

doi:10.3969/j.issn.1001-4616.2017.02.014

牛蒡子苷元抗炎机制的新进展

抗晶晶¹, 刘晓宁¹, 殷志敏²

(1. 黄河科技学院医学院生化教研室, 河南 郑州 450063)
(2. 南京师范大学生命科学学院, 江苏省分子与医学重点实验室, 江苏 南京 210023)

[摘要] 牛蒡子苷元是从牛蒡子中提取的主要活性成分, 具有广泛的药理作用. 研究表明, 牛蒡子苷元在炎症性疾病方面表现出较好的疗效. 综述国内外关于牛蒡子苷元抗炎的药理作用机制的研究进展, 并分析将来研究的方向, 为研究与开发以牛蒡子苷元为原料的抗炎新药提供参考.

[关键词] 牛蒡子苷元, 抗炎机制, 炎症介质

[中图分类号] R285.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-4616(2017)02-0083-06

New Research Progress on Anti-Inflammatory Mechanism of Arctigenin

Kang Jingjing¹, Liu Xiaoning¹, Yin Zhimin²

(1. Department of Biochemistry, School of Medicine, Huanghe College of Science and Technology, Zhengzhou 450063, China)
(2. School of Life Sciences, Nanjing Normal University, Jiangsu Province Key Laboratory for Molecular and Medicine Biotechnology, Nanjing 210023, China)

Abstract: Arctigenin, a bioactive constituent from dried seeds of *Arctium lappa* L. which has extensive pharmacological action, was found to exhibit satisfactory therapeutic effects in inflammatory diseases. Here, we summarize the research progress on anti-inflammatory mechanism of arctigenin, and analyze the research direction in the future, which can provide a reference for the research and development of anti-inflammatory drugs based on arctigenin.

Key words: Arctigenin, anti-inflammatory mechanisms, inflammatory mediator

牛蒡子是菊科两年生草本植物牛蒡属牛蒡(*Arctium lappa* L.)的干燥成熟果实, 具有疏风散热、利咽抗毒、宣肺平喘等功效^[1]. 牛蒡子苷元(Arctigenin)是在 1929 年从牛蒡子中首次分离出来的一种木脂素类化合物, 随着对牛蒡子苷元在不同领域研究的日益深入, 已发现其具有抗病毒、抗肿瘤、抗炎、抗白血病等广泛的药理活性, 且毒性低、不良反应小^[2]. 现代医学研究发现人体众多疾病的发生与炎症反应的参与有关, 鉴于近年来诸多学者对牛蒡子苷元的抗炎作用进行了广泛而深入的研究, 且成果显著, 现将近十年来牛蒡子苷元抗炎作用及其机制的新进展予以综述, 为研究与开发以牛蒡子苷元为原料的抗炎新药提供参考.

1 牛蒡子苷元对多种动物炎症模型的防治作用

炎症是机体对有害刺激所产生的一种重要防御机制, 但也能带来很多伤害, 如引起关节炎、哮喘、缺血性中风以及机体失调等, 因此抗炎药应运而生^[3]. 为寻找安全有效的抗炎药, 选择合适的动物模型来初步评价抗炎药的效果和机制显得尤为必要. 现有研究表明, 牛蒡子苷元对多个炎症动物模型有明显的防治作用.

1.1 消化系统炎症性疾病

溃疡性结肠炎是临床消化系统的多发病. 葡聚糖硫酸钠(Dextran Sulfate Sodium Salt, DSS)和三硝基苯磺酸(Trinitrobenzene Sulfonic Acid, TNBS)诱导的结肠炎模型是研究溃疡性结肠炎的常用模型, 具有造模

收稿日期: 2016-09-20.

基金项目: 国家自然科学基金(81172798、81072433、31071000).

通讯联系人: 抗晶晶, 硕士, 讲师, 研究方向: 药物抗炎. E-mail: kangjingjingkuale@163.com

简便、成功率较高、与人类溃疡性结肠炎临床表现相似等特点。

Huang TC 等以 DSS 诱导小鼠发生溃疡性结肠炎,研究表明,造模前 7 d 每天给小鼠口服牛蒡子粉末(100 mg/kg),可明显减轻结肠炎小鼠的腹泻、血便现象,提示牛蒡子可作为抗溃疡性结肠炎的一种有效食物,但发挥抗炎作用的具体有效活性成分不明确^[4]。针对这种情况,Wu X 等用乙醇提取分离牛蒡子的各种成分,发现牛蒡子中的牛蒡子苷元(25 mg/kg、50 mg/kg)而非牛蒡子苷能够剂量依赖性地抑制 DSS 诱导的小鼠结肠炎,具体表现为牛蒡子苷元给药组小鼠的体重减轻以及结肠组织学损伤等结肠炎临床表现得到缓解。研究表明,肠道上皮细胞以及浸润炎性细胞在溃疡性结肠炎的发生过程中起着非常重要的作用,牛蒡子苷元可以显著地减轻结肠炎小鼠肠道上皮细胞的减少现象并减少中性粒细胞的渗透,从而有效缓解 DSS 诱导的结肠炎。值得注意的是,牛蒡子苷元(50 mg/kg)抑制结肠炎的功效堪比甚至优于结肠炎阳性对照药米沙拉秦肠溶片(500 mg/kg)^[5]。

Supriya R H 等以 TNBS 经直肠注入小鼠体内,引起小鼠结肠缩短、增厚、红肿等结肠炎临床表现,牛蒡子苷元(30 mg/kg、60 mg/kg)可降低结肠炎小鼠体内过氧化物酶活性,减轻结肠缩短等结肠炎小鼠的临床表现,从而改善 TNBS 诱导的炎症性肠病^[6]。

1.2 呼吸系统急性炎症

急性肺损伤(Acute Lung Injury, ALI)是指心源性以外的主要由炎症反应所导致的各种急性、进行性缺氧性呼吸衰竭,为临床呼吸系统常见的急症、重症。Shi X 等经气道直接滴入 5 mg/kg 脂多糖(Lipopolysaccharides, LPS)制备 ALI 模型,发现在造模前 1h 经腹腔注射牛蒡子苷元可减轻 LPS 引起的急性肺损伤。组织学水平显示,滴入 LPS 6 h 后,小鼠肺组织的湿重比率显著增高,而牛蒡子苷元(30 mg/kg、100 mg/kg)可有效降低由 LPS 引起的湿重比率增高;细胞学水平显示,ALI 小鼠出现炎性细胞渗出、肺泡出血等病理学改变,牛蒡子苷元(30 mg/kg、100 mg/kg)可显著减轻肺损伤的组织学病理改变^[7]。同样用 LPS(5 mg/kg)滴鼻造模,Zhang W Z 等将小鼠随机分为对照组、LPS 组、LPS+牛蒡子苷元组(50 mg/kg)和 LPS+DMSO 组,造模 4 d 后收集小鼠肺组织,用苏木精-伊红染色后观察肺组织的组织学改变,发现与对照组相比,LPS 组小鼠的肺泡隔增厚、炎性细胞浸润明显,而牛蒡子苷元(50 mg/kg)可显著抑制 LPS 引起的肺组织炎症反应。检测小鼠肺泡灌洗液,发现牛蒡子苷元还可减少由 LPS 引起的白蛋白、中性粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞增多的现象^[8]。以上研究提示牛蒡子苷元对防治 ALI 有效。

1.3 中枢神经系统炎症性疾病

中枢神经系统炎症反应在中风、帕金森病等神经性疾病中扮演着重要的角色,通过建立中枢神经系统炎症模型,可为神经保护中药的开发提供实验基础。牛蒡子苷元的神经保护功能研究在最近几年取得了突破性的进展。Fan T 等建立大鼠急性脑缺血再灌注模型,观察预处理牛蒡子苷元对此模型大鼠的神经保护作用,脑切片用 2,3,5-氯化三苯基四氮唑(Triphenyl-2H-Tetrazolium Chloride, TTC)染色显示,牛蒡子苷元(6.25 mg/kg、12.5 mg/kg、25 mg/kg)可剂量依赖性地减少大鼠脑梗塞量,25 mg/kg 牛蒡子苷元可将大鼠脑梗塞量从(26.45±2.97)%减至(14.50±2.74)%。以往研究表明,激活的小胶质细胞可促进脑内炎症反应的进行,而牛蒡子苷元可显著抑制小胶质细胞的激活以及其向巨噬细胞的转移^[9]。Zhang R 等探索了辅助性 T 细胞在实验过敏性脑脊髓炎的发生过程中所起的调节作用,研究表明,牛蒡子苷元给药组小鼠脾脏及淋巴结组织中辅助性 T 细胞 1 和 17 的增殖和极化受到抑制,临床症状较对照组明显减轻,提示牛蒡子苷元可能通过调节辅助性 T 细胞 1 和 17 的增殖和极化来改善实验过敏性脑脊髓炎^[10]。Li W 等通过用苏木精-伊红染色小鼠的脊髓石蜡切片,观察小鼠的髓鞘脱失情况,同样证实了牛蒡子苷元(10 mg/kg)对实验过敏性脑脊髓炎小鼠的保护作用^[11]。

穿刺是临床治疗、抢救患者的重要给药途径,但穿刺会造成刺创,引发炎症等一系列继发性损伤。Song J 等通过建立小鼠刺创模型(Stab Wound Injury, SWI),探究牛蒡子苷元对机械性脑损伤的保护作用,在建立 SWI 模型后,给模型鼠填喂牛蒡子苷元 30 min 至 14 d,发现与对照组相比,(20 mg/kg、40 mg/kg、80 mg/kg)牛蒡子苷元可剂量依赖性地减少模型鼠的脑水含量以及脑水肿,从而促进伤口愈合^[12]。为更全面地探究牛蒡子苷元的神经保护作用,Song J 等在体外用人成神经细胞瘤细胞 SH-SY5Y 建立机械性创伤细胞模型,观察到 0.5 μmol/L 牛蒡子苷元能够显著抑制由刮擦引起的肿瘤坏死因子-α(Tumor Necrosis Factor, TNF-α)、白介素-6(Interleukin-6, IL-6)等炎症因子的分泌;减弱乳酸脱氢酶(Lactate

Dehydrogenase, LDH)的产生;缓解细胞损伤;具有较好的细胞保护作用^[13]。以上提示牛蒡子苷元在体内体外实验中,均能通过发挥抗炎作用,表现出对机械性脑损伤的神经保护作用。

2 牛蒡子苷元对炎症相关诱导酶及其合成产物的作用

在炎症发生过程中会诱导产生大量的炎症诱导酶类,诱导型一氧化氮合酶(Inducible Nitric Oxide Synthase, iNOS)和诱导型环氧合酶(Cyclooxygenase, COX-2)是与LPS刺激相关的重要的诱导酶类。正常情况下,iNOS和COX-2很少甚至不存在于哺乳动物细胞内,只有在细胞受到LPS、TNF等致炎物质刺激下被激活后才表达,合成的一氧化氮(Nitric Oxide, NO)和前列腺素E2(Prostaglandin E2, PGE2)可介导炎症反应^[14-15]。

在ALI动物炎症模型中,50 mg/kg牛蒡子苷元能够显著降低ALI小鼠肺组织中iNOS的蛋白表达^[8]。为进一步探究牛蒡子苷元在体外实验中的作用,本课题组Kou X等利用LPS刺激鼠源巨噬细胞RAW264.7细胞诱导体外炎症模型,检测牛蒡子苷元的抗炎作用。Western blot检测发现,预敷牛蒡子苷元(5 μmol/L、10 μmol/L、50 μmol/L)能够显著地抑制LPS刺激RAW264.7细胞合成iNOS蛋白,且呈剂量依赖性;然而,研究发现较低剂量的牛蒡子苷元(5 μmol/L、10 μmol/L)对COX-2含量没有影响,只有高剂量的牛蒡子苷元(50 μmol/L)能够抑制COX-2的蛋白表达;iNOS的荧光素酶基因实验表明,LPS刺激后iNOS的转录活性明显升高,牛蒡子苷元预处理能够剂量依赖性地降低iNOS的转录活性^[16]。F Zhao等建立相同的炎症模型,同样得出牛蒡子苷元可强烈抑制iNOS的蛋白表达而对COX-2的蛋白表达没有影响;此外,F Zhao等研究还发现牛蒡子苷元还可以抑制iNOS的酶活性,与此同时,ELISA结果显示,由iNOS合成的NO含量也得以抑制^[17]。本课题组Yao X等研究还表明,牛蒡子苷元能够通过热休克蛋白70碳末端相互作用蛋白(Cterminus of Hsc70-interacting Protein, CHIP)关联的蛋白酶体途径,促进iNOS的降解,在蛋白翻译后水平发挥抑制作用^[18]。

生物体内基因的表达包括转录和翻译等步骤,以上研究提示,牛蒡子苷元能够在转录、翻译、翻译后等多个水平发挥抑制作用,从而降低iNOS的蛋白含量,此外,牛蒡子苷元还能抑制iNOS的酶活性。总之,牛蒡子苷元通过降低iNOS的蛋白含量和酶活性抑制由iNOS合成的NO的生成,从而发挥抗炎作用。

3 牛蒡子苷元对炎症细胞因子的影响

炎症细胞因子是一类重要的炎症介质,根据其对炎症反应的影响与作用可分为两类:一类是促进炎症反应的致炎因子,如TNF-α和白细胞介素类(IL-1β、IL-2、IL-4、IL-6等);另一类是减轻炎症反应的抗炎因子(如IL-4、IL-5、IL-10)等^[19]。

国外学者建立DSS结肠炎模型,对牛蒡子粉末的抗炎作用机制进行研究,免疫组织化学检测结果显示,每日口服100 mg/kg牛蒡子粉末可有效降低模型小鼠结肠部位的TNF-α和IL-6水平^[4]。而在TNBS结肠炎模型中,牛蒡子苷元能够显著抑制由LPS引起的TNF-α、IL-1β、IL-6的增加,拮抗由LPS引起的IL-10的减少^[6]。此外,牛蒡子苷元在ALI模型中,也表现出了对炎症细胞因子的调节作用,研究表明,预处理牛蒡子苷元(30 mg/kg、100 mg/kg)能够抑制ALI模型鼠的气管肺泡灌洗液中TNF-α、IL-1β、IL-6的释放^[7]。

除上述体内实验外,Kou X等体外研究发现5 μmol/L~50 μmol/L牛蒡子苷元可剂量依赖性地抑制脂多糖诱导的RAW264.7中IL-1β、IL-6的释放,且无细胞毒性^[16]。Sun C H等探讨牛蒡子苷元对炎性刺激剂佛波酯/离子霉素(Ionomycin)诱导淋巴细胞活化的抑制作用,流式细胞术检测结果显示,浓度低于1 μmol/L时,牛蒡子苷元未表现出明显的细胞毒性,但可有效抑制佛波酯/离子霉素(Ionomycin)刺激的淋巴细胞中TNF-α、IL-2、IL-4、IL-6等炎症因子的释放^[20]。综上提示,牛蒡子苷元的抗炎作用与其能够在体内体外实验中有效调节多种炎症细胞因子的分泌有关。

4 牛蒡子苷元对信号转导系统的作用

由LPS引起的细胞炎症反应是一类较常见且危害性较大的炎症,LPS主要通过激活单核/巨噬细胞内有丝分裂原活化蛋白激酶(Mitogen-activated Protein Kinases, MAPKs)、核转录因子Kappa B(Nuclear Factor

Kappa-B, NF- κ B)、非受体酪氨酸激酶家族(Janus Kinase-Signal Transducer and Activator of Transcription, JAK-STAT)等多条信号转导通路,进而激活各种免疫基因,来诱导合成并释放多种炎症介质^[21-22]。药物可以信号转导系统为抗炎的靶点,从而在转录水平开始调节炎症相关基因的表达。早期研究发现,牛蒡子苷元(0.01 μ mol/L~1 μ mol/L)可抑制 RAW264.7 细胞中 LPS 诱导的 I- κ B α 的磷酸化以及 p65 的核转位,还可通过对 MAP 酶活性的抑制,诱导活化剂蛋白-1 失活,从而抑制了 MAP 激酶如 ERK1/2、p38 和 JNK 的激活^[23-24]。此后,多个体内实验的结果也验证表明 MAPKs、NF- κ B 信号通路是牛蒡子苷元抗炎的主要作用靶点^[6-8]。Kou X 等探究牛蒡子苷元抗炎的其他信号机制,发现牛蒡子苷元能够明显地抑制 RAW264.7 细胞中 LPS 诱导的 JAK2、STAT1 和 STAT3 的磷酸化,从而阻断 STAT1 和 STAT3 的入核。此外,牛蒡子苷元预处理能够诱导 JAK-STAT 信号的负调控因子细胞因子信号传导抑制蛋白 3(Suppressor of Cytokine Signaling 3, SOCS3)的表达,这些结果说明,牛蒡子苷元还可通过抑制 JAK2-STAT1/3 信号通路发挥抗炎作用^[16]。

5 其他作用

除对上述 1 中的多种动物炎症模型有明确的防治作用外,牛蒡子苷元(100 mg/kg)还能够显著减轻角叉菜胶引起的足肿胀;花生四烯酸引起的耳肿胀;醋酸引起的扭体反应^[25]。陈世宣等分离培养关节软骨细胞,探究牛蒡子苷元对骨关节炎的抑制作用,用链霉亲和素-生物素复合物(Strept Avidin-Biotin Complex, SABC)免疫组织化学染色法观察软骨细胞 II 型胶原的表达情况,细胞增殖及细胞毒性实验检测细胞的增殖情况,酶联免疫吸附实验(Enzyme Linked Immunosorbent Assay, ELISA)检测细胞上清 II 型胶原的含量,结果表明,牛蒡子苷元可明显促进体外培养关节软骨细胞的增殖和 II 型胶原的表达;较好地维持软骨细胞表型;从而可有效用于骨关节炎的治疗^[26]。

Ji Y L 等通过体内体外实验检测牛蒡子苷元对 I-IV 型过敏性炎症的影响,结果表明,15 mg/kg 牛蒡子苷元能够显著抑制小鼠体内白蛋白诱导产生的异源性被动皮肤过敏反应以及反向的过敏反应,此外,牛蒡子苷元还表现出对前炎性酶(COX-1、2, 5-脂氧合酶、磷脂酶 A2 和磷酸二酯酶)的抑制作用,且呈剂量依赖性。以上结果提示,牛蒡子苷元对过敏性炎症反应也有一定的抑制作用^[27]。

6 评价与展望

炎症参与的疾病涵盖了人体多个系统器官,包括消化系统、呼吸系统、中枢神经系统和泌尿系统等,严重危害人类健康。糖皮质激素作为一种高效的抗炎药物在临床上被广泛应用已有很长一段时间,可是目前已经发现此类药物在临床上频繁地引起一些副作用,如中风、肝细胞损害、生长抑制等。这些副作用使糖皮质激素在抗炎治疗方面处于较尴尬的境地,限制了它们在临床上的广泛应用。从天然产物中寻找具有较佳抗炎作用且副作用较小的新型抗炎药物显得尤为重要^[28]。中药具有多效性、双向调节性及不良反应小等特点,牛蒡子为我国传统中药,《本草经疏》中记载,牛蒡子为散风除热解毒之要药,主要用于治疗风热感冒、麻疹、痈肿疮毒等症。但需要注意的是,若病人气虚色白,或有泄泻症状,慎勿服用牛蒡子。目前对于牛蒡子的药理活性研究主要集中在牛蒡子的主要活性成分牛蒡子苷元上。Kou X 等用 MTT 实验观察牛蒡子苷元对 RAW264.7 细胞的细胞增殖及细胞毒性影响,结果表明 5 μ mol/L~50.0 μ mol/L 牛蒡子苷元对细胞增殖活力无显著影响^[16]。以上提示牛蒡子苷元毒性小,可以作为一种未来抗炎药物的备选。

国内外已有的研究表明牛蒡子苷元具有广泛的生物学效应,如抗炎、抗氧化、抗肿瘤、神经细胞等。本文从炎症的不同环节对牛蒡子苷元的抗炎作用进行综述,在一定程度上揭示了牛蒡子苷元的抗炎特点及作用靶点。尽管现在针对牛蒡子苷元抗炎机制研究已经达到细胞分子水平,但由于炎症涉及到的信号转导途径众多,其在基因水平和受体方面的研究仍然不足。酪氨酸激酶 2(TYK2)是一种非受体酪氨酸激酶,属于 JAK 家族成员之一,是白介素和干扰素信号途径都需要的一种酶,在人类先天性免疫反应和获得性免疫反应中发挥着重要作用^[29]。目前关于牛蒡子苷元在信号转导途径方面研究多采用 LPS 诱导的巨噬细胞炎症模型,本课题组已有研究显示,牛蒡子苷元不影响 LPS 诱导的巨噬细胞内 JAK1 的磷酸化,可抑制巨噬细胞内 JAK2-STAT1/3 信号,但其对白介素和干扰素致炎涉及到的 TYK2 及下游环节是否有影响有待进一步研究。进一步阐明牛蒡子苷元作用的分子生物学机制,将使其在抗炎作用中具有更广阔的应用前景。

此外,国内外关于牛蒡子苷元抗炎作用研究多选择结肠炎、关节炎、急性肺损伤、脑损伤等动物炎症模型。事实上,如糖尿病、动脉粥样硬化等很多临床常见病都伴有炎症的发生,若能从糖尿病模型、动脉粥样硬化模型等方面对牛蒡子苷元抗炎作用及其机制进行深入研究,将为开拓牛蒡子苷元新的临床应用途径和研发新制剂奠定基础,对全面开发利用我国的牛蒡资源具有重要的理论与实际意义。

[参考文献]

- [1] 王璐,赵烽,刘珂. 牛蒡子苷及牛蒡子苷元的药理作用研究进展[J]. 中草药,2008,39(3):467-470.
- [2] 蔡恩博,王瑞卿,刘德民,等. 牛蒡子苷元现代药理作用研究进展[J]. 世界科学技术:中医药现代化,2016,18(1):130-134.
- [3] PASPARAKIS M, HAASE I, NESTLE F O. Mechanisms regulating skin immunity and inflammation[J]. Nature reviews immunology,2014,14(5):289-301.
- [4] HUANG T C, TSAI S S, LIU L F, et al. Effect of *Arctium lappa* L. in the dextran sulfate sodium colitis mouse model[J]. World J Gastroenterol,2010(16):4 193-4 199.
- [5] XIN W, YAN Y, YANNONG D, et al. Arctigenin but not arctiin acts as the major effective constituent of *Arctium lappa* L. fruit for attenuating colonic inflammatory response induced by dextran sulfate sodium in mice[J]. International immunopharmacology, 2014,(23):505-515.
- [6] SUPRIYA R H, IN A L, WAN G, et al. Arctigenin ameliorates inflammation in vitro and in vivo by inhibiting the PI3K/AKT pathway and polarizing M1 macrophages to M2-like macrophages[J]. European journal of pharmacology,2013(708):21-29.
- [7] SHI X, SUN H, ZHOU D, et al. Arctigenin attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats.[J]. Inflammation, 2014,38(2):623-631.
- [8] ZHANG W Z, JIANG Z K, HE B X, et al. Arctigenin protects against lipopolysaccharide-induced pulmonary oxidative stress and inflammation in a mouse model via suppression of MAPK, HO-1, and iNOS signaling[J]. Inflammation,2015,38(4):1 406-1 414.
- [9] FAN T, JIANG W L, ZHU J, et al. Arctigenin protects focal cerebral ischemia-reperfusion rats through inhibiting neuroinflammation[J]. Biological and pharmaceutical bulletin,2012,35(11):2 004-2 009.
- [10] ZHANG R, LI W, ZHANG Z, et al. Arctigenin regulates Th1 and Th17 differentiation and ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis(THER7P.958)[J]. The journal of immunology,2015(194):25-29.
- [11] WEN L, ZHIHUI Z, KAI Z, et al. Arctigenin suppress Th17 cells and ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis through AMPK and PPAR- γ /ROR- γ t signaling[J]. Molecular neurobiology,2016,8(53):1-11.
- [12] SONG J, LI N, XIA Y, et al. Arctigenin treatment protects against brain damage through an anti-inflammatory and anti-apoptotic mechanism after needle insertion[J]. Frontiers in pharmacology,2016(7):1-16.
- [13] SONG J, LI N, XIA Y, et al. Arctigenin confers neuroprotection against mechanical trauma injury in human neuroblastoma SH-SY5Y cells by regulating miRNA-16 and miRNA-199a expression to alleviate inflammation[J]. Journal of molecular neuroscience Mn,2016(60):115-129.
- [14] KANG J, ZHANG Y, CAO X, et al. Lycorine inhibits lipopolysaccharide-induced iNOS and COX-2 up-regulation in RAW264.7 cells through suppressing P38 and STATs activation and increases the survival rate of mice after LPS challenge[J]. International immunopharmacology,2012,12(1):249-256.
- [15] XIONG H, CHENG Y, ZHANG X, et al. Effects of taraxasterol on iNOS and COX-2 expression in LPS-induced RAW264.7 macrophages[J]. Journal of ethnopharmacology,2014,155(1):753-757.
- [16] KOU X, QI S, DAI W, et al. Arctigenin inhibits lipopolysaccharide-induced iNOS expression in RAW264.7 cells through suppressing JAK-STAT signal pathway.[J]. International immunopharmacology,2011,11(8):1 095-1 102.
- [17] ZHAO F, WANG L, LIU K. *In vitro*, anti-inflammatory effects of arctigenin, a lignan from *Arctium lappa* L. through inhibition on iNOS pathway[J]. Journal of ethnopharmacology,2009,122(3):457-462.
- [18] YAO X, LI G, Lü C, et al. Arctigenin promotes degradation of inducible nitric oxide synthase through CHIP-associated proteasome pathway and suppresses its enzyme activity[J]. International immunopharmacology,2012,14(2):138-144.
- [19] 陈婧,方建国,吴方建,等. 鱼腥草抗炎药理学作用机制的研究进展[J]. 中草药,2014,45(2):284-289.
- [20] SUN C H, LAI X Q, ZHANG L, et al. Inhibitory effect of arctigenin on lymphocyte activation stimulated with PMA/ionomycin[J]. Acta pharmaceutica sinica,2014,49(4):482-489.

- [21] ZHONG W, CUI Y, YU Q, et al. Modulation of LPS-stimulated pulmonary inflammation by borneol in murine acute lung injury model[J]. *Inflammation*, 2014, 37(4): 148-157.
- [22] JIANG L, XU F, HE W, et al. CD200Fc reduces TLR4-mediated inflammatory responses in LPS-induced rat primary microglial cells via inhibition of the NF- κ B pathway[J]. *Inflammation research*, 2016, 65(7): 1-12.
- [23] CH O M K, PARK J W, JANG Y P, et al. Lipopolysaccharide-inducible nitric oxide synthase expression by dibenzylbutyrolactone lignans through inhibition of I- κ B α phosphorylation and of p65 nuclear translocation in macrophages[J]. *Int Immunopharmacol*, 2002, 67(6): 1738-1745.
- [24] CH O M K, JIANG Y P, KIM Y C, et al. Arctigenin, a phenylpropanoid dibenzylbutyrolactone lignan, inhibits MAP kinases and AP-1 activation via potent MKK inhibition: the role in TNF- α inhibition[J]. *Int Immunopharmacol*, 2004, 4(10/11): 1419-1429.
- [25] KANG H S, JI Y L, CHANG J K. Anti-inflammatory activity of arctigenin from *Forsythiae Fructus*[J]. *Journal of ethnopharmacology*, 2008, 116(2): 305-312.
- [26] 陈世宣, 冯伟, 周一心, 等. 牛蒡子苷元对关节软骨细胞增殖及 II 型胶原表达的影响[J]. *上海中医药杂志*, 2015(7): 69-71.
- [27] JI Y L, CHANG J K. Arctigenin, a phenylpropanoid dibenzylbutyrolactone lignan, inhibits type I-IV allergic inflammation and pro-inflammatory enzymes[J]. *Archives of pharmacal research*, 2010, 33(6): 947-957.
- [28] SIAMAK M K M D, WERTH V P. Prevention and treatment of systemic glucocorticoid side effects[J]. *International journal of dermatology*, 2010, 49(3): 239-248.
- [29] ISHIZAKI M, MUROMOTO R, AKIMOTO T, et al. Tyk2 is a therapeutic target for psoriasis-like skin inflammation.[J]. *International immunology*, 2014, 26(5): 257-267.

[责任编辑:黄敏]

(上接第75页)

- [3] HIKINO H, ISHIYAMA M, SUZUKI Y, et al. Methanolic extract of hypoglycemic activity of ganoderma B: aglycan of ganoderma lucidum fruit bodies[J]. *Planta Medica*, 1989(55): 423.
- [4] 周国华, 于国萍. 黑木耳多糖降血脂作用的研究[J]. *现代食品科技*, 2005, 21(1): 46-48.
- [5] LEI L S, LIN Z B. Effect of ganoderma polysaccharides on T cell subpopulations and production of interleukin 2 in mixed lymphocyte[J]. *Acta Pharm Sin*, 1992, 27(5): 331-334.
- [6] 王斌, 连宾. 食药用真菌多糖的研究与应[J]. *食品与机械*, 2005: 96-99.
- [7] 周国英, 兰国红, 何小燕. 食用菌多糖研究开发进展[J]. *实用预防医学*, 2001, 11(1): 203-204.
- [8] DUBOIS M, GILLES K A, HAMILTON J K, et al. Colorimetric method for determination of sugars and related substances[J]. *Anal Chem*, 1956(28): 350-356.
- [9] YAMAGUCHI T, TAKAMURA H. HPLC method for evaluation of the free radical-scavenging activity of foods by using 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 1998, 62: 1201-1204.
- [10] 张树庭, 赵铭. 药用菌——一种丰富的天然营养保健品资源[J]. *中国食用菌*, 2002, 21(1): 5.

[责任编辑:黄敏]