

· 综述 ·

黄芩有效成分在炎症通路中的作用靶点研究进展

王沛明, 陈文, 孟宪丽*

(成都中医药大学药学院, 成都 610075)

[摘要] 黄芩作为我国的传统中药材之一,其活性成分主要为黄酮类化合物,国内外研究表明,其多种活性成分均具有良好的抗炎作用。目前随着对炎症反应的不断深入,研究者发现炎症反应的发生与多种细胞通路的激活有关,因此通过阻断炎症细胞通路,减少通路中关键蛋白的表达激活,对与缓解和治疗炎症反应有着重要的意义。研究显示黄芩中所含有的黄芩苷、黄芩素、汉黄芩苷、汉黄芩素、等在体内外对炎症反应的抑制作用与对多条主要的炎症通路的调节和阻断作用有着密切的联系,这也成为目前对黄芩抗炎研究的热点之一。本文通过相关文献,以黄芩有效成分在炎症通路中的作用为出发点,重点介绍了黄芩有效成分在炎症通路中作用的靶点蛋白,为黄芩抗炎作用的进一步研究提供研究参考。

[关键词] 黄芩; 炎症通路; 有效成分; 作用靶点

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)17-0193-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2016170193

Research of Effective Components of *Scutellariae Radix* on Action Targets in Inflammation Pathway

WANG Pei-ming, CHEN Wen, MENG Xian-li*

(School of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China)

[Abstract] *Scutellaria baicalensis* is one of the traditional Chinese medicine and its active ingredient flavonoids mainly, research shows that their active ingredients has good anti-inflammatory effects. At present, with the deepening of the inflammatory response, the researchers found that activation of the inflammatory response occurs with multiple cellular pathways related, so by blocking the pathway of inflammation, reduce the expression of key proteins in pathways activated, mitigation and treatment of inflammatory reaction is of great significance. Study show that baicalin, baicalein, Wogonoside and wogonin in vitro and in vivo inhibition of inflammation are closely linked with regulation of a number of major inflammation pathway. Through literature, role of effective components of *radix scutellariae* in inflammatory pathway as a starting point, focuses on the effective components of *radix scutellariae*'s role in the inflammatory pathway target proteins, provide references for further study of the anti-inflammatory effects of *scutellaria baicalensis*.

[Key words] *Scutellaria Radix*; inflammatory pathways; active ingredients; action target

炎症反应作为一种基本病理过程与许多常见炎症性疾病有着密切的联系,并且随着现代研究的不断深入,越来越多影响人类健康的疾病如高血压^[1]、糖尿病^[2]、癌症^[3]等也逐渐被发现与炎症反

应有着密切的联系。中药黄芩来源于唇形科黄芩属植物黄芩 *Scutellaria baicalensis* 的干燥根,是一种十分常见的中药材,在我国有着悠久的历史,它始载于《神农本草经》^[4],性味苦寒,有清热燥湿之功

[收稿日期] 20150704(002)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81274111)

[第一作者] 王沛明, 硕士, 从事中药药理研究, Tel:18780144851, E-mail:369079365@qq.com

[通讯作者] * 孟宪丽, 教授, 博士生导师, 从事中药药理与毒理研究, Tel:028-87791296, E-mail:xlm999@cudtc.edu.cn

效,主要用于湿热证,证见发热胸痞、食欲不振、小便短少、舌苔黄腻等。黄芩的化学成分有黄酮类、酚酸类、苯乙醇、氨基酸、甾醇、精油、微量元素等^[5]。其活性成分主要为黄酮类化合物,包括黄芩苷、黄芩素、汉黄芩苷、汉黄芩素、新黄芩素等,研究表明它们都具有一定的抗炎作用,能够减少肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素-1 β (IL-1 β) 等重要炎症介质的释放^[6]并且抑制细胞毒性分子一氧化氮(NO)的产生^[7],从而对机体产生保护作用。近年来通过对黄芩抗炎作用的不断研究,黄芩有效成分的抗炎作用机制也逐渐被人们所掌握,其中就包括对炎症通路的阻断作用,黄芩中多种有效成分能够作用于炎症通路中的关键靶蛋白影响其活性从而抑制炎症反应的发生,但在众多研究中,研究者往往仅从单个蛋白或者单条通路探讨黄芩有效成分对其中的影响,缺乏一定的整体性。本文从黄芩有效成分在炎症通路中的作用为出发点,就黄芩有效成分在整个炎症通路中作用的靶蛋白做一个较为全面的总结,为黄芩抗炎作用的进一步研究与应用提供参考。

1 对 TLR 通路的影响

Toll 样受体蛋白 (Toll-like receptors, TLR) 最初是在果蝇体内发现的一种信号转导蛋白,在果蝇的发育和免疫反应中有重要的作用^[8]。随着研究的不断深入,人们发现在哺乳动物体内也同样存在着 Toll 样受体蛋白,并将这种蛋白统一归为 TLR 家族。它们能够结合一些病原体或其产物共有的特定分子结构来进行识别,还可以对不同病原体的相关分子结构进行识别继而引发一系列的信号转导,从而导致炎症介质的释放,并最终激活获得性免疫反应^[9]。现代研究表明中药黄芩的有效成分能够作用于 TLR 通路的多个靶蛋白,从而抑制炎症反应,减少炎症介质的释放。

1.1 对 TLR2 和 TLR4 蛋白的抑制作用 作为 TLR 家族的一员,TLR2 和 TLR4 的激活可诱导很强的免疫反应,在炎症正反应中起着重要的作用,是天然免疫反应和获得性免疫反应之间的关键链接因子。多项研究表明黄芩苷能够抑制多种炎症疾病引起的老鼠体内 TLR2 和 TLR4 蛋白表达升高,并抑制其相关基因的表达^[10-12]。Hou 等^[13]在对细胞研究中还证实黄芩苷还能够减少缺氧引起的大鼠小胶质细胞中 TLR4 mRNA 表达上升进而减少 TNF- α , IL-1 β , IL-6 等炎症因子的释放^[13]。另据报道黄芩的另一成分汉黄芩苷也同样被证实能抑制致炎因子 LPS 导致的 TLR4 蛋白的异常表达^[14]。这些均表明 TLR 蛋

白可能为黄芩抑制炎症反应的作用靶点。

1.2 对 MYD88, IRAK, TAK 蛋白的抑制作用 髓样化因子 88 (MyD88) 是 MyD88 依赖性 TLR 信号通路中的一个主要接头蛋白, C 端为 TIR 结构域,可与白介素-1 受体相关激酶 (interleukin-1 receptor-associated kinase, IRAK) 和白介素-8 受体 (IL-8 receptor, IL-8R) 的 TIR 结构结合, N 端是死亡结构 (DD) 负责招募下游具有死亡结构的信号分子。在 TLR 识别相应配体后, MyD88 与 TLRs 互相作用, 此时 MyD88 的 C 端 TIR 结构与受体结合, N 端的 DD 结构招募 IRAK-1, IRAK-4 和肿瘤坏死因子受体相关蛋白 6 (tumor necrosis factor receptor-associated factor 6, TRAF6) 到受体上, 使 IRAK-1, TRAF-6 活化进而发生磷酸化, 而后与 MyD88 解离。在 TRAF-6 和 Ubc13/Uev1 A 的共同催化下 TRAF6 自身发生泛素化, 泛素化的 TRAF6 通过转化生长因子 β 激活激酶 (TGF-activated kinase, TAK) 的介导下激活下游的相关信号通路调控 IL-1, IL-6 和 TNF- α 等相关炎症因子的转录^[15]。Lin 等^[16]通过对肾脏缺血模型 Wistar 大鼠给予 100, 10, 1 mg·kg⁻¹ 3 种不同剂量黄芩苷, 然后使用蛋白质免疫印迹 (Western bolt) 技术对大鼠肾脏中 MyD88 蛋白分子进行检测, 结果显示 3 种剂量的黄芩苷组对比模型组大鼠体内 MyD88 蛋白表达量有不同程度的下降, 由此证明黄芩苷能够抑制 MyD88 蛋白的表达。与此同时研究人员在对脂多糖 (LPS) 致炎的研究过程中进一步发现黄芩苷还能够抑制 LPS 导致的细胞中 IRAK1, TAK1 蛋白的表达上升^[17]。黄芩也因此可能以 MyD88, IRAK, TAK 蛋白作为靶蛋白, 阻断炎症通路, 从而减少炎症因子的释放。

2 对促分裂素原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 通路的影响

MAPK 通路是炎症调控中的一个重要信号通路。这条通路由三类蛋白激酶组成, 包括 MAP 激酶, MAPK 激酶以及 MEK 激酶, 通过这三类蛋白的依次磷酸化信号就从上游传递至下游的应答分子产生相应的应答反应。通过现代研究, 笔者又在哺乳动物的体内发现了细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK), c-jun N 端激酶 (c-jun N-terminal kinase, JNK), P38MAPK 等五种不同的 MAPK 信号通路, 它们参与应激刺激、细菌产物、炎症介质等引起的细胞反应, 因此 MAPK 的激活与炎症反也有着密切关系^[18]。

2.1 对 Raf, MEK1/2 以及 ERK1/2 蛋白的抑制作

用 Raf 是 ERK 通路中一个相对分子质量为 40 ~ 75 kD 的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,为一种 MEK 激酶。当细胞外刺激与相应受体结合后 Ras 活化,活化的 Ras 作为衔接蛋白与 Raf 结合,将 Raf 由原来的细胞质中转移到细胞膜上。Raf 被 Raf 激酶激活然后与 MAPK 激酶 MEK 蛋白结合,从而使 MEK 激活,而 MEK 的激活又能够活化 ERK 进而影响相关蛋白的转录表达^[19]。有明确报道显示中药黄芩中的有效成分黄芩素能够抑制 c6 大鼠神经胶质瘤细胞中 Raf-1 蛋白和 MEK-1 蛋白的磷酸化表达升高^[20],提示了黄芩以 Raf-1 蛋白和 MEK-1 蛋白作为靶点作用于炎症通路的可能。在有关人类 HCC 细胞系 mhcc97h 癌细胞的实验中 Chen 等^[21]证实,不同浓度的黄芩素均能够抑制癌症细胞中 ERK1/2 的磷酸化上升。为黄芩通过 ERK1/2 为靶蛋白作用于炎症反应又提供了新的依据。

2.2 对 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 蛋白的抑制作用 JNK 作为 MAPKs 家族中的一员同样能够被环境中的各种应激因素所激活。激活的 JNK 可调控许多基因的半衰期,从而增强这些基因 mRNA 的翻译过程,从而对蛋白的表达进行调控。Luo 等^[22]的研究还表明,在使用 LPS 刺激人类口腔黏膜角朊细胞 (Hoks) 后细胞中 JNK 蛋白的磷酸化明显上升,然而使用黄芩苷对细胞进行处理后 LPS 引起的细胞中各个时间段上的 JNK 蛋白磷酸化上升得到了很好的抑制,并通过 ELISA 技术检测分析进一步发现相关炎症因子 IL-6, IL-8 等表达量对比未给药组明显减少。证实了 JNK 为中药黄芩在炎症通路上的作用靶点的可能性。在此基础上研究者通过初级星行角质细胞, RAW264.7 小鼠巨噬细胞的细胞试验以及癫痫大鼠黄芩的体外实验中进一步证明了此结论^[23-24]。

2.3 对 p38 蛋白的抑制作用 p38MAPK 是 MAPK 家族控制炎症反应的重要成员,它可以受各种应激刺激而被激活。当 p38 被激活后会发生核转位进而使多种蛋白激酶和转录因子磷酸化和激活,因此笔者可以通过抑制 p38 蛋白的表达与磷酸化,来对炎症反应进行抑制。在人类风湿性关节炎成纤维样滑膜细胞 (RAFLs) 细胞中,细胞因受到应急刺激 p38 蛋白被激活,其磷酸化水平因此发生升高。Chen 等^[25]采用黄芩素干预培养人类风湿性关节炎成纤维样滑膜细胞 (RAFLs) 后,通过 Western blot 检测技术对 p38 蛋白磷酸化变化进行检测。结果证明黄芩素能够有效的减少 p38 磷酸化表达上升,从而阻断

炎症通路减少炎症因子 IL-1 β 的释放,抑制炎症反应的发生。并且这种抑制作用在体外动物实验方面也表现出了相同的趋势。Mao 等^[26]对癫痫大鼠连续给予黄芩素后对大鼠体内 p38 磷酸化蛋白进行检测,结果显示,黄芩素给药组对比模型组大鼠体内 p38 磷酸化水平出现降低。并且中药黄芩的另一种重要成分汉黄芩素对 p38 磷酸化的抑制作用也被研究者发现证实^[27]。

3 对核因子- κ B (NF- κ B) 通路的影响

NF- κ B 蛋白家族是近年来转录因子家族中的新成员,是细胞内重要的核转录因子,它几乎存在与所有类型的动物细胞中并能够参与细胞的各种应急刺激,包括炎症性刺激^[28]。在之后研究中笔者又进一步发现了 p50, p52, p65, c-Rel 等其他 NF- κ B 家族成员^[29]。NF- κ B 蛋白家族成员之间能够形成多种形式的二聚体。在非活状态下 NF- κ B 与 I κ B 三聚体 (IKK α , IKK β , IKK γ 结合的稳定三聚体) 或前体蛋白聚合的二聚体存在与细胞浆中,当收到多种因素的刺激后 I κ B 三聚体降解,使 NF- κ B 上的核定位信号暴露, NF- κ B 发生转核。与调控基因启动子上的 KB 位点结合后启动基因转录^[30]。研究人员通过使用 LPS 刺激雄性 ICR 小鼠后发现小鼠体内 p50 的表达得到上调,而后对疾病小鼠给与 10 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 黄芩苷进行治疗, 3 d 后通过对比发现 p50 的上调表达对比未给药组表现出明显的降低趋势^[31]。于此同时 Chen 等^[32]也通过实验发现黄芩中的另一成分黄芩素还能够降低人类直肠癌细胞 HCT116 中 p50 蛋白的表达上升。与 p50 结合形成二聚体的另一种蛋白 p65 则有大量的文献报道指出,黄芩中的多种成分不仅仅能够影响 p65 的蛋白表达,并且对其磷酸化、入核都有着重要的影响作用^[33-36]。从中也显示出黄芩有效成分通过影响 NF- κ B 蛋白二聚体来抑制炎症反应的一个重要线索。与 NF- κ B 蛋白二聚体结合的 I κ B 三聚体 (IKK α , IKK β , IKK γ 结合的稳定三聚体) 对于炎症信号的传递也同样有着重要的作用,研究者通过进一步的实验发现中药黄芩中的黄芩素、黄芩苷、汉黄芩素,对炎症通路中 IKK α , IKK β 的磷酸化都有着良好的抑制作用^[37-40]。因此笔者猜测黄芩中的多种有效成分可以以 NF- κ B 通路中的多个蛋白为靶点抑制炎症信号的传递,减少炎症介质的产生,从而缓解炎症反应。

4 对酪氨酸激酶 (janus kinase, JAK) -转录因子 (STAT) 通路的影响

JAK-STAT 信号通路是一条受细胞因子刺激而

发生传导的信号转导通路之一。它能够参与细胞的很多重要的生物学过程,例如细胞的增殖、炎症反应的调节等。与其他信号通路相比,JAK-STAT 信号通路的传递过程相对比较简单。主要有 3 个主要的过程成,首先当相应受体与细胞因子结合后受体分子发生二聚化,然后与受体偶联的 JAK 相互接近并通过交互的酪氨酸磷酸化作用而发生活化使 JAK 激活,最后,激酶 JAK 催化结合在受体上的 STAT 蛋白发生磷酸化修饰,活化的 STAT 蛋白以二聚体的形式进入细胞核内与靶基因结合,调控基因的转录^[41]。Qi 等^[42]人在有关 LPS 刺激 RAW264.7 小鼠巨噬细胞的实验中证实,使用 20,40,50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 黄芩素处理培养细胞 24 h 后,细胞对于 LPS 引起的 JAK1/2 磷酸化上升与 STST1/3 磷酸化上升都有着抵抗作用。从中表现出黄芩素以 JAK 蛋白与 STTA 蛋白为靶点的一些线索。

5 结语与展望

黄芩作为传统中药材其有效成分黄芩苷、黄芩素、汉黄芩苷、汉黄芩素、都被证实具有抗炎作用,并且随着对黄芩有效成分抗炎作用研究的不断深入,黄芩在炎症通路中的作用也逐渐被人们所关注,对其作用靶蛋白的描述也逐渐增多,但对于作用于靶蛋白的机制以及作用于靶蛋白强弱研究仍然甚少,并且研究仅停留在对单个靶蛋白或者单条通路的研究上,缺乏对整个炎症通路作用的研究总结以及比较,但这一部分对于进一步阐明中药黄芩抗炎作用机理有着关键的作用,研究者仍需进一步努力,对黄芩抗炎的作用机理进一步挖掘,为黄芩现代化研究以及新药研发提供依据。

[参考文献]

[1] Lakoski S G, Cushman M, Siscovick D S, et al. The relationship between inflammation, obesity and risk for hypertension in the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA) [J]. *J Hum Hypertens*, 2011, 25(2): 73-79.

[2] Wang X, Bao W, Liu J, et al. Inflammatory Markers and risk of type 2 diabetes a systematic review and meta-analysis[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(1): 166-175.

[3] Coussens L M, Werb Z. Inflammation and cancer[J]. *Nature*, 2002, 420(6917): 860-867.

[4] 杨巧芳,孟庆刚,洪志强,等. 黄芩泻火解毒功效评述[J]. *中华中医药学刊*, 2007, 25(8): 1597-1598.

[5] Li H B, Jiang Y, Chen F. Separation methods used for *Scutellaria baicalensis* active components [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2004, 812(1): 277-290.

[6] Luan Y, Chao S, Ju Z Y, et al. Therapeutic effects of

baicalin on monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension by inhibiting inflammatory response [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 26(1): 188-193.

[7] Kim O S, Seo C S, Kim Y, et al. Extracts of *Scutellariae Radix* inhibit low-density lipoprotein oxidation and the lipopolysaccharide-induced macrophage inflammatory response [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(1): 1335-1341.

[8] Taguchi T, Mitcham J L, Dower S K, et al. Chromosomal localization of TIL, a gene encoding a protein related to the drosophila transmembrane receptor Toll, to human chromosome 4p14 [J]. *Genomics*, 1996, 32(3): 486-488.

[9] Chen R, Alvero A B, Silasi D A, et al. Cancers take their Toll-the function and regulation of Toll-like receptors in cancer cells [J]. *Oncogene*, 2008, 27(2): 225-233.

[10] Cui L, Feng L, Zhang Z H, et al. The anti-inflammation effect of baicalin on experimental colitis through inhibiting TLR4/NF- κ B pathway activation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 23(1): 294-303.

[11] Hao H, Gufu H, Lei F, et al. Baicalin suppresses expression of TLR2/4 and NF- κ B in chlamydia trachomatis-infected mice [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2012, 34(1): 89-94.

[12] Tu X, Yang W, Shi S, et al. Baicalin inhibits TLR2/4 signaling pathway in rat brain following permanent cerebral ischemia [J]. *Inflammation*, 2011, 34(5): 463-470.

[13] Hou J, Wang J, Zhang P, et al. Baicalin attenuates proinflammatory cytokine production in oxygen-glucose deprived challenged rat microglial cells by inhibiting TLR4 signaling pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 14(4): 749-757.

[14] Zhang L, Ren Y, Yang C, et al. Wogonoside ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice [J]. *Inflammation*, 2014, 37(6): 2006-2012.

[15] Kaisho T, Akira S. Toll-like receptor function and signaling [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, 117(5): 979-987.

[16] Lin M, Li L, Li L, et al. The protective effect of baicalin against renal ischemia-reperfusion injury through inhibition of inflammation and apoptosis [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2014, 14(1): 19.

[17] Luo W, Wang C Y, Jin L. Baicalin downregulates *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide-upregulated IL-6 and IL-8 expression in human oral keratinocytes by negative regulation of TLR signaling [J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e51008.

[18] Dziarski R, Jin Y, Gupta D. Differential activation of extracellular signal-regulated kinase (ERK) 1, ERK2,

- p38, and c-Jun NH2-terminal kinase mitogen-activated protein kinases by bacterial peptidoglycan [J]. *J Infect Dis*, 1996, 174(4): 777-785.
- [19] Murphy L O, Blenis J. MAPK signal specificity: therightplaceat the right tmie [J]. *Trends Biochem Sci*, 2006, 31(5): 268-275.
- [20] Nakahata N, Tsuchiya C, Nakatani K, et al. Baicalein inhibits Raf-1-mediated phosphorylation of MEK-1 in C6 rat glioma cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2003, 461(1): 1-7.
- [21] Chen K, Zhang S, Ji Y, et al. Baicalein inhibits the invasion and metastatic capabilities of hepatocellular carcinoma cells via down-regulation of the ERK pathway [J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e72927.
- [22] Luo W, Wang C Y, Jin L. Baicalin downregulates *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide-upregulated IL-6 and IL-8 expression in human oral keratinocytes by negative regulation of TLR signaling [J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e51008.
- [23] Lee E, Park H R, Ji S T, et al. Baicalein attenuates astroglial activation in the 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 4-tetrahydropyridine-induced Parkinson's disease model by downregulating the activations of nuclear factor- κ B, ERK, and JNK [J]. *J Neurosci Res*, 2014, 92(1): 130-139.
- [24] Qi Z, Yin F, Lu L, et al. Baicalein reduces lipopolysaccharide-induced inflammation via suppressing JAK/STATs activation and ROS production [J]. *Inflamm Res*, 2013, 62(9): 845-855.
- [25] Chen S, Yang Y, Feng H, et al. Baicalein inhibits interleukin-1 β -induced proliferation of human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes [J]. *Inflammation*, 2014, 37(1): 163-169.
- [26] Mao X, Cao Y, Li X, et al. Baicalein ameliorates cognitive deficits in epilepsy-like tremor rat [J]. *Neurol Sci*, 2014, 35(8): 1261-1268.
- [27] Xu S, Zhao X, Zhao Q, et al. Wogonin prevents rat dorsal root ganglion neurons death via inhibiting tunicamycin-induced ER stress *in vitro* [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2015, 35(3): 389-398.
- [28] Gilmore T D. Introduction to NF- κ B: players, pathways, perspectives [J]. *Oncogene*, 2006, 25(51): 6680-6684.
- [29] Karin M, Ben-Neriah Y. Phosphorylation meets ubiquitination; the control of NF- κ B activity [J]. *Annu Rev Immunol*, 2000, 18(1): 621-663.
- [30] Basak S, Kim H, Kearns J D, et al. A fourth I κ B protein within the NF- κ B signaling module [J]. *Cell*, 2007, 128(2): 369-381.
- [31] Lim H A, Lee E K, Kim J M, et al. PPAR γ activation by baicalin suppresses NF- κ B-mediated inflammation in aged rat kidney [J]. *Biogerontology*, 2012, 13(2): 133-145.
- [32] Chen S, Xiong J, Zhan Y, et al. Wogonin inhibits LPS-induced inflammatory responses in rat dorsal root ganglion neurons via inhibiting TLR4-MyD88-TAK1-mediated NF- κ B and MAPK signaling pathway [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2015, 35(4): 523-531.
- [33] Yu F Y, Huang S G, Zhang H Y, et al. Effects of baicalin in CD4⁺ CD29⁺ T cell subsets of ulcerative colitis patients [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(41): 15299-15309.
- [34] Zhou Q B, Jin Y L, Jia Q, et al. Baicalin attenuates brain edema in a rat model of intracerebral hemorrhage [J]. *Inflammation*, 2014, 37(1): 107-115.
- [35] Lee E, Park H R, Ji S T, et al. Baicalein attenuates astroglial activation in the 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 4-tetrahydropyridine-induced Parkinson's disease model by downregulating the activations of nuclear factor- κ B, ERK, and JNK [J]. *J Neurosci Res*, 2014, 92(1): 130-139.
- [36] Wang A W, Song L, Miao J, et al. Baicalein attenuates angiotensin II-induced cardiac remodeling via inhibition of AKT/mTOR, ERK1/2, NF- κ B, and calcineurin signaling pathways in mice [J]. *Am J Hypertens*, 2014, 28(4): 518-526.
- [37] Zhang P, Hou J, Fu J, et al. Baicalin protects rat brain microvascular endothelial cells injured by oxygen-glucose deprivation via anti-inflammation [J]. *Brain Res Bull*, 2013, 97: 8-15.
- [38] Guo M, Zhang N, Li D, et al. Baicalin plays an anti-inflammatory role through reducing nuclear factor- κ B and p38 phosphorylation in *S. aureus*-induced mastitis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2013, 16(2): 125-130.
- [39] Fan G W, Zhang Y, Jiang X, et al. Anti-inflammatory activity of baicalein in LPS-stimulated RAW264.7 macrophages via estrogen receptor and NF- κ B-dependent pathways [J]. *Inflammation*, 2013, 36(6): 1584-1591.
- [40] Yao J, Zhao L, Zhao Q, et al. NF- κ B and Nrf2 signaling pathways contribute to wogonin-mediated inhibition of inflammation-associated colorectal carcinogenesis [J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5(6): e1283.
- [41] Aaronson D S, Horvath C M. A road map for those who don't know JAK-STAT [J]. *Science*, 2002, 296(5573): 1653-1655.
- [42] Qi Z, Yin F, Lu L, et al. Baicalein reduces lipopolysaccharide-induced inflammation via suppressing JAK/STATs activation and ROS production [J]. *Inflamm Res*, 2013, 62(9): 845-855.