

## · 综述 ·

## 抗炎天然产物活性成分研究进展

侯晓丽, 孙铭学, 高焕焕, 肖 凯(第二军医大学热带医学与公共卫生系毒物药物研究室, 上海 200433)

**[摘要]** 炎症是具有血管系统的活体组织对各种损伤因子的刺激所发生的防御反应, 在人体许多重大疾病的发生发展过程中起着极其重要的作用。临床上应用的抗炎药物主要有非甾体类抗炎药、甾体类抗炎药和中草药。由于现有的化学合成抗炎药物具有明显的不良反应, 近年来人们越来越重视从天然产物中寻找、开发抗炎药物。以往的综述主要侧重于天然药物的抗炎机制, 而对于天然药物中抗炎活性成分的总结却少有报道, 笔者对近年来报道的具有抗炎作用的天然药物活性成分的研究进行综述, 以期对进一步开发高效安全的抗炎药物提供参考。

**[关键词]** 天然产物; 抗炎; 免疫

**[中图分类号]** R285 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2015)01-0020-08

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2015.01.006

## Progress on anti-inflammatory natural products

HOU Xiaoli, SUN Mingxue, GAO Huanhuan, XIAO Kai (Lab of Toxicology and Pharmacology, Faculty of Tropical Medicine and Public Health, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

**[Abstract]** Inflammation is the defense response of the living tissues possessing vascular system to stimulations of various injury factors, which plays a vital role in the initiation and progression of many major diseases. Drugs used to treat inflammation in the clinical mainly include non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), steroidal anti-inflammatory drugs (SAIDs) and traditional Chinese medicine. As synthetic anti-inflammatory drugs used in clinical currently have obvious adverse reactions, more and more attention were paid to seek anti-inflammatory drugs from natural medicines. Reviews reported before mainly focus on anti-inflammation mechanism of natural medicine, however, there are few reports on the summary of anti-inflammatory natural products. Active natural products which were reported to possess anti-inflammatory effects in recent years were summarized in order to provide information for further study of anti-inflammatory drugs research.

**[Key words]** natural products; anti-inflammatory activities; immunity

炎症(inflammation)是具有血管系统的活体组织对各种损伤因子的刺激所产生的防御反应, 典型的反应是出现红、肿、热、痛等临床症状, 是机体对内环境有害刺激所产生的一种复杂的生理和病理反应<sup>[1]</sup>。炎症反应是一种保护性防御反应, 又是引起人类多种重大疾病的共同通路, 参与人体感染、肿瘤、心脑血管病、老年痴呆和神经退行性疾病、变态反应疾病、精神病等许多重大疾病的发生和发展过程。临床上, 抗炎药物是仅次于抗感染药物的第二大类药物<sup>[2]</sup>。

由于现有的合成化学抗炎药包括非甾体抗炎药

(non-steroid anti-inflammatory drugs, NSAIDs)和甾体抗炎药(steroid anti-inflammatory drugs, SAIDs)具有明显的不良反应, 而中草药因其资源丰富、疗效确切、副作用小等优点, 从天然药物中开发新型抗炎药物逐渐成为研究热点。本文综述了近年来研究较多的具有抗炎作用的天然药物活性成分的研究进展, 为天然药物中抗炎活性成分的进一步研究, 开发更有效、更安全的新型抗炎药物提供参考。

## 1 天然抗炎活性成分

近年来发现, 很多天然药物活性成分在多种炎症模型上显示出不同程度的抗炎效果, 目前发现的抗炎天然产物活性成分的种类主要包括: 单萜与二萜类、三萜及其苷类、苯丙素类、萘醌类、黄酮及其苷类、生物碱类、多糖类等化合物。现将近年报道较多的抗炎天然活性成分进行总结。

**1.1 单萜与二萜类** 该类成分在植物界分布广泛, 多具有祛痰、止咳、平喘、解热、镇痛、抗菌消炎等作

**[基金项目]** 上海市教委科研创新项目(12ZZ076); 国家自然科学基金(20872179、30472141); 国家科学技术重大项目(2013ZX09J13103-02C)

**[作者简介]** 侯晓丽, 女, 硕士研究生, E-mail: huoxiaoli1225@163.com

**[通讯作者]** 肖 凯, 博士, 教授, 研究方向: 防护药物研发, Tel: (021)81871129; E-mail: kaixiaocn@gmail.com

用,研究显示多种单萜与二萜类化合物对不同炎症模型具不同程度的抑制作用,显示出有良好的抗炎

效果。常见的具有抗炎作用的单萜与二萜类化合物结构如图1所示。

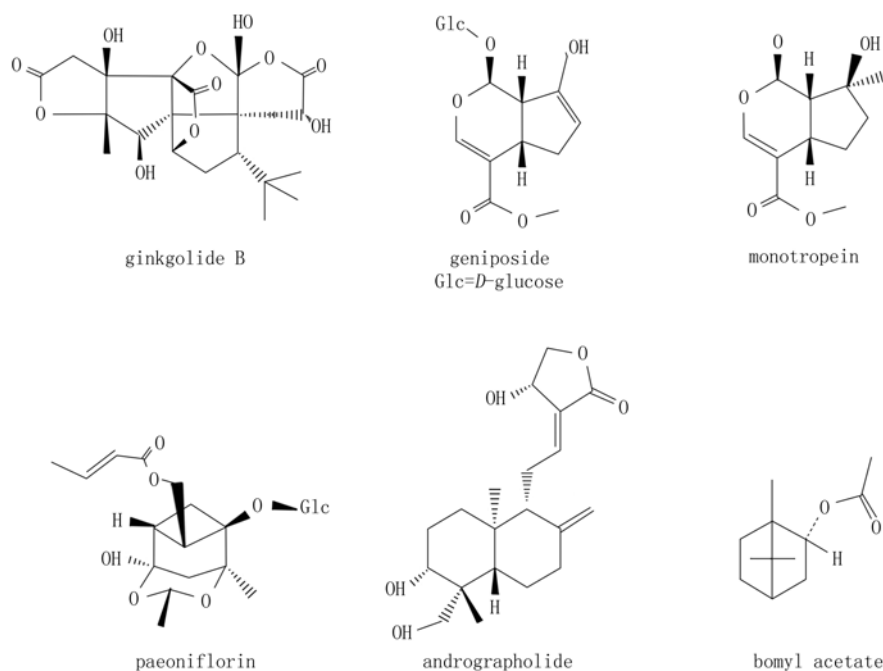


图1 单萜和二萜类抗炎活性化合物的结构图

**1.1.1 银杏内酯B(ginkgolide B)** 银杏内酯B是银杏科植物银杏中的一种内酯类化合物,可以拮抗血小板活化因子(PAF)的受体,从而有效地抑制受PAF刺激的中性粒细胞5-酯氧酶的活性,还可以一定程度地抑制PAF刺激的中性粒细胞内 $Ca^{2+}$ 升高,起到一定的抗哮喘、抗变应性炎症的作用<sup>[3]</sup>。

**1.1.2 京尼平苷(geniposide)** 京尼平苷又称梔子苷,是茜草科植物山梔子中的一种主要的环烯醚萜类化合物,药理研究已经证实了梔子提取物具有抗炎、镇痛、解热、利胆的功效,京尼平苷也具有明显的抗炎镇痛作用<sup>[4]</sup>。

**1.1.3 水晶兰苷(monotropein)** 水晶兰苷是从茜草科巴戟天属植物巴戟天的干燥根中分离得到的一种环烯醚萜苷类化合物,研究发现水晶兰苷能明显缩短小鼠的疼痛反应时间,消除由角叉菜胶诱导的大鼠脚趾肿胀,显示出良好的抗炎镇痛作用<sup>[5]</sup>。

**1.1.4 芍药苷(paeoniflorin)** 芍药苷是从毛茛科植物芍药的根中分离得到的一种单萜类糖苷化合物,其不仅对小鼠有镇静、镇痛及抗炎等药理作用,而且能够显著减轻佐剂性关节炎SD大鼠的症状,抑制炎症因子的产生和腹腔巨噬细胞的吞噬功能<sup>[6]</sup>。

**1.1.5 穿心莲内酯(andrographolide)** 穿心莲内酯系从爵床科植物穿心莲中分离得到的二萜内酯类

化合物,其对二甲苯、组胺、醋酸等所致的小鼠皮肤或腹腔毛细血管通透性增高、大鼠蛋清性足肿及巴豆油性肉芽囊渗液等均有明显的抑制作用,显示出良好的抗炎活性,但切除双侧肾上腺后抗炎作用消失,表明其抗炎机制与肾上腺有关<sup>[7]</sup>。

**1.1.6 乙酸龙脑酯(bomyl acetate)** 乙酸龙脑酯是姜科植物阳春砂、海南砂、绿壳砂等的干燥成熟果实中所含的一种挥发油类成分,有报道砂仁醇提液对小鼠二甲苯性耳肿、角叉菜胶性足肿胀、醋酸性腹腔毛细血管通透性增高等炎症模型均有不同程度的抗炎作用。进一步研究证明其主要成分乙酸龙脑酯具有显著的抗炎镇痛作用<sup>[9]</sup>。

**1.2 三萜及其苷类** 三萜及其苷类是广泛存在于自然界中的一类重要的天然有机化合物,据报道此类化合物大多具有良好的抗炎活性。该类化合物对急、慢性炎症均有良好的抑制作用,可通过抑制炎症因子的产生发挥抗炎作用,另外该类化合物的抗炎作用还与其能影响免疫系统有关。其代表性化合物的结构如图2所示。

**1.2.1 南蛇藤素(雷公藤红素 celastrol)** 南蛇藤素是中药南蛇藤和雷公藤抗炎免疫的主要活性成分之一,具有很强的免疫抑制作用,因其细胞毒性较强而限制了其广泛应用。南蛇藤的抗风湿作用提示其含有抑制炎症的化学成分,雷公藤红素(即南蛇藤素)给药剂量0.5 mg/kg(约为1/6 LD<sub>50</sub>)时即能明

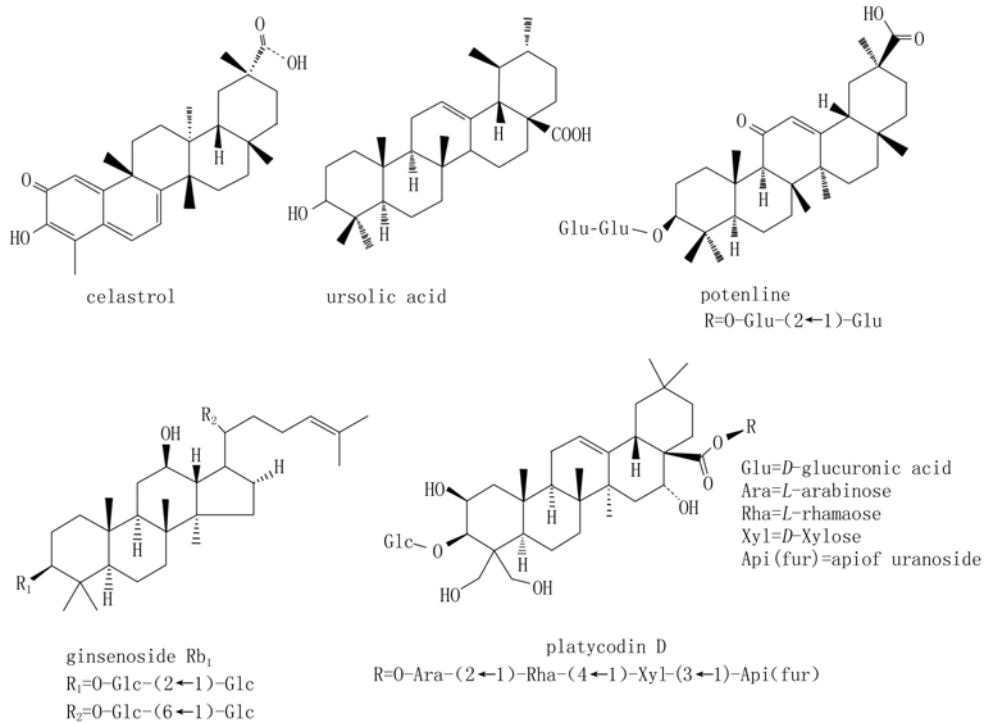


图 2 三萜及其苷类抗炎活性化合物的结构图

显抑制大鼠棉球肉芽增生,它能降低细胞内 cAMP 水平及细胞对 PGE<sub>2</sub> 的反应性。研究发现南蛇藤素对被 NF-κB 转染鼠巨噬细胞(RAW 264.7)的 NF-κB 活性及 NO 产生较强的抑制作用<sup>[10]</sup>,这可部分解释雷公藤的抗炎机制。

**1.2.2 熊果酸(ursolic acid)** 熊果酸又名乌索酸、乌苏酸,为五环三萜类化合物,在自然界分布广泛,对角叉菜胶和右旋糖酐引起的足趾肿胀、棉球诱导的慢性棉球肉芽、TPA 诱发的耳水肿、放射菌素 D 和放射菌素酮诱发的水肿均有显著的抗炎活性。其能抑制 fMLP 及花生四烯酸诱导的超氧化物的产生,可能与抑制骨髓过氧化酶活性有关<sup>[11]</sup>。

**1.2.3 甘草甜素(potentilline)** 甘草甜素又名甘草酸,是从中药甘草的干燥根茎中提取的一种三萜皂苷类活性单体。此类化合物对多种急慢性炎症模型均有明显的抑制作用。研究证实,甘草酸单铵盐腹腔注射给药对小鼠化学性耳廓红肿、腹腔毛细血管通透性增高具有显著抑制作用,可明显减轻急性炎症反应时的红、肿、热症状。同时其对大鼠棉球肉芽肿也具有明显抑制作用,抗炎效果接近于地塞米松<sup>[12]</sup>。多数报道认为其抗炎机制与抑制前列腺素(PGs)等介质的作用有关,认为甘草酸可能通过抑制对 A 水解所需的磷脂酶 A<sub>2</sub> 的作用来抑制 PGs 的合成与释放。此外,甘草酸还有促肾上腺皮质激素样生物活性,临床用于胃溃疡的治疗。

**1.2.4 三七皂苷 Rb<sub>1</sub>(ginsenoside Rb<sub>1</sub>)** 三七皂

苷 Rb<sub>1</sub> 是五加科植物三七茎叶中提取分离出的四环三萜类化合物,即人参二醇苷。研究表明三七茎叶中人参皂苷 Rb<sub>1</sub> 对二甲苯引起的小鼠毛细血管通透性增高有显著抑制作用,对角叉菜胶引起的大鼠踝关节肿大也有非常显著的抑制作用。多种炎症模型显示,三七皂苷 Rb<sub>1</sub> 既有直接抗炎作用,又有通过垂体兴奋肾上腺皮质系统的间接抗炎作用;三七茎叶中 Rb<sub>1</sub> 的抗炎作用机制可能与其能抑制花生四烯酸代谢限速酶 PLA<sub>2</sub> 的活性从而降低其炎性产物如 PGE<sub>2</sub> 等的生成有关<sup>[13]</sup>。

**1.2.5 桔梗皂苷 D(platycodin D)** 桔梗皂苷 D 为桔梗科植物桔梗的全草中提取出的五环三萜皂苷类活性成分。早期的大鼠足肿胀及佐剂导致大鼠关节炎的模型研究表明,桔梗皂苷是其主要的抗炎活性成分,最近的动物实验证实,桔梗皂苷 D 具有抗炎活性。其抗炎机制可能是调控炎症早期介质,如对佛波酯(TPA)所致的炎症模型,桔梗皂苷 D 能抑制前列腺素 E<sub>2</sub> 产生;对脂多糖(LPS)所致炎症模型,桔梗皂苷 D 能抑制 NO 产生和增加肿瘤坏死因子 TNF-α 的分泌<sup>[14]</sup>。

### 1.3 苯丙素类

**1.3.1 阿魏酸(ferulic acid)** 阿魏酸系伞形科植物川芎、当归等中药水溶性提取物的主要活性成分之一,因能显著影响中性白细胞向组织迁移,其对各种致炎因子引起的多种急、慢性炎症均有显著的抑制作用。研究表明 2.5~22.5 μg/ml 的阿魏酸可浓

度依赖性地抑制炎症因子 NO、PGE<sub>2</sub>、IL-1 等的产生,并抑制一氧化氮合酶(iNOS)、环氧合酶-2(COX-2)蛋白的表达,其作用机制可能与其抑制 Toll 样受体 4(TLR4)的表达有关<sup>[15]</sup>。

**1.3.2 丹参素(salvianic acid)** 丹参素是从唇形科植物丹参中提取的一类既有咖啡酰缩酚酸结构又有新木脂素骨架的水溶性成分,具有很强的药理作用。研究表明,其对肿瘤坏死因子诱导的血管内皮通透性升高具有抑制作用,同时其可抑制血管内皮生长因子(VEGF)的表达,抑制细胞通透性升高是其抗炎机制之一<sup>[16]</sup>。

**1.3.3 异戊烯氧呋豆素(imperatorin)** 异戊烯氧呋豆素是从伞形科植物白芷中提取出的一种香豆素类化合物,研究报道异戊烯氧呋豆素对内毒素诱导的腹膜巨噬细胞所产生的 PGE<sub>2</sub> 有较强的阻断作用,据推测异戊烯氧呋豆素对 PGE<sub>2</sub> 的抑制作用可

能是通过阻断 COX-2 蛋白的表达和抑制微粒体前列腺素 E(mPGES)的合成来实现的<sup>[17]</sup>。

**1.3.4 瑞香素(daphnetin, Dap)** 瑞香素即祖师麻甲素,为瑞香科植物中药祖师麻抗炎镇痛等的主要有效成分之一,用于治疗各种关节炎、血栓闭塞性脉管炎和心绞痛等。以 Dap 为主要成分的祖师麻注射液对蛋白性及角叉菜胶性的大鼠急性渗出性炎症和对甲醛引起的大鼠慢性渗出性炎症均有较强的抑制作用,与数倍于临床剂量的氢化可的松相似或略强;对佐剂所致的原发性及继发性病变亦有较强的抑制作用;可明显抑制炎症因子白介素 IL-1、IL-3、TNF- $\alpha$  等的产生<sup>[18]</sup>。

苯丙素类化合物在自然界中广泛存在,大多具有较强的生物活性。综上所述,该类化合物主要是通过抑制炎症因子的产生来发挥抗炎作用。其代表性化合物的结构如图 3。

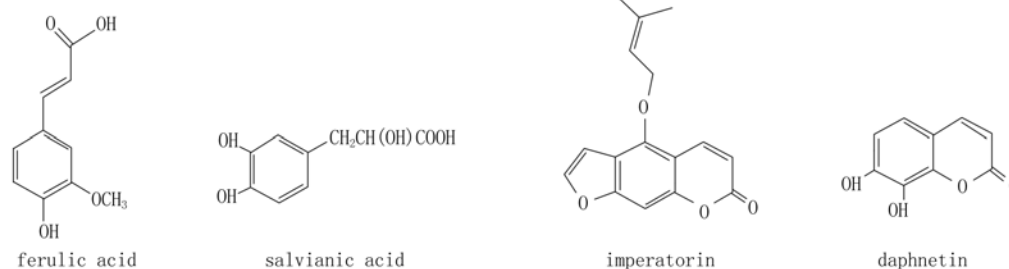


图 3 苯丙素类抗炎活性化合物的结构图

**1.4 蒽醌类** 蒽醌类化合物是天然产物中一类重要的活性成分,该类化合物中有许多具有很好的生物活性,有些化合物具有良好的抗炎活性,其代表性化合物的结构如图 4 所示。

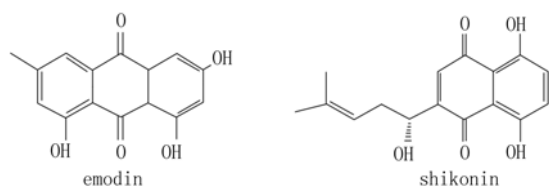


图 4 蒽醌类抗炎活性化合物的结构图

**1.4.1 大黄素(emodin)** 大黄素为蒽醌类衍生物,是蓼科植物中药大黄的主要有效活性单体,研究发现小鼠单次口服大黄素 30、60 mg/kg 能抑制角叉菜胶所致的小鼠足跖肿胀;大鼠口服大黄素 60、100 mg/kg 能抑制角叉菜胶所致的大鼠足跖肿胀,且抑制作用与剂量正相关;单次口服大黄素 90、150 mg/kg 能抑制醋酸引起的小鼠毛细血管通透性增加;腹腔注射大黄素 20、40 mg/kg 能抑制角叉菜胶引起的大鼠急性胸膜炎渗出及白细胞的游走。大黄素能强效抑制核转录因子和黏附分子的表达,可

治疗多种炎症<sup>[19]</sup>。

**1.4.2 左旋紫草素(shikonin)** 左旋紫草素是从多年生紫草科草本植物紫草中提取分离出的一种萘醌类化合物,是中药紫草抗炎、抗菌、抗肿瘤等多种药理作用的主要活性成分之一。其对二甲苯导致的耳肿胀、醋酸所致小鼠腹腔毛细血管通透性增高和大鼠腋窝皮下置无菌棉球等急性和亚急性炎症动物模型均有明显的抗炎作用<sup>[20]</sup>。紫草素的抗炎机制可能与其萘醌类结构的还原性能抑制花生四烯酸脂氧酶(5-脂氧酶)代谢有关。

**1.5 黄酮及其苷类** 黄酮类化合物分布广泛,该类化合物具有抗炎、抗病毒、镇痛、利胆强心等多种作用。目前发现,许多黄酮类化合物都具有良好的抗炎活性,此类化合物的抗炎作用大多可能与 PGE 生物合成过程中的酯氧化酶有关。其代表性化合物的结构如图 5 所示。

**1.5.1 槲皮素(quercitrin)** 槲皮素及其衍生物是自然界分布广泛的黄酮类化合物,存在于多种中草药中。研究表明槲皮素可以抑制角叉菜胶、右旋糖酐、组胺、5-羟色胺(5-HT)、缓激肽等多种致炎因子引起的小鼠耳肿胀和大白鼠足跖水肿,降低小鼠腹

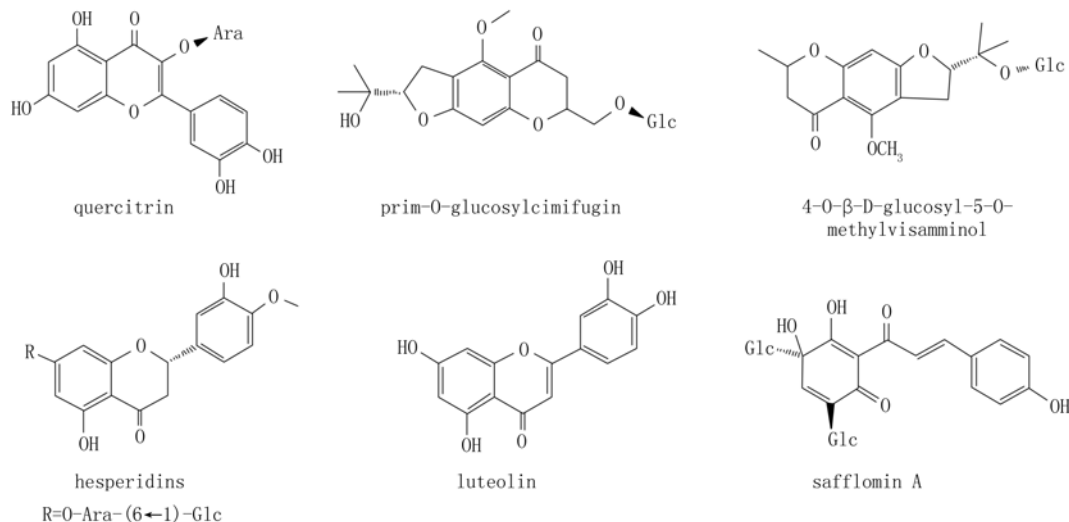


图5 黄酮类抗炎活性化合物的结构图

腔毛细血管通透性,且随剂量的增大抑制作用明显增强<sup>[21]</sup>。

**1.5.2 升麻苷 (prim-O-glucosylcimifugin) 与 5-O-甲基维斯阿米醇苷 (4-O-β-D-glucosyl-5-O-methylvisamminol)** 二者是从伞形科植物防风中提取分离出的两种色原酮苷类化合物,具有解热镇痛、抗炎及抗血小板聚集和抗凝血作用等多种药理活性。研究发现升麻苷和 5-O-甲基维斯阿米醇苷对二甲苯引起的皮肤肿胀均有显著的抑制作用,可降低炎症反应<sup>[22]</sup>。

**1.5.3 橙皮苷 (hesperidins)** 橙皮苷为芸香科植物柑橘果皮(陈皮)和果肉的重要成分,是一种二氢黄酮苷类化合物,广泛存在于多种植物体内。离体和体内试验均表明橙皮苷具有较强的抗炎活性<sup>[23]</sup>,其对角叉菜胶、5-HT 及 PGE 等多种炎症因子诱发的大鼠足跖水肿、甲醛引起的关节炎及棉球肉芽肿等均有明显的抑制作用。

**1.5.4 木犀草素 (luteolin)** 木犀草素是自然界分布较广的一种黄酮类化合物,是青兰、白毛夏枯草的主要成分。有报道木犀草素针对小鼠足肿胀、肉芽肿和气囊肿模型等急、慢性和渗出性炎症的作用。全血分析实验结果表明,木犀草素可以明显抑制急、慢性炎症反应,其作用机制可能与其对 COX-2 活性的抑制有关<sup>[24]</sup>。

**1.5.5 羟基红花黄素 A (safflomin A)** 羟基红花黄素 A 是从菊科植物红花的干燥花中提取分离得到的一种查尔酮类化合物,是红花的主要活性成分之一。其对甲醛性大鼠足肿胀、组胺引起的大鼠皮肤毛细血管通透量增加及大鼠棉球肉芽肿形成均有明显抑制作用,通过降低毛细血管通透性、减少炎症渗出、抑制炎症性肉芽增生来发挥抗炎作用。其机制

可能是通过抑制 PAF 引起的血小板黏附、释放及血小板内游离的  $Ca^{2+}$  浓度升高而使血小板活化受到阻滞,缓解炎症反应的病理变化,受体结合实验结果表明,safflomin A 是 PAF 受体拮抗剂<sup>[25]</sup>。

## 1.6 生物碱类

**1.6.1 苦参碱 (matrine) 和 氧化苦参碱** 二者是豆科植物苦参的主要活性成分,氧化苦参碱能明显对抗巴豆油、角叉菜胶和冰醋酸诱发的渗出性炎症,苦参碱则能明显抑制小鼠腹腔毛细血管通透性,对小鼠耳肿胀及大鼠足跖肿胀也有抑制作用。二者的部分抗炎机制可能是通过 NO-cGMP 途径实现的<sup>[26]</sup>。

**1.6.2 川芎嗪 (ligustrazine)** 川芎嗪是从伞形科藁木属植物川芎的根茎中提取分离的主要活性成分。川芎是临床最常用的行气活血、化瘀止痛中药之一。有文献报道利用豚鼠离体回肠收缩实验研究了川芎嗪对炎性渗出物的影响,结果显示其能显著抑制组胺、5-HT 的合成与释放,其抗炎机制可能与其对组胺、5-HT 的拮抗作用有关<sup>[27]</sup>。

**1.6.3 青藤碱 (simomenine)** 青藤碱是从防己科植物青风藤中提出的生物碱单体,有较强的抗炎镇痛及免疫抑制作用。青藤碱能明显抑制蛋白和角叉菜胶所致足肿胀,减少炎症渗出物中 PGE<sub>2</sub> 的含量。可降低大鼠肾上腺 Vit C 含量,切除肾上腺或垂体后抗炎作用消失。研究发现青藤碱对 J774 巨噬细胞株的增殖有明显的抑制作用,抑制脂多糖刺激的 NO 的合成,对 TNF-α 蛋白合成有抑制作用,其可能通过下调巨噬细胞系统炎症介质和细胞因子合成发挥抗炎、抗风湿作用<sup>[28]</sup>。

**1.6.4 粉防己碱 [(+)-tetrandrine]** 粉防己碱是防己科千金藤属植物粉防己的主要活性成分,是一种广谱的非甾体类抗炎药。研究发现粉防己碱对大

鼠给药能剂量依赖地增加白细胞内 cAMP 的浓度,此浓度与其抑制胸膜液体渗出和白细胞游走的作用线性相关。因而增加炎症白细胞 cAMP 浓度可能是粉防己碱的重要抗炎机制之一<sup>[29]</sup>。

**1.6.5 小檗碱(berberine)** 小檗碱又名黄连素,为从毛茛科植物黄连根茎中提取分离得到的异喹啉类生物碱。其对角叉菜胶引起的大鼠足趾肿胀、慢性棉球肉芽肿、二甲苯引起的小鼠耳廓肿胀、组胺等活性物质引起的小鼠毛细血管通透性增加均有抑制作用。盐酸黄连素可明显抑制白细胞趋化性运动,降

低炎症组织中的 PGE<sub>2</sub>;黄连素还可抑制代谢引起的呼吸爆发及氧自由基的产生,抑制血小板产生 β-溶菌素和弹性酶及胶原酶等物质,降低 PLA<sub>2</sub> 的活性,阻止花生四烯酸的生物转化,减少炎症组织中 PGE 等炎性介质的产生<sup>[30]</sup>。

生物碱是自然界中广泛存在的一类重要的天然有机化合物,很多生物碱具有很强的抗炎活性。综上所述,该类化合物可能主要通过抑制炎症因子的产生发挥抗炎作用。其代表性化合物的结构如图 6 所示。

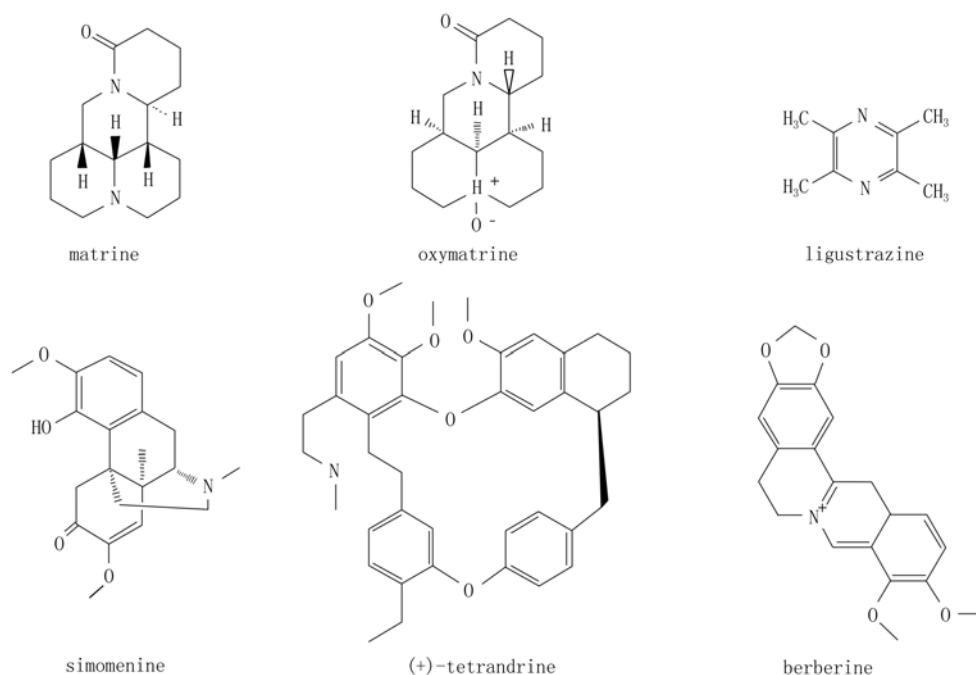


图 6 生物碱类抗炎活性化合物的结构图

**1.7 其他类** 除了上述经典结构的天然活性成分外,研究发现许多其他结构类型的化合物也具有较好的抗炎活性。其结构如图 7 所示。

**1.7.1 鱼腥草素(decanoylacetalddehyde)** 鱼腥草素又名葵酰乙醛,是三白草科蕺菜属植物鱼腥草挥发油的主要有效成分,研究显示鱼腥草素能显著地抑制巴豆油引起的肉芽组织增生,其抗炎作用与其能抑制慢反应物质(PGE, SRS-A)有关,不依赖垂体肾上腺皮质系统<sup>[31]</sup>。

**1.7.2 藜苲内酯(ligustilide)** 藜苲内酯是伞形科

植物当归中挥发油的主要成分,研究报道当归挥发油对多种炎症模型中急性和亚急性炎症的渗出、肿胀、增生均有抑制作用,既可抑制炎症早期的水肿与渗出,又可以抑制炎症晚期的组织增生与肉芽组织形成<sup>[32]</sup>。

**1.7.3 卫矛醇(galactitol)** 卫矛醇是卫矛科植物南蛇藤的有效成分之一,研究发现卫矛醇能明显减轻胶原诱发的关节炎(CIA)小鼠炎症,并且 X 线片中趾骨的损伤程度也有显著改善。且 CIA 小鼠脾脏中的 CD4、CD8 明显减少,几乎恢复到接近正常

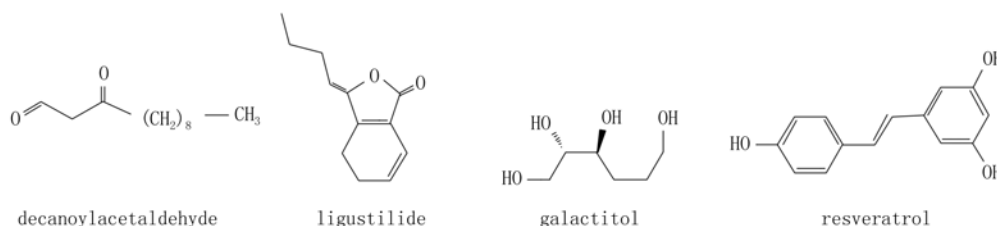


图 7 其他类抗炎活性化合物的结构图

水平,表明其对 CIA 小鼠有细胞修复和细胞免疫的调节作用<sup>[33]</sup>。

**1.7.4 白藜芦醇(resveratrol)** 白藜芦醇是从百合科葎属植物葎的干燥根茎中提取出来的一种天然的二苯乙烯类化合物,具有抗癌、抗炎、抗氧化、降血脂等多种药理活性。白藜芦醇最早是日本人高冈从白藜芦的根茎中提取出来的,在自然界分布广泛,有研究利用棉球肉芽肿模型考查单体化合物白藜芦醇和氧化白藜芦醇的抗炎活性,结果显示白藜芦醇 0.2 mg/(kg·d) 对大鼠棉球肉芽肿有明显的抑制作用<sup>[34]</sup>。

## 2 小结

炎症作为机体应对外来刺激的一种生理或病理反应,参与多种重大疾病的发生和发展过程。很多天然药物具有较好的抗炎效果,由于资源丰富,应用历史悠久,副作用小,所以具有良好的应用开发前景。例如,甘草在临床上已经有比较广泛的应用,其活性成分及作用机制已经有广泛而深入的研究,而其中的甘草酸在抗炎及抗变态反应方面也表现出良好的药理活性,具有较好的临床应用前景,有必要对其进行进一步的研究开发。另外,天然药物提供了丰富的化学多样性,如前所述,多种不同结构类型的抗炎活性化合物已经分离鉴定出来,在此基础上进行系统的构效关系研究,将有希望发现新的抗炎先导化合物,并开发出新一代的抗炎药物。总之,虽然抗炎天然药物的研究已经取得了一定的进展,但天然药物抗炎活性成分结构类型广泛、作用机制复杂,目前的研究还远远不够,必须结合当前生物学的最新进展,建立更加合理可靠的药理模型,以对其进行更深入系统的研究。

## 【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] 姜代勋, 陈武, 陈益山, 等. 抗炎中药作用机制新靶点研究——对 cAMP-磷酸二酯酶活性的影响[J]. 中兽医医药杂志, 2009, 28(1): 35-37.
- [3] 倪健, 董竟成. 三种中药药效成分抗支气管哮喘变应性炎症的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2004, 10(4): 49-51.
- [4] 朱江, 蔡德海, 芮菁. 栀子的抗炎镇痛作用研究[J]. 中草药, 2000, 31(3): 198-200.
- [5] Choi J, Lee KT, Choi MY, et al. Antinociceptive anti-inflammatory effect of monotropein isolated from the root of *Morinda officinalis*[J]. Biol Pharm Bull, 2005, 28(10): 1915-1918.
- [6] 王晓玉, 魏伟, 唐丽琴, 等. 芍药苷对佐剂性关节炎大鼠腹腔巨噬细胞吞噬功能及其产生细胞因子的影响[J]. 安徽医科大学学报, 2007, 42(2): 189-192.
- [7] 邓文龙, 刘家玉, 聂仁吉. 脱水穿心莲内酯琥珀酸半酯的药理作用研究 I. 抗炎作用[J]. 药学学报, 1980, 15(10): 590-597.
- [8] 张明发, 沈雅琴, 朱自平, 等. 辛温(热)合归脾胃经中药药性研究 IV. 镇痛作用[J]. 中药药理与临床, 1996, 12(4): 1-4.
- [9] 吴晓松, 李晓光, 肖飞, 等. 砂仁挥发油中乙酸龙脑酯镇痛抗炎作用的研究[J]. 中药材, 2004, 27(6): 438-439.
- [10] Jin HZ, Hwang BY, Kim HS, et al. Antiinflammatory constituents of *Celastrus orbiculatus* inhibit the NF- $\kappa$ B activation and NO production[J]. J Nat Prod, 2002, 65(1): 89-91.
- [11] Dufour D, Pichette A, Mshvildadze V, et al. Antioxidant, anti-inflammatory and anticancer activities of methanolic extracts from *Ledum groenlandicum* Retzius[J]. J Ethnopharmacol, 2007, 111(1): 22-28.
- [12] 黄能慧, 李诚秀. 甘草酸铵的抗炎作用[J]. 贵阳医学院学报, 1995, 20(1): 26-28.
- [13] Rhule A, Navarro S, Smith JR, et al. *Panax notoginseng* attenuates LPS-induced pro-inflammatory mediators in RAW 264.7 cells[J]. J Ethnopharmacol, 2006, 106(1): 121-128.
- [14] Wang C, Schuller Levis GB, Lee EB, et al. Platycodin D and D3 isolated from the root of *Platycodon grandiflorum* modulate the production of nitric oxide and secretion of TNF- $\alpha$  in activated RAW 264.7 cells[J]. Int Immunopharmacol, 2004, 4(8): 1039-1049.
- [15] 黄丰, 邓华明, 朱苗苗, 等. 阿魏酸对脂多糖诱导的小鼠小胶质细胞炎症反应的抑制作用[J]. 动物学研究, 2011, 32(3): 311-316.
- [16] Ding M, Ye TX, Zhao GR, et al. Aqueous extract of *Salvia miltiorrhiza* attenuates increased endothelial permeability induced by tumor necrosis factor- $\alpha$ [J]. Int Immunopharmacol, 2005, 5(11): 1641-1651.
- [17] Ban HS, Lim SS, Suzuki K, et al. Inhibitory effects of furanocoumarins isolated from the roots of *Angelica dahurica* on prostaglandin E2 production[J]. Planta Med, 2003, 69(5): 408-412.
- [18] 董培智, 朴晋华, 高天钺, 等. 祖师麻注射液的抗炎作用研究[J]. 山西医科大学学报, 1999, 30(S1): 51-53.
- [19] 王文俊, 姚智. 大黄素, 丹参素对单核细胞分泌炎症细胞因子的调节[J]. 中国免疫学杂志, 1995, 11(6): 370-372.
- [20] 秦爱萍, 张传印, 陆丽. 左旋紫草素抗炎作用的实验研究[J]. 现代生物医学进展, 2009, 9(18): 3432-3434.
- [21] 胡明亮, 樊均明. 鱼腥草与肾脏[J]. 国外医学: 泌尿系统分册, 2003, 23(2): 208-210.
- [22] 薛宝云, 李文, 李丽, 等. 防风色原酮甙类成分的药理活性研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2001, S1: 287-290.
- [23] Garg A, Garg S, Zaneveld L, et al. Chemistry and pharmacology of the citrus bioflavonoid hesperidin[J]. Phytother Res, 2001, 15(8): 655-669.
- [24] 唐宁, 李子艳, 周咏梅, 等. 木樨草素抗炎作用机制的初步探讨[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2007, 12(2): 195-199.
- [25] 臧宝霞, 司南. 羟基红花黄色素 A 对血小板活化因子的拮抗作用[J]. 药学学报, 2002, 37(9): 696-699.
- [26] 刘芬, 刘洁, 陈霞, 等. 氧化苦参碱的抗炎作用及其机制[J]. 吉林大学学报: 医学版, 2006, 31(5): 728-730.
- [27] 范治云, 罗红, 刘玉兰, 等. 川芎嗪的抗炎作用与组胺、5-羟色胺的关系[J]. 中药新药与临床药理, 2004, 15(2): 93-94.
- [28] 李晓娟, 王培训, 刘良, 等. 青藤碱抗炎抗风湿作用机理研究

- [J]. 广州中医药大学学报, 2004, 21(1): 34-36.
- [29] 张乐之, 何华美, 李新芳, 等. 粉防己碱的抗炎作用与炎症白细胞 cAMP 的关系[J]. 中国药理学通报, 2003, 19(7): 791-796.
- [30] Choi B, Ahn I, Kim Y, et al. Berberine reduces the expression of adipogenic enzymes and inflammatory molecules of 3T3-L1 adipocyte[J]. Exp Mol Med, 2006, 38(6): 599-605.
- [31] Taguchi K, Hagiwara Y, Kajiyama K, et al. Pharmacological studies of *Houttuynia herba*: the anti-inflammatory effect of quercitrin[J]. Yakugaku Zasshi, 1993, 113(4): 327-333.
- [32] 刘琳娜, 程建峰. 乙醇提取新鲜当归油的抗炎镇痛作用[J]. 中国药房, 2002, 13(9): 526-527.
- [33] Kobayashi Y, Shen J, Li S, et al. Suppressive effects of a plant-origin polyol, dulcitol on collagen-induced arthritis in mice[J]. Nihon Yakurigaku Zasshi, 1997, 110(Supple 1): 132-137.
- [34] 阮金兰, 邹健, 蔡亚玲. 菝葜的抗炎活性成分研究[J]. 医药导报, 2005, 24(8): 670-672.
- [收稿日期] 2013-03-21 [修回日期] 2013-07-05  
[本文编辑] 顾文华

(上接第 19 页)

- (CAMs) in the skin of guinea pigs[J]. Arch Med Res, 2000, 31(4 Suppl): S92-S93.
- [6] Godina-Gonzalez S, Furuzawa-Carballeda J, Utrera-Barillas D, et al. Amebic monocyte locomotion inhibitory factor peptide ameliorates inflammation in CIA mouse model by down-regulation of cell adhesion, inflammation/chemotaxis, and matrix metalloproteinases genes[J]. Inflamm Res, 2010, 59(12): 1041-1051.
- [7] Velázquez JR, Garibay-Martínez L, Martínez-Tejada P, et al. An amebic anti-inflammatory peptide down-regulates *ex vivo* IL-1 $\beta$  expression in patients with rheumatoid arthritis[J]. Rheumatol Clin, 2012, 8(6): 315-320.
- [8] 章越凡, 芮耀诚, 李铁军, 等. 五肽代谢物在制备抗炎药物中的应用[P]. 中国专利, CN 103611149 A, 2014-03-05.
- [9] Utrera-Barillas D, Velázquez JR, Enciso A, et al. An anti-inflammatory oligopeptide produced by *Entamoeba histolytica* down-regulates the expression of pro-inflammatory chemokines[J]. Parasite Immunol, 2003, 25(10): 475-482.
- [10] Silva-García R, Estrada-García I, Ramos-Payán R, et al. The effect of an anti-inflammatory pentapeptide produced by *Entamoeba histolytica* on gene expression in the U-937 monocytic cell line[J]. Inflamm Res, 2008, 57(4): 145-150.
- [11] Morales-Martínez ME, Silva-García R, Soriano-Correa C, et al. The Cys-Asn-Ser carboxyl-terminal end group is the pharmacophore of the amebic anti-inflammatory monocyte locomotion inhibitory factor (MLIF) [J]. Mol Biochem Parasitol, 2008, 158(1): 46-51.
- [12] Barrientos-Salcido C, Rico-Rosillo G, Giménez-Scherer JA, et al. Computational study of the electronic structure characterization of a novel anti-inflammatory tripeptide derived from monocyte locomotion inhibitory factor (MLIF)-pentapeptide [J]. Eur J Med Chem, 2009, 44 (8): 3114-3119.
- [13] Rojas-Dotor S, Perez-Ramos J, Gimenez-Scherer, et al. Effect of the monocyte locomotion inhibitory factor (MLIF) produced by *E. histolytica* on cytokines and chemokine receptors in T CD4<sup>+</sup> lymphocytes[J]. Bio Res, 2009, 42 (4): 415-425.
- [14] Rojas-Dotor S, Rico G, Pérez J, et al. Cytokine expression in CD4<sup>+</sup> cells exposed to the monocyte locomotion inhibitory factor produced by *Entamoeba histolytica* [J]. Parasitol Res, 2006, 98(5): 493-495.
- [15] Rico G, Leandro E, Rojas S, et al. The monocyte locomotion inhibitory factor produced by *Entamoeba histolytica* inhibits induced nitric oxide production in human leukocytes[J]. Parasitol Res, 2003, 90 (4): 264-267.
- [16] Zhang Y, Chen J, Li F, et al. A pentapeptide monocyte locomotion inhibitory factor protects brain ischemia injury by targeting the eEF1A1/endothelial nitric oxide synthase pathway [J]. Stroke, 2012, 43(10): 2764-2773.
- [17] 杨鹏远, 芮耀诚, 章越凡. 多肽小分子在制备防治缺血性脑血管病药物中的应用[P]. 中国专利, CN 101361961 A, 2009-2-11.
- [18] 章越凡, 芮耀诚, 李铁军, 等. 五肽代谢物及其在制备防治缺血性脑血管疾病药物中的应用[P]. 中国专利, CN 103611149 A, 2014-03-05.
- [19] 芮耀诚, 李铁军, 杨鹏远, 等. 多肽小分子 MLIF 在制备防治心肌缺血药物中的应用[P]. 中国专利, CN 101612384A, 2009-12-30.
- [20] 李铁军, 芮耀诚, 章越凡, 等. 一种五肽的部分代谢物用于制备抗心肌缺血产品的用途[P]. 中国专利, CN 103203009 A, 2013-07-17.
- [21] Yao J, Xu Y, Ji F, et al. Protective effects of MLIF analogs on cerebral ischemia-reperfusion injury in rats [J]. Peptides, 2011, 32(5): 1047-1054.
- [22] Bermeo G, Ibarra A, García E, et al. Monocyte locomotion inhibitory factor produced by *E. histolytica* improves motor recovery and develops neuroprotection after traumatic injury to the spinal cord[J]. Biomed Res Int, 2013, 2013: 340727.
- [23] 李铁军, 芮耀诚, 章越凡, 等. 一种五肽及其代谢物用于制备抗痴呆产品的用途[P]. 中国专利, CN 103191407, 2013-07-10.
- [24] Silva-García R, Rico-Rosillo G. Anti-inflammatory defense mechanisms of *Entamoeba histolytica* [J]. Inflamm Res, 2011, 60(2): 111-117.
- [25] Sasaki M, Kashima M, Watanabe A, et al. Differential regulation of metalloproteinase production, proliferation and chemotaxis of human lung fibroblasts by PDGF, interleukin-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  [J]. Mediators Inflamm, 2000, 9(3-4): 155-160.
- [26] Gharaee-Kermani M, Phan SH. Role of cytokines and cytokine therapy in wound healing and fibrotic diseases[J]. Curr Pharm Des, 2001, 7(11): 1083-1103.
- [27] Velázquez JR. The monocyte locomotion inhibitory factor an anti-inflammatory peptide; therapeutics originating from amebic abscess of the liver[J]. Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov, 2011, 5(1): 7-12.
- [28] Silva-García R, Rico-Rosillo G. Anti-inflammatory defense mechanisms of *Entamoeba histolytica* [J]. Inflamm Res, 2011, 60(2): 111-117.
- [收稿日期] 2014-08-11 [修回日期] 2014-11-05  
[本文编辑] 顾文华