

中药抗炎作用分子机制研究进展

Progress of the Study on Molecular Mechanism of Traditional Chinese Medicine on Anti-inflammatory Effect

阳 洁, 刘华钢

Yang Jie, Liu Huagang

(广西医科大学药理教研室, 广西南宁 530021)

(Pharmacology Department, Guangxi Medical Univ., Nanning, Guangxi, 530021, China)

摘要: 从花生四烯酸(AA)代谢途径、细胞因子及其受体、细胞内第二信使、活性氧、一氧化氮、血小板活化因子及其受体、核因子、细胞间粘附分子等多个方面对当前中药抗炎分子机制的研究进展进行综述, 认为该领域的研究已发展到从炎症的不同途径和环节在分子水平对中药抗炎的作用机制进行了研究, 但对绝大多数中药抗炎作用的具体作用过程还了解得不够详细、全面, 在基因水平的研究也还比较少。建议今后应该从与炎症有关的信号转导途径、AA 代谢途径中的环氧化酶(COX)异构酶及其下游的前列腺素(PGs)合成酶系和相应受体、磷酸二酯酶及其同功酶等更多的抗炎途径和环节对中药抗炎作用的分子机制进行更深入研究。

关键词: 中药 抗炎作用 分子机制 研究进展

中图法分类号: R285; R966 文献标识码: A 文章编号: 1005-9164(2005)03-0208-06

Abstract: To review the progress of the study on molecular mechanism of traditional Chinese medicine on anti-inflammatory effect from many aspects, such as arachidonic acid metabolism pathway, cytokine and its receptor, cell second messenger, active oxygen, nitrogen monoxidum, platelet activating factor and its receptor, nuclear factor, intercellular adhesion molecule etc. In conclusion, the study have already developed to the molecular level and related to defferent anti-inflammatory pathways and links, but the specific anti-inflammatory process of most traditional Chinese medicine and seldom studied on gene level is still unknown. It suggests that we should study in-depth in more anti-inflammatory pathways and links, such as the inflammatory signal transduction, COX isoenzymes or their downstream PGs synthase system and their corresponding receptor in arachidonic acid metabolism pathway, phosphodiesterase and its isoenzymes and so on.

Key words: traditional Chinese medicine, anti-inflammatory effect, molecular mechanism, progress of study

目前, 抗炎药是临床上仅次于抗感染药的第二大类药物。除了甾体类抗炎药和肾上腺皮质激素类外, 中药也是应用很广泛的抗炎药。我国的传统中药经多年的临床及实验证实, 很多中药均具有良好的抗炎作用, 且毒副作用小、资源丰富, 因此近年来, 中药的抗炎药理研究成为当今世界上新药开发的热点, 也是中医药现代研究极为活跃的领域。与以往比较, 随着分子生物学技术的广泛应用, 中药抗炎药理研究已

从“整体—器官—细胞”水平发展到在分子、基因水平探讨中药的作用机制, 逐渐呈现出涉及中药品种更多、研究范围更广、研究水平比以往更高的局面。本文就近年来中药抗炎作用分子机制的研究进展作一简要综述。

1 花生四烯酸代谢途径

1.1 磷脂酶 A₂

磷脂酶 A₂(PLA₂)是近年来受到高度重视的一种炎症损伤细胞的关键酶。内毒素等可以激活 PLA₂, PLA₂ 水解膜磷脂产生溶血磷脂和花生四烯酸(AA), AA 则可通过脂加氧酶途径和环加氧酶途径分别代谢

收稿日期: 2004-12-07

修回日期: 2005-01-24

作者简介: 阳 洁(1978-), 女, 广西桂林人, 在读硕士研究生, 主要从事新剂型与新制剂的研究。

产生白三烯(LT)及前列腺素(PGs)、血栓素 A₂(TXA₂)等介质,同时形成大量氧自由基,引起脂质过氧化^[1]。药物若能抑制 PLA₂ 的活性,就会阻碍 AA 及其之后各类炎症介质的产生。苦参碱是中药苦参的主要有效成分,具有抗炎作用,苦参碱对 PLA₂ 活性的抑制可能是其抗炎机制之一^[2],但有报道认为,PLA₂ 参与了肿瘤坏死因子 α(TNFα)的产生机制^[3],而对 TNFα 的抑制也是苦参碱抗炎作用的主要表现^[4]。由此可见,苦参碱对 PLA₂ 活性的抑制可能是其抗炎作用机制中更上游的调节因素^[2]。胆必清颗粒不仅能明显抑制 PLA₂ 和炎性细胞因子 TNFα、白介素-6(IL-6)的过量产生、降低血清一氧化氮(NO)和血浆血栓素 B₂(TXB₂)水平,还能通过抑制 PLA₂ 活性和 AA 合成从而抑制 TXA₂ 的产生,保持 TXA₂/前列腺素 I₂(PGI₂)的平衡,林秀珍等认为这些揭示了该方剂的抗炎和屏障保护作用机理^[5]。

1.2 脂加氧酶途径

黄芩素对 AA 代谢中的脂加氧酶、脂加氧酶代谢产物 5-羟基二十碳四烯酸(5-HETE)和环加氧酶、环加氧酶代谢产物 12-羟基十七碳三烯酸(HHT)均有抑制作用,且对脂加氧酶更具选择性,黄芩素在大鼠佐剂性关节炎中的抗炎活性大于在爱兰苔胶诱导的大鼠足趾水肿的抗炎活性,其抗炎作用的分子机制可能是抑制了 AA 代谢中的 5-脂加氧酶途径^[6]。候艳宁等研究证实,黄芩苷对白细胞白三烯 B₄(LTB₄)和白三烯 C₄(LTC₄)的生物合成均有较强的抑制作用,认为黄芩苷对 5-脂加氧酶有抑制作用^[7]。麝香水提物的抗炎作用与其抑制 LTB₄ 的生成有关^[8]。

1.3 环加氧酶途径

PGs 是环加氧酶途径中一类重要的炎症介质,在炎症的全过程中都存在着 PGs 的合成和释放,其中,前列腺素 E₂(PGE₂)不仅能增强组织胺和缓激肽的作用,提高血管通透性,而且还有很强的扩血管和致热、致痛作用^[9]。研究证实,野黄芩苷具有明显的抗炎作用且呈剂量依赖性,并认为野黄芩苷与黄芩苷抗炎机制一致,均是通过抑制 PGE₂ 的合成使炎症反应减轻^[10]。周军等认为,葛根汤抑制炎症区域 PGE₂ 的含量是其抗炎作用的分子机制之一^[11]。荆防挥发油对大鼠佐剂关节炎原发性 and 继发性病变都有显著抑制作用,明显减少炎症模型中的 PGE₂ 含量,说明其抗炎机制并不完全依赖于肾上腺的存在,而与抑制 PGE₂ 的产生有关^[12]。侧柏总黄酮为传统中药侧柏叶中分离出的有效成分,侧柏总黄酮呈剂量依赖性的抑制二甲苯诱导的小鼠耳肿胀,显著抑制大鼠足爪肿

胀,降低局部炎症组织中 PGE₂ 的含量,且作用强于地塞米松,说明侧柏总黄酮具有较强的抗炎作用,其抗炎机制可能与抑制 PGE₂ 的合成或释放有关^[13]。可见,许多中药是通过抑制环加氧酶途径中的 PGE₂ 而发挥抗炎作用的。另外,在环加氧酶途径中,还有一些中药通过抑制该途径的代谢产物 TXA₂ 发挥抗炎作用,郑咏秋等研究发现,《外科正宗》所载经典名方消风散颗粒能明显抑制角叉菜胶致大鼠足肿胀及二甲苯致小鼠耳肿胀,降低了炎症组织中 TXA₂ 水平和 TXA₂/PGI₂ 比值,提出消风散颗粒对急性炎症模型的抗炎作用与其恢复 TXA₂/PGI₂ 平衡有关^[14]。

此外,近年来,对环加氧酶的研究也日益增多。环氧化酶(COX)是前列腺素合成过程中一个重要的限速酶,目前发现 COX 有三种形式存在,即 COX-1, COX-2 和 COX-3。COX-1 是“看家酶”,结构性的表达于大多数组织和细胞中,参与维持机体正常的生理功能;COX-2 是诱导酶,生理状态下在多数组织中以极低拷贝数表达,只有受到相应的刺激如细胞因子、脂多糖、促肿瘤剂、生长因子等,COX-2 才开始大量表达;COX-3 与疼痛、高热有关,主要参与痛觉的传递、感受和敏化^[15~17],COX-3 能否成为抗炎新靶点也在研究当中^[18]。阿魏酸钠是传统中药当归的主要药性成分之一,用阿魏酸钠灌肠能使大鼠乙酸性结肠炎升高的 COX-2 和 PGE₂ 显著降低,而对 COX-1 表达的抑制作用较弱,说明抑制 COX-2 表达从而抑制 AA 代谢产物合成的上游环节为阿魏酸钠抗炎机制^[19]。青藤碱是从中药青风藤中提取的一种单体生物碱,临床治疗类风湿性关节炎等疾病,青藤碱在浓度范围内对 COX-1 酶活性作用较弱且未表现出明显的量效关系,而对 COX-2 酶活性的抑制作用较强,表现出一定的选择性,青藤碱对 COX-2 酶活性的选择性抑制可能是其治疗类风湿性关节炎取得了较好的疗效而副作用小的部分原因^[20]。白藜芦醇具有抗菌、消炎等多种药理特性,它对 COX-1 的环氧化酶活性具有非竞争抑制作用且呈浓度依赖性,对 COX-1 的氢过氧化酶活性也有抑制作用,对 COX-2 氢过氧化酶活性抑制作用稍弱。实验显示,白藜芦醇通过直接或间接抑制 COX-1 而致 PGs 合成减少,故其能强烈抑制角叉胶诱导的脚掌急、慢性水肿且活性强于消炎痛和保泰松^[21,22]。研究者还推测,至少有 7 种 COX 同工酶存在,其中 4、6、7 型为最有希望的抗炎药物研究靶点^[17]。

2 细胞因子及其受体

对细胞因子及其受体的影响是中药抗炎作用的

另一重要分子机制, 中药在通过其他途径发挥抗炎作用的同时, 往往还通过影响细胞因子或其受体而共同发挥抗炎作用。细胞因子种类很多, 其中白介素- β (IL- β)、TNF- α 因能通过核因子 κ B (NF- κ B) 使巨噬细胞和其它细胞分泌其它细胞因子 IL-6、白介素-8 (IL-8)、粘附分子等而显得尤为重要。葛根汤除能抑制炎症区域 PGE₂ 的含量外, 还能抑制炎症区域细胞因子 IL- β 、TNF- α 的活性^[1]。商陆皂甙是传统中药商陆的主要有效成分, 研究证实, 商陆皂甙甲明显抑制人外周血单核细胞 (PBMC) 产生 TNF, 且能抑制脂多糖诱导的兔滑膜细胞产生白介素-1 (IL-1) 和肿瘤坏死因子 (TNF), 这可能是商陆皂甙甲强大的抗炎作用的机制之一^[23]。锦红汤能降低急性胆源性感染全身性炎症反应综合征患者的血浆 TNF- α 、IL-6、IL-8 水平, 升高白介素-2 (IL-2) 水平, 抑制其过度炎症反应, 调节细胞免疫功能, 维持机体促炎症与抗炎之间的平衡^[24]。此外, 红毛五加总甙抗炎的重要分子机制之一是抑制 TNF 的生成^[25]。白芍总甙能显著改善类风湿关节炎患者症状和体征且不良反应轻微, 可以显著下调可溶性 IL-2 受体 (sIL-2R)、可溶性 IL-6 受体 (sIL-6R) 以及可溶性 TNF 受体 1 (sTNFR-1) 的表达^[26]。

3 细胞内第二信使

中药对细胞内第二信使的作用主要是对环磷酸腺苷 (cAMP)、Ca²⁺、肌醇三磷酸 (IP₃) 的影响。cAMP 在调控炎症中具有重要作用, 胞内升高的 cAMP 可抑制炎症细胞释放自由基而产生抗炎活性。因此有研究认为, 红毛五加总甙增加 cAMP 含量的作用, 可能是其抑制炎症细胞功能的一个重要分子机制^[25]。黄芩苷还可使多形核中性细胞内的 cAMP 水平显著升高, 而 cAMP 升高可抑制 AA 代谢的更新, 考虑这也可能与其抗炎作用的分子机制密切相关^[7]。Ca²⁺ 作为肌醇磷脂代谢途径中重要的第二信使在生物信号传递、调节细胞因子和炎性介质的基因表达中有重要作用。大黄素可降低脂多糖激活的大鼠腹腔巨噬细胞内 Ca²⁺ 升高, 使之接近或达到正常水平, 进而可能抑制与细胞因子有关的基因表达, 减少炎症因子 IL-1、TNF、IL-6 的产生, 抑制过度炎症反应^[27]。研究还发现, 在苦参碱抑制 PLA₂ 活性从而可能调节 TNF 与 IL-6 产生的过程中, Ca²⁺ 可能是其中联系的关键, 外周血白细胞内 Ca²⁺ 在用了苦参碱后的浓度反而增加说明了这一点, 这可能与苦参碱有 Ca²⁺ 通道激活作用相关^[2]。三七皂甙对烫伤小鼠巨噬细胞内升高的 IP₃、Ca²⁺、钙调节蛋白 (CaM) 和 IL-1 均有显著的降

低作用, 说明三七皂甙对烫伤小鼠巨噬细胞中肌醇脂质信号系统的 IP₃-CaM 途径及降低 IL-1 的产生和分泌具有较好的调理作用^[28]。粉防己碱对大鼠角叉菜胶胸膜炎渗出液中炎症白细胞第二信使物质的作用表现为, 增加 cAMP 的生成, 降低炎症白细胞 Ca²⁺ 和减少 IP₃ 含量^[29]。

4 活性氧

氧自由基 (OFR) 是广泛存在于组织细胞内的非特异性损伤因素, 也是炎症的重要病理机制之一, 而丙二醛 (MDA) 是 OFR 脂质过氧化代谢产物, 也是 OFR 造成损伤的最主要因素, 超氧化物歧化酶 (SOD) 是清除体内氧自由基的主要酶, 过氧化氢酶 (CAT) 与 SOD 有协同作用^[30]。实验发现, 清解灵具有抑制或清除 OFR 的作用, 清解灵可以通过减少 OFR 的大量产生而间接抑制 PLA₂ 活性的增强, 减轻急性重症胆管炎大鼠脏器中过度炎症反应造成的损伤^[31]。红毛五加总甙可以使角叉菜胶致炎大鼠灌洗液的 MDA 水平降低, 抑制炎症部位脂质过氧化反应, 减少氧自由基的生成^[25]。敦煌古方“紫苏煎”能显著降低慢支大鼠 MDA 的含量、提高 SOD 活性, 说明该方可清除自由基, 提高机体抗氧化损伤能力, 减轻炎症反应^[32]。荆防挥发油还能使过低 SOD 恢复活力而发挥抗炎作用^[33]。在药物的抗炎机制中, 抑制多形核白细胞 (PMN)、单个核细胞 (MNC) 的呼吸爆发, 减少氧自由基的生成十分重要。贺海平等发现, 黄芩黄素和一种从黄芩中获得的新的化合物: 3', 5, 6', 7-四羟基-2', 8-二甲氧基黄酮 (TDF) 对两种激活剂即受调理素作用的酵母聚糖 (OZ) 和趋化三肽 (fMLP) 激活的化学发光和植物血凝素 (PHA) 诱导的淋巴细胞增殖有抑制作用且作用机制明显相同, 其机制可能与抑制活性氧自由基的形成有关, 由于 PMN 和 MNC 在宿主抗感染方面起十分重要的作用, TDF 对 PMN 和 MNC 这两种细胞的氧呼吸爆发以及化学趋向性均有显著影响, 因此他们认为 TDF 有可能成为一种新的抗炎药物^[34]。

5 一氧化氮

一氧化氮 (NO) 既是一种新的第二信使神经递质, 也是一个活性很强的自由基, 具有细胞毒性和抗炎保护的双重作用。黄芩茎叶总黄酮通过抑制可诱导的 NO 合酶, 减少毛细血管内皮细胞释放 NO, 调节 AA 代谢使炎症反应减轻, 其中以黄芩素和黄芩苷作用最强且存在量效关系^[35]。红毛五加总甙和荆防挥发油也有相似的抗炎机制^[1]。商陆皂甙甲对小鼠

腹腔巨噬细胞分泌 NO 也具有较强的抑制作用,因此,商陆皂甙甲的抗炎症机制还可能与抑制机体分泌 NO 有关^[36]。雷公藤多甙对角叉菜胶大鼠足跖肿胀及棉球肉芽肿的形成有明显抑制作用,且呈剂量依赖性的抑制血清、尿液和炎症组织中 NO 的生成,推断雷公藤多甙可能部分通过抑制一氧化氮合酶(iNOS)的诱导而发挥其抗炎作用^[37]。尤昭玲等认为,NO 可能参与了恒河猴子宫炎性出血的发病机制,三七减少炎性出血的机制可能与调节 NO、iNOS 的活性及 iNOS 蛋白表达水平有关^[38]。

6 血小板活化因子及其受体

血小板活化因子(PAF)也是一种与 AA 代谢密切相关的脂性炎症介质。陈剑鸿等在研究三七总皂苷的抗炎机理时发现,内毒素可以引起内皮细胞培养基中的 PAF、NO、细胞间粘附分子-1(ICAM-1)水平明显升高,而加入三七总皂苷后,PAF、ICAM-1 不同程度的下降,但 NO 变化不显著。因此,陈剑鸿等认为,具有抗炎作用的三七总皂苷可以直接作用于内皮细胞,对内毒素引起的内皮细胞炎症介质产生及粘附分子表达有抑制作用^[39]。银杏内酯 B 是一种特异性的 PAF 受体拮抗剂,银杏内酯 B 的抗炎作用可能是通过在受体水平拮抗 PAF,从而抑制中性粒细胞内 Ca^{2+} 升高,抑制 AA 代谢酶如 PLA₂ 和 5-脂加氧酶的活性,减少 LTB₄、5-羟基二十碳四烯酸等的生成而实现的^[40]。山奈酚作为红花的有效成分之一,可浓度依赖性地抑制 PAF 与血小板受体的特异性结合、抑制 PAF 诱发的血小板粘附及 PMN 内 Ca^{2+} 浓度的升高,表明山奈酚具有抗 PAF 作用,为一新的 PAF 受体拮抗剂^[41]。

7 核因子

对核因子的研究是中药抗炎分子机制研究的新领域,目前主要集中在对 NF- κ B、T 细胞特异性活化因子(GATA3)和活化 T 细胞核因子(NFAT)三种核因子的研究上。NF- κ B 是一种重要的转录因子,可高效诱导多种细胞因子、粘附分子、受体分子等的基因表达,同时对参与炎症级联效应的多种酶的基因表达也有重要的调控作用。因此,抑制 NF- κ B 的活性可阻断炎症的关键起始步骤及其次级炎症反应^[42]。氧化苦参碱可抑制 NF- κ B 活化,降低 TNF- α 、IL-6 和 ICAM-1 的生成,从而减轻葡聚糖硫酸钠诱导的结肠炎炎症损伤和腹泻、便血症状^[42]。朱峻等研究认为,黄芪抗炎作用的分子机制可能是通过抑制 NF- κ B 生成从而抑制

COX-2 mRNA 的表达,使 COX-2 生成减少,降低 AA 转化为 PGs 的量,使血浆 6-keto-PGF-1 α 浓度显著下降^[43]。GATA₃ 和 NFAT 是另外两类重要核因子,调控辅助性 T 细胞 2(Th₂)类细胞因子基因转录。活化的 NFAT 通过直接或间接与 IL-2、IL-3、IL-4、IL-5 等 Th₂ 类炎症细胞因子启动子上 NFAT 的 DNA 序列结合,调控这些细胞因子的转录。GATA₃ 则是一类带有两个高度保守的锌指状 DNA 结构的核因子,不仅调控幼稚 CD₄⁺T 淋巴细胞向 Th₂ 类分化,同时上调 IL-4、IL-5、IL-6、IL-10 等 Th₂ 类细胞因子的表达^[44]。实验发现,用从雷公藤中分离出的雷公藤内酯醇处理后,伴刀豆球蛋白 A(ConA)刺激的致敏小鼠 CD₄⁺T 淋巴细胞 GATA₃ 和 NFAT 的 DNA 结合活性减弱,相应 Th₂ 类炎症细胞因子分泌减少,推测雷公藤内酯抑制 Th₂ 类细胞因子基因转录的分子机制可能与其抑制 GATA₃、NFAT 的 DNA 结合活性有关^[44]。

8 细胞间粘附分子

研究中药对粘附分子表达的影响在我国起步较晚。炎症反应发展的重要步骤就是粘附分子表达上调和内皮-白细胞粘附增加。细胞间粘附分子-1(ICAM-1)是粘附分子家族的免疫球蛋白超家族成员之一,ICAM-1 表达受多种细胞因子、转录因子及应激反应等因素的调节,并涉及到细胞内 PKC、MAPK 及 JAK/STAT 等信号通路。因此,如果能抑制 ICAM-1 的表达和/或抑制相关因素诱导的 ICAM-1 表达,将会使炎症反应减弱^[45]。加味玉屏风散能显著下调肺上皮细胞 ICAM-1 表达,并降低肺泡灌洗液中炎症细胞数量和 IL-5 含量,说明此类中药可能通过上述机制改善呼吸道的炎症状态^[46]。中药复方制剂“艾麻口服液”能减轻慢支支气管炎症和病理损伤,其抗炎作用的部分分子机制与调低慢支气道 ICAM-1 蛋白及 mRNA 表达有关^[45]。商陆皂甙甲能够抑制在脂多糖(LPS)刺激下中性粒细胞和内皮细胞升高的粘附水平,显著降低 LPS 诱导的人脐静脉内皮细胞(VEC304)细胞 ICAM-1 mRNA 及中性粒细胞 CD18 mRNA 的表达,商陆皂甙甲降低粘附分子的表达可能是其影响细胞间粘附的重要机制,而抑制中性粒细胞与内皮细胞间的粘附可能是其抗炎作用的机制之一,这进一步表明,商陆皂甙甲可能通过影响与炎症有关的不同环节而发挥其抗炎作用的^[47]。

9 其他

9.1 血管活性胺

目前有关中药通过影响血管活性胺而发挥抗炎作用的分子机制研究还较少。白藜芦醇具有抗炎作用,在体外能显著抑制免疫球蛋白 E(IgE)和 Ca^{2+} 导入剂 A23187 介导的组胺释放,是一种对肥大细胞释放的介质有力的非选择性抑制剂^[48]。荆防挥发油对炎症组织中组织胺、5-羟色胺也有显著的抑制,推测这可能是它抗炎机制的又一方面^[33]。

9.2 溶菌酶

溶菌酶是机体非特异性防御因素之一,存在于人体泪液、唾液、组织中,是分解粘多糖的多肽酶,具有抗菌、抗炎、止血、修复组织、分解脓液等作用^[49]。金叶败毒颗粒能明显抑制角叉菜胶引起的大鼠足跖肿胀和组胺引起的大鼠皮肤毛细血管通透性增高,提高血清溶菌酶含量,产生抗炎作用^[50]。至于其他一些中药的抗炎作用是否也与影响溶菌酶有关,还有待进一步研究。

10 结束语

综上所述,目前中药抗炎作用的分子机制研究中,诸多中药无论是单体成分、单药还是中药复方制剂,大多数都从炎症的不同途径和环节对抗炎的分子机制进行了研究,同时,一些新的、分子和基因水平的相关研究也在不断涌现。但是,我们也应看到,绝大部分中药抗炎作用的分子机制研究,对具体的作用过程还了解得不够详细和全面,在基因水平的研究也仍然相当少。而中药作为天然产物,其品种繁多、成分复杂,无论是单方还是复方制剂,往往存在着同一种中药成分有多种不同的抗炎作用的分子机制,而多种不同的中药成分又有相同或相似的抗炎作用的分子机制,并且很多分子机制之间还可能相互作用、相互关联。总之,中药抗炎作用的分子机制十分复杂,中药是通过多途径、多环节发挥抗炎作用的。因此我们应该拓宽思路,加强多学科合作和交叉研究,全面发现和了解炎症的全过程,以找到更多的抗炎新靶点,从更多的抗炎途径和环节对其进行深入研究。例如:炎性细胞因子在基因转录水平的调节是当前研究的热点,很多中药抗炎的作用机制也涉及其中,对炎性细胞因子从基因转录水平甚至蛋白表达水平进行研究,将有助于发现更多的抗炎靶点;另外,目前关于中药对粘附分子的作用研究还仅限于“活血化淤”和“清热”类中药,而 ICAM-1 是一种关键性炎症分子,更深入研究 ICAM-1 等一系列粘附分子及其基因、蛋白水

平的调控也将有利于全面了解中药抗炎的作用机制;此外,进一步深入研究与炎症反应有关的信号转导途径,如有许多上游和下游激酶以及转录因子的 MAPK 通路等,也将成为一个很有潜力的抗炎新领域;其他如 AA 代谢途径中的 COX 异构酶及其下游的 PG 合成酶系和相应受体、在多种炎症细胞内降解 cAMP 的磷酸二酯酶及其同功酶等也很值得探讨和研究。

参考文献:

- [1] 吴元俊,陈荣华,陈吉庆,等.白细胞介素-10 抑制人肾系膜细胞环氧化酶 2 及磷脂酶 A₂ 基因及蛋白表达的实验研究[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2001,10(3):223-227.
- [2] 邱耕,涂植光,李晓文.苦参碱对内毒素致炎大鼠 PLA₂ 活性影响及其抗炎机制研究[J].中草药,2002,33(7):630-632.
- [3] Mohri M, Spriggs D K, Kufe D, et al. Effects of lipopolysaccharide on phospholipase A₂ activity and tumor necrosis factor expression in H L-60 cells[J]. J Immunol, 1990, 144: 2678-2682.
- [4] 林文,张俊平,胡振林,等.苦参碱对细菌脂多糖诱导大鼠枯否细胞释放肿瘤坏死因子及白细胞介素-6 的影响[J].药学学报,1997,32(2):93-96.
- [5] Lin Xiuzhen, Gong Yanling, Wang Hongbo. Mechanism underlying protective effect of danbiqu granule on experimental acute bacterial cholangitis in rabbits[J]. Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences, 2003, 12(4): 222-226.
- [6] 张喜平,李宗芳,刘效恭,黄芩素的药理学研究概况[J].中国药理学通报,2001,17(6):711-713.
- [7] 侯艳宁,朱秀媛,程桂芳.黄芩苷的抗炎机理[J].药学学报,2000,35(3):161-164.
- [8] 张乐之,何华美,李军.粉防己碱对炎症白细胞第二信使物质的作用[J].四川生理科学杂志,2001,23(3):117.
- [9] 高德胜,叶望之,李鸣真.清下中药对胆系感染兔胆囊组织 PGE 和 cAMP 的影响[J].上海中医药杂志,1989,1:47-49.
- [10] 王玮,王琳,朱松波.野黄芩苷抗炎作用的实验研究[J].沈阳医学院学报,2003,5(1):11-12.
- [11] 周军,方素萍,齐云,等.葛根汤对佐剂性关节炎大鼠关节液炎症介质的影响[J].中国实验方剂学杂志,2001,7(3):29-31.
- [12] 葛卫红,李昌煜,石森林,等.荆防挥发油的抗炎作用及对 PGE₂ 的影响[J].中药药理与临床,2003,19(1):9-11.
- [13] 梁统,覃燕梅,丁航,等.侧柏总黄酮的抗炎作用[J].沈阳药科大学学报,2004,21(4):301-303.
- [14] 郑咏秋,陈光亮,戴敏,等.消风散颗粒抗炎作用的实验研究[J].基层中药杂志,2002,16(5):6-8.
- [15] Zhang F, Wankulat U, Wettstein M, et al. Hyperosmolarity stimulates prostaglandin synthesis and cyclooxygenase-2 expression in activated rat liver macrophages[J]. Biochem J, 1995, 312(1): 135-143.

- [16] Schw ab JM, Schluener H J, Laufer S. COX-3; just another COX or the solitary elusive target of paracetamol[J] . Lancet, 2003, 361(22): 981-982.
- [17] 张海港, 李晓辉. 环氧酶亚型研究分析与展望[J] . 中国药理通报, 2003, 20(2): 11-15.
- [18] Chandrasekharan N V, Dai H, Roos KLP, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/ antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression [J] . Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99(21): 13926-13931.
- [19] 刘少平, 董卫国, 吴东方, 等. 阿魏酸钠对结肠炎大鼠结肠组织一氧化氮合酶和环氧合酶的影响[J] . 中国药理学通报, 2003, 19(5): 571-574.
- [20] 王文君, 王培训, 李晓娟. 青藤碱抗炎机理: 青藤碱对外周血单个核细胞环氧合酶活性及其基因表达的影响[J] . 中国中药杂志, 2003, 28(4): 352-355.
- [21] Shin N H, Ryu S Y, Lee H, et al. Inhibitory effects of hydroxystilbenes on cyclooxygenase from sheep seminal vesicles[J] . Planta Med, 1998, 64: 283-284.
- [22] Bhat K P, Pezzuto J M. Related cancer chemopreventive activity of resveratrol[J] . Ann N Y Acad Sci, 2002, 957: 210-229.
- [23] 郑钦岳, 王慧峰, 郑向民, 等. 商陆皂甙甲对兔滑膜细胞产生 IL-1 和 TNF 的影响[J] . 第二军医大学学报, 2001, 22(5): 425-426.
- [24] 牛颖, 方邦江, 周爽, 等. 锦红汤对急性胆源性感染中全身炎症反应免疫调节作用的影响[J] . 湖北中医杂志, 2004, 26(3): 12-14.
- [25] 任俊, 党月兰, 李淑玉. 红毛五加总甙抗炎机制研究[J] . 中药药理与临床, 2002, 18(6): 13-14.
- [26] 童延清, 李晖. 白芍总甙治疗类风湿关节炎的临床疗效及对几种可溶性细胞因子(受体)的影响[J] . 中华风湿病学杂志, 2004, 8(7): 441.
- [27] 张骏, 翁福海, 李会强, 等. 大黄素对大鼠腹腔巨噬细胞产生 TNF、IL-1、IL-6 以及细胞内 Ca^{2+} 的影响[J] . 中草药, 2001, 32(8): 718-721.
- [28] 罗中华, 蔡绍丽, 黄文华, 等. 三七皂甙对烫伤小鼠巨噬细胞 $IP_3 \rightarrow CaM$ 信号途径的影响[J] . 第三军医大学学报, 2001, 23(8): 925-927.
- [29] 张乐之, 何华美, 李军. 粉防己碱对炎症白细胞第二信使物质的作用[J] . 四川生理科学杂志, 2001, 23(3): 117.
- [30] 杨牧祥, 方朝义, 谷振勇, 等. 哮喘宁胶囊对慢性支气管炎大鼠血清、肺组织及支气管肺泡灌洗液 SOD、CAT 活性及 MDA 含量的影响[J] . 中国中医基础医学杂志, 2002, 8(1): 14-18.
- [31] 赵承梅, 沈彬, 华潜棠, 等. 中药清解灵配合胆管减压引流对急性重症胆管炎大鼠脏器中磷脂酶 A_2 和氧自由基含量的影响[J] . 天津中医学院学报, 2004, 23(1): 16-18.
- [32] 王凤仪, 李生财, 李立, 等. 敦煌古方“紫苏煎”对慢性支气管炎大鼠血清、肺组织中 SOD、MDA、NO 含量的影响[J] . 甘肃中医学院学报, 2003, 20(2): 14-17.
- [33] 葛卫红, 李昌煜, 石森林, 等. 荆防挥发油对炎症介质、自由基及 Vc、胆固醇含量的影响[J] . 中药药理与临床, 2003, 19(2): 19-20.
- [34] 贺海平, 秦箐, 陈明, 等. 一种新的黄芩类黄酮 3', 5, 6', 7-四羟基-2', 8-二甲氧基黄酮的体外免疫药理作用[J] . 广西医科大学学报, 2000, 17(3): 353-355.
- [35] 刘金霞, 邓淑华, 杨贺松, 等. 黄芩茎叶总黄酮的抗炎作用机制的研究[J] . 中国药理学通报, 2002, 18(6): 713-714.
- [36] 王秀丽, 李冬晖, 高春芳. 商陆皂甙甲对小鼠腹腔巨噬细胞分泌 NO 自由基的影响[J] . 实用医药杂志, 2004, 21(7): 628.
- [37] 张永健, 苏素文, 谢彦华, 等. 雷公藤多甙的抗炎作用与 NO 的关系[J] . 中国药学杂志, 2000, 35(1): 20-23.
- [38] 尤昭玲, 马红霞, 王若光, 等. 三七复合有效成分对恒河猴细菌感染性子官出血模型内膜组织一氧化氮及一氧化氮合酶的影响[J] . 中国实验方剂学杂志, 2004, 10(5): 18-20.
- [39] 陈剑鸿, 王碧江, 刘松青, 等. 三七总皂甙对内毒素损伤血管内皮细胞炎症特性的影响[J] . 中国医院药学杂志, 2004, 24(3): 140-141.
- [40] 周龙恩, 王文杰, 白金叶, 等. 银杏内酯 B 对大鼠中性白细胞花生四烯酸代谢酶和细胞内钙水平的影响[J] . 药学报, 2001, 36(2): 92-95.
- [41] 臧宝霞, 金鸣, 吴伟, 等. 山奈酚拮抗血小板活化因子与其受体结合的作用[J] . 中国中药杂志, 2004, 29(8): 789-791.
- [42] 郑萍, 牛凤丽, 刘文忠, 等. 氧化苦参碱对葡聚糖硫酸钠诱导大鼠结肠炎的抗炎作用机制研究[J] . 中华消化杂志, 2003, 23(4): 207-210.
- [43] 朱峻, 孙亨睿, 刘晓晴. 黄芪对大鼠急性肺损伤的作用[J] . 中华临床医药, 2002, 3(15): 10-12.
- [44] 程晓明, 王长征, 钱桂生. 雷公藤抑制致敏小鼠 CD_4^+ T 淋巴细胞核因子 GATA $_3$ 、NFAT 的活性[J] . 免疫学杂志, 2000, 16(6): 417-421.
- [45] 唐光华, 黄启福, 姜良铎. 艾麻口服液对慢性支气管炎大鼠支气管 TNF α 、ICAM-1 蛋白及 mRNA 表达的影响[J] . 中国病理生理杂志, 2002, 18(7): 834-836.
- [46] 魏庆宇, 李刚, 柳春, 等. 加味玉屏风散对哮喘大鼠支气管上皮 ICAM-1 的表达及 BALF 中 IL-5 含量的影响[J] . 中国实验方剂学杂志, 2001, 7(5): 41-42.
- [47] 肖振宇, 张俊平, 陆峰, 等. 商陆皂甙甲对细胞间粘附的影响[J] . 药学报, 2003, 38(10): 728-730.
- [48] Baolin L, Inami Y, Tanaka H, et al. Resveratrol inhibits the release of mediators from bone marrow-derived mouse mast cells in vitro[J] . Planta Med, 2004, 70(4): 305-309.
- [49] 郭锡久, 严中福. 溶菌酶维生素 A 糊剂用于活髓保存治疗的实验研究[J] . 牙体牙髓牙周病学杂志, 1996, 6(2): 72-74.
- [50] 杨明炜, 陆付耳, 李鸣真. 金叶败毒颗粒抗炎与免疫药理作用的研究[J] . 中国实验方剂学杂志, 2000, 6(3): 26-28.

(责任编辑: 韦廷宗 邓大玉)