神经细胞凋亡及相关基因表达的影响 [J]. 中国新药与临床杂志, 2007, 26(2): 109-114.
- [46] 王文娟, 任欢欢, 韩吉春, 等. 黄芩苷抗脑缺血再灌注损伤的作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(1): 113-116.
- [47] 黑爱连, 孙颂三. 黄芩苷对大鼠主动脉条收缩的影响 [J]. 首都医科大学学报, 1997, 18(2): 114-117.
- [48] 梁健欣. 黄芩苷保护胚胎心血管发育的机制研究 [D]. 广州: 暨南大学, 2018.
- [49] 吕 品, 尹亚娟, 张丹丹, 等. 黄芩苷通过降低活性氧生成抑制血管平滑肌细胞伪足形成和迁移 [J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2017, 33(1): 56-62.
- [50] Kong F, Luan Y, Zhang Z H, *et al.* Baicalin protects the myocardium from reperfusion-induced damage in isolated

- rat hearts via the antioxidant and paracrine effect [J]. *Exp Ther Med*, 2014, 7(1): 254-259.
- [51] 郭少英, 程发峰, 钟根根, 等. 黄芩苷的体外抗氧化研究 [J]. *时珍国医国药*, 2011, 22(1): 9-11.
- [52] Kim D H, Kim J M, Lee E K, *et al.* Modulation of FoxO1 phosphorylation/acetylation by baicalin during aging [J]. *J Nutr Biochem*, 2012, 23(10): 1277-1284.
- [53] 曹惠敏, 湛贝贝, 邓钰双, 等. 黄芩苷增强 N2a/APPswe 细胞的抗氧化能力并促进核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 的核转位 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2015, 31(12): 1597-1601.
- [54] 周颖璐, 高琛, 姜忠玲, 等. 黄芩苷对热应激小鼠卵巢氧化损伤的保护作用 [J]. *中国兽医杂志*, 2018, 54(1): 21-24.
- [55] 王敏, 刘旭平, 张建勤, 等. 黄芩苷对小鼠 T、B 淋巴细胞增殖的影响 [J]. *江西医学院学报*, 2007, 47(6): 17-19.
- [56] 张强, 张燕堂, 李素梅. 黄芩苷保肝护肝作用的研究进展 [J]. *海峡药学*, 2014, 26(1): 8-10.
- [57] 靳世英, 袁海龙, 靳士晓, 等. 黄芩苷纳米晶体微丸的制备及其药代动力学初步研究 [J]. *中国中药杂志*, 2013, 38(8): 1156-1159.
- [58] Xie J, Luo Y, Liu Y, *et al.* Novel redispersible nanosuspensions stabilized by co-processed nanocrystalline cellulose-sodium carboxymethyl starch for enhancing dissolution and oral bioavailability of baicalin [J]. *Int J Nanomed*, 2019, 14: 353-369.
- [59] 程玲, 郑娟, 沈刚, 等. pH 依赖型黄芩苷纳米晶体结肠靶向微丸的制备及体外释药研究 [J]. *中成药*, 2016, 38(2): 298-303.
- [60] Manconi M, Manca M L, Caddeo C, *et al.* Nanodesign of new self-assembling core-shell gellan-transfersomes loading baicalin and *in vivo* evaluation of repair response in skin [J]. *Nanomedicine*, 2018, 14(2): 569-579.
- [61] Liu Y, Ma Y, Xu J, *et al.* Apolipoproteins adsorption and brain-targeting evaluation of baicalin nanocrystals modified by combination of tween80 and TPGS [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2017, 12(1): 619-627.
- [62] 严红梅, 丁冬梅, 汪晶, 等. 胶态二氧化硅和多孔二氧化硅作为黄芩苷固体分散载体的比较 [J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(13): 2384-2487.
- [63] 严红梅, 张振海, 蒋艳荣, 等. 黄芩苷结肠定位固体分散体的制备及其体外释放度评价 [J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(1): 71-74.
- [64] 王超, 聂浩, 李侃, 等. 黄芩苷固体分散体对小鼠 D-氨基半乳糖急性肝损伤的保护作用 [J]. *中西医结合杂志*, 2014, 34(01): 71-74.
- [65] 王健, 刘汉清, 李振国, 等. 黄芩苷固体分散体的制备及体外溶出研究 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010, 16(12): 23-24.
- [66] 邬瑞光, 罗俊杰, 高晓燕, 等. 黄芩苷固体分散体的制备及差示扫描量热研究 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(13): 25-27.
- [67] Cui L, Sune E, Song J, *et al.* Characterization and bioavailability study of baicalin-mesoporous carbon nanopowder solid dispersion [J]. *Pharmacogn Mag*, 2016, 12(48): 326-332.
- [68] 严红梅, 张振海, 蒋艳荣, 等. 黄芩苷-Eudragit L100-55 肠溶固体分散体制备及其体外释放度评价 [J]. *中草药*, 2013, 44(20): 2841-2844.
- [69] 王燕. 新型脂质体作为中药靶向载体在肿瘤治疗中的作用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010, 16(16): 212-215.
- [70] 李俊杰, 文学平, 徐凌云. 黄芩苷新剂型及其药理学研究进展 [J]. *中国新药杂志*, 2017, 26(17): 2046-2051.
- [71] Chen Y, Minh L V, Liu J, *et al.* Baicalin loaded in folate-PEG modified liposomes for enhanced stability and tumor targeting [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2016, 4(140): 74-82.
- [72] Wei Y, Guo J, Zheng X, *et al.* Preparation, pharmacokinetics and biodistribution of baicalin-loaded liposomes [J]. *Int J Nanomed*, 2014, 9(1): 3623-3630.
- [73] 李楠, 冯玲玲, 蒋学华, 等. 黄芩苷磷脂复合物大鼠在体胃肠道吸收研究 [J]. *中国药理学杂志*, 2016, 51(12): 994-998.
- [74] Li N, Je Y J, Yang M, *et al.* Pharmacokinetics of baicalin-phospholipid complex in rat plasma and brain tissues after intranasal and intravenous administration [J]. *Pharmazie*, 2011, 66(5): 374-377.
- [75] 陈忻, 张楠, 董晓丹, 等. 黄芩苷磷脂复合物抗炎时效初步研究 [J]. *中国现代应用药理学*, 2007, 24(5): 359-362.
- [76] 杨磊, 宋卫中, 张瑜. 黄芩苷-β-环糊精包合物的制备 [J]. *河南大学学报: 医学版*, 2013, 32(3): 179-183.
- [77] 张齐雄, 陈刻. 新型黄芩苷稀土金属配合物的合成及其抗肿瘤活性和与 DNA 相互作用 [J]. *合成化学*, 2013, 21(2): 137-140.
- [78] 谭贤, 郭明, 高小艳. 黄芩苷-金属配合物键合肝癌细胞 SMMC-7721 DNA 的微观电学机制研究 [J]. *中草药*, 2016, 47(19): 3447-3455.
- [79] 金鹏, 许海舰, 徐宝欣. 黄芩苷研究现状及其镁盐研究前景 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(20): 228-234.