

芹菜素-钐配合物的合成及其抗小鼠高尿酸血症研究

邢志华^{1,2,3,*}, 包然^{1,2,3}, 姜婧雯^{1,2,3}, 李文兰^{1,2,3}, 杨波^{1,2,3}

¹哈尔滨商业大学药学院;²中央与地方共建高等学校药学重点实验室;

³黑龙江省预防与治疗老年病药物研究重点实验室, 哈尔滨 150076

摘要:秉承中药配位化学理论,以具有一定抗炎、抗痛风活性的芹菜素(AP)为配体,以稀土金属钐(Ⅲ)离子为配位中心,设计合成芹菜素-钐配合物(AP-Sm),以期提高抗高尿酸血症活性。采用紫外(UV)、红外(IR)、核磁共振(¹H NMR)、电导法、差热-热重分析(TG-DTA)等技术对配合物的化学结构进行表征。考察配合物对酵母浸粉联合氧嗪酸钾诱导的高尿酸血症小鼠模型中尿酸、黄嘌呤氧化酶及超氧阴离子水平的影响。结果表明,芹菜素与钐(Ⅲ)离子配位生成了配合物,配合物组成为:Sm(C₁₅H₉O₅)₃·2H₂O。芹菜素A环的5-OH和C环的4位C=O与钐(Ⅲ)离子形成了配合物,且芹菜素与钐(Ⅲ)离子的配位比为3。抗高尿酸血症活性研究发现,芹菜素-钐配合物对高尿酸血症小鼠黄嘌呤氧化酶的抑制作用、清除超氧阴离子能力、降低血清尿酸水平及促进尿酸排泄能力均优于芹菜素。综上说明芹菜素与钐(Ⅲ)离子配位后,所得配合物抗高尿酸血症活性增强。

关键词:芹菜素;稀土;配合物;高尿酸血症;黄嘌呤氧化酶抑制剂

中图分类号:R961;O614.33

文献标识码:A

DOI:10.16333/j.1001-6880.2018.10.006

Synthesis of Apigenin-samarium Complex and Its Anti-hyperuricemia in Mice

XING Zhi-hua^{1,2,3,*}, BAO Ran^{1,2,3}, JIANG Jing-wen^{1,2,3}, LI Wen-lan^{1,2,3}, YANG Bo^{1,2,3}

¹School of pharmacy, Harbin University of Commerce; ²Key laboratory of pharmacy constructed by Central and local;

³Key Laboratory for Drug Research on Prevention and Treatment of Geriatric Diseases of Heilongjiang Province, Harbin 150076, China

Abstract: Based on the theory of traditional Chinese medicine coordination chemistry, an AP-Sm complex was synthesized with anti-inflammatory and anti-gout agent apigenin (AP) as a ligand, and rare earth metal Sm (Ⅲ) ion as coordination center to improve the activity of anti-hyperuricemia. The chemical structure of the AP-Sm complex was characterized by UV, IR, and ¹H NMR, conductometry and TG-DTA. Effect of AP-Sm complex on uric acid (UA) level, xanthine oxidase (XOD) activity and superoxide anion (SOA) level in hyperuricemia mice induced by yeast extract combined with potassium oxazinate was investigated respectively. The results showed that AP-Sm complex was coordinated through 5-OH and 4-C=O of apigenin with Sm (Ⅲ) ion. The coordination ratio of AP to Sm (Ⅲ) was 3. The study on the activity of anti-hyperuricemia found that AP-Sm complex was superior to AP in inhibiting XOD, removing SOA, reducing SUA and promoting UA excretion ability. Compared with apigenin, the AP-Sm complex showed increased anti-hyperuricemia activity after the coordination of apigenin to Sm (Ⅲ) ion.

Key words: apigenin; rare earth; coordination complex; hyperuricemia; xanthine oxidase inhibitor

高尿酸血症是因机体嘌呤代谢异常或尿酸排泄障碍而导致血液尿酸水平升高的一种代谢性疾病。研究表明,高尿酸血症是痛风最重要的生化基础,也是诱发痛风最危险的因素,而且还与高血压、肾脏疾病、代谢综合征、高脂血症、糖尿病、胰岛抵抗等多种疾病有关,已成为严重威胁人类健康的代谢性疾病。

芹菜是人们餐桌上常见的蔬菜,属于碱性蔬菜,能降“四高”。芹菜中最主要的活性成分是芹菜素,属于黄酮类化合物。天然来源的芹菜素无毒,无遗传毒性^[1],药理作用十分广泛。研究发现,芹菜素在抗肿瘤、神经保护、心肌损伤保护、生殖内分泌调节、抗氧化、降糖、抗炎、防治心血管疾病等方面都有一定的作用^[2-9]。近年研究发现,芹菜素能通过抑制黄嘌呤氧化酶(XOD)的活性而抑制尿酸的生成,因此具有一定的抗痛风作用,然而与临床常用的别嘌醇相比,其体内降尿酸水平活性较低。另外,芹菜素能增强机体总抗氧化和清除氧自由基的能力,且抗炎作

收稿日期:2018-04-02 接受日期:2018-07-09

基金项目:黑龙江省自然科学基金面上项目(H2016001);哈尔滨商业大学博士科研启动项目(92508964);大学生创新创业训练计划(201710240005)

*通信作者 Tel:86-451-84838207; E-mail: xzhh0451@163.com

用较强^[10]。因此以芹菜素为先导化合物,对其结构进行修饰或改造以期寻找活性好、副作用小的新型抗痛风药物成为可能。

稀土金属具有特殊的电子结构、成键特征以及高配位数,与具有药理活性的天然产物形成配合物后,能增强或拓展原配体的药理作用,同时稀土元素的毒性大大降低。大量的研究

实验证明,稀土配合物的毒性比许多有机合成药物或过渡金属配合物的毒性低,通过口服或外用稀土配合物未发现其在体内积累^[11,12]。

目前,稀土钐配合物的研究受到了广泛关注,研究者将一些具有生物活性的配体与钐(Ⅲ)形成配合物,较之相应的配体,所得配合物在抗菌^[13-15]、抗炎^[16]、抗肿瘤^[17]、抗病毒^[18]及镇痛^[19]等方面的活性都显著增强。

本研究秉承中药配位化学理论,以具有一定抗炎、抗痛风活性的芹菜素为配体,以稀土金属钐(Ⅲ)离子为配位中心,设计合成芹菜素-钐配合物(AP-Sm)。并考察配合物对高尿酸血症小鼠模型中尿酸、黄嘌呤氧化酶及超氧阴离子水平的影响。这对于开发新型、高效、低毒的抗痛风药物具有重要的理论及现实意义。

1 仪器和材料

ASCEM 500 核磁共振仪(Bruker, 美国); M200pro 型酶标仪(Tecan, 瑞士); DTG-60 热重分析仪(岛津, 日本); ULtiMate 3000 高效液相色谱仪(Thermo, 美国); Seven Compact S230 电导率仪(梅特勒-托利多仪器有限公司, 中国); 752 型紫外可见分光光度计(上海舜宇恒平科学仪器有限公司, 中国); FTIR-650 型傅里叶变换红外光谱仪(天津港东科技发展股份有限公司, 中国)。

雄性 ICR 小鼠 70 只, 4 周龄, 体重(20 ± 2)g, 由长春市亿斯实验动物技术有限责任公司提供, 合格证号: SCXK(吉)-2016-0004。

芹菜素(质量百分含量 99%, 陕西慧科生物科技有限公司, 中国); 氧化钐(Sm₂O₃) (质量百分含量 98%, 上海源叶生物科技有限公司, 中国); 酵母浸粉(北京奥博星生物技术有限责任公司, 中国); 氧嗪酸钾(质量百分含量 ≥ 99.0%, 上海源叶生物科技有限公司, 中国); 别嘌醇(质量百分含量 99.0%, 上海源叶生物科技有限公司, 中国); 丹酚酸 A(纯度 HPLC ≥ 98.0%, 上海源叶生物科技有限公司, 中

国); 黄嘌呤氧化酶、尿酸、超氧阴离子试剂盒(南京建成生物工程研究所, 中国); 其他试剂为色谱纯或分析纯。

2 方法

2.1 芹菜素-钐配合物的合成

准确称取适量的氧化钐, 用适量的硝酸完全溶解, 70 °C 水浴加热直至蒸干, 用水重结晶, 得白色硝酸钐晶体, 真空干燥, 备用。准确称取适量的芹菜素及硝酸钐, 芹菜素与硝酸钐物质的量之比为 3:1。芹菜素用乙醇溶解, 硝酸钐用水溶解, 二者混合, 用三乙胺调 pH 至 8, 室温搅拌 20 h 使之充分反应, 抽滤, 得黄色固体, 用乙醇和水反复洗涤, 重结晶, 产品真空 60 °C 干燥, 备用, 产率为 96.5%。

2.2 芹菜素-钐配合物的纯度测定

采用高效液相色谱法测定合成产物的纯度。色谱条件的建立:

色谱柱: C₁₈ 柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm), 柱温: 25 °C, 流动相: 乙腈: 水 = 35: 65 (v/v), 流速: 1.0 mL/min, 检测器: 紫外, 检测波长: 266 nm。

2.3 芹菜素-钐配合物的结构表征

采用 UV、IR、¹H NMR、电导法及 TG-DTA 等方法分析配合物的化学结构。

采用电导法测定芹菜素与钐(Ⅲ)离子的配位比: 分别配制 0.01 M 的芹菜素丙酮溶液和 0.001 M 的 Sm(NO₃)₃ 水溶液, 备用。取 40 mL Sm(NO₃)₃ 溶液, 用三乙胺调 pH 为 8, 于 25 °C 条件下测定电导率。然后向其分次滴加芹菜素溶液, 每次滴加 0.5 mL, 搅拌 20 min, 测定电导率, 直到芹菜素/硝酸钐物质的量之比为 4 为止。以电导率为纵坐标, 以芹菜素/硝酸钐物质的量之比为横坐标, 做图, 计算芹菜素与钐(Ⅲ)离子的配位比。

2.4 芹菜素-钐配合物抗高尿酸血症活性研究

2.4.1 高尿酸血症动物模型的建立

参照文献建立小鼠高尿酸血症模型^[20]。采用酵母浸粉(15 g/kgbw · d)与氧嗪酸钾(200 mg/kgbw · d)为造模剂进行造模。实验时将酵母浸粉与氧嗪酸钾混合, 生理盐水助溶, 高速匀浆机制备匀浆, 即为造模剂。实验动物 ICR 雄性小鼠, 体重(20 ± 2)g, 适应 1 周后开始造模。空白组灌胃生理盐水, 其余各组均灌胃造模剂。造模 14 天后内眦取血, 测定血清尿酸水平。若各个灌胃造模剂的实验组间血尿酸水平无显著差异, 且都显著高于空白组

($P < 0.05$), 则高尿酸血症模型建立成功。

2.4.2 实验动物分组

把实验小鼠随机分成 7 组, 每组 10 只, 分别为空白对照组(生理盐水)、模型对照组(酵母浸粉 15 g/kgbw · d, 氧嗪酸钾 200 mg/kgbw · d)、阳性对照组(别嘌醇 20 mg/kgbw · d, 丹酚酸 A 20 mg/kgbw · d)、芹菜素组(40 mg/kgbw · d)和芹菜素-钐高(40 mg/kgbw · d)、中(20 mg/kgbw · d)、低(10 mg/kgbw · d)3 个剂量组。高尿酸血症小鼠模型建立成功后, 继续给造模剂及生理盐水, 并开始在阳性对照组小鼠的造模剂中添加别嘌醇和丹酚酸 A; 在给药组小鼠的造模剂中添加相应剂量 AP-Sm。给药 7 天后, 将实验动物放入小鼠代谢笼内, 收集 24 h 尿液; 内眦采血, 收集血清样本, 分析血液及尿样相关生化指标。

2.4.3 动物实验样本的采集及指标检测

动物实验中对血液样本、尿液样本的处理方法如下:

血液: 内眦采血, 4 °C 静置。血液凝固后, 4 °C 3 000 rpm 离心 10 min, 取上清液, 获取血清样本。-20 °C 低温保存, 待测尿酸和黄嘌呤氧化酶浓度。具体操作步骤按试剂盒说明书进行。

尿液: 代谢实验收集 24 h 的尿液, 待测尿酸浓度。具体操作步骤按试剂盒说明书进行。

3 结果与分析

3.1 芹菜素-钐配合物的 HPLC 分析

在 2.2 项下的色谱条件下, 芹菜素-钐配合物的色谱峰面积比例达到 98% 以上, 其保留时间为 11.470 min。

3.2 芹菜素-钐配合物的化学结构表征结果

3.2.1 UV 谱图分析

芹菜素为黄酮类化合物, 与钐(III)离子配位后, 其甲醇溶液在紫外区域的 288 nm, 339 nm 两个主要的紫外吸收峰。

3.2.2 IR 谱图分析

芹菜素和芹菜素-钐配合物的红外光谱见图 1。比较二者的谱图发现, 芹菜素的 5 位酚羟基(5-OH)特征吸收峰 $2\ 617\ \text{cm}^{-1}$ 在芹菜素-钐配合物中消失; 对于芹菜素中的 4 位羰基, 其特征吸收峰从 $1\ 653\ \text{cm}^{-1}$ 处向低波数红移至 $1\ 633\ \text{cm}^{-1}$, 说明芹菜素中羰基上的氧原子同稀土金属钐配位后, 羰基的双键性降低, 使其伸缩振动频率下降; 芹菜素钐配合物

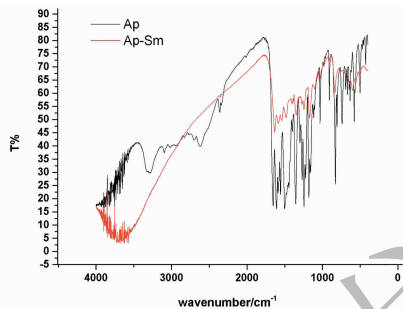


图 1 芹菜素、芹菜素-钐配合物的 IR 谱图(KBr 压片)

Fig. 1 IR spectra of AP and AP-Sm complex (KBr)

在 $600\ \text{cm}^{-1}$ 处出现了新的吸收峰, 此吸收峰是 Sm-O 的伸缩振动吸收峰。综上推测, 芹菜素 A 环的 5-OH 和 C 环的 4 位 C=O(羰基)与稀土金属钐(III)离子形成了螯合物。

3.2.3 ^1H NMR 谱图分析

芹菜素、芹菜素-钐配合物的氢质子信号归属如下。其中芹菜素的化学结构式如图 2 所示。

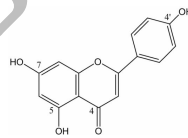


图 2 芹菜素的化学结构式

Fig. 2 Chemical structure of apigenin

芹菜素: ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ (ppm): 12.97 (s, 1H, 5-OH), 8.31 (s, 1H, 7-OH), 7.93 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H-2', H-6'), 7.37 (s, 1H, 4'-OH), 6.93 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H-3', H-5'), 6.80 (s, 1H, H-3), 6.49 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-8), 6.19 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-6)。与文献报道的基本相同^[11]。

芹菜素-钐配合物: ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ (ppm): 8.31 (s, 1H, 7-OH), 7.94 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H-2, H-6), 7.37 (s, 1H, 4', -OH), 6.93 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H-3, H-5), 6.80 (s, 1H, H-3), 6.49 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-8), 6.20 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-6)。

由此可知, 芹菜素中 5 位羟基 H 信号峰 12.97 在配合物的核磁谱中消失, 这可能由于芹菜素中的 5 位羟基脱去质子依靠氧原子与中心稀土金属钐离子发生了配位作用。

3.2.4 芹菜素对硝酸钐的电导滴定曲线分析

钐(III)离子与芹菜素素之间的配位能力如图 3 所示。由图 3 可知, 钐(III)离子与芹菜素素形成 1:3(摩尔比)稳定性很好的配合物。

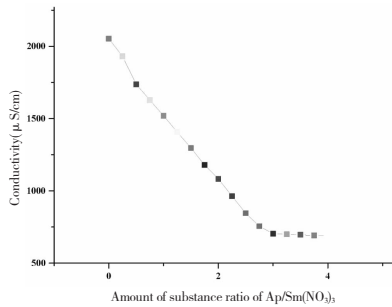


图3 芹菜素对硝酸铈的电导滴定曲线

Fig. 3 Conductance titration curve of AP to $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3$

3.2.5 差热-热重分析

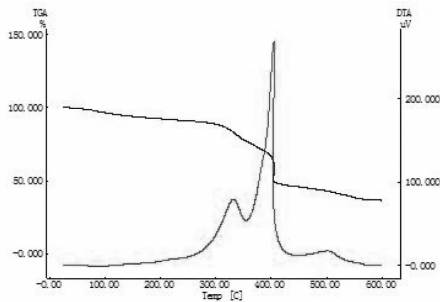


图4 芹菜素-铈配合物的差热-热重曲线

Fig. 4 TG-DTA curve of AP-Sm complex

在氮气气氛下以 $10\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$ 的速率从 $20\text{ }^\circ\text{C}$ 升温至 $600\text{ }^\circ\text{C}$, 对芹菜素-铈配合物进行差热-热重检测分析。芹菜素-铈配合物的 TG-DTA 曲线见图4。由图4可知, 芹菜素-铈配合物在 $100\text{ }^\circ\text{C}$ 以下时, TG-DTA 曲线上有一个小的吸热峰, 并伴有失重现象, 失重为 3.62% , 经计算得知, 失去的重量近似等于所含结晶水的重量, 此可能为失去结晶水的吸热峰; 继续升温, 配合物开始缓慢分解并放出热量, 经氧化放热后, 体系在 $567.5\text{ }^\circ\text{C}$ 达到恒重, 得到稳定的对应氧化产物, 而芹菜素-铈配合物的总失重为 66.73% , 与计算值基本相符。

综合紫外、红外、氢核磁共振、差热-热重及电导法分析, 推测出该配合物组成式为: $\text{Sm}(\text{C}_{15}\text{H}_9\text{O}_5)_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 其化学结构式可能为图5所示。

3.3 芹菜素-铈配合物抗高尿酸血症活性

3.3.1 芹菜素-铈配合物对小鼠血清中黄嘌呤氧化酶的影响

由图6可知造模成功。造模后, 与模型组相比, 阳性对照组、芹菜素组、芹菜素-铈低、中、高剂量组血清中黄嘌呤氧化酶活性显著下降 ($P < 0.01$)。与芹菜素组比较, 芹菜素-铈低、中、高各剂量组均降

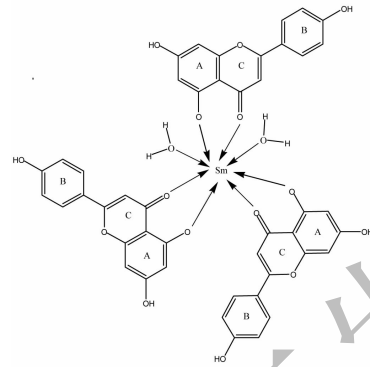


图5 芹菜素-铈配合物的化学结构式

Fig. 5 Chemical structure of AP-Sm complex

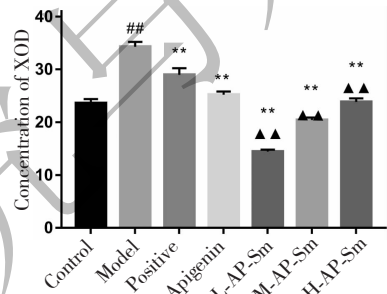


图6 芹菜素-铈配合物对小鼠血清中黄嘌呤氧化酶的影响 ($n = 10$)

Fig. 6 Effect of AP-Sm complex on xanthine oxidase in serum of mice ($n = 10$)

注: L-AP-Sm 为芹菜素-铈低剂量组; M-AP-Sm 为芹菜素-铈中剂量组; H-AP-Sm 为芹菜素-铈高剂量组; 与空白组比较[#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$; 与模型组比较* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与芹菜素组比较 $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$ 。

Note: L-AP-Sm is low-dose group of AP-Sm complex; M-AP-Sm is middle-dose group of AP-Sm complex; H-AP-Sm is high-dose group of AP-Sm complex. compared with the blank group, [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$; compared with the model group * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; compared with the apigenin group, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$.

低, 均有非常显著性差异 ($P < 0.01$)。说明芹菜素、芹菜素-铈配合物对黄嘌呤氧化酶的活性均有抑制作用, 且配合物抑制能力优于芹菜素, 反映出芹菜素与稀土铈(III)离子配位后, 铈(III)离子对配体的生物活性具有协同作用。

3.3.2 芹菜素-铈配合物对血清中尿酸的影响

由图7可知, 造模成功。造模后, 与模型组比较, 阳性对照组、芹菜素组、芹菜素-铈低、中、高剂量组血清中尿酸的浓度均显著降低 ($P < 0.01$)。与芹菜素组比较, 芹菜素-铈低、中、高各剂量组均显著降

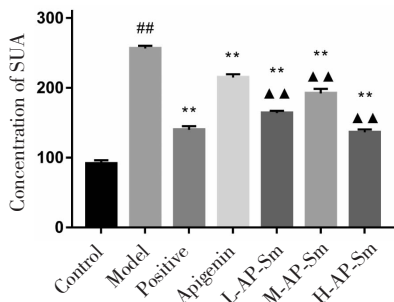


图7 芹菜素-钆配合物对小鼠血清中尿酸的影响($n = 10$)

Fig. 7 Effect of AP-Sm complex on serum uric acid of mice ($n = 10$)

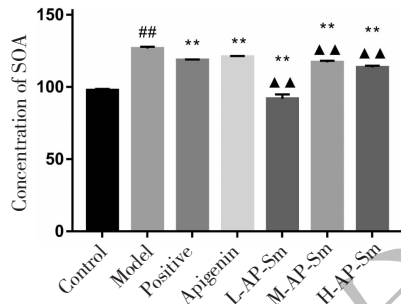


图9 芹菜素-钆配合物对小鼠血清中超氧阴离子的影响($n = 10$)

Fig. 9 Effect of AP-Sm complex on superoxide anion in serum of mice ($n = 10$)

低,均有非常显著性差异($P < 0.01$)。说明芹菜素、芹菜素-钆配合物均能降低血尿酸作用,且配合物降低尿酸能力优于芹菜素,反映出芹菜素与稀土钆(III)离子配位后,钆(III)离子对配体的生物活性具有协同作用。

3.3.3 芹菜素-钆配合物对小鼠尿液中尿酸的影响

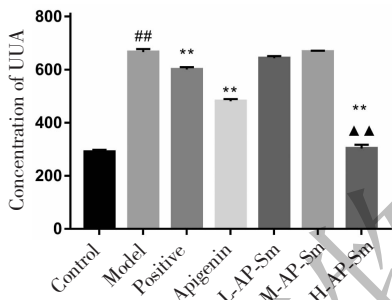


图8 芹菜素-钆配合物对小鼠尿液中尿酸的影响($n = 10$)

Fig. 8 Effect of AP-Sm complex on uric acid in urine of mice ($n = 10$)

由图8可知,造模成功。造模后,与模型组相比,阳性对照组、芹菜素组、芹菜素-钆高剂量组尿中尿酸的浓度均显著降低($P < 0.01$)。较之芹菜素,芹菜素-钆配合物高剂量组对尿酸的排泄能力显著增强($P < 0.01$),说明芹菜素与稀土钆(III)离子配位后,钆(III)离子对配体的生物活性具有协同作用。

3.3.4 芹菜素-钆配合物对小鼠血清中超氧阴离子的影响

由图9可知,造模成功。造模后,与模型组相比,阳性对照组、芹菜素组、芹菜素-钆低、中、高剂量组血清中超氧阴离子的浓度均显著降低,且均有显著性差异($P < 0.01$)。较之芹菜素,芹菜素-钆配合物各剂量组对超氧阴离子的清除能力均显著增强

($P < 0.01$),说明芹菜素与稀土钆(III)离子配位后,钆(III)离子对配体的生物活性具有协同作用。

4 结论

本研究秉承中药配位化学理论,以具有一定抗炎、抗痛风活性的芹菜素为配体,以稀土金属钆(III)离子为配位中心,设计合成了芹菜素-钆配合物(AP-Sm)。该配合物的组成式为 $\text{Sm}(\text{C}_{15}\text{H}_9\text{O}_5)_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 。芹菜素A环的5-OH和C环的4位C=O(羰基)与钆(III)离子形成了配位比为3的配合物。

抗高尿酸血症活性研究结果表明,芹菜素与钆(III)离子配位后,其抑制黄嘌呤氧化酶的活性、降低血清尿酸水平、促进尿酸排泄及清除超氧阴离子的能力均优于芹菜素配体,说明芹菜素与钆(III)离子配位后,所得配合物抗高尿酸血症活性增强,反映稀土钆(III)离子对芹菜素的生物活性具有协同作用。

芹菜素-钆配合物的急毒性、长毒性以及在体内的吸收、分布、代谢、排泄等药动学研究有待于进一步深入,以期将芹菜素-钆配合物开发成新型的抗高尿酸血症药物。

参考文献

- 1 Liu HB(刘海波), Sui HX(隋海霞), Zhi Y(支援), et al. Acute toxicity, genetic toxicity and sub-chronic toxicity of apigenin[J]. *Chin J Food Hyg* (中国食品卫生杂志), 2011, 23:489-494.
- 2 Wang HD(王海娣), Liu AL(刘艾林), Du GH(杜冠华). New progress in the pharmacology of apigenin[J]. *Chin J New Drugs* (中国新药杂志), 2008, 17:1561-1565.
- 3 Sanjeev S, Sanjay G. Apigenin: a promising molecule for

- cancer prevention[J]. *Pharm Res.* 2010,27:962-978.
- 4 Chakrabarti M, Banik NL, Ray SK. Sequential hTERT knock-down and apigenin treatment inhibited invasion and proliferation and induced apoptosis in human malignant neuroblastoma SK-N-DZ and SK-N-BE2 cells [J]. *J Mol Neurosci*, 2013, 51:187-198.
- 5 Mafuvadze B, Liang Y, Besch-Williford C, et al. Apigenin induces apoptosis and blocks growth of medroxyprogesterone acetate-dependent BT-474 xenograft tumors [J]. *Hormones & Cancer*, 2012, 3:160-171.
- 6 Sanjeev S, Pingfu F, Sanjay G. Apigenin induces apoptosis by targeting inhibitor of apoptosis proteins and Ku70-Bax interaction in prostate cancer [J]. *Apoptosis*, 2014, 19:883-894.
- 7 Xue Z, Chen HZ, Xuan Z. Apigenin promotes osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells through JNK and p38 MAPK pathways [J]. *Mol Cell Biochem*, 2015, 407:41-50.
- 8 Jae-Wook K, Chung-Soo K, Zhenzhen Hu, et al. Enhancement of pentobarbital-induced sleep by apigenin through chloride ion channel activation [J]. *Arch Pharm Res*, 2012, 35:367-373.
- 9 Feng Z, Fang CL, Gang C. Neuroprotective effect of apigenin in rats after contusive spinal cord injury [J]. *Neurol Sci*, 2014, 35:583-588.
- 10 Miao MX(缪明星), Wang X(王星), Lu Y(陆琰), et al. Mechanism study on effects of apigenin on reducing uric acid and renal protection in oteracil potassium-induced hyperuricemia mice [J]. *J China Pharm* (中国药房), 2016, 27:4794-4796.
- 11 Yang YS(杨云裳), Tao LC(陶莲春), Zhang YP(张应鹏), et al. Structure and biological activity of the La(III) complex with apigenin [J]. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2014, 26:1402-1406.
- 12 Zhang JC(张金超), Yang MS(杨梦苏). Research progress on drugs of rare earth complexes [J]. *Chin J Rare Metals* (稀有金属), 2005, 29:919-924.
- 13 Chen F(陈芳), Lu JL(陆江林), Deng ZL(邓真丽). Synthesis, characterization and bacteriostasis of rare earth complexes with salicylaldehyde amino schiff base [J]. *Chem World* (化学世界), 2011, 1:705-707.
- 14 Peng P(彭鹏), Jiang WP(蒋维平), Li SM(李善茂), et al. Synthesis, characterization and antibacterial activity of complexes of samarium triiodide with thiourea [J]. *Chin J Rare Earths* (稀土), 2012, 33(2):30-34.
- 15 Richa Gupta · K. C. Gupta. Synthesis, IR spectral studies and antimicrobial studies of some rare earth metal complexes with meso 2,3-dimercaptosuccinic acid [J]. *Natl Acad Sci Lett*, 2012, 35:249-252.
- 16 Xu GQ(徐桂清), Yang JY(杨军英), Hao EJ(郝二军), et al. Syntheses, characterization and antiinflammatory analgesic activity of rare earth complexes with diclofenac [J]. *Chem Reagents* (化学试剂), 2011, 33:497-499.
- 17 Hu ZX(胡智兴), Zhong WY(钟文远), Li ML(李玛琳). Anti-tumor activity of yttrium and samarium complexes on human gastric carcinoma cell *in vitro* [J]. *Chin Pharm J* (中国药学杂志), 2009, 44:1150-1154.
- 18 Liu J(刘杰), Mei WJ(梅文杰2), Li AX(李安兴), et al. Inhibition of influenza virus infections in MDCK cells by rare earth borotungstates heteropoly blues with mixed valence [J]. *Chem J Chin Univ* (高等学校化学学报), 2004, 25(1):1-6.
- 19 Huo SH(霍淑慧), Yuan L(袁莉). Synthesis and analgesic effect of the samarium aspirin complex [J]. *Chin J Rare Earths* (稀土), 2016, 37:137-140.
- 20 Shi S(史坤), Zhang RT(张荣涛), Shang XY(尚小玉), et al. Effect of puerarin on serum uric acid in hyperuricemic rats [J]. *Food Sci & Tech* (食品科技), 2014, 39:216-220.

致谢:对以下合作单位参与本刊的学术建设表示由衷的感谢!

广西壮族自治区药用植物园

广西科学院

重庆市药物种植研究所

昆明医科大学药学院