

冬凌草的本草考证、化学成分、药理作用及其临床应用

高世勇^{1,3}, 唐博琪^{1,3}, 魏新瑞^{1,3}, 谭慧心^{2*}

1. 哈尔滨商业大学 药物工程技术研究中心, 黑龙江 哈尔滨 150076

2. 哈尔滨医科大学附属第四医院 药学部, 黑龙江 哈尔滨 150001

3. 黑龙江省肿瘤预防与抗肿瘤药物研究重点实验室, 黑龙江 哈尔滨 150076

摘要: 冬凌草 *Rabdosia rubescens* 是一种中药药用植物。其主要化学成分包括萜类、挥发油、生物碱、黄酮、多糖等多种成分。在抗肿瘤、抗菌消炎、抗氧化、增强免疫等方面都具备显著的药理作用。综述了冬凌草的本草考证、化学成分、药理作用以及临床应用的最新研究进展, 为深入探讨冬凌草的医学价值、开发新药以及临床应用提供了重要的参考信息, 从而推动冬凌草的应用及开展更广泛的临床研究。

关键词: 冬凌草; 本草考证; 抗肿瘤; 抗菌消炎; 抗氧化

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)19-6543-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.19.034

Textual research, chemical composition, pharmacological effects and clinical applications of *Rabdosia rubescens*

GAO Shi-yong^{1,3}, TANG Bo-qi^{1,3}, WEI Xin-rui^{1,3}, TAN Hui-xin²

1. Drug Engineering and Technology Research Center, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China

2. Department of Pharmacy, The Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

3. Heilongjiang Key Laboratory of Tumor Prevention and Antitumor Drugs Research, Harbin 150076, China

Abstract: *Rabdosia rubescens* is a plant widely used in the field of traditional Chinese medicine. Its main components include terpenoids, volatile oils, alkaloids, flavonoids, polysaccharides, etc. Several studies have shown that *R. rubescens* has significant pharmacological effects in antitumor, antibacterial and anti-inflammatory, antioxidant and immune enhancement. In this paper, the textual research, chemical composition, pharmacological effects and clinical applications of *R. rubescens* were reviewed, with view to providing important reference for the in-depth research, development and clinical application of *R. rubescens*.

Key words: *Rabdosia rubescens* (Hemsl.) H. Hara; textual research; antitumor; antibacterial and anti-inflammation; antioxidant

中药作为中国传统医学的重要组成部分, 具有几千年的历史, 其丰富的临床应用经验和多种治疗效果备受世人推崇。冬凌草是一种常用中药药用植物, 主要分布在黄河流域和太行山南部地区。河南省太行山区(济源、林州、鹤壁), 由于土地肥沃、营养丰富、资源充足, 是冬凌草的主产区。冬凌草具有抗菌消炎、抗氧化、抗肿瘤等多种药理作用, 已被广泛应用于临床上。主治咽喉炎、扁桃体炎、

感冒头痛、支气管炎、慢性肝炎、关节风湿痛、蛇和昆虫咬伤等, 于1977年被列入《中国药典》^[1]。冬凌草的应用积累了多年的民间使用经验, 因此具有一定的开发价值。冬凌草中的化学成分众多, 其中冬凌草甲素为冬凌草主要的有效活性成分之一, 是一种贝壳杉烷型环二萜类化合物, 因其具有良好的抗肿瘤活性而成为当今抗肿瘤药物的研究热点。本文从本草考证、化学成分、药理作用和临床应用

收稿日期: 2023-04-08

基金项目: 黑龙江省自然科学基金资助项目(LH2021H002); 2021年哈尔滨商业大学教师“创新”项目支持计划项目(LH2021H002); 黑龙江省重点研发计划(2022ZX02C07); 中央支持地方高校改革发展基金优秀青年人才项目(2020YQ12); 黑龙江省卫生计生委科技计划(2017-132); 黑龙江省教育厅面上项目(12541571)

作者简介: 高世勇, 男, 教授, 博士生导师, 从事中药抗肿瘤药理研究。E-mail: sygao2002@163.com

*通信作者: 谭慧心, 女, 副主任药师, 从事中药抗肿瘤药理研究。E-mail: thxydsy@163.com

几个方面综述冬凌草的相关知识,为冬凌草的深入研究、开发和应用提供参考。

1 本草考证

冬凌草 *Rabdosia rubescens* (Hemsl.) H. Hara 为唇形科香茶属碎米桠的全草,在中国古代中医药临床实践中已有千年历史,最早见于《神农本草经》。在《本草纲目》中,冬凌草被列为上品,并被用于治疗咳嗽、痰喘、胸闷等症状。《本草拾遗》中也有关于冬凌草的记载,指出其能治疗久咳不止、痰中带血、胸痛等病症。此外,冬凌草还在《中华本草》和《本草正》等中药学经典著作中有所记录,其中描述了其药用特性、配伍及剂量等方面的知识。

20世纪70年代初,毛主席发出“把医疗卫生工作的重点放到农村去”的号召,全国掀起了中草药群众活动。在这次大规模的中草药活动中,取得了丰硕的成果,扩大了药用植物的来源,诺贝尔奖获得者屠呦呦开发的青蒿素就是在此次活动中发现,并利用现代提取分离检测技术提纯的,并以此代替了长期进口抗疟药喹啉。河南省也在这次中草药群众活动中也发现了很多新的药源,其中济源冬凌草的发现最为著名。据《济源县冬凌草专题报告》记载:1962年济源县人民医院老药工史守礼谈到,他在日寇占领济源后,避乱到山里,曾见到一位老中医患了“噎膈症”,是服用一种叶上结有冰凌的草治愈的。1973年,张覃沐教授率众小组成员对济源冬凌草的分布、生长情况进行分析,又从植物学的角度对冬凌草进行了鉴定,确认冬凌草属于唇形科植物碎米桠种。但由于受当时的技术条件限制,没有确定冬凌草所含成分的化学结构,后经孙汉董院士30年的研究以及多所科研院校的研究证明,冬凌草具有较好的抗肿瘤活性,冬凌草的化合物中冬凌草甲素、冬凌草乙素抗肿瘤活性最为突出,而迷迭香酸抗菌消炎作用更好。

近年来,随着现代科学技术的不断发展和中药研究的深入,对冬凌草的本草考证也有了更深入的认识和研究。通过现代技术手段,对冬凌草的药用成分进行了分离鉴定,并发现其中的一些活性成分能够对多种疾病产生治疗作用。

冬凌草甲素作为冬凌草主要活性成分之一,其抗肿瘤活性自从发现以来,越来越多的研究人员探究了冬凌草甲素的抗肿瘤机制。目前发现冬凌草甲素对多种癌细胞具有较好的增殖抑制作用,如白血病^[2]、食管癌^[3]、宫颈癌^[4]、胃癌^[5]、乳腺癌^[6]、卵

巢癌^[7]和肝癌^[8]等。随着冬凌草功效及活性的不断探索,“冬凌草含片^[9]”“冬凌草滴丸^[10]”等药品也应用于临床,“冬凌草茶”和“冬凌草牙膏^[11]”等健康食品逐渐渗透到人们的生活中,冬凌草作为茶饮曾经为流传于河南省民间的一种生活习惯,冬凌草的防癌抗癌^[12]、抗炎^[13]、免疫调节^[14]、调脂^[15]的保健作用被越来越多的人接受。

总之,冬凌草的本草考证是对其药用历史和传统认识的深入探究,也是现代中药学研究的基础和重要组成部分。通过对其本草考证的深入研究,可以更好地理解和应用冬凌草的药用价值。

2 冬凌草的化学成分

冬凌草主要含有单萜、二萜、三萜等萜类化学成分,还含有生物碱、挥发油、多糖、氨基酸和有机酸等成分,见表1。其中二萜类成分为冬凌草中主要化学成分,且二萜类化合物以对映-贝壳杉烷型为主,代表成分为冬凌草甲素、冬凌草乙素。

2.1 萜类化合物

萜类是冬凌草的主要活性成分,冬凌草中所含的二萜类化合物主要以对映-贝壳杉烷型为主,对映贝壳杉烷型包括:冬凌草甲素(1)、冬凌草乙素(2)、冬凌草丙素(3)、冬凌草丁素(4)、冬凌草戊素(5)、牛尾草甲素(6)、牛尾草乙素(7)、牛尾草丙素(8)等;螺断贝壳杉烷型包括:卢氏冬凌草甲素、卢氏冬凌草乙素、贵州冬凌草素等^[16]。对冬凌草的95%乙醇提取物进行研究,最终得到43个化合物,其中34个为二萜类化合物,这些化合物中,6个为新的对映-贝壳杉烷型二萜(9~14),这些新化合物的活性还有待研究。另外,冬凌草也含有三萜化合物,包括齐墩果烷型三萜和乌苏烷型三萜^[17],冬凌草中二萜类结构见图1。

2.2 生物碱类化合物

目前从冬凌草中分离的生物碱有冬凌草碱(15)、7-羟基-4-(1*H*)-喹啉酮(16)、黄嘌呤(17)、2-氨基-3-苯基-2-苯甲酰氨基-3-利胆醇酯(18)、2'-乙酰氨基-3'-苯基丙基-2-苯甲酰氨基-3-苯基丙酸酯(19)等^[18-20],这类化合物具有抗菌、抗病毒等作用,冬凌草中生物碱结构见图2。

2.3 挥发油类化合物

冬凌草的挥发油成分主要集中在茎和叶中,已知的挥发油成分有棕榈酸(20)、油酸(21)、棕榈油酸(22)、二氢香芹醇(23)、桃醛(24)、核糖醇(25)、丙烯酸甲酯(26)、棕榈酸异丙酯(27)、

表 1 冬凌草中主要的成分

Table 1 Main compounds in *R. rubescens*

编号	化学成分	文献	编号	化学成分	文献
1	冬凌草甲素	16	27	棕榈酸异丙酯	21
2	冬凌草乙素	16	28	4-羟基苯硫酚	21
3	冬凌草丙素	16	29	9-癸烯酸	21
4	冬凌草丁素	16	30	胡麻素	22
5	冬凌草戊素	16	31	5,3',4'-三羟基-6,7-二甲氧基黄酮	22
6	牛尾草甲素	16	32	大黄素-8-O-β-D-葡萄糖苷	22
7	牛尾草乙素	16	33	大黄素甲醚	22
8	牛尾草丙素	16	34	异鼠李素	22
9	isodonrubescin A	17	35	5,4'-二羟基-6,7,8,3'-四甲氧基黄酮	22
10	isodonrubescin B	17	36	槲皮素	22
11	isodonrubescin C	17	37	蓟素	22
12	isodonrubescin D	17	38	sideritoflavone	22
13	isodonrubescin E	17	39	tricin	22
14	isodonrubescin F	17	40	kaempferol-3,7-O-α-L-dirhamnoside	22
15	冬凌草碱	18	41	kaempferol-3,7-O-di-O-rhamnoside	22
16	7-羟基-4-(1H)-喹啉酮	18	42	甘露糖	23
17	黄嘌呤	18	43	葡萄糖	23
18	2-氨基-3-苯基-2-苯甲酰氨基-3-利胆醇酯	19	44	半乳糖	23
19	2'-乙酰氨基-3'-苯基丙基-2-苯甲酰氨基-3-苯基丙酸酯	20	45	木糖	23
20	棕榈酸	21	46	阿拉伯糖	23
21	油酸	21	47	阿魏酸	25
22	棕榈油酸	21	48	3,4-二羟基苯乳酸	25
23	二氢香芹醇	21	49	咖啡酸	26
24	桃醛	21	50	水杨酸	26
25	核糖醇	21	51	迷迭香酸	26
26	丙烯酸甲酯	21	52	迷迭香酸甲酯	26

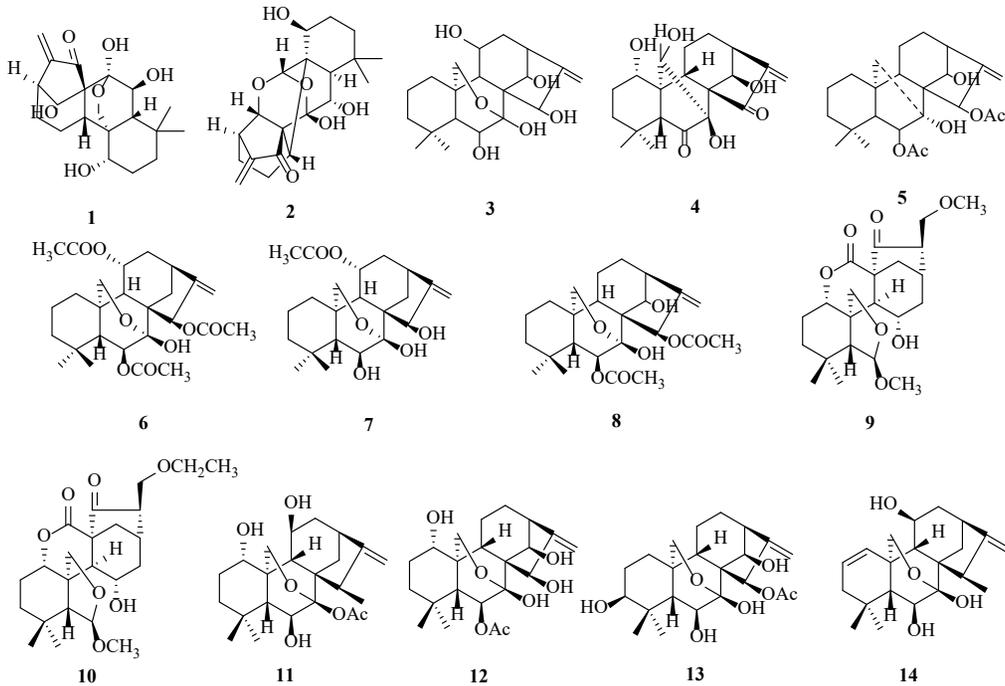


图 1 冬凌草主要二萜类化学结构

Fig. 1 Chemical structures of main diterpenoids in *R. rubescens*

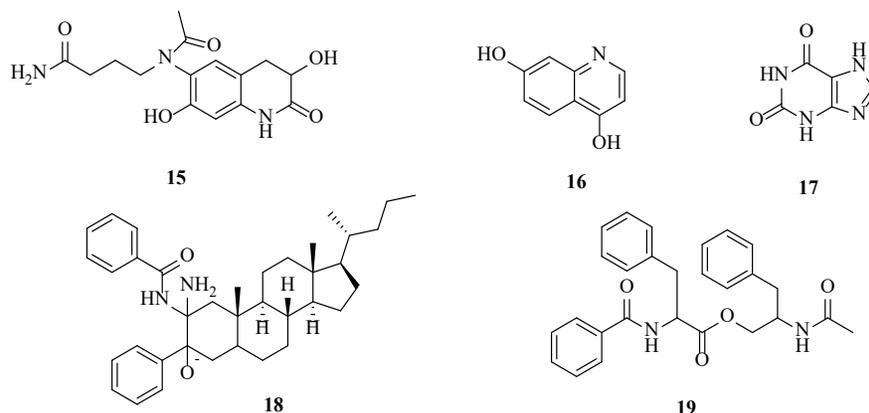


图2 冬凌草中生物碱类化学结构

Fig. 2 Chemical structures of alkaloids in *R. rubescens*

4-羟基苯硫酚(28)、9-癸烯酸(29)等^[21],冬凌草中挥发油结构见图3。

2.4 黄酮类化合物

冬凌草中含有多种黄酮类化合物,如胡麻素(30)、5,3',4'-三羟基-6,7-二甲氧基黄酮(31)、大黄素-8-O-β-D-葡萄糖苷(32)、大黄素甲醚(33)、异鼠李素(34)、5,4'-二羟基-6,7,8,3'-四甲氧基黄酮(35)、槲皮素(36)、蓟素(37)、sideritoflavone(38)、tricin(39)、kaempferol-3,7-O-α-L-dirhamnoside(40)、kaempferol-3,7-O-di-O-rhamnoside(41)等^[22],这些化合物具有多种生物活性,如抗氧化、抗炎、抗菌、抗肿瘤等作用。冬凌草中黄酮类成分化学结构见图4。

2.5 多糖类化合物

从冬凌草中得到多糖类化合物有甘露糖(42)、葡萄糖(43)、半乳糖(44)、木糖(45)和阿拉伯糖(46)^[23],这些多糖物质具有增强免疫力、抗氧化、抗肿瘤、抗病毒等作用,可以帮助预防和治疗癌症、肝炎、流感等疾病。冬凌草中多糖类结构见图5。

2.6 氨基酸类化合物

冬凌草中含有18种氨基酸,人体必需的8种氨基酸中,除色氨酸外,其余7种都含有,并且含量较高^[24],这些氨基酸物质是构成人体蛋白质的基本单元,对身体的生长发育和代谢都起着重要的作用。

2.7 有机酸类化合物

冬凌草水溶性部位分离得到的有机酸有阿魏酸

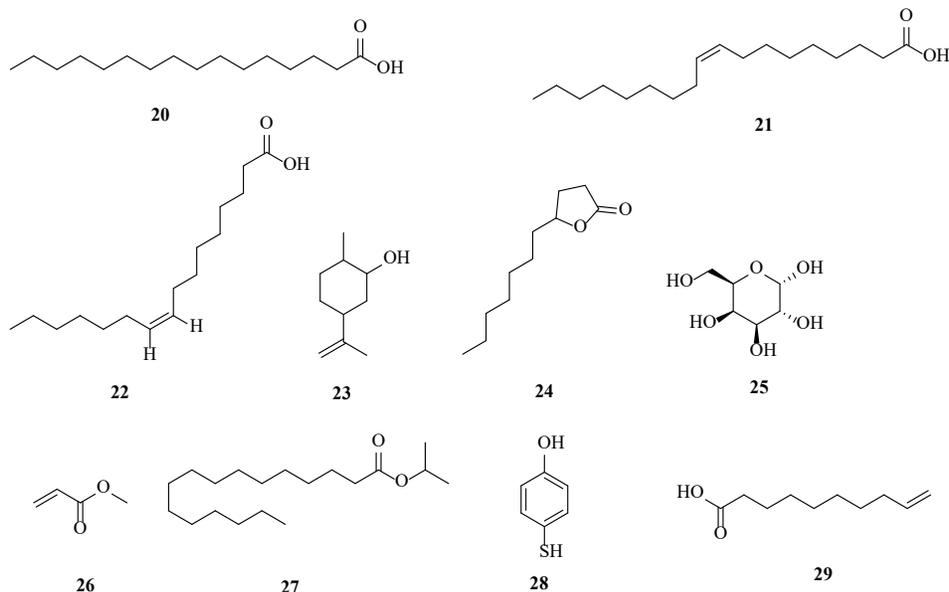


图3 冬凌草中挥发油的化学结构

Fig. 3 Chemical structures of volatile oils in *R. rubescens*

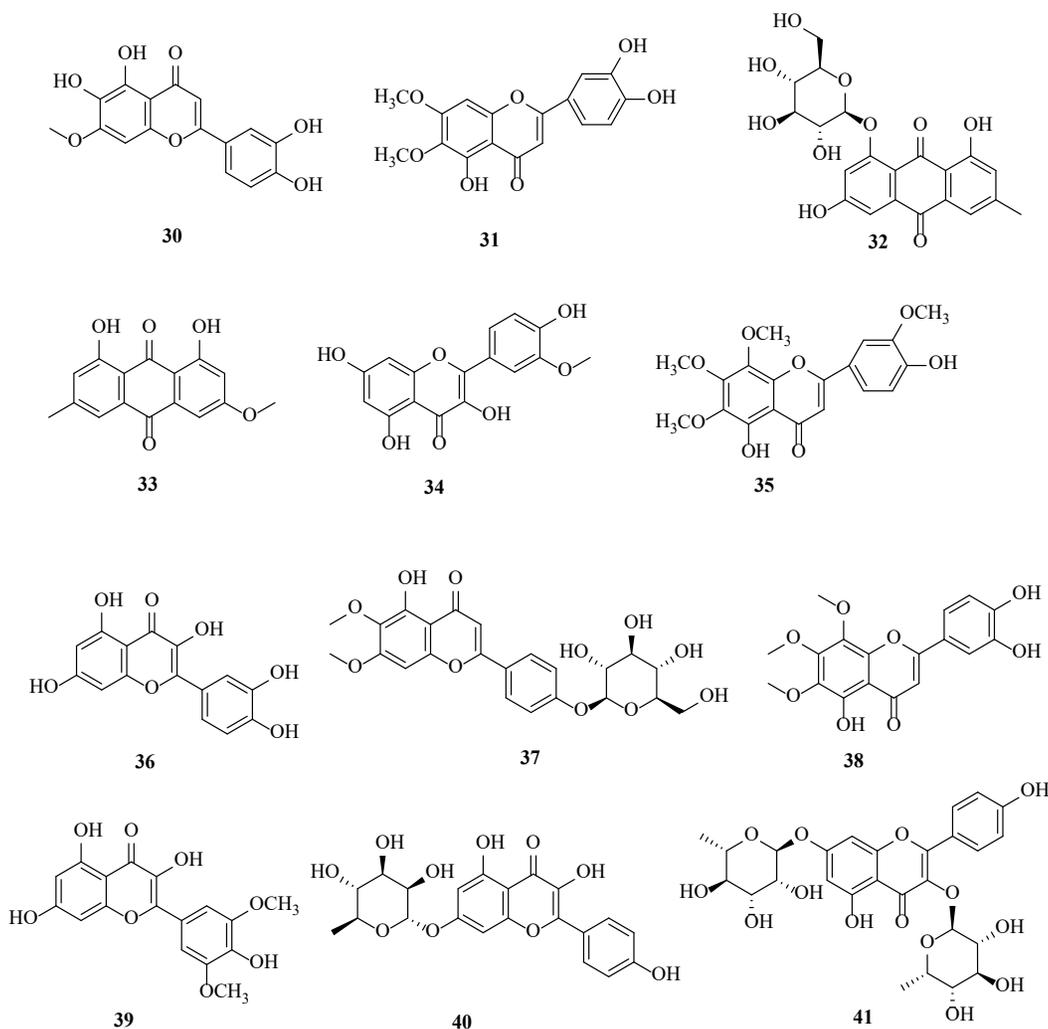


图4 冬凌草中黄酮类化学结构

Fig. 4 Chemical structures of flavonoids in *R. rubescens*

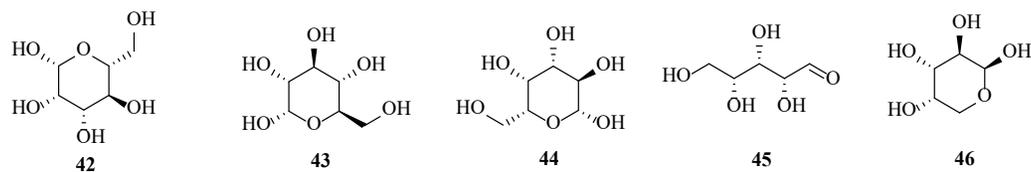


图5 冬凌草中糖类化学结构

Fig. 5 Chemical structures of sugars in *R. rubescens*

(47)、3,4-二羟基苯乳酸(48)等化合物,同时从冬凌草中也分离得到咖啡酸(49)、水杨酸(50)、迷迭香酸(51)和迷迭香酸甲酯(52)等4个酚酸类的化合物^[25-26],这些有机酸物质能够调节身体酸碱平衡、促进新陈代谢、调节血脂和降低血糖等,对预防和治疗糖尿病、高血压、肥胖等疾病有一定的作用。冬凌草中有机酸类化合物结构见图6。

3 药理作用

冬凌草被广泛用于中医临床治疗多种疾病。其

主要成分包括萜类、多糖类、黄酮类、生物碱等,具有多种药理作用。

3.1 抗肿瘤作用及机制研究

中医中药在肿瘤的治疗中以其不良反应相对较小表现出其特殊的优势,中药单味药及中药复方中具有多种活性物质,从多层次、多靶点发挥抗肿瘤作用既可以抑制癌细胞增殖,也能以协同的方式促进其他免疫靶向药物的疗效^[27]。冬凌草的化学成分中冬凌草甲素和冬凌草乙素被认为是其具有抗癌特

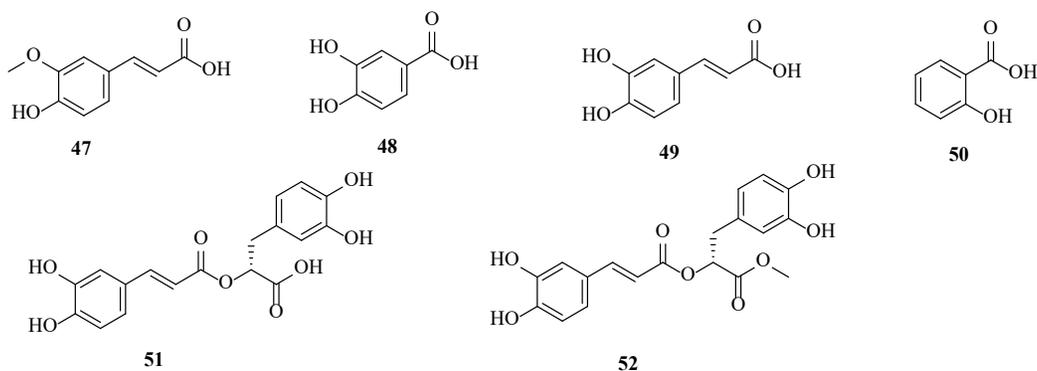


图 6 冬凌草中有机酸化学结构

Fig. 6 Chemical structures of organic acids in *R. rubescens*

性的主要成分。

3.1.1 抑制肿瘤细胞增殖 研究表明,冬凌草具有抑制肿瘤细胞增殖的作用,可以通过不同途径抑制肿瘤细胞增殖。例如,冬凌草中的多糖可以通过诱导肿瘤细胞凋亡的途径抑制肿瘤细胞增殖。同时,冬凌草中的黄酮类化合物也能够抑制肿瘤细胞增殖,这是因为黄酮类化合物可以干扰肿瘤细胞的生长周期,阻止肿瘤细胞进入有丝分裂期,从而抑制肿瘤细胞增殖^[28]。冬凌草的主要活性成分冬凌草甲素已被证明能抑制肿瘤细胞的生长。冬凌草甲素通过调节 p53 蛋白的转录和表达水平以及 p53 的双微体同源基因 2 (mousedouble minute 2, Mdm2) 蛋白的表达水平,有效地抑制了胃癌 SNU-216 细胞的增殖活性^[29]。在胃癌中,冬凌草甲素上调肿瘤坏死因子- α (tumour necrosis factor alpha, TNF- α) 的表达并下调信号转导蛋白 3 (recombinant SMAD family member 3, Smad3) 的表达抑制癌细胞增殖^[30]。冬凌草甲素通过激活磷酸化-腺苷酸激活蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK), 抑制了丝氨酸/苏氨酸激酶 (protein kinase B, AKT), 又名蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB) 和哺乳动物雷帕霉素靶点 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 的磷酸化而抑制肺癌 A549 细胞的增殖^[31]。

3.1.2 促进肿瘤细胞凋亡 冬凌草可以促进肿瘤细胞的凋亡,从而发挥其抗肿瘤作用。研究表明,冬凌草中的生物碱和甾体化合物可以诱导肿瘤细胞凋亡。例如,冬凌草中的天门冬素可以通过调节肿瘤细胞凋亡相关蛋白的表达来促进肿瘤细胞的凋亡。此外,冬凌草中的黄酮类化合物也可以促进肿瘤细胞的凋亡。例如,黄酮类化合物槲皮素可以诱导小鼠结肠癌 CT26 细胞的凋亡^[32]。

更有研究表明,冬凌草中的二萜类成分代表冬

凌草甲素和冬凌草乙素对肝癌细胞、乳腺癌细胞、胃癌细胞、宫颈癌细胞、多形性恶性胶质瘤的生成有抑制生长、促凋亡作用。冬凌草甲素通过增加细胞内线粒体活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 水平诱导人胰腺癌 SW1990 细胞凋亡^[33], 还可通过 Ras-AKT-MYC 信号通路抑制亚甲基四氢叶酸脱氢酶 2 (mitochondrial methylenetetrahydrofolate dehydrogenase 2, MTHFD2), 介导 ROS 升高, 从而导致人肝癌 HepG2 细胞凋亡^[34]。放疗增敏剂可通过诱导细胞凋亡来提高放疗的疗效。 G_2/M 期是细胞周期中辐射最敏感的阶段, 有研究表明, 冬凌草甲素可作为放疗增敏剂通过诱导 G_2/M 期阻滞和增强放疗诱导的细胞凋亡, 来增强人胃癌 SGC-7901 细胞的放疗敏感性^[35], 这为冬凌草甲素在放疗增敏中的应用提供了广阔的前景。冬凌草乙素可以通过诱导白血病 K562 细胞凋亡而发挥体外抗白血病作用。在多种白血病细胞中均有 PI3K/AKT 信号途径的活化, 而且 PI3K/AKT 的活性与白血病患者的化疗效果、临床预后等多种指标有关^[36]。有研究发现冬凌草甲素可以与香叶醇联用从而促进乳腺癌 MCF-7 细胞凋亡, 冬凌草甲素通过提高 ROS 水平进而引发线粒体功能紊乱, 促进细胞色素 C 的释放并激活相关凋亡蛋白, 诱导细胞经由线粒体途径凋亡实现抗癌活性^[37]。

研究发现,冬凌草活性成分 Rabdoternin F 能够诱导 A549 细胞的凋亡, 同时还能够引起细胞周期的阻滞。具体来说, rabdoternin F 能够抑制细胞周期的 G_1/S 转换, 并导致细胞周期在 G_2/M 阶段停滞。此外, 研究还发现, rabdoternin F 的凋亡诱导作用可能与细胞内 ROS 的积累有关。这些发现表明, rabdoternin F 具有抗肺癌的潜力, 可以作为一种潜在的治疗肺癌的药物候选物质^[38]。

3.1.3 降低端粒酶活性 激活端粒酶活性在癌细胞

发生和发展过程中起着关键作用^[39]。研究人员发现,冬凌草可以通过影响端粒酶活性而抑制肿瘤细胞生长。冬凌草甲素作用于胆管癌细胞系 QBC939 细胞后,可以观察到随着冬凌草甲素浓度升高癌细胞内端粒酶 RNA 的表达逐渐减少、端粒酶活性下降,同时伴有抑制凋亡基因 Bcl-2 蛋白表达量降低,促进癌细胞凋亡,从而抑制癌细胞的生长^[40]。冬凌草甲素通过降低端粒酶活性、激活半胱天冬氨酸蛋

白酶-3 (cysteiny aspartate specific proteinase, caspase-3)、Caspase-9 和调节凋亡相关蛋白,诱导 HepG2 细胞、白血病肿瘤细胞和 HPB-ALL 细胞凋亡^[41-43]。冬凌草甲素能够抑制人肝癌细胞中的端粒酶活性,从而影响细胞的增殖和存活能力。研究表明,冬凌草甲素通过调节 Bcl-2 和端粒酶活性的表达水平,促进了人肝癌细胞的凋亡^[44]。

冬凌草主要抗肿瘤作用机制见图 7 和表 2。

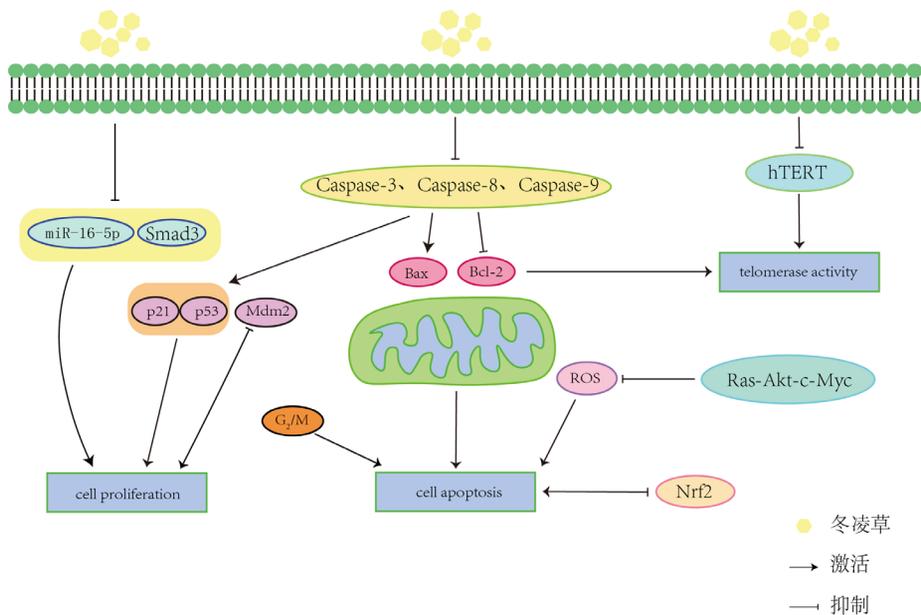


图 7 冬凌草抗肿瘤作用机制图

Fig. 7 Antitumor mechanism of *R. rubescens*

3.2 抗菌消炎作用

随着抗生素和磺酰胺及其他抗菌药物的广泛使用,细菌对药物的抵抗力不断提高。因此,研发高效、广谱和低副作用的药物将成为预防和治疗细菌感染类疾病的重中之重。中药或天然植物提取物可抑制或直接杀灭病原菌而不产生耐药性,因此,抗菌中药逐步成为研究热点。冬凌草中的主要活性成分具有良好的抗菌和消炎特性,包括冬凌草甲素、冬凌草乙素和水杨酸。冬凌草醇剂对金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*, SA)、甲型溶血性链球菌 (α -hemolytic streptococcus) 有明显的抑制作用以及抗炎、免疫增强作用;冬凌草对治疗咽喉肿痛、扁桃体炎、蛇虫咬伤等具有很好的作用^[45]。有人使用冬凌草煮茶饮用,治疗咽喉肿痛;使用冬凌草甲素治疗牙龈炎等^[46]。但目前,国内外关于冬凌草的抗菌活性研究范围并不广泛,主要集中在提取物^[47-48]方面,关于抗菌活性成分的研究很少,主要研究了冬凌草甲素、冬凌草乙素和水杨酸等对细菌及植物源

真菌的抑制作用。有研究通过体外抑菌试验发现冬凌草叶提取物对 7 种细菌生长的抑制作用,当凌草叶提取物作用质量浓度为 0.161 g/mL 时,对大肠杆菌、沙门氏菌、绿脓杆菌、金黄色葡萄球菌、枯草芽孢杆菌均有明显的生长抑制作用^[49]。此外,冬凌草甲素能促进神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 的产生。研究表明,冬凌草甲素可通过发挥抗炎作用,表现出对肠道^[50]、呼吸系统、神经系统、肾脏的保护作用^[51]。当冬凌草醇提物在有效浓度为 0.031~0.078 g/mL 时对白色葡萄球菌、乙型链球菌、弗氏痢疾杆菌显示出较强的抗菌作用。冬凌草鲜叶的水提物的抗菌活性具有广谱性,其对革兰阴性菌和革兰阳性菌均有抑制作用,且对革兰阴性菌的抗菌活性要低于革兰阳性菌;此外,冬凌草甲素在质量浓度 15.625 μ g/mL 时对紫色菌素抑制率为 64%, 31.25 μ g/mL 时抑制率 70.7%, 62.5 μ g/mL 时抑制率 76.5%^[52],表明冬凌草甲素具有较好的抑菌活性,可以显著抑制铜绿假单胞菌的生物膜形成和

表 2 冬凌草抗肿瘤药理作用机制

Table 2 Anti-tumor pharmacological mechanism of *R. rubescens*

药理作用	细胞(动物)模型	作用机制	剂量	文献
抑制细胞增殖	SNU-216 细胞	调节 p53 蛋白的转录和表达水平以及 p53 的 Mdm2 蛋白的表达水平	40、80 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 显著促进 SNU-216 细胞的凋亡	29
	SGC-7901 细胞	促进 TNF- α 蛋白表达, 下调 Smad3	IC ₅₀ 为 52.38 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	5
诱导细胞凋亡	人非小细胞肺癌细胞系	激活 AMPK/Akt/mTOR 通路	10、20、30 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 均可抑制细胞增殖	31
	结肠癌细胞系	上调 Caspase-3、Caspase-8、Caspase-9 以及 Bcl-2 相关蛋白、p53 和 p21 的 mRNA 和蛋白表达, 下调 Bcl-2、Bcl-2 超大蛋白、表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 和 EGF 受体的表达	HCT116 细胞的 IC ₅₀ 值为 11.07 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, HCT-15 细胞的 IC ₅₀ 值为 21.25 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, HCT-15/5FU-R 细胞的 IC ₅₀ 值为 17.29 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	32
	HepG2 细胞	下调 Ras、p-Akt、c-Myc, 抑制 Ras-Akt-Myc 信号通路, 介导线粒体 ROS 升高	5、10、20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 均诱导细胞凋亡	34
	骨肉瘤	激活 PPAR- γ 和抑制 Nrf2 信号通路		42
	SGC-7901 细胞	诱导 G ₂ /M 期阻滞和增强放疗	IC ₅₀ 值为 8.67 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	35
降低端粒酶活性	胆管癌细胞系、QBC939 细胞	下调 Bcl-2 表达量, 减弱端粒酶活性	20、40、80 $\mu\text{mol/L}$ 均可降低端粒酶活性, 端粒酶活性随冬凌草甲素浓度的升高而降低	40
	HepG2 细胞	上调 HP1 β	44 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时细胞凋亡率增加	41
	K562 细胞	抑制 hTERT 和 C-myc 的表达	40~56 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 以上时, 能显著抑制增殖	2
	肝癌 BEL7402 细胞	降低端粒酶 hTERT mRNA 的表达, 下调 Bcl-2 和上调 Bax	10、20、40、80、160 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 对人肝癌细胞的生长和凋亡产生了剂量相关性的影响。	44

水解蛋白酶 (LasA protease) 与弹性蛋白酶 (LasB elastase) 的活性, 具有很好的应用前景。

黄酮类化合物是冬凌草中另一个重要的活性成分, 具有广谱的抗菌活性。研究表明, 黄酮类化合物可以通过抑制细菌的 DNA 和 RNA 合成, 影响膜脂质的合成和细胞膜通透性等途径发挥抗菌作用。此外, 黄酮类化合物还具有一定的抗氧化和抗炎作用, 可以减轻炎症反应, 促进组织修复和愈合^[53]。

总之, 冬凌草具有一定的抗菌消炎作用, 并且发现了其中的活性成分。

3.3 抗氧化作用

冬凌草中含有大量的黄酮、多糖和黄酮醇等天然抗氧化剂, 这些成分可以清除体内的自由基, 减少氧化应激对细胞的损伤, 从而保护细胞免受氧化损伤的侵害。氧化应激与肿瘤的发生和发展密切相关, 因此冬凌草的抗氧化作用也可能是其抗肿瘤作

用的重要机制之一。有研究发现, 不同极性的冬凌草提取物的抗氧化能力也不相同, 通过超氧阴离子、羟基和 1,1-二苯基-2-苦基肼 (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl radical, DPPH) 自由基摄取量以及还原力测试发现: 乙酸乙酯提取物的抗氧化潜力强于氯仿、石油醚和正丁醇^[54]。在体外抗氧化实验中发现, 冬凌草多糖能显著增强 DPPH 自由基清除活性, 且明显高于冬凌草多糖^[23]。在冬凌草甲素对 β -淀粉样蛋白 (amyloid β -protein, A β) 损伤保护研究中发现, 冬凌草甲素能增加 CL4176 线虫的 hsf-1 和 daf-16 mRNA 水平, 表明它可能通过调节 A β 折叠和增强抗氧化活性来发挥其抗 A β 损害的作用^[55]。冬凌草甲素通过逆转双酚 A (bisphenol A, BPA) 诱导的大鼠肝组织中黄嘌呤氧化酶 (xanthine oxidase, XO) 活性的增加, 抑制次黄嘌呤向尿酸的转化, 调节嘌呤代谢, 增强抗氧化和抗炎能力, 从而对 BPA 诱导的大鼠肝损伤有保护作用^[56]。

3.4 免疫增强作用

冬凌草中的多糖和其他活性成分能够调节机体免疫功能,增强免疫系统的抗肿瘤能力。研究表明,冬凌草中的多糖可以促进巨噬细胞的吞噬作用,增强细胞毒性T淋巴细胞的活性,从而增强机体的免疫防御能力^[57]。此外,冬凌草还可以促进白细胞的生成,增加机体免疫细胞的数量,进一步增强机体免疫系统的功能^[58]。研究证实,冬凌草可以调节免疫细胞的数量,如CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞,并通过调节乳腺癌的能量代谢,改善患者的预后^[59]。

4 临床应用

4.1 对癌症的治疗作用

使用冬凌草治疗食管癌患者表明,冬凌草可以抑制疾病的进一步发展,延长早期食管癌患者的生存期^[60]。采用冬凌草及冬凌草素治疗食管癌、贲门癌101例,发现冬凌草煎剂、糖浆剂或片剂治疗后疾病症状有所缓解,表现为吞咽情况改善,胸背痛减轻,随着药量的增加,有效病例的症状也逐日好转,无明显不良反应,未发现肝、肾和心功能损伤及骨髓抑制现象^[61]。对80例膀胱肿瘤术后患者用冬凌草热疗治疗的临床资料进行回顾性分析,结果显示,冬凌草热灌注治疗组复发率为32.5%,肿瘤进展率为17.5%,丝裂霉素灌注组复发率为55%,肿瘤进展率为37.5%,冬凌草组复发率和进展率明显低于丝裂霉素组,证明冬凌草热灌注对高危肌层浸润性膀胱癌患者术后预防肿瘤复发效果理想,值得推广^[62]。

4.2 对慢性炎症的治疗作用

基于中医药辅助软件,对“国医大师”刘尚义教授治疗肾癌的临床应用特点进行了研究^[63]。结果显示,在120个报告的病例中,冬凌草被使用了24次以上,最常使用的药物组合是“莪术与鳖甲”“鳖甲与冬凌草”“莪术与冬凌草”“莪术、鳖甲与冬凌草”等。对60例慢性咽炎患者用冬凌草胶囊治疗的临床资料进行回顾性分析,结果显示,治疗组2周后患者咽部干燥、异物感、咽部胀紧、刺痛症状均减轻,不良反应轻微,用于治疗慢性咽喉炎利于患者症状改善,且效果显著且安全性高,具有一定的临床疗效^[64]。冬凌草液腔内热疗腺性膀胱炎患者76例^[65],治愈率达61%,好转率达38%,且无病死率及治疗中严重并发症,适用于临床。

临床实验表明,冬凌草对治疗食管、贲门、胃上皮增生和慢性炎症有显著疗效,对急慢性咽炎、

扁桃体炎、喉炎、口腔炎也有疗效。冬凌草对食管癌、肝癌、贲门癌、结肠癌有一定疗效,有稳定和缩小瘤体及延长患者生命的效果,且与常用联合化疗药物使用有增效作用。

4.3 已上市冬凌草中药制剂及其适应证

目前,已上市的冬凌草制剂的剂型主要有糖浆剂、含片和滴丸剂等,已批准上市的有冬凌草片、冬凌草胶囊、冬凌草滴丸和冬凌草含片等。冬凌草片适用于治疗急性咽炎,冬凌草胶囊适用于治疗慢性扁桃体炎,冬凌草滴丸和冬凌草含片适用于治疗口腔溃疡。

冬凌草片临床用于治疗急性咽炎,观察急性咽炎患者147例,分为冬凌草片治疗组73例,口含藏青果含片对照组74例,结果显示,冬凌草片治疗组总有效率为98.6%,对照组总有效率为89.2%,冬凌草片治疗组比对照组高出9.4%,证明临床应用冬凌草片对急性咽炎有良好的疗效^[66]。冬凌草胶囊临床联合西药治疗小儿慢性扁桃体炎结果显示,冬凌草胶囊结合西药治疗组50例,总有效率为96.0%,化学药(阿莫西林钠克拉维酸钾+0.9%氯化钠100 mL,静滴;布地奈德+生理盐水雾化吸入;布洛芬)对照组50例,总有效率为84.0%,均无严重不良反应,随访1年后,治疗组急性发作少于对照组^[67],以上结果表明冬凌草胶囊临床联合西药治疗小儿慢性扁桃体炎疗效显著,长期效果良好,值得临床推广。对82例复发性口腔溃疡患者进行临床观察,分为观察组和对照组,观察组40例患者予以口服冬凌草滴丸治疗,每次960 mg,并服用复方冬凌草含片模拟剂,每次1片,每日10片;而对照组42例患者予复方冬凌草含片口服,每次1片,每日10片,同时加服冬凌草滴丸模拟剂,每次960 mg,治疗6 d后,观察组患者的有效率为90.5%,稍高于对照组患者的87.5%,但差异并不显著^[68],因此,将冬凌草滴丸和复方冬凌草含片应用于复发性口腔溃疡患者的治疗,可以有效地改善患者的症状,而且疗效相似,是复发性口腔溃疡患者的一种新的治疗方案。

5 结语

中医药是医学的重要组成部分,其用途广泛,化学成分种类繁多,药理活性广泛,临床疗效可靠。除此之外,它也是现代药物开发中多种化合物的重要来源。本文综述了冬凌草的本草考证、化学成分、药理作用及其在临床中的应用方面的研究进展。在中国古代和现代,冬凌草被广泛用于治疗各种疾病。

冬凌草作为一种天然产物,显示出较好的药理活性,如抗肿瘤、抗炎、抗氧化和免疫调节。基于目前冬凌草的药理活性,已经通过体内和体外实验进行了许多研究,它可以直接影响肿瘤细胞的生长,诱导细胞凋亡,抑制侵袭和转移,提高放疗的抗肿瘤效果,逆转多药耐药性,干扰肿瘤细胞的信号传导过程。它针对包括癌症在内的人类疾病的各种信号通路中重要的许多基因或蛋白质。这些研究证实了冬凌草大部分的传统药用用途,因此,在未来研究种应优先考虑以下几个方向:首先,二萜类化合物一直被认为是冬凌草中最重要活性化合物,它们种类繁多,药理研究广泛。然而,从冬凌草中分离出的新皂苷、生物碱和黄酮类化合物的研究仍然被忽视,这严重限制了冬凌草研究和应用的多样性和广泛性。另外,冬凌草中高度分散的、不溶于水的萜类活性成分对提高冬凌草的生物利用度尤为重要,需要对此给予关注。其次,目前的研究主要集中在抗肿瘤药理活性,需要加强冬凌草在治疗支气管炎、风湿性关节炎、蛇和昆虫咬伤等方面的其他传统应用的研究。再次,应通过体内和体外方法进一步研究冬凌草及其活性成分的体内代谢情况。另外,冬凌草中的二萜类化合物通常具有抗肿瘤活性。应加强对结构-活性关系的研究,以找到抗肿瘤药物的核心化学结构,并为新药的创制提供参考。最后,冬凌草已经报道了这些不同成分类似药理活性,但这些成分之间的关系,包括协同或拮抗作用,应在未来的研究中应该更加深入。

综上所述,冬凌草是一种宝贵的药用资源,我们需要对其药效学、代谢、药代动力学、毒性和副作用进行临床试验,以更充分地证明冬凌草提取物中活性成分的功效和安全性。除了冬凌草具有良好的抗肿瘤作用外,冬凌草的抗氧化作用也可以深入发掘,在未来的研究重点应该在医药、功能性食品、化妆品方面开展工作,在药物开发上也应克服冬凌草在水中溶解度低的局限。另一方面,冬凌草的药理作用和机制还没有被完全挖掘,需要进一步研究其治疗作用的物质基础及作用机制,进一步探讨相关的药理作用和主要有效成分,从理论上支撑冬凌草的进一步发展和探索。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Tan W, Lu J J, Huang M Q, *et al.* Anti-cancer natural products isolated from Chinese medicinal herbs [J]. *Chin*

Med, 2011, 6(1): 27.

- [2] 单卿卿,郭勇,龚玉萍,等.冬凌草甲素对白血病细胞增殖抑制及机制的研究[J].中国实验血液学杂志,2017,25(5):1378-1383.
- [3] 张俊红.基于代谢组学技术的冬凌草甲素抗食管癌作用的分子机制研究[D].郑州:郑州大学,2020.
- [4] 刘艺,郭金兴.冬凌草甲素抑制人宫颈癌 HeLa 细胞生存、迁移、侵袭的活性研究[J].世界科学技术-中医药现代化,2020,22(9):3129-3135.
- [5] 李丹.冬凌草甲素抑制人胃癌 SGC-7901 细胞增殖相关通路的研究[D].哈尔滨:哈尔滨商业大学,2020.
- [6] Xia S, Zhang X, Li C, *et al.* Oridonin inhibits breast cancer growth and metastasis through blocking the Notch signaling [J]. *Saudi Pharm J*, 2017, 25(4): 638-643.
- [7] 吴彤.冬凌草甲素联合 EZH2 抑制剂 GSK126 对卵巢癌 SKOV3 细胞增殖与凋亡的影响[D].锦州:锦州医科大学,2021.
- [8] 叶兴涛,史国军,陆宁,等.冬凌草甲素对肝癌细胞增殖、凋亡及 mTOR/P70S6K 信号通路的影响[J].新中医,2021,53(13):131-135.
- [9] 姚逸,易承学.王啸扬主任用冬凌草含片治疗放射性食管炎的经验[J].北方药学,2019,16(6):194-195.
- [10] 任雯,朱声荣,陶学金,等.冬凌草滴丸治疗复发性口腔溃疡的临床研究[J].临床口腔医学杂志,2009,25(12):742-743.
- [11] 张海,陈崧,田福祯.改性冬凌草复合素功效型牙膏的研究[J].口腔护理用品工业,2010,20(5):8-13.
- [12] 欧阳思露,杨柱,龙奉玺,等.基于网络药理学探讨冬凌草抗癌的活性成分及作用机制[J].中华中医药学刊,2021,39(4):192-195.
- [13] 戴一,贾晓益,宋祖荣,等.冬凌草抗炎有效部位筛选及初步表征[J].中国医院药学杂志,2015,35(6):495-498.
- [14] 马征.冬凌草免疫调节作用研究及安全性评价[D].长沙:中南大学,2010.
- [15] 陈志鹏.冬凌草甲素改善血管内皮细胞功能紊乱和治疗动脉粥样硬化作用的研究[D].南京:南京医科大学,2020.
- [16] 向舒晴.冬凌草中二萜类成分的分离与鉴定[D].广州:广州中医药大学,2021.
- [17] 文楚毛.冬凌草和娑罗子的化学成分及其生物活性研究[D].武汉:中南民族大学,2020.
- [18] 张婉晴,涂祖月.冬凌草有效成分的提取方法及含量测定方法研究进展[J].辽宁化工,2020,49(9):1182-1184.
- [19] 吴兆华,吴宜艳,曹艳丽,等.冬凌草中一个苯丙醇酯新化合物[J].天然产物研究与开发,2009,21(4):553-555.

- [20] 郭杰, 郝楠. 冬凌草的化学成分及药理研究进展 [J]. 兰州职业技术学院学报, 2022, 38(2): 65-66.
- [21] 胡彦辉. 冬凌草挥发油有效成分治疗胃癌的关键靶点及分子机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2022.
- [22] 雷翔. 冬凌草和千根草化学成分研究及抗肿瘤活性筛选 [D]. 广州: 广东药科大学, 2018.
- [23] 程爽, 贺斐, 付龙洋, 等. 冬凌草硒多糖的制备及其抗氧化活性分析 [J]. 精细化工, 2021, 38(10): 2064-2071.
- [24] 张玮杰, 时磊, 韩景兰. 基于代谢组学技术研究冬凌草甲素抑制乳腺癌细胞4T1生长的分子机制 [J]. 中医药信息, 2023, 40(8): 44-50.
- [25] 郑晓珂, 李钦, 冯卫生. 冬凌草中酚酸类化学成分研究 [J]. 中国药理学杂志, 2004, 39(5): 335-336.
- [26] 郑晓珂, 李钦, 冯卫生. 冬凌草水溶性化学成分研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2004, 16(4): 300-302.
- [27] Liu X, Xu J M, Zhou J, et al. Oridonin and its derivatives for cancer treatment and overcoming therapeutic resistance [J]. *Genes Dis*, 2020, 8(4): 448-462.
- [28] 范腾运, 刘娅琛, 刘喜富, 等. 黄酮类化合物对白血病的抗肿瘤作用 [J]. 中国细胞生物学学报, 2022, 44(6): 1139-1146.
- [29] Bi E X, Liu D Q, Li Y X, et al. Oridonin induces growth inhibition and apoptosis in human gastric carcinoma cells by enhancement of p53 expression and function [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2018, 51(12): e7599.
- [30] Hu Y H, Cui Q L, Ma D Y, et al. Key targets and molecular mechanisms of active volatile components of *Rabdosia rubescens* in gastric cancer Cells. [J]. *Curr Computer-Aided Drug Design*, 2022, 18(7): 493-505.
- [31] 杨桦鸿. 冬凌草甲素对非小细胞肺癌细胞增殖和顺铂耐药的作用及机制研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2020.
- [32] 李萌, 余玲玲, 邱新云, 等. 载槲皮素仿生纳米粒诱导结直肠癌细胞凋亡的研究 [J]. 上海中医药大学学报, 2023, 37(1): 10-16.
- [33] 王妮, 郑姿君, 贾小苹, 等. 济源冬凌草甲素衍生物作为潜在抗肿瘤药物的合成及药理学活性研究 [J]. 有机化学, 2023, 43(2): 646-659.
- [34] 黄应文, 黄岩屹, 王瑶瑶, 等. 冬凌草甲素通过抑制亚甲基四氢叶酸脱氢酶2诱导肝癌细胞凋亡 [J]. 中医临床研究, 2022, 14(17): 6-9.
- [35] 高灵犀, 张妍, 汪文, 等. 冬凌草甲素通过 G2/M 期阻滞和诱导细胞凋亡增强人胃癌细胞放疗敏感性 [J]. 皖南医学院学报, 2022, 41(4): 315-320.
- [36] 吴建敏, 贾秀红, 张健. PI3K/AKT 信号通路与白血病 [J]. 国际医药卫生导报, 2021, 27(6): 795-798.
- [37] 刘晓鸣, 张媛媛, 林晓蓉, 等. 香叶醇联合冬凌草甲素对 MCF-7 细胞协同抗癌作用及其机理 [J]. 食品科学, 2022, 43(3): 129-136.
- [38] 南娟, 回成程, 司彦坡等. 冬凌草活性成分Rabdotermin F 诱导肺癌细胞 A549 凋亡及其周期阻滞研究 [J]. 中药材, 2023, 46(4): 1006-1010.
- [39] Robinson N J, Schiemann W P. Telomerase in cancer: Function, regulation, and clinical translation [J]. *Cancers*, 2022, 14(3): 808.
- [40] 丁明勇, 王卫星. 冬凌草甲素对胆管癌QBC939细胞增殖、凋亡及端粒酶活性的影响 [J]. 广西医学, 2016, 38(3): 308-312.
- [41] Wang H, Ye Y, Pan S Y, et al. Proteomic identification of proteins involved in the anticancer activities of oridonin in HepG2 cells [J]. *Phytomedicine*, 2011, 18(2/3): 163-169.
- [42] Lu Y, Sun Y, Zhu J W, et al. Oridonin exerts anticancer effect on osteosarcoma by activating PPAR- γ and inhibiting Nrf2 pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(1): 15.
- [43] Liu J J, Huang R W, Lin D J, et al. Antiproliferation effects of oridonin on HPB-ALL cells and its mechanisms of action [J]. *Am J Hematol*, 2006, 81(2): 86-94.
- [44] 张俊峰, 陈规划, 陆敏强, 等. 冬凌草甲素诱导肝癌细胞凋亡中 Bcl-2 及端粒酶变化的研究 [J]. 中国中药杂志, 2006, 31(21): 1811-1814.
- [45] 李书伟. 评价冬凌草水提物治疗慢性咽炎 58 例的临床疗效 [J]. 中国卫生产业, 2013, 10(30): 14-15.
- [46] 罗金丽, 顾成娟. 冬凌草、滁菊花、麦冬治疗慢性咽喉炎经验: 全小林三味小方撮萃 [J]. 吉林中医药, 2020, 40(11): 1405-1407.
- [47] Yasuda S, Horinaka M, Iizumi Y, et al. Oridonin inhibits SASP by blocking p38 and NF- κ B pathways in senescent cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 590: 55-62.
- [48] 孟媛媛. 冬凌草甲素/壳聚糖复合膜的制备、表征及其在鸡肉保鲜中的应用 [D]. 洛阳: 河南科技大学, 2020.
- [49] 阳霞, 韦露萍, 陈子豪, 等. 冬凌草叶提取物对不同菌种生长抑制作用研究 [J]. 种业导刊, 2021(4): 8-13.
- [50] 冯小娟. 基于 PXR/NF- κ B 信号通路探讨冬凌草甲素对 PI-IBS 肠道屏障的保护机制 [D]. 太原: 山西医科大学, 2020.
- [51] 抗晶晶, 刘晓宁. 冬凌草甲素抗炎作用参与多种疾病治疗的新进展 [J]. 中国野生植物资源, 2019, 38(2): 43-47.
- [52] 黄靖. 群体感应抑制剂筛选及冬凌草甲素对铜绿假单胞菌 QSI 活性研究 [D]. 广州: 广东药科大学, 2018.
- [53] Chen S, Liu J, Zhang H. Efficacy of *Rabdosia rubescens* in the treatment of gingivitis [J]. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*, 2009, 29(5): 659-663.
- [54] 纠敏, 刘高成, 赵亚美, 等. 冬凌草抗氧化活性研究及其成分分析 [J]. 食品科技, 2018, 43(5): 232-237.

- [55] 姜顺. 冬凌草素对淀粉样蛋白损伤保护的生物学活性研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2022.
- [56] 王馨迎. 基于代谢组学技术研究冬凌草甲素对双酚 A 诱导大鼠肝损伤的保护作用及机制 [D]. 郑州: 郑州大学, 2021.
- [57] Cheng S, He F, Fu L, *et al.* Polysaccharide from *rubescens*: Extraction, optimization, characterization and antioxidant activities [J]. *RSC Adv.* 2021, 11(31): 18974-18983.
- [58] 刘芳, 刘培毅, 郝兰芳, 等. 不同分离提纯工艺对冬凌草多糖提取率与免疫活性的影响 [J]. *中药材*, 2011, 34(3): 449-452.
- [59] 商泽斌, 邱琬婷, 凌燕筠, 等. 基于网络药理学与生物信息学揭示冬凌草调控乳腺癌能量代谢的作用及分子机制 [J]. *中国现代应用药学*, 2023, 40(11): 1441-1453.
- [60] 樊青霞, 李醒亚, 王瑞林, 等. 冬凌草治疗食管癌及胃底贲门癌临床疗效报告 [A] // 世界中西医结合大会论文摘要集 [C]. 河南: 河南医科大学第一附属医院, 1997: 286.
- [61] 王瑞林, 高增义. 冬凌草治疗食管癌、贲门癌 101 例临床疗效报告 [J]. *河南医学院学报*, 1980, 15(1): 31-37.
- [62] 郭乐乐. 冬凌草热疗预防高危非肌层浸润性膀胱癌复发的临床疗效研究 [D]. 郑州: 郑州大学, 2017.
- [63] 杨兵, 杨柱, 唐东昕, 等. 基于数据挖掘刘尚义教授治疗肾癌的临床用药规律 [J]. *辽宁中医杂志*, 2017, 44(7): 1457-1460.
- [64] 张新海. 冬凌草胶囊结合西药治疗慢性咽喉炎的临床效果观察 [J]. *临床合理用药杂志*, 2019, 12(20): 85-86.
- [65] 徐培元, 常连胜, 车现平, 等. 冬凌草液腔内热灌注治疗腺性膀胱炎 76 例临床研究 [A] // 中国中西医结合泌尿外科专业委员会第四次学术会议、浙江省中西医结合泌尿外科男科专业委员会第三次学术会议暨泌尿外科男科疾病中西医研究新进展学习班资料汇编 [C]. 郑州: 郑州大学第一附属医院, 2003: 68-72.
- [66] 徐琦. 冬凌草片治疗急性咽炎 73 例疗效分析 [J]. *中国临床医生*, 2012, 40(11): 63-64.
- [67] 王岩彬. 冬凌草胶囊联合西药治疗小儿慢性扁桃体炎(热毒炽盛)随机平行对照研究 [J]. *实用中医内科杂志*, 2018, 32(11): 22-25.
- [68] 邓旭霞, 吕翔. 冬凌草滴丸与复方冬凌草含片治疗复发性口腔溃疡疗效对比 [J]. *河南中医*, 2017, 37(4): 733-735.

[责任编辑 王文倩]