

绿原酸的药理作用及药用研发对策

严永旺^{1,2*},肖 兰¹,周 旭³,杨红旗^{2#}(1.长沙卫生职业学院药学系,长沙 410100;2.湖南农业大学生物科学技术学院,长沙 410128;3.长沙市中医医院脾胃科,长沙 410100)

中图分类号 R282.71 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)19-2729-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.19.36

摘要 目的:为绿原酸的药用研发提供参考。方法:以“绿原酸”“药理作用”“研发对策”“Chlorogenic acid”“Pharmacological action”“Research and development countermeasures”等为关键词,组合查询1999年1月—2016年9月在PubMed、中国知网、万方、维普等数据库中的相关文献,对绿原酸的药理作用、药用研发存在的问题以及对策进行综述。结果与结论:共检索到相关文献120余篇,其中有效文献57篇。绿原酸具有保护心血管、降糖、降脂、抗菌、抗病毒、抗白血病、抗诱变、抗癌等药理作用,但由于其提取和纯化难度较大、稳定性差、溶解性差、口服绝对生物利用度低、存在注射致过敏可能性等原因导致其药用研发存在一定的困难。总结现有相关研究,可以考虑通过探索新的提取工艺与方法、提高现有植物资源的绿原酸含量以及寻找新的高绿原酸含量植物等方法来获得纯度较高的绿原酸;应用微囊和环糊精包合等技术来改善绿原酸的稳定性;通过制成磷脂复合物、羟丙基-β-环糊精包合物及纳米脂质体等方法来改善绿原酸的溶解性;通过开发绿原酸复方制剂及吸收促进剂的应用来改善绿原酸的绝对生物利用度;通过对绿原酸注射致过敏的深入研究等方法来解决其致敏问题。

关键词 绿原酸;药理作用;研发对策

绿原酸是植物有氧呼吸过程合成的一种苯丙素类物质,是由咖啡酸与奎尼酸形成的酯,其分子结构中有酯键、不饱和双键及多元酚三个不稳定部分,其分子结构中的邻二酚羟基极易被氧化,受热、见光都能使其生物学活性丧失^[1],在酸性环境较碱性环境中更稳定^[2]。其易溶于甲醇、丙酮、乙醇等有机溶剂,微溶于乙酸乙酯,难溶于苯、乙醚、氯仿等有机溶剂。绿原酸是金银花、杜仲、茵陈等许多中草药的主要有效成分之一^[3-5],具有广泛的药理作用^[6],在医药、化工和食品等领域均有应用,但由于其性质的特殊性(不稳定、水中溶解度低等),导致其广泛应用受到一定限制。笔者以“绿原酸”“药理作用”“研发对策”“Chlorogenic acid”“Pharmacological action”“Research and development countermeasures”等为关键词,组合查询1999年1月—2016年9月在PubMed、中国知网、万方、维普等数据库中的相关文献。结果,共检索到相关文献120余篇,其中有效文献57篇。现对绿原酸的药理作用、药用研发存在的问题以及对策进行综述,以期对绿原酸的药用研究与开发提供参考。

1 绿原酸的药理作用

1.1 保护心血管作用

氧自由基可致血管壁内皮细胞的损伤和凋亡,是导致许多心血管疾病的重要因素。李永霞等^[7]研究表明,绿原酸具有清除自由基和抗氧化作用。卞合涛等^[8]研究发现,绿原酸能在一定程度上抑制由过氧化氢导致的内皮细胞凋亡。Fuentes E等^[9]研究表明,绿原酸能抑制血小板的激活,从而达到防治血栓的功效。

* 博士研究生,讲师。研究方向:天然药物开发。E-mail: 1564050113@qq.com

通信作者:教授,博士生导师,博士。研究方向:生物工程与技术。E-mail: csyhq@sina.com

1.2 降糖作用

Stefanello N等^[10]认为,绿原酸能在一定程度上预防糖尿病的发生。Karthikesan K等^[11]的研究表明,绿原酸对2型糖尿病大鼠的胰岛素抵抗有明显改善作用。Beam JR等^[12]也认为,绿原酸可在一定程度上通过影响胰岛素含量来调节葡萄糖向骨骼肌的转运机制。

1.3 降脂作用

Ma Y等^[13]的研究表明,绿原酸能有效地预防饮食引起的肥胖及相关代谢综合征。Balzan S等^[14]指出,巴拉圭茶提取物能显著降低大鼠血浆中的三酰甘油和胆固醇的含量,而绿原酸在其中起到了重要作用。Hao S等^[15]也在研究中指出,绿原酸可通过抑制羟甲基戊二酰辅酶A还原酶的活性来调节胆固醇代谢。

1.4 抗菌及抗病毒作用

Karunanidhi A等^[16]研究发现,绿原酸对嗜麦芽窄食单胞菌生物的包膜合成具有显著的抑制作用,认为其可作为一种安全的人工合成抗菌药物或联合抗菌药物用于治疗嗜麦芽窄食单胞菌感染。Lou Z等^[17]也认为,绿原酸能吸附到细菌的细胞膜上,从而导致细菌细胞死亡。Wang GF等^[18]研究发现,绿原酸能显著地抑制乙型肝炎病毒DNA的复制,从而抑制乙型肝炎病毒的生长繁殖。

1.5 抗白血病作用

Chiang LC等^[19]进行体外研究发现,绿原酸具有一定的抗白血病活性。Rakshit S等^[20]在研究中指出,绿原酸可诱导慢性粒细胞白血病Bcr-Abl阳性细胞的凋亡。Bandyopadhyay G等^[21]的研究表明,绿原酸对慢性粒细胞白血病细胞K562具有较为显著的破坏作用。

1.6 抗诱变及抗癌作用

Vitaglione P等^[22]的研究表明,咖啡中的绿原酸可改善结肠的氧化状态,从而降低直肠癌的风险。Naso LG

等^[23]对绿原酸制成的 Oxidovanadium 配体的表征、光谱检测特征与白蛋白的传输机制进行研究后指出,这种配体将有很好的抗癌前景。Szafer H 等^[24]的研究表明,绿原酸能增强芳烃羟化酶的作用,提高组织细胞对芳香烃化合物导致诱变的对抗能力。

1.7 其他作用

绿原酸还具有抗补体^[25]、影响血浆中微量元素的浓度^[26]、增强免疫力^[27]等药理作用。

2 绿原酸药用研发存在的问题

我国对绿原酸的生物合成机制、药理作用、提取、纯化、开发利用技术等方面的研究远远落后于发达国家,目前我国还无法对医用或色谱纯的绿原酸进行大规模的工业生产,只能花高价从国外进口^[28]。总结现有相关研究,笔者认为绿原酸药用研发受限的原因主要表现在以下几个方面。

2.1 提取、纯化难度较大

天然植物中的绿原酸同分异构体较多,这给单体绿原酸的提取造成了很大的障碍。目前国内的绿原酸提取方法主要有石硫醇提取法^[29]、水提法^[30]、酶提法^[31]、超声波提取法^[32]、超临界提取法^[33]、微波辅助提取法^[34]等,但这些提取方法往往存在绿原酸纯度不高、操作过程复杂或投入成本较大等多种弊端。

2.2 稳定性差

绿原酸分子中的酯键、不饱和双键及多元酚三个不稳定部分导致其稳定性差,这不仅增加了绿原酸的提取、纯化难度^[35],还增加了绿原酸药物的保存和使用难度。顾利红等^[36]的研究表明,绿原酸在光照条件下极不稳定,所以一般需保存在棕色瓶中。

2.3 溶解性差

邵平等^[37]的研究表明,绿原酸水溶性不好,需升高温度才能在一定程度上增加其溶解度,而在乙醇等有机溶剂中的溶解性较好。但作为药用的绿原酸,既无法通过升高温度的方法提高其溶解度,也无法通过乙醇等有机溶剂进行溶解。

2.4 口服绝对生物利用度低

绿原酸在胃、小肠、大肠均有吸收,但吸收进入血液的绿原酸原型仅占 30%^[38],约有 70% 的绿原酸会进入盲肠^[39],并在肠道菌群的作用下代谢成咖啡酸等物质,使其生物活性大大降低。

2.5 存在注射致过敏可能性

程芳等^[40]的研究表明,双黄连、鱼腥草、清开灵 3 种注射剂均含绿原酸,都可引发类过敏反应症状。彭博等^[41]认为,绿原酸是一种小分子物质,多以半抗原的形式存在,虽然其本身不具致敏性,但其与血清蛋白结合形成的复合物则有可能产生免疫原性,从而引起过敏反应。罗飞等^[42]也指出,低纯度绿原酸提取物可引起过敏反应,这与提取物中大分子杂质密切相关。

3 绿原酸药用研发的对策

3.1 探索绿原酸提取、纯化技术

绿原酸提取、纯化难度较大是导致其药用研发受限的重要原因之一。总结现有相关研究,笔者认为获得纯度较高的绿原酸可从以下 3 个方面入手:(1)继续探索新的提取工艺与方法。武雪芬等^[43]在 1999 年指出,用 β -环糊精作载体分离金银花茎叶提取物中的绿原酸,操作简便,所得产品纯度高于溶剂法。(2)改良现有植物资源,提高绿原酸的含量。秦双双等^[44]在对华南忍冬绿原酸和木犀草素生物合成关键酶基因表达进行分析后指出,华南忍冬 PAL3、4CL2 基因可能有助于绿原酸的积累。(3)寻找新的高绿原酸含量植物。彭新辉等^[45]的研究表明,绿原酸是烟草中含量最高的多酚化合物,其含量可达 3% 甚至更高,同时也是烟草中发现的仅有的单宁类化合物,同分异构体较少,这将使烟草可能成为绿原酸新的来源途径。对绿原酸提取、纯化技术的继续探索,不仅可扩大绿原酸的原料来源,还能有效地降低杂质导致过敏的可能性,从而有效地扩大绿原酸药用范围。

3.2 改善绿原酸稳定性

绿原酸稳定性的改善是其药用研发的重要方向之一。张瑶等^[46]的研究表明,微胶囊技术可保护芯材物质免受环境条件的影响,有效地改善芯材物质的稳定性,并认为中药活性成分的微胶囊化对中药制药工业发展和中药现代化具有重要的意义。卢琪等^[47]成功将绿原酸包埋到酿酒酵母细胞壁内,且在包埋过程中绿原酸没有发生任何化学变化。谷福根等^[48]的研究表明,药物经环糊精包合后化学稳定性可能会有明显的改善。武雪芬^[49]采用液相法制备 β -环糊精-绿原酸包合物后发现,绿原酸被包合后的热稳定性和化学稳定性均增加。由此可见,微囊和环糊精包合技术将有可能成为绿原酸稳定性改善的重要研究方向。

3.3 改善绿原酸溶解性

绿原酸溶解性差是其药用研发的主要障碍之一,提高溶解性是利用绿原酸的关键。赵安权等^[50]为提高绿原酸的脂溶性,将绿原酸制成了磷脂复合物,并在研究中指出磷脂复合物能有效地提高药物的脂溶性,显著改善生物利用度。邵平等^[37]采用羟丙基- β -环糊精对绿原酸进行包合后发现,羟丙基- β -环糊精包合对绿原酸具有较好的增溶效果。徐贤柱等^[51]采用薄膜超声法制备的绿原酸纳米脂质体具有很好的形貌和分散性能,也具有很好的持续抑菌能力,并指出这可为绿原酸的应用提供新的途径。

3.4 改善绿原酸口服绝对生物利用度

绿原酸口服绝对生物利用度低是限制绿原酸药效的重要原因。陈媚^[52]对中药复方中绿原酸与单体绿原酸的跨细胞转运进行比较后发现,在 Caco-2 细胞模型中,中药复方中绿原酸的吸收和积累量都显著高于单体

绿原酸。任静等^[53]采用 Caco-2 细胞模型研究不同吸收促进剂对绿原酸跨膜转运的影响时发现,在吸收促进剂的作用下,绿原酸吸收速率常数和表观渗透系数增加、吸收半衰期缩短。任静等^[54]研究发现,冰片对绿原酸的口服吸收及绝对生物利用度具有显著的促进作用。由此看来,绿原酸复方制剂及吸收促进剂也将成为绿原酸药用研发的重要方向。

3.5 深入研究绿原酸注射的致过敏性

早在 20 世纪 60 年代就有学者对绿原酸的致敏性进行了相关研究,得出导致绿原酸过敏的根本原因是污染物,而不是绿原酸的结论^[55]。李恒华等^[56]的研究表明,绿原酸未见明显的致敏性,也未见增敏作用和类过敏反应。冯文字等^[57]的研究结果显示,金银花精提取物注射液高、低剂量组豚鼠均未出现过敏反应,而金银花粗提取物注射液高剂量组豚鼠出现类过敏强阳性反应、低剂量组出现阳性反应;并指出金银花粗提取物注射液引发类过敏反应的原因与注射液中含有蛋白质、树脂、鞣质等杂质有关。绿原酸广泛存在于各种中药注射剂中,但其却是一种可疑的致敏物质,是否会导致过敏还存在较多的争议。因此,对绿原酸注射致过敏的深入研究仍然是绿原酸药用研发的重点。

4 结语

综上所述,绿原酸具有保护心血管、降糖、降脂、抗菌、抗病毒、抗白血病、抗诱变、抗癌等药理作用,但由于其提取纯化难度较大、稳定性差、溶解性差、口服绝对生物利用度低、注射致过敏可能性等原因导致其药用研发存在一定的困难。总结现有相关研究,可以考虑通过探索新的提取工艺与方法、提高现有植物资源绿原酸的含量以及寻找新的高绿原酸含量植物等方法来获得纯度较高的绿原酸,同时应用微囊和环糊精包合等技术来改善绿原酸的稳定性,制成磷脂复合物、羟丙基- β -环糊精包合物及纳米脂质体等方法来改善绿原酸的溶解性,通过开发绿原酸复方制剂及吸收促进剂的应用来改善绿原酸的绝对生物利用度,通过对绿原酸注射致过敏的深入研究等方法来解决其致敏问题。

参考文献

[1] 宁正祥,赵谋明.食品生物化学[M]. 2版.广州:华南理工大学出版社,2006:356-356.

[2] 陈钢,侯世祥,胡平,等.金银花提取物中绿原酸的稳定性研究[J].中国中药杂志,2003,28(3):223-226.

[3] 李红霞,王雪芹,李振国,等.不同产地金银花与山银花主要成分的含量比较[J].中国药房,2011,22(31):2935-2937.

[4] 王柏强,刘福,江承平,等.正交试验优选杜仲叶绿原酸的提取工艺[J].中国药房,2014,25(27):2527-2530.

[5] 宋小军,张永欣,张颖,等.绵茵陈药材中绿原酸定性定量方法研究[J].中国中药杂志,2002,27(4):267-269.

[6] 邓良,袁华,喻宗沅.绿原酸的研究进展[J].化学与生物工

程,2005,22(7):4-6.

[7] 李永霞,孙小丽,何红芳,等.微波辅助提取金银花中绿原酸及其清除自由基活性初步研究[J].食品安全质量检测学报,2016,7(5):2060-2065.

[8] 卞合涛,王晔,龚黎民,等.绿原酸对过氧化氢诱导内皮细胞凋亡的保护作用[J].中国药理学通报,2010,26(12):1587-1590.

[9] Fuentes E, Caballero J, Alarcón M, et al. Chlorogenic acid inhibits human platelet activation and thrombus formation[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e90699.

[10] Stefanello N, Schmatz R, Pereira LB, et al. Effects of chlorogenic acid, caffeine, and coffee on behavioral and biochemical parameters of diabetic rats[J]. *Mol Cell Biochem*, 2014, 388(1): 277-286.

[11] Karthikesan K, Pari L, Menon VP. Antihyperlipidemic effect of chlorogenic acid and tetrahydrocurcumin in rats subjected to diabetogenic agents[J]. *Chem-Biol Interact*, 2010, 188(3): 643-650.

[12] Beam JR, Gibson AL, Kerksick CM, et al. Effect of post-exercise caffeine and green coffee bean extract consumption on blood glucose and insulin concentrations[J]. *Nutrition*, 2015, 31(2): 292-297.

[13] Ma Y, Gao M, Liu D, et al. Chlorogenic acid improves high fat diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance in mice[J]. *Pharm Res*, 2015, 32(4): 1200-1209.

[14] Balzan S, Hernandez A, Reichert CL, et al. Lipid-lowering effects of standardized extracts of *Ilex paraguariensis* in high-fat-diet rats[J]. *Fitoterapia*, 2013, 86(7): 115-122.

[15] Hao S, Xiao Y, Lin Y, et al. Chlorogenic acid-enriched extract from *Eucommia ulmoides* leaves inhibits hepatic lipid accumulation through regulation of cholesterol metabolism in HepG2 cells[J]. *Pharm Biol*, 2015, 54(2): 1-9.

[16] Karunanidhi A, Thomas R, Van BA, et al. In vitro antibacterial and antibiofilm activities of chlorogenic acid against clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia* including the trimethoprim/sulfamethoxazole resistant strain[J]. *BioMed Research International*, 2013, doi: 10. 1155/2013/392058.

[17] Lou Z, Wang H, Zhu S, et al. Antibacterial activity and mechanism of action of chlorogenic acid[J]. *J Food Sci*, 2011, 76(6): 398-403.

[18] Wang GF, Shi LP, Ren YD, et al. Anti-hepatitis B virus activity of chlorogenic acid, quinic acid and caffeic acid in vivo and in vitro[J]. *Antiviral Res*, 2009, 83(2): 186-190.

[19] Chiang LC, Chiang W, Chang MY, et al. Antileukemic activity of selected natural products in Taiwan[J]. *Am J Chin Med*, 2012, 31(1): 37-46.

[20] Rakshit S, Mandal L, Pal BC, et al. Involvement of ROS in chlorogenic acid-induced apoptosis of Bcr-Abl⁺ CML cells[J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, 80(11): 1662-1675.

- [21] Bandyopadhyay G, Biswas T, Roy KC, *et al.* Chlorogenic acid inhibits Bcr-Abl tyrosine kinase and triggers p38 mitogen-activated protein kinase-dependent apoptosis in chronic myelogenous leukemic cells[J]. *Blood*, 2004, 104(8):2514-2522.
- [22] Vitaglione P, Fogliano V, Pellegrini N. Coffee, colon function and colorectal cancer[J]. *Food Funct*, 2012, 3(9):916-922.
- [23] Naso LG, Valcarcel M, Roura-Ferrer M, *et al.* Promising antioxidant and anticancer (human breast cancer) oxidovanadium (IV) complex of chlorogenic acid. Synthesis, characterization and spectroscopic examination on the transport mechanism with bovine serum albumin[J]. *J Inorg Biochem*, 2014, 135(2):86-99.
- [24] Szaefer H, Cichocki M, Brauze D, *et al.* Alteration in phase I and II enzyme activities and polycyclic aromatic hydrocarbons-DNA adduct formation by plant phenolics in mouse epidermis[J]. *Nur Cancer*, 2004, 48(1):70-77.
- [25] Ejzemberg R, Da SM, Pinto L, *et al.* Action of chlorogenic acid on the complement system[J]. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 1999, 71(2):273-277.
- [26] Sotillo DVRD, Hadley M. Chlorogenic acid modifies plasma and liver concentrations of cholesterol, triacylglycerol, and minerals in (fa/fa) Zucker rats[J]. *J Nutr Biochem*, 2002, 13(12):717-726.
- [27] Wu HZ, Luo J, Yin YX, *et al.* Effects of chlorogenic acid, an active compound activating calcineurin, purified from *Flos Lonicerae* on macrophage[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2004, 25(12):1685-1689.
- [28] 杜延兵, 裘爱泳. 绿原酸生物活性、资源及其提取纯化[J]. *现代食品科技*, 2006, 22(2):250-252.
- [29] 赵琰玲, 尹莲. 金银花化学成分与有效成分提取研究进展[J]. *医药导报*, 2007, 26(5):521-523.
- [30] 董丽华, 李清萍, 李金梅. 金银花有效成分绿原酸的提取[J]. *黑龙江医药科学*, 2006, 29(4):68.
- [31] 梅林. 金银花中绿原酸的酶法提取工艺优化[J]. *广州化学*, 2007, 32(4):30-34.
- [32] 府旗中, 王伯初, 许祥武. 应用超声波法提取金银花中绿原酸[J]. *重庆大学学报(自然科学版)*, 2007, 30(1):123-125.
- [33] 姚育法, 雷正杰, 张忠义, *等.* 超临界 CO₂ 流体萃取金银花产物的化学成分研究[J]. *中药材*, 2000, 23(9):545-546.
- [34] 刘志平, 韩伟, 李想. 金银花中绿原酸的微波辅助提取[J]. *华东理工大学学报(自然科学版)*, 2008, 34(4):543-546.
- [35] 刘意, 曾桂先, 宋凤兰, *等.* 绿原酸稳定性研究[J]. *辽宁化工*, 2009, 38(4):226-228.
- [36] 顾利红, 朱品业. 日光和温度对绿原酸供试液稳定性的影响[J]. *中成药*, 1999, 21(11):568-569.
- [37] 邵平, 韩龙飞, 吕瑞玲, *等.* 羟丙基-β-环糊精绿原酸包合物及其增溶应用研究[J]. *核农学报*, 2014, 28(8):1413-1420.
- [38] Lafay S, Gil-Izquierdo A, Manach C, *et al.* Chlorogenic acid is absorbed in its intact form in the stomach of rats[J]. *J Nutr*, 2006, 136(5):1192-1197.
- [39] Stalmach A, Steiling H, Williamson G, *et al.* Bioavailability of chlorogenic acids following acute ingestion of coffee by humans with an ileostomy[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2010, 501(1):98-105.
- [40] 程芳, 刘兆平. 中药注射剂安全性评价与关键技术的研究[J]. *中国中药杂志*, 2009, 34(8):1052-1054.
- [41] 彭博, 贺蓉, 徐启华, *等.* 绿原酸对 RBL-2H3 细胞脱颗粒作用的研究[J]. *中国中药杂志*, 2011, 36(7):912-917.
- [42] 罗飞, 包旭, 林大胜, *等.* 绿原酸对动物的致敏性研究[J]. *华西药科学杂志*, 2009, 24(2):181-183.
- [43] 武雪芬, 彭仁武, 张村, *等.* β-环糊精在绿原酸分离中的应用研究[J]. *河南科学*, 1999, 17(4):385-387.
- [44] 秦双双, 黄璐琦, 袁媛, *等.* 华南忍冬绿原酸和木犀草素生物合成关键酶基因表达分析[J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(13):2469-2472.
- [45] 彭新辉, 易建华, 周清明, *等.* 烟草绿原酸的研究进展[J]. *中国烟草学报*, 2006, 12(4):52-57.
- [46] 张瑶, 李保国, 刘荣. 中药活性成分微胶囊化[J]. *中国中药杂志*, 2006, 31(4):279-311.
- [47] 卢琪, 曹少谦, 吕思伊, *等.* 绿原酸酵母细胞微胶囊工艺研究[J]. *食品科学*, 2010, 31(10):137-141.
- [48] 谷福根, 高永良, 崔福德. 环糊精包合物研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2005, 14(6):686-693.
- [49] 武雪芬. β-环糊精对绿原酸的稳定作用研究[J]. *中药材*, 2003, 26(4):279-280.
- [50] 赵安权, 王倩倩, 李佳, *等.* 绿原酸磷脂复合物制备工艺的研究[J]. *华西药科学杂志*, 2015, 30(2):155-157.
- [51] 徐贤柱, 魏允, 饶华, *等.* 绿原酸纳米脂质体制备与抑菌性分析[J]. *食品科学*, 2014, 35(20):62-66.
- [52] 陈媚. 中药复方中绿原酸与绿原酸单体的跨细胞转运及其机制的比较研究[D]. 杭州: 浙江工业大学, 2009.
- [53] 任静, 邓盛齐, 蒋学华, *等.* 吸收促进剂对绿原酸的跨膜转运影响[J]. *药学报*, 2014, 49(2):252-255.
- [54] 任静, 肖宇, 邓盛齐, *等.* 2种吸收模型研究冰片促绿原酸吸收的作用及其相关性评价[J]. *中国药学杂志*, 2015, 50(9):793-796.
- [55] 吴晓冬, 杨华蓉, 林大胜, *等.* 绿原酸致敏性的综合研究与评价[J]. *中国中药杂志*, 2010, 35(24):3357-3361.
- [56] 李恒华, 罗超利, 黄崇刚, *等.* 绿原酸的致敏作用研究[J]. *中国药房*, 2015, 26(13):1766-1769.
- [57] 冯文宇, 刘明华, 肖顺汉, *等.* 金银花精提取物与粗提取物注射液的主动全身过敏试验研究[J]. *时珍国医国药*, 2008, 19(12):2847-2848.

(收稿日期:2016-10-18 修回日期:2016-12-09)

(编辑:余庆华)