

# 清热解毒类中药抗炎机制研究进展

苗雨露<sup>1</sup>, 张雯霞<sup>2</sup>, 王玉娥<sup>1</sup>, 李媛<sup>2</sup>, 岳永花<sup>1</sup>, 倪艳<sup>1\*</sup>

(1. 山西省中医药研究院, 太原 030012; 2. 山西中医药大学, 太原 030619)

**[摘要]** 临床治疗中抗炎药物是仅次于抗感染药物的第二大类药物,其中包括甾体类抗炎药物(SAID)与非甾体类抗炎药物(NSAID)。但是由于许多合成药物有较强的毒副作用,人们愈来愈重视从天然药物中开发抗炎药物。中医药基于整体辨证思维模式,具有功效独特、副作用相对较小等优势,已经吸引了来自世界各地有志于解决炎症的科研及临床工作者们的目光。清热解毒类中药抗炎疗效确切。文章通过查阅国内外相关研究文献,综述了近10年来清热解毒类中药及其活性成分有关抗炎方面的研究进展,概括其抗炎机制。清热解毒类中药的抗炎机制可分为8个方面,即对血管活性胺类介质的影响、对花生四烯酸代谢产物的影响、对炎症细胞因子的影响、对炎症信号通路核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)等的影响、对一氧化氮(NO)和趋化因子的影响、消除自由基、调节下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴功能等。通过综述、分析,针对目前的研究现状提出可能存在的问题,以期对清热解毒类中药抗炎活性成分的筛选以及进一步的临床应用有所裨益。

**[关键词]** 抗炎; 清热解毒类中药; 作用机制; 活性成分; 研究进展

**[中图分类号]** R22;R24;R285;R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)09-0228-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20180838

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180123.1654.035.html>

**[网络出版时间]** 2018-01-25 9:36

## Anti-inflammatory Mechanism of Antipyretic and Detoxifying Traditional Chinese Medicine

MIAO Yu-lu<sup>1</sup>, ZHANG Wen-xia<sup>2</sup>, WANG Yu-e<sup>1</sup>, LI Yuan<sup>2</sup>, YUE Yong-hua<sup>1</sup>, NI Yan<sup>1\*</sup>

(1. Shanxi Provincial Academy of Traditional Chinese Medicine, Taiyuan 030012, China;

2. Shanxi University of Chinese Medicine, Taiyuan 030619, China)

**[Abstract]** At present, anti-inflammatory drugs are used as major drugs only second to anti-infection drugs in the clinical treatment, including steroidal anti-inflammatory drugs, non-steroidal anti-inflammatory drugs and traditional Chinese medicine (TCM). Because many synthetic drugs have severe side effects, more and more attention has been paid to the development of anti-inflammatory drugs from natural drugs. Based on the overall syndrome differentiation-based thinking mode, TCM with unique effects and low side effects has attracted attention of inflammation researchers and clinicians around the world. Antipyretic and detoxifying TCM have a significant anti-inflammatory effect. In this paper, we reviewed the advance of studies on these herbs and their active constituents by referring to relevant literatures published in the past decade at home and abroad, and summarized the anti-inflammatory mechanisms. The anti-inflammatory mechanisms of antipyretic and detoxifying herbs could be analyzed in eight aspects, including the effects on vasoactive amines, arachidonic acid metabolites, inflammatory cytokines, inflammatory signaling pathway nuclear transcription factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) and mitogen-activated protein kinase (MAPK), NO and chemokines, the removal of free radicals, and the adjustment of the hypothalamus-

**[收稿日期]** 20171019(006)

**[基金项目]** 山西省重点研发计划项目(201603D321028)

**[第一作者]** 苗雨露,在读硕士,从事方剂药效物质基础及制剂的现代化研究, E-mail:1121027457@qq.com

**[通信作者]** \*倪艳,主任药师,硕士生导师,从事方剂药效物质基础及制剂的现代化研究, Tel:0351-4668016, E-mail: niyan\_01@hotmail.com

pituitary-adrenal cortex axis function. In addition, the current situations and existing problems were reviewed and analyzed, in order to screen out the antipyretic and detoxifying Chinese medicines and their active components, and further benefit clinical application.

[Key words] anti-inflammatory; antipyretic and detoxifying traditional Chinese medicine; mechanism; active ingredient; advance of studies

炎症是机体受到各种损伤因子刺激后,血管系统的活体组织产生的防御反应,病理过程是炎症区组织渗出、变性、增生,临床表现为红肿热痛和机能障碍<sup>[1]</sup>。现在许多常见疾病都属于炎症范畴,如心血管疾病、自身免疫性疾病、创伤修复等。近年来,人们对抗炎机制的研究不断深入,与此同时,抗炎药物的种类随之增加,治疗范围逐渐扩大,研究水平也从组织-器官水平上升到细胞-分子水平。中药是世界医药宝库中极为重要的组成部分,在抗炎方面也发挥着至关重要的作用。而清热解毒类中药又是中药中不可或缺的一部分,临床治疗中的应用也是非常普遍。此类中药性质寒凉,清热之中更长于解毒,具有清解火热毒邪的作用。中医理论认为主要适用于痈肿疮毒、丹毒、瘟毒发斑、疔腮、咽喉肿痛、热毒下痢、水火烫伤、蛇虫咬伤以及其他急性热病等。现代药理研究证实,清热解毒类中药具有明显的抗炎、抗菌作用。此外,这类中药与其他类中药或西药抗炎机制不同的是,都以抗炎为目的,针对的是“火”、“毒”所形成的一系列证候。但是炎症并不是“火”、“毒”症候所能概括的,所以清热解毒类中药并不能通治一切炎症。主要代表中药有连翘、金银花、板蓝根、蒲公英、白花蛇舌草、穿心莲、鱼腥草等<sup>[2-3]</sup>。

本文从清热解毒类中药这一角度着手,按照其作用机制进行分类概述近 10 年来国内外清热解毒类中药及其活性成分在抗炎机制研究方面的最新进展。

## 1 清热解毒类中药抗炎机制

### 1.1 对血管活性胺类介质的影响

血管活性胺类介质是参与炎症早期反应的主要炎症介质,主要包括组胺和 5-羟色胺(5-HT)。二者作用机制相似,都可通过舒张毛细血管前括约肌、微血管平滑肌,使血管通透性增加,红细胞、血浆蛋白等从血管渗出,而引起血浆外渗或炎症局部充血发生水肿。组胺是一种主要存在于嗜碱性粒细胞颗粒与肥大细胞中的活性介质,当机体受到理化刺激或发生过敏反应时,肥大细胞的细胞膜通透性增强,释放组胺,通过与受体结合产生抗炎效应,其抗炎机制之一就是与  $H_1$  受体结合介导平滑肌兴奋与毛细血管通透性增强,

称之为  $H_1$  效应。

金银花提取物(LTE)连续大鼠灌胃给药 5 d,结果显著抑制角叉菜胶炎性渗出液中组胺和 5-HT 的合成或释放,达到抗炎的作用<sup>[4]</sup>。溪黄草、牛大力、凤尾草 3 种清热解毒类中药对二甲苯所致小白鼠耳廓肿胀和醋酸所致小白鼠腹腔毛细血管通透性增加均有一定的抑制作用,其中牛大力对血管通透性增强的抑制效果最为显著,其作用机制可能与抑制组胺,5-HT 的合成或释放有关<sup>[5]</sup>。马齿苋有明显的抗炎作用,其抗炎机制可能是马齿苋含有生物碱, $\omega$ -3 脂肪酸,可使细胞合成抗炎物质前列腺素,从而抑制组胺和 5-HT 的生成<sup>[6]</sup>。

### 1.2 对花生四烯酸代谢产物的影响

花生四烯酸的代谢产物有许多种,主要可分为两类,前列腺素类(PGs)和白三烯类(LTs)。PGs 是血管扩张剂,有血管扩张作用,启动较慢,但作用时间较长。前列腺素  $E_2$  ( $PGE_2$ ) 是 PGs 的一种,有极强的致炎作用,主要通过对其炎症介质的作用造成局部炎症水肿,反过来炎症又会产生大量的  $PGE_2$ <sup>[7]</sup>。LTs 同样会使血管通透性增强,对白细胞有很强的趋化作用,特别是对单核吞噬细胞和中性粒细胞,使炎症细胞向炎症聚集,进一步扩大炎症反应;除此之外,LTs 还可通过与靶细胞膜上的受体结合发挥抗炎作用,所以 LTs 受体拮抗剂(LTRA)可通过与白三烯受体竞争性结合而起到抗炎作用<sup>[8]</sup>。

金银花提取物(LTE)可显著降低大鼠炎足中炎症渗出液中  $PGE_2$  的含量,可能是通过抑制环氧合酶-2(COX-2)的活性,进而阻滞  $PGE_2$  的合成与释放发挥抗炎活性<sup>[4]</sup>。蒲公英叶 70% 甲醇提取物中三氯甲烷和乙酸乙酯提取部位抗炎作用最强,两部位均可降低脂多糖(LPS)诱导的 RAW264.7 细胞中 iNOS 和 COX-2 的表达,间接影响  $PGE_2$  发挥抗炎作用<sup>[9]</sup>。板蓝根 50%,70% 乙醇提取部位有明显的抗炎活性,可能与抑制 LPS 刺激 RAW264.7 细胞释放  $PGE_2$  有关<sup>[10]</sup>。鱼腥草注射液有明显的抗炎解热作用,其机制之一是抑制血清中  $PGE_2$  的含量<sup>[11]</sup>。而且鱼腥草挥发油也可通过抑制 LPS 诱导的小鼠腹膜巨噬细胞中  $PGE_2$  的释放发挥抗炎活性<sup>[12]</sup>。由

鱼腥草、板蓝根等中药制得的复方鱼腥草胶囊具有明显的抗炎活性,其作用机制可能与减少 PGE<sub>2</sub> 和丙二醛(MDA)的量有关<sup>[13]</sup>。紫花地丁水提物具有显著的抗炎作用,其抗炎作用机制可能与降低 PGE<sub>2</sub> 的表达有关<sup>[14]</sup>。千里光总黄酮是其抗炎作用有效部位之一,可以通过抑制 PGE<sub>2</sub> 的合成,使炎症反应减轻<sup>[15]</sup>。

**1.3 对炎症细胞因子的影响** 当机体受到重度感染或外界刺激时,会通过一系列的信号途径,最终诱导细胞产生大量的促炎或抗炎细胞因子,第一类是促进炎症反应的致炎因子,如肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ),白细胞介素类(IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12 等)。其中 TNF- $\alpha$  作为一种重要的致炎因子,能诱导淋巴细胞和上皮细胞产生多种黏附分子,诱导趋化因子产生,促使炎症细胞向炎症局部聚集,进一步造成炎症、组织损伤等病理变化。除此之外, TNF- $\alpha$  能活化巨噬细胞和单核细胞,产生 IL-1, IL-6, IL-8 等促炎细胞因子,使炎症反应进一步扩大<sup>[16]</sup>。第二类是减轻或抑制炎症反应的抗炎因子,如 IL-4, IL-5, IL-10 等。其中, IL-10 是最受关注、最为重要的一种抗炎性细胞因子,它可通过多种途径发挥抗炎作用,如拮抗促炎细胞因子的分泌、增强 5-HT 的作用、调整丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路等,其他抗炎性细胞因子如 IL-4 和 IL-13 也可能具有与 IL-10 类似的作用<sup>[17]</sup>。

鱼腥草水提物可通过抑制 TNF- $\alpha$  mRNA 水平和部分阻断 TNF- $\alpha$  通路改善脂磷壁酸(LTA)诱导的人皮肤成纤维细胞炎症症状<sup>[18]</sup>。鱼腥草挥发油能减轻气道慢性炎症,可能与降低哮喘豚鼠肺组织中 TNF- $\alpha$  的量有关<sup>[19]</sup>。鱼腥草注射液有抗炎解热作用,其机制之一是抑制血清中 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  和 IL-8 的量<sup>[20]</sup>。蒲公英提取物能够剂量依赖性的抑制 LPS 激活的小鼠腹腔巨噬细胞促炎因子 TNF- $\alpha$ , IL-6 和 IL-1 $\beta$  的分泌和释放,其体外抗炎作用可能与其抑制巨噬细胞促炎因子的基因表达有关<sup>[21]</sup>。板蓝根水洗部位及 30%、50%、70% 乙醇提取部位对 LPS 刺激 RAW264.7 细胞释放 TNF- $\alpha$  均具有抑制作用<sup>[10]</sup>。金银花中酚酸类成分对于 LPS 诱导 RAW264.7 细胞释放 TNF- $\alpha$  和 IL-6 均有不同程度的抑制作用,其中发挥抗炎活性的重要基因是咖啡酰基,而且取代基的位置及空间构型对其活性有一定的影响<sup>[22]</sup>。连翘具有较强的抗炎作用,其发挥抗炎活性的物质基础有连翘脂素、连翘酯苷 A 和连翘酯苷 B,其抗炎活性顺序为连翘脂素 > 连翘酯苷 A >

连翘酯苷 B<sup>[23]</sup>。其中连翘脂素低剂量时就有极强的抗炎活性<sup>[24]</sup>;连翘酯苷 A 可以抑制 LPS 诱导的 BV<sub>2</sub> 细胞中 TNF- $\alpha$  的产生和炎症因子 IL-1 $\beta$  和 IL-17 蛋白翻译<sup>[25-26]</sup>;连翘酯苷 B 可降低 LPS 诱导的胸腺内 TNF- $\alpha$  和 IL-6 的含量等<sup>[27]</sup>。筋骨草水煎液可缓解小鼠急性肺炎症状,其机制可能与降低 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  的含量有关<sup>[28]</sup>。青黛能有效减轻实验性结肠炎大鼠炎症反应,作用机制与降低 RAW264.7 炎症细胞模型 IL-6, TNF- $\alpha$  浓度有关<sup>[29]</sup>。山豆根颗粒及饮片可以通过降低 TNF- $\alpha$ , IL-6 水平来发挥抗炎作用,其抗炎机制与抑制细胞因子的表达有关<sup>[30]</sup>。金荞麦药酒对关节炎模型(CIA)大鼠免疫功能有明显影响,可通过降低血清和滑膜细胞 IL-22, IL-18, TNF- $\alpha$  含量治疗类风湿关节炎(RA)。

**1.4 对核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)和 MAPK 信号通路的影响** NF- $\kappa$ B 是一种广泛存在于真核细胞中,对细胞的生长、分化、凋亡和炎症反应等具有重要的调节作用的蛋白质分子<sup>[31-32]</sup>。当细胞出于静息状态时, NF- $\kappa$ B 以异源三聚体 p50/p65/I $\kappa$ B 的形式存在于细胞质中,此时, NF- $\kappa$ B 是一种非活化状态;当细胞受到病毒感染、炎症介质、氧化应激等外界刺激时,其从三聚体中游离、活化后转位至细胞核,其亚基形成环状结构与一系列靶基因,如生长因子、细胞因子、炎性因子等基因特定 DNA 序列结合,增强靶基因的转录,促进合成相应的蛋白质,如 TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 等。这些细胞因子的释放同时又会进一步加强 NF- $\kappa$ B 的活化,相互不断影响,使炎症信号不断放大,加重炎症反应<sup>[33]</sup>。因此, NF- $\kappa$ B 的过度活化在炎症的发生、发展过程中起重要的作用。此外, MAPK 是一组广泛存在于真核细胞中的 Ser/Thr 蛋白激酶。MAPK 信号通路中的 p38, 细胞外信号调节激酶(extracellular-signal regulated kinases, ERKs), c-Jun 氨基末端激酶(c-jun N-terminal kinases, JNKs)等均可参与炎症的调控,均可通过促进趋化因子的分泌诱导,造成更多的巨噬细胞活化、募集并产生多种促炎因子的分泌,加剧局部的炎症反应<sup>[34-35]</sup>。

鱼腥草 80% 乙醇提取物和乙酸乙酯提取物都可以通过抑制 NF- $\kappa$ B 核转移和 HMC-1 细胞迁移,进一步降低 NF- $\kappa$ B 的活性,最后起到抗炎的作用<sup>[36]</sup>。鱼腥草水提物对 NF- $\kappa$ B 和 MAPK 信号通路均有抑制作用,一方面抑制抗原诱导的 I $\kappa$ B- $\alpha$  的降解和 NF- $\kappa$ B 的活化;另一方面作用于 IgE 受体依赖的信号通路中的多个环节蛋白,如 Syk, Lyn, Lat 等以及下游的蛋白激酶 B (Akt) 和丝裂原活化蛋白

激酶 (MAPK, ERK1/2 和 JNK1/2 而不是 p38 MAPK) 的磷酸化<sup>[37]</sup>。蒲公英水提物在体内有抗炎作用,其机制可能与抑制磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)/Akt/mTOR 信号通路有关<sup>[38]</sup>。蒲公英多糖可通过抑制 NF- $\kappa$ B 的亚基 I $\kappa$ B- $\alpha$  和 p65 的磷酸化减轻 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞炎症反应。此外,蒲公英甾醇和黄酮类成分也有明显的体内抗炎作用<sup>[39-40]</sup>。板蓝根多糖可抑制经 LPS 刺激引起的 NF- $\kappa$ B 与 DNA 结合活性的升高<sup>[41]</sup>。穿心莲内酯能够极显著降低 LPS 刺激的 RAW264.7 巨噬细胞中 JNK1/2, ERK1/2 和 p38 蛋白的磷酸化水平,进而阻断细胞内 MAPK 信号通路发挥其抗炎作用。金银花中的多酚类物质,可以通过抑制 NF- $\kappa$ B 和 MAPKs 途径,从而抑制 COX-2, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  和 IL-6 等促炎细胞因子发挥抗炎作用<sup>[22]</sup>。金荞麦可以通过减少促炎因子的释放,抑制急性肺炎时肺组织 MyD88 mRNA, TLR2/4 和磷酸化 I $\kappa$ B- $\alpha$  蛋白的异常高表达改善细菌性肺炎<sup>[42]</sup>。

**1.5 对一氧化氮 (NO) 的影响** NO 是从血管内皮发现的由氧分子以 L-精氨酸为底物在一氧化氮合酶 (NOS) 催化生成的小分子,在机体的很多生理和病理过程中发挥着重要作用,其中急慢性炎症的发生也与其有密切的关系。在 LPS, TNF- $\alpha$ , IL-1 等的作用下,血管平滑肌细胞、巨噬细胞等可产生大量的 NO。NO 在炎症反应中具有双重作用,一方面通过降低血小板的聚集与黏附,减少急性炎症白细胞的聚集,抑制肥大细胞诱导的炎症反应起到抗炎保护作用;另一方面 NO 减少,会加剧白细胞的黏着,增强炎症而产生细胞毒性<sup>[43]</sup>。

连翘提取物有明显的抗炎作用,机制之一是下调 iNOS 蛋白的表达,进一步抑制 NO 的产生<sup>[44]</sup>。山银花各个极性萃取部位经 LPS 刺激后,可以剂量依赖性的抑制 NO 的释放发挥抗炎作用<sup>[45]</sup>。穿心莲内酯、脱水穿心莲内酯、新穿心莲内酯以及穿心莲总内酯都有很好的抗炎活性,机制是抑制 LPS 诱导的巨噬细胞 RAW264.7 释放的 NO,而且穿心莲总内酯对 NO 的抑制效果优于单个成分<sup>[46]</sup>。山豆根颗粒及其饮片有明显的抗炎活性,通过抑制炎症过程中 NOS 的活性,间接抑制 NO 等炎症因子的产生<sup>[30]</sup>。野菊花提取物、木犀草素均能抑制炎症巨噬细胞生成 NO,抑制 iNOS 蛋白的表达,从而达到抗炎的作用<sup>[47]</sup>。

**1.6 对趋化因子的影响** 不同类型炎症反应的分子基础是特定的黏附分子及其相应配体的表达水平

和结合的亲和力,其重要特征之一是白细胞向着化学刺激物即趋化因子的部位做定向移动。趋化因子 (chemokines) 是一种低分子蛋白质家族,相对分子质量约为 8 ~ 14 kDa,具有广谱趋化性和诱导作用,目前已经发现的趋化因子有 50 多种,分为 CXC, CC, XC 和 CX3C4 个亚家族,其中一种重要的炎症趋化因子是单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)。炎症在肿瘤的发生、发展过程发挥着重要的作用<sup>[48-49]</sup>。清热解毒类中药之所以有抗肿瘤的作用,其机制可能与抑制炎症微环境中的趋化因子 CXCL1, CXCL2, CXCL3 及增强 CXCR2 的表达有关<sup>[50]</sup>。

鲜鱼腥草挥发油可显著降低肺炎模型大鼠肺组织中中性粒细胞数和白细胞总数,并且降低炎症程度,其作用机制是降低了 CC 趋化因子受体 2 (CCR2) 的表达,进一步阻止了肺炎模型大鼠肺组织中单核细胞移至炎症部位<sup>[51]</sup>。

**1.7 调节下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴 (HPA 轴) 功能** 糖皮质激素,又名肾上腺皮质激素,是一种甾体激素,也是经典的抗炎药物。其抗炎机制十分复杂,与抑制白细胞的趋化、移动和活化以及分泌炎症介质有关。许多中药也有类糖皮质激素样作用或者通过调节 HPA 轴发挥抗炎作用。HPA 轴依赖性抗炎药物是通过调控 HPA 轴最终导致内源性皮质醇分泌增多而发挥抗炎作用的<sup>[52]</sup>。

肾上腺皮质系统的活动状态可通过肾上腺内维生素 C (Vit C) 的含量变化间接反映,山豆根颗粒与饮片高剂量可影响正常小鼠肾上腺 Vit C 的含量,所以其抗炎作用可能依赖肾上腺,也可能是通过影响下丘脑-垂体-肾上腺系统发挥抗炎作用<sup>[30]</sup>。

**1.8 消除氧自由基** 氧自由基是多形核中性粒细胞或巨噬细胞经过吞噬入侵的微生物形成吞噬体或其他因子刺激后,耗氧量增加,氧代谢增强,然后通过一系列氧化反应产生的促炎反应介质,其可以促进白细胞趋化游走、血管通透性升高、导致溶酶体破裂等。因此,可以通过抑制呼吸爆发、减少活性氧的生成达到抗炎的目的。

马齿苋含有丰富的抗氧化成分,如 Vit E, 谷胱甘肽, Vit C 等,这些物质可加强氧自由基的清除而减轻炎症反应<sup>[6]</sup>。山豆根颗粒及其饮片的抗炎机制是显著降低小鼠血清 MDA 的含量,抑制炎症过程中自由基的产生、释放和抗脂质过氧化反应等<sup>[30]</sup>。穿心莲内酯的抗炎机制之一是通过抑制嗜中性粒细胞产生活性氧 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, O<sub>2</sub><sup>-</sup> 及嗜中性粒细胞的粘连<sup>[53]</sup>。见表 1。

表 1 清热解毒类中药抗炎机制

Table 1 Anti-inflammatory mechanism of antipyretic and detoxifying traditional Chinese medicine

清热解毒类中药 抗炎机制分类	抗炎机制分类描述	抗炎中药应用
血管活性胺类介质	组胺和 5-HT 都可通过舒张毛细血管前括约肌、微血管平滑肌,使血管通透性增加,红细胞、血浆蛋白等从血管渗出,而引起血浆外渗或炎症局部充血发生水肿	金银花、溪黄草、牛大力、凤尾草、马齿苋
花生四烯酸代谢产物	PGE <sub>2</sub> 是 PGs 的一种,有极强的致炎作用,主要通过对其他炎症介质的作用造成局部炎症水肿;LTs 可通过使血管通透性增强,对白细胞的趋化作用,与靶细胞膜上的受体结合发挥抗炎作用	金银花、蒲公英、板蓝根、紫花地丁、千里光、鱼腥草
炎症细胞因子	炎症细胞因子包括促进炎症反应的致炎因子如 TNF- $\alpha$ 、白细胞介素类和减轻或抑制炎症反应的抗炎因子,IL-4,IL-5,IL-10 等	鱼腥草、蒲公英、板蓝根、金银花、连翘、筋骨草、山豆根、金荞麦
NF- $\kappa$ B 和 MAPK 信号通路	NF- $\kappa$ B 和 MAPK 均可参与炎症的调控,造成更多的巨噬细胞活化、募集并产生多种促炎因子的分泌,加剧局部的炎症反应	蒲公英、板蓝根、金银花、金荞麦、穿心莲、蒲公英
NO	NO 在炎症反应中具有双重作用,一方面通过降低血小板的聚集与黏附,减少急性炎症白细胞的聚集,抑制肥大细胞诱导的炎症反应起到抗炎保护作用;另一方面 NO 减少,会加剧白细胞的黏着,增强炎症而产生细胞毒性	连翘、山银花、穿心莲、山豆根、野菊花、木犀草
趋化因子	chemokines 是一种低分子蛋白质家族,具有广谱趋化性和诱导作用。清热解毒类中药之所以有抗肿瘤的作用,其机制可能与抑制炎症微环境中的趋化因子 CXCL1, CXCL2, CXCL3 及增强 CXCR2 的表达有关	鱼腥草
下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴 (HPA 轴)	许多中药有类糖皮质激素样作用或者通过调节 HPA 轴发挥抗炎作用。HPA 轴依赖性抗炎药物是通过调控 HPA 轴最终导致内源性皮质醇分泌增多而发挥抗炎作用	山豆根
氧自由基	氧自由基可以促进白细胞趋化游走、血管通透性升高、导致溶酶体破裂等。可以通过抑制呼吸爆发、减少活性氧的生成达到抗炎的目的	马齿苋、山豆根、穿心莲

## 2 小结与展望

综上所述,清热解毒类中药有多种抗炎成分,它们通过多种途径发挥抗炎作用。目前研究表明,清热解毒类中药可影响血管活性胺类介质、花生四烯酸代谢产物、炎症细胞因子、炎症信号通路 NF- $\kappa$ B 和 MAPK,NO 及 HPA 轴、清除氧自由基达到较好的抗炎作用。但是,对清热解毒类中药抗炎作用的研究尚不够系统深入,而且具体作用环节了解还不够详细,尤其是在细胞和分子水平上的研究较少。由于中药成分复杂,含多种抗炎成分,对于这些成分在抗炎过程中是起协同作用,还是拮抗作用并不清楚,今后就这方面的研究有待深入,进一步阐明清热解毒类中药抗炎作用的分子生物学机制和信号转导途径,将更加深刻地揭示清热解毒类中药的抗炎本质,为开发新的适应症、指导临床用药提供依据,具有重要的理论和实际意义。

### [参考文献]

[1] Ferrero-Miliani L, Nielsen O, Andersen P, et al. Chronic inflammation: importance of NOD2 and NALP3

in interleukin-1 $\beta$  generation [J]. Clin Exp Immunol, 2007,147(2):227-235.

[2] 王棋文,宋德荣,李剑勇,等. 抗炎药物及作用机制最新研究进展 [J]. 中国畜牧兽医, 2010, 37(3): 211-214.

[3] 段日芳. 清热解毒类中药的药理作用及临床应用探讨 [J]. 中国医药指南, 2016, 14(5): 193-194.

[4] 崔晓燕,王素霞,侯永利. 金银花提取物的抗炎机制研究 [J]. 中国药房, 2007, 18(24): 1861-1863.

[5] 曹志方,杨雨辉,姚倩,等. 三种清热解毒中药抗炎活性的研究 [J]. 黑龙江畜牧兽医, 2016(11): 181-183, 297.

[6] 王国玉,王璐,王玮,等. 马齿苋水提取物抗炎作用研究 [J]. 河北医学, 2014, 20(11): 1866-1868.

[7] 陈曦,李凡. Glucosamine Chondroitin 与黄芩联合对佐剂性关节炎大鼠血清 PGE<sub>2</sub> 影响的实验研究 [J]. 中国实验诊断学, 2005, 9(1): 15-17.

[8] 吴华,陈筱青. 白三烯及其受体拮抗剂在肺部疾病中作用的研究进展 [J]. 中华妇幼临床医学杂志: 电子版, 2017, 13(2): 234-239.

[9] 侯京玲,周霄楠,冯沙沙,等. 蒲公英不同提取物抗炎

- 效果研究[J]. 中国兽医杂志, 2017, 53(3): 64-66.
- [10] 马毅敏, 李娜, 刘承伟, 等. 板蓝根不同提取部位抗炎镇痛活性比较研究[J]. 中草药, 2014, 45(17): 2517-2521.
- [11] 张美玉, 李贻奎, 闫位娟, 等. 鱼腥草注射液新制剂抗炎解热作用及其机制研究[J]. 中国新药杂志, 2010, 19(9): 775-779.
- [12] LI W, ZHOU P, ZHANG Y, et al. *Houttuynia cordata*, a novel and selective COX-2 inhibitor with anti-inflammatory activity [J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 133(2): 922-927.
- [13] 陈婧, 方建国, 吴方建, 等. 鱼腥草抗炎药理作用机制的研究进展[J]. 中草药, 2014, 45(2): 284-289.
- [14] 李艳丽, 胡彦武. 紫花地丁抗炎作用及机制研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(24): 244-247.
- [15] 张文平, 陈惠群, 张文书, 等. 千里光总黄酮的抗炎作用研究[J]. 时珍国医国药, 2008, 19(3): 605-607.
- [16] 张建军, 杨琦, 王淳, 等. 分清肾茶片对角叉菜胶致大鼠前列腺腺炎的治疗作用及对肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、前列腺素 E<sub>2</sub> 的影响[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(10): 2909-2913.
- [17] 徐说, 林文娟. 抗炎性细胞因子与抑郁症[J]. 生物化学与生物物理进展, 2014, 41(11): 1099-1108.
- [18] Choi J Y, Lee J A, Lee J B, et al. Anti-inflammatory activity of *Houttuynia cordata* against lipoteichoic acid-induced inflammation in human dermal fibroblasts [J]. *Chonnam Med J*, 2010, 46(3): 140-147.
- [19] 江丽, 洪佳璇, 唐法娣. 鲜鱼腥草挥发油对哮喘豚鼠肺组织中相关因子的影响[J]. 浙江中医杂志, 2012, 47(7): 494-495.
- [20] 张美玉, 李贻奎, 闫位娟, 等. 鱼腥草注射液新制剂抗炎解热作用及其机制研究[J]. 中国新药杂志, 2010, 19(9): 775-779.
- [21] 刘利本, 平家奇, 刘婧陶, 等. 蒲公英提取物对 LPS 激活小鼠腹腔巨噬细胞炎症因子分泌的影响[J]. 动物医学进展, 2011, 32(2): 45-47.
- [22] 宋亚玲, 王红梅, 倪付勇, 等. 金银花中酚酸类成分及其抗炎活性研究[J]. 中草药, 2015, 46(4): 490-495.
- [23] 全云云, 袁岸, 龚小红, 等. 连翘抗炎药效物质基础筛选研究[J]. 天然产物研究与开发, 2017, 29(3): 435-438, 471.
- [24] Lee D G, Lee S M. Lignans from the flowers of *Osmanthus fragrans* var. *aurantiacus* and their inhibition effect on NO production [J]. *Arch Pharm Res*, 2011, 34(12): 2029-2035.
- [25] WANG Y, ZHAO H F, LIN C X, et al. Forsythiaside A exhibits anti-inflammatory effects in LPS-stimulated BV2 microglia cells through activation of Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. *Neurochem Res*, 2016, 41(4): 659-665.
- [26] 程广东, 岳丽红, 吕冬云, 等. 连翘酯苷 A 抗 LPS 介导大鼠类风湿性关节炎机制研究[J]. 东北农业大学学报, 2014, 45(6): 103-108.
- [27] 吴悦. 连翘酯苷对鸡胸腺组织中炎症因子及抗氧化的作用[D]. 哈尔滨: 东北农业大学, 2013.
- [28] 唐洁, 吕云瑶, 龙之浩, 等. 筋骨草水煎液对急性肺炎的保护作用研究[J]. 川北医学院学报, 2017, 32(3): 329-331.
- [29] 刘丽娟, 王志斌, 王允亮, 等. 青黛对实验性结肠炎抗炎作用的体内外研究[J]. 北京中医药大学学报, 2014, 37(10): 691-695.
- [30] 彭红华, 黄健, 席雯, 等. 山豆根颗粒及其饮片抗炎作用及其机制的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(12): 265-269.
- [31] Lee J S, Kim I S, Kim J H, et al. Suppressive effects of *Houttuynia cordata* Thunb. (Saururaceae) extract on Th2 immune response [J]. *J Ethnopharmacol*, 2008, 117(1): 34-40.
- [32] Camandola S, Mattson M P. NF-kappa B as a therapeutic target in neurodegenerative diseases [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2007, 11(2): 123-132.
- [33] Lawrence T, Fong C. The resolution of inflammation: anti-inflammatory roles for NF-kappa B [J]. *Int J Biochem Cell B*, 2010, 42(4): 519-523.
- [34] Lee M Y, Yuk J F, Kwon O K, et al. Zuonin B inhibits lipopolysaccharide-induced inflammation via downregulation of the ERK1/2 and JNK pathways in RAW264.7 macrophages [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, doi:10.1155/2012/728196.
- [35] Perdiguero E, Sousavictor P, Ruizbonilla V, et al. p38/MKP-1-regulated AKT coordinates macrophage transitions and resolution of inflammation during tissue repair [J]. *J Cell Biol*, 2011, 195(2): 307-322.
- [36] Park C M, Jin H S, Min K H, et al. TOP 1 and 2, *Taraxacum officinale* polysaccharide, inhibit LPS stimulated inflammatory mediators via the NF- $\kappa$ B and Akt inactivation in RAW 264.7 cell [J]. *FASEB J*, 2011, 25(3): 595-608.
- [37] HAN E H, Park J H, Kim J Y, et al. *Houttuynia cordata* water extract suppresses anaphylactic reaction and Ig E-mediated allergic response by inhibiting multiple steps of Fc $\epsilon$ RI signaling in mast cells [J]. *Food Chem Toxicol*, 2009, 47(7): 1659-1666.
- [38] MA C, ZHU L, WANG J, et al. Anti-inflammatory effects of water extract of *Taraxacum mongolicum* hand.-Mazz on lipopolysaccharide-induced inflammation in acute lung injury by suppressing PI3K/Akt/mTOR signaling

- pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 168 (3): 349-355.
- [39] 蒋喜巧, 苗明三. 蒲公英现代研究特点及分析[J]. *中医学报*, 2015, 30(7): 1024-1026.
- [40] 刘婧陶, 韩普, 刘利本, 等. 蒲公英甾醇粗提取物抗炎作用研究[J]. *动物医学进展*, 2012, 33(12): 104-106.
- [41] 黄家娣. 板蓝根化学成分和药理作用综述[J]. *中国现代药物应用*, 2009, 3(15): 197-198.
- [42] 董六一, 汪春彦, 吴常青, 等. 金荞麦对克雷伯杆菌肺炎大鼠肺组织中 TLR2/4, MyD88 mRNA 和 IJB-A 表达的影响[J]. *中国中药杂志*, 2011, 36(2): 200-204.
- [43] Park E, Kum S, WANG C, et al. Anti-inflammatory activity of herbal medicines: inhibition of nitric oxide production and tumor necrosis factor-alpha secretion in an activated macrophage-like cell line [J]. *Am J Chin Med*, 2005, 33(3): 415-424.
- [44] 王耀, 方辉, 高万, 等. 连翘提取物对 RAW264.7 细胞生成 NO 及表达 iNOS 的影响[J]. *亚太传统医药*, 2012, 8(2): 21-22.
- [45] 白仲杰. 山银花谱效关系的研究[D]. 贵阳: 贵州大学, 2015.
- [46] 徐芳芳, 金治全, 石伟, 等. 穿心莲总内酯的 NO 抑制活性研究[J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2015, 17(5): 1061-1065.
- [47] 章李军, 凌霜, 陈刚领, 等. 野菊花提取物舒张血管及抗炎机制研究[J]. *上海中医药杂志*, 2009, 43(5): 60-63.
- [48] Kim S, Takahashi H, LIN W W, et al. Carcinoma-produced factors activate myeloid cells through TLR 2 to stimulate metastasis [J]. *Nature*, 2009, 457 (7225): 102-106.
- [49] Mantovani A. Cancer: inflaming metastasis [J]. *Nature*, 2009, 457(7225): 36-37.
- [50] 楚小鸽, 韩慧, 马璐璐, 等. 清热解毒方对小鼠移植性肝癌抗肿瘤作用及趋化因子的影响[J]. *上海中医药杂志*, 2017, 51(1): 81-87, 106.
- [51] 洪佳璇, 郭亚丽, 唐法娣, 等. 鲜鱼腥草挥发油对慢性肺损伤大鼠半胱氨酸-半胱氨酸趋化因子受体 2 表达的影响[J]. *实用儿科临床杂志*, 2010, 25(10): 753-755.
- [52] 杨玉玲. 抗炎类中药的作用机制及临床应用研究[J]. *北方药学*, 2011, 8(6): 79.
- [53] 张望望, 张文书. 穿心莲抗炎作用机制研究[J]. *医学综述*, 2008, 14(6): 938-939.

[责任编辑 仝燕]