

紫草素的研究进展*

李 亮¹, 陈钰沁¹, 张 超², 张庆芝¹

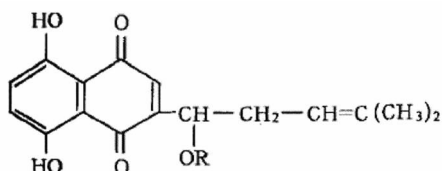
(1. 云南中医学院, 云南昆明 650500; 2. 重庆铜梁县中医院, 重庆 402560)

〔摘 要〕紫草素是一类萘醌类化合物, 主要存在于常用中药紫草中。主要对紫草素的研究状况, 包括紫草的资源概况、紫草素合成途径、提取方法、药理研究及临床应用现状进行综述。

〔关键词〕紫草素; 资源概况; 合成; 提取; 药理; 临床应用

中图分类号: R282.7 文献标志码: A 文章编号: 1000—2723(2011)05—0062—05

紫草素是一类脂溶性萘醌类成分, 主要来源于我国常用中药紫草中, 其结构式如下图所示:



紫草素的颜色会随 pH 增加而发生改变, 具有挥发性, 能随水蒸汽蒸馏。在酸性溶液中稳定, 对热稳定, 对亚硫酸钠、铁离子、镁离子较敏感, 日光对色素有一定的降解作用^[1]。紫草素主要有效成分为紫草宁衍生物 (β , β -丙乙烯酰阿卡宁、乙酰紫草素为紫草色素的主要成分), 多结合成酯而存在, 具有电子传递作用, 促进或干扰某些生化反应过程, 表现多种生物活性, 如抗炎、抗肿瘤、保肝和免疫调节、抗生育、降血糖、杀菌抗病毒等作用^[2]。除此之外, 紫草素还是良好的天然色素, 已广泛应用于食品、化妆品和印染工业中, 需求量巨大^[3]。近年来, 国内外对紫草素的研究越来越多, 可见其具有潜在的可开发利用价值。现从紫草的资源概况, 紫草素的生物合成途径、提取方法、药理研究现状、抗癌机制研究以及临床应用进行综述。分述如下:

1 紫草的资源概况

紫草 (*Arnebiae Radix*) 是我国常用中药材, 味甘、咸, 性寒, 归心、肝经。具有清热凉血, 活血解毒, 透疹消斑等功效^[4]。《中华人民共和国药

典》(2010 年版) 记载的紫草来源于紫草科 (*Boraginaceae*) 多年生草本植物新疆紫草 *Arnebia euchroma* (Royle) Johnston 或内蒙紫草 *Arnebia guttata* Bunge 的干燥根^[5]。国内紫草传统入药的有 3 种, 即新疆紫草、滇紫草和紫草。紫草喜凉爽、湿润的气候条件^[6]。新疆紫草为国家三级重点保护野生药材, 是新疆野生植物中的优势类群, 几乎在新疆各地都有分布。由于其品质佳, 目前新疆紫草已成为紫草的主要商品。由于无节制采挖, 野生资源破坏严重, 加之人工种植难度大, 导致紫草资源日益减少。滇紫草主产云南, 生于荒山岩地向阳山坡, 在我国西南地区广为应用, 为我国商品紫草的第二大来源。紫草习称硬紫草, 生于山野草丛中, 资源较少。除以上 3 种外, 还有分布于新疆阿勒泰、天山南北和内蒙古大部分地区的黄芪紫草和分布于西藏的西藏紫草, 但资源都较少^[7]。

云南地理生态环境的多样性和复杂性, 构成了紫草资源种类的多样性, 含紫草宁 (即紫草素, shikonin), $C_{16}H_{16}O_5$) 及其衍生物的紫草植物达 6 种之多, 均属于滇紫草属, 是潜在的优势生物资源^[8], 它们是: 滇紫草 (*Onosma paniculatum*)、矩叶滇紫草 (*O. oblongifolium*)、沧怒滇紫草 (*O. wardii*)、密花滇紫草 (*O. confertum*)、昆明滇紫草 (*O. cingulatum*)、露蕊滇紫草 (*O. exsertum*)^[9]等。

2 紫草素的合成途径

2.1 生物合成途径

* 收稿日期: 2011—01—06 修回日期: 2011—05—29

作者简介: 李亮 (1988 ~), 男, 江西南昌人, 云南中医学院在读硕士研究生, 生药学专业。

1986年, Yazaki 等从低产或不产紫草素的细胞中分离得到了对羟基苯甲酸葡萄糖苷(V)。1987年, Heide 发现香叶基对羟基苯甲酸转移酶是紫草素合成途径中的一个关键酶, 检测到其功能是将香叶基整合到对羟基苯甲酸上。1989年, Heide 分离得到苯丙氨酸解氨酶, 对羟基苯甲酸葡萄糖苷转氨酶和对羟基苯甲酸葡萄糖苷酶。紫草素的生物合成途径得到了进一步的阐明。后来, Okamoto 等^[10]发现 C¹⁴标记的去氧紫草素能够合成紫草素衍生物, 而 C¹⁴标记的紫草素则几乎不能合成紫草素衍生物(X)。过去的几年中, Heide 等^[11]发现苯丙氨酸氨化酶可以完全抑制乙酰紫草素的合成, 并且详细研究了紫草素生物合成的类异戊二烯途径, 找到类异戊二烯途径的关键酶 3-羟基-3-甲基戊酰辅酶 A 还原酶。目前紫草素生物合成的工作, 主要集中在相关酶的基因工程研究, 例如: Matsuno 等研究了香叶基羟醌羟化酶的 cDNA, 在酵母细胞中进行表达, 其产物能够催化氨基苯乙烯酸酯的生物合成^[12]。

2.2 化学合成途径

从化学结构上观察, 紫草素这类物质的合成好像并不困难, 但事实并非如此。由于紫草萘醌对光, 酸, 碱, 氧都不稳定, 并且还对硅和铝都有强烈的亲和性, 使得纯化工作也很难开展。紫草素的全合成研究开始于 20 世纪 80 年代左右, 已知的合成方法大都是通过保护 1, 4-二羟基萘醌然后使用各种方法引入侧链^[13]。同样也有报道指出可以直接在醌环上引入官能基^[14]。在 20 世纪末, 报道了一种新颖的不对称合成路线^[15], 使用的是一种新颖的亚甲基保护方法, 将很容易通过电氧化法除去甲叉基保护的 4-羟基萘的溴化物通过正丁基锂盐与侧链保护的 Weinreb 氨基化合物间接引入侧链形成羰基化合物, 再用二异蒎烯基硼烷氧化物不对称还原得到具有手性的 2 种化合物, 脱去保护基团得到紫草素和阿卡宁^[16]。该合成方法虽然选择性强, 但是产率低, 且原料不容易得到。

3 紫草素的提取方法研究

紫草素是一类脂溶性很强的萘醌类色素。对该类物质的提取应根据其理化性质进行。现有报道中除了传统的溶剂提取法外, 逐步发展了一批新方法。

3.1 微波提取法

兰卫等^[17]选取提取的功率、温度和时间 3 个因素进行正交实验, 并且用所提取的紫草素的吸光度作为评价提取率高低的标准, 得出了影响紫草素的因素的次序依次是提取的时间、温度和功率; 李洪玲等^[18]采用正交设计法进行筛选, 选取了乙醇液的浓度、提取时间、提取次数以及提取功率作为影响因素, 最终得出影响的次序为乙醇浓度、时间、次数以及功率; 严炎中等^[19]也通过正交实验得出药材的粉碎度选用粗粉的效果最好。徐萍等^[20]还采用微波辅助醇提的方法, 确定了提取紫草总色素的工艺条件为: 料液比 1:10, 微波功率 640W, 微波时间 5min, 乙醇体积浓度 70%, 80℃ 的恒温水浴中回流提取 60min。紫草素的提取率达到了 2.73%, 与传统方法相比提高了 51.6%。

3.2 超声提取法

乔秀文等^[21]采用超声波法和乙醇浸取法提取紫草素, 在 520nm 测定溶液的吸光值, 对两种提取法进行了对比, 传统的乙醇浸取法不但需要 36h 提取率才能达到最大, 并且提取率不高。而用超声提取法只需 45min 就能达到最大提取率, 并且提取率较乙醇浸取法相比还高出约 7%。但在时间的控制上必须非常小心, 时间超过最佳时间, 提取率反而会下降, 这也许与超声波对紫草素的强烈的物理作用导致紫草素分子结构发生变化有关系。关奕等^[22]对新疆紫草进行了超声提取的研究, 探讨了超声波功率、液固比、提取温度、原料粒度和超声作用时间对色素提取效果的影响, 得到超声提取新疆紫草色素的优化工艺参数为: 80 目的新疆紫草根粉末, 液固比为 12mg/L, 在 50℃ 水浴中超声处理 25min, 超声波功率 1 800 W, 提取率可达到 87%。

3.3 CO₂ 超临界萃取法

马丽萍等^[23]用超临界 CO₂ 萃取技术对滇紫草中提取紫草素进行了研究。结果表明, 采用等温变压二级分离, 在萃取压力为 20MPa, 萃取温度为 35℃ 时, 紫草素提取率为 1.82%, 其重金属及砷含量均符合 WHO/FAO 规定指标。梁瑞红等^[24]对新疆紫草进行了超临界萃取工艺研究并与有机溶剂萃取的结果进行比较, 结果表明: 超临界萃取在 32℃、压力 27MPa 下重量得率最高, 达 4.2%; 紫草素衍生物也达最高, 为 3.59%。超临界萃取比有机溶剂萃取能得到更多紫草萘醌组分。超临界萃

取的紫草色素含杂质更少。

3.4 其他

罗雪梅等^[25]采用大孔树脂吸附法提取分离紫草细胞培养液中的紫草素,与传统的萃取法相比,有机溶剂的用量减少 60 倍左右,节省动力消耗,简化操作,大大降低成本。黄萍萍等^[26]运用亚临界水萃取紫草中左旋/右旋紫草素,考察了萃取温度、萃取时间和固液比对紫草素提取率的影响,结果发现 3 个因素在各自考察的实验范围内均有显著影响,并且还利用超声^[27]强化了萃取的效果,最后用大孔树脂^[28]进行了分离纯化。

4 紫草素的含量测定方法研究

马瑛等^[29]认为采用 HPLC 测定紫草素的含量,简便、快速、准确、完全可以用于紫草药材的质量控制。韩洁等^[30]采用 RP-HPLC 法测定紫草素含量,流动相为含 0.5% 冰醋酸及 0.3% 三乙胺的乙腈溶液和含 0.5% 冰醋酸及 0.3% 三乙胺的水溶液,梯度洗脱,流速为 1.0 mL/min,检测波长为 516 nm,柱温 30℃,紫草素浓度在 1.2 ~ 12.2 μg/mL ($r=0.999$) 范围内峰面积呈良好的线性关系,回收率 ($n=9$) 为 100.3%。李海峰等^[31]根据化学发光原理,以鲁米诺-过氧化氢-钴离子为发光体系,利用过氧化氢定量氧化紫草素苯环上的羟基,从而消耗发光体系中的过氧化氢来降低发光强度,实现发光值动态淬灭以此测定紫草素含量。施玉峰等^[32]采用反相高效液相色谱法,Alltima C18 反相柱 (250 mm × 4.6 mm i. d., 5 μm),流动相为乙腈-四氢呋喃-水溶液 (体积比为 37:29:34),流速 110 mL/min,柱温 35℃,检测波长 516 nm,进样量 20 μL,来测定紫草素,此法分离快、柱效高、准确度高、重现性好。李全文等^[33]以融硅毛细管 (150 μm × 70 cm) 为分离柱,优化选择 1.0 mmol/L H_3BO_3 + 3.0 mmol/L 三乙胺缓冲液为电泳介质,分离电压 18.0 kV,可实现分离检测。在优化条件下左旋紫草素线性范围为 10.0 ~ 250 mg/L;线性相关系数为 0.9962;检出限为 5.0 mg/L ($S/N=3$)。

5 紫草素的药理作用研究

5.1 抗炎作用

王文杰等^[34]皮下注射紫草素 10 mg/kg 对小鼠巴豆油耳炎症和大鼠酵母性足趾肿有明显抑制作用,验证了紫草素的抗炎作用,并推测萘醌类化合物对 5-脂氧酶活性抑制作用是由其还原性决定

的。代巧妹等^[35]研究紫草素对晚期 II 型胶原诱导的关节炎小鼠的抗炎症、免疫调节作用,认为其发挥抗炎作用的机制可能为紫草素通过抑制了 Th1 细胞因子的表达发挥了抗炎症的作用。

5.2 抗血管新生作用

袁定芬等^[36]用四甲基偶氮唑盐 (MTT) 法测定紫草素对内皮细胞增殖的影响,利用迁移实验和体外管腔形成实验观测紫草素对内皮细胞迁移及管腔形成能力的影响。结果显示紫草素可在体外抑制内皮细胞的血管新生活性,对内皮细胞增殖、迁移及管腔形成能力的抑制率分别为 (38.66 ± 0.05)%, (79.69 ± 0.03)% 及 (80.95 ± 0.05)%。进而证实紫草素可直接作用于内皮细胞,通过抑制其增殖、迁移及管腔形成而发挥其抗血管新生作用。

5.3 平喘作用

赵燕霞等^[37]使用组织块贴壁法原代培养传至 4~8 代的人气道平滑肌细胞 HASMCs,经 40、20、10、5、2、1、0.5 μmol/L 及 0 μmol/L (对照组) 的紫草素分别作用 12 h、24 h、48 h 后,结果显示紫草素对 HASMCs 具有明确的抗增殖作用。为治疗支气管哮喘提供实验依据。

5.4 治疗白血病

陈志炉等^[38]通过实验证实紫草素能有效地诱导 K562 细胞凋亡,并主要通过线粒体凋亡通路,紫草素 0.25 ~ 8 μg/mL 浓度即能明显抑制 K562 细胞的增殖,并具有时间和浓度的依赖性。为临床应用紫草素治疗白血病提供一定的实验依据。

5.5 抗肿瘤作用

紫草素抗肿瘤作用机制,大致为以下两种:①诱导肿瘤细胞凋亡而抗癌。吴振等^[39-40]发现紫草素可以致黑色素瘤细胞系 A375-S2 凋亡时则出现核破碎,质膜出泡;还可致人宫颈癌细胞 Hela 凋亡时产生凋亡小体,荧光染色显示核破碎。赵瑞杰等^[41]以肝癌细胞株为研究对象,利用倒置显微镜观察细胞的形态变化,通过体外细胞毒性试验 (MTT) 比色法和流式细胞仪检测紫草素处理前后对肝癌细胞株增殖和诱导细胞凋亡的作用。结果表明紫草素对肝癌细胞株具有明显的凋亡诱导作用。侯颖等^[42]用不同浓度的紫草素处理人肝癌细胞 HepG2 细胞,MTT 检测紫草素 HepG2 细胞生长增殖的抑制作用,结果表明紫草素可抑制 HepG2 的

增殖,诱导 HepG2 细胞凋亡。徐坤山等^[43]研究表明紫草素对乳腺癌细胞株有显著抑制生长作用,效应呈时间和剂量的依赖性,紫草素可诱导 MCF-7 等乳腺癌细胞发生典型的细胞凋亡。②抑制肿瘤细胞周期。马海鸥等^[44]研究紫草素对体外培养的人绒癌耐药细胞株 (JAR/MTX) 诱导细胞周期停滞的作用。采用不同浓度的紫草素分别作用 24h、48h、72h 后,应用流式细胞仪分析细胞周期分布,结果表明紫草素对 JAR/MTX 具有明确的阻滞细胞周期进程的作用。黄河等^[45]研究紫草素蒽茜类衍生物 (代号为 SYUNZ-7) 的体内外抗肿瘤作用机制,发现随着作用时间的延长或处理浓度的增加,SYUNZ-7 可以阻滞 CNE2 细胞由 S 期向 G₂/M 期转化。表明 SYUNZ-7 具有较强的体内外抗癌作用,其抗癌机制与阻滞细胞周期有关。

5.6 其他

李海涛等^[46]发现紫草素对人胎肾系细胞凋亡具抑制作用,提示紫草素具有延缓肾小球硬化的作用。黄蔚霞等^[47]通过体外实验表明,紫草素可促进肾系膜细胞凋亡,并具有剂量依赖性,因此,紫草素可能通过抑制系膜细胞增殖而改善 LN 肾增殖性病理损伤。张卓琦等^[48]采用实验方法发现紫草素对血管平滑肌细胞 VSMC 具有明确的抗增殖、促凋亡、阻滞细胞周期进程的作用,并且与细胞周期调节蛋白的变化密切相关。陈炳卿等^[49]探讨了不同浓度的紫草素拮抗 CCl₄ 诱导的肝细胞膜脂流动性下降和脂质过氧化损伤的能力。结果表明拮抗的作用程度因使用的紫草素浓度及肝脏中含脂肪的饱和程度有很大差异。

6 结语

紫草作为常用的传统中药,国内外对于其有效成分紫草素的研究逐渐深入。紫草素除在药理作用方面有其独到的疗效外,也是名贵的染料,还可作为天然食用色素或添加到化妆品中使用。要缓解当前临床用量大、植物资源匮乏的局面,从紫草的资源方面看,单单寻找替代品已经无法解决根本问题。必须通过利用生物、化学途径得到更多的紫草素,并形成产业化生产,才能从真正意义上解决资源不足的问题。

[参考文献]

[1] 乔秀文,但建明,曾宪佳,等. 新疆紫草蒽醌色素的理化性质研究 [J]. 广州食品工业科技, 2004, 20

(2): 70-72.

- [2] 王静,刘昭明,肖凯军,等. 天然食用色素的结构与生理活性分析 [J]. 食品工业科技, 2007, 28 (12): 208.
- [3] 徐德锋,管鹏健,毛志强,等. 紫草素的全合成研究进展 [J]. 有机化学, 2005, 25 (7): 771.
- [4] 黄泰康. 现代本草纲目 (下册) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2000: 2805.
- [5] 国家药典委员会. 《中华人民共和国药典》[S]. 中国医药科技出版社, 2010: 320.
- [6] 于百功,李统育. 紫草的人工栽培 [J]. 中国中药杂志, 1989, 14 (6): 19.
- [7] 周立刚,郑光植. 云南紫草资源的开发利用 [J]. 中国野生植物资源, 1991, (04): 1-4.
- [8] 周俊,吕春朝. 发展云南潜在优势生物资源的若干设想 [J]. 云南植物研究, 1988, 增刊 1: 145-156.
- [9] 中国科学院昆明植物研究所. 云南植物志 [M] (第 4 卷). 北京: 科学出版社, 1986: 675-736.
- [10] Okamoto T, Yazaki K, Tabata M. Biosynthesis of shikonin derivatives from *L*-phenylalanine via deoxyshikonin in *Lithospermum* cell cultures and cell-free extracts [J]. *Phytochemistry*. 1995, 38 (1): 83-88.
- [11] Markus L B, Severin K, Heide L, *et al*: Regulatory role of microsomal 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase for shikonin biosynthesis in *Lithospermum erythrorhizon* cell suspension cultures [J]. *Planta Med*, 1988, 204 (2): 234-241.
- [12] 葛锋,王晓东,王玉春. 药用紫草的研究进展 [J]. 中草药, 2003, 34 (9): 附 6-10.
- [13] 徐德锋,管鹏健,毛志强,等. 紫草素的全合成研究进展 [J]. 有机化学, 2005, 25 (7): 771.
- [14] Katti S. B., Shkula Y. N., Tandon J. S. Arnebin derivatives for anticancer activity. *Indian J. Chem*. 1979, 18B (11): 420-442.
- [15] Nicolaou, K. C. Hepworth, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* 1988, 37 (6): 839-841.
- [16] 金呈之. 紫草色素制备的研究进展 [J]. 江苏食品与发酵, 2006, 02: 16-20.
- [17] 兰卫,高晓黎,兰文军,等. 紫草素微波提取工艺的研究 [J]. 中成药, 2007, 29 (6): 899-900.
- [18] 李洪玲,乔秀文,曾宪佳,等. 新疆紫草中紫草素的微波提取工艺 [J]. 时珍国医国药, 2007, 18 (1): 148.
- [19] 严炎中,徐雯宇,曹建国,等. 正交试验优选紫草素的微波提取工艺 [J]. 医药导报, 2005, 24 (4): 327-328.
- [20] 徐萍,张凤清,周洪亮,等. 微波辅助醇提法提取紫草总色素的工艺研究 [J]. 长春工业大学学报, 2009, 30 (5): 484-487.
- [21] 乔秀文,李洪玲,但建明,等. 紫草素的超声提取 [J]. 包头医学院学报, 2004, 20 (1): 18-19.

- [22] 关奕, 葛峰, 王晓东, 等. 新疆紫草的超声波强化提取 [J]. 过程工程学报, 2005, 5 (6): 680-683.
- [23] 马丽萍, 邢翠萍, 汪春生, 等. 超临界 CO₂ 从滇紫草中提取紫草素的研究 [J]. 精细石油化工, 2000, 2: 4.
- [24] 梁瑞红, 谢明勇, 施玉峰. 紫草色素超临界萃取与有机溶剂萃取之比较 [J]. 食品科学, 2004, 25 (3): 130-132.
- [25] 罗雪梅, 袁丽红, 欧阳平凯. 吸附法分离紫草细胞培养液中紫草素的研究 [J]. 化学反应工程与工艺, 1995, 11 (2): 193-197.
- [26] 黄萍萍, 丘泰球, 杨日福, 等. 亚临界水萃取紫草中左旋/右旋紫草素的工艺优化 [J]. 化学与生物工程, 2009, 26 (7): 42-47.
- [27] 黄萍萍. 超声强化亚临界水萃取紫草不同极性有效成分的研究 [D]. 华南理工大学, 2010.
- [28] 黄萍萍, 杨日福, 黄星歆, 等. 亚临界水萃取及大孔树脂分离纯化制备紫草素 [J]. 食品科学, 2010, 31 (8): 1-5.
- [29] 马瑛, 王嗣岑, 黄猛. HPLC 测定紫草中紫草素含量 [J]. 中国药学杂志, 2000, 35 (2): 98.
- [30] 韩洁. RP-HPLC 法同时测定紫草中紫草素、异丁酰紫草素和 β , β -二甲基丙烯酰紫草素的含量 [J]. 药物分析杂志, 2008, 28 (1): 1849-1851.
- [31] 李海峰, 江宝琪, 庞志功. 薄层色谱-化学发光联用技术测定紫草素含量 [J]. 分析化学, 1998, (26): 1282.
- [32] 施玉峰, 谢明勇, 梁瑞红, 等. 反相高效液相色谱法测定紫草素衍生物 [J]. 色谱, 2005, 23 (2): 209.
- [33] 李全文, 周颢, 潘爱华, 等. 毛细管电泳法测定紫草中的紫草素 [J]. 分析化学研究简报, 2006, 34 (7): 991-994.
- [34] 王文杰, 白金叶, 刘大培, 等. 紫草素抗炎及对白三烯 β -4 生物合成的抑制作用 [J]. 药学学报, 1994, 29 (3): 161.
- [35] 代巧妹, 王金凤, 张凤山. 紫草素对晚期胶原性关节炎的作用研究 [J]. 哈尔滨医科大学学报, 2009, 43 (1): 48-51.
- [36] 袁定芬, 邓辉, 阎春林, 等. 紫草素对内皮细胞血管新生活性的影响 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2006, 11 (1): 10.
- [37] 赵燕霞, 罗雅玲, 赖文岩, 等. 紫草素抑制人气道平滑肌细胞的增殖 [J]. 南方医科大学学报, 2008, 28 (5): 805-810.
- [38] 陈志炉, 蒋慧芳, 史亦谦, 等. 紫草素诱导白血病细胞 K562 凋亡的研究 [J]. 浙江临床医学, 2007, 9 (8): 1020-1021.
- [39] 吴振, 吴立军, 田代真一, 等. 紫草素诱导 A375-S2 细胞凋亡的分子机制研究 [J]. 中国药理学通报, 2005, 21 (2): 202-205.
- [40] 吴振, 吴立军, 田代真一, 等. 紫草素诱导 HeLa 细胞凋亡经过 caspase 激活的机制 [J]. 中国药理学通报, 2004, 20 (5): 540-544.
- [41] 赵瑞杰, 李引乾, 王会, 等. 紫草素对肝癌细胞增殖和凋亡的影响 [J]. 实验研究, 2010, (4): 16-18.
- [42] 侯颖, 曹蔚, 张晓楠, 等. 紫草素对人肝癌 HepG2 细胞增殖的抑制及诱导凋亡作用 [J]. 现代生物医学进展, 2008, 8 (9): 1631-1633.
- [43] 徐坤山, 吴建富, 白海, 等. 紫草素诱导乳腺癌细胞凋亡的研究 [J]. 扬州大学学报 (农业与生命科学版), 2008, 29 (2): 27-29.
- [44] 马海鸥, 李巨. 紫草素对人绒癌耐药细胞株增殖的抑制及凋亡的作用 [J]. 中国实验诊断学, 2008, 12 (2): 181-185.
- [45] 黄河, 谢冰芬, 朱孝峰, 等. 紫草素衍生物 SYUNZ-7 的抗肿瘤作用及其机制的初步研究 [J]. 癌症, 2005, 24 (12): 1453-1458.
- [46] 李海涛, 李晓冬, 朱荃, 等. 紫草素对人胎肾系膜细胞凋亡的影响 [J]. 药学进展, 2001, 25 (6): 267-369.
- [47] 黄蔚霞, 谢志军, 李玉梅, 等. 紫草素对 NIH 小鼠肾系膜细胞增殖的影响 [J]. 浙江中医杂志, 2008, 43 (8): 447-448.
- [48] 张卓琦, 曹希传, 张玲, 等. 紫草素对大鼠血管平滑肌细胞增殖与凋亡作用的实验研究 [J]. 中华医学杂志, 2005, 85 (21): 1484-1488.
- [49] 陈炳卿, 周少波, 王桂杰, 等. 紫草素拮抗膜脂流动性下降和脂质过氧化损伤的作用 [J]. 中国公共卫生学报, 1998, 17 (6): 330-332.
- [50] 陈峰, 张梅, 王福红, 等. 大黄与紫草外敷防治长春瑞滨外渗所致的静脉炎 18 例效果观察 [J]. 山东医药, 2009, 49 (51): 27.
- [51] 王彩云, 焦福全, 周修子, 等. 复方紫草滴耳油治疗急性化脓性中耳炎临床研究 [J]. 实用中医药杂志, 2010, 26 (4): 220-221.
- [52] 陈九义, 赵民生, 曹秀虹. 十味紫草烫伤膏的制备与临床应用 [J]. 齐鲁药事, 2010, 29 (8): 479-480.
- [53] 尹丽霞. 紫草油治疗小儿口腔炎及口腔溃疡的疗效观察 [J]. 临床肺科杂志, 2010, 15 (3): 434.
- [54] 李德伦. 地榆紫草油剂灌肠治疗溃疡性结肠炎 63 例临床观察 [J]. 青海医药杂志, 2006, 36 (9): 38.
- [55] 刘伟兰, 刘月香. 冷冻后敷加味紫草油治疗宫颈糜烂 60 例临床观察 [J]. 山西医药杂志, 2010, 39 (7): 660-661.
- [56] 周微. 前列宁栓剂的药效学研究 [D]. 吉林: 吉林大学, 2008.
- [57] 杨小红, 孟景娜, 边怡超, 等. 紫草膏联合封闭和冰敷治疗抗癌药物渗漏的疗效观察 [J]. 山东医药, 2010, 50 (36): 65-66.

(编辑: 左媛媛)