

独角莲炮制及其药理活性研究进展

高世勇^{1,3}, 谢明宏^{1,3}, 谭慧心^{2*}, 安娜^{1,3}, 李丹^{1,3}, 李琳^{1,3}

1. 哈尔滨商业大学 生命科学与环境科学研究中心药物研究所, 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: 独角莲 *Typhonium giganteum* 的块茎作为白附子 *Typhonii Rhizoma* 入药, 有祛风痰、解毒、散结、止痛等功效, 因其有毒, 故需经炮制后使用。对独角莲的毒性、炮制工艺、炮制前后成分及功效的变化、药理作用等进行综述, 为独角莲的深入研究提供参考。

关键词: 独角莲; 毒性; 炮制工艺; 成分变化; 抗肿瘤; 抗炎; 免疫调节

中图分类号: R283.1, R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2019)08-1992-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.08.033

Advances on preparation and pharmacological activities of *Typhonium giganteum*

GAO Shi-yong^{1,3}, XIE Ming-hong^{1,3}, TAN Hui-xin², AN Na^{1,3}, LI Dan^{1,3}, LI Lin^{1,3}

1. Institute of Materia Medica, Life science and Environmental Science Research Center, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China

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

3. Key Laboratory of Cancer Prevention and Anti-tumor Drug Research, Harbin 150076, China

Abstract: After processing, the tuber of *Typhonium giganteum* was used as *Typhonii Rhizoma* in Chinese materia medica. It has effects such as dispelling wind phlegm, detoxifying, removing stasis, and relieving pain. However, due to its toxicity, it needs to be processed before using. In this paper, the toxicity, processing technology, changes of components and efficacy before and after processing, and pharmacological effects are analyzed and summarized, which will provide reference for further study of *T. giganteum*.

Key words: *Typhonium giganteum* Engl.; toxicity; processing technology; change of components; antitumor activity; anti-inflammatory activity; immunomodulation effect

独角莲 *Typhonium giganteum* Engl. 又称疔毒豆, 其干燥块茎作为白附子 *Typhonii Rhizoma* 入药, 又被称为禹白附, 具有祛风痰、定惊搐、解毒散结、止痛的功效。来源于毛茛科植物黄花乌头 *Aconitum coreanum* Leveil 的块根名为关白附, 二者名称相似, 容易混淆, 其功效不同, 须加以辨别。独角莲有毒, 需慎用^[1]。本文对独角莲毒性、炮制方法、炮制前后成分的变化及其药理活性的研究现状进行综述, 为其进一步的研究提供参考和借鉴。

1 毒性

独角莲感官上主要表现为麻辣感, 临床中毒症状表现为头晕、心跳加速、视线模糊不清、四肢发麻等。其对口腔、咽部、皮肤及胃肠道黏膜均有一定的刺激作用。过量服用生白附子会出现严重的中毒现象^[2], 甚至致死。朱涛等^[3]采用家兔眼结膜与小鼠模型筛选禹白附中刺激性毒性成分, 发现其中的一种针晶构型的化合物草酸钙针晶为其主要的刺激性毒性成分。刘先琼等^[4]研究认为, 禹白附的毒

收稿日期: 2018-12-10

基金项目: 哈尔滨市科技创新人才研究专项资金项目 (2017RAXXJ085); 哈尔滨商业大学学科建设项目: 哈尔滨商业大学研究生创新科研资金项目 (YJSCX2017-456HSD); 黑龙江省卫生计生委科研课题 (2017-132); 黑龙江省教育厅科学技术研究项目 (12541571); 黑龙江省高等学校创新团队建设计划项目 (2014TD009); 哈尔滨商业大学科研团队计划项目 (2016TD002); 黑龙江省级领军人才梯队后备带头人资助项目

作者简介: 高世勇, 男, 研究员, 研究方向为抗肿瘤中药研究。E-mail: sygao2002@163.com

*通信作者 谭慧心, 女, 副主任药师, 研究方向为抗肿瘤中药研究。E-mail: thxydsy@163.com

性作用与其中的凝集素有关,并进一步比较了凝集素和毒针晶单独使用和共同使用对机体的刺激性作用,发现禹白附毒针晶中加入凝集素后刺激性显著增强,认为毒针晶刺入黏膜,导致黏膜破损而使凝集素进入,进而诱发炎症反应,即致毒机制为毒针晶的机械刺入与凝集素蛋白的双重作用。并且发现,经过加热可破坏凝集素蛋白,消除其刺激性,从而达到减毒的作用。葛允秀^[5]的研究也得出了同样的结论,验证了毒针晶的结构与其中的蛋白成分为产生刺激毒性的主要因素。也有报道称,除毒针晶和凝集素外,桂酸也是禹白附的毒性成分之一^[6],但是关于这方面的报道尚少,相关研究尚未完善。

2 炮制工艺及炮制前后独角莲化学成分的变化

由于独角莲有毒性,在临床上使用时生品多供外用,内服一般选用炮制品,经过炮制减毒后方可使用。炮制的目的均以降低毒性和副作用为主,一般不增加新的功效。白附子的炮制方法记录于宋代的《太平圣惠方》,主要有姜制、矾制、姜矾煮制、矾姜豆腐制、矾姜黑豆甘草制、矾皂角黑豆制及矾皂角甘草制等^[7-8]。其中姜矾煮制法是目前公认的独角莲炮制方法,收载于《中国药典》2015年版。

2.1 炮制工艺^[9]

2.1.1 姜矾制附子 取净白附子,分大小个,浸泡,每日换水2~3次,数日后起黏膜,换水后加白矾(每100千克白附子用白矾2 kg),泡1 d后换水,至口尝微有麻辣感为度,取出。将生姜片、白矾粉置锅内加适量水,煮沸后,倒入白附子共煮至无白心,捞出,除去生姜片,晒至六七成干切片,干燥(每100千克白附子用生姜、白矾各12.5 kg)。

这种炮制方法是《中国药典》2015年版中收录的方法,因此是目前公认的白附子标准炮制方法。有报道认为《中国药典》1985年版中的炮制方法造成大量有效成分的流失,而《中国药典》2015年版中收录的姜矾制法减少了白附子浸泡时间和辅料的使用,比较2种炮制方法,其水溶性成分无明显差异,而脂溶性成分中的 β -谷甾醇含量大大提高,接近生品,在降低毒性成分的同时最大限度地保证了有效成分的含量,从炮制工艺角度是有所提升的。

2.1.2 姜制白附子 取净白附子,分大小个,浸泡,每日换水2~3次,6~7 d后待完全浸透后取出。将生姜片置锅内加适量水,煮沸后,倒入白附子共煮至透心,捞出,除去生姜片,晒至六七成干切片,

干燥(每100千克白附子用生姜12.5 kg)。

姜制的炮制方法是白附子炮制工艺中为数不多的没有使用白矾进行炮制的方法,白矾的使用造成铝离子的进入,使白附子炮制品在减毒的同时对人体造成了其他潜在的不良影响。但是研究表明,没有白矾参与的单纯的姜制白附子药效与姜矾制品、矾制品相比较差,甚至不及生白附子^[6]。

2.1.3 矾姜黑豆甘草制白附子 取净白附子,分大小个,浸泡,每日换水2~3次,数日后起黏膜,换水后加白矾(每100千克白附子用白矾2 kg),泡1 d后换水,至口尝微有麻辣感为度,取出。将生姜片、白矾粉、黑豆、甘草置锅内加适量水,煮沸后,倒入白附子共煮至无白心,捞出,除去生姜、黑豆、甘草,晒至六七成干切片,干燥(每100千克白附子用生姜、白矾各12.5 kg,黑豆、甘草各10 kg)。

2.1.4 矾姜豆腐制白附子 取净白附子,分大小个,浸泡,每日换水2~3次,数日后起黏膜,换水后加白矾(每100千克白附子用白矾2 kg),泡1 d后换水,至口尝微有麻辣感为度,取出。将白矾、生姜片、豆腐切成块状置锅内加适量水,煮沸后,倒入白附子共煮至无白心,捞出,去除生姜片、豆腐,晒至六七成干切片,干燥(每100千克白附子用生姜、白矾各12.5 kg,豆腐12.5 kg)。

2.1.5 矾皂角黑豆制白附子 取净白附子,分大小个,浸泡,每日换水2~3次,数日后起黏膜,换水后加白矾(每100千克白附子用白矾2 kg),泡1 d后换水,至口尝微有麻辣感为度,取出。将白矾、皂角、黑豆置锅内加适量水,煮沸后,倒入白附子共煮至无白心,捞出,除去皂角、黑豆,晒至六七成干切片,干燥(每100千克白附子用白矾12.5 kg,皂角、黑豆各10 kg)。

2.1.6 矾皂角甘草制白附子 取净白附子,分大小个,浸泡,每日换水2~3次,数日后起黏膜,换水后加白矾(每100千克白附子用白矾2 kg),泡1 d后换水,至口尝微有麻辣感为度,取出。将白矾、皂角、甘草置锅内加适量水,煮沸后,倒入白附子共煮至无白心,捞出,去除皂角、甘草,晒至六七成干切片,干燥(每100千克白附子用白矾12.5 kg,皂角、甘草各10 kg)。

矾姜黑豆甘草制、矾姜豆腐制、矾皂角黑豆制、矾皂角甘草制等几种炮制方法均为在矾制的基础上添加了其他的中药及食品进行炮制,关于其详细的功效、成分差异尚未见相关报道。

2.2 炮制前后成分及功效的变化

独角莲炮制后麻辣感有所降低,化学成分亦有所变化^[10]。不同的炮制方法对其成分影响也不同,炮制后氨基酸总量比生品有所降低^[11], β -谷甾醇含量较生品下降^[12],而水溶性成分炮制前后无明显差别^[13],由于目前多用矾制品,因此炮制品中有铝离子出现。王毅等^[14]测定了不同炮制品中铝的含量,发现生品中铝含量很低,而矾制品中铝含量则高出数百倍,表明采用矾制的确会引入大量铝离子。李先端等^[15]对炮制工艺进行改良,采用精密研磨式超微粉碎机对白附子进行处理,制成白附子超微粉碎制品,并采用毒性实验对比超微粉碎制品与矾制法制品的药效和毒性作用,发现经超微粉碎法炮制的白附子药效与经过矾制法炮制的无明显差异,但毒性刺激有所减少,没有铝离子的引入,是一个可能替代矾制法而又减少铝离子摄入的新方法。关于独角莲炮制品中铝离子含量的控制仍需进一步研究,应将药效、毒理相结合研究出更合理的工艺^[16]。白附子经过炮制后新增的化学成分为 5-羟甲基糠醛^[17],其含量与白矾用量有关^[18]。

余悦^[19]比较了白附子生品与炮制品的总皂苷、生物碱、6 种核苷成分、总多糖及总黄酮的含量以确定减毒机制,发现减毒机制与皂苷含量无关;炮制后的生物碱含量明显降低,但是生物碱含量变化不规律,猜测与原药材生物碱比例有关;核苷类成分在炮制品中的含量低于生品,但其是否可以减毒尚需研究;由于炮制方法可引入一定杂质,对结果有影响,因此总多糖、总黄酮需要进一步研究。

王孝涛等^[20]比较了 10 余种白附子炮制品的毒性,结果表明除了矾制品外,其他炮制法所制得的炮制品虽然麻辣感有所降低,但是在动物毒性实验中所表现的毒性仍较大。余润民等^[21]研究认为采用“樟帮法”对独角莲进行炮制,煮 2 次可得到既无白心也无口舌麻辣感,相对于其他方法更容易控制炮制的“火候”,达到无毒而有效的目的,以保证用药的安全性。姜矾煮制法是目前公认的独角莲最佳炮制方法,利用主成分分析法对不同炮制品的药效进行比较分析,也同样证实姜矾制品在所有炮制品中药效最好^[6]。经过矾制,独角莲中草酸钙针晶的含量降低,从而达到减毒的效果^[22]。

针对桂皮酸也为独角莲毒性成分的报道,余家奇等^[23]采用 HPLC 法测定 9 种经过不同炮制方法得到的独角莲炮制品中桂皮酸的含量,发现经姜矾煮

制后的平均桂皮酸含量最低,即假定桂皮酸是毒性成分的前提下,姜矾煮制法制得的炮制品仍然是最好的。这些结论从另外一个角度证实了姜矾煮制法是目前独角莲炮制比较正确的方法。

3 药理活性

3.1 抗肿瘤作用

民间采用独角莲治疗癌症已取得不错的疗效^[24],其汤剂和酒剂在民间治疗肿瘤具有多年的历史。独角莲鲜品的抗肿瘤效果较好,而炮制后抗肿瘤药效减弱^[25]。独角莲水提物具有较好的抗肿瘤作用,体外主要对肝癌 SMMC-7721 细胞^[26]、乳腺癌 MCF-7 细胞^[27]、脑胶质瘤 SHG-44 细胞^[28]、宫颈癌 HeLa 细胞^[29]、胃癌 SGC-7901 细胞^[30]具有较好的抑制作用,体内实验研究发现独角莲水提物对 S₁₈₀ 荷瘤小鼠^[31]、H₂₂ 荷瘤小鼠^[32-33]、肝癌腹水型 HcaF25/CL16A3 细胞荷瘤小鼠^[34]有较好的作用,其作用机制与诱导细胞周期阻滞、上调 Bax 蛋白表达^[28]、诱导细胞凋亡^[26]、下调 bFGF 基因的表达有关^[35]。客蕊等^[36]采用血清药理学方法制备了独角莲水提物的含药血清,发现其能够抑制人慢性髓系白血病 K562 细胞增殖、分化并诱导其凋亡。也有报道认为独角莲的乙醇提取物具有较好的抗肿瘤作用,对人胃癌 MGC-803 细胞具有较好的抑制作用,其作用机制与诱导细胞凋亡有关^[37]。段玉敏等^[38]采用独角莲药材 30%乙醇渗滤、大孔树脂纯化制备得到活性部位后制成软胶囊,药理研究发现独角莲软胶囊具有抑制人肝癌生长的作用,其机制与调控 p53 基因的表达导致细胞凋亡有关。本课题组采用血清药理学的方法观察了独角莲水提物和乙醇提取物对荷瘤小鼠的抗肿瘤作用,发现独角莲乙醇提取物的治疗效果较好,而水提物治疗效果较差^[39]。

本课题组还观察了独角莲含药血清对 7 种癌细胞的增殖抑制作用,发现独角莲对人胃癌、肝癌、乳腺癌具有较好的疗效,有效成分主要集中在醋酸乙酯提取物中^[40-41]。马英丽等^[30]从白附子醋酸乙酯提取物中分离制备出了木脂素类化合物,发现这类化合物能够明显抑制 SGC-7901 细胞的增殖,表明独角莲中的木脂素类化合物可能是其发挥抗肿瘤作用的有效成分之一。王春成^[31]采用超临界流体提取方法制备独角莲 5 个不同极性部位,发现抗肿瘤有效成分主要集中在低极性部位,该部位对肝癌具有较好的疗效^[42]。进一步对低极性部位中的有效成分进行分析,认为 β -谷甾醇是其中的抗癌活性成分,

作用机制与下调 Bcl-2 表达、上调 Bax 表达、通过活性氧途径诱导细胞凋亡有关^[43]。

3.2 免疫调节作用

独角莲能提高荷瘤小鼠的免疫功能,其作用机制与提高巨噬细胞的吞噬功能、调节免疫因子有关^[44]。研究表明白附子混悬液可通过增加小鼠胸腺质量提高机体免疫功能,延长其生存时间。单保恩等^[45]研究表明白附子提取物对小鼠脾细胞和人淋巴细胞具有促增殖活性,同时对 T 细胞和单核细胞也有免疫增强作用。孙文平等^[46]研究认为这种免疫调节功能与白附子中的水溶性多糖有关。

3.3 抗炎、抑菌作用

巨噬细胞、细胞因子的释放和中性粒细胞迁移在炎症的发生和进展中起着关键的作用,植物凝集素能够刺激巨噬细胞释放炎症介质、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和其他细胞因子,诱导中性粒细胞向炎症部位迁移^[47-48],研究发现独角莲干燥块茎中的凝集素能够刺激巨噬细胞释放 TNF- α 和白细胞介素-1 β (IL-1 β),调节了中性粒细胞的迁移和聚集,起到了抗炎的作用^[49]。同时,研究发现白附子炮制品对大鼠蛋清性、酵母性关节肿和甲醛性关节肿均有不同程度的抑制作用,同时对棉球肉芽肿增生和渗出同样表现出了抑制作用^[50]。

白附子水提物对奶牛乳房炎中的嗜热链球菌 *Streptococcus thermophilus*、乳房链球菌 *Streptococcus uberis*、产气荚膜梭菌 *Clostridium perfringens* 表现出较强的杀菌和抑菌效果^[51]。对金黄色葡萄球菌 *Staphylococcus aureus*、大肠杆菌 *Escherichia coli*、绿脓杆菌 *Pseudomonas aeruginosa* 亦有明显的抑制作用^[52]。

3.4 对心脑血管系统的影响

白附子中的脑苷成分对大鼠和小鼠短暂的全脑或局部性缺血引起的脑损伤有保护作用,白附子脑苷脂可以激活大电导钙激活钾离子通道 (BK_{Ca}),有望成为治疗缺血性脑损伤的潜在药物^[53]。也有文献报道白附子脑苷脂是一种新的钙激活氯离子通道阻滞剂^[54],为治疗肺动脉高血压等病症的潜在药物。

3.5 抗破伤风作用

独角莲有极好的抗破伤风毒素作用,以其块茎为原料研制出制剂“抗破 I 号”用于治疗农畜破伤风,取得了较好的效果,其与硫酸镁注射液、抗生素配合使用效果显著。小鼠 iv 破伤风毒素后立即用

禹白附治疗,可以明显提高其存活率^[55]。

3.6 美白作用

酪氨酸酶是生物体合成黑色素的关键酶^[56],抑制酪氨酸酶的活性可以达到美白的作用。研究发现独角莲可通过抑制酪氨酸酶的活性阻止黑色素的生成,达到祛斑美白的作用,也可用于色素沉着皮肤病的治疗^[57-59]。

4 结语

目前对独角莲毒性成分的认识尚局限于草酸钙针晶、凝集素以及桂皮酸,但仍有待于进一步研究和明确。独角莲的姜矾炮制法虽然沿用至今,并已收录于药典,但是该方法引入铝离子,铝离子的含量该如何控制仍需探讨和深入研究。不同炮制方法的独角莲炮制品炮制前后化学成分、药理作用、毒性大小的变化以及它们之间的相互关系尚不清晰。独角莲抗肿瘤活性近年来报道较多,但以独角莲提取物的研究为主,其有效成分有待研究。另外,独角莲中脑苷脂类成分对脑缺血损伤表现出了良好的药理活性,但是研究尚不完全,有待于进一步深入。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [2] 倪姗姗, 戚其华, 马慧慧, 等. 急性白附子中毒 1 例报道 [J]. 中国民间疗法, 2014, 22(6): 59.
- [3] 朱涛, 吴皓, 张琳, 等. 禹白附刺激性毒性成分的初步研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2008, 24(2): 97-100.
- [4] 刘先琼, 吴皓, 郁红礼, 等. 禹白附凝集素的凝集活性及加热对刺激性作用的影响 [J]. 南京中医药大学学报, 2012, 28(6): 548-551.
- [5] 葛秀允. 天南星科有毒中药刺激性毒性成分及矾制解毒共性机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2009.
- [6] 熊成成, 蔡婉萍, 林嘉娜, 等. 白附子不同炮制品药理作用评价研究 [J]. 中药材, 2016, 39(8): 1763-1766.
- [7] 李艳凤, 马英丽. 白附子炮制的历史沿革与现代研究进展 [J]. 中医学报, 2010, 38(4): 105-106.
- [8] 王怀隐. 太平圣惠方 (卷 19) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1958.
- [9] 余家奇, 何世坚, 冉慧敏, 等. 白附子九种炮制方法 [J]. 医药前沿, 2013(4): 334-335.
- [10] 黄金钰, 戴忠, 马双成. 白附子的研究进展 [J]. 中草药, 2015, 46(18): 2816-2822.
- [11] 张振凌, 杨振翔, 冯卫生, 等. 不同炮制方法对禹白附氨基酸含量的影响 [J]. 中药材, 2008, 31(12): 1791-1793.
- [12] 王磊, 张振, 杨海玲. 不同炮制方法中制白附子 β -谷

- 甾醇含量的比较 [J]. 中国实用中药, 2008, 3(12): 78-80.
- [13] 姚三桃, 傅桂兰, 洪海燕. 白附子新老制品化学成分比较 [J]. 中国中药杂志, 1993, 18(4): 212-214.
- [14] 王毅, 张静修. 制白附子饮片中铝含量的研究 [J]. 中成药, 1992, 14(5): 19-21.
- [15] 李先端, 程立平, 仝燕, 等. 祛除白附子麻辣刺激性新技术——超微粉碎 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2008, 14(9): 26-29.
- [16] 石延榜, 张振凌. 白附子化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中国实用医药, 2008, 3(9): 130-131.
- [17] 张红伟, 张振凌, 刘博. 白附子炮制后新增成分的分 离和结构鉴定 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(5): 1197-1198.
- [18] 张振凌, 张红伟, 刘博. 白附子加压炮制品中 5-羟甲基糠醛含量变化的研究 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(20): 2644-2646.
- [19] 余悦. 白附子及其炮制品的质效评价研究 [D]. 广州: 广东药学院, 2015.
- [20] 王孝涛, 吴连英. 白附子炮制研究进展 [J]. 中国中医药信息杂志, 1995, 12(2): 16-17.
- [21] 余润民, 龚千锋. 白附子炮制工艺研究 [J]. 江西中医学院学报, 1998, 10(4): 188.
- [22] 谢华, 刘博, 胡银燕, 等. 白附子趁鲜加工炮制饮片中草酸钙针晶含量变化的研究 [J]. 光明中医, 2008, 23(12): 1902-1903.
- [23] 余家奇, 何世坚, 冉会敏, 等. 白附子不同炮制品中桂皮酸的含量测定 [J]. 辽宁中医杂志, 2013, 40(12): 2551-2552.
- [24] 龚云飞. 独角莲有效成分及药理作用研究进展 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2012, 33(18): 2517-2519.
- [25] 周立, 贾俊, 刘裕红. 白附子炮制前后对小鼠体内抗肿瘤作用的影响 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2018, 25(增刊): 3-5.
- [26] 王顺启, 倪虹, 王娟, 等. 独角莲对肝癌细胞 SMMC-7721 细胞增殖抑制作用机理的研究 [J]. 细胞生物学杂志, 2003, 25(3): 185-188.
- [27] 王林美, 叶博, 赵振军, 等. 独角莲抑制乳腺癌 MCF-7 细胞增殖和诱导凋亡的作用研究 [J]. 沈阳农业大学学报, 2009, 40(2): 174-177.
- [28] 齐玲, 王爽, 温娜, 等. 白附子提取物对胶质瘤细胞的生长抑制作用及其机制 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2014, 40(4): 768-771.
- [29] 何秀霞, 张春兰, 何乃彦, 等. 独角莲提取液体外抗宫颈癌 HeLa 细胞增殖和诱导凋亡的研究 [J]. 时珍国医国药, 2011, 22(7): 1620-1621.
- [30] 马英丽, 李艳凤, 唐丽萍, 等. 白附子木脂素化合物调节人胃癌 SGC-7901 细胞 TRAIL 及其受体的表达 [J]. 中国新药杂志, 2010, 19(3): 225-228.
- [31] 王春成. 独角莲块茎抗肿瘤有效部位的筛选及其化学成分初步研究 [D]. 哈尔滨: 东北林业大学, 2011.
- [32] 兰海滨. 白附子混悬液对 H₂₂ 荷瘤小鼠端粒酶活性及 p16 和 bcl-2 基因表达相关性研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2010.
- [33] 于晓红, 丛珊, 梅蕾. 白附子混悬液对荷瘤小鼠 p16、bcl-2 的表达及端粒酶活性的相关性研究 [J]. 天津中医药, 2012, 29(2): 166-168.
- [34] 朱耀寰, 迟相林. 白附子抗肿瘤作用研究 [J]. 中药药理与临床, 2006, 22(3/4): 122-123.
- [35] 华东, 客蕊, 刚宏林, 等. 独角莲提取物对 H₂₂ 肝癌小鼠移植瘤 bFGF 表达影响的研究 [J]. 中医药信息, 2011, 28(2): 97-100.
- [36] 客蕊, 华东, 徐英杰, 等. 独角莲含药血清对肿瘤细胞的增殖抑制和诱导凋亡作用的研究 [J]. 中医药学报, 2011, 39(2): 37-40.
- [37] 段玉敏, 刘书鑫, 张洪娟, 等. 独角莲乙醇提取物体外抗肿瘤实验研究 [J]. 中医药学报, 2010, 38(3): 20-23.
- [38] 段玉敏, 张洪娟, 刘滨瑞, 等. 独角莲软胶囊抗人肝癌 Hep-2 荷瘤裸鼠移植瘤作用及对 p53 表达的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2016, 23(7): 61-64.
- [39] Gao S Y, Li J, Wang L, *et al.* Ethanol extract but not aqueous extract of tuber of *Sauromatum giganteum* (Engl.) Cusimano & Hett inhibits the cancer cell proliferation [J]. *Asian Pac J Cancer Preven*, 2014, 15(24): 10613-10619.
- [40] Gao S Y, Gong Y F, Sun Q J, *et al.* Screening antitumor bioactive fraction from *Sauromatum giganteum* (Engl.) Cusimano & Hett and sensitive cell lines with the serum pharmacology method and identification by UPLC-TOF-MS [J]. *Molecules*, 2015, 20(3): 4290-4306.
- [41] 艾凤伟, 张嵩, 李艳凤, 等. 白附子的化学成分研究 [J]. 中草药, 2010, 41(2): 201-203.
- [42] 李庆勇, 王春成, 宋瑛, 等. 独角莲超临界萃取物的 GC-MS 分析及体外抑瘤活性 [J]. 植物研究, 2011, 31(1): 113-116.
- [43] Li Q, Jiang C, Zu Y, *et al.* SFE-CO₂ extract from *Typhonium giganteum* Engl. tubers, induces apoptosis in human hepatoma SMMC-7721 cells involvement of a ROS-mediated mitochondrial pathway [J]. *Molecules*, 2011, 16(10): 8228-8242.
- [44] 段玉敏, 张洪娟. 独角莲对 S₁₈₀ 荷瘤鼠的免疫调节作用及机理初步研究 [J]. 黑龙江中医药, 2013, 42(4): 62-63.
- [45] 单保恩, 张金艳, 李巧霞, 等. 白附子对人 T 细胞和单核细胞的调节活性 [J]. 中国中西医结合杂志, 2001, 21(10): 768-772.
- [46] 孙文平, 李发胜, 侯殿东, 等. 当归、白术、制白附子多糖对小鼠免疫调节作用的影响 [J]. 中国中医药信息

- 杂志, 2008, 15(7): 37-38.
- [47] Kang T B, Yoo Y C, Lee K H, *et al.* Korean mistletoe lectin (KML-IIU) and its subchains induce nitric oxide (NO) production in murine macrophage cells [J]. *J Biomed Sci*, 2008, 15(2): 197-204.
- [48] Figueiredo J G, Bitencourt F S, Mota M R, *et al.* Pharmacological analysis of the neutrophil migration induced by *D. rostrata* lectin: Involvement of cytokines and nitric oxide [J]. *Toxicon*, 2009, doi: 10.1016/j.toxicon.2009.05.037.
- [49] Pan Y Z, Yu H L, Wu H, *et al.* Correlation between proinflammatory role of a lectin from *Typhonium giganteum* Engl. and macrophage [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(9): 9854-9862.
- [50] 吴连英, 全燕, 毛淑杰, 等. 白附子不同炮制品抗炎作用比较研究 [J]. 中国中药杂志, 1992, 17(6): 339-342.
- [51] 吴国娟, 张中文, 李焕荣, 等. 中草药对奶牛乳房炎 6 种致病菌的抑菌效果观察 [J]. 北京农学院学报, 2003, 18(3): 195-198.
- [52] 蒋丹, 王关林. 22 种中草药抑菌活性的研究 [J]. 辽宁高职学报, 2003, 5(4): 140-141.
- [53] Chi S, Cai W, Liu P, *et al.* Baifuzi reduces transient ischemic brain damage through an interaction with the STREX domain of BKCa channels [J]. *Cell Death Dis*, 2010, doi: 10.1038/cddis.2009.10.
- [54] Gao S B, Wang C M, Chen X S, *et al.* Cerebrosides of baifuzi, a novel potential blocker of calcium-activated chloride channels in rat pulmonary artery smooth muscle cells [J]. *Cell Biol Int*, 2007, 31(9): 908-915.
- [55] 姜立英, 赵即民, 沈春岚, 等. 独角莲块茎制剂——“抗破 I 号”治疗破伤风的研究 [J]. 中药药理与临床, 1985, 1(1): 191-192.
- [56] 陈清西, 林建峰, 宋康康. 酪氨酸酶抑制剂的研究进展 [J]. 厦门大学学报: 自然科学版, 2007, 46(2): 274-282.
- [57] 李艳莉, 钟理, 梁而红. 6 种中药抑制酪氨酸酶活性的实验研究 [J]. 时珍国医国药, 2002, 13(3): 129-131.
- [58] 雷铁池, 朱文元, 夏名玉, 等. 中药对黑素生物合成影响研究 [J]. 中草药, 1999, 30(5): 333-339.
- [59] 李艳莉, 钟理, 梁而红. 祛斑中药独角莲提取工艺研究 [J]. 中国医药工业杂志, 2002, 33(11): 538-540.