

藏药波棱瓜子抗肝病现代研究进展

杭凌宇^{1,2}, 申宝德², 沈成英², 杨 阔¹, 袁海龙^{2*}

1. 江西中医药大学药学院, 江西 南昌 330004

2. 空军特色医学中心 药学部, 北京 100042

摘要: 藏药波棱瓜 *Herpetospermum caudigerum* 子是藏医临床治疗肝胆疾病的常用药物之一。现代研究表明, 波棱瓜子具有保肝降酶、抗乙型肝炎及抗肝纤维化等药理作用, 其抗肝病主要药效物质为木脂素类成分; 脂肪酸类、多糖类等成分也有一定的保肝降酶活性。对波棱瓜子抗肝病药效物质基础、药理作用及制剂研究等方面的研究进展进行综述, 以期对波棱瓜子在抗肝病中的研究、应用及制剂开发提供借鉴和思考, 促进民族医药的现代研究与发展。

关键词: 波棱瓜; 肝病; 木脂素类; 脂肪酸类; 多糖类

中图分类号: R282.71 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2020)02-0549-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.02.035

Advances in modern research on anti-liver disease of Tibetan medicine *Semen Hertospermi*

HANG Ling-yu^{1,2}, SHEN Bao-de², SHEN Cheng-ying², YANG Kuo¹, YUAN Hai-long²

1. College of Pharmacy, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

2. Department of Pharmacy, Air Force Medical Center, Beijing 100042, China

Abstract: *Semen Hertospermi* (Bolenguazi in Chinese, BL), as well-known Tibetan medicine, is one of commonly used drugs by Tibetan healers for the treatment of liver diseases and cholic diseases. Modern research indicated that BL had multiple pharmacological effects including hepatoprotection, anti-hepatitis B virus and anti-liver fibrosis, etc. And the lignans are the major pharmacodynamic substances. The fatty acid, polysaccharides and other ingredients also have hepatoprotective effects. This article mainly reviews the pharmacodynamic substances, pharmacological effects, preparation research and development related to anti-liver disease, so as to provide reference and thinking for the research and application of BL and preparations development in the prevention of liver disease and promote the modern research and development of ethnic medicine.

Key words: *Herpetospermum caudigerum* Wall.; liver disease; lignans; fatty acid; polysaccharides

波棱瓜子, 藏语中名为塞季美朵、塞美塞古、色吉美多等^[1], 是葫芦科植物波棱瓜 *Herpetospermum caudigerum* Wall. 的干燥成熟种子^[2], 为藏医临床治疗肝病的常用药物之一。波棱瓜子用药历史悠久, 疗效确切, 始载于公元 8 世纪现存最早的藏医学著作《月王药诊》^[1], 1977 年首次收录于《中国药典》一部。《中华人民共和国卫生部药品标准·藏药标准》1995 年版波棱瓜子药材项下记载, 其味苦, 性寒, 能清腑热、胆热, 具有清热解毒、去火降热、助消化的作用, 用于治疗肝热、黄疸性传染性肝炎等^[2]。现代研究表明, 波棱瓜子具有保肝降酶、抗乙肝病

毒(HBV)及抗肝纤维化等多种药理作用^[3-4], 其抗肝病主要药效物质为木脂素类, 脂肪酸类、多糖类等成分也有一定的保肝降酶活性^[5-7]。本文通过查阅近年来波棱瓜子相关研究文献, 对波棱瓜子抗肝病药效物质基础、药理作用及相关制剂开发与研究等方面进展进行综述, 以期对波棱瓜子在抗肝病中的研究、应用及相关药物的开发提供借鉴和思考, 以促进民族医药的现代研究与发展。

1 抗肝病药效物质基础研究

波棱瓜子主要含有木脂素类、香豆素类、脂肪酸类以及多糖、生物碱、甾体类、萜类、氨基酸、

收稿日期: 2019-10-15

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81573697); 国家自然科学基金资助项目(81873692); 国家重大新药创制(2016ZX09101073)

作者简介: 杭凌宇, 博士研究生, 研究方向为中药制剂工程技术研究。E-mail: 445914871@qq.com

*通信作者 袁海龙, 博士, 研究员, 博士生导师, 研究方向为中药新型给药系统。Tel: (010)66928505 E-mail: yhlpharm@126.com

微量元素等成分^[3-4], 其中木脂素类、香豆素类、脂肪酸及多糖提取物已被动物及细胞实验证明具有保肝降酶、抗 HBV 或抗肝纤维化作用^[3-6,8]。

1.1 木脂素类

波棱瓜子中木脂素类化合物是其主要的抗肝病药效成分。目前通过各种化学分离手段已从波棱瓜子中分离得到 40 种木脂素^[9-24]。此外, 还有研究从其原植物中分离到 22 种木脂素^[25], 见表 1 和图 1。

1.2 香豆素类

目前从波棱瓜子药材中分离得到 6 个香豆素类化合物, 其中有 3 个为香豆素苷类化合物, 分别是 herpetolide A (57)、herpetolide B (58)、herpetospin C (59) 及 herpetospin D (60)、herpetosperin A (61)、herpetosperin B (62)^[4,26-27], 结构见图 2。

1.3 脂肪酸类

波棱瓜子作为种子类药材富含大量的脂肪酸。张梅等^[28]通过 GC-MS 分析波棱瓜子脂肪油成分, 发现其主要为各类不饱和脂肪酸类成分, 主要有十八烯酸、亚麻酸、亚油酸、油酸、硬脂酸、环氧乙

烷基脂肪酸等。文献报道^[6,29], 波棱瓜子脂肪油和长链脂肪酸具有肝损伤保护作用。

1.4 其他成分

波棱瓜子中还含有多糖^[7]和三萜类化合物葫芦素 B, 具有肝损伤保护和抗肝癌作用^[30-31]。

2 抗肝病药理作用研究

2.1 抗肝损伤

波棱瓜子总木脂素、不同溶剂提取物及多个单体成分具有显著的抗肝损伤(化学性肝损伤、免疫性肝损伤、酒精性肝损伤)作用, 其机制可能与免疫调节、抗氧化、抗炎、抑制细胞信号传导等有关。文献报道^[32-33], 波棱瓜子总木脂素对 CCl₄ 诱导的肝损伤具有显著的保护作用, 能够有效降低 CCl₄ 所致小鼠血清丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST) 水平及肝脏丙二醛 (MDA) 含量的升高, 减轻肝脏组织的损伤, 增加肝脏超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 的活性以及谷胱甘肽 (GSH) 含量, 抑制肝细胞 Caspase-3 和核转录因子-κB (NF-κB) 的表达, 提示波棱瓜子

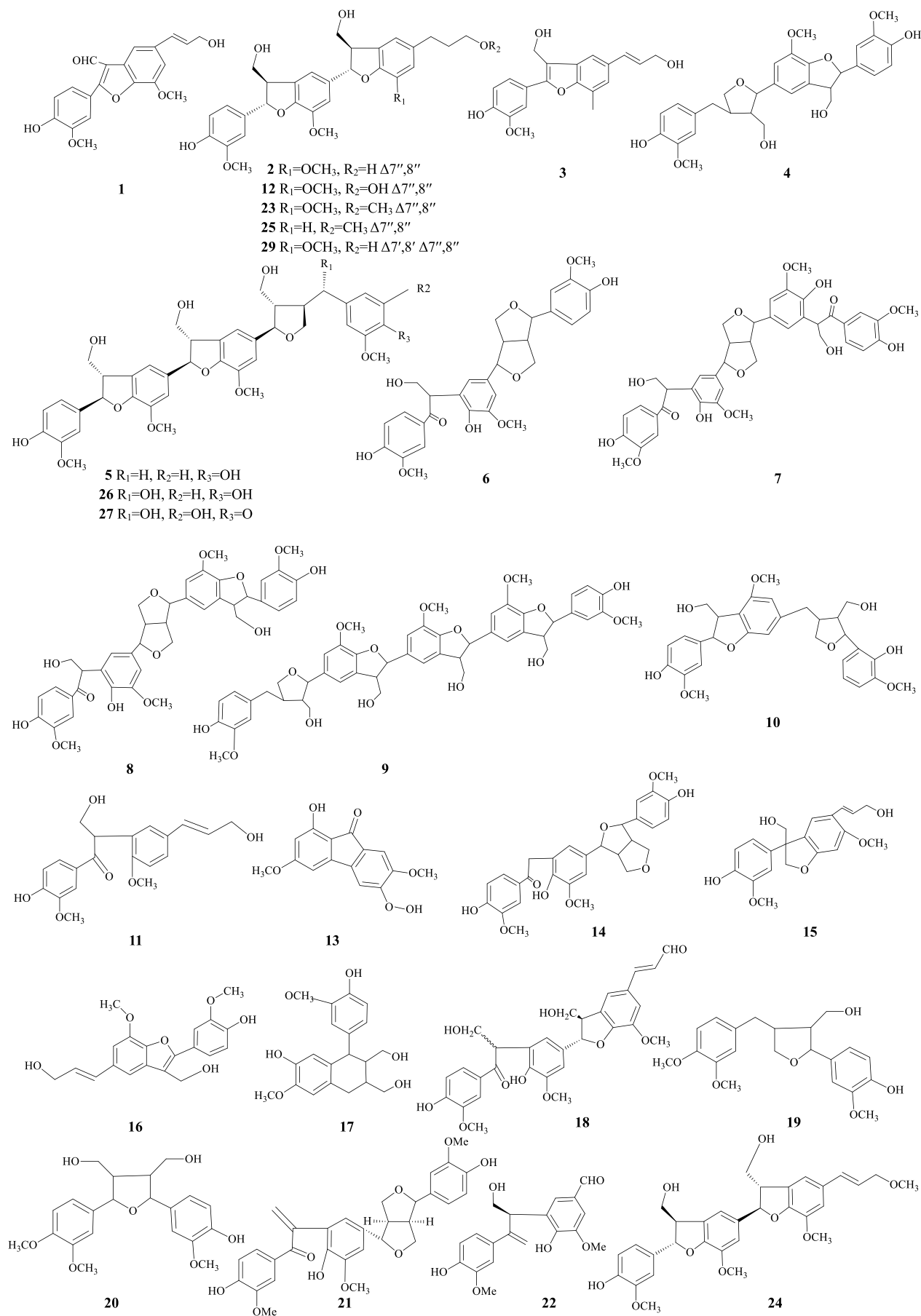
表 1 波棱瓜子及其原植物中分离的木脂素类化合物

Table 1 Structures of lignan compounds isolated from *H. caudigerum* seeds and their original plants

序号	名称	参考文献
1	波棱醛 (herpetal)	11
2	波棱醇 (herpetotriol)	12
4	herpetriol	13
5	herpetetrol	13
6	herpetrione	14
7	herpetetradione	15
8	herpetetrone	16
9	herpepentol	17
10	波棱素 (herpetin)	18
11	herpetosin B	9
12	7',8'-didehydroherpetotriol	9
13	波棱芴酮 (herpetfluorenone)	19
14	波棱酮 (herpetone)	19
15	波棱酚 (herpetenol)	19
16	去氢双松柏醇 (dehydrodiconiferyl alcohol)	20
17	ent-isolariciresinol	24
18	herpepropenal	21
19	2-(3-methoxy-4-hydroxyphenyl)-4-(3,4-dimethoxybenyl)-3-hydroxymethyl-tetrahydrofuran	22
20	2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-(3-methoxy-4-hydroxyphenyl)-3,4-dihydroxymethyl-tetrahydrofuran	22
21	(+)-(7'S,7''S,8'R,8''R)-4,4',4''-trihydroxy-3,5',3''-trimethoxy-7-oxo-8-ene[8-3',7'-O-9'',8'-8'',9'-O-7'']lignoid	23

续表 1

序号	名称	参考文献
22	(1 <i>S</i>)-4-hydroxy-3-[2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-1-hydroxymethyl-2-oxo-ethyl]-5-methyl-benzaldehyde	23
23	herpetosiol A	25
24	herpetosiol B	25
25	herpetosiol C	25
26	herpetosiol D	25
27	herpetosiol E	25
28	herpetosiol F	25
29	vitrifol A	25
30	schinifolisatin A	25
31	hedyotol B	25
32	erythro-buddlenol B	25
33	3-benzofuranmethanol-2,3-dihydro-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-4-methoxy-6-[tetrahydro-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-3-methanol]-2-furanmethyl	25
34	7 <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,7' <i>S</i> ,8' <i>R</i> -4,9,4',7'-tetrahydroxy-3,3'-dimethoxy-7,9'-epoxylignan	25
35	lariciresinol	25
36	guaiacylglycerol- β - <i>O</i> -4'-synapyl ether	25
37	ehletianol C	25
38	marphenol D	25
39	(-)-tanegool-7'-methyl ether	9
40	evofolin B	24
41	(9 <i>R</i>)-9-hydroxylariciresinol	24
42	herpetatol A	10
43	herpetatol B	10
44	herpetatol C	10
45	herpetatol D	10
46	herpetatol E	10
47	herpetatol F	10
48	herpetatol G	10
49	hedyotol A	10
50	picrasmalignan A	10
51	balanophonin	10
52	erythro-guaiacylglycerol- β -coniferyl ether	10
53	threo-glycerol- β -coniferyl ether	10
54	(7 <i>R</i> ,8 <i>S</i>)-dehydrodiconiferyl alcohol γ -methyl ether	10
55	(+)-(7 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,7' <i>E</i>)-4-hydroxy-3,5',9'-trimethoxy-4',7'-epoxy-8,3'-neolign-7'-en-9-ol	10
56	1-propanone,3-hydroxy-1-(2-hydroxy-5-methoxyphenyl)-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)	10



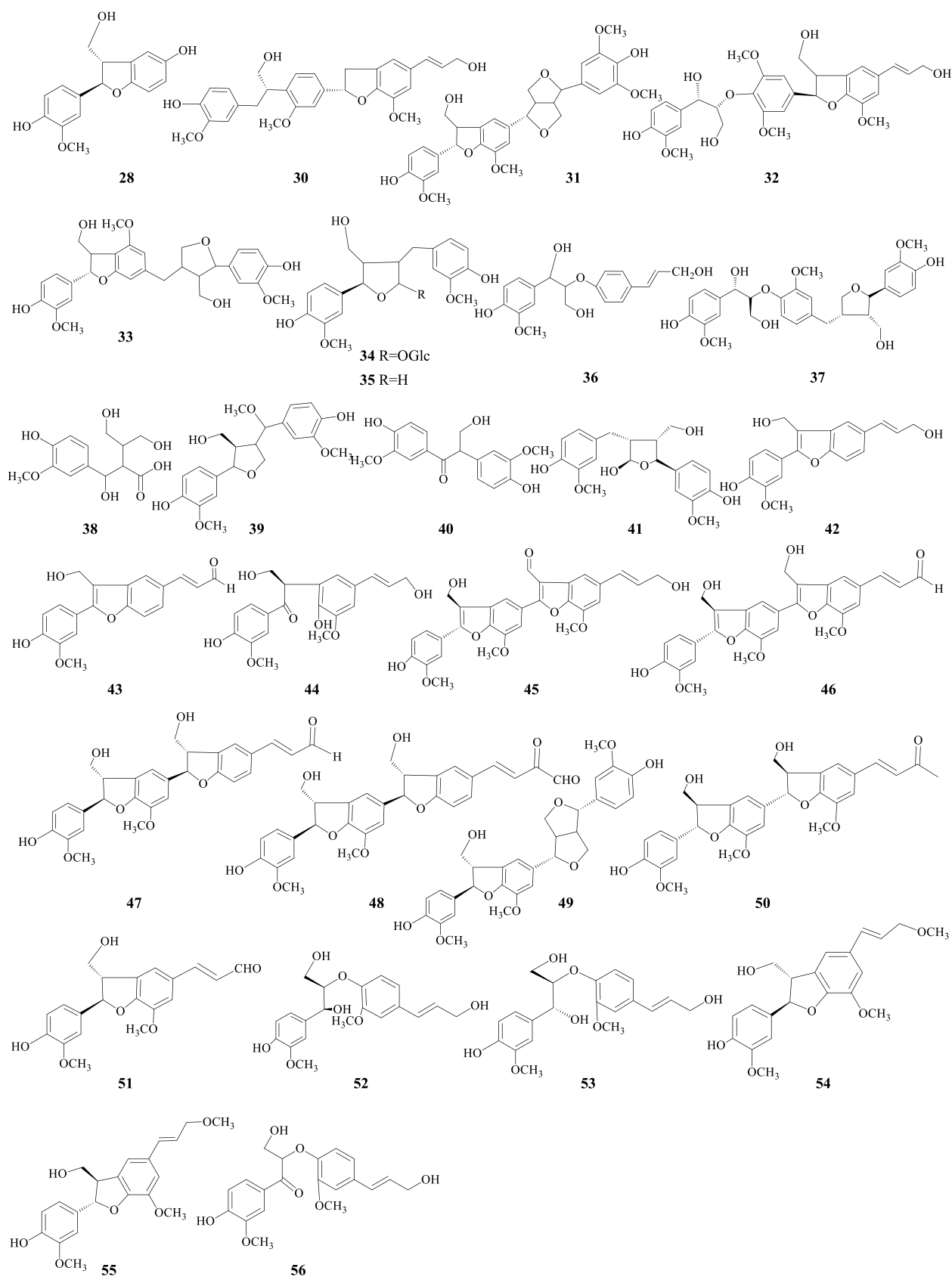


图 1 波棱瓜子及其原植物中分离的木脂素类化合物结构

Fig. 1 Structures of lignan compounds isolated from *H. caudigerum* seeds and their original plants

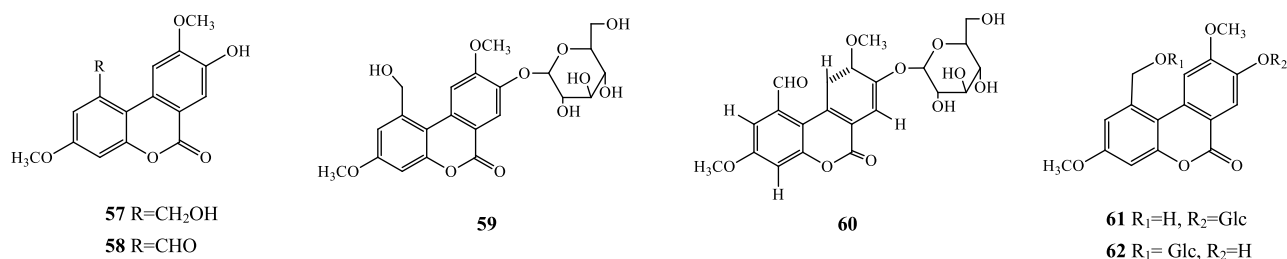


图 2 波棱瓜子中分离的香豆素类化合物结构

Fig. 2 Structures of coumarin compounds isolated from *H. caudigerum* seeds

总木脂素是通过增强肝脏抗氧化能力及抗炎而实现抗肝损伤作用。黄思远等^[34]研究发现波棱瓜子总木脂素对酒精引起的小鼠急性肝损伤及大鼠慢性肝损伤具有显著的保护作用。波棱瓜子脂肪油对卡介苗 (BCG) 加脂多糖 (LPS) 联合诱导的小鼠免疫性肝损伤及 α -萘基异硫氰酸酯 (ANIT) 诱导的大鼠急性胆汁淤积性肝损伤也有明显的保护作用, 可显著降低免疫性肝损伤小鼠的肝脏指数及脾脏指数, 改善肝脏组织的病理学变化, 并通过谱效关系证明了波棱瓜子脂肪酸抗免疫性肝损伤与其亚油酸、油酸、亚麻酸的相关性^[6,35]。刘美琳等^[42]研究发现波棱瓜子醋酸乙酯提取物与脂肪酸 2:1 配伍的保肝作用优于单一组分, 提示波棱瓜子成分配伍时具有协同增效的作用。Cao 等^[29]研究表明波棱瓜子石油醚提取物 (主要为长链脂肪酸) 对 α -萘基异硫氰酸酯 (ANIT) 诱导的大鼠急性胆汁淤积肝损伤具有保护作用。李春沁等^[7]研究发现波棱瓜子多糖对刀豆球蛋白 A (Con A) 诱导的小鼠免疫性肝损伤具有保护作用。徐冰^[9]从波棱瓜子中发现三萜类化合物葫芦素 B, 也具有一定的保肝降酶和抑制肝癌细胞增殖的作用^[30-31]。此外, 波棱瓜子水提取液、氯仿提取液、波棱瓜子多糖及波棱素 (10) 和 herpetrione (6) 等对化学性及免疫性肝损伤均有不同程度的保护作用, 其机制多与抗氧化、抗炎及免疫调节等有关^[7,36-41]。

2.2 抗 HBV

波棱瓜子总木脂素及多个单体成分具有显著的抗 HBV 活性。由波棱瓜子总木脂素制备的肝能滴丸具有显著的抗鸭 HBV 疗效, 能够显著抑制鸭体内 DHBV-DNA 的复制^[43]。临床研究表明, 肝能滴丸对慢性乙型肝炎有较好的近期疗效, 能有效抑制 HBV-DNA 复制, 血清表面抗原 (HBeAg) 阴转率达 30.0%, 肝功能及症状体征改善明显^[44]。此外, 波棱瓜子中单体成分波棱素、herpetrione (6)、

herpepropenal (18)、herpetosperin B (62) 等对人肝癌 HepG2.215 细胞、e 抗原 (HBsAg) 和 HBeAg 的表达及 HBV-DNA 的复制均有显著的抑制作用^[21,27]。但是, 波棱瓜子总木脂素及单体成分抗 HBV 作用机制尚不清楚, 值得更进一步的研究。

2.3 抗肝纤维化

波棱瓜子总木脂素对 CCl₄ 致大鼠肝纤维化保护作用明显。刘伟等^[45]研究发现, 波棱瓜子总木脂素低、中、高剂量 (100、200、400 mg/kg) 均对 CCl₄ 致肝纤维化大鼠的肝组织及肝功能损伤具有明显的保护作用, 其机制可能与下调转化生长因子- β 1 (TGF- β 1) 蛋白表达, 减少基质胶原合成与沉积有关。波棱瓜子总木脂素可通过降低 Bcl-2、NF- κ B 的表达抑制大鼠肝星状 HSC-T6 细胞增殖并诱导其凋亡^[45]。冯欣^[46]进一步研究表明, 波棱瓜子总木脂素可以有效改善 CCl₄ 致肝纤维化大鼠的组织病理学, 生化指标和蛋白表达水平, 其可能是通过调节 NF- κ B 炎症信号通路和 TGF- β 1/Samd 纤维化信号通路来起到抗肝纤维作用。此外, 波棱瓜子总木脂素对生物体内的酶活性产生积极影响, 能够明显修复能量代谢、提高抗氧化酶的活性、减轻氧化应激反应, 并使代谢紊乱得到逆转。

2.4 抑制肝癌细胞增殖

波棱瓜子中多种木脂素成分能够显著抑制肝癌细胞的增殖。Herpetatol A 和 F (42、47)、herpetetrol (5)、herpepropenal (18)、schinifolisatin A (30)、hedyotol B (31)、herpetrione (6) 能够显著抑制 HepG2 细胞的增殖, 其半数抑制浓度 (IC₅₀) 分别为 14.9、26.3、14.4、30.9、14.3、25.9、26.7 μ mol/L^[25]。但是, 各成分抑制 HepG2 细胞增殖的作用机制尚不清楚。

3 制剂开发与研究

波棱瓜子总木脂素为保肝降酶、抗 HBV 的药效物质基础, 但其水溶性差、生物利用度低, 限制了其药效的发挥。本课题组将其开发成具有药物用

量小、疗效高、释药快、口服易吸收等优点的滴丸剂(肝能滴丸),临床用于慢性乙型肝炎的治疗^[44],正在进行 III 期临床研究。此外,针对木脂素难溶性问题,本课题组还开展了波棱瓜子总木脂素纳米混悬剂及 herpetrione 纳米混悬剂的研究,结果表明,波棱瓜子总木脂素及 herpetrione 制成纳米混悬剂后,生物利用度显著提高,保肝降酶及抗乙肝疗效显著增强^[47-51]。有研究^[52-53]采用薄膜分散法制备了波棱素脂质体并评价了其保肝及抗 HBV 作用,结果表明,波棱素制成脂质体后肝靶向性增强,保肝及抗 HBV 作用显著。

4 结语与展望

波棱瓜子临床主要用于肝胆疾病的治疗,在国家药品标准收载的藏药制剂中,涉及 30 多个处方收载使用^[5]。现代研究表明,波棱瓜子具有保肝降酶、抗 HBV、抗肝纤维化等抗肝病药理作用,其木脂素类成分是主要的药效物质基础。虽然,波棱瓜子化学成分、药理作用及制剂开发等各方面研究均取得了一定进展;但是对于波棱瓜子的研究多集中于木脂素类成分地发现、活性评价及新制剂研究,其他成分的研究相对较少;而且药理作用研究多停留于药效活性的评价,缺乏深入的作用机制研究,尤其是其抗 HBV 的作用机制。此外,其在藏药方剂中的应用研究也未见报道。

波棱瓜子作为藏医治疗肝胆疾病的常用药物,具有一定的临床疗效和开发前景。笔者认为,在已有研究的基础上,继续开展波棱瓜子的化学成分、药理作用及新制剂深入而系统的研究具有重要意义。可以结合代谢组学技术,从分子水平探讨波棱瓜子抗肝病作用机制;结合新制剂技术如纳米晶、脂质体等,进一步改善波棱瓜子木脂素生物利用度,提高药效。此外,还应注重波棱瓜子在藏药传统方剂中的应用研究与开发,为临床提供更好的治疗肝病的藏药制剂。

参考文献

- [1] 李隆云, 德吉拉姆, 卫莹芳, 等. 藏药波棱瓜子的文献查考 [J]. 中国中药杂志, 2005, 30(12): 893-895.
- [2] 中华人民共和国卫生部药品标准·藏药 (第 1 册) [S]. 1995.
- [3] 黄元射, 毛景欣, 陈 敏. 波棱瓜子化学成分及抗肝病研究概况 [J]. 中国民族民间医药, 2018, 27(3): 48-51.
- [4] 刘美琳, 张 梅. 藏药波棱瓜子的现代研究进展 [J]. 中药与临床, 2016, 7(2): 99-102.
- [5] 谭 睿. 藏药波棱瓜子抗肝炎药效物质基础研究及评

- 价 [J]. 学术动态, 2013, 4(4): 25-30.
- [6] 陈 璐, 张 梅, 雷有成, 等. 波棱瓜子脂肪油抗免疫性肝损伤的谱效关系研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(11): 123-126.
- [7] 李春沁, 王紫燕, 唐慧君, 等. 波棱瓜子多糖对刀豆蛋白 A 所致小鼠免疫性肝损伤的保护作用 [J]. 中药药理与临床, 2015, 31(4): 94-97.
- [8] Li M H, Feng X, Deng B D, et al. Hepatoprotection of *Herpetospermum caudigerum* Wall. against CCl₄-induced liver fibrosis on rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, doi: 10.1016/j.jep.2018.09.033.
- [9] 徐 冰. 藏药波棱瓜子化学成分研究 [D]. 重庆: 西南大学, 2012.
- [10] 胡 沙. 藏药波棱瓜子乙酸乙酯部位化学成分研究 [D]. 成都: 西南交通大学, 2016.
- [11] Kaouadji M, Favre B J, Mariotte A M. Herpetal, a benzofuran isolated from *Herpetospermum caudigerum* [J]. *Phytochemistry*, 1978, 17(12): 2134-2135.
- [12] Favre B J, Kaouadji M, Mariotte A M. Structure of herpetotriol-trimeric sesquignane from coniferyl alcohol isolated from *Herpetospermum caudigerum* Wall [J]. *Tetrahed Lett*, 1978, 19(43): 4111-4112.
- [13] Kaouadji M, Favre B J, Mariotte A M. Herpetriol and herpetetrol, new lignoids isolated from *Herpetospermum caudigerum* Wall [J]. *J Biosciences*, 1979, 34C(12): 1129-1132.
- [14] Kaouadji M, Favre B J. Herpetrione, trimeric lignoid isolated from *Herpetospermum caudigerum* [J]. *Tetrahedron Lett*, 1983, 24(52): 5881-5884.
- [15] Kaouadji M, Elisabeth P. Herpetetradione, a new lignoid tetramer isolated from *Herpetospermum caudigerum* Wall [J]. *Tetrahedron Lett*, 1984, 25(4): 5135-5136.
- [16] Kaouadji M, Favre B J, Sarrazin F, et al. Herpetetrone, another tetrameric lignoid from *Herpetospermum caudigerum* seeds [J]. *J Nat Prod*, 1987, 50(6): 1089-1094.
- [17] Kaouadji M, Favre B J. Herpetentol, a new lignoid pentamer isolated from *Herpetospermum caudigerum* Wall [J]. *Tetrahedron Lett*, 1984, 25(45): 5137-5138.
- [18] Yuan H L, Liu Y, Zhao Y L, et al. Herpetin, a new bioactive lignan isolated from *Herpetospermum caudigerum* [J]. *J Chin Pharm Sci*, 2005, 14(3): 140-143.
- [19] 王 慧. 藏药波棱瓜有效部位化学成分及指纹图谱初步研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2005
- [20] 张 梅, 董小萍, 邓 赞, 等. 藏药波棱瓜子中一个新的倍半萜木脂素 [J]. 药学报, 2006, 41(7): 659-661.
- [21] Yang F, Zhang H J, Zhang Y Y, et al. A hepatitis B virus inhibitory neolignan from *Herpetospermum caudigerum* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2010, 58(3): 402-404.
- [22] 袁海龙. 波棱瓜子提取物、其滴丸剂及制备方法和应

- 用: 中国, CN200610073116.3 [P]. 2006-11-08.
- [23] Yu J Q, Hang W, Duan W J, *et al.* Two new anti-HBV lignans from *Herpetospermum caudigerum* [J]. *Phytochem Lett*, 2014, doi: 10.1016/j.phytol.2014.10.001.
- [24] 戴宇轩, 胡 沙, 蒋合众, 等. 藏药波棱瓜子中酚性成分的研究 [J]. *天然产物研究与开发*, 2019, 31(2): 280-283.
- [25] Ma Y, Wang H, Wang R, *et al.* Cytotoxic lignans from the stems of *Herpetospermum pedunculatum* [J]. *Phytochemistry*, 2019, doi: 10.1016/j.phytochem.2019.05.004.
- [26] Zhang M, Deng Y, Zhang H B, *et al.* Two new coumarins from *Herpetospermum caudigerum* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2008, 56(2): 192-193.
- [27] Xu B, Liu S, Fan X D, *et al.* Two new coumarin glycosides from *Herpetospermum caudigerum* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2015, 17(7): 738-743.
- [28] 张 梅, 董小萍, 王 慧, 等. 藏药波棱瓜子脂肪油成分的气相色谱-质谱分析 [J]. *成都中医药大学学报*, 2004, 27(4): 49-52.
- [29] Cao W R, Ge J Q, Xie X, *et al.* Protective effects of petroleum ether extracts of *Herpetospermum caudigerum* against alpha-naphthylisothiocyanate-induced acute cholestasis of rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, doi: 10.1016/j.jep.2017.01.003.
- [30] 昌友权. 葫芦素 B 的保肝作用及其机制的研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2006.
- [31] Ge W, Chen X, Han F, *et al.* Synthesis of cucurbitacin B derivatives as potential anti-hepatocellular carcinoma agents [J]. *Molecules*, 2018, doi: 10.3390/molecules23123345.
- [32] Shen B, Chen H, Shen C, *et al.* Hepatoprotective effects of lignans extract from *Herpetospermum caudigerum* against CCl₄-induced acute liver injury in mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, doi: 10.1016/j.jep.2015.01.044.
- [33] Jiang X, Zhang H, Mehmood K, *et al.* Protective effects of *Herpetospermum caudigerum* extracts against liver injury induced by carbon tetrachloride in mouse [J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2018, 32(3): 699-704.
- [34] 黄思远, 顾 健, 谭 睿, 等. 藏药波棱瓜子总木脂素对大鼠慢性酒精性肝损伤的保护作用及机制探讨 [J]. *中药材*, 2018, 41(2): 432-436.
- [35] 陈 璐, 张 梅, 姚红娥, 等. 波棱瓜子脂肪油对小鼠免疫性肝损伤的保护作用 [J]. *华西药理学杂志*, 2014, 29(2): 143-145.
- [36] 王 蕾, 刘思洋, 孙宁阳, 等. 波棱素对 ConA 诱导的免疫性肝损伤的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2016, 32(6): 61-65.
- [37] 袁海龙, 郭静静, 李仙义, 等. 一种制备 Herperione 的方法及其应用、其胶囊剂及胶囊剂的制备方法和应用: 中国, CN201110072191.9 [P]. 2011-08-03.
- [38] 袁海龙, 李仙义. 波棱素化合物及其制法和其药物组合物与用途: 中国, CN03123965.X [P]. 2004-04-07.
- [39] 张 梅, 李春沁, 刘美琳, 等. 一种波棱瓜子多糖提取方法, 该提取方法得到的波棱瓜子多糖提取物及用途: 中国, CN201510201883.7 [P]. 2015-07-29.
- [40] 刘思洋. 藏药波棱瓜子有效成分波棱素对免疫性肝损伤保护作用及机制研究 [D]. 成都: 西南民族大学, 2016.
- [41] 姜 涵. 藏药波棱瓜子提取液对四氯化碳致小鼠急性肝损伤保护作用的研究 [D]. 武汉: 华中农业大学, 2010.
- [42] 刘美琳, 董佳悦, 李 杨, 等. 波棱瓜子有效组分分配伍对刀豆蛋白 A 所致小鼠免疫性肝损伤的保护作用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(3): 146-150.
- [43] 韩玉梅, 李正明, 袁海龙, 等. 肝能滴丸在鸭体内对鸭乙型肝炎病毒感染的治疗效果 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2006, 12(4): 43-44.
- [44] 李 莉, 袁海龙, 吴 勤, 等. 肝能滴丸治疗慢性乙型肝炎的临床研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2006, 26(9): 788-790.
- [45] 刘 伟, 石林琳, 石晏丞, 等. 藏药波棱瓜子总木脂素对大鼠肝星状细胞增殖与凋亡的影响 [J]. *中草药*, 2017, 48(14): 2912-2917.
- [46] 冯 欣. 藏药波棱瓜子抗肝纤维化作用及机理研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [47] Li J J, Cheng L, Shen G, *et al.* Improved stability and oral bioavailability of Ganneng dropping pills following transforming lignans of *Herpetospermum caudigerum* into nanosuspensions [J]. *Chin J Nat Med*, 2018, 16(1): 70-80.
- [48] Guo J J, Yue P F, Lv J L, *et al.* Development and *in vivo/in vitro* evaluation of novel herpetrine nanosuspension [J]. *Int J Pharm*, 2013, 441(1/2): 227-233.
- [49] 沈 刚, 沈成英, 程 玲, 等. 波棱瓜子总木脂素纳米混悬剂胶囊的保肝作用评价 [J]. *中国药理学杂志*, 2015, 50(12): 1038-1042.
- [50] 邱 玲, 申宝德, 程 玲, 等. 波棱甲素纳米混悬剂体内抗乙肝病毒实验研究 [J]. *中国药理学杂志*, 2015, 50(22): 1969-1972.
- [51] 吕俊兰, 李仙义, 袁海龙, 等. 波棱甲素纳米混悬剂对 D-半乳糖胺诱导的小鼠急性肝损伤的保护作用 [J]. *中国药理学杂志*, 2011, 46(24): 1898-1901.
- [52] 于安然, 龚普阳, 顾 健, 等. 波棱素脂质体对乙型肝炎病毒复制和抗原表达的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2016, 32(5): 45-48.
- [53] Gu J, Yuan Z, Tan R, *et al.* Isolation of herpetin from *Herpetospermum* seed and hepatoprotective activity of liposomal herpetin against carbon tetrachloride-induced liver injury in mice [J]. *Pharmazie*, 2015, 70(11): 745-752.