

大黄素的研究进展

刘 静*, 王 丽#(四川大学华西第二医院药学部, 成都 610041)

中图分类号 R963 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)35-3351-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.35.28

摘要 目的:了解大黄素的研究近况,为其开发、应用提供参考。方法:检索、分析和归纳国内外近年来有关大黄素的文献,对其提取、分离、含量测定及药理作用进行综述。结果与结论:大黄素的提取方法为有渗漉提取法、微波提取法、超声提取法和酸碱提取法等;大黄素的分离有高速逆流色谱法、硅胶色谱法、聚酰胺色谱法、pH梯度分离法;大黄素的药理作用集中在抗微生物、抗肿瘤、肾保护、肝保护、胃肠道保护等方面。

关键词 大黄素;提取;分离;含量测定;药理作用

大黄素是一种羟基蒽醌的衍生物,分子式为 $C_{15}H_{10}O_5$,是大黄的有效成分之一,存在于大黄、何首乌、决明子、首乌藤、虎杖等多种药材中,其药理作用广泛,具有较好的临床应用价值。现将国内外有关大黄素的提取、分离、合成、含量测定及其药理作用等方面的研究进展综述如下。

1 大黄素的提取

大黄素为橙黄色针状结晶,具有蒽醌的特殊反应,几乎不溶于水,但溶于乙醇及碱溶液,稍溶于乙醚、氯仿、苯。从提取溶剂而言,大黄素的提取方法有两种:有机溶剂提取法和酸碱提取法。有机溶剂提取法可用氯仿、苯等有机溶剂直接进行提取,提取液在浓缩过程中有时会有结晶析出。也可用甲醇或乙醇进行抽提,抽提液浓缩后再用不同的溶剂进行分配或用不同pH的水溶液进行萃取,从而达到初步分离的目的。由于大黄素含有酚羟基或羧基,在植物体内与钠、钾、镁等金属离子结合,以盐的形式存在,所以在提取时用酸使之完全游离出来,然后再进行提取。加碱提取法是因为大黄素含有羟基,含有羟基的蒽醌类化合物可以直接用碱溶液进行抽提,再用酸使之沉淀的方法进行提取。

1.1 渗漉提取法

陈艳英等^[1]以大黄素为评价指标,采用正交试验优选大黄注射液的提取工艺,最佳工艺为:12倍量70%乙醇、2 ml/min的速度进行渗漉提取。

1.2 微波提取法

何泰东等^[2]以大黄素为检测指标,筛选出最佳微波提取工艺为:微波功率600 W,辅助温度80℃,10倍量70%乙醇提取30 min。

1.3 超声提取法和超声雾化提取法

谭晓虹等^[3]通过正交设计对虎杖中大黄素的超声提取工艺进行研究,以大黄素的含量为考察指标,采用紫外分光光度法进行测定,考察了乙醇浓度、提取次数、提取时间对提取效果的影响,优选出最佳提取工艺为:95%乙醇提取2次,每次40 min。Wang L等^[4]采用超声雾化提取掌叶大黄中大黄素、芦

荟大黄素、芦荟酸等蒽醌类化合物,与浸渍法、回流提取法、超声提取法比较,其具有高效、快速、操作简便、低温等优点。

1.4 加酸提取法

张新乐等^[5]根据何首乌中大黄素的理化性质,考察乙醇浓度、提取时间、加入盐酸量3个因素,并进行正交优化试验。结果显示,用10倍量70%乙醇和占溶液体积15%的1%盐酸回流提取0.5 h,可以获得较高的大黄素提取率。

1.5 加碱提取法

张新乐等^[6]根据何首乌中大黄素的理化性质,考察乙醇浓度、提取时间、加入氢氧化钠量3个因素,并进行正交优化试验。结果显示,用7倍量80%乙醇和占溶液体积12.5%的0.5%氢氧化钠回流提取0.5 h,可以获得较高的大黄素提取率。

1.6 超声强化超临界流体萃取

李卫民等^[7]考查了超声强化超临界流体萃取(USFE)大黄中5种蒽醌类衍生物的提取效果。结果显示,USFE的合适萃取温度、萃取时间和夹带剂量分别低于超临界流体萃取(SFE)的10℃、30 min、0.5 BV,在相同的萃取压力下,USFE对5种蒽醌类衍生物成分的提取率较SFE提高了2.113%~6.095%。

1.7 煎煮法

刘光斌等^[8]以水提取物得率和大黄酸、大黄素、大黄酚总量为考察指标,采用正交设计法考察煮提时间、煮提次数和加水量等因素对大黄通气口服水提取工艺的影响,筛选出最佳水提取工艺为:8倍量水煎煮2次,每次2 h。

2 大黄素的分离

2.1 高速逆流色谱法

Tong S等^[9]应用pH区精制逆流色谱法分离掌叶大黄的粗提物,分离得到大黄酸、大黄素、芦荟大黄素和大黄酚。将甲基叔丁醚、四氢呋喃、水按体积比2:2:3(V/V/V)的比例混合、平衡,将三氟醋酸(10 mmol/L)加到上层有机溶剂,氨水(10 mmol/L)、氢氧化钠(10 mmol/L)、碳酸钠(15 mmol/L)分别加到下层水相作为流动相进行3次分离,第1次分离从1.25 g粗提物中得到0.70 g大黄酸;第2次分离从1.53 g粗提物中得到0.81 g大黄素和0.41 g芦荟大黄素;第3次分离从1.41 g粗提物中分离得到0.94 g大黄酚。

* 药师。研究方向:医院药学。电话:028-85503059。E-mail: liujing0209@sina.com

通信作者:主管药师。研究方向:临床药学。电话:028-85503059

2.2 硅胶色谱法及聚酰胺色谱法

姜波^[10]将虎杖的苯提取物用层析硅胶干法上柱,依次以苯(分析纯)、乙酸乙酯-苯(2:8, V/V)进行洗脱,薄层色谱法检测,收集相同部分,共得到8个成分,其中斑点6为大黄素。闻永举等^[11]建立了聚酰胺色谱柱分离大黄素和大黄素甲醚的方法,最佳碱液pH为10,上样浓度为15%,上样流速4 BV/h,上样量为每100 ml聚酰胺上样8 g大黄素甲醚和大黄素混合物。

2.3 pH梯度分离法

巢蕾^[12]先水解大黄中的蒽醌苷,再用pH梯度法萃取分离,最后用柱层析法纯化精制得大黄素。

3 大黄素的含量测定

3.1 高效液相色谱法

刘红森等^[13]采用高效液相色谱法测定香桂化浊胶囊中大黄素的含量。色谱柱为Hypersil C₁₈(150 mm×4.6 mm, 5 μm),流动相为0.1 mol/L磷酸二氢钠溶液(用磷酸调pH至3.0)-甲醇-乙腈(30:35:35, V/V/V),检测波长为289 nm,流速为1.2 ml/min。

3.2 薄层扫描法

彭才圣等^[14]采用薄层扫描法测定复方烧伤喷雾剂中大黄素的含量,展开剂为苯-乙酸乙酯-甲酸-水(30.0:10.0:0.5:2.5, V/V/V/V)。

3.3 分光光度法

此方法简便、快速、重复性好,但对样品纯度要求高,要先将样品中的大黄素进行分离。

杜永峰等^[15]用10倍量90%乙醇回流提取、15倍量乙酸乙酯二次回流提取,最后用碱酸沉法制备大黄中高纯度的大黄素,再采用改良分光光度法测定其含量。该研究采用5 mol/L氢氧化钠作为显色剂,提高了大黄素的检测限。

3.4 高效毛细管电泳法

胡艳红^[16]采用高效毛细管电泳法测定了三黄油搽剂中大黄素和大黄酚的含量,采用石英毛细管柱(55 cm×65 μm,有效长度50 cm),缓冲体系为硼砂(10 mmol/L)-SDS(30 mmol/L)-乙醇(10%),pH为9.8,分离电压为30 kV,检测波长为254 nm。

4 大黄素的药理研究

4.1 抗炎、抑菌、抗病毒、抗真菌、抗原虫

4.1.1 抗炎 祁红^[17]研究发现,1次灌胃大黄素30、60 mg/kg能显著抑制角叉菜胶所致小鼠足跖肿胀,灌胃60、100 mg/kg能显著抑制角叉菜胶所致大鼠足跖肿胀,且随剂量增大,抑制作用增强;1次灌胃90、150 mg/kg能显著抑制醋酸引起的小鼠毛细血管通透性的增加;腹腔注射20、40 mg/kg能显著抑制角叉菜胶引起的大鼠急性胸膜炎的渗出与白细胞游走。

4.1.2 抑菌 大黄素具有广谱抑菌作用,对金黄色葡萄球菌不易产生耐药性,对链球菌亦很敏感,其次对白喉、枯草、炭疽、副伤寒、痢疾、流感杆菌及肺炎球菌和卡他球菌有效,对厌氧菌有很强的抑制作用。

4.1.3 抗病毒 大黄素对乙型肝炎病毒、巨细胞病毒、EB病毒、冠状病毒、脊髓灰质炎病毒、单纯疱疹病毒均具有抑制作

用。雷湘等^[18]研究了大黄素与不同中药活性成分配伍后体外抗萨科奇病毒的作用,对病毒直接作用效力最高的药物组合为大黄素:姜黄素:苦参碱=2:1:2;抗病毒合成效力最高的药物组合为大黄素:姜黄素:苦参碱=2:0:1。大黄素抗单纯疱疹病毒的作用主要通过抑制病毒的吸附和穿入过程而阻止病毒复制。

4.1.4 抗真菌 Manojlovic NT等^[19]对茜草科、鼠李属等的抗真菌活性进行筛选,发现主要的蒽醌配基包括大黄素具有抗真菌活性。

4.1.5 抗原虫 Zakaria H等^[20]研究发现,大黄素具有广泛的抗原虫活性,包括罗德西亚布氏锥虫、杜氏利什曼原虫和恶性疟原虫K₁株。

4.2 抗肿瘤作用

大量国内外研究结果表明,大黄素对多种人和动物肿瘤有明显的抑制作用,如,乳腺癌、宫颈癌、胰腺癌、肝癌、口腔鳞癌、白血病等。

Huang Q等^[21]研究发现,大黄素通过抑制活化剂蛋白-1(AP-1)和核因子-κB信号途径来抑制间质金属蛋白酶-9的表达,从而达到对人癌细胞侵袭作用的抑制。Srinivas G等^[22]发现,大黄素可以诱导人宫颈癌细胞的凋亡,其机制是通过聚腺苷二磷酸核糖聚合酶的裂变和半胱天冬酶-9的激活。

4.3 肾保护、抗肾间质纤维化及利尿作用

4.3.1 肾保护作用 Wang J等^[23]发现,大黄素可以抑制糖尿病肾病大鼠p38丝裂原活化蛋白激酶(p38MARK)途径的活化并降低纤维蛋白连接素的表达,从而对糖尿病大鼠的肾脏起到保护作用。

4.3.2 抗肾间质纤维化 宁英远等^[24]研究发现,大黄素能抑制人肾成纤维细胞周期的进程。

4.3.3 利尿作用 余南才等^[25]研究发现,大黄水提取物能显著降低大鼠血清尿素氮的浓度,利尿的主要成分为大黄素、大黄酸。给药后,尿管蠕动波增强,尿中钠、钾含量明显增加,大黄酚在体内可相继氧化为大黄素和大黄酸,进一步起到利尿作用并增强药理活性。

4.4 肝保护作用

大黄素具有防治肝癌、防治脂肪肝、抗肝细胞纤维化、抑制乙型肝炎病毒、保护受损肝细胞等作用。

4.4.1 防治肝癌 Shieh DE等^[26]研究发现,大黄素对HepG2/C3A、PLC/PRF/5、SK-HEP-1肝癌细胞株均有较强的抑制作用。

4.4.2 防治脂肪肝 董蕙等^[27]研究发现,大黄素对酒精和高脂饲养诱导的大鼠脂肪肝有一定的防治作用。

4.4.3 抗肝细胞纤维化 肝星状细胞是肝纤维化形成的关键细胞。展玉淘等^[28]研究发现,大黄素对肝星状细胞增殖、细胞外基质合成的直接抑制作用可能是其抗肝纤维化的主要机制。

4.4.4 抑制乙型肝炎病毒 党双锁等^[29]研究发现,大黄素在体外对乙型肝炎病毒具有一定的抑制作用。

4.4.5 对肝细胞缺血性损害的保护作用 林胜璋等^[30]研究发现,大黄素对肝脏缺血再灌注损伤具有保护作用,该作用与减轻肝脏缺血再灌注后脂质过氧化程度和肝窦内皮细胞损伤有关。

4.5 对胃肠道的作用

大黄素具有泻下、抗幽门螺杆菌所致溃疡和应激性溃疡、保护大鼠肠黏膜的作用,其机制可能是抑制了肿瘤坏死因子(TNF)- α 的生成和NO的大量释放,氧自由基的生成减少及中性粒细胞的聚集与活化^[31]。大黄素能增强小鼠的小肠蠕动功能,其机制是促进胃动素分泌,降低生长抑素含量和抑制小肠黏膜Na⁺-K⁺-ATP酶活性^[32]。

4.6 抗氧化

大黄素具有抗氧化和清除自由基的作用,其对动脉粥样硬化的防治作用与抗脂质过氧化有关。郭阳等^[33]探讨了大黄素对实验性牙周炎大鼠牙周组织的抗氧化作用。结果显示,大黄素能明显提高超氧化物歧化酶(SOD)活性,降低血清中丙二醛(MDA)含量,并增加谷胱甘肽过氧化酶的活性,作为一种有效的抗氧化剂,对恢复牙周组织健康有明显效果。

4.7 抗脑缺血损伤

大黄及其提取物可减轻大鼠脑缺血再灌注后脑组织损伤,对大鼠脑缺血损伤具有保护作用。李建生等^[34]研究发现,大黄素抗脑缺血损伤作用机制可能是通过抑制脑组织炎症级联反应和提高脑保护因子如转化生长因子水平而实现的。

4.8 对心血管系统的作用

4.8.1 抗心肌缺血 Wu Y等^[35]建立小鼠急性心肌梗死的模型,发现大黄素能防止急性心肌梗死,其机制是通过减少心肌梗死区域TNF- α 的表达和核因子- κ B的活性来抑制炎症反应,通过抑制半胱天冬酶-3的活性来抑制心肌细胞的坏死。

4.8.2 抗动脉粥样硬化 舒筱灿等^[36]观察了大黄素对鹌鹑动脉粥样硬化模型的血脂水平和病理状态的影响。结果显示,大黄素具有抑制动脉粥样硬化和降血脂的作用。

4.8.3 降血糖 杨禄红等^[37]研究发现,大黄素、黄连素能使糖尿病大鼠血糖水平和血脂水平明显下降,且大黄素能提高其胃肠动力。

4.8.4 抗心律失常 刘影等^[38]研究了大黄素对豚鼠心室肌细胞钙信号的影响。结果显示,小剂量大黄素有正性肌力作用,大剂量大黄素有抗心律失常和心肌缺血作用,其作用机制是双向调节细胞内钙浓度。

4.8.5 降血压 高血压发病率不断上升,已成为威胁人类健康的常见病和多发病。水钠潴留是导致高血压的主要原因之一,具有利尿作用的药物均有不同程度的降压作用,大黄素具有一定利尿作用,因此也具有一定降压作用。

4.8.6 降血脂及降脂、减肥作用 杨永清等^[39]研究发现,大黄素对大鼠前体脂肪细胞的增殖和分化呈剂量和时间依赖性,并可在一定程度上诱发前体脂肪细胞凋亡,故具有潜在的降脂、减肥作用。

4.9 对急性胰腺炎的治疗作用

Li Z等^[40]发现,大黄素和黄芪苷的联合应用可以减轻胰腺

炎和肺损伤,降低血清淀粉酶、组织坏死因子和白细胞介素(IL)6水平,其作用机制是减少组织TLR4的表达,而TLR4对于急性胰腺损伤和炎症反应起重要作用。

4.10 对免疫系统的影响

4.10.1 免疫抑制作用 大黄素可以抑制不同有丝分裂原(ConA)刺激的小鼠脾细胞增殖反应,抑制ConA诱导的IL-2的产生。孟柯伟等^[41]研究发现,大黄素具有抑制同种异体大鼠肝移植术后急性排斥反应发生、发展的作用,与环孢素A联用具有协同作用。

4.10.2 对免疫功能的双向调节作用 张骏等^[42]利用脂多糖刺激的大鼠腹腔巨噬细胞作为过度炎症反应的体外模型,用生物学方法和荧光-分光光度法测定巨噬细胞合成分泌的TNF- α 、IL-1、IL-2和Ca²⁺水平。结果显示,大黄素对于TNF- α 、Ca²⁺的分泌具有双向调节作用,当机体处于正常状态时,大黄素对TNF- α 的分泌具有一定促进作用,有利于机体在维护免疫自稳状态下,发挥TNF- α 抗感染的生物活性;当机体在重度感染时,大黄素可明显抑制巨噬细胞分泌的TNF- α 等细胞因子。由此可见,大黄素一方面对过度的炎症反应具有抑制和治疗作用;另一方面对机体的正常免疫防御功能又有促进作用,发挥双向调节作用。

4.11 对骨代谢的影响

大黄素与骨代谢有关的作用有以下几方面。首先,大黄素具有雌激素样作用,可使去势雌性大鼠迅速恢复性周期,临床试用发现其具有卵泡激素样功效,口服对痛经、子宫内膜炎患者有类似雌激素的效用,并且与雌激素受体有高度的亲和力,能激动受体产生生物效应。其次,大黄素有抗超氧负离子自由基的活性和延缓衰老的作用,且大黄素对脂代谢的影响和对脂肪细胞分化方面的调节作用可能也有利于骨质疏松的治疗。

5 结语

随着对大黄素研究的深入,大黄素良好的提取分离、含量测定技术及临床应用前景将逐渐显现。对于大黄素这种用途广泛的天然有效成分,其开发及应用前景广阔,这些方法也将促进植物活性成分的开发和传统中草药的现代化研究。

参考文献

- [1] 陈艳英. 大黄注射液渗滤提取的工艺研究[J]. 成都中医药大学学报, 2006, 29(1): 57.
- [2] 何泰东, 张春盛, 朱国婵, 等. 消炎止痛喷雾剂的微波提取工艺研究[J]. 中国药业, 2009, 18(23): 32.
- [3] 谭晓虹, 李炜, 王志宝, 等. 正交实验法优选虎杖中大黄素的提取工艺研究[J]. 时珍国医国药, 2012, 23(7): 1 703.
- [4] Wang L, Li D, Bao C, *et al.* Ultrasonic extraction and separation of anthraquinones from *Rheum palmatum* L[J]. *Ultrason Sonochem*, 2008, 15(5): 738.
- [5] 张新乐, 黄泽光, 薛晓英, 等. 加酸提取何首乌中大黄素工艺的探讨[J]. 时珍国医国药, 2007, 18(3): 571.
- [6] 张新乐, 吴铁, 许碧莲, 等. 加碱提取何首乌中大黄素工艺的探讨[J]. 现代医药卫生, 2007, 23(7): 974.

- [7] 李卫民,王治平,刘杰,等.超声强化超临界提取大黄中5种蒽醌衍生物的研究[J].中成药,2011,33(4):718.
- [8] 刘光斌,谢六生,隆旭红,等.大黄通气口服液的提取纯化工艺优选[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(12):67.
- [9] Tong S, Yan J. Large-scale separation of hydroxyanthraquinones from *Rheum palmatum* L. by PH-zone-refining counter-current chromatography[J]. *J Chromatogr*, 2007, 1176(1/2):163.
- [10] 姜波.虎杖中大黄素的提取分离研究[J].中医药学报,2004,32(5):41.
- [11] 闻永举,梁爱军.聚酰胺对大黄素和大黄素甲醚分离研究[J].宜春学院学报,2009,131(16):53.
- [12] 巢蕾.大黄素的制备方法研究[J].时珍国医国药,2007,18(2):460.
- [13] 刘红森,杨继章,李艳玲.HPLC法测定香桂化浊胶囊中大黄素的含量[J].中国药房,2012,23(15):1397.
- [14] 彭才圣,周秋贵,彭华.用薄层扫描法测定复方烧伤喷剂中大黄素的含量[J].井冈山大学学报,2011,32(2):102.
- [15] 杜永峰,许丽梅,姚秉华.分光光度法测定大黄中大黄素的含量[J].化学分析计量,2007,16(6):43.
- [16] 胡艳红.高效毛细管电泳法测定三黄油搽剂中大黄素和大黄酚的含量[J].中医学报,2012,27(8):981.
- [17] 祁红.大黄素的抗炎作用[J].中草药,1999,30(7):522.
- [18] 雷湘,陈科力,陈刚,等.大黄素配伍中药活性成分体外抗萨科奇B3病毒试验[J].中国药房,2009,20(3):173.
- [19] Manojlovic NT, Solujic S, Sukdolac S, et al. Antifungal activity of *Rubia tinctorum*, *Rhamnus frangula* and *Calopogon cerina*[J]. *Fitoterapia*, 2005, 76(2):244.
- [20] Mbwambo ZH, Apers S, Moshi MJ, et al. Anthranoid compounds with antiprotozoal activity from *vismia orientalis*[J]. *Planta Med*, 2004, 70(8):706.
- [21] Huang Q, Shen HM, Ong CN. Inhibitory effect of emodin on tumor invasion suppression of activator protein-1 and nuclear factor- κ B[J]. *Biochem Pharmacol*, 2004, 68(2):361.
- [22] Srinivas G, Anto RJ, Srinivas P, et al. Emodin induces apoptosis of human cervical cancer cells through poly(ADP-ribose) polymerase cleavage and activation of caspase-9[J]. *Eur J Pharmacol*, 2003, 473(2/3):117.
- [23] Wang J, Huang H, Liu P, et al. Inhibition of phosphorylation of p38 MAPK involved in the protection of nephropathy by emodin in diabetic rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2006, 553(1/3):297.
- [24] 宁英远,王俭勤,屈遂林.大黄素对成人成纤维细胞增殖的影响[J].中国中西医结合杂志,2000,20(2):105.
- [25] 余南才,孙翠华.大黄注射液制备及其动物实验与临床应用[J].时珍国医国药,2000,11(2):122.
- [26] Shieh DE, Chen YY, Yen MH, et al. Emodin-induced apoptosis through p53-dependent pathway in human hepatoma cells[J]. *Life Sci*, 2004, 74(18):2279.
- [27] 董蕙,陆付耳,高志强,等.大黄素对酒精和高脂饲养诱导的大鼠脂肪肝的影响[J].中国医院药学杂志,2005,25(3):202.
- [28] 展玉淘,李定国,沈礼勇,等.大黄素抗肝纤维化的细胞学机制[J].临床肝胆病杂志,2006,22(2):43.
- [29] 党双锁,张正国,张欣.大黄素、黄芪多糖在体外对乙型肝炎病毒的抑制作用[J].西安交通大学学报:医学版,2007,28(5):521.
- [30] 林胜璋,余耀军,游涛,等.大黄素对大鼠肝脏缺血再灌注损伤的预防作用[J].中国中西医结合外科杂志,2006,12(2):136.
- [31] 刘瑞林,张嘉,吴薇,等.大黄素对肠缺血/再灌注损害保护作用的实验研究[J].中国中西医结合急救杂志,2008,1(15):45.
- [32] Zhang HQ, Zhou CH, Wu YQ. Effect of emodin on small intestinal peristalsis of mice and relevant mechanism[J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(20):3147.
- [33] 郭阳,周林,谢晓华,等.大黄素对大鼠牙周组织抗氧化作用[J].中国公共卫生,2007,23(5):601.
- [34] 李建生,刘敬霞,张伟宇,等.大黄素抗大鼠脑缺血损伤及对炎症因子反应的影响[J].中国中药杂志,2005,30(24):1939.
- [35] Wu Y, Tu X, Lin G, et al. Emodin-mediated protection from acute myocardial infarction via inhibition of inflammation and apoptosis in local ischemic myocardium[J]. *Life Sci*, 2007, 81(17/18):1332.
- [36] 舒筱灿,周利玲,吴和平,等.大黄素抑制动脉粥样硬化的实验研究[J].怀化医学专学报,2007,6(1):14.
- [37] 杨禄红,陆付耳,董蕙,等.大黄素和黄连素对2型糖尿病大鼠胃肠道动力的影响[J].世界华人消化杂志,2005,13(5):608.
- [38] 刘影,单宏丽,孙宏丽,等.大黄素对豚鼠单个心室肌细胞胞浆游离钙浓度及L-型钙电流的影响[J].药学学报,2004,39(1):5.
- [39] 杨永清,杨公社.大黄素对大鼠前体脂肪细胞增殖和分化的影响[J].中国中药杂志,2007,32(5):424.
- [40] Li Z, Xia X, Zhang S, et al. Up-regulation of Toll-like receptor 4 was suppressed by emodin and baicalin in the setting of acute pancreatitis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2009, 63(2):120.
- [41] 孟柯伟,宋占文,周先亭.大黄素对大鼠原位肝移植术后急性排斥反应的干预[J].中国组织工程研究与临床康复,2007,11(47):9427.
- [42] 张骏,翁福海,李会强,等.大黄素对大鼠腹腔巨噬细胞产生的TNF- α 、IL-1、IL-2和细胞Ca²⁺的影响[J].中草药,2001,32(8):718.

(收稿日期:2014-04-30 修回日期:2014-07-21)