

黄芩苷研究现状及其镁盐研究前景

金鹏, 许海舰, 徐宝欣, 刘翠哲*

(承德医学院, 河北省中药研究与开发重点实验室, 河北承德 067000)

[摘要] 中药黄芩为唇形科植物黄芩的干燥根,药用历史悠久,临床上主要用于肺热咳嗽,急性痢疾,肝火头痛等疾病。近年来国内外学者研究发现黄芩苷为黄芩中有效成分之一,其具有抗菌消炎,镇静降压,保肝利胆等多种药理作用。镁作为人体必须常量元素之一,对人体正常新陈代谢发挥重要作用。本文通过检索万方、知网和PubMed数据库,查阅近年来黄芩苷和镁的药理作用及其制剂的相关文章。发现黄芩苷除了具有抗炎、抗病毒、抗氧化作用外,在治疗肝炎、哮喘方面作用显著,并且具有抗肿瘤,抗人类免疫缺陷病毒(HIV-1)活性作用,能促进体外胚胎发育,对脑缺血再灌注损伤、糖尿病肾病有保护作用。同时镁对先兆性流产、缺血再灌注损伤和肝损伤亦有保护作用。但有关黄芩苷的药代动力学研究显示,其水溶性差,绝对生物利用度低。为提高黄芩苷的生物利用度,研究人员开发了很多新型给药系统。而本课题组转换研究思路,前期研究已经证实黄芩苷在黄芩中的原本存在形式为黄芩苷镁盐。为探讨黄芩苷镁盐可能存在的药理作用及其制剂开发的可行性,本文对黄芩苷和镁的药理作用和作用机制作一简要概括。对黄芩苷镁盐的药理研究和制剂方向进行展望,以期黄芩苷镁盐的研究提供参考,为黄芩苷镁盐的开发和临床应用奠定基础。

[关键词] 黄芩苷; 镁; 黄芩苷镁盐; 药理作用

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)20-0228-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017200228

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170711.1132.016.html>

[网络出版时间] 2017-07-11 11:32

Research Status of Baicalin and Prospect of Its Magnesium Salt

JIN Peng, XU Hai-jian, XU Bao-xin, LIU Cui-zhe*

(Chengde Medical University, Hebei Province Key Laboratory of Research and Development for Chinese Medicine, Chengde 067000, China)

[Abstract] Scutellariae Radix is the dried roots of *Scutellaria baicalensis* belonging to Labiataeae. It has been used as a medicine for a long time and mainly for the treatment of pulmonary cough, acute dysentery, irascibility and headache. In recent years, scholars at home and abroad have found that baicalin is one of the active ingredients contained in Scutellariae Radix, with anti-bacterial, anti-inflammatory, sedation and reducing blood pressure, protecting liver and gallbladder and other pharmacological effects. Magnesium, as one of the necessary elements that human body needs, plays an important role in the metabolism of the human body. This paper was to study the pharmacological effects and drug-preparations of baicalin and magnesium by reviewing relevant references in Wanfang, CNKI and PubMed databases within recent years. It was found that in addition to anti-inflammatory, anti-virus and anti-oxidation effects, baicalin was also effective in the treatment of hepatitis and asthma, with anti-tumor and anti-human immunodeficiency virus (HIV) -1 activities, and it could promote the growth of embryonic *in vitro*. In addition, it also had protective effects on cerebral ischemia-reperfusion injury and diabetic nephropathy. However, the pharmacokinetic study of baicalin showed that it had poor water solubility and low

[收稿日期] 20170518(008)

[基金项目] 河北省自然科学基金项目(H2014406036);河北省教育厅重点研究项目(ZH2012050)

[第一作者] 金鹏,在读硕士,从事中药制剂现代化研究,Tel:15632490880,E-mail:jinpengo880@163.com

[通讯作者] *刘翠哲,博士,博士生导师,研究员,从事中药制剂现代化研究,Tel:0314-2290359,E-mail:liucuihexy@163.com

absolute bioavailability. Researchers developed a number of new drug delivery systems to improve the bioavailability of baicalin. Previous studies had confirmed that the original form of baicalin in *Scutellariae Radix* was baicalin magnesium salt. In order to explore the possible pharmacological action of baicalin magnesium salt and the feasibility of its preparations, pharmacological effects and mechanism of baicalin and magnesium were summarized briefly in this paper, and the future directions for baicalin magnesium salt pharmacological study and drug-preparations were proposed, hoping to provide references for the study of baicalin magnesium salt and lay a foundation for its development and clinical applications.

[Key words] baicalin; magnesium; baicalin magnesium salt; pharmacological effects

黄芩为唇形科植物黄芩 *Scutellaria baicalensis* 的干燥根,其原植物主产于河北、河南、山西、内蒙古等地,以山西产量最大,河北承德质量最佳。黄芩味苦,性寒,归肺、肝、小肠经。有清热燥湿、泻火解毒、止血安胎等功效^[1]。黄芩苷(结构式见图 1)是黄芩的主要成分之一,属黄酮类化合物,分子式为 $C_{21}H_{18}O_{11}$,在黄芩中含量为 9% 以上,甚至高达 20%。2015 年版《中国药典》载录的黄芩苷是以黄芩药材为原料通过水提酸沉提取,经碱溶酸沉纯化获得,目前市售黄芩苷均采用此法制得。但此方法提取得到的黄芩苷几乎不溶于水,给药后吸收性差,生物利用度低,有报道指出大鼠在口服给药黄芩苷后,其母体药物的绝对生物利用度仅为 $(2.2 \pm 0.2)\%$ 。严重限制了其临床应用^[2-3]。

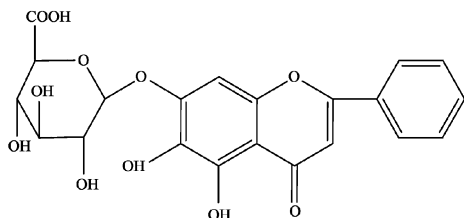


图 1 黄芩苷结构式
Fig 1 Structure of Baicalin

为了提高黄芩苷的溶解度和生物利用度国内外研究人员开发了多种新型给药系统,如纳米晶药物输送系统^[4]、聚乙烯吡咯烷酮共沉淀物^[5]和靶向脂质体等^[6]。但新型给药系统对黄芩苷溶解度的提升有限,且对于黄芩苷来说溶出增加到一定程度,溶出不再是吸收的限速过程。针对以上问题,本课题组转换研究思路重新评价了黄芩苷的提取过程,发现黄芩苷可以用水提取制得,但按照 2015 年版《中国药典》方法制得黄芩苷后在水中溶解度反而降低。推测这可能与黄芩苷在植物体内的存在形式有关,经过前期研究证明黄芩苷在黄芩中的原本存在形式是镁盐形式(结构式见图 2)。其水溶性极好,是黄芩苷的 2 225 倍,稳定性优势明显,有利于制成

注射剂或粉针剂。同时研究验证了是水提酸沉过程中的加酸步骤破坏了黄芩中黄芩苷的原本存在形式,导致其溶解性质改变。并且找到一种在不改变黄芩中黄芩苷的原有存在形式基础上,从黄芩中提取出黄芩苷镁的方法。同时也找到了将市售黄芩苷制备得到黄芩苷镁盐的方法。经四大光谱验证,两种方法所制得的黄芩苷镁盐结构一致,并已经申请国家发明专利^[7-8]。

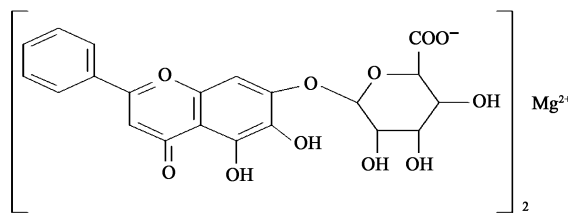


图 2 黄芩苷镁盐结构式
Fig 2 Structure of Baicalin magnesium salt

现代药理学研究表明,黄芩苷具有抗炎、抗病毒、抗氧化、抗心律失常、扩张心脑血管、保肝利胆、抗人体免疫缺陷病毒-1 (HIV-1) 活性和抗肿瘤等多种药理作用^[9]。镁离子参与体内所有能量代谢,激活和催化 300 多个酶系统,对维持正常的新陈代谢和保持细胞内钾的稳定发挥重要作用,临床上硫酸镁也用于治疗先兆性流产、妊娠高血压综合征和哮喘^[10],此外镁对缺血再灌注损伤和四氯化碳所致的肝损伤也有保护作用^[11]。因此,将黄芩苷和镁合用或者强调黄芩苷镁盐能综合黄芩苷和镁的功效。本篇文章总结了近年来黄芩苷和镁离子的药理作用和制剂方面的研究进展,并对黄芩苷镁盐的研究前景进行了展望。

1 黄芩苷的药理作用

1.1 对肝脏的作用

1.1.1 保肝护肝 王新华等^[12]研究发现与肝损伤组相比,黄芩苷高、中、低 3 个剂量组小鼠的肝细胞变性和坏死程度、炎症活动程度均明显减轻,肝细胞超显微结构基本正常,且黄芩苷组小鼠体内的肿瘤

坏死因子- α (TNF- α)表达水平降低。黄芩苷组与阳性药联苯双酯组相比较差异无显著性,表明黄芩苷起到了对肝损伤的治疗作用。实验同时指出黄芩苷的作用机制可能是通过抑制 TNF- α 的表达,减轻肝细胞的凋亡与坏死。Park 等^[13]实验发现小鼠腹腔注射黄芩苷对四氯化碳(CCl₄)所致急性肝损伤有保护作用,黄芩苷保护的 CCl₄ 诱导的氧化应激,可能与上调血红素氧合酶-1 的表达、抑制炎症介质有关。此外 PENG 等^[14]发现大鼠腹腔注射黄芩苷可降低肝脏组织内转化生长因子- β_1 (TGF- β_1), TNF- α 和白细胞介素-6(IL-6)的含量,升高白细胞介素-10(IL-10)含量,抑制血小板衍生因子- β (PDGF- β)受体的表达,改善 CCl₄ 诱导的慢性肝纤维化。黄芩苷在体内的消耗时间长^[15],没有任何已知的副作用,其为人类氧化应激和炎症性肝病可能发挥的作用值得思考。

1.1.2 治疗肝炎 蓝远强等^[16]在临床上将 72 例患有慢性肝病的患者随机分为治疗组和对照组,在综合治疗的基础上治疗组口服黄芩苷片,对照组口服硫普罗宁片。在改善肝功能方面,各项指标均显示黄芩苷组优于硫普罗宁组,差异有显著性;综合有效率,硫普罗宁组为 77.8%,黄芩苷组为 86.1%。黄芩苷治疗效果明显,副作用小,优势突出。HUANG 等^[17]报道黄芩苷可以显著提高 HBV-HepG2.2.15 细胞系中的乙型肝炎表面抗原(HBsAg)水平、降低乙型肝炎 E 抗原(HBeAg)水平。进一步研究发现黄芩苷可通过抑制慢性乙型肝炎病毒(HBV)复制依赖性肝细胞核因子(HNF1 α 和 HNF4 α)的转录和表达阻断 HBV RNAs 转录,抑制病毒蛋白的表达和 HBV-DNA 模板的产生。

1.2 促进胚胎发育 GAO 等^[18]观察黄芩苷对小鼠体外胚胎培养效果的影响。筛选结果发现 4 mg·L⁻¹黄芩苷能显著提高小鼠 2-细胞胚胎发育率,胚胎移植成功率也显著提高,且新生小鼠发育正常。表明黄芩苷可以促进移植后胎儿体内的正常发育,对胚胎发育无毒性。齐晓楠等^[19]以小鼠囊胚发育形态和胚胎间隙连接蛋白(GJA1),热休克蛋白 70(Hsp70), B 细胞淋巴瘤/白血病-2(Bcl-2)和 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)基因的表达情况为检测指标,观察黄芩苷对体外培养小鼠胚胎发育的影响。实验发现黄芩苷组胚胎卵裂率和发育率及囊胚细胞数显著提高,GJA1 基因表达上升,Hsp70 和 Bax 基因表达下降,同时 Bax/Bcl-2 也显著下降,表明黄芩苷能够提高体外培养小鼠囊胚发育率和囊胚质量。

1.3 抗肿瘤

1.3.1 抗肝癌 况南珍等^[20]在研究黄芩苷对人肝癌细胞系 SMMC-7721 抑癌作用的试验中发现,0.5~0.062 5 g·L⁻¹黄芩苷对肝癌细胞的增殖有明显的抑制作用,与阳性药顺铂比较无显著性差异。顺铂治疗癌症时副作用较大,病人较难耐受,而黄芩苷在达到与顺铂相同治疗目的的同时引起的副作用较小。郭昱等^[21]报道指出间隙连接细胞间通讯是相邻细胞间普遍存在的直接通讯方式,在细胞的新陈代谢及细胞的增殖、凋亡、转移等方面都发挥着重要的作用,而这种细胞间通讯几乎在所有肿瘤细胞中的表达均下调或丧失。实验中黄芩苷各处理组与对照组相比,肝癌细胞中细胞间隙连接蛋白 26(Cx26)和细胞间隙连接蛋白 43(Cx43)mRNA 表达量明显增加;Cx26, Cx43 蛋白表达水平显著升高,且都和黄芩苷呈浓度依赖性关系。黄芩苷促进缝隙间连接蛋白的表达,建立细胞间连接通道,恢复间隙连接细胞间通讯,这可能是黄芩苷抗肿瘤作用的机制之一。同时郭昱等^[22]在另一项研究中发现磷酸化的信号传导和激活因子缩短了细胞循环周期,诱导细胞转化,抑制细胞凋亡,使肿瘤细胞增殖加快。质量浓度 10 mg·L⁻¹黄芩苷可以下调信号传导和转录激活因子 3(STAT 3)mRNA 的表达,抑制 STAT 3 向其活化形式 p-STAT3 转化,阻断信号传导和激活因子信号传导通路,抑制肝癌细胞增殖。崔香淑等^[23]发现黄芩苷在体外对肝癌 HepG-2 细胞生长有抑制作用,与阳性药 5-氟尿嘧啶(5-FU)比较差异明显,且有统计学意义。此外黄芩苷对肝癌 HepG-2 的抑制作用与浓度和时间呈正相关^[24]。其作用机制可能为抑制肝癌细胞周期变化,使多数细胞被阻滞在 S 期,细胞周期改变而诱导细胞凋亡。以上报道充分说明了黄芩苷对肝癌的治疗效果,为其临床应用提供了支持。

1.3.2 抗其他癌症 顾正勤等^[25]报道雄激素非依赖性前列腺癌细胞株 DU145 经 50,125 μ mol·L⁻¹的黄芩苷作用 72 h 后,凋亡率分别为 9.2%, 11.5%。通过流式细胞仪(FACS)对 DNA 含量分析结果表明,同对照组细胞相比 50 μ mol·L⁻¹的黄芩苷组,DU145 细胞明显阻抑在 G₁ 期。免疫组化结果显示 Bcl-2 在黄芩苷处理的 DU145 细胞中表达下调,显色指数为弱阳性;Fas 表达上调,显色指数为强阳性。由此推论黄芩苷能够诱导癌细胞 DU145 凋亡,有直接抗肿瘤的作用,其作用机制可能与上述凋亡基因有关。WANG 等^[26]发现黄芩苷对人乳腺癌细胞系 MCF-7 有明显抑制作用,且与剂量和时间呈正

相关。黄芩苷作用细胞 24 h 后染色质凝聚、凋亡小体形成,细胞凋亡显著;48 h 后人体抑癌基因 53 (p53)和 Bax 的 mRNA 表达水平明显升高。提示黄芩苷抑制人乳腺癌细胞增殖,诱导其凋亡可能与上调 p53 和 Bax 的表达有关。

1.4 HIV-1 活性 黄芩苷已被证实具有抗炎和抗 HIV-1 活性的作用,体外实验证明其抗 HIV-1 的药效较为显著^[27]。Kitamura 等^[28]观察黄芩苷对植物血凝素(PHA)引起的外周血单核细胞中 HIV-1 复制的影响,结果显示黄芩苷能显著抑制外周血单核细胞中 HIV-1 的复制,且抑制作用和浓度呈依赖性关系。同时指出其作用机制可能与黄芩苷抑制 HIV-1 病毒逆转录酶(RT)活性有关。

1.5 对糖尿病肾病保护作用 胡蜀红等^[29]在探讨黄芩苷对糖尿病大鼠肾脏病变影响的试验中发现,黄芩苷灌胃组与糖尿病对照组相比,糖化血红蛋白含量、尿蛋白排泄率均显著降低,肾小球无明显异常,肾小管上皮轻度空泡变性,TGF 表达减少。结果表明黄芩苷对链尿佐菌素糖尿病大鼠肾脏病变的保护作用,可能与肾小球 TGF-β₁ 表达减少和抑制蛋白糖化有关。苏宁等^[30]指出黄芩苷能减少糖尿病肾病大鼠蛋白尿和肾脏细胞外基质沉淀;提高尿肌酐排泄功能和肾脏抗氧化系统功能,减轻糖尿病肾病时肾脏局部氧化应激反应,延缓糖尿病肾病的发展进程。赵碧玲等^[31]发现中成药黄芩苷胶囊在干预治疗肾病糖尿病大鼠时,可下调其体内蛋白激酶 C 的表达,减轻早期糖尿病肾病大鼠的肾脏损伤。

1.6 抗脑缺血再灌注损伤 脑缺血再灌注带来的损伤已成为目前最受关注的问题^[32]。胡秀梅^[33]发

现黄芩苷可以显著改善大鼠因脑缺血再灌注而致的行为学障碍,降低脑梗死率以及脑组织含水量,并能降低脑组织内一氧化氮(NO)的含量和一氧化氮合酶(NOS)的活性,减轻 NO 的神经细胞毒性;同时黄芩苷能通过降低缺血再灌注大鼠脑组织中丙二醛(MDA)的含量增加超氧化物歧化酶(SOD)的活性,抑制自由基导致的脂质过氧化作用,减轻自由基对脑组织的损伤。周乾坤等^[34]检测黄芩苷对实验性脑出血大鼠脑内谷氨酸、天冬氨酸和 γ-氨基丁酸 3 种氨基酸含量的影响,结果显示黄芩苷可显著降低大鼠脑组织内谷氨酸的含量,升高 γ-氨基丁酸含量。推断黄芩苷可通过调节兴奋性和抑制性氨基酸的平衡,起到保护脑出血大鼠脑内神经细胞的作用^[35]。

1.7 对哮喘的治疗作用 MA 等^[36]发现黄芩苷可以显著抑制嗜酸性粒细胞增多,降低白细胞介素-4(IL-4),白细胞介素-17A(IL-17A)水平,提高支气管肺泡灌洗液中的干扰素-γ(IFN-γ)含量。黄芩苷作用下的气管炎症和支气管高反应性减弱,可有效改善哮喘的进程,治疗过敏性哮喘。韩超等^[37]研究发现黄芩苷治疗哮喘的作用,可能与降低大鼠体内 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)磷酸化蛋白水平有关。黄丰等^[38]发现黄芩苷可以通过调节哮喘小鼠中辅助性 T 细胞因子 1/辅助性 T 细胞因子 2(Th1/Th2)的表达水平达到治疗哮喘的目的。SUN 等^[39]研究结果表明黄芩苷可通过降低 TGF-β₁, IL-13 和血管内皮生长因子的表达,抑制细胞外调节蛋白激酶(ERK)通路的激活,达到减轻哮喘气道重塑的效果。见表 1。

表 1 黄芩苷药理作用及其作用机制

Table 1 Pharmacological effects and mechanism of Baicalin

药理作用	分型	作用机制
对肝的作用	保肝护肝	降低 TNF-α 和丙二醛(MDA)含量,下调 TGF-β ₁ , IL-6 表达,上调 IL-10 表达 ^[13-15]
	治疗肝炎	提高 HBsAg 水平,降低 HBeAg 水平,阻断 HBV RNAs 转录 ^[17]
促进胚胎发育		上调 GJA1 基因表达,下调 Hsp70 和 Bax 基因表达 ^[18-19]
抗肿瘤	抗肝癌	上调 Cx26, Cx43 蛋白表达水平,恢复细胞间连接通讯,改变细胞周期分布,抑制肝癌细胞增殖 ^[20-24]
	抗前列腺细胞株 DU145 抗乳腺癌细胞 MCF-7	下调 B 细胞淋巴瘤(Bcl-2)表达,上调 Fax 表达 ^[25] 上调人体抑癌基因 p53 和 Bax 表达 ^[26]
抗 HIV-1 活性		抑制 HIV-1 病毒逆转录酶活性 ^[27-28]
对糖尿病肾病保护作用		降低血浆中 Ang II 含量抑制 TGF-β ₁ 表达,提高肾脏抗氧化功能,减轻局部应激反应 ^[29-32]
抗脑缺血在灌注损伤		降低 NO 含量和 NOS 活性,清除氧自由基,减轻脑水肿,调节氨基酸平衡 ^[33-35]
对哮喘保护作用		降低 IL-4, IL-13, IL-17A 和 p38 MAPK 磷酸化蛋白水平,调节 Th ₁ /Th ₂ 表达水平,抑制 EPK 通路的激活,减轻哮喘气道重塑 ^[36-39]

2 镁离子的药理作用

2.1 保肝护肝作用 孙设宗等^[11]研究镁离子对 CCl_4 所致肝损伤的保护作用,结果显示镁离子保护组能降低四氯化碳肝损伤小鼠肝体指数及血清中丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 和天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 含量,与模型组相比差异有显著性。且指出镁离子通过直接对抗和清除自由基,发挥对实验性肝损伤的保护作用。吴卉等^[40]指出镁离子可以降低肝损伤小鼠 MDA 含量和 ALT, NOS 活性,对抗和清除自由基,提高氧化酶活性,抑制 $\text{TNF-}\alpha$ 分泌。

2.2 抗缺血再灌注损伤 创伤性脑损伤后,线粒体呼吸功能显著降低,引起其他细胞器及整个细胞的变化。经硫酸镁治疗后线粒体超显微结构损伤减轻,呼吸功能有一定程度的恢复。且线粒体呼吸功能的改善程度和治疗时间呈依赖关系^[41]。王建伟等^[42]分别用不同剂量的硫酸镁对大鼠脑缺血再灌注前、再灌注后干预治疗。通过神经病学评分、脑梗死体积及脑梗死区脑组织中的 Na^+ , K^+ , 水含量的检测,发现硫酸镁再灌注前治疗组优于再灌注后治疗组,高剂量组优于低剂量组;治疗组与对照组相比梗死灶体积缩小,脑水肿减轻,神经功能恢复变好。杨卫东等^[43]报道 MgSO_4 预处理组和治疗组均可能通过降低 NOS, 诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 活性及 NO 含量,增加 ATP 酶的活性,减轻神经元损伤程度,对缺血再灌注脑损伤起到保护作用。

2.3 对先兆性流产的保护作用 硫酸镁常用作治疗先兆性早产和子痫的首选药物。镁在妊娠期生理学和药理学中发挥重要作用,是抑制子宫收缩的传统药物。属钙离子拮抗剂,能够抑制神经肌肉兴奋,松弛平滑肌^[44]。谭洁银^[45]报道指出硫酸镁联合间苯三酚治疗先兆性流产效果显著,可迅速减轻患者宫缩,降低不良反应,提高用药安全性。陈丽莉等^[46]探索治疗早产胎膜早破时发现,导致早产胎膜早破 (PPROM) 的因素很多,很难得出明确的如何处理未足月的 PPRM 更有效。但在不增加感染发病率的情况下尽量延长妊娠时间,能够增加新生儿存活率,静脉滴注硫酸镁联合口服盐酸利托君就能起到延长妊娠的效果,有良好的保胎作用。此外石少平^[47]用硫酸镁联合硝苯地平在治疗妊娠高血压综合组时,也取得了显著效果。

2.4 对哮喘的治疗作用 哮喘是一种常见的慢性呼吸系统疾病,病因繁多、发病机制复杂、治疗困难。静脉注射硫酸镁可以用于治疗急性哮喘,哮喘急剧加重时,单次推注静脉注射剂量的 MgSO_4 可减少

入院并改善肺功能^[48]。朱敏^[49]将 60 例哮喘患者随机分为实验组与对照组,实验组在常规治疗的基础上配合硫酸镁治疗,对照组只给予常规治疗。结果显示实验组和对照组有效率分别为 96.7%, 66.7%; 不良反应发生率分别为 6.7%, 66.7%。在常规治疗哮喘的基础上配合硫酸镁联合用药,可显著提高临床疗效,降低不良反应的发生。刘冬梅^[50]指出硫酸镁与 β_2 受体激动剂联用较单用 β_2 受体激动剂更加有效,二者具有协同作用。镁离子通过抑制钙内流、对抗乙酰胆碱对平滑肌细胞的兴奋作用,缓解气道平滑肌痉挛,使支气管扩张,缓解气道狭窄,改善肺的通气 and 换气功能从而预防和缓解哮喘症状。见表 2。

表 2 镁的药理作用及其作用机制

Table 2 Pharmacological effects and mechanism of Magnesium

药理作用	作用机制
保肝护肝	降低 MDA 含量和 ACT, NOS 活性, 抑制 $\text{TNF-}\alpha$ 分泌 ^[11,40]
抗缺血在灌注损伤	降低 NO 含量和 NOS, iNOS 及 ATP 酶活性 ^[42-43]
对先兆性流产的保护作用	抑制子宫收缩, 延长妊娠时间 ^[45]
对哮喘治疗作用	抑制钙内流, 缓解气道平滑肌痉挛, 扩张支气管缓解气道狭窄, 改善肺的通气和换气功能 ^[50]

3 讨论与展望

综上所述,近几年来黄芩苷的药理作用和作用机制被不断阐明,特别是在肝炎和肿瘤的治疗中越来越受重视。黄芩苷片已经上市销售,在临床上治疗急、慢性肝病效果显著,同时镁离子对四氯化碳所致肝损伤也有一定的保护作用。因此黄芩苷镁盐对肝的药理学作用很值得探究,本课题组用 CCl_4 造大鼠肝损伤模型,注射给药黄芩苷镁盐 3 个剂量和谷胱甘肽 1 个剂量组,观察保肝护肝作用。初步结果显示:黄芩苷镁盐对四氯化碳所致肝损伤有一定的保护作用。但是黄芩苷镁盐对肝炎的作用和作用机制还需要进一步研究。黄芩苷和镁离子在其他药理作用中可能发挥的协同作用,也是本课题组继续研究的方向。有报道指出无论是单体给药还是复方给药,黄芩苷在体内均呈二房室模型,分布相对半衰期较短 (约 15 min), 消除相对半衰期较长 (约 20 min), 这种药代动力学特征适合静脉给药^[51]。而黄芩苷镁盐作为黄芩苷的原本存在形式,其药代动力学特征与黄芩苷相同,且黄芩苷镁盐本身水溶性

较好,适合做成注射剂,毒性低,具有很大的成药性和临床应用前景。镁作为人体必需的常量元素之一,从食物和水中摄入量为 $300 \sim 350 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。黄芩苷镁盐中的镁会补充人体所需的镁,对人的身体健康产生积极意义。黄芩苷镁盐在临床上的药理作用和作用机制,还有待进一步的研究和评价,为黄芩苷镁盐制剂下一步的开发奠定基础。

[参考文献]

[1] 宋立人,洪恂,丁绪亮,等. 现代中药学大辞典[M]. 北京:人民卫生出版社,2001:1865-1869.

[2] 王春民,刘刚,费艳,等. 大孔吸附树脂法纯化黄芩总黄酮工艺的研究[J]. 中草药,2010,4(1):58-60.

[3] XING J, CHEN X Y, ZHONG D F. Absorption and enterohepatic circulation of baicalin in rats [J]. Life Sci,2005,78(2):140-146.

[4] 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.

[5] JIN S Y, HAN J, JIN S X, et al. Characterization and evaluation *in vivo* of baicalin-nanocrystals prepared by an ultrasonic-homogenization-fluid bed drying method [J]. Chin J Nat Med,2014,12(1):71-80.

[6] CHEN Y Y, Minh L, LIU J W, et al. Baicalin loaded in folate-PEG modified liposomes for enhanced stability and tumor targeting [J]. Colloid Surfaces B,2016,140(1):74-82.

[7] 刘一鑫,薛禾菲,许海舰,等. 不同方法制备黄芩苷及其镁盐体外抑菌试验[J]. 天津药学,2016,28(4):1-3.

[8] 刘翠哲,王志轩,苗策禹,等. 一种黄芩苷镁化合物及其制备方法与其用途:中国,CN105732753A[P]. 2016-07-06.

[9] 黄志军. 黄芩苷药理作用研究进展[J]. 天津药学,2014,24(3):61-64.

[10] 农冠荣,吴晓秋. 硫酸镁的临床应用进展[J]. 中国误诊学杂志,2011,11(12):2794-2795.

[11] 孙设宗,唐微,张红梅,等. 镁离子、山药多糖对四氯化碳肝损伤的保护作用[J]. 中国现代医学杂志,2009,19(12):2780-2786.

[12] 王新华,金东岭,何红梅,等. 黄芩苷对抗结核药物肝损伤保护作用的实验研究[J]. 时珍国医国药,2009,20(7):1640-1642.

[13] Park S, Lee C, Kim Y, et al. Protective effect of baicalin against carbon Tetrachloride-induced acute hepatic injury in mice [J]. J Pharmacol Sci, 2008, 106(1):136-143.

[14] PENG X D, DAI L L, HUANG C Q, et al. Correlation between anti-fibrotic effect of baicalin and serum

cytokines in rat hepatic fibrosis [J]. World J Gastroenterol,2009,15(37):4720-4725.

[15] 李正禄,孟璐,张学武,等. 黄芩苷对小鼠急性肝损伤的保护作用[J]. 时珍国医国药,2009,20(11):2752-2753.

[16] 蓝远强,石柱英. 黄芩苷片治疗慢性肝病 36 例临床观察[J]. 中国医药指南,2008,6(6):184-186.

[17] HUANG H, ZHOU W, ZHU H Y, et al. Baicalin benefits the anti-HBV therapy via inhibiting HBV viral RNAs [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2017, 323(1):36-43.

[18] GAO J M, SUN Y C, SU H, et al. Study on effects of baicalin and ligustrazine on early embryos *in vitro* culture and the frozen embryos transfer in mice [J]. Acta Veterin Zootech Sinica,2007,38(10):1120-1125.

[19] 齐晓楠,杨文浩,杨倩,等. 黄芩苷促进体外培养小鼠胚胎发育的研究[J]. 农业生物技术学报,2015,23(12):1604-1610.

[20] 况南珍,傅颖媛,黄彬红,等. 黄芩苷对人肝癌细胞系 SMMC-7721 抑瘤作用的实验研究[J]. 时珍国医国药,2008,19(6):1422-1424.

[21] 郭昱,王娜,高咏梅,等. 黄芩苷对肝癌细胞 GJIC 及 Cx26、Cx43 表达的影响[J]. 世界华人消化杂志,2012,20(33):3197-3202.

[22] 郭昱,霍瑞静,姚金锋,等. 黄芩苷对肝癌细胞 SMMC-7721 JAK-STAT 信号通路 STAT3 的影响[J]. 世界华人消化杂志,2011,19(22):2363-2367.

[23] 崔香淑,金元哲. 黄芩苷对肝癌 HepG-2 细胞的体外抑制作用[J]. 四川中医,2008,26(6):9-10.

[24] 张学武,崔长旭,陈丽艳,等. 黄芩苷抑制肝癌 HepG-2 细胞增殖的实验研究[J]. 时珍国医国药,2008,19(9):2154-2155.

[25] 顾正勤,孙颖浩,许传亮,等. 黄芩苷诱导前列腺癌细胞株 DU145 凋亡的体外研究[J]. 中国中药杂志,2005,30(1):63-66.

[26] WANG N, TANG L, ZHU G, et al. Apoptosis induced by baicalin involving up-regulation of p53 and bax in MCF-7 cells [J]. J Asian Nat Prod Res, 2008, 10(12):1129-1135.

[27] LI B Q, FU T, YAO D Y. Flavonoid Baicalin Inhibits HIV-1 Infection at the Level of viral entry [J]. Biochem Biophys Res Commun,2000,276(2):534-538.

[28] Kitamura K, Honda M, Yoshizaki H, et al. Baicalin, an inhibitor of HIV-1 production *in vitro* [J]. Antiviral Res, 1998,37(2):131-140.

[29] 胡蜀红,张木勋. 黄芩苷对 STZ 糖尿病大鼠肾脏的保护及其与 TGF- β_1 的关系[J]. 中国医院药学杂志,2007,27(3):209-293.

- [30] 苏宁,罗荣敬,苏杭,等. 黄芩苷对糖尿病肾病大鼠肾功能及其抗氧化应激作用的研究[J]. 中药新药与临床药理,2007,18(5):341-344.
- [31] 赵碧玲,李先涛,潘思敏,等. 黄芩苷胶囊对糖尿病肾病大鼠肾脏病理形态学和蛋白激酶C的影响[J]. 世界中西医结合杂志,2016,11(4):488-491.
- [32] 苏宁,赵平,余燕玲. 黄芩苷对糖尿病肾病大鼠足细胞损伤的修复作用研究[J]. 中医学报,2011,26(7):803-805.
- [33] 胡秀梅. 黄芩苷对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 山西医科大学学报,2010,41(2):100-102.
- [34] 周乾坤,余嗣明,刘平,等. 黄芩苷对脑出血大鼠脑内氨基酸递质含量的影响[J]. 中国中医药信息杂志,2009,16(4):35-37.
- [35] 熊娟,欧阳昌汉,黄胜堂. 黄芩苷对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 时珍国医国药,2007,18(9):2125-2126.
- [36] MA C H, MA Z Q, FU Q, et al. Anti-asthmatic Effects of Baicalin in a Mouse Model of Allergic Asthma [J]. *Phytother Res*,2014,28(2):231-237.
- [37] 韩超,杨柳,张秋玲,等. 黄芩苷对哮喘大鼠 p38MAPK 信号通路影响初探[J]. 广州医药,2016,47(4):5-9.
- [38] 黄丰,童晓云,邓华云,等. 黄芩苷调节哮喘模型小鼠 Th1/Th2 反应机制初探[J]. 中药材,2009,32(9):1407-1410.
- [39] SUN J, LI L L, WU J F, et al. Effects of Baicalin on Airway Remod-eling in Ast hmatic Mice [J]. *Planta Med*,2013,79(34):199-206.
- [40] 吴卉,唐微,孙设宗,等. 镁离子、维生素 E 对 CCl₄ 诱导的肝损伤 TNF- α 和 caspase-3 含量的影响[J]. 山西医科大学学报,2013,44(5):329-332.
- [41] XU M, DAI W, DENG X. Effects of magnesium sulfate on brain mitochondrial respiratory function in rats after experimental traumatic brain injury [J]. *Chin J Traumatol*,2002,5(6):361-364.
- [42] 王建伟,胡卫星,顾培元,等. 硫酸镁对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的神经保护作用[J]. 江西医药杂志,2001,27(3):218-219.
- [43] 杨卫东,董银凤,朱旭友,等. 硫酸镁对小鼠全脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中国老年学杂志,2011,31(10):1783-1785.
- [44] Yamasaki M. Magnesium and pregnancy [J]. *Clin Calcium*,2012,22(8):1205-1210.
- [45] 谭洁银. 硫酸镁联合间苯三酚治疗先兆流产的疗效观察[J]. 中国医药指导,2013,11(7):554-555.
- [46] 陈丽莉,徐金凤. 硫酸镁联合盐酸利托君治疗早产胎膜早破的临床研究[J]. 药物与临床,2010,16(22):143-145.
- [47] 石少平. 硫酸镁与硫酸镁联合硝苯地平治疗妊高症疗效[J]. 当代医学,2013,19(3):68-69.
- [48] Rowe B, Camargo C. The role of magnesium sulfate in the acute and chronic management of asthma [J]. *Cur Opin Pulm Med*,2008,14(1):70-76.
- [49] 朱敏. 硫酸镁在哮喘的临床应用[J]. 当代医学,2011,17(13):27-28.
- [50] 刘冬梅. 镁剂在呼吸系统疾病的临床应用进展[J]. 中国实用医药,2010,5(18):112-113.
- [51] 柴玉爽,雷帆,邢东明,等. 黄芩苷对模式识别受体 TLR2/4-NOD2 的作用及其成药性意义[J]. 中国中药杂志,2013,38(16):2639-2644.

[责任编辑 邹晓翠]