

岩白菜素的研究进展

董成梅, 杨丽川, 邹澄, 赵沛基, 蒲洪, 张滢
(昆明医学院药学院暨云南省天然药物药理重点实验室, 云南昆明 650500)

[摘要] 岩白菜素具有止咳作用, 《中华人民共和国药典》收为镇咳祛痰药, 目前已制成片剂用于临床. 岩白菜素是一个碳苷, 近年来国内外学者对岩白菜素进行了较多研究, 对岩白菜素的植物来源、药理作用、剂型及其衍生物等方面的研究情况进行综述.

[关键词] 岩白菜素; 植物来源; 化学反应; 药理活性; 剂型

[中图分类号] Q946 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003 - 4706 (2012) 01 - 0150 - 06

The Research Progress of Bergenin

DONG Cheng - mei, YANG Li - chuan, ZOU Cheng, ZHAO Pei - ji, PU Hong, ZHANG Ying
(Pharmaceutical School & Yunnan Key Laboratory of Pharmacology for Natural Products, Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650500, China)

[Abstract] Bergenin has antitussive effect, the pharmacopoeia of the People's Republic of China received as antitussive and expectorative drug, has been made into tablets for clinical use. Bergenin is a C-glycosides, domestic and foreign scholars have made more research of Bergenin in recent years. The plant source of Bergenin, Chemical reaction, dosage forms and its Pharmacological derivatives, and other aspects of the research were reviewed in this paper.

[Key words] Bergenin; Plant source; Chemical reaction; Pharmacological activities; Dosage form

岩白菜素 (Bergenin) 属异香豆素类化合物, 因最早从岩白菜属植物中提取出来而得名, 又名岩白菜内酯、矮茶素、岩白菜宁、矮地茶素等, 分子式为 $C_{14}H_{16}O_9$, 系白色疏松针状结晶或结晶性粉末, 气微, 味苦, 遇光或热渐变色, 在甲醇中溶解, 在水或乙醇中微溶. 中药岩白菜为民间常用药, 最早载于清代《分类草药性》, 具有滋补、止血、止咳等功效^[1]. 岩白菜素为从岩白菜等草药中提出的有效成份, 因其具有止咳作用, 《中华人民共和国药典》收为镇咳祛痰药, 是治疗慢性支气管炎、肺气肿、肺心病、支气管哮喘等呼吸系统疾病的特效药物, 其特点是对咳嗽中枢有选择性抑制作用, 不良反应小, 且连续使用不产生耐药性, 安全

无毒. 目前已制成片剂用于临床^[2]. 但岩白菜素类的普通片剂, 因其在水中溶解度小, 体内代谢快, 使疗效受到一定的影响^[3]. 为改善这一问题, 目前该化合物被开发成固体分散物、栓剂、胶囊、包合物及一些复方制剂等多种剂型用于临床. 岩白菜素是一个碳苷, 早在 1880 年就从虎尔草科植物中分出^[4], 但结构测定直到 1958 年才完成^[5]. 近年来国内外学者对岩白菜素进行了较多研究, 从岩白菜素的植物来源及其分布、衍生物、药理作用、剂型等方面阐述如下.

1 植物来源及其分布

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (81160388); 云南省科技厅与昆明医学院联合专项基金资助项目 (2011FB245); 云南省药学高校重点实验室基金资助项目 (2011YXZD005)

[作者简介] 董成梅 (1988~), 女, 云南丽江市人, 在读硕士研究生, 主要从事天然药物化学研究工作.

[通讯作者] 杨丽川. E-mail: ylc33@126.com

岩白菜素药源植物资源丰富, 现有虎耳草科 (Saxifragaceae)、豆科 (Leguminosae)、无患子科 (Sapindaceae)、桑科 (Moraceae) 等 20 科的 37 属 88 种植物中发现含有岩白菜素. 其中岩白菜、云南岩白菜、落新妇和多花落新妇的岩白菜素含量达 1.8%~3.8%^[6]. 1987 年陈文斗等用高效液相色谱法测定草药落新妇和岩白菜的醇提液中岩白菜素的含量为 5.8%^[7], 1991 年王俊平等用分光光度法测定草药鬼灯檠的醇提液中岩白菜素的含量达 19.17%^[8]. 近年来的研究表明, 岩白菜素在紫金牛属植物中有较广泛的分布, 刘女年通过薄层定性分析发现, 紫金牛属中的酸苔菜、罗伞树、朱砂根、紫金牛、莲座紫金牛、九节龙、心叶紫金牛等 7 种植物均含有岩白菜素^[9]. 张艺等用高效液相法测定紫金牛属药用植物中岩白菜素的含量, 结果表明, 岩白菜素百分含量高于 1% 的植物有 4 种, 有较大的资源利用价值. 岩白菜素含量低于 1% 的有小乔木紫金牛、扭子果、细罗伞等 11 种, 也有一定的资源利用价值^[10].

2 岩白菜素的结构及衍生物的化学反应

从紫金牛科植物朱砂根中可分离得到 11-0-没食子酰基岩白菜素, 11-0-香草酰岩白菜素, 11-0-(3',4'-二甲基没食子酰基)-岩白菜素^[11], 即化合物 I 和化合物 II.

采用多种柱色谱法对走马胎中的化学成分进行分离纯化, 结果分离得到 4 个化合物, 其中两个化合物为化合物 III、IV^[12].

对朱砂根中的化学成分进行研究, 可分离得到 9 个化合物: 4-羟甲基-2-糠醛 (1), 乙基-B-D-果吡喃糖苷 (2), 丁香酸 (3), N-丁基-B-D-果吡喃糖苷 (4), N-丁基-a-D-果吡喃糖苷 (5), 甲基-a-D-果吡喃糖苷 (6), (+)-岩白菜素 (7), 朱砂根皂苷 B (8) 和车叶草甘酸 (9). 这些化合物显示出阳性抗肿瘤转移活性, 化合物 1, 5, 8 显示出明显的抗肿瘤活性, 化合物 2, 6, 9 为首次从朱砂根中分离得到^[13].

一个新的高异二氢黄酮——异缠结素酚和从云实根中分离得到的岩白菜素和 11-0-没食子酸岩白菜素, 用来评价对 DPPH 和 ABTS 自由基的抗氧化活性, 发现新的化合物对 DPPH 自由基和 ABTS 自由基表现出轻度至中度的清除作用^[14].

五乙酸岩白菜素是从岩白菜中分离得到的过醋酸盐类生物活性成分, 它可由脂肪酶选择性催化醇解获得 3, 4, 10, 11-四乙酸岩白菜素, 使用更高

羧化的酸处理, 3 位自由基可衍生得到酰化的衍生物, 这些化合物可用来评价 DPPH 氧自由基清除作用、抑菌能力和黄嘌呤氧化酶的抑制活性^[15].

在 1958 年 Evelyn J 和 Haynes L J 最早报道了岩白菜素的全合成, 他们利用 4-甲氧基没食子酸甲酯和 a-D-溴代-2, 3, 4, 6-四乙酰葡萄糖作为原料成功合成了岩白菜素; 用岩白菜素与重氮甲烷合成了 8, 10-二甲基岩白菜素; 以 8, 10-二甲基岩白菜素为原料合成了 3, 8, 10-三甲基岩白菜素和全甲基岩白菜素; 对岩白菜素进行了全乙酰化反应; 8, 10-二甲基岩白菜素进行了过碘酸氧化反应^[16].

2006 年王继良, 何谨等^[17]在氨水中用甲醇溶解岩白菜素, 再用四氢硼钠还原, 意外地得到还原且失去葡萄糖的产物. 用碘甲烷与岩白菜素在碱性条件下进行部分甲基化反应, 得到岩白菜素的部分甲基化产物^[18] (8-甲基岩白菜素, 10-甲基岩白菜素, 8, 10-二甲基岩白菜素). 在碱性条件下以碘甲烷对岩白菜素进行甲基化后乙酰化反应, 得到四个部分甲基化和乙酰化岩白菜素^[19], 即化合物 V、VI、VII 和 VIII.

在吡啶介质中以乙酸酐对岩白菜素进行乙酰化, 结果得到三个未见文献报道的部分乙酰化岩白菜素^[20], 即化合物 VIII、X 和 XI. 岩白菜素母核及化合物 I~XI 的结构式见图 1.

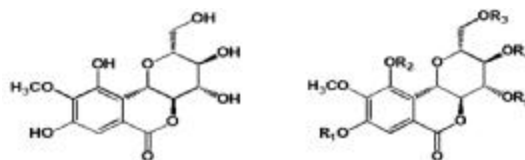
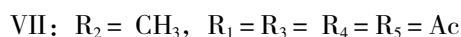
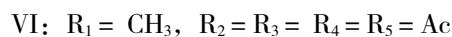
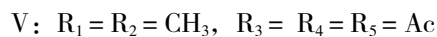
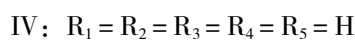
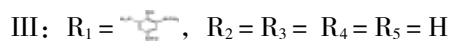
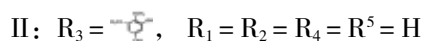
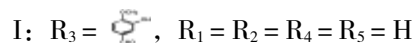


图 1 岩白菜素母核及衍生物

Fig. 1 Bergenin nucleus and derivative

以岩白菜素为原料, 通过选择性的磺酰化和曼尼希反应各自得到一个产物, 采用小鼠扭体法检测两个化合物的镇痛活性^[21], 发现两个化合物均能减少小鼠扭体次数.



IX: $R_1 = R_3 = R_4 = R_5 = H, R_2 = Ac$

X: $R_1 = R_5 = H, R_2 = R_3 = R_4 = Ac$

XI: $R_1 = R_4 = H, R_2 = R_3 = R_5 = Ac$

采用制备的仲胺与岩白菜素发生曼尼希反应, 得到了两个新的岩白菜素衍生物^[22], 从中可以找出生物利用度更高或者具有新活性的含氮化合物。

通过采用制备不同的仲胺, 使之与岩白菜素, 甲醛发生 Mannich 反应, 得到了 9 个新的岩白菜素衍生物^[23,24], 此类化合物结构见图 2。

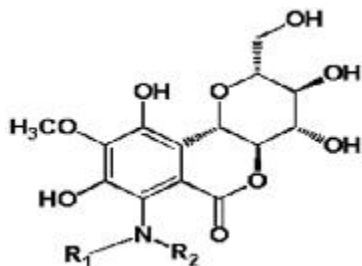
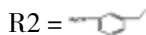


图 2 岩白菜素含氮衍生物

Fig. 2 Nitrogenous derivatives of Bergenin

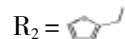
I: $R_1 = CH_3CH_2$



II: $R_1 = CH_3CH_2CH_2$

III: $R_1 = CH_3CH_2CH_2CH_2$

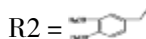
IV: $R_1 = CH_3CH_2$



V: $R_1 = CH_3CH_2CH_2$

VI: $R_1 = CH_3CH_2CH_2CH_2$

VII: $R_1 = CH_3CH_2$



VIII: $R_1 = CH_3CH_2CH_2$

IX: $R_1 = CH_3CH_2CH_2CH_2$

近年来发现 8, 10-二甲基岩白菜素和 11-0-没食子酰基岩白菜素对小鼠体内的肿瘤有弱的抑制作用, 它们的作用都强于岩白菜素^[25]。以氯仿诱导小鼠肝损伤为模型, 发现乙酰化岩白菜素比岩白菜素抗肝损伤的作用更强^[26]。从走马胎中得到的新的岩白菜素衍生物具有一定的自由基清除作用, 能较好的抗 HIV 病毒。

3 药理作用

岩白菜素对电刺激猫喉上神经所引起的咳嗽及氨水喷雾引起的小鼠咳嗽都有明显的止咳作用。它的止咳作用强度按剂量计算相当于可待因的 1/7 ~ 1/4, 连续给药 23 d 无耐受性, 岩白菜素对咳嗽中枢的抑制是选择性的^[27]。

根据药理学实验方法, 用二氧化硫熏气法使大鼠产生慢性气管炎的病理变化, 岩白菜素灌胃可使

炎细胞浸润减轻, 肺气肿及肺萎陷程度也减轻^[27]。Okada 等发现岩白菜素对实验性溃疡大鼠有活性, 与临床用岩白菜素治疗胃溃疡和十二指肠溃疡、慢性胃炎一致^[28]。

利用常规免疫药理学试验方法, 岩白菜素可促进血清溶血素的产生, 最终促进脾细胞产生白细胞介素 -2, 从而使免疫功能增强^[29]。

矮地茶有降低大鼠气管—肺组织耗氧量的作用, 岩白菜素作用于含巯基必须基团的酶系统, 因而降低了组织呼吸, 但作用不强^[27]。

岩白菜素对蛋清所致的小鼠皮肤毛细血管通透性增高有显著的拮抗作用。对小鼠耳郭由巴豆油混合致炎液诱发的炎症有抑制作用, 并可以抑制肉芽肿增生, 与 9.0 g/L 氯化钠溶液组有非常显著性差异^[30]。

Kim 等用岩白菜素改善由四氯化碳所致的小鼠肝损伤模型, 岩白菜素可以降低损伤小鼠肝的谷氨酸丙酮转移酶和山梨醇脱氢酶的释放。同时还可以降低谷胱甘肽还原酶及提高谷胱甘肽含量可知岩白菜素是通过调节谷胱甘肽和抑制自由基的释放来护肝的^[31]。

1996 年 Sonia Piacente 等发现紫金牛科的 *Ardisiajaponica*, 从中分离得到岩白菜素和异岩白菜素都显示了弱的体外抗 HIV 病毒作用, 其中异岩白菜素的效果更显著^[32]。

1995 年 Madusolumuo M A 和 Okoye Z S C 报道了来自 *S. gabonensis* 树皮的岩白菜素具有抗凝血作用^[33]。

小鼠腹腔注射岩白菜素, 最小坏死量为 10 g/kg; 将岩白菜素 2.5 g/kg 给幼大鼠连续服用 60 d, 对其生长发育、肝功能、心电图无影响, 心、肝、肾、肺、脾、肠、脑等脏器经病理切片检查无中毒表现^[34]。

岩白菜素制剂在临床上已被广泛用于治疗慢性支气管炎、胃炎、胃及十二指肠溃疡^[35]。最近报道岩白菜素具有抗病毒的活性^[36], 另外它对小鼠的心律失常有一定的治疗作用, 它成为抗心律失常药有一定的潜力^[37]。

通过制备岩白菜素的酰化产物, 对这些化合物在细胞培养中抑制脂多糖诱导的 NO 和吗啡依赖性小鼠的抗麻醉效果进行评估, 发现岩白菜素衍生物在体外具有强有力的抗炎活性 (抑制 NO 的生成) 和对吗啡依赖性小鼠具有反麻醉效应^[38]。

近年来的研究表明, 岩白菜素通过抑制 IL- β 和 TNF- α 的产生, 具有一定的止痛及抗炎特性和控制炎症疼痛的潜力^[39]。

4 岩白菜素剂型研究

难溶性药物成固体分散物后,可提高药物的生物利用度.岩白菜素经采用固体分散法,与水溶性载体 PEG6000 (1:8) 和 PVP (聚乙烯吡咯烷酮) (1:8) 制成共熔物和共沉淀物,均能增加岩白菜素的溶解度,从而使溶出度变大,提高了生物利用度^[40].

在测定置换价的基础上制备栓剂,每粒栓剂含岩白菜素 0.25 g,扑尔敏 0.04 g 和基质 (1.5 g 左右).以 34 型油脂性基质含 2% Twenn-80, PEG4000 33%+PEG600 47% + H₂O 20%为基质制成的两种栓剂熔点、软化点较理想,释放药物完全,故这两种栓剂基质处方较好^[41].

岩白菜素是疏水性药物,以单纯药物粉末制成的胶囊剂,崩解和溶出性差,因此不宜用纯粉末制备胶囊剂.当与亲水性辅料共同研磨后,可显著缩短胶囊剂的崩解时限,提高其药物溶解速度,从而提高生物利用度^[42].将岩白菜素加入粘合剂、崩解剂制成颗粒比胶囊中单纯填充粉末作用更显著^[43].

采用正交实验方法筛选岩白菜素与 β -环糊精制备包合物的配料比和制备工艺,结果得到岩白菜素与 β -环糊精投料比为 1:1,包合时间为 1 h,包合温度为 80 °C 时制备的包合物,溶解度比单一岩白菜素增大近 2 倍,Td 值提前 12 min,为岩白菜素口服制剂临床效果的提高创造了条件^[44].

通过正交试验设计,筛出复方岩白菜素片的新处方成为每片含岩白菜素 0.125 g、扑尔敏 0.002 g、Ls-HPC (低取代羟丙基纤维素) 0.012 g 和淀粉 0.139 g.该处方压制的片剂不但片重小,而且崩解时限明显缩短,溶出速率加快.用 4%Ls-HPC 有利于提高片剂的生物利用度^[45].

利用正交实验法对岩白菜素的处方进行筛选,发现影响其溶出度的辅料主要是 Ls-HPC 和 Tween-80.而以每片含岩白菜素 0.125 g、Ls-HPC 0.018 6 g、吐温-80 0.024 8 g、淀粉 0.135 4 g、硬脂酸镁 0.003 2 g 为最佳处方^[46].

基于原位吸收模型,通过使用两个强化因子(龙脑和泊洛沙姆 F68)改变岩白菜素的肠道吸收能力,以提高生物利用度.结果表明两个浓度水平(1 或 4 mg/mL)时,这两个促透剂均能增加岩白菜素的吸收百分率,因而龙脑和 F68 能促进岩白菜素在肠道的吸收^[47].

岩白菜素微溶于水,以 PEG6000 为载体材料,采用熔融法制成岩白菜素固体分散体,因

PEG6000 具有良好的水溶性,在很大程度上提高了岩白菜素的润湿性,溶出速率明显提高^[48].将岩白菜素制备成的单室单层渗透泵型控释片,可减少用药次数,提高生物利用度,达到增强疗效的目的.

5 展望

作为一种丰产易得的活性天然化合物,国内外主要是对岩白菜素的植物来源、药理作用及剂型方面进行了研究,而对其结构修饰的报道不多见.通过对岩白菜素进行结构修饰,得到多个岩白菜素的衍生物,再进行活性研究,以期从中发现较岩白菜素生物利用度更高、活性更好的化合物,为得到具有自主知识产权的高科技含量和高附加值产品打基础.

[参考文献]

- [1] 吕修梅,王军宪. 岩白菜属植物的研究进展[J]. 中药材,2003,26(1):58-60.
- [2] 中华人民共和国卫生部.中华人民共和国药典(一部).北京:人民卫生出版社,化学工业出版社,1990:182.
- [3] 孙敏,师冰,徐榕雪. 岩白菜素提取工艺制剂及质量标准研究综述[J]. 云南中医中药杂志,2005,26(5):56.
- [4] MGARREAN. A principle extracted from root of Saxifregia Crassifolia[J]. Compt Rend, 1880,91:942.
- [5] 谢晶曦,王琳,刘春雪,等. 草药矮地茶止咳成分的结构及合成[J]. 药学学报,1981,16(6):425-428.
- [6] 龚建夫. 从落新妇中提取岩白菜素的新工艺[J]. 湖南中医药导报,1997,3(23):83-84.
- [7] 陈文斗,聂明华. 落新妇和炎莒蒲中岩白菜素的高效液相色谱测定法[J]. 药学学报,1988,23(8):606-609.
- [8] 王俊平,李百华. 鬼灯檠中岩白菜素的含量测定[J]. 中成药,1991,13(2):31-32.
- [9] 刘女年. 岩白菜素在中国紫金牛属植物中的存在及含量测定[J]. 上海医科大学学报,1992,20(1):48-53.
- [10] 张艺,赖先荣,孟宪丽,等. 紫金牛属药用植物中岩白菜素的高效液相色谱法测定及资源利用[J]. 中国中药杂志,1996,21(8):458-460.
- [11] 于丙午,刘延泽. 从朱砂根中分离出的新岩白菜素衍生物[J]. 国外医药·植物药分册,1996,11(2):77.
- [12] 杨竹,黄敬辉,姚新生,等. 走马胎中新的岩白菜素衍生物的提取分离及体外抗氧化活性测定[J]. 沈阳药科大学学报,2008,25(1):30-34.
- [13] XWANG, S TANG, H ZHAI, et al. Studies on anti-tumor metastatic constituents from ardisia crenata[J]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 2011,36(7):881-885.

- [14] SKROY, UCAGRAHARI, RGAUTAM, et al. Isointrinsiclinol, a new antioxidant homoisoflavonoid from the roots of caesalpinia digyna rottler[J]. National Institute of Pharmaceutical Education and Research, 2011, 9.
- [15] NNAZIR, S KOUL, et al. Evaluation of antioxidant and antimicrobial activities of Bergenin and its derivatives obtained by chemoenzymatic synthesis[J]. Islamia College of Science and Commerce, 2011, 46(6): 2 415 - 2 420
- [16] EVELYN HAY, L.J.haynes. Bergenin, a C - Glycopyranosyl Derivative of 4 -O - Methylgallic Acid [J]. J Chem Soc, 1958, 2 231 - 2 238.
- [17] 王继良, 何瑾, 邹澄, 等. 岩白菜素的还原脱糖反应[J]. 昆明医学院学报, 2006, 27 (5): 12.
- [18] 王继良, 何瑾, 邹澄, 等. 岩白菜素的甲基化反应[J]. 云南中医学院学报, 2008, 31(5): 32 - 33.
- [19] 王继良, 何瑾, 邹澄, 等. 岩白菜素的部分甲基化乙酰化研究[J]. 中国民族民间医药杂志, 2008, 7: 29 - 31.
- [20] 王继良, 何瑾, 邹澄, 等. 岩白菜素的乙酰化修饰[J]. 昆明医学院学报, 2009, (2): 22 - 24.
- [21] 张韶湘, 赵永娜, 孙科, 等. 岩白菜素两个衍生物的合成及镇痛活性研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2008, 20: 527 - 529.
- [22] 孙科, 黎其万, 邹澄, 等. 岩白菜素两个曼尼希反应产物的合成[J]. 云南中医学院学报, 2008, 31(6): 25 - 26
- [23] 孙科, 王继良, 邹澄, 等. 岩白菜素含氮衍生物的仿生合成[J]. 中国民族民间医药, 2007, 88: 256 - 258.
- [24] 孙科, 王继良, 邹澄, 等. 岩白菜素的Mannich反应[J]. 云南中医学院学报, 2008, (2): 25 - 27.
- [25] KENICHI MIYAMOTO. Relationship between the structures and the antitumor activities of Tannins [J]. Chem Pharm Bull, 1987, 35 (2): 814 - 822.
- [26] LIM H K, KIM H S. Protective effects of acetylbergenin against carbon tetra-chloride induced hepatotoxicity in rats [J]. Archives of Pharmacal Research, 2001, 24 (2): 114 - 118.
- [27] 江苏新医学院. 中药大词典[M]. 上海: 上海人民出版社, 1999: 359, 2 359.
- [28] 李百华, 王俊平. 岩白菜素研究概况[J]. 西北药学杂志, 1990, 5 (3): 45 - 46.
- [29] 阿斯亚, 拜山佰. 岩白菜素的免疫增强作用[J]. 新疆医学院学报, 1998, 21 (3): 189 - 193.
- [30] 刘文江, 段青宏. 中药百两金的药理作用研究[J]. 中草药, 1986, 17(9): 21 - 24.
- [31] 王刚, 麻兵继. 岩白菜素的研究概况[J]. 安徽中医学院学报, 2002, 21(6): 59 - 6 138
- [32] SONIA PIACENTE, COSIMO PIZZA, NUNZIATINA DE TOMMASI, et al. Constituents of Ardisia japonica and Their in Vitro Anti-HIV Activity [J]. J Nat Prod, 1996, 59: 565 - 569.
- [33] MAMADUSOLUMUO, Z.S.C.OKOYE. Anticoagulant properties of bergenin from sacoglottis gabonensis stem bark extract[J]. Med Sci Res, 1995, 23: 443 - 444.
- [34] 湖南医学院药理学教研组. 矮地茶治疗慢性气管炎的实验研究[J]. 中华医学杂志, 1973, (12): 706 - 710.
- [35] 郑立明, 漆新文. 岩白菜素片处方、工艺筛选及其含量方法研究[J]. 中国药房, 2002, 13 (7): 398 - 399.
- [36] PRITHIVIRAJ B, SINGHN U P, MANICKAM M, et al. Antifungal activity of bergenin, a constituent of Flueggea microcarpa[J]. Plant Pathol, 1997, 46: 224 - 228.
- [37] PU H L, HUANG X. Bergenin is the antiarrhythmic principle of Fluggea virosa [J]. Planta Medica, 2002, 68 (4): 372.
- [38] JUNG J C, LIM E. Practical synthesis and biological evaluation of bergenin analogs [J]. Chemical Biology & Drug Design, 2011, 78(4): 725 - 729.
- [39] OLIVEIRA C M, NONATO F R. Antinociceptive properties of bergenin [J]. Natural Product, 2011, 74 (10): 2 062 - 2 068.
- [40] 孙殿甲, 崔玉琴, 邹小广, 等. 岩白菜素固体分散物的研究[J]. 中成药研究, 1973, (3): 1 - 3.
- [41] 关家彦, 高晓黎, 阿力木江, 等. 复方岩白菜素栓剂的研制[J]. 中成药, 1988, (10): 7 - 8.
- [42] 方晓玲, 李军, 孙殿甲. 岩白菜素胶囊剂的制备及溶出度研究 [J]. 新疆医学院学报, 1990, 13 (4): 262 - 265.
- [43] 方晓玲, 阿布都·克由木, 茹克亚·乌斯曼. 岩白菜素硬胶囊剂的处方工艺与溶出度研究[J]. 中国药学杂志, 1992, 27 (2): 105 - 108.
- [44] 关家彦, 孙殿甲, 吴光雷, 等. 岩白菜素包结物的研制[J]. 中成药, 1991, 13 (1): 4 - 5.
- [45] 高晓黎, 孙殿甲. 复方岩白菜素片处方组成的探讨[J]. 中成药, 1990, 12(12): 3 - 4.
- [46] 郑立明, 漆新文. 岩白菜素片处方、工艺筛选及其含量方法研究[J]. 中国药房, 2002, 13 (7): 398 - 399.
- [47] 孙敏, 师冰, 徐榕雪. 岩白菜素提取工艺制剂及质量标准研究综述 [J]. 云南中医中药杂志, 2005, 26 (5): 56.
- [48] QIN X, YUAN F. Oral characteristics of bergenin and the effect of absorption enhancers in situ, in vitro and in vivo [J]. West China School of Pharmacy, Sichuan University, 2010, 60(4): 198 - 204.

(2011 - 11 - 01 收稿)