

综 述

归肺经中药桑白皮的化学、药理与药代动力学研究进展

景王慧¹ 吴文进¹ 燕 茹¹ 王一涛^{1,2}

(1 澳门大学中华医药研究院, 中药质量研究国家重点实验室(澳门大学), 澳门, 999078; 2 北京中医药大学中药学院, 北京, 100102)

摘要 归肺经中药桑白皮的主要功效为泻肺平喘, 利尿消肿。为阐明桑白皮发挥治疗功效的物质基础, 理解其归肺经的实质, 并为提高临床合理使用、进一步开发桑白皮的现代应用提供参考, 作者以近期研究为重点, 概述了桑白皮的化学、药理活性及药代动力学研究的主要进展。

关键词 桑白皮; 化学成分; 药理活性; 药物代谢动力学

**Research Progress in Chemical, Pharmacological and Pharmacokinetic studies of Mori Cortex,
a Chinese Medicinal herb belonging to Lung Meridian**

Jing Wanghui¹, Wu Wenjin¹, Yan Ru¹, Wang Yitao^{1,2}

(1 State Key Laboratory of Quality Research in Chinese Medicine, Institute of Chinese Medical Sciences, University of Macau, Macao 999078, China; 2 School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China)

Abstract Mori Cortex, belonging to the Lung Meridian, is known for its anti-asthma and diuresis effects. This work provided a systemic review of the latest findings on chemical constituents, pharmacological activities as well as pharmacokinetic profiles of this medicinal herb and its main constituents, with aims to better understanding the underlying mechanisms of the health benefits of the herb, the essence of the Meridian theory in traditional Chinese medicine, as well as to promote safe and effective clinical use and new product development.

Key Words Mori Cortex; Chemical constituents; Pharmacological activities; Pharmacokinetics

中图分类号: R285 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2014.01.039

桑白皮(Mori Cortex)为双子叶植物桑科 Moraceae 桑 *Morus alba* L. 除去栓皮后的干燥根皮, 始载于《神农本草经》, 列为中品, 其性味甘寒, 归肺、脾经, 具有泻肺平喘, 行水消肿之功效, 主治肺热喘咳、水肿胀满尿少、面目肌肤水肿等症。民间用于镇咳、祛痰、利尿等, 在方剂中也得到广泛使用。现代药理研究表明, 桑白皮具有抗炎、抗病毒、降压、抗癌等生理活性。近年来, 学者们对桑白皮的化学组成、药理活性和药效进行了深入研究和科学评价, 也对桑白皮有效成分的药物代谢动力学展开了一系列的工作。本文对桑白皮的化学成分、药理作用及其活性成分的药物代谢动力学等研究方面的最新进展进行了较为系统的综述。

1 桑白皮主要化学成分

20 世纪 80 年代初, 日本学者 Nomura T. 领导的研究小组对桑白皮 *Morus alba* L. 进行了系统的化学成分研究, 从中分离鉴定了众多结构新颖的 Diels - Alder 型加合物。我国于德泉院士课题组对我国特有的桑属植物的化学成分进行了系统而深入的研究, 基本阐明了该属的化学成分的特征。迄今为止, 从桑白皮中分

离得到的化合物已达 100 余个, 以酚类化合物为主, 主要包括 Diels - Alder 型加合物, 芪类化合物和黄酮类化合物。此外, 尚含少量三萜、香豆素及多羟基生物碱类化合物。

1.1 Diels - Alder 型加合物 Diels - Alder 型加合物是桑属植物的特征性成分。其生源途径是有异戊烯基衍生物与查尔酮及其衍生物发生 [4 + 2] 环加成反应得到的产物。迄今为止从桑白皮中分离得到的该类化合物主要包括: 桑皮酮 I、J、Q、R、V (kuvanone I、J、Q、R、V), 桑白皮素 F、H (albanin F、H), 桑酮醇 E (kuwanol E), 桑呋喃 E、I、K、M、O、Q、S、T (mulberrofuran E、I、K、M、O、Q、S、T), 桑根酮 E、G、P (sanggenone E、G、P), dimoracin, albanol B 等^[1]。

1.2 黄酮类 桑属植物是黄酮类化合物的一个丰富来源, 所含黄酮类化合物多具有异戊烯基。目前, 从桑白皮中分离得到的黄酮类化合物约 60 个, 主要包括: 桑素 (mulberrin), 桑色烯 (mulberrochromene), 环桑素 (cyclomulberrin), 环桑色烯 (cyclomulbenochromene), 桑根皮素 (morusin), 环桑根皮素 (cyclomorusin), 桑黄

酮(kuwanon) A、B、C、D、E、F、G、H、I、K、L, 桑白皮素(moracenin) C、D, 桑根酮(sanggenon) A、B、C、D、F、H、I、J、K、L、M、N、O、P^[2]。此外, 还有桑根酮醇(sanggenol), 桑根白皮素(morusin), 桑根皮醇(morusinol), 环桑色醇(mulberranol), 羟基二氢桑根皮素(oxydiphidromorusin), 桑皮根素氢过氧化物 morusinhydroperoxide, 桑根素-4-葡萄糖苷(morusin-4-glucoside), chalomoracin, morusignins A-K, 5, 7-二羟基色酮(5, 7-dihydroxychromone), Morin, 二氢桑色素(dihydromorin), 其中, 含有 sanggenon A 结构片段的二氢黄酮醇类化合物是桑属植物中特有成分, 可用于该属植物的化学分类^[1-4]。

1.3 芪类化合物 从桑白皮中分离得到的芪类化合物主要包括二苯乙烯类、2-苯基苯骈呋喃类和芪类低聚物三类。从桑白皮中分离得到的二苯乙烯类化合物主要为白藜芦醇(resveratrol), 氧化白藜芦醇(oxyresveratrol), oxyresveratrol-3'-O-β-D-glucopyranoside, 桑皮苷 A(mulberroside A), cis-mulberroside A, andalasin A, 4'-prenyloxyresveratrol, 桑酮 Y、Z(kuwanon Y、Z)等。从桑白皮中分离得到的苯骈呋喃类化合物主要以 2-苯基苯骈呋喃为基本母核, 除与一般的取代基相连, 还常与黄酮化合物连接, 主要包括: moracin A~Z, w-hydroxy-moracin N, macrourin A, al-bafuran A、B, 桑皮苷 C、F(mulberroside C、F), 2-(3,5-dihydroxyphenyl)-5,6-dihydrobenzofuran。从桑白皮中分离得到的芪类低聚物主要包括: macrourin B、D, alboatol, andalasin B 等。

1.4 香豆素类化合物 香豆素类化合物主要包括: 5, 7-二羟基香豆素、伞形花内脂、东莨菪素、skimmi、东莨菪内酯^[5]。

1.5 其他类化合物 此外还有含 N 糖类, 如 1-脱氧野尻素等, 甾体及萜类, 如: α-香树脂醇、七叶灵、3β, 13α, 14β, 17α-7, 24-二烯-3-乙酰羊毛甾醇等; 木脂素类, 如 Liriodendrin-A、B 等。

2 桑白皮药理作用研究进展

桑白皮含有的多种类型的化学成分, 决定了其具有的药理活性比较广泛。乙醇提取物中主要含有酚性化合物, 具有明显抗氧化和抗炎活性; 而水提液中主要含多羟基生物碱, 对 α-葡萄糖苷酶显示出较好的抑制活性, 具有显著的降血糖活性。此外, 脂溶性化学成分具有抗炎、抗高血压等活性。

2.1 镇咳、平喘和利尿作用 镇咳、平喘、利尿是桑白皮重要的药理作用和主要的中医临床功用。冯冰虹等证实, 桑白皮的氯仿提取物和碱提取物镇咳、祛痰作用

明显, 而水提物没有明显的镇咳作用。桑白皮丙酮提取物在高剂量组(3 g/kg)时, 能明显的对抗因为氨水所引起的咳嗽, 而在低剂量(1.5 g/kg)组, 则没有明显的镇咳作用, 但能够显著性延长咳嗽潜伏期, 无论高剂量和低剂量组, 均可显著性的、剂量依赖性的增加小鼠支气管酚红的排出量。桑白皮丙酮提取物高剂量组还具有平喘作用, 能够对抗乙酰胆碱引起的豚鼠痉挛性哮喘, 其原理可能是由于提高了支气管中一氧化氮的含量, 而一氧化氮具有松弛平滑肌的作用^[6]。韦媛媛等人研究了桑白皮总黄酮的平喘作用, 采用小鼠离体肺支气管灌流法, 考察到总黄酮拮抗乙酰胆碱对小鼠肺支气管的收缩作用; 以豚鼠组胺和乙酰胆碱五花引喘模型, 豚鼠卵蛋白引喘模型, 考察到总黄酮可以延长组胺、乙酰胆碱引喘潜伏期和豚鼠卵蛋白性哮喘潜伏期, 降低哮喘豚鼠嗜酸性粒细胞的浸润^[7]。桑白皮水提取物对卵蛋白诱导的小鼠哮喘模型支气管肺泡灌洗液中嗜酸性粒细胞、淋巴细胞及中性粒细胞计数的增多均有明显的抑制作用。桑白皮水提物可对抗由卵清蛋白及气溶胶过敏原引起的小鼠哮喘反应, 推测其平喘机制是通过提高 T 淋巴细胞亚群 CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ 的比例, 从而降低 Th2 相关炎症反应因子 IL-4, IL-5 和 IL-13 的表达而起作用的^[8]。相关研究表明, 桑白皮水提物或正丁醇提取物给大鼠灌胃或腹腔注射, 桑白皮煎剂给兔灌胃, 均有利尿作用。

2.2 降血压和降血脂作用 无论是静脉注射、灌胃还是十二指肠给药, 桑白皮的水、乙醇、正丁醇或乙醚提取物对正常大鼠、兔及其高血压动物均有不同程度的降压作用。桑白皮中的桑酮 G、H, 桑根酮 C、D, 桑呋喃 C、F、G 等成分具有较为明显的降压作用。桑白皮丙酮或非丙酮提取物均能使豚鼠肠系膜毛细血管交叉数目明显增加, 改善了血流状态, 增加血流速度; 在离体条件下, 显著抑制肾上腺素引起的主动脉血管环的收缩; 进一步研究机制发现丙酮或非丙酮提取物均能明显增加血管内 NO 含量, 表明其扩张血管作用可能是通过促进血组织型一氧化氮合成酶(constitutive Nitric Oxide Synthase, cNOS)的合成, 从而增加血管 NO 含量, 引起血管舒张^[9]。研究发现, 桑白皮乙酸乙酯提取物对血管有显著非内皮依赖性的舒张作用, 可能与其直接抑制电压依从性钙通道、受体操纵性钙通道、电压依赖性钾通道、钙激活钾通道、ATP 敏感性钾通道, 减少细胞内钙释放等机制相关^[10]。Hesham 等用 70% 乙醇提取埃及桑白皮, 并用 50% 和 100% 乙醇梯度洗脱, 所得的洗脱部分能显著缓解大鼠动脉粥样硬化, 二者皆能显著增加低密度脂蛋白(Low Density Lipoprotein, LDL)

的氧化和聚合等反应来降低 LDL 密度^[11]。脂蛋白脂肪酶(Lipoprotein Lipase, LPL)在三酰甘油的清除中起关键作用,有研究表明,东莨菪内酯具有降低三酰甘油活性,它能时间依赖性和浓度依赖性地增加 3T3-L1 脂细胞中 LPL 的活性,其机制是在通过增加 LPL 的 mRNA 的合成,从而增加了 LPL,不是直接增加其分泌。

2.3 降血糖作用 1993 年,日本山田阳城等对 266 种生药进行了葡萄糖苷酶 II 活性的测试发现,桑白皮、桑叶等对此酶有较高的抑制活性。将桑白皮提取物,对糖尿病模型的实验小鼠进行灌胃,结果显示,桑白皮具有显著的降血糖作用,提示桑白皮对糖尿病的治疗有效^[12]。耿鹏等研究发现,桑白皮生物碱与绿茶茶多酚联合使用,能够显著降低糖尿病模型小鼠的血糖水平,其作用与抑制 α -糖苷酶活性有关^[13]。体外降糖研究发现,桑白皮可使培养液中的人肝癌细胞株(HepG2)的葡萄糖消耗量增加,同时对胰岛素刺激的人肝癌细胞株(HepG2)葡萄糖消耗有协同增强作用;提示桑白皮降糖作用机制可能是通过促进外周组织特别是肝脏的葡萄糖代谢、提高肝细胞对胰岛素的敏感性而起效。最新的研究证实,桑白皮多种成分具有显著的降血糖作用,因此,桑白皮的降血糖具有广泛前景,需要进一步深入的研究^[14-15]。

2.4 镇痛、抗炎作用 桑白皮醇提取物可明显延长小鼠热痛刺激甩尾反应的潜伏期,明显降低乙酸所致升高的小鼠腹腔毛细血管通透性,明显抑制二甲苯所致小鼠耳肿和角叉菜胶所致小鼠足趾肿,表明桑白皮具有镇痛抗炎作用。此外,桑白皮水提物灌胃能明显抑制醋酸所致的小鼠扭体反应,同时,能明显抑制二甲苯所致小鼠耳肿胀。桑白皮中的黄酮是其镇痛、抗炎的有效成分。黄酮提取物可显著抑制蛋清致炎 1 h 内大鼠足肿胀;对二甲苯所致小鼠耳肿胀,5-羟色胺所致小鼠足肿胀、组胺所致小鼠皮肤血管通透性增高具有显著对抗效果,延长 4-安吉吡啶所致小鼠舔体潜伏期、减少舔体次数,因此桑白皮提取物具有抗炎、拮抗致炎递质组胺和 5-羟色胺作用,提示其抗炎作用与抑制肥大细胞释放炎性递质有关^[16-17]。此外,桑白皮中其他化合物也有明显的镇痛、抗炎作用^[18]。桑白皮分离出的多种黄酮类化合物对大鼠血小板花生四烯酸的脂氧化酶合环氧化酶代谢产物合成有抑制作用。桑色素以及其葡萄糖苷酸及硫酸盐结合物均有抗炎作用,并可抑制巨噬细胞的活性进一步降低感染性休克的发生率,其机制可能与降低 NO、TNF- α 以及 IL-12 的产生,提高机体免疫力有关。桑白皮中另一个黄

酮类化合物 cudraflavone B 也具有显著性抗炎作用,其抗炎机制主要是抑制 COX-2 酶的活性^[19]。最近有体外研究结果报道指出,桑根酮 C 和桑根酮 O 具有潜在的抗炎作用,可以显著降低 NO 生成量和 NF- κ B 活性的效果,同时 NO 合成酶的表达也受到抑制^[20]。

2.5 其他药理作用 桑白皮其他药理作用主要包括抗病毒,抗肿瘤^[21-22],延缓衰老,美白^[23]等功能。

3 桑白皮药代动力学研究进展

目前,对于桑白皮提取物及有效成分的药代动力学研究比较少。主要是集中在二苯乙烯苷化合物桑皮苷 A、氧化白藜芦醇和黄酮化合物桑色素。

3.1 桑皮苷 A 与氧化白藜芦醇 邱峰等研究表明,用桑白皮的水提取物 100 mg/kg 给大鼠口服灌胃,在血浆中仅能检测到极少量的桑皮苷 A,其生物利用度只有 1% 左右,在血浆中的半衰期只 30 min 左右,而在胆汁和尿液中并没有检测到有桑皮苷 A;桑皮苷 A 在大鼠体内,约有 50% 经过转化为氧化白藜芦醇从而被吸收进入血液循环,在胆汁与尿液中均检测到氧化白藜芦醇,它经过胆汁排泄与尿排泄的比例约为 3:1。桑皮苷 A 给大鼠灌胃给药后,在大鼠的小肠内容和粪便中发现分离出了三个代谢物,含量最高的为氧化白藜芦醇,这说明了桑皮苷 A 在吸收之前,就在肠道发生了代谢^[24]。后来又有报道,大鼠口服给药氧化白藜芦醇 100 mg/kg 后,用 LC-MS/MS 在尿液和胆汁里面检测到 7 个代谢产物,主要是葡萄糖醛酸化和磺酸化结合产物^[25]。基于以上报道,我们采用体外孵育的方法,首次系统地研究并比较了桑皮苷 A 和氧化白藜芦醇在大鼠和人肠道菌群的转化以及在大鼠和人肝脏中代谢稳定性的差异,并采用 Caco-2 细胞单层膜模型预测和比较了桑皮苷 A 和氧化白藜芦醇的吸收特性。结果表明桑皮苷 A 可以迅速的被肠道菌群转化为氧化白藜芦醇,并且氧化白藜芦醇在肠道的吸收远远大于桑皮苷 A,被吸收后的氧化白藜芦醇又会在肝脏发生大量的二相结合反应;在种属差异的比较中,桑皮苷 A 在大鼠和人肠道菌群中的代谢相似,均为桑皮苷 A 吸收的限定性步骤,氧化白藜芦醇在大鼠和人肝脏中的代谢稳定性虽然相似,但是葡萄糖醛酸与氧化白藜芦醇的结合存在空间位置的选择性,导致的种属差异无论是从桑皮苷 A 的活性成分还是药理作用都不容忽视^[26]。

3.2 桑色素 桑色素是桑白皮中的黄酮类成分,其苯环上连有多个酚羟基,稳定性较差。多个研究报道桑色素是外排蛋白的底物,且在多种细胞系上有不同程度的抑制外排蛋白,抑制细胞色素 P450 酶 CYP1A2,

CYP1A1, CYP2C8, CYP3A4 亚型的作用,因此桑色素在与多种药物联合使用时,会发生药物-药物相互作用,改变另一种药物的口服生物利用度。Tian 等人研究桑色素在 Caco-2 透过试验中, B-A 的透过明显大于 A-B,其比值为 4:1,证明桑色素参与了外排转运;进一步研究证实桑色素的外排转运可受到多药耐药蛋白(Multidrug Resistance Protein, MRP)抑制剂 MK-571 的抑制,并呈浓度依赖性,而 P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)抑制剂维拉帕米对其转运并没有任何影响,因此排除了 P-gp 参与桑色素外排转运的可能^[27-28]。桑色素与 P-gp 底物他林洛尔同时灌胃或静脉注射给大鼠后,桑色素显著提高了他林洛尔的药时曲线下面积以及血药浓度,绝对生物利用度也有显著提高。在体肠灌流研究显示,桑色素可以减少他林洛尔的外排现象,使其吸收呈浓度依赖型。这一系列结果表明桑色素参与外排转运的过程,其机制可能与 P-gp 发生作用有关^[29]。桑色素对 Caco-2 的外排蛋白 MRP-1 及 MRP-2 也显示出抑制作用^[30]。体外实验中,桑色素不发生一相代谢反应,但桑色素能明显抑制 CYP450 的亚型 CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 的活性。桑色素以日常饮水形式给药,从兔血清中主要检测到桑色素葡萄糖醛酸化产物^[31]。体外研究发现,当桑色素与葡萄糖醛酸转移酶 UGT1A3 以及 UGT1A9 孵育时,分别产生 2 个和 3 个葡萄糖醛酸化产物,并且 UGT1A9 的代谢能力强于 UGT1A3^[32]。

4 结语

桑白皮是中医临床常用药。本文系统归纳了桑白皮中的化学成分、药理活性和药代动力学研究进展,并对以前文献中关于化学成分分类的重复、混乱进行了校正。有关桑白皮药理活性的报道较多,但对于深入的作用机制、药理活性有效成分以及生物活性成分的药代动力学研究并不多,应是以后重点研究的内容。

参考文献

[1] 张志明,梁静珏. 桑树的黄酮类化学成分及药理研究进展[J]. 海峡药学,2006,18(1):1-6.
 [2] 王瑾,张会敏,石俊. 桑白皮黄酮类化学成分研究进展[J]. 齐鲁药事,2012,31(7):420-422.
 [3] 耿长安,姚淑勇,薛多清,等. 桑白皮中 1 个新的导戊二烯基取代黄酮[J]. 中国中药杂志,2010,35(12):1560-1565.
 [4] 张枚,王荣荣,陈曼,等. 桑白皮中一个新的二氢黄酮苷类成分[J]. 中国天然药物,2009,7(2):105-107.
 [5] 朴淑娟,曲戈霞,邱峰. 桑白皮水提取物中化学成分的研究[J]. 中国药物化学杂志,2006,16(1):40-45.
 [6] 冯冰虹,苏浩冲,杨俊杰. 桑白皮丙酮提取物对呼吸系统的药理作用[J]. 广东药学院学报,2005,21(1):47-49.
 [7] 韦媛媛,徐峰,陈晓伟,等. 桑白皮黄酮平喘作用实验研究[J]. 时珍国医国药,2009,20(11):2743-2745.

[8] Kim HJ, Lee HJ, Jeong SJ, et al. Cortex Mori Radicis extract exerts anti-asthmatic effects via enhancement of CD4(+) CD25(+) Foxp3(+) regulatory T cells and inhibition of Th2 cytokines in a mouse asthma model[J]. J Ethnopharmacol, 2011, 138(1):40-46.
 [9] 冯冰虹,苏浩冲,杨俊杰. 桑白皮丙酮提取物舒张血管作用机制研究[J]. 中国新药与临床药理,2005,16(4):274-277.
 [10] 汝海龙,林国华,沈礼. 桑白皮乙酸乙酯提取物的舒血管作用及其机制初探[J]. 基础医学,2012,32(5):321-324.
 [11] El-Beshbishy HA, Singab AN, Sinkkonen J, et al. Hypolipidemic and antioxidant effects of Morus alba L. (Egyptian mulberry) root bark fractions supplementation in cholesterol-fed rats[J]. Life Sci, 2006, 78(23):2724-2733.
 [12] Ma ST, Zhang XK, Wang QL. Experimental study on the preventive and treatment function of cortex mori for peripheral nervous lesion at the early stage of diabetes rats[J]. Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi, 2008, 24(2):201-204.
 [13] 耿鹏,石倩,杨洋,等. 桑白皮生物碱与绿茶茶多酚的联合降糖作用[J]. 南开大学学报:自然科学版,2011,4(3):76-79.
 [14] Zhang M, Chen M, Zhang HQ, et al. In vivo hypoglycemic effects of phenolics from the root bark of Morus alba[J]. Fitoterapia, 2009, 80(8):475-477.
 [15] Sun S, Zhang M, Li M, et al. Compounds inhibiting hyperglycemia and cancer cell proliferation from Morus alba L[J]. Planta Medica, 2012, 78(11):257-261.
 [16] 崔珏,李超,姜中生. 桑白皮总黄酮的抗氧化与镇痛活性研究[J]. 食品科学,2011,32(23):281-284.
 [17] Chen YC, Tien YJ, Chen CH, et al. Morus alba and active compound oxyresveratrol exert anti-inflammatory activity via inhibition of leukocyte migration involving MEK/ERK signaling[J]. BMC Complement Altern Med, 2013. doi:10.1186/1472-6882-13-45.
 [18] Xian YF, Mao QQ, Ip SP, et al. Comparison on the anti-inflammatory effect of Cortex Phellodendri Chinensis and Cortex Phellodendri Amurensis in 12-O-tetradecanoyl-phorbol-13-acetate-induced ear edema in mice[J]. J Ethnopharmacol, 2011, 173(3):1425-1430.
 [19] Hosek J, Bartos M, Chudik S, et al. Natural compound cudraflavone B shows promising anti-inflammatory properties in vitro[J]. J Nat Prod, 2011, 74(4):614-619.
 [20] Dat NT, Binh PT, Quynh le TP, et al. Sanggenon C and O inhibit NO production, iNOS expression and NF-kappaB activation in LPS-induced RAW264.7 cells[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2012, 34(1):84-88.
 [21] Park SH, Chi GY, Eom HS, et al. Role of autophagy in apoptosis induction by methylene chloride extracts of Mori cortex in NCI-H460 human lung carcinoma cells[J]. Int J Oncol, 2012, 40(6):1929-1940.
 [22] Kikuchi T, Nihei M, Naqai H, et al. Albnol A from the root bark of Morus alba L. induces apoptotic cell death in HL60 human leukemia cell line[J]. Chem Pharm Bull, 2010, 58(4):568-571.
 [23] Park, K. T. Inhibitory effect of mulberroside A and its derivatives on melanogenesis induced by ultraviolet B irradiation[J]. Food Chem Toxicol, 2011, 49(12):3038-3045.
 [24] Zhaxi M, Chen L, Li X, et al. Three major metabolites of mulberroside A in rat intestinal contents and feces[J]. Planta Med, 2010, 76(4):362-364.
 [25] Huang H, Chen G, Lu Z, et al. Identification of seven metabolites of oxyresveratrol in rat urine and bile using liquid chromatography/tandem mass spectrometry[J]. Biomed Chromatogr, 2010, 24(4):426-432.

- 1992,4(2):3-5.
- [5] 颜乾麟,颜德馨.老年性痴呆从痰辨治的体会[J].中医杂志,1995,36(9):527-528.
- [6] 王永炎.关于提高脑血管病疗效难点的思考[J].中国中西医结合杂志,1997,17(4):195-196.
- [7] 张伯礼,王永炎,宫涛,等.血管性痴呆的分期证治[C].中国中医药学会内科脑病专业委员会第七次学术研讨会(广州)论文汇编,2001,(7):3-10.
- [8] 王玉璧,郭蕾,窦志芳,等.关于老年痴呆病的中医病因病机探讨[J].中华中医药学刊,2011,29(4):743-745.
- [9] Mattson MP. Pathways towards and away from Alzheimer's disease[J]. Nature,2004,430(7000):631-639.
- [10] 孙欣,杨宇,吴江,等.β淀粉样蛋白在阿尔茨海默病中所致的细胞内毒性作用[J].中风与神经疾病杂志,2011,28(3):277-279.
- [11] 黄月,任秀花,张杰文,等.Aβ1-42单克隆抗体对阿尔茨海默病大鼠认知能力及脑组织Aβ和ChAT表达的影响[J].郑州大学学报:医学版,2011,46(1):88-91.
- [12] 王友政,丛潇,王磊,等.阿尔茨海默病中Aβ损伤线粒体的研究进展[J].中国病理生理杂志,2010,26(11):2259-2263.
- [13] Seuteri A, Bcs AT, Zonderman AB, et al. Is the apoE4 allele an independent predictor of coronary events[J]. Am J Med,2001,110(1):28-32.
- [14] 郭宏敏. ApoE 基因与老年痴呆症中医证型的相关性研究[J].南京中医药大学学报,2011,27(2):124-127.
- [15] 朱荣.中医对阿尔茨海默病的病机认识与治疗方法探讨[J].山西中医,2008,24(10):1-3.
- [16] 郭忠伟,陈杏丽,邢葆平,等.补肾益髓汤联合盐酸多奈哌齐治疗老年性痴呆30例[J].山东中医杂志,2011,30(10):720-722.
- [17] 钟岩.自拟补气活血汤治疗老年痴呆症的临床观察[J].中西医结合心脑血管病杂志,2011,9(4):501-503.
- [18] 郭晓峰,王世民,赵文杰,等.补肾剂治疗老年痴呆的实验研究[J].中国药理学通报,2009,25(10):296-298.
- [19] 胡久略,贺又舜,张超云,等.补肾醒脑方对血管性痴呆大鼠血管内皮生长因子IL-1β和TNF-α表达的影响[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(5):190-192.
- [20] 刘晴,项宝玉.血管性痴呆的中西医研究现状[J].中西医结合心脑血管病杂志,2011,9(4):479-481.
- [21] 王伟,肖景东.中医辩证治疗老年痴呆症体会[J].中外医疗,2010,29(7):131-133.
- [22] Behl C. The search for novel avenues for the therapy and prevention of Alzheimer's disease[J]. Drug News Perspect,2006,19(1):5-12.
- [23] 徐学君,徐德琴,汪骏.多奈哌齐的药理作用及其临床应用研究进展[J].安徽医药,2009,13(4):352-354.
- [24] Rossom R, Adityanjee, Dysken M. Efficacy and tolerability of memantine in the treatment of dementia[J]. Am J Geriatr Pharmacother,2004,2(4):303-312.
- [25] Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the 9 M - Best Study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine)[J]. Int J Geriatr Psychiatry,1999,14(2):135-146.
- [26] Shah S, Reichman WE. Treatment of Alzheimer's disease across the spectrum of severity[J]. Clin Interv Aging,2006,1(2):131-142.
- [27] 余琳潇,荣成,张晓,等.雌激素在阿尔茨海默病中作用的研究进展[J].西南军医,2008,10(3):128-130.
- [28] Frolich L, Hoyer S. Etiologic and pathogenetic heterogeneity of Alzheimer's disease[J]. Nervenarzt,2002,73(5):422-427.
- [29] Szekeley CA, Thorne JE, Zandi PP, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the prevention of Alzheimer's disease: a systematic review[J]. Neuroepidemiology,2004,23(4):159-169.
- [30] 李楠,王建平,李建章.褪黑素用于阿尔茨海默病治疗的机制[J].中国实用神经疾病杂志,2006,9(2):49-50.
- [31] 白振忠,靳国恩,芦殿香,等.藏药七十味珍珠丸对老年痴呆模型大鼠学习记忆和超氧化物歧化酶、丙二醛的影响[J].青海医学院学报,2011,32(1):29-31.
- [32] Sano M, Ernesto C, Thomas RG, et al. A Controlled Trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's Disease[J]. N Engl J Med,1997,336(17):1216.
- [33] 谷海刚,龙大宏,宋存先,等.神经生长因子缓释微球植入后阿尔茨海默病模型鼠基底前脑神经生长因子受体阳性神经元的变化[J].中国组织工程研究与临床康复,2009,13(3):461-465.
- [34] Boada M, Ortiz P, Anaya F, et al. Amyloid-targeted therapeutics in Alzheimer's disease: use of human albumin in plasma exchange as a novel approach for Abeta mobilization[J]. Drug News Perspect,2009,22(6):3252391.
- [35] Gilman S, Koller M, Black RS, et al. Clinical effects of Abeta immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial[J]. Neurology,2005,64(9):1553-62.
- [36] 郑爽,董莹,冯志强,等.阿尔茨海默病的治疗现状[J].中国老年保健医学,2011,9(1):42-45.

(2013-08-19 收稿 责任编辑:徐颖)

(上接第112页)

- [26] Mei M, Ruan JQ, Wu WJ, et al. In vitro pharmacokinetic characterization of mulberoside A, the main polyhydroxylated stilbene in mulberry (*Morus alba* L.), and its bacterial metabolite oxyresveratrol in traditional oral use[J]. J Agric Food Chem,2012,60(9):2299-2308.
- [27] Tian X, Yang X, Wang K, et al. The efflux of flavonoids morin, isorhamnetin-3-O-rutinoside and diosmetin-7-O-beta-D-xylopyranosyl-(1-6)-beta-D-glucopyranoside in the human intestinal cell line Caco-2[J]. Pharm Res,2006,23(8):1721-1728.
- [28] Tian XJ, Yang XW, Yang X, et al. Studies of intestinal permeability of 36 flavonoids using Caco-2 cell monolayer model[J]. Int J Pharm,2009,367(1-2):58-64.
- [29] Pathak SM, Udupa N. Pre-clinical evidence of enhanced oral bioavailability of the P-glycoprotein substrate talinolol in combination with morin[J]. Biopharm Drug Dispos,2010,31(2-3):202-214.
- [30] Schutte ME, Freidig AP, van de Sandt JJ, et al. An in vitro and in silico study on the flavonoid-mediated modulation of the transport of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP) through Caco-2 monolayers[J]. Toxicol Appl Pharmacol,2006,217(2):204-215.
- [31] Hsiu SL, Tsao CW, Tsai YC, et al. Determinations of morin, quercetin and their conjugate metabolites in serum[J]. Biol Pharm Bull,2001,24(8):967-969.
- [32] Chen Y, Xie S, Chen S, et al. Glucuronidation of flavonoids by recombinant UGT1A3 and UGT1A9[J]. Biochem Pharmacol,2008,76(3):416-425.

(2013-06-24 收稿 责任编辑:王明)