

金银花中的化学成分及其药理作用研究进展

吴娇^{1*}, 王聪¹, 于海川²

(1. 新乡医学院 药学院, 河南 新乡 453003;

2. 新乡医学院 医学检验学院, 河南 新乡 453003)

[摘要] 金银花是一种具有悠久历史的常用中药,具有清热解毒、宣散风热的功效,集中分布于河南、山东、广东等地。金银花的化学成分主要包括有机酸类、黄酮类、环烯醚萜苷类、三萜皂苷类、挥发油类以及其他各种成分。金银花的药理作用主要为抗炎解热,抗肿瘤,抗菌抗病毒,抗衰老抗氧化,降低血糖,保肝,保护肺脏,神经保护作用,增强机体免疫功能以及抗血小板聚集等。因其具有丰富的药理作用,药用价值高,常可与多种其他药物配伍用于多种方剂之中,临床应用广泛,社会需求量大。本文通过查阅近几年金银花的化学成分及其药理作用方面的相关文献,了解到多名学者对其进行研究并从金银花中首次分离得到多种新的化学成分且对金银花的药理作用机制进行了详细研究,因此通过整理相关研究结果,对其进行归纳总结,为更多人认识并了解金银花的最新研究进展提供参考,也可为金银花的开发利用提供科学依据。

[关键词] 金银花; 化学成分; 药理作用; 研究进展

[中图分类号] R2-0;R22;R284;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)04-0225-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20190408

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20181101.1747.024.html>

[网络出版时间] 2018-11-06 11:16

Chemical Constituents and Pharmacological Effect of *Lonicerae Japonicae* Flos

WU Jiao^{1*}, WANG Cong¹, YU Hai-chuan²

(1. School of Pharmacy, Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, China;

2. School of Laboratory Medicine, Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, China)

[Abstract] *Lonicerae Japonicae* Flos is a commonly used traditional Chinese medicine with a long history. It has the functions of detoxification, heat dissipation and heat dissipation, with a high medicinal value. It is mainly distributed in Henan, Shandong, Guangdong and other places. Researches have shown that the chemical constituents of honeysuckle mainly include organic acids, flavonoids, iridoid glycosides, three terpenoid glycosides, three terpenoid glycosides and volatile oils. And the pharmacological effects of honeysuckle are mainly anti-inflammation and antipyretic, anti-tumor, anti-bacteria, anti-virus, anti-aging and anti-oxidation, lowering blood sugar, protecting liver, protecting lung, neuroprotective, enhancing immune function and anti-platelet aggregation. Because of its rich pharmacological effects and high medicinal value, it has been used in a variety of prescriptions, with wide clinical applications and its large social demands. In this paper, we have reviewed the literatures on the chemical constituents and pharmacological effects of honeysuckle in recent years, and learned that many scholars have studied it, isolated a variety of new chemical components from honeysuckle for the first time and studied the pharmacological effects of honeysuckle in detail. In this paper, we reviewed the research progress of chemical constituents and pharmacological effects of *Lonicerae Japonicae* Flos, providing references for more people to learn related knowledge of honeysuckle and a scientific basis for the development and utilization of *Lonicerae Japonicae*

[收稿日期] 20180719(021)

[基金项目] 河南省自然科学基金面上项目(162300410226);河南省高校科技创新人才支持计划项目(17HASTIT047)

[通信作者] * 吴娇,博士,副教授,从事中药药效成分及其作用机制研究,Tel:0373-3831981, E-mail:wujiao@xxmu.edu.cn

Flos.

[Key words] Lonicerae Japonicae Flos; chemical components; pharmacological effect; research progress

金银花因其开花初期为白色,后期又转为黄色,因而得名金银花,其因冬季不落叶又得名“忍冬”。研究表明金银花中的化学成分主要有有机酸类、黄酮类、环烯醚萜苷类、三萜皂苷类、挥发油类及其他成分。以金银花为主的经典方剂(如双黄连口服液、银黄注射液等)已广泛用于临床治疗外感风热,温病初起。最近研究发现金银花在新的方剂中也发挥了重要作用,如复方黄柏液(黄柏、金银花、蒲公英、连翘、蜈蚣)对单纯疱疹病毒-1型(HSV-1),呼吸道合胞病毒(RSV)以及肠道病毒71型(EV71)具有显著抑制作用^[1]。金匱降脂片为黄连、黄芪和金银花的精制提取物,有望成为改善2型糖尿病患者糖代谢和胰岛素敏感性的候选药物^[2]。近年来诸多学者研究其化学成分及药理作用,本文通过对近年金银花的研究现状进行归纳综述,对近年来金银花中新分离得到的化学成分进行了总结,并对金银花的药理作用最新研究进展进行阐述,使大家更加全面地了解金银花的化学成分及药理作用,更好的指导临床用药。

1 化学成分

1.1 有机酸类 金银花中的有机酸类成分迄今已分离出40多种,并且以绿原酸类为主。近年实验研究中,倪付勇等^[3]从金银花中首次分离得到香草酸,对羟基苯甲酸,5-O-咖啡酰奎宁酸甲酯。王旭等^[4]从金银花中首次分离得到 tetrapedicacid B, 苯甲酸。JIANG^[5]首次从金银花中分离得到月桂酸乙酯、咖啡酸乙酯。NI等^[6]首次从金银花中分离得到山奈酚,且分离得到4,5-二-O-咖啡酰奎宁酸,3,4-二-O-咖啡酰奎尼酸。LIU等^[7]首次从金银花中分离得到 Lonfuranacid A, Lonfuranacid B。

1.2 黄酮类 黄酮类化合物是金银花中的活性化学成分之一,近年实验研究中,倪付勇等^[3]从金银花中首次分离得到槲皮素-3-O- α -L-吡喃鼠李糖苷、异鼠李素、山奈酚-3-O- β -D-吡喃葡萄糖苷。王旭等^[4]从金银花中首次分离得到5'-methoxyhydnocarpin-D。JIANG^[5]首次从金银花中分离得到5-羟基-6,7,8,4'-四甲氧基黄酮。Lo等^[8]首次从金银花中分离得到乙基紫草素二甲基缩醛等。WANG等^[9]从金银花中首次分离得到芹菜素-7-O-L-鼠李糖苷与木犀草素-3'-O-L-鼠李糖苷。

1.3 三萜皂苷类 三萜和三萜皂苷是金银花中含量较多的活性成分,目前金银花中已发现的三萜皂苷类有30多种。近年实验研究显示LI等^[10]首次从金银花中分离得到 japonicaside C。另外,金银花中还含有灰毡毛忍冬皂苷甲、灰毡毛忍冬皂苷乙、灰毡毛忍冬次皂苷甲、灰毡毛忍冬次皂苷乙、川续断皂苷乙、木通皂苷D及常春藤皂苷元等三萜皂苷类成分^[11]。

1.4 环烯醚萜苷类 近几年在金银花中提取得到环烯醚萜苷类成分70多种。近年实验研究从金银花中分离得到的环烯醚萜苷类成分主要有LIU等^[7]首次从金银花中分离得到 Lonjaponspiroside A, Lonjaponspiroside B。李畅等^[12]首次从金银花中分离得到 demethylsecologanol-7-O-arabinoside。YANG等^[13]首次从金银花中分离得到 secosescuside。GE等^[14]首次从金银花中分离得到 japonicaside E。YU等^[15]首次从金银花中分离得到6'-O-乙酰基断马钱子苷半缩醛内酯,6'-O-乙酰基裂环氧化马钱素。

1.5 挥发油类 挥发油类成分是从金银花中已经鉴别的种类最多的有效成分,主要含棕榈酸和挥发油。近年来已经从金银花中分离鉴定出约390种挥发油成分。近年实验研究显示,王旭等^[4]首次从金银花中分离得到6,7,10-三羟基-8-十八烯酸。YANG等^[16]首次从金银花中分离得到7-乙酰基-8,9-二羟基麝香草酚。

1.6 其他 除以上5类化学成分外,金银花中还含有其他多种化学成分,如精氨酸、缬氨酸、酪氨酸、异亮氨酸、苯丙氨酸^[11],豆甾醇^[3],胡萝卜苷^[4],紫丁香苷^[15]等。近年来,YU等^[17]从金银花水提取物中分离出9种新的高环烯醚类生物碱,lonijaposides O-W。WANG等^[18]从金银花中分离得到6种新的糖苷:(-)-2-羟基-5-甲氧基苯甲酸-2-O- β -d-(6-O-苯甲酰基)-吡喃葡萄糖苷,(-)-4-羟基-3,5-二甲氧基苯甲酸-4-O- β -d-(6-O-苯甲酰基)-吡喃葡萄糖苷,(-)-(E)-3,5-二甲氧基苯基丙烯酸-4-O- β -d-(6-O-苯甲酰基)-吡喃葡萄糖苷,(-)-(7S,8R)-(4-羟基苯基甘油9-O- β -d-[6-O-(E)-4-羟基-3,5-二甲氧基苯基丙烯酰基]-吡喃葡萄糖苷,(-)-(7S,8R)-4-羟基-3-甲氧基苯基甘油9-O- β -d-[6-O-(E)-4-羟基-3,5-二甲氧基苯基丙烯酰基]-吡喃葡萄糖苷和(-)-4-羟基-3-甲氧基苯酚 β -d-[6-O-[4-O-(7S,8R)-(4-

羟基-3-甲氧基苯基甘油-8-基)-3-甲氧基苯甲酰基]}-吡喃葡萄糖苷。WANG 等^[9]从金银花中首次分离得到熊果酸,β-谷甾醇-3-β-吡喃葡萄糖苷-6'-O-棕榈酸酯,脱落酸,鸟嘌呤核苷,5-甲基尿嘧啶,反式肉桂酸和 4-羟基苯甲醛。近年研究发现的金银花中的化学成分总结见表 1。

表 1 近年研究发现的金银花中的化学成分
Table 1 Chemical constituents in *Lonicerae Japonicae* Flos in recent years

分类	名称	参考文献	
有机酸类	香草酸	[3]	
	对羟基苯甲酸	[3]	
	5-O-咖啡酰奎宁酸甲酯	[3]	
	tetrapedic acid B	[4]	
	苯甲酸	[4]	
	月桂酸乙酯	[5]	
	咖啡酸乙酯	[5]	
	山奈酚	[6]	
	4, 5-二-O-咖啡酰奎宁酸	[6]	
	3, 4-二-O-咖啡酰奎宁酸	[6]	
	Lonfuranicid A	[7]	
	Lonfuranicid B	[7]	
	黄酮类	槲皮素-3-O-α-L-吡喃鼠李糖苷	[3]
		异鼠李素	[3]
山奈酚-3-O-β-D-吡喃葡萄糖苷		[3]	
5'-methoxyhydrnocarpin-D		[4]	
5-羟基-6, 7, 8, 4'-四甲氧基黄酮		[5]	
乙基紫草素二甲基缩醛		[8]	
芹菜素-7-O-L-鼠李糖苷与木犀草素-3'-O-L-鼠李糖苷		[9]	
三萜皂苷类	japonicaside C	[10]	
	灰毡毛忍冬皂苷甲	[11]	
	灰毡毛忍冬皂苷乙	[11]	
	灰毡毛忍冬次皂苷甲	[11]	
	灰毡毛忍冬次皂苷乙	[11]	
	川续断皂苷乙	[11]	
	木通皂苷 D	[11]	
	常春藤皂苷元	[11]	
环烯醚萜苷类	Lonjaponspiroside A	[7]	
	Lonjaponspiroside B	[7]	
	demethylsecologanol-7-O-arabinoside	[12]	
	secosescoside	[13]	
	japonicaside E	[14]	
	6'-O-乙酰基断马钱子苷半缩醛内酯	[15]	
挥发油类	6, 7, 10-三羟基-8-十八烯酸	[4]	
	7-乙酰基-8,9-二羟基麝香草酚	[16]	

2 药理作用

自古以来,金银花因其药用价值而闻名。金银花味甘,性寒,入心、肺、胃经,其功效主要是清热解毒,主治温病发热、痈疽疔毒、热毒血痢等,具有多种药理作用,被广泛应用于临床实践。

2.1 抗炎与解热的作用 肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor-alpha, TNF-α) 和白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 是介导急性期炎症反应的重要细胞因子,二甲苯可诱导 TNF-α 与 IL-6 等细胞因子和炎症介质的释放,从而刺激炎症生成。在金银花的体外抗炎实验中,二甲苯导致的耳肿胀小鼠经金银花提取液灌胃处理后,小鼠血清中的 TNF-α 和 IL-6 的含量有所下降,由此可知,金银花提取液可以抑制 TNF-α 和 IL-6 的释放。由此推测,金银花通过抑制炎症介质的生成而产生抗炎作用^[19]。

在金银花抗炎作用实验中,金银花显著抑制脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 刺激的一氧化氮和前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂) 的产生。此外,金银花在蛋白质和 mRNA 水平均抑制诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 和环加氧酶-2 的合成。在 LPS 刺激的 BV-2 小胶质细胞中,金银花抑制促炎性细胞因子和趋化因子, TNF-α, 白细胞介素-1β (interleukin-1beta, IL-1β), 单核细胞趋化蛋白-1, 基质金属蛋白酶-9 酶活性和 mRNA 的表达以及活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生,显著抑制核转录因子-κB (nuclear factor-kappaB, NF-κB) 的激活及其从胞质至细胞核的易位并抑制 NF-κB 的 DNA 结合活性。此外,金银花显著抑制 c-Jun N 端激酶, 细胞外信号调节激酶 1/2 (ERK1/2), p38 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK), 磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (Akt) 和 Janus 激酶 (JAK1)/信号传感器和转录激活剂 (STAT) 1/3 的磷酸化。此研究结果表明,金银花通过抑制 NF-κB 活化下游的促炎细胞因子和趋化因子的下调来发挥 LPS 诱导的 BV-2 小神经胶质细胞中的抗神经炎作用^[20]。

在研究金银花的清热解毒作用实验中,经金银花水提液灌胃处理大鼠后,机体三羧酸循环的中间产物苹果酸,琥珀酸,α-酮戊二酸等的含量下降,脂肪酸代谢的中间产物 3-羟基丁酸等及异亮氨酸与亮氨酸等含量升高,由此可以推测,机体三羧酸循环受到抑制,氨基酸及脂肪酸的代谢也因此受到抑制,导致氨基酸及脂肪酸代谢的中间产物含量升高,与

金银花清热解毒的作用相符^[21]。

在研究金银花水提液对结肠炎小鼠的作用实验中,金银花水提液起到下调 IL-1 β , TNF- α , 干扰素- γ , IL-6, IL-12 和 IL-17 的作用,表明金银花可通过 Th1/Th17 途径显示出对结肠炎的保护作用^[22]。

在研究金银花乙醇提取物在卵清蛋白诱导的哮喘小鼠模型中的治疗效果的实验中,金银花乙醇提取物使哮喘模型小鼠的 CD3, CD4, 血清免疫球蛋白(Ig) E 和 IL-4 水平, 基质金属蛋白酶-2 (matrix metalloproteinase-2, MMP-2) 和 MMP-9 的活性, BALF 中的嗜酸性粒细胞趋化因子水平显著下降至接近正常水平, 表明金银花提取物可能对哮喘和炎症相关疾病非常有效^[23]。

2.2 抗病毒作用 呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)可以诱导激活 Toll 样受体 3 (TLR3) 信号转导通路, 促进干扰素- β (interferon- β IFN- β) 的表达。在研究金银花中绿原酸对 TLR3 通路的影响的实验中, 与 RSV 病毒感染的鼠肺泡单核细胞(RAW264.7)模型组相比, 加入绿原酸溶液后, 细胞中 TLR3 信号通路的关键信号分子 TLR3, TANK 结合激酶 1 (TBK1), 磷酸化干扰素调节因子 3 (p-IRF3) 蛋白表达显著下调, 且 IFN- β 的含量显著降低。此实验表明, 金银花中的绿原酸成分可以使 RSV 诱导的 TLR3, TBK1, p-IRF3 蛋白高表达显著降低, 进而使 RSV 诱导的 IFN- β 高表达下调, 从而起到良好的抗病毒作用^[24]。

登革热病毒(dengue virus, DENV)感染的人和小鼠中过表达的先天微小 RNA (miRNA) 中, let-7a 以 DENV 血清型 1, 2 和 4 的 NS1 区域为靶点。使用金银花水提物的 ICR 乳鼠在颅内注射 DENV2 之前或之后均表现出 NS1 RNA 和蛋白表达水平的降低, 且病症减轻, 病毒载量减少, 存活时间延长。DENV2 感染的小鼠颅内注射 let-7a 时可观察到类似的结果。此结果表明, 金银花通过诱导先天 miRNA let-7a 表达减弱体内 DENV 复制和相关致病机制, 为 DENV 感染的预防和治疗开辟了新的方向^[25]。

在研究金银花和鱼腥草乙醇提取物对流感病毒复制的抑制作用的实验中, 金银花乙醇提取物对流感病毒表现出较强的抑制作用^[26]。

2.3 抗菌作用 在金银花提取液的体外抑菌活性实验中, 金银花水煎液对金黄色葡萄球菌、枯草芽孢杆菌、大肠埃希菌、白色念珠菌、黑曲霉等均表现出一定的抑制作用, 其中, 对金黄色葡萄球菌的最低抑

菌浓度 (minimal inhibitory concentration, MIC) 为 15.6 g·L⁻¹, 对枯草芽孢杆菌的 MIC 为 31.2 g·L⁻¹, 枯草芽孢杆菌的 MIC 为 31.2 g·L⁻¹, 对大肠埃希菌的 MIC 为 31.2 g·L⁻¹, 对白色念珠菌的 MIC 为 62.5 g·L⁻¹, 对黑曲霉的 MIC 为 125 g·L⁻¹^[19]。

在研究中草药抑菌效果的实验中, 金银花水提液对乙型链球菌、肺炎双球菌的抑菌圈直径分别为 (15.08 \pm 0.37), (14.83 \pm 0.54) mm^[27]。在金银花水提液抑制嗜水气单胞菌作用的实验中, 金银花抑菌成分主要为异绿原酸、绿原酸等, 对嗜水气单胞菌具有良好的抑制作用, 其 MIC 为 1.56 g·L⁻¹^[28]。在金银花不同提取部位的抑菌试验中, 金银花乙醇浸提液对大肠杆菌、枯草芽孢杆菌与藤黄八叠球菌有较强的抑制作用, 起抑菌作用的主要成分为绿原酸^[29]。

银纳米粒子 (Ag nanoparticles, AgNPs) 与金银花水提取物 (honeysuckle water extract, HWE) 的结合物对大肠杆菌的抑制作用的研究显示, AgNPs-HWE 抗菌效果与其浓度呈正比, 且与单独的 AgNPs 或 HWE 相比, AgNPs-HWE 的抗微生物活性显著增强。AgNPs-HWE 抑制大肠杆菌的机制可能为 AgNPs 导致细胞壁裂解并破坏细胞膜完整性, 从而增加 HWE 向细菌中的渗透, 这导致对细菌细胞的更严重的损伤^[30]。

2.4 抗氧化作用 在金银花不同提取物体外抗氧化活性实验中, 金银花水提物表现出良好的体外抗氧化作用, 其中水提物的乙酸乙酯萃取部位活性最强, 可能与乙酸乙酯部位中的 β -谷甾醇和黄酮类成分有关^[31]。

金银花水提液可以有效清除超氧阴离子自由基, 羟基自由基, 1, 1-二苯基-2-苦肟基自由基, 使 H₂O₂ 诱导的受损人脐静脉内皮细胞 (HUVECs) 中一氧化氮的含量增加、乳酸脱氢酶释放减少, 从而使 H₂O₂ 诱导的 HUVECs 细胞损伤有效减少。此实验证明, 金银花提取液可以发挥较好的抗氧化作用^[32]。

体外实验表明, 金银花中咖啡酰奎宁酸类化合物通过抑制活性氧簇 (ROS) 的产生和半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-3 (Caspase-3) 凋亡途径的激活, 保护心肌细胞免于双氧水 (H₂O₂) 损伤引起的坏死和凋亡。表明咖啡酰奎宁酸类化合物可能是一类具有心肌保护活性的化合物, 用于抗氧化应激相关的缺血性心脏病^[33]。

金银花水提物可以通过增加高脂血症大鼠血清

中超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 和降低丙二醛 (MDA) 水平来抑制氧化应激的形成。这些研究结果为筛选食用花卉作为天然抗氧化剂和氧化应激相关疾病的预防性治疗提供了科学依据^[34]。

在评估金银花乙醇提取物在秀丽隐杆线虫动物模型中的抗衰老和健康促进活性的实验中, 金银花乙醇提取物可显著增加 CL4176 菌株中自噬基因 *Bec-1* 的 mRNA 表达, 并使 BC12921 菌株中自噬底物 p62 蛋白的表达降低 40.0% 以上, 而自噬在衰老和蛋白质稳态中具有重要作用, 表明金银花对抗衰老和健康促进具有重要意义^[35]。

2.5 抗肿瘤作用 研究人员从金银花干花中提取的汤剂显示出抗癌作用, 并从冻干的金银花中提取了分离的多酚 (polyphenols extracted from lyophilized *Lonicera japonica*, PELJ), 发现 PELJ 对人组织淋巴瘤细胞 (U937 细胞) 具有抑制作用。实验证明 PELJ 通过上调 DR4 和 Fas 诱导细胞凋亡, 并且通过抑制 X-连锁凋亡抑制蛋白 (X-linked inhibitor of apoptosis protein, XIAP) 进一步增强细胞凋亡。此外, PELJ 诱导的细胞凋亡部分是通过阻断 PI3K/Akt 途径。这些发现为 PELJ 对 U937 细胞可发挥一定的抗癌活性提供了证据^[36]。

金银花对呼吸系统具有抗癌和保护作用, 研究人员采用高效液相色谱-串联质谱法研究了金银花中的多酚类化合物, 并对其对 A549 非小细胞肺癌细胞的抗癌作用进行了研究。多酚化合物以剂量依赖性方式潜在地抑制 A549 细胞。流式细胞仪和蛋白质印迹分析表明, 多酚化合物通过调节 Caspase, 聚-ADP 核糖聚合酶以及 B 细胞淋巴瘤相关的 X 蛋白/B 细胞淋巴瘤的蛋白表达水平诱导细胞凋亡。此外, 多酚化合物抑制线粒体膜电位活性, 通过去磷酸化抑制蛋白激酶 B 的活化。这些结果表明 A549 细胞中的多酚化合物通过诱导细胞凋亡表明了抗癌活性, 因此金银花可表现出一定的抗癌活性^[37]。

金银花具有一定的抗胃癌作用, 其中金银花提取物中的一种黄酮类化合物木犀草素对此发挥主要作用。miRNAs 是一种内源性非编码小 RNA, 参与多种癌症的发生发展, 包括 miR-34a。研究表明, 与非肿瘤组织相比, 人类原发性胃癌组织中 miR-34a 的表达下调, 但 miR-34a 在木犀草素诱导的胃癌 (gastric carcinoma, GC) 细胞中显著上调, 并且在人工木犀草素抗性 GC 细胞中水平降低。在木犀草素

耐药的 GC 细胞中上调 miR-34a 可以增强 GC 细胞对木犀草素的敏感性。靶向 miR-34a 可以介导小鼠异种植物对木犀草素的敏感性, 研究表明己糖激酶 1 (hexokinase, HK1) 是 miR-34a 的直接靶目标, GC 细胞中 miRNA-34a 的过表达, 使 HK1 mRNA 或蛋白水平下调。此外, 木犀草素可使 HK1 蛋白水平降低, HK1 在木犀草素耐药的 GC 细胞中的下调可以增加细胞对木犀草素的敏感性。此研究表明 miR-34a 可以通过靶向 HK1 来调节胃癌细胞对木犀草素的敏感性, 有益于金银花提取物对未来 GC 患者的治疗^[38]。

表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 已被认为在许多细胞类型的存活, 增殖, 迁移, 分化和肿瘤发生中起重要作用。实验表明, 金银花对于三阴乳腺癌的可发挥一定的治疗作用, 其中异绿原酸 C 通过 EGFR / 磷脂酶 Cgamma / 细胞外调节蛋白激酶 (1/2) / slug 信号传导途径, 对 EGFR 诱导的上皮-间质转化和三阴乳腺癌细胞系 MDA-MB-231 细胞侵袭的产生抑制作用, 为三阴乳腺癌的下一个治疗策略提供了线索^[39]。

研究表明, 金银花对于白血病可发挥一定的治疗作用, Sweroside 是由金银花中分离得到的一种环烯醚萜苷类成分, 体内和体外研究 Sweroside 抗白血病潜力的实验中, Sweroside 处理明显降低人白血病细胞系和原代人白血病细胞的细胞活力。体内研究发现, HL-60 介导的肿瘤生长受到 Sweroside 抑制, 其与增殖抑制和凋亡诱导有关。此研究证明了金银花中 Sweroside 对白血病的治疗潜力^[40]。

2.6 保肝作用 在金银花水煎液对肝损伤小鼠的保护作用研究实验中, 对乙酰氨基酚所致肝损伤小鼠, 分别用金银花提取液和 0.9% 氯化钠溶液进行灌胃处理, 实验结果显示, 金银花组小鼠血清中天冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶均低于模型组, SOD 和 GSH-Px 含量均高于模型组, 肝组织中 MDA 及一氧化氮水平均低于模型组, 说明金银花提取液能够降低天冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶活性, 提高 SOD 和 GSH-Px 活性, 降低 MDA 及一氧化氮含量, 通过抑制脂质的过氧化反应, 从而减轻肝脏损伤程度, 对肝脏产生保护作用^[41]。

非酒精性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis, NASH) 的特征在于与不同程度的炎症和进行性纤维化相关的肝组织中的脂肪堆积。在金银花乙醇提取物 (*Lonicera japonica* ethanol extract, LJEE) 对 NASH 的作用的研究中, 对 NASH 模型小

鼠进行 LJEE 灌胃处理,显著改善了小鼠肝脏脂肪变性,气球样变性和炎症情况,阻止了天冬氨酸转氨酶和丙氨酸转氨酶的血浆水平升高,显著降低了肝脏丙二醛水平,改善了小鼠的肝脏炎症和纤维化,这与细胞色素 P450 2E1 抑制多种促炎和促纤维化 mRNA 的下调有关。LJEE 可通过减少肝过氧化物酶酰基-CoA,二酰基甘油酰基转移酶 2 的表达以及通过诱导增殖-激活受体 α 的表达来预防肝脂肪变性。此外,LJEE 处理引起 Jun N 末端激酶的磷酸化形式的显著减少以及胞外信号调节激酶 1/2 的磷酸化水平的增加。此研究证明 LJEE 可以在改善营养性脂肪性肝炎中起保护作用^[42]。

2.7 保护肺脏的作用 在评估金银花对慢性阻塞性肺病小鼠模型的生物学效应的实验中,吸入金银花微粒使慢性阻塞性肺病小鼠支气管肺泡液中 TNF- α 和 IL-6 的水平降低,且使其外周血中包括嗜中性粒细胞的炎性细胞的数量减少,此外,金银花微粒可诱导慢性阻塞性肺病小鼠肺组织弹性蛋白和胶原分布的恢复,使 Caspase-3 表达减少。以上实验结果表明吸入金银花微粒治疗慢性阻塞性肺病具有良好的发展前景^[43]。

2.8 降血糖的作用 在研究金银花对高血糖小鼠血糖影响的实验中,金银花提取液对四氧嘧啶与蔗糖性高血糖的模型小鼠的血糖有良好的降低作用^[44];在金银花乙醇提取液的 α -葡萄糖苷酶体外抑制活性实验中,金银花乙酸乙酯萃取部位及其乙醇提取物均对 α -葡萄糖苷酶表现出良好的抑制作用^[31];说明金银花可以通过抑制 α -葡萄糖苷酶的活性从而产生良好的降血糖作用。

对链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠,口服给药金银花多糖 42 d 后,糖尿病大鼠的食物和水摄入以及血糖和胰岛素水平显著降低,而肝和骨骼肌糖原含量、肝丙酮酸激酶和己糖激酶浓度明显升高,总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇和极低密度脂蛋白胆固醇水平显著下降,而高密度脂蛋白胆固醇显著上升,此外,肝脏中的氧化应激恢复。此结果表明,金银花多糖具有降血糖和降血脂作用,可作为糖尿病功能性食品的一种成分^[45]。

2.9 神经保护作用 在金银花中绿原酸对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用及其机制的研究中,不同剂量的绿原酸均可显著降低大鼠的死亡率,NDS 和脑梗死面积,并显著增加脑组织中促红细胞生成素、缺氧诱导因子-1 α 和神经生长因子水平;显著改善脑组织海马和皮层的病理损害,说明绿原酸可通

过调节炎症因子、缺氧因子和神经生长因子保护局灶性脑缺血再灌注损伤大鼠^[46]。从金银花中分离纯化得到的水溶性多糖 LJPB2 对大鼠局灶性局部缺血/再灌注 (ischemia /reperfusion, I/R) 损伤的神经保护作用的研究中,LJPB2 有良好的体外清除 DPPH 自由基的能力,此外,使用常用的大脑 I/R 模型的体内测定表明,LJPB2 可显著改善神经功能缺损评分 (neurological deficit scores, NDS) 和梗死体积,显著降低大鼠脑组织中 MDA 含量和 NO 的产生,提高 SOD 和 GSH-Px 活性。此研究表明 LJPB2 具有与其在脑缺血/再灌注损伤中的强抗氧化能力有关的独特的神经保护作用^[47]。

阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD) 模型小鼠中海马淀粉样 β 蛋白沉积增加,tau 蛋白磷酸化以及 TNF- α 和 iNOS 表达增加,胰岛素信号减少,胰岛素分泌增加,敏感性降低,作为能量燃烧的脂肪氧化较少,且在被动回避和水迷宫测试中表现出认知功能障碍。金银花水提物可预防海马淀粉样 β 蛋白的积聚以及增强海马胰岛素信号传导,降低海马中小鼠 TNF- α 和 iNOS,防止认知功能障碍,逆转脂肪氧化。此研究说明金银花水提物通过减少神经炎症和增强胰岛素信号传导来有效地预防认知功能障碍和由淀粉样蛋白- β 沉积诱导的能量和葡萄糖体内平衡的损害^[48]。

在金银花中分离的芦丁的神经保护活性的研究中,芦丁可以显著降低硝普钠 (sodium nitroprusside, SNP) 诱导的 PC12 细胞中的活性氧,逆转由 SNP 诱导的 GSH/GSSG 比率下降和线粒体膜电位下降。此外,芦丁可以激活蛋白 Akt/雷帕霉素靶体蛋白 (mTOR) 和 ERK1/2 信号通路,且其神经保护作用可被特异性 PI3K 抑制剂或 MAPK 通路抑制剂阻断。此研究表明芦丁可能是通过激活 PI3K/Akt/mTOR 和 ERK1/2 信号通路发挥神经保护作用,其可能具有治疗与 NO 神经毒性有关的中枢神经系统疾病的治疗潜力^[49]。

2.10 增强免疫功能 在金银花对小鼠免疫功能的作用实验中,分别用金银花水煎液和生理盐水对正常小鼠进行灌胃处理,与生理盐水组相比,金银花组的脾细胞溶血空斑形成细胞 (plague forming cell, PFC) 个数增加,T 细胞转化率升高,腹腔巨噬细胞吞噬率增加,实验结果表明,金银花煎液可以有效提高小鼠的 PFC 增加和淋巴细胞的转化,可以增强其腹腔巨噬细胞的吞噬功能。此实验表明,金银花具有增强体液免疫、细胞免疫、非特异性免疫的

作用^[50]。

在金银花对大鼠免疫功能的作用实验中,分别用金银花水煎液和生理盐水对健康雄性大鼠进行灌胃处理,与生理盐水组相比,金银花组大鼠体内脾淋巴细胞内 IL-2, TNF- α , IFN- γ 的 mRNA 表达显著提高, Th1 细胞可以分泌 IL-2, TNF- α , IFN- γ 等因子,其主要介导机体的细胞免疫过程,说明金银花可以明显促进 Th1 型细胞表达,从而增强机体的细胞免疫功能^[51]。

研究者通过超声波辅助法从金银花中提取得到总黄酮,实验表明该成分能显著改善免疫抑制小鼠的器官指数,显著提高血清中酸性磷酸酶、碱性磷酸酶和溶菌酶的活性,显著提高总抗氧化能力和 SOD 的含量,但显著降低淋巴器官中单胺氧化酶和 MDA 的含量。此研究表明,金银花中黄酮可显著提高小鼠血清免疫酶活性和淋巴器官抗氧化活性,从而表明金银花具有良好的免疫调节作用^[52]。

在金银花乙醇提取物 HS-23 对败血症诱导的免疫抑制作用的研究中,HS-23 改善了败血症诱导的死亡率,盲肠结扎和穿刺 (cecal ligation and puncture, CLP) 诱导的脾细胞, B 细胞和自然杀伤细胞的数量显著减少可被 HS-23 减毒。HS-23 还减弱了 CLP 诱导的 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞凋亡,并且抑制了其在脾脏中的内在和外调亡途径,减弱了 CLP 诱导的 IL-17 产生减少和脾脏中 TNF- α 和 IL-2 的降低。此研究表明 HS-23 通过抑制淋巴细胞凋亡和增强 Th1 细胞因子产生来逆转败血症晚期的免疫抑制,值得进一步评估,作为治疗败血症的潜在治疗剂^[53]。

在研究金银花在环磷酰胺 (CTX) 诱导的免疫抑制小鼠模型中的免疫调节功能的实验中,金银花可显著增加 CTX 处理的小鼠的器官指数,促进脾淋巴细胞增殖,增强巨噬细胞吞噬作用和自然杀伤 (NK) 细胞的活性,还可以在 CTX 处理的小鼠中恢复血清细胞因子 IL-2, TNF- α 和 IFN- γ 的水平。证明金银花可以诱导免疫抑制小鼠的免疫调节活性,可用作潜在的免疫调节剂^[54]。

2.11 抗血小板聚集作用 在金银花不同提取物体外抗凝血活性实验中,对于兔耳缘静脉血,金银花乙酸乙酯萃取部位与正丁醇萃取部位使体外血浆复钙时间延长,说明二者有较好的体外促凝作用;金银花水提物使体外血浆复钙时间缩短,说明金银花水提物有较好的体外抗凝血作用;金银花乙酸乙酯萃取部位主要成分为黄酮类,水部位主要为有机酸类成

分,说明金银花中有机酸类有良好的体外抗凝血作用^[31]。金银花的抗凝血作用对血栓类疾病有良好的意义。

2.12 金银花方剂的应用 最近,研究人员合成了一种新型草药配方 NHE-06,其为 6 种天然草药金银花、无花果、蒲公英、当归、三七和银杏叶制成的水煎剂。实验结果显示,NHE-06 在体外和患肝细胞性肝癌 (hepato cellular carcinoma, HCC) 的小鼠中均可有效抑制 NF- κ B/IL-6/信号传导及转录激活因子 3 (STAT3) 信号传导并增强抗肿瘤免疫性;对于经皮下注射的 HCC 模型小鼠,NHE-06 兼具预防和治疗的作用。此外,NHE-06 的抗肿瘤效力是完整免疫力所不可缺少的,而不是细胞毒性效应,因为其只有在免疫活性小鼠中才能达到治疗效果,而在免疫功能低下的小鼠中却没有效果。总之,抗炎性 NHE-06 的新配方有效地恢复了抗肿瘤免疫监视,并且可以通过抑制 NF- κ B/IL-6/STAT3 信号传导并增强抗肿瘤免疫性,用于预防和治疗与炎症相关的癌症^[55]。

茵栀黄口服液是由金银花、茵陈、栀子、黄芩苷组成的复方制剂,可使葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 (G6PD) 模型大鼠的间接胆红素水平降低,说明茵栀黄口服液与金银花均具有一定的退黄作用^[56]。

复方蜂胶金银花提取物使足趾肿胀大鼠的足趾肿胀率降低,使耳肿胀小鼠的耳廓肿胀值和肿胀率降低,说明复方蜂胶金银花提取物对炎症大鼠和小鼠均具有抗炎作用^[57]。

双黄连是由金银花、连翘、黄芩组成的复方制剂。在对双黄连、利多卡因及不同给药方式治疗大鼠心律失常疗效的研究实验中,双黄连使心律失常大鼠的 MDA 含量降低,SOD 活性升高,恢复大鼠窦性心律并维持大鼠窦性心律时间,对心律失常大鼠表现出一定的治疗作用^[58]。

银翘马勃散是由金银花、连翘、牛蒡子、银花、射干、马勃组成的复方制剂。在探究银翘马勃散对急性咽炎模型大鼠的治疗作用及其抗炎镇痛解热的作用的实验中,银翘马勃散明显减轻急性咽炎模型大鼠咽部黏膜的炎症表现,降低小鼠耳廓与足趾炎症肿胀的程度,以及抑制脂多糖引起的大鼠发热反应。此研究说明银翘马勃散对急性咽炎有较好的治疗作用,并具有良好的抗炎、镇痛、解热作用^[59]。

金银花、连翘配伍对抗多药耐药性的耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MDR-MRSA) 表现出良好的抗菌作用,可为临床抗感染治疗提供用药基础^[60]。复方对乙酰氨基酚金银花胶囊对小鼠腹腔毛细血管通

透性和大鼠足肿胀有显著的抑制作用,且能显著延长小鼠疼痛反应的潜伏期,提高痛阈值提高,明显减少小鼠的扭体反应数;此外对酵母致大鼠发热有明显的降低体温的作用。此研究表明复方对乙酰氨基酚金银花胶囊具有抗炎、镇痛和解热作用^[61-62]。

3 结语

金银花药理作用多样,其药用价值高,临床应用广泛,且需求量大。近年来,许多学者研究分离得到金银花的多种有效活性化学成分,其在清热解毒、抗菌抗病毒、抗氧化、抗肿瘤、保肝、调节免疫等方面可发挥良好药效,且可与多种其他药物配伍发挥不同的疗效,研究者可进一步研究和探索金银花的药理活性成分,扩大其药用范围。

[参考文献]

[1] 岳路路,高敏,张秋红,等. 复方黄柏液体外抗病毒试验初步研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(11): 20-22.

[2] LIU Q, LIU S, GAO L, et al. Anti-diabetic effects and mechanisms of action of a Chinese herbal medicine preparation JQ-R *in vitro* and in diabetic KK(Ay) mice [J]. Acta Pharm Sin B, 2017, 7(4): 461-469.

[3] 倪付勇,温建辉,李明,等. 金银花化学成分研究[J]. 中草药, 2017, 48(18): 3689-3692.

[4] 王旭,周洪雷,容蓉. 金银花化学成分研究[J]. 中药材, 2016, 39(9): 2030-2032.

[5] JIANG N H. Study on Chemical Constituents of *Lonicera japonica* Bud [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2015, 38(2): 315-317.

[6] NI F Y, LIU L, SONG Y L, et al. Anti-complementary phenolic acids from *Lonicera japonica* [J]. China J Chin Mater Med, 2015, 40(2): 269-74.

[7] LIU Z, CHENG Z, HE Q, et al. Secondary metabolites from the flower buds of *Lonicera japonica* and their *in vitro* anti-diabetic activities [J]. Fitoterapia, 2016, 110: 44-51.

[8] Lo I W, CHENG Y B, Hsieh Y J, et al. Chemical constituents and LC-profile of fresh formosan *Lonicera japonica* flower buds [J]. Nat Prod Commun, 2016, 11(1): 1-4.

[9] WANG F, JIANG Y P, WANG X L, et al. Chemical constituents from flower buds of *Lonicera japonica* [J]. China J Chin Mater Med, 2013, 38(9): 1378-1385.

[10] LI H B, YU Y, MEI Y D, et al. A new hetero dimeric terpenoid derivative, japonicaside C, from the flower buds of *Lonicera japonica* [J]. Nat Prod Res, 2017, 31(2): 143-148.

[11] 李泮霖,李楚源,刘孟华,等. 基于 UF LC-Triple-Q-TOF-MS/MS 技术的金银花、山银花化学成分比较 [J]. 中南药学, 2016, 14(4): 363-369.

[12] 李畅,戴毅,张金博,等. 金银花中 1 个新的环烯醚萜苷类化合物 [J]. 中草药, 2013, 44(21): 2951-2954.

[13] YANG B, MENG Z, MA Y, et al. One New Conjugate of a Secoiridoid Glucoside with a Sesquiterpene Glucoside from the Flower Buds of *Lonicera japonica* [J]. Nat Prod Commun, 2015, 10(9): 1499-1500.

[14] GE W, LI H B, FANG H, et al. A new dimeric secoiridoids derivative, japonicaside E, from the flower buds of *Lonicera japonica* [J]. Nat Prod Res, 2018, 3: 1-6.

[15] YU Y, SONG W X, GUO Q L, et al. Studies on chemical constituents of aqueous extract of *Lonicera japonica* flower buds [J]. China J Chin Mater Med, 2015, 40(17): 3496-3504.

[16] YANG J, LI Y C, ZHOU X R, et al. Two thymol derivatives from the flower buds of *Lonicera japonica* and their antibacterial activity [J]. Nat Prod Res, 2017: 1-6.

[17] YU Y, ZHU C, WANG S, et al. Homosecoiridoid alkaloids with amino acid units from the flower buds of *Lonicera japonica* [J]. J Nat Prod, 2013, 76(12): 2226-2233.

[18] WANG F, JIANG Y P, WANG X L, et al. Aromatic glycosides from the flower buds of *Lonicera japonica* [J]. J Asian Nat Prod Res, 2013, 15(5): 492-501.

[19] 冯秀丽,许庆华,赵晓云,等. 金银花及其复方的体外抑菌活性与体内抗炎作用 [J]. 沈阳药科大学学报, 2013, 30(1): 35-39, 62.

[20] Kwon S H, MA S X, HONG S I, et al. *Lonicera japonica* THUNB. extract inhibits lipopolysaccharide-stimulated inflammatory responses by suppressing NF-kappaB signaling in BV-2 microglial cells [J]. J Med Food, 2015, 18(7): 762-775.

[21] 王亚琼,陈卫,钟水生,等. 金银花清热解毒作用的血清代谢组学研究 [J]. 中药材, 2016, 39(5): 1129-1133.

[22] Park J W, Bae H, Lee G, et al. Prophylactic effects of *Lonicera japonica* extract on dextran sulphate sodium-induced colitis in a mouse model by the inhibition of the Th1/Th17 response [J]. Br J Nutr, 2013, 109(2): 283-292.

[23] HONG S H, Kwon J T, Shin J Y, et al. Therapeutic effect of *Broussonetia papyrifera* and *Lonicera japonica* in ovalbumin-induced murine asthma model [J]. Nat Prod

- Commun, 2013, 8(11): 1609-1614.
- [24] 杜江. 金银花主要成分绿原酸对 RSV 感染 RAW264.7 细胞的 TLR3 信号通路的影响[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2017, 38(6): 626-628.
- [25] Lee Y R, Yeh S F, RUAN X M, et al. Honeysuckle aqueous extract and induced let-7a suppress dengue virus type 2 replication and pathogenesis [J]. J Ethnopharmacol, 2017, 198: 109-121.
- [26] 朱琳枫, 鲍欣欣, 姚辉, 等. 金银花和鱼腥草抑制甲型流感病毒体外复制研究[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(4): 485-486.
- [27] 胡燕敏, 周爱梅, 宋倩, 等. 4 种中草药提取液的工艺优化及其抗菌效果对比[J]. 食品安全质量检测学报, 2017, 8(8): 3169-3176.
- [28] 赵蓓蓓, 赵晶, 王志铮, 等. 10 种常见中草药水提物对嗜水气单胞菌 ZHYYZ-1 的体外抑菌效果研究[J]. 浙江海洋学院学报: 自然科学版, 2012, 31(4): 316-320.
- [29] 李黎, 孙晶. 多倍体金银花与二倍体金银花不同部位提取物的抑菌作用及绿原酸含量的比较研究[J]. 食品科技, 2012, 37(8): 225-227, 231.
- [30] YANG L, Aguilar Z P, QU F, et al. Enhanced antimicrobial activity of silver nanoparticles-*Lonicera japonica* Thunb combo[J]. IET Nanobiotechnol, 2016, 10(1): 28-32.
- [31] 朱小峰, 朱晓娣, 王金梅. 封丘产金银花不同提取物的体外抗氧化、抗凝血及 α -葡萄糖苷酶抑制活性研究[J]. 中国药房, 2016, 27(34): 4804-4806.
- [32] 田磊, 蒋宝平, 何苗, 等. 金银花-山银花水提液不同配比体外抗氧化作用研究[J]. 实用药物与临床, 2014, 17(10): 1290-1294.
- [33] WANG C, WANG G, LIU H, et al. Protective effect of bioactive compounds from *Lonicera japonica* Thunb. against H₂O₂-induced cytotoxicity using neonatal rat cardiomyocytes[J]. Iran J Basic Med Sci, 2016, 19(1): 97-105.
- [34] WANG F, MIAO M, XIA H, et al. Antioxidant activities of aqueous extracts from 12 Chinese edible flowers *in vitro* and *in vivo* [J]. Food Nutr Res, 2017, 61(1): e1265324.
- [35] YANG Z Z, YU Y T, LIN H R, et al. *Lonicera japonica* extends lifespan and healthspan in *Caenorhabditis elegans* [J]. Free Radic Biol Med, 2018, 129: 310-322.
- [36] Park C, Lee W S, HAN M H, et al. *Lonicera japonica* Thunb. induces caspase-dependent apoptosis through death receptors and suppression of AKT in U937 human leukemic cells [J]. Phytother Res, 2018, 32(3): 504-513.
- [37] Park K I, Park H, Nagappan A, et al. Polyphenolic compounds from Korean *Lonicera japonica* Thunb. induces apoptosis via Akt and caspase cascade activation in A549 cells [J]. Oncol Lett, 2017, 13(4): 2521-2530.
- [38] ZHOU Y, DING B Z, LIN Y P, et al. MiR-34a, as a suppressor, enhance the susceptibility of gastric cancer cell to luteolin by directly targeting HK1 [J]. Gene, 2018, 644: 56-65.
- [39] YU J K, YUE C H, PAN Y R, et al. Isochlorogenic acid C reverses epithelial-mesenchymal transition via down-regulation of EGFR pathway in MDA-MB-231 cells [J]. Anticancer Res, 2018, 38(4): 2127-2135.
- [40] HAN X L, LI J D, WANG W L, et al. Sweroside eradicated leukemia cells and attenuated pathogenic processes in mice by inducing apoptosis [J]. Biomed Pharmacother, 2017, 95: 477-486.
- [41] 王东升. 金银花提取物对肝损伤小鼠的保护作用研究[J]. 医学导报, 2011, 30(8): 1010-1012.
- [42] Tzeng T F, Tzeng Y C, CHENG Y J, et al. The Ethanol Extract from *Lonicera japonica* Thunb. regresses nonalcoholic steatohepatitis in a methionine-and choline-deficient diet-fed animal model[J]. Nutrients, 2015, 7(10): 8670-8684.
- [43] Park Y C, JIN M, Kim S H, et al. Effects of inhalable microparticle of flower of *Lonicera japonica* in a mouse model of COPD [J]. J Ethnopharmacol, 2014, 151(1): 123-130.
- [44] 王强, 陈东辉, 邓文龙. 金银花提取物对血脂与血糖的影响[J]. 中药药理与临床, 2007, 23(3): 40-42.
- [45] WANG D, ZHAO X, LIU Y. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of a polysaccharide from flower buds of *Lonicera japonica* in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. Int J Biol Macromol, 2017, 102: 396-404.
- [46] MIAO M, CAO L, LI R, et al. Protective effect of chlorogenic acid on the focal cerebral ischemia reperfusion rat models [J]. Saudi Pharm J, 2017, 25(4): 556-563.
- [47] SU D, LI S, ZHANG W, et al. Structural elucidation of a polysaccharide from *Lonicera japonica* flowers, and its neuroprotective effect on cerebral ischemia-reperfusion injury in rat [J]. Int J Biol Macromol, 2017, 99: 350-357.
- [48] Park S, Kang S, Kim D S, et al. *Agrimonia pilosa* Ledeb., *Cinnamomum cassia* Blume, and *Lonicera japonica* Thunb. protect against cognitive dysfunction

- and energy and glucose dysregulation by reducing neuroinflammation and hippocampal insulin resistance in beta-amyloid-infused rats[J]. *Nutr Neurosci*, 2017, 20(2): 77-88.
- [49] WANG R, SUN Y, HUANG H, et al. Rutin, a natural flavonoid protects PC12 cells against sodium nitroprusside-induced neurotoxicity through activating PI3K/Akt/mTOR and ERK1/2 pathway [J]. *Neurochem Res*, 2015, 40(9): 1945-1953.
- [50] 王妍,石学魁,宋宝. 金银花增强小鼠免疫功能的研究[J]. *牡丹江医学院学报*, 2010, 31(2): 49-50.
- [51] 周秀萍,李争鸣,刘志杰,等. 金银花对大鼠免疫功能影响的研究[J]. *实用预防医学*, 2011, 18(2): 214-216.
- [52] PI J H, TAN J, HU Z T, et al. Effects of *Lonicera Japonica* flavone on immunomodulation in mice [J]. *Chin J Appl Physiol*, 2015, 31(1): 89-92.
- [53] Kim S J, Kim J S, Choi H S, et al. HS-23, a *Lonicera japonica* extract, reverses sepsis-induced immunosuppression by inhibiting lymphocyte apoptosis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 171: 231-239.
- [54] ZHOU X, DONG Q, KAN X, et al. Immunomodulatory activity of a novel polysaccharide from *Lonicera japonica* in immunosuppressed mice induced by cyclophosphamide [J]. *PLoS One*, 2018, 13(10): e0204152.
- [55] LU X, WO G, LI B, et al. The anti-inflammatory NHE-06 restores antitumor immunity by targeting NF-kappaB/IL-6/STAT3 signaling in hepatocellular carcinoma [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 102: 420-427.
- [56] 梁添奇,唐丽君,黄为民. 茵栀黄口服液与金银花提取物对葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏大鼠的溶血影响及退黄疗效分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2018, 20(9): 769-774.
- [57] 王芳,黄超培,李彬,等. 复方蜂胶金银花提取物对炎症大鼠和小鼠的抗炎作用[J]. *广西医学*, 2018, 40(16): 1833-1836.
- [58] 王碧成,杨德兴,吴杰,等. 双黄连与利多卡因抗乌头碱诱发大鼠心律失常的疗效对比[J]. *昆明医科大学学报*, 2014, 35(6): 33-36.
- [59] 梁德东,马钦海,于青田,等. 银翘马勃散对急性咽炎模型大鼠的治疗作用及其抗炎镇痛解热的作用[J]. *中药药理与临床*, 2017, 33(3): 8-11.
- [60] 刘玉婕,王长福,齐彦,等. 金银花、连翘及其配伍后对临床 11 种致病菌的作用研究[J]. *中医药学报*, 2016, 44(5): 43-47.
- [61] 李海志,徐旖旎,赵玲璐,等. 复方对乙酰氨基酚金银花胶囊的抗炎镇痛解热作用[J]. *贵州医科大学学报*, 2017, 42(5): 523-527.
- [62] 杨倩茹,赵媛媛,郝江波,等. 金银花与山银花化学成分及其差异的研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2016, 41(7): 1204-1211.

[责任编辑 周冰冰]