

鸢尾苷元异黄酮化合物的研究进展

杨青¹, 余勤^{2*}, 姚勤², 石玲子²

(1. 中国新药杂志有限公司, 北京 100120; 2. 四川大学华西医院 GCP 中心
临床药理研究室, 四川 成都 610041)

摘要: 中药鸢尾科植物射干及鸢尾具有清热解毒、利咽消痰、散血消肿的功效, 研究发现其根茎含有多种化学成分, 是其药理作用的基础。鸢尾科植物各成分与药理作用的关系是近来研究和开发中药新药的热点。本文对鸢尾科植物根茎中的一种化学成分鸢尾苷元异黄酮的来源、理化性质进行了介绍, 总结了其药理作用, 并对鸢尾苷元异黄酮的分析方法和药代动力学特征等进行了综述。

关键词: 鸢尾苷元; 药理作用; 分析方法

中图分类号: R931.71 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-0440(2009)01-0044-05

Tectorigenin isoflavone compound: a research progress

YANG Qing¹, YU Qin², YAO Qin², SHI Ling-zi²

(1. Chinese Journal of New Drugs Co. Ltd, Beijing 100120, China; 2. Laboratory of Clinical Pharmacology,
GCP Center of West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

Abstract: Rhizome *belamcandae* and *Rizoma Iridis Tectorum* (*Roof Iris*) in *Iridaceae* exert effects of heat-clearing and detoxifying, relieving sore-throat and reducing phlegm, and detumescence in the practice of the traditional Chinese materia medica (TCMM). Many kinds of chemical compounds that are the active ingredients for the pharmacological effects are found in the rhizomes of the plants. The relationship between compound and pharmacological actions is the focuses in research and development of the TCMM. In this review, we introduced the source, physical and chemical property of tectorigenin isoflavone, one of the compounds in the rhizomes of the plants in *Iridaceae*, described its pharmacological actions, *i. e.* anti-inflammatory, antitumor, free radical scavenging, antimicrobial, selective estrogen receptor modulator and aldose reductase-regulating actions. We also summarized the methods of analysis of tectorigenin (such as spectrometry and chromatography), its metabolism and biopharmaceutical analysis.

Key words: tectorigenin; pharmacological action; analysis method

鸢尾科射干属植物射干以根茎入药, 药用历史悠久, 性味苦寒, 入肝、肺经。具有清热解毒、利咽消痰、散血消肿的功效, 用于热毒痰火郁结、咽喉肿痛、痰涎、壅盛等^[1]。主治咽喉疾患的方剂, 大多数以射干为君药组方。鸢尾属植物也有类似的药用价值, 代表植物为鸢尾, 性味辛、苦、寒, 可用于治疗风湿疼痛和跌打损伤^[2]。

近年来, 大量文献对射干和鸢尾的化学成分及其药理作用进行报道。李晓兰^[3]、孟军华等^[4]和陈云珠等^[5]综述了射干含有的多种化学成分及射干根茎的药理作用, 而未对某个化学成分对应的药理作用进行详细阐述。中药的药理作用是建立在其化学成分的物质基础上, 为了更好地了解该药的药理作用基础, 本文对鸢尾科根茎含有的特征性异黄酮成分鸢尾苷元的含量测定方法、代谢和体内分析、药理作用、临床应用等进行介绍。

收稿日期: 2008-10-28

作者简介: 杨青, 女, 工程师, 主要从事药理学学术期刊的编辑工作, Tel: 010-82282300, E-mail: yangq0007@sina.com

* 通讯作者: 余勤, 女, 副教授, 主要从事体内药物分析和药代动力学研究, E-mail: sunny9996@tom.com

1 鸢尾苷元异黄酮化合物的来源、结构和理化性质
鸢尾苷元异黄酮(图1)是鸢尾科植物的一种特

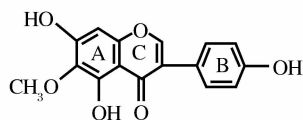


图 1 鸢尾苷元异黄酮的结构式

征性成分,又称鸢尾黄素(tectorigenin),主要存在于鸢尾科的鸢尾属和射干属的植物根茎中。鸢尾苷元异黄酮是以 3-苯基苯并吡喃酮为母体的多羟基酚类,由于此类化合物结构与雌二醇相似,故称为植物雌激素。秦民坚等^[6]用薄层扫描对以根茎入药的 16 种鸢尾科植物的异黄酮含量进行测定,其中仅射干、鸢尾、野鸢尾、蝴蝶花等植物含有鸢尾苷元。黎路等^[7]从华夏鸢尾的根茎中分离得到 3 种异黄酮化合物:鸢尾苷元、德鸢尾苷元、鸢尾苷。邱鹰昆等^[8]从射干的根茎中得到了异野鸢尾苷、鸢尾黄素、野鸢尾黄素、野鸢尾苷等异黄酮。在某些豆科植物中也含有鸢尾苷元,如怀槐等。鸢尾苷元异黄酮易溶于丙酮、乙醇、甲醇、乙酸乙酯等极性溶剂中。由于其为游离形式的配基,水溶性差,基本不溶于水。

2 分析方法

2.1 紫外分光光度法

异黄酮类由于 B 环连于 C-3 位,由 B 环桂皮酰系统引起的带 I 吸收变得很弱,而 A 环苯甲酰系统引起的带 II 吸收很强,一般在 245 ~ 270 nm,紫外分光光度法测定时一般无需加显色剂,鸢尾苷元在 265 nm 处有最大吸收^[9]。

2.2 色谱法

2.2.1 薄层扫描法 本法具有取样量少、操作简便,分离效果好等优点,但其薄层显色剂用量难以准确控制,人为误差较大。秦民坚等^[6]用薄层扫描法对鸢尾科 16 种药用根茎类植物进行了异黄酮成分的含量测定。包括鸢尾苷、鸢尾苷元、野鸢尾苷、野鸢尾苷元。

2.2.2 高效液相色谱法 是目前测定异黄酮工作中应用最广泛的一种方法,此法具有测定样品范围广、样品制备步骤少、成本低、分离效率高、灵敏度好、测定结果准确等特点,且有多种检测器可供选择。到 20 世纪 80 ~ 90 年代就有人开始试图用各种高效液相色谱(HPLC)法分析植物雌激素,他们用不同流动相和各种色谱柱对样品进行分析,用得最多是线性梯度法分离和定量分析豆类中异黄酮。马

林等^[10]用反相 HPLC 对射干不同产地中的异黄酮类成分进行了含量测定,36% ~ 60% 甲醇为流动相,对 66 个产地的射干和 3 种鸢尾中 5 种异黄酮类化合物,即鸢尾苷、野鸢尾苷、鸢尾苷元、野鸢尾黄素和次野鸢尾黄素进行了分离和含量测定。

2.2.3 其他方法 气相色谱法具有进样量少、高敏感性、高选择性、高特异性等突出优点,但测定样品制备步骤较多,耗时长,从而限制了该法的推广应用。液相色谱、气相色谱与质谱联用技术具有灵敏度高的特点。Li 等^[11]采用 HPLC 联用二极管阵列检测器和质谱测定射干中化学成分,从而对射干进行质量控制。在对人尿、血浆、粪便等生物流体的异黄酮及其代谢物样品分析中,气质联用和液质联用是主要定量分析方法^[12]。毛细管电泳法具有速度快、选择性高、分离效率高、经济及样品前处理简单等优点,已逐渐成为测定植物雌激素的常规方法之一。

3 体内研究

3.1 代谢和吸收

王妍琪等^[13]报道异黄酮类化合物在单胃和反刍动物体内的代谢不同。在单胃动物体内,异黄酮类化合物主要在肠道微生物的作用下降解,如鸡豆黄素和芒柄花黄素被肠道微生物脱去甲氧基后生成大豆黄酮和染料木素。被吸收的异黄酮及其分解产物在动物的解毒机制作用下在胃肠黏膜、肝脏和肾脏中被结合成葡萄糖醛酸酯的形式,少量被结合成硫酸酯的形式。葡萄糖醛酸酯经胆汁流入十二指肠,在小肠中被再吸收,形成肠肝循环。关于异黄酮类物质的代谢途径和产物,唐传核等^[14]已总结得较为完善。对鸢尾苷元异黄酮的代谢研究尚未见相关报道。

3.2 药代动力学研究

鸢尾苷元异黄酮在人体的药代动力学研究目前甚少,王妍琪等^[13]研究了鸢尾苷元磷酸钠肌肉注射液在健康志愿受试者体内的药代动力学行为。选用 28 例健康志愿者,分为 A 和 B 两组,每组 14 例。A 组受试者采用双周期自身交叉试验设计,单次肌肉注射 50 和 200 mg 两种剂量的鸢尾苷元磷酸钠注射液,B 组受试者单次肌肉注射 100 mg 鸢尾苷元磷酸钠注射液。姚勤等^[15]采用 HPLC 法测定人血浆中鸢尾苷元磷酸钠浓度,计算药代动力学参数。结果单次肌肉注射鸢尾苷元磷酸钠 50, 100 和 200 mg 后, c_{\max} 分别为 (1.19 ± 0.47) , (2.53 ± 0.82) 和 $(5.16 \pm 2.03) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$; AUC 值 0 ~ 240 min 分别

为 (77.74 ± 8.00) , (184.00 ± 34.67) 和 $(363.06 \pm 68.97) \text{ mg} \cdot \text{min} \cdot \text{L}^{-1}$; $t_{1/2\beta}$ 分别为 (41 ± 20) , (36 ± 14) 和 $(40 \pm 19) \text{ min}$ 。研究表明鸢尾苷元磺酸钠注射液的体内过程符合二室开放模型,在50~200 mg 剂量范围内鸢尾苷元磺酸钠在健康志愿者体内呈线性动力学特征,对鸢尾苷元是否存在肠肝循环提出要进一步研究证实。

4 药理作用

4.1 抗炎

李晓兰^[3]在中药射干研究概述中指出,射干能显著抑制组胺所致的小鼠皮肤毛细血管通透性的增高,能明显抑制大鼠透明质酸酶性足浮肿发展,这是由于鸢尾黄素具有抗透明质酸酶的作用^[16]。此外鸢尾苷元异黄酮还能明显抑制巴豆油所致的炎性渗出和增生,对醋酸所致的腹腔毛细血管通透性的增高和大鼠棉球肉芽组织增生均有抑制作用。Kim等^[17]从韩国射干根茎提取分离出来的鸢尾苷元异黄酮和鸢尾苷分别治疗炎症,发现分离物可以抑制12-*O*-十四酰佛波-13-乙酸酯或毒胡萝卜素对环氧合酶-2的诱导作用,抑制前列腺素E₂(PGE₂)的产生,并且鸢尾苷元异黄酮抑制PGE₂的产生能力强于鸢尾苷。Kim等^[18]研究表明鸢尾苷元能抑制炎症介质诱生型一氧化氮合酶(iNOS)产生NO,最终达到抗炎作用。

4.2 抗肿瘤

黄文哲等^[19]在对怀槐进行活性成分研究中,分离得到了3个异黄酮类化合物,其中染料木素和鸢尾苷元对胃腺癌细胞和白血病细胞的增殖有一定程度的抑制作用,并呈剂量依赖性。在高质量浓度下,鸢尾苷元对人淋巴白血病细胞增殖活性的抑制作用大于对胃腺癌细胞增殖活性的抑制作用。该实验结果也证实异黄酮类化合物对非雌激素依赖性肿瘤细胞的增殖确有抑制活性。

Thelen等^[20]用射干的提取物治疗裸鼠前列腺癌,证实其中的鸢尾苷元及其他提取物可调节癌基因的异常表达,推测是通过上调前列腺癌细胞中基质金属蛋白酶抑制因子3基因表达,下调上皮特异性内皮素转录因子、前列腺特异抗原、人端粒酶逆转录酶基因、胰岛素样生长因子1受体基因表达,从而具有抗增殖、促细胞凋亡、减少肿瘤侵袭的作用。Fang等^[21]用磺酰罗丹明染色法证实了从鸢尾中提取的鸢尾苷元具有细胞毒性,能抑制细胞分裂,在浓度 $400 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,可以在G₂/M期时使细胞停止

分裂,因此可以将其应用于肿瘤的化疗过程中。

4.3 消除自由基

秦民坚等^[22]研究射干中分离的4种异黄酮类成分清除超氧阴离子自由基、羟基自由基和过氧自由基的能力。采用生物化学发光法测得射干根茎中分离得到的异黄酮成分野鸢尾苷元、鸢尾苷元、鸢尾苷、5,6,7,4'-四羟基-8-甲氧基异黄酮均具有清除自由基的作用,其中鸢尾苷元对自由基清除作用的能力最强。认为鸢尾苷元是很有开发前景的抗氧化剂。Kang等^[23]的研究亦表明鸢尾苷元通过消除自由基而具有保护细胞的作用。鸢尾苷元可通过作用于细胞外信号调节激酶途径而保护暴露在过氧自由基下的肺成纤维细胞不受损伤。

4.4 抗病原微生物

于军等^[24]用射干提取液对铜绿假单胞菌PA11株R质粒进行体内外消除试验。结果表明,射干对多重耐药菌株铜绿假单胞菌PA11株有较强的抑制作用,最小抑菌浓度(MIC)为 $31.25 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$,对菌株携带的R质粒也有消除作用。此外对射干等8种中药的体外抗真菌实验研究表明,射干对新型隐球菌、镰刀菌、白色念珠菌、曲霉菌等临床分离的9种致病真菌有较好的抗菌作用^[25]。Oh等^[26]用单细胞生物测定法对射干的抗菌作用进行了研究。通过硅胶凝胶色谱柱和反相HPLC分离出活性组分鸢尾苷元。采用17种真菌和6种细菌进行实验,发现鸢尾苷元对发癣菌属的皮肤癣菌有显著的抑菌作用, MIC为 $3.12 \sim 6.25 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

4.5 选择性调节雌激素受体

Zhang等^[27]对32种中药植物进行雌激素活性体外研究发现,只有11种表现出了治疗绝经症状活性,射干的相对活性为 1.26×10^4 。Seidlová-Wuttke等^[28]研究射干中的鸢尾苷元异黄酮是否作用于雌激素受体ER α 和ER β 。采用重组人ER α 和ER β 结合鸢尾苷元进行研究,证实鸢尾苷元异黄酮与受体亚型结合,反向激活雌激素受体中转染细胞的表达受体基因。研究者给被切除卵巢的小鼠静脉注射鸢尾苷元,发现其能抑制小鼠促黄体激素的分泌——抑制促黄体激素分泌可以防止绝经后妇女出现潮红现象。同时研究表明,鸢尾苷元对绝经后妇女有抗骨质疏松的作用。由于其对子宫和乳腺都没有影响,因此可用作选择性雌激素调节剂。

4.6 抑制醛糖还原酶

醛糖还原酶是多元醇代谢途径的关键酶,在糖尿

病并发症中起重要作用,因此,抑制醛糖还原酶有可能预防糖尿病并发症。Moon等^[29]研究表明鸢尾苷元具有此活性,但活性没有4'-O-β-D-鸢尾葡萄糖苷强。

5 临床应用

由于异黄酮苷元分子结构的限制,水溶性和脂溶性都很差,导致在临床应用中存在一些弊端,如生物利用度不高,服用剂量大,制成的片剂或胶囊在体内吸收缓慢。为改善其溶解性,利用磺化反应^[30,31]对苷元进行结构修饰和改性,合成出新的强水溶性苷元异黄酮磺酸钠。延玺等^[32]以治疗心血管疾病的大豆苷元为先导,改造化学结构,通过磺化得到水溶性的异黄酮衍生物,其清除自由基活性优于大豆苷元。目前研究证明大豆苷元磺酸钠的抗缺氧和缺血作用优于大豆苷元^[33]。一类新药泰克吉宁注射液^[34]中的成分鸢尾苷元磺酸钠(5,7,4'-三羟基-6-甲氧基异黄酮-3'-磺酸钠)即为异黄酮类天然化合物改构而成的药物,主要用于抗病毒。

通过对近年来鸢尾苷元异黄酮相关研究文献的总结发现,虽然对其成分分析和药理作用的报道较多,但其体内代谢和药代动力学研究及临床应用研究仍然较少,这些对于阐明中药治疗的物质基础、中药的标准化和质量控制以及新药开发均有重大意义,同时也是影响临床用药及其疗效的关键。这方面研究工作有待继续深入。

参 考 文 献

- [1] 齐建红,李宏卫.射干的化学成分、药理作用及临床应用[J].国外医药植物药分册,2006,21(3):111-114.
- [2] 王文静,王鹏,乔卿梅.鸢尾属植物的分类及应用价值[J].安徽农业科学,2008,36(3):1001-1002,1027.
- [3] 李晓兰.中药射干的研究概况[J].海峡药学,2003,15(5):72-74.
- [4] 孟军华,刘合刚.射干的研究进展[J].湖北中医学院学报,2004,6(3):49-50.
- [5] 陈云珠,钟鸣.射干药理作用的现代研究进展[J].中国中医药现代远程教育,2006,4(10):27-29.
- [6] 秦民坚,王强,巫弘罡,等.鸢尾科药用根茎类16种植物的异黄酮含量测定[J].植物资源与环境,1996,5(4):55-56.
- [7] 黎路,秦民坚.华夏鸢尾的化学成分研究[J].中国药科大学学报,2005,36(2):111-113.
- [8] 邱鹰昆,高玉白,徐碧霞,等.射干的化学成分研究[J].中国药学杂志,2006,41(15):1113-1115.
- [9] 范远景,伍玉茜,李鑫,等.异黄酮代谢动力学研究[J].食品科学,2006,27(11):502-505.
- [10] 马林,宋万志,吴丰.射干有效成分的反相高效液相色谱测定[J].药学报,1996,31(12):945-949.
- [11] Li J, Li WZ, Huang W, et al. Quality evaluation of *Rhizoma Belamcandae* [(*Belamcanda chinensis* (L.) DC.)] by using high-performance liquid chromatography coupled with diode array detector and mass spectrometry[J]. *J Chromatogr A* (in press), 2008, doi:10.1016/j.chroma.2008.05.082.
- [12] 唐波,冯怡,曾星,等.HPLC/MS/MS测定人血浆中的染料木素[J].中国新药与临床药理,2006,17(5):348-350.
- [13] 王妍琪,单安山.异黄酮类化合物的营养作用及其应用[J].中国饲料,2003,18:18-20.
- [14] 唐传核,杨晓泉,彭志英.植物雌激素研究概况(III)-吸收以及代谢[J].中国食品添加剂,2002,5:45-50,91.
- [15] 姚勤,梁茂植,余勤,等.鸢尾苷元磺酸钠肌肉注射液健康人体药理学研究[J].中国新药杂志,2008,17(3):244-247.
- [16] 王姣,刘学杰,仲英.射干的现代研究概况[J].齐鲁药事,2007,26(3):168-171.
- [17] Kim YP, Yamada M, Lim SS, et al. Inhibition by tectorigenin and tectoridin of prostaglandin E₂ production and cyclooxygenase-2 induction in rat peritoneal macrophages[J]. *Biochim Biophys Acta*, 1999, 1438(3):399-407.
- [18] Kim HK, Cheon BS, Kim YH, et al. Effects of naturally occurring flavonoids on nitric oxide production in the macrophage cell line RAW 264.7 and their structure-activity relationships[J]. *Biochem Pharmacol*, 1999, 58(5):759-765.
- [19] 黄文哲,赵小辰,王峥涛,等.异黄酮类化合物抗肿瘤细胞增殖作用[J].现代中药研究与实践,2003,17(1):50-51.
- [20] Thelen P, Scharf JG, Burfeind P, et al. Tectorigenin and other phytochemicals extracted from leopard lily *Belamcanda chinensis* affect new and established targets for therapies in prostate cancer[J]. *Carcinogenesis*, 2005, 26(8):1360-1367.
- [21] Fang R, Houghton PJ, Hylands PJ. Cytotoxic effects of compounds from *Iris tectorum* on human cancer cell lines[J]. *J Ethnopharmacol*, 2008, 118(2):257-263.
- [22] 秦民坚,吉文亮,刘峻,等.射干中异黄酮成分清除自由基的作用[J].中草药,2003,34(7):640-641.
- [23] Kang KA, Lee KH, Chae S, et al. Cytoprotective effect of tectorigenin, a metabolite formed by transformation of tectoridin by intestinal microflora, on oxidative stress induced by hydrogen peroxide[J]. *Eur J Pharmacol*, 2005, 519(1/2):16-23.
- [24] 于军,于红,肖洋,等.射干提取液对铜绿假单胞菌PA11株R质粒体内外消除作用[J].吉林大学学报(医学版),2003,29(2):170-171.
- [25] 于军,苏学今,王丽.射干、金银花等八种中药抗真菌实验研究[J].军医进修学院学报,2007,28(4):299-300.
- [26] Oh KB, Kang H, Matsuoka H. Detection of antifungal activity in *Belamcanda chinensis* by a single-cell bioassay method and isolation of its active compound, tectorigenin[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2001, 65(4):939-942.

ARIES-1 和 ARIES-2 临床试验中, 分别有 202 名和 192 名 PAH 患者参加双盲、安慰剂组临床试验, 考察了安贝生坦的疗效和安全性。ARIES-1 临床研究中, 患者被随机分入 5 和 10 mg 剂量组, 每日 1 次口服给药, 治疗 12 周。12 周治疗后, 5 和 10 mg 剂量组 PAH 的 6 min 步行距离分别增加了 31 m ($P = 0.008$) 和 51 m ($P < 0.001$), ARIES-2 临床试验中, 患者被随机分入 2.5 和 5 mg 剂量组, 每日 1 次口服给药, 治疗 12 周。12 周治疗后, 2.5 和 5 mg 剂量组 PAH 的 6 min 步行距离分别增加了 32 m ($P = 0.022$) 和 59 m ($P < 0.001$), 280 名 PAH 患者经安贝生坦治疗 48 周后, 患者均未出现 AST 的异常增高^[11]。

6 剂型、规格、用法用量

该药常用剂型为片剂, 具有 5 和 10 mg 两种规格。成人用药, 开始时每日 5 mg, 耐受时可将剂量提至 10 mg。空腹或饱腹情况下均可服用。开始服用安贝生坦时需进行肝功能测试。

7 结语

安贝生坦与波生坦、西他生坦相比, 具有治疗效果、安全性高、无重大药物相互作用发生、给药方式简便等优点, 因此, 安贝生坦的成功上市必将推动抗 PAH 药物市场的发展, 同时给患者带来了福音。

参 考 文 献

- [1] Jacobs A, Preston IR, Gombert-Maitland M. Endothelin receptor antagonism in pulmonary arterial hypertension – a role for selective ETA inhibition[J]. *Curr Med Res Opin*, 2006, 22(12): 2567 – 2574.
- [2] Vatter H, Zimmermann M, Jung C, et al. Effect of the novel endothelin(A) receptor antagonist LU 208075 on contraction and relaxation of isolated rat basilar artery [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2002, 103 Suppl(48):408S – 413S.
- [3] Fagan KA, McMurtry IF, Rodman DM. Role of endothelin-1 in lung disease[J]. *Respir Res*, 2001, 2(2):90 – 101.
- [4] Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension [J]. *N Engl J Med*, 1993, 328(24):1732 – 1739.
- [5] Greene S, Nunley K, Weber S, et al. ETA vs ETB receptor selectivity of endothelin-1 receptor antagonists in human myocardial membranes[J]. *Am Coll Cardiol*, 2006, 47: 307A.
- [6] Rubin LJ, Dufton C, Gerber MJ. Ambrisentan for pulmonary arterial hypertension [J]. *Future Cardiol*, 2005, 1(4):425 – 432.
- [7] Kabunga P, Coghlan G. Endothelin receptor antagonism: role in the treatment of pulmonary arterial hypertension related to scleroderma[J]. *Drugs*, 2008, 68(12):1635 – 1645.
- [8] Oudiz RJ, Torres F, Frost AF, et al. ARIES-1: A placebo-controlled efficacy and safety study of ambrisentan in patients with pulmonary arterial hypertension [J]. *Chest*, 2006, 130(4): 121S.
- [9] Galie N, Badesch D, Oudiz R, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46(3):529 – 535.
- [10] Galie N, Keogh AM, Frost A, et al. Ambrisentan long-term safety and efficacy in pulmonary arterial hypertension-one year follow up[J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2005, 2:A299.
- [11] Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy study (ARIES) 1 and 2[J]. *Circulation*, 2008, 117(23):3010 – 3019.
- (上接第 47 页)
- [27] Zhang CZ, Wang SX, Zhang Y, et al. *In vitro* estrogenic activities of Chinese medicinal plants traditionally used for the management of menopausal symptoms[J]. *J Ethnopharmacol*, 2005, 98(3):295 – 300.
- [28] Seidlová-Wuttke D, Hesse O, Jarry H, et al. *Belamcanda chinensis* and the thereof purified tectorigenin have selective estrogen receptor modulator activities [J]. *Phytomedicine*, 2004, 11(5):392 – 403.
- [29] Moon HI, Jung JC, Lee HK. Aldose reductase inhibitory effect by tectorigenin derivatives from *Viola hondoensis* [J]. *Bioorg Med Chem*, 2006, 14(22):7592 – 7594.
- [30] 刘谦光, 张尊听, 薛东. 大豆苷元碘化物的合成、晶体结构及活性研究 [J]. *高等学校化学学报*, 2003, 24(5):820 – 825.
- [31] 黄碧云, 邹巧根, 相秉仁. 碘化在天然产物结构修饰中的应用 [J]. *药学进展*, 2007, 31(6):264 – 268.
- [32] 延玺, 李玉梅, 于静, 等. 两种新型水溶性异黄酮衍生物的合成与抗氧化活性 [J]. *化学学报*, 2007, 65(17): 1845 – 1850.
- [33] 黄玉珊, 曾靖, 黄玉萍, 等. 3'-大豆苷元碘酸钠抗实验性小鼠良性前列腺增生的作用观察 [J]. *中华男科学杂志*, 2007, 13(5):387 – 390.
- [34] 姚勤, 梁茂植, 余勤, 等. 鸢尾苷元碘酸钠肌内注射液健康人体药动学研究 [J]. *中国新药杂志*, 2008, 17(3): 244 – 246, 258.