

食品药品来源的 CFTR 氯离子通道抑制剂的 研究进展

Advances in research of CFTR inhibitors extracted from foods and herbal plants

栾 剑^{1,2} 杨 红¹

LUAN Jian^{1,2} YANG Hong¹

(1. 辽宁师范大学生命科学学院, 辽宁 大连 116029; 2. 吉林师范大学生命科学学院, 吉林 四平 136000)

(1. School of Life Sciences, Liaoning Normal University, Dalian, Liaoning 116029, China;

2. School of Life Sciences, Jilin Normal University, Siping, Jilin 136000, China)

摘要: CFTR 氯离子通道是目前国际上新兴的治疗分泌型腹泻的分子药靶, CFTR 抑制剂通过阻断离子通道的过度分泌来治疗腹泻症状。由于其抑制剂极为稀少, 因此 CFTR 抑制剂的筛选工作是相关领域中最基础、最关键的环节。天然产物兼具结构和生物活性的多样性, 在新药和先导化合物的发现中起着重要作用, 是药物开发的主要来源, 而食品药品来源的天然产物更因为对人体安全无毒副作用而倍受青睐。食品药品来源的 CFTR 氯离子通道抑制剂对于 CFTR 相关的腹泻等疾病的机理研究和治疗具有重要价值, 同时也为天然产物资源用于现代药物发现提供了依据。

关键词: 天然产物; 传统中药; CFTR 氯离子通道; 小分子抑制剂; 抗泻; 高通量筛选

Abstract: CFTR chloride channel is the molecular drug target for the treatment of secretory diarrhea. Screening CFTR inhibitors is the most important and basic part of anti-diarrheal drug development. The natural products are diversified both in the structure and the biological activity. In the discovery of drugs and leading compounds, natural products play a key role and become the main source of drug development. Natural products from foods and herbal plants are usually safe for low or no toxicity and side-effect in clinic. CFTR inhibitors which source of foods and traditional Chinese medicines are important of study and treatment of CFTR related diseases, as well as providing a basis for the modern drug discovery in the natural product resources.

Keywords: natural products; CFTR chloride channel; secretory diarrhea; traditional Chinese medicine (TCM); high throughput screening (HTS); molecular target

作者简介: 栾剑(1981—), 女, 吉林师范大学讲师, 博士。

E-mail: lilyjean@126.com

通讯作者: 杨红

收稿日期: 2015-07-17

囊性纤维化跨膜转导调节因子(cystic fibrosis transmembrane regulator, CFTR)氯离子通道, 是跨上皮膜盐分的运输、液体流动和离子浓缩中心^[1]。在分泌和吸收相关的上皮细胞顶膜中广泛分布的 CFTR 氯离子通道, 在水分和电解质的分泌和吸收中发挥着重要作用^[2]。因此当 CFTR 氯离子通道机能衰退时, 会导致一种严重的疾病——囊性纤维化, 该疾病多发于白种人, 因此中国现阶段研究较少; 而当 CFTR 氯离子通道机能亢进时, 会导致肠道电解质和液体分泌失调, 引发脱水症状, 是霍乱毒素诱导的分泌型腹泻的病程中最为关键的一环。

全球每年约有 17 亿人次患腹泻, 其中近 76 万 5 岁以下的儿童因此丧命^[3]。分泌型腹泻是腹泻病的一种, 其引起的肠道液体大量丢失是由于肠粘膜液体分泌过度 and 重吸收减少共同作用的结果。霍乱弧菌分泌的霍乱毒素(cholera toxin)通过腺苷环化酶信号途径提高肠上皮细胞内 cAMP 水平, 被 cAMP 激活的蛋白激酶 A 通过对 CFTR 氯离子通道的磷酸化引发通道持续开放, 导致电解质大量分泌进而带动水分流失。由于 CFTR 氯离子通道在分泌性腹泻的发病机制中扮演了重要的角色, CFTR 蛋白成为抗泻药物的新分子靶标^[4]。研究^[5]证实, CFTR 特异性抑制剂——CFTRinh-172 能够有效抑制肠道内液体的过量分泌, 在长达 6 h 的时间内使小鼠肠道内由霍乱毒素引起的液体分泌量减少了 90%。

因此应用 CFTR 抑制剂治疗分泌型腹泻成为腹泻治疗中的一个新的方向^[6]。寻找能够抑制 CFTR 氯离子通道的活性化合物的工作近年来取得了较大进展, 但是由于 CFTR 抑制剂在天然产物中数量稀少, 并且极少有特异性的 CFTR 抑制剂, 所以 CFTR 抑制剂的筛选目前仍是国际上 CFTR 研究领域的重点之一。

1 食用和药用植物来源的天然 CFTR 抑制剂

1.1 低聚原花青素化合物

1.1.1 Crofelemer (SP-303) 2012年12月31日美国食品和药品监督管理局批准 Fulyzaq (crofelemer 的商品名) 用于治疗 AIDS 患者的腹泻症状^[7]。Crofelemer (化学结构见图 1) 提取自大戟科龙血巴豆的红色乳胶, 是一种平均分子量约为 2 200 Da 的多种原花青素单体(儿茶素、表儿茶素、没食子儿茶素和表没食子儿茶素)随机聚合的产物^[8]。

Crofelemer 是 CFTR 氯离子和 CaCC 氯离子通道的双效抑制剂, 通过阻断被细菌内毒素过度活化的两种上皮氯离子通道来抑制电解质的超分泌, 以此来平衡渗透压, 控制肠道液体的流失^[9]。试验^[10-11]表明, Crofelemer 可有效减少如

霍乱、旅行者腹泻、AIDS 相关的腹泻和急性感染性腹泻等患者的水样便量, 并显著缩短病程时间; 口服耐受性良好。

值得一提的是, Crofelemer 作为 FDA 批准的第二例植物药, 意义非凡。这标志着以 FDA 为准绳的欧美医药市场开始接受天然药物复方混合制剂作为治疗药物, 对于传统中药作为处方药进入西医体系, 无疑是一个很好的前例。

1.1.2 SB-300 SB-300 与 SP-303 (crofelemer) 同样提取自大戟科植物龙血巴豆的红色乳胶, 是一种平均分子量约为 3 000 Da 的低聚原花青素混合物; 其主要成分与 SP-303 相同(约占总质量的 70%), 另外含有少量的 SP-303 以外的多酚类化合物和水分; 研究^[12]表明, SB-300 和 SP-303 均能够有效阻断 CFTR 氯离子通道, 虽然 SB-300 活性略逊于 SP-303, 但提取工艺简易, 成本大幅减少, 不失为 SP-303 的一种性价比较高的补充和替代品。

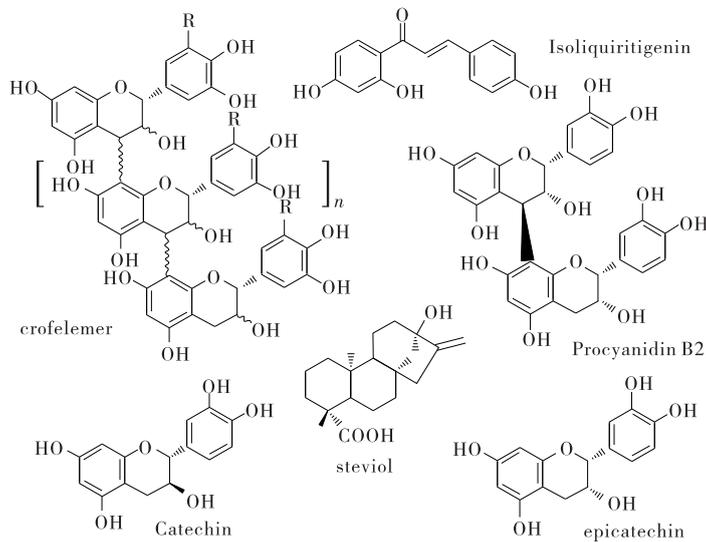


图 1 食用和药用植物来源的 CFTR 抑制剂的化学结构式

Figure 1 The chemical structure of CFTR inhibitors extracted from foods and herbal plants

1.2 异甘草素

异甘草素 (Isoliquiritigenin) (化学结构见图 1) 为黄色针状结晶, 来源于豆科植物甘草 (*Glycyrrhiza uralensis* Fisch.) 的根^[13]。具有抗癌^[14-15]、保护心脑血管^[16]等多种生物活性。Muanprasat 等^[17]发现异甘草素能够在不影响胞内环腺苷酸水平和细胞活性的前提下有效抑制 CFTR 氯离子通道; 在小鼠闭环模型中减少 90% 的霍乱毒素诱导的肠道液体分泌; 并且显著延缓 MDCK 囊肿 90% 的增长。因此, 异甘草素作为一个强效的 CFTR 氯离子通道抑制剂, 在治疗霍乱和多囊肾疾病方面具有非常好的发展前景。

1.3 甜菊糖苷

甜菊糖苷是从甜叶菊 (stevioside Rebaudinah Bertoni) 的叶中提取的天然甜味化合物^[18]。甜菊糖苷的甜度约为蔗糖的 300 倍, 而其热量却只有蔗糖的 1/300, 并且安全无毒副作用, 因此, 甜菊糖苷未来在药理保健方面以及在食品工业、医药业和化工方面都大有可为。甜菊糖苷主要成分是 stevioside, 其体内代谢物为 steviol。Pariwat 等^[19]发现 steviol (化学结构见图 1) 及其衍生物 isosteviol, dihydroisosteviol 和

isosteviol 16-oxime 都能够以剂量依赖的方式抑制 CFTR 氯离子通道, 但是 stevioside 则没有这一活性; 推测认为 stevioside 过于庞大的分子空间结构使得它难以跨膜运输, 妨碍与靶蛋白相互作用。天然代谢物 steviol 作为 CFTR 氯离子通道的抑制剂, 对霍乱毒素诱导的腹泻、多囊肾等疾病的治疗, 都有巨大的潜力^[19-21]。

1.4 可可提取物

早在 15 世纪, 中美洲的原住民就采用可可制品治疗儿童腹泻和其他肠道疾病^[22]。Schuier 等^[23]在研究中发现几种可可中提取的黄酮类化合物都是温和的 CFTR 氯离子通道抑制剂; 这些天然的小分子抑制剂包括: Epicatechin、Catechin、Procyanidin (化学结构见图 1)、Quercetin 和 Luteolin, 其抗泻作用正是由于有效阻断肠道上皮细胞的电解质过度分泌而起效的。

另外, 多酚类化合物 (黄酮是其中一种) 的人体膳食利用率不高^[24], 绿茶、红酒等虽然含有丰富的黄酮成分, 由于浓度低, 正常的饮食摄入量很难达到预期的疗效。而可可中黄酮类化合物的含量高, 以代表化合物表儿茶素 (epicatechin)

为例,服用可后血浆最高浓度可达 $6 \mu\text{mol/L}$ ^[25],这使得人们进食巧克力后能够温和地抑制小肠水分和电解质的分泌,达到治疗腹泻的目的。

2 经高通量筛选从传统中药中获得的 CFTR 小分子抑制剂

高通量药物筛选(high throughput screening, HTS)技术是集多种先进技术于一体,形成的高效、快速、微量的药物筛选体系^[26]。高通量筛选在寻找活性化合物方面具有极大的优势,为新药的高效筛选打下良好的基础。但是,筛选工作需要丰富的样品库来支持。传统中药(Traditional Chinese medicine, TCM)是指在中医理论指导下,用于疾病预防、治疗、诊断和康复的天然药物及其制品的总称;中草药提取物、以天然活性成分为先导化合物的合成和半合成药物等均符合广义中药的定义^[27]。中国药用资源总数达 12 807 种,常用的药材为 600 种^[28]。2010 年,中国医药市场规模超过 7 000 亿元,是全球第三大药品市场^[29]。中药所含化学成分极为复杂,化学结构种类繁多、不同化合物的含量相差悬殊,

可以说,正是高通量筛选不可多得的宝库。

本课题选取 500 种常见中药,将每种中药通过索氏提取法进行浸提,得到浓缩提取物,并使用制备型高效液相色谱按照极性将每种提取物划分为 80 个组分,由此构建了一个包含近 4 万种中药组分的大型组分库。本课题组依托这一平台,对 CFTR 氯离子通道抑制剂进行高通量筛选,并由此获得了数种天然高亲和力的单体化合物。

2.1 冬凌草甲素

冬凌草甲素(oridonin)(化学结构见图 2)是冬凌草(*Rob-dosia Rubescens* (Hemsl.) Hara)的主要有效成分,具有多种生物活性,如抗肿瘤、抗氧化、消炎等作用^[30-32]。Luan 等^[33]通过高通量筛选技术从 3.6 万份中药组分中发现冬凌草提取物含有抑制 CFTR 氯离子通道的活性组分;通过分离提取获得活性单体化合物,经鉴定为冬凌草甲素;结果表明,冬凌草甲素是一种快速起效的不可逆的 CFTR 天然的小分子抑制剂, IC_{50} 值约为 0.05 mmol/L ;在小鼠肠道闭环模型的活体试验中,冬凌草甲素可以在长达 6 h 的时间内,有效减少霍乱毒素诱导的小鼠肠道中的体液流失。

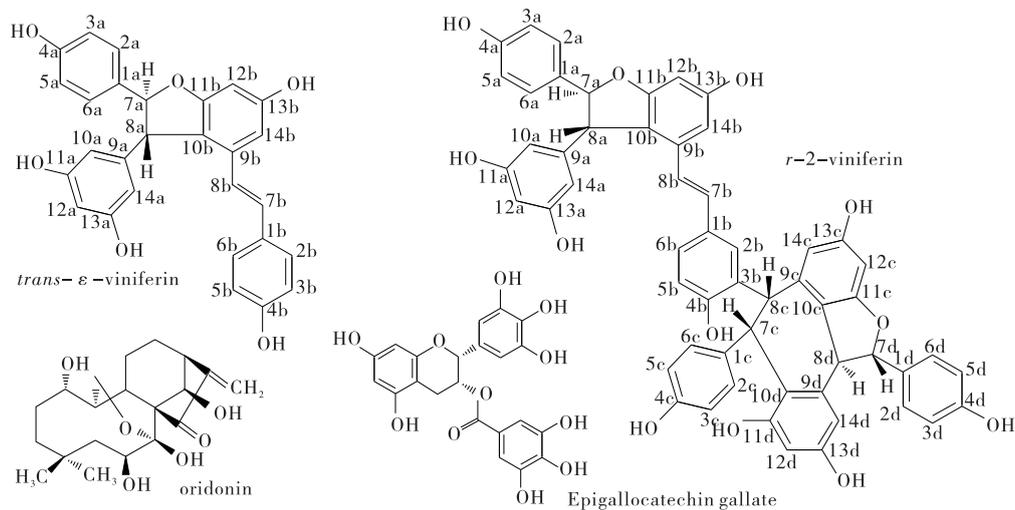


图 2 本课题组经高通量筛选中药组分获得的 CFTR 氯离子通道抑制剂的化学结构式

Figure 2 Chemical structure of CFTR inhibitors screened from traditional Chinese medicines by our research group

因此,冬凌草甲素作为 CFTR 氯离子通道天然的小分子抑制剂,可以作为分子探针应用于 CFTR 机能和活性的深入研究,也有可能成为研制抗分泌性腹泻药物的先导化合物。

2.2 白藜芦醇寡聚体

Zhang 等^[34]对 500 种草药组分进行高通量筛选,从中国野生葡萄藤(*Vitis amurensis* Rupr.)中分离到白藜芦醇二聚体(*trans-ε-viniferin*, TV)和白藜芦醇四聚体(*r-2-viniferin*, RV)(化学结构见图 2);发现二者均能以剂量依赖的方式抑制 CFTR 氯离子通道, IC_{50} 均为 0.02 mmol/L ;小鼠体内试验表明 TV 和 RV 能够显著抑制由霍乱毒素引起的小肠内液体分泌。

白藜芦醇(resveratrol),是一种天然的抗氧化剂,具有抗肿瘤和抗氧化^[35]、抗衰老^[36]、缓解和预防心血管疾病^[37]等作用。有趣的是,Yu 等^[38]发现白藜芦醇单体是 CFTR 氯离

子通道的激活剂;并且同样作为 CFTR 氯离子通道的抑制剂,TV 的抑制作用可逆,RV 则不可逆。可以判断的是,低聚化使得白藜芦醇二聚体和四聚体有了完全不同于白藜芦醇的空间结构和生物活性,它们之间的联系值得深入探讨。

2.3 儿茶素类化合物

Chen 等^[39]通过高通量筛选技术对传统中药进行筛选并发现:表没食子儿茶素没食子酸酯(Epigallocatechin gallate EGCG)(化学结构见图 2)和表儿茶素没食子酸酯(Epicatechin gallate ECG)都具有 CFTR 氯离子通道的抑制活性;在活体试验中,EGCG 和 ECG 显著降低霍乱毒素引发的肠道液体的过度分泌。

此外,EGCG 和 ECG 能够抑制 CaCC 氯离子通道的通道活性^[40],同时也对 CFTR 氯离子通道有抑制作用,这些结果进一步说明了中药多组分和多靶点的特性,多组分活性不仅

能够开发新疗法治疗复杂疾病,而且有益于减少药物的副作用。

值得注意的是,儿茶素类化合物多次在 CFTR 氯离子通道的筛选工作中被发现,这些结构类似物的 CFTR 抑制活性与官能团的存在与否和空间结构的变化之间的关系是非常重要的,对研究 CFTR 抑制活性研究和 CFTR 抑制剂的化学修饰提供重要的参考信息。

3 结论与展望

2015年10月5日,中国科学家屠呦呦凭借发现青蒿素的抗疟功效,荣获了诺贝尔医学生理学奖。从传统中药中提取的青蒿素因其卓越的功效,获得了世界科研领域最高奖项的肯定,使得中药活性物质的提取鉴定工作再掀热潮。尽管迄今为止仍然没有中药通过 FDA 三期临床试验,使得中国传统中药一直无法打开国际医药市场。但是近年来,FDA 对中药化合物的审批态度也日趋和缓,相信本次诺奖的垂青,会最大程度上扭转西方社会对中药的固有印象,假以时日,中药活性化合物必将在世界医药市场占有一席之地。

天然化合物是医药市场上新药的主要来源,目前临床使用的化学药物有一半以上直接或间接来源于天然产物^[41-42]。天然化合物较之组合化学合成化合物在结构多样性和生物学活性方面具有突出的优点,在结构多样、数量庞大的天然化合物中更容易筛选到对特定药物靶点发挥调节作用的高效活性物质。传统中药是华夏文明的一份丰厚的遗产,数千年的应用历史安全性毋庸置疑,其针对多种常见疾病和疑难杂症的有效性已得到充分的肯定,因此,中国传统中药是一个富含天然活性物质的宝贵的物质资源。

食品和药品来源的 CFTR 天然抑制剂作为分子探针将在深入研究 CFTR 在分泌性腹泻、多囊肾病等疾病的病理机制中发挥重要作用,同时,也为抗泻新药的研发提供了安全可靠的先导化合物和活性修饰的相关信息。因此,食品、药品等天然产物中筛选 CFTR 小分子特异性抑制剂,仍然会是未来 CFTR 研究领域的重点之一。

参考文献

- 1 Sheppard D N, Welsh M J. Structure and function of the CFTR chloride channel[J]. *Physiological Reviews*, 1999, 79(1Suppl): S23~45.
- 2 Anderson M P, Gregory R J, Thompson S, et al. Demonstration that CFTR is a chloride channel by alteration of its anion selectivity[J]. *Science*, 1991, 253(5 016):202~205.
- 3 Walker C L F, Rudan I, Liu Li, et al. Global burden of childhood pneumonia and diarrhea[J]. *Lancet*, 2013, 381(9 875): 1 405~1 416.
- 4 Thiagarajah J R, Verkman A S. CFTR inhibitors for treating diarrheal disease [J]. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2012, 92(3):287~290.
- 5 Ma Tong-hui, Thiagarajah J H, Sonawane N D, et al. Thiazolidinone CFTR inhibitor identified by high-throughput screening

- blocks cholera toxin-induced intestinal fluid secretion[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2002, 110(11):1 651~1 658.
- 6 Zhang Wei-qiang, Fujii N, Naren A P. Recent advances and new perspectives in targeting CFTR for therapy of cystic fibrosis and enterotoxin-induced secretory diarrheas [J]. *Future Medicinal Chemistry*, 2012, 4(3):329~345.
- 7 Frampton J E. Crofelemer: A review of its use in the management of non-infectious diarrhoea in adult patients with HIV/AIDS on antiretroviral therapy [J]. *Drugs*, 2013, 73 (10): 1 121~1 129.
- 8 Ubillas R, Jolad S D, Bruening R C, et al. SP-303, an antiviral oligomeric proanthocyanidin from the latex of *Croton lechleri* (Sangre de Drago)[J]. *Phytomedicine International Journal of Phytotherapy & Phytopharmacology*, 1994, 1(2):77~106.
- 9 Tradtrantip L, Namkung W, Verkman A S. Crofelemer, an anti-secretory antidiarrheal proanthocyanidin oligomer extracted from *Croton lechleri*, targets two distinct intestinal chloride channels [J]. *Molecular Pharmacology*, 2010, 77(1):69~78.
- 10 Crutchley R D, Miller J, Garey K W. Crofelemer, a novel agent for treatment of secretory diarrhea[J]. *Annals of Pharmacotherapy*, 2010, 44(5):878~884.
- 11 Jessica C, Anne T, Rustin C, et al. Crofelemer for the treatment of secretory diarrhea[J]. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 2012, 6(1):17~23.
- 12 Fischer H, Machen TE, Widdicombe JH, et al. A novel extract SB-300 from the stem bark latex of *Croton lechleri* inhibits CFTR-mediated chloride secretion in human colonic epithelial cells[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2004, 93 (2/3): 351~357.
- 13 Ma Cheng-jun, Li Gui-sheng, Zhang Da-lei, et al. One step isolation and purification of liquiritigenin and isoliquiritigenin from *Glycyrrhiza uralensis* Risch. using high-speed counter-current chromatography [J]. *Journal of Chromatography A*, 2005, 1 078(1):188~192.
- 14 Motohiro K, Yoshiko S, Yoichi M, et al. Isoliquiritigenin inhibits the growth of prostate cancer[J]. *European Urology*, 2003, 43(5):580~586.
- 15 Yamamoto S, Aizu E, Jiang Hong, et al. The potent anti-tumor-promoting agent isoliquiritigenin [J]. *Carcinogenesis*, 1991, 12(2):317~323.
- 16 Sun Jian-jun, Li Chang-dong, Li Zhi-yun. Research advances of cerebral protection by isoliquiritigenin[J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2012,12(14):2 791~2 793
- 17 Muanprasat C, Sirianant L, Soodvilai S, et al. Novel action of the chalcone isoliquiritigenin as a cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) inhibitor: potential therapy for cholera and polycystic kidney disease[J]. *Journal of Pharmacological Sciences*, 2012, 118(1):82~91.
- 18 Claudio G, Paolo S, Enrica C, et al. Metabolism of stevioside and rebaudioside a from stevia rebaudiana extracts by human microflora[J]. *J. Agric. Food Chem.*, 2003, 51(22):6 618~

- 6 622.
- 19 Pariwat P, Homvisasevongsa S, Muanprasat C, et al. A natural plant-derived dihydroisosteviol prevents cholera toxin-induced intestinal fluid secretion[J]. *Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics*, 2008, 324(2):798~805.
- 20 Chaowalit Y, Chatchai M, Anna-Rachel G, et al. Steviol retards renal cyst growth through reduction of CFTR expression and inhibition of epithelial cell proliferation in a mouse model of polycystic kidney disease[J]. *Biochemical Pharmacology*, 2014, 88(3):412~421.
- 21 Yuajit C, Homvisasevongsa S, Chatsudthipong L, et al. Steviol reduces MDCK cyst formation and growth by inhibiting CFTR channel activity and promoting proteasome-mediated CFTR degradation[J]. *Plos One*, 2013, 8(3):4 422~4 427.
- 22 Dillinger T L, Barriga P, Escárcega S, et al. Food of the gods: cure for humanity? A cultural history of the medicinal and ritual use of chocolate [J]. *Journal of Nutrition*, 2000, 130(8): 2 057S~2 072S.
- 23 Maximilian S, Helmut S, Beate I, et al. Cocoa-related flavonoids inhibit CFTR-mediated chloride transport across T84 human colon epithelia [J]. *Journal of Nutrition*, 2005, 135(10):2 320~2 325.
- 24 Scalbert A, Williamson G. Dietary intake and bioavailability of polyphenols[J]. *Journal of Nutrition*, 2000, 130(8Suppl): 2 073S~2 085S.
- 25 Holt R R, Lazarus S A, M Cameron S, et al. Procyanidin dimer B2 [epicatechin-(4 β -8)-epicatechin] in human plasma after the consumption of a flavanol-rich cocoa[J]. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2002, 76(4):798~804.
- 26 Broach J R, Thorner J. High-throughput screening for drug discovery[J]. *Nature*, 1996, 384(6 604):14~16.
- 27 肖小河, 黄璐琦, 马小军. 论中药和中药现代化的新内涵及其意义[J]. *中国中药杂志*, 2003, 28(3): 282~286.
- 28 章朔. 中药材标准建设 [J]. *中国现代中药*, 2007, 9(6): 34~35.
- 29 濮润, 关镇和, 苏月, 等. 浅议我国医药产业研发现状及未来发展建议[J]. *中国生物工程杂志*, 2014, 34(7): 114~119.
- 30 Ikezoe T, Sophie S Chen, Tong Xian-jun, et al. Oridonin induces growth inhibition and apoptosis of a variety of human cancer cells[J]. *International Journal of Oncology*, 2003, 23(4):1 187~1 193.
- 31 Kwan H Y, Yang Zhi-jun, Fong Wang-fun, et al. The anticancer effect of oridonin is mediated by fatty acid synthase suppression in human colorectal cancer cells[J]. *Journal of Gastroenterology*, 2013, 48(2):182~192.
- 32 Bae S, Lee E J, Lee J H, et al. Oridonin protects HaCaT keratinocytes against hydrogen peroxide-induced oxidative stress by altering microRNA expression[J]. *International Journal of Molecular Medicine*, 2013, 33(1):185~193.
- 33 Luan Jian, Zhang Yao-fang, Yang Shuang, et al. Oridonin: A small molecule inhibitor of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) isolated from traditional Chinese medicine[J]. *Fitoterapia*, 2015, 100:88~94.
- 34 Zhang Yao-fang, Yu Bo, Sui Yu-jie, et al. Identification of resveratrol oligomers as inhibitors of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator by high-throughput screening of natural products from chinese medicinal plants[J]. *Plos One*, 2014, 9(4):1~10.
- 35 陈波, 俞惠新, 谭成, 等. 白藜芦醇及其衍生物抗氧化抗肿瘤活性研究[J]. *食品与机械*, 2007, 23(4): 52~55.
- 36 Pallàs M, Junyent F, Verdaguer E, et al. Aging control with resveratrol[J]. *Drug Discovery Today Therapeutic Strategies*, 2010, 7(3):51~56.
- 37 Bertelli A A, Giovannini L, Giannesi D, et al. Antiplatelet activity of synthetic and natural resveratrol in red wine[J]. *International Journal of Tissue Reactions*, 1995, 17(1):1~3.
- 38 Yu Bo, Zhang Yao-fang, Sui Yu-jie, et al. Potentiation of mutant CFTR Cl⁻ channel currents by the naturally occurring stilbene compound resveratrol[J]. *Die Pharmazie*, 2013, 68(11): 877~881
- 39 Chen Lei, Yu Bo, Zhang Yao-fang, et al. Bioactivity-guided fractionation of an antidiarrheal Chinese herb rhodiola kirilowii (regel) maxim reveals (-)-epicatechin-3-gallate and (-)-epigallocatechin-3-gallate as inhibitors of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator[J]. *Plos One*, 2015, 10(3):1~12.
- 40 Namkung W, Thiagarajah J R, Phuan P W, et al. Inhibition of Ca²⁺-activated Cl⁻ channels by gallotannins as a possible molecular basis for health benefits of red wine and green tea[J]. *Faseb Journal*, 2010, 24(11):4 178~4 186.
- 41 Aijing S, Karin H, Linda N, et al. Placebo-controlled trials of Chinese herbal medicine and conventional medicine-comparative study[J]. *International Journal of Epidemiology*, 2007, 36(5): 1 086~1 092.
- 42 Zhang Fang, Kong Lin-lin, Zhang Yi-ye, et al. Evaluation of impact on health-related quality of life and cost effectiveness of Traditional Chinese Medicine: a systematic review of randomized clinical trials[J]. *Journal of Alternative & Complementary Medicine*, 2012, 18(12):1 108~1 120.