

苍术抗炎、抗肿瘤和免疫调节作用的研究进展

张明发, 沈雅琴

上海美优制药有限公司, 上海 201422

摘要: 苍术为菊科植物茅苍术 *Atractylodes lancea* 或北苍术 *A. chinensis* 的干燥根茎, 具有燥湿健脾、祛风散寒的功效。药理研究显示苍术及其提取物具有抗炎、抗肿瘤和免疫调节等作用。其对细胞免疫、体液免疫和非特异性免疫都有增强作用; 对肺癌细胞、消化系统肿瘤细胞、白血病细胞、黑色素瘤细胞、宫颈癌细胞和肉瘤生长均有抑制作用; 苍术烯内酯、苍术酮、茅术醇、 β -桉叶醇、苍术多糖可能是苍术的重要活性成分。

关键词: 苍术; 抗炎; 抗肿瘤; 免疫调节作用

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2016)05-0885-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.05.037

Advances in studies on anti-inflammation, antitumor, and immunoregulation of *Atractylodes Rhizoma*

ZHANG Ming-fa, SHEN Ya-qin

Shanghai Meiyu Pharmaceutical Co., Ltd., Shanghai 201422, China

Abstract: *Atractylodes Rhizoma* is the dry rhizome of composite *Atractylodes lancea* or *A. chinensis*, and has the efficiency of drying wetness and invigorating spleen, and antirheumatism. Pharmacological studies show that *Atractylodes Rhizoma* and its active fractions have anti-inflammation, antitumor, and immunoregulation: the promoting effects on cellular immunity, humoral immunity, and nonspecific immunity; the growth inhibitory effects on lung carcinoma cells, tumorous cells in digestive system, leukemia cells, melanoma cells, cervical carcinoma cells, and sarcoma. Atractylenolides, atractylon, hinesol, β -eudesmol, and polysaccharides may be major active constituents of *Atractylodes Rhizoma*.

Key words: *Atractylodes Rhizoma*; anti-inflammation; antitumor; immunoregulation

苍术 (*Atractylodes Rhizoma*) 系菊科植物茅苍术 *Atractylodes lancea* (Thunb.) DC. 或北苍术 *A. chinensis* (DC.) Koidz. 的干燥根茎。2015年版《中国药典》载苍术“燥湿健脾, 祛风散寒, 明目。用于湿阻中焦, 脘腹胀满, 泄泻, 水肿, 脚气痿痹, 风湿痹痛, 风寒感冒, 夜盲, 眼目昏涩”。国内在2000年前研究苍术的文献不多, 自从胡世林^[1]先生的本草考证认为《神农本草经》中被称为上品的术不是白术而是苍术后, 有关苍术的研究报道层出不穷, 尤其在抗微生物、抗炎、抗肿瘤、免疫调节、消化系统、心血管系统和神经系统等方面的药理研究取得了长足的进步。本文综述苍术及其有效成分的抗炎、抗肿瘤和免疫调节作用的研究进展, 希望临床医生将苍术试用于炎性疾病和肿瘤等免疫功

能低下疾病的治疗, 进而为新药研发提供依据。

1 抗炎

张明发等^[2]给小鼠 ig 北苍术 75% 乙醇提取物相当于生药 5、15 g/kg, 连续给药 3 d 后观察到显著抑制二甲苯致小鼠耳肿, 对耳肿胀厚度的 4 h 平均抑制率分别为 56.5% 和 54.2%; 显著抑制角叉菜胶致小鼠足趾肿胀, 对足趾肿胀厚度的 4 h 平均抑制率分别为 31.8% 和 25.8%; 也显著抑制醋酸提高的小鼠腹腔毛细血管通透性, 抑制率分别为 44.8% 和 43.1%, 表明该提取物抗急性炎症作用非剂量相关。

许立等^[3]给小鼠 ig 苍术乙醇提取物 0.54、2.16 g/kg, 连续给药 7 d 后可明显抑制二甲苯致小鼠耳肿, 2.16 g/kg 剂量可明显抑制小鼠棉球肉芽肿, 抑制率为 28.9%, 显示苍术有一定的抗慢性炎症作用。

收稿日期: 2016-05-18

作者简介: 张明发 (1946—), 研究员, 研究方向为中药药理。Tel: 13816731915 E-mail: 13816731915@139.com

在 50~200 $\mu\text{g/mL}$ 时浓度相关地抑制佛波醇酯加钙离子载体 A23187 诱导人肥大细胞表达肿瘤坏死因子 (TNF)、白细胞介素 (IL) -6、IL-8 等炎症细胞因子, 但均需在 200 $\mu\text{g/mL}$ 浓度时表现出显著抑制作用, 并认为苍术乙醇提取物是通过抑制 c-Jun-N-末端蛋白激酶 (JNK) 的磷酸化和核因子- κB (NF- κB) 表达, 阻滞炎症细胞因子生成, 进而对抗肥大细胞介导的炎症反应^[4]。于艳等^[5]采用胃黏膜局部注射醋酸诱导大鼠胃溃疡模型探讨茅苍术的抗炎机制, 认为茅苍术是通过下调胃组织和血清的炎症细胞因子 IL-6、IL-8, TNF- α 和前列腺素 E_2 表达, 产生抗溃疡作用, 并认为茅苍术麸炒品的抗炎作用强于其生品。而白忠旭等^[6]认为四妙丸用生苍术的抗大鼠佐剂性关节炎作用较麸炒苍术的作用更强。

邓时贵等^[7]报道给小鼠 ig 新鲜的茅苍术挥发油 15 mL/kg 或常温保存 180 d 的茅苍术挥发油, 连续给药 7 d 后都能抑制二甲苯致小鼠耳肿和耳皮肤的急性炎症渗出, 长期保存的茅苍术挥发油抗急性炎症作用较新鲜的更强。苍术挥发油是通过阻滞组织中的前列腺素 E_2 合成, 抑制甲醛致小鼠足趾肿胀^[8]。Resch 等^[9]报道茅苍术是通过抑制环氧化酶 (COX) 和 5-脂氧化酶 (5-LOX) 活性, 阻滞前列腺素、凝血恶烷或白三烯合成, 产生抗炎作用。茅苍术甲醇提取物、正己烷提取物、二氯甲烷提取物抑制 COX-1 活性的半数抑制浓度 (IC_{50}) 分别为 72.3、30.5、21.5 $\mu\text{g/mL}$, 这 3 种提取物抑制 5-LOX 活性的 IC_{50} 分别为 9.1、2.9、2.8 $\mu\text{g/mL}$ 。

刘国生等^[10]对从正己烷提取物中分离出来的 7 种化学成分进行体外酶抑制试验。结果显示抑制 COX-1 和 5-LOX 活性的 IC_{50} 分别为: 苍术色烯 (atractylochromene) 3.3、0.6 $\mu\text{mol/L}$; 2-[(2E)-3,7-二甲基-2,6-辛烷二烯]-6-甲基-环己二烯-1,4-二酮 64.3、0.2 $\mu\text{mol/L}$, 苍术酮 (atractylon) 分别为大于 200 $\mu\text{mol/L}$ 和 25.1 $\mu\text{mol/L}$; 甲氧基欧芹素 (osthol) 分别为大于 200 $\mu\text{mol/L}$ 和 36.2 $\mu\text{mol/L}$; 而苍术烯内酯甲、乙、丙 (atractylenolide I、II、III) 对这 2 种酶都无抑制作用, IC_{50} 都大于 200 $\mu\text{mol/L}$ 。苍术挥发油和去挥发油的苍术水溶液在剂量均为 10、20 g 生药/kg 时都能抑制巴豆油致小鼠耳肿胀, 二者抑制程度几乎相同, 也都无剂量相关性。说明苍术的抗炎活性成分既有脂溶性的, 也有水溶性的。

β -桉叶醇 (β -eudesmol) 是苍术的抗炎活性成

分, 能通过阻滞肥大细胞 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 和 NF- κB 活化, 抑制受体交互作用蛋白-2 表达和半胱天冬酶-1 活化, 对抗佛波醇酯加钙离子载体 A23187 刺激人肥大细胞表达 IL-6, 产生肥大细胞介导的炎症反应^[11]。 β -桉叶醇还能对抗脂多糖激活的巨噬细胞产生一氧化氮 (NO)^[12]。苍术烯内酯是苍术的另一类活性成分, 其中苍术烯内酯甲在 300 mg/kg 给动物 ig 时, 对醋酸提高小鼠腹腔毛细血管通透性的抑制率为 33.7%, 也能抑制鸡胚肉芽组织形成, 但不抑制角叉菜胶致大鼠足趾肿胀, 具有弱的抗炎作用^[13]。苍术烯内酯甲、丙均能抑制脂多糖激活的巨噬细胞内 TNF- α 表达, 使 TNF- α 水平下降, IC_{50} 分别为 23.1、56.3 $\mu\text{mol/L}$; 苍术烯内酯甲抑制 NO 生成的 IC_{50} 为 41.0 $\mu\text{mol/L}$, 可是苍术烯内酯丙在浓度为 100 $\mu\text{mol/L}$ 时对 NO 生成的抑制率仅为 45.1%。然而二者抑制诱生型一氧化氮合酶 (iNOS) 活性的 IC_{50} 分别为 67.3、76.1 $\mu\text{mol/L}$, 比较接近, 也都能对抗脂多糖激活的巨噬细胞表达 iNOS 蛋白。提示苍术烯内酯是通过抑制 TNF- α 和 NO 的过度表达而产生抗炎作用的^[14]。Kang 等^[15]还发现苍术烯内酯丙类似于 β -桉叶醇阻滞人肥大细胞 p38MAPK、JNK 和 NF- κB 活化, 对抗佛波醇酯加钙离子载体 A23187 刺激人肥大细胞表达和分泌 IL-6 以及组织胺释放。苍术酮也有抗炎作用, 能减轻大鼠棉球肉芽肿和佛波醇酯引起的耳肿^[9]。另外茅苍术中的 2-[(2'E)-3',7'-二甲基-2',6'-八碳二烯基-4-甲氧基-6-甲基苯酚和(3Z,5E,11E)-十三碳三烯-7,9-二炔-1-O-(E)-阿魏酸酯也具有抗炎活性, 抗 5-LOX 活性的 IC_{50} 分别为 0.1、3 $\mu\text{mol/L}$, 抗 COX-1 的 IC_{50} 分别为 2、1 $\mu\text{mol/L}$ ^[16]。

2 抗肿瘤

苍术及其提取物和有效成分对肺癌细胞、消化系统肿瘤细胞、白血病细胞、黑色素瘤细胞、宫颈癌细胞等多种肿瘤细胞生长有抑制作用。

2.1 肺肿瘤

给腹水型肉瘤小鼠连续 5 d 灌胃苍术水提取物或醇提取物 100 mg/kg, 结果只有苍术水提取物抑制肿瘤生长, 抑制率在 35%~60%^[17]。茅苍术醇提取物抑制人肺癌 A549 细胞增殖的 IC_{50} 为 77.12 $\mu\text{g/mL}$, 其可能通过下调细胞周期蛋白 D1 表达, 阻滞于细胞周期 G_1 期, 实现其抗 A549 细胞增殖的^[18]。苍术烯内酯丙是苍术抗 A549 细胞生长的活性成分, 其通过线粒体介导的死亡通路活化半胱天冬酶-3、半胱天

冬酶-9, 裂解聚 ADP 核糖聚合酶, 诱导细胞色素 C 和乳酸脱氢酶释放, 上调 Bax 表达和凋亡因子的易位诱发 A549 细胞凋亡^[19]。

2.2 食道、胃肿瘤

苍术挥发油、茅术醇 (hinesol)、桉叶醇在 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时对食管癌细胞有抑制作用, 其中茅术醇的作用最强, 但在 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时无抑制作用; 苍术素 (atractylodin) 在 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时也有抑制作用, 可使食管癌细胞脱落、核固缩、染色质浓缩、细胞分裂减少或消失^[20-21]。王庆庆等^[22]报道茅苍术水提物浓度 (0.625~10 mg/mL) 和时间相关地抑制胃癌 BGC-823 细胞和 SGC-7901 细胞增殖, 使 BGC-823 细胞周期滞留在 S 期、SGC-7901 细胞周期滞留在 G_0/G_1 期, 光学显微镜下可见凋亡细胞的形态学特征性改变, 并认为茅苍术水提取物中抗胃癌的活性成分主要集中在石油醚部位^[23]。

Liu 等^[24]给 11 例胃癌恶病质患者 *po* 苍术烯内酯甲 1.32 g/d 共 7 周, 另外 11 例胃癌恶病质患者 *po* 营养补充剂 3.6 g/d 共 7 周作为对照。7 周后二组患者的体质量和中臂肌肉环状面和血清 $\text{TNF-}\alpha$ 都显著提高, 血清 IL-1 水平显著下降。而苍术烯内酯甲改善食欲、卡诺夫斯基量表评分和降低蛋白水解诱导因子阳性率方面显著优于对照组。

2.3 肝胆肠道肿瘤

Plengsuriyakarn 等^[25]给麝猫后睾吸虫/二甲苯亚硝胺引起的胆管癌模型仓鼠灌胃 30 d 的茅苍术醇提取物, 用正电子发射计算机断层显像 (PET-CT) 技术检查发现茅苍术醇提取物能阻滞胆管癌发展。邵敬伟等^[26]报道茅苍术甲醇提取物在 0.4~1.6 mg 生药/ mL 时浓度相关地抑制人肝癌 HepG₂ 细胞增殖, 1.6 mg 生药/ mL 处理 24 h, 对 HepG₂ 细胞增殖的抑制率为 64.7%, 高于 48 h 处理时的 39.1%。显微镜观察可见贴壁细胞数量减少, 细胞碎片和悬浮细胞数量明显增加, 细胞核收缩、呈致密浓染。流式细胞仪检查显示 HepG₂ 细胞出现明显的凋亡峰并将细胞周期滞留在 S 期和 G_2/M 期。郭楠楠^[27-28]报道苍术酮是抗 HepG₂ 细胞的活性成分, 在 10~120 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时浓度和时间相关地抑制 HepG₂ 细胞活力, 细胞形态学观察可见苍术酮使细胞逐渐变得扁平、贴壁细胞数减少、胞浆中的类似颗粒物的物质增加、细胞核数量变少并有细小的碎片产生。苍术酮通过降低线粒体膜电位, 活化半胱天冬酶-3、-8、-9, 使 HepG₂ 细胞周期滞留在 G_2/M 期并导致细胞凋亡。

许静^[29]报道北苍术抑制肝癌 7721 细胞、HepG₂ 细胞增殖的有效成分为其多糖, 化学结构为 α -D-吡喃葡萄糖-(1 \rightarrow 2)- $[\beta$ -D-呋喃果糖-(1 \rightarrow 2)- β -D-呋喃果糖] $_n$ -(1 \rightarrow 2)- β -D-呋喃果糖。高小玲等^[30]报道苍术烯内酯甲、乙、丙 (由于苍术烯内酯也存在于白术等其他菊科植物中, 也有人将其称为白术内酯), 在 6.25~200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时抑制小鼠结肠癌 CT26 细胞增殖。

2.4 白血病

Wang 等^[31]报道苍术烯内酯甲对人早幼粒白血病 HL-60 细胞有细胞毒作用, 作用 12 h 的 IC_{50} 为 10.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (46 $\mu\text{mol}/\text{L}$), 使亚 G_1 型 HL-60 细胞中出现 DNA 内容物和 DNA 梯形碎片, 呈细胞凋亡样改变。苍术烯内酯甲不影响过氧化氢酶、Mn-超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶活性, 仅浓度相关地抑制 HL-60 细胞中的 Cu,Zn-超氧化物歧化酶活性。加入不同浓度的人重组 Cu,Zn-超氧化物歧化酶能对抗苍术烯内酯甲对 HL-60 细胞的细胞毒作用。体外自由基生成实验显示苍术烯内酯甲具有前氧化 (pro-oxidant) 和抗氧化作用, 因此认为苍术烯内酯甲是通过其前氧化作用, 使 HL-60 细胞中的 Cu,Zn-超氧化物歧化酶断裂和 Zn 释放而抑制酶活性, 诱导细胞凋亡而产生细胞毒作用。可是苍术烯内酯丙不能使 Cu,Zn-超氧化物歧化酶发生断裂和 Zn 释放, 对 HL-60 细胞也无细胞毒作用。 β -桉叶醇对 HL-60 细胞也有细胞毒作用: 通过激活 JNK/MAPK 信号转导的线粒体凋亡通路, 使线粒体释放细胞色素 C, 降低线粒体膜电位并裂解半胱天冬酶-3、-9 和聚 ADP 核糖聚合酶, 下调 Bcl 表达, 诱导 HL-60 细胞凋亡^[32]。Masuda 等^[33]报道茅术醇抑制 HL-60 生长, 诱导凋亡的活性较 β -桉叶醇更强。

2.5 皮肤肿瘤

Ye 等^[34-35]报道苍术烯内酯甲、乙和苍术烯内酰胺 (atractylenolactam) 抑制黑色素瘤 B16 细胞生长的 IC_{50} 分别为 76.46、84.02、54.88 $\mu\text{mol}/\text{L}$, 此 3 种倍半萜化合物还能诱导 B16 细胞分化和抑制迁移。它们是通过促进 p38 和 p53 的磷酸化, 使细胞外信号调节激酶 (ERK) 和蛋白激酶 B (Akt) 活化从而诱导 B16 细胞凋亡, 并使细胞周期滞留在 G_1 期。黄青等^[36]报道苍术醇沉水提物浓度相关地降低人表皮鳞癌 Colo-16 细胞存活率, 1、10、50 mg 生药/ mL 的细胞存活率分别为 90.61%、62.05%、16.7%, 也能浓度相关地对抗 $\text{TNF-}\alpha$ 刺激 Colo-16 细胞增殖。

2.6 其他肿瘤

何卓阳等^[37]报道茅苍术 90%乙醇提取物抑制宫颈癌 SKOV-3 细胞增殖的 IC_{50} 为 70.42 $\mu\text{g/mL}$, 此醇提物是通过抑制细胞周期蛋白 D1 的表达, 使 SKOV-3 细胞周期滞留在 G_0/G_1 期, 最终实现抗肿瘤作用的。许静等^[29, 38]报道北苍术多糖在体外有抑制宫颈癌 HeLa 细胞和 SKOV-3 细胞增殖作用。

Tsuneki 等^[39]报道 β -桉叶醇在 50~100 $\mu\text{mol/L}$ 时抑制人脐静脉内皮细胞和猪脑微血管内皮细胞增殖, 也抑制成纤维细胞生长因子刺激人脐静脉内皮细胞迁移和小管形成, 还能抑制小鼠模型佐剂性肉芽瘤内和皮下植入的基底膜胶填料内的血管生长, 并认为 β -桉叶醇抑制血管生长作用部分与其阻断 ERK 信号转导通路有关。Kang 等^[19]报道苍术烯内酯丙在体外有抑制人脐静脉内皮细胞增殖和毛细血管形成作用。抑制血管生长有可能是苍术抗肿瘤成分的作用机制之一。

3 免疫调节

许立等^[3]给小鼠 ig 苍术乙醇提取物 0.54、2.16 g/kg 连续 7 d, 可显著提高小鼠网状内皮系统的碳粒廓清速度, 但不明显提高免疫器官脾脏和胸腺质量指数, 明显增强二硝基氯苯致敏所致的小鼠耳肿, 对抗鸡红细胞免疫引起的小鼠血清溶血素水平下降。且麸炒苍术提高血清溶血素水平的作用强于生苍术^[40], 提示苍术乙醇提取物对非特异性免疫、特异性细胞免疫和体液免疫都有提高作用。朱晓宇等^[41]报道苍术挥发油、去挥发油的苍术水提物、苍术水提醇沉后的溶液干膏及苍术水提醇沉后的沉淀物都有促进刀豆蛋白体外刺激小鼠脾脏淋巴细胞增殖作用, 在相同浓度下 (10~200 $\mu\text{g/mL}$) 苍术挥发油的作用稍强些, 苍术挥发油可对抗热应激抑制体外脾脏淋巴细胞增殖。

刘芬等^[42-44]报道用小承气汤加饥饱失常的方法制作中医的脾虚证大鼠模型, 给模型大鼠 ig 苍术水提物 5、10、20 g 生药/kg, 共 10 d, 3 个剂量组都能改善胃黏膜形态, 提高胃黏膜血流量、胃黏膜三叶因子-1 和结肠把关受体-4 表达, 血清 IL-1、IL-2、IL-6、TNF- α 和 IgG 水平, 肠道灌流液中的免疫球蛋白 IgA 的量, 胸腺和脾脏质量指数以及脾脏淋巴细胞 (T 细胞和 B 细胞) 的增殖率, 提示苍术能改善脾虚证大鼠低下的胃肠及全身免疫功能, 保护和修复胃黏膜组织, 且经麸炒炮制后的作用效果较生苍术更强。

小肠黏膜下派尔集合淋巴结 (Peyer's patch) 是肠道中的重要淋巴组织, 是诱导产生免疫球蛋白 IgA 的基地, 而且其中的淋巴细胞在抗原的作用下进一步分化和成熟, 并通过肠系膜淋巴结迅速进入全身循环, 因此肠免疫系统不仅是黏膜的防御系统, 也控制着全身炎症反应, 甚至可以抑制变态反应和全身免疫性疾病。Yu 等^[45]和 Taguchi 等^[46]研究发现茅苍术热水提取物以及粗多糖部位在 10~100 $\mu\text{g/mL}$ 浓度相关地促进小肠黏膜下派尔集合淋巴结细胞介导的骨髓细胞增殖, 并从中分离出 3 个能调控肠免疫系统的多糖, 其中一个阿拉伯糖-3,6-半乳糖 (arabino-3,6-galactan)。

4 结语

苍术对肺癌细胞、消化系肿瘤细胞、白血病细胞、黑色素瘤细胞、宫颈癌细胞和肉瘤生长有抑制作用。肿瘤患者一般都免疫功能低下, 肿瘤组织中常伴有炎症反应。苍术对细胞免疫、体液免疫和非特异性免疫都有增强作用, 一般认为麸炒苍术提高免疫功能的作用强于生苍术。苍术还具有抗炎作用, 其增强机体免疫功能和抗炎作用, 很可能会增强其抗肿瘤活性和对抗其他抗肿瘤药物对机体免疫功能的抑制。苍术烯内酯、苍术酮、茅术醇、 β -桉叶醇、苍术多糖可能是苍术抗炎、抗肿瘤和免疫调节作用的重要活性成分。

也有报道显示苍术中所含的苍术昔具有肝毒性和致突变的遗传毒性^[47-49], 如将苍术粗提物制剂用于炎性疾病和肿瘤等免疫功能低下性疾病时, 应该考虑到苍术昔的不良反应, 以免危害患者。

中医古籍《本草经疏》中也有肝肾动气者勿服苍术的记载, 并称: “盖以风寒湿之邪, 多从脾胃而入, 脾主肌肉, 为邪所侵, 则腠理闭塞, 而寒热诸痹所从来矣。辛温走散开发, 故能使风寒湿之邪从腠理而出”。即辛温 (热) 合归脾胃经中药都应具备温经止痛, 疗风寒湿痹的共同功效。中药温里药这一类药材都具有辛温 (热) 合归脾胃经的药性, 因此也具有温经止痛, 疗风寒湿痹的中医功效。现代药理研究已经证实温里药具有镇痛、抗炎、抗变态反应作用^[50]。而不归在温里药类中的辛温 (热) 合归脾胃经中药同样具有镇痛^[51]、抗炎^[2]药理作用。苍术具有辛、苦、温, 归脾、胃、肝经药性, 也应该属辛温 (热) 合归脾胃经中药, 具有温经止痛, 疗风寒湿痹之功效, 也证实了这一中药理论, 希望有更多的药理作用机制和临床研究继续探讨这方面问题,

从而为新药研发提供更多可行的思路。

参考文献

- [1] 胡世林. 苍术的本草考证 [J]. 中国医药学报, 2001, 16(1): 11-13.
- [2] 张明发, 沈雅琴, 王红武, 等. 辛温(热)合归脾胃经中药药性研究III: 抗炎作用 [J]. 中药药理与临床, 1998, 14(6): 12-16.
- [3] 许立, 倪正, 方泰惠, 等. 苍术胶囊抗炎免疫作用研究 [J]. 陕西中医, 2005, 26(7): 719-721.
- [4] Kim S M, Kim K J. The effects of ethanol extract from *Atractylodes Chinensis Rhizome* on the mast cell-mediated inflammatory responses [J]. *Bio Pharm Bull*, 1994, 17(10): 1364-1368.
- [5] 于艳, 贾天柱, 才谦. 茅苍术及其麸炒品对胃溃疡大鼠抗炎作用的比较 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(4): 705-710.
- [6] 白忠旭, 刘玉强, 才谦, 等. 四妙丸用生苍术与用麸炒苍术的药效学比较研究 [J]. 中草药, 2013, 44(18): 2577-2580.
- [7] 邓时贵, 胡学军, 李伟英. (茅)苍术挥发油主要化学成分的稳定性及其抗炎作用的初步比较 [J]. 辽宁中医杂志, 2008, 35(11): 1733-1734.
- [8] 李宇馨, 李瑞海. 苍术挥发油抗炎活性研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(2): 71-72.
- [9] Resch M, Steigel A, Chen Z L, et al. 5-Lipoxygenase and cyclooxygenase-1 inhibitory active compounds from *Atractylodes lancea* [J]. *J Nat Prod*, 1998, 61(3): 347-350.
- [10] 刘国生, 孙备, 明亮. 苍术挥发油与水溶性成分的主要药理作用比较 [J]. 安徽医科大学学报, 2003, 38(2): 124-126.
- [11] Seo M J, Kim S J, Kang T H, et al. The regulatory mechanism of β -eudesmol is through the suppression of caspase-1 activation in mast cell-mediated inflammatory response [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2011, 33(1): 178-185.
- [12] Matsuda H, Kageura T, Oda M, et al. Effects of constituents from the bark of *Magnolia obovata* on nitric oxide production in lipopolysaccharide-activated macrophages [J]. *Chem Pharm Bull*, 2001, 49(6): 716-720.
- [13] Endo K, Taguchi T, Taguchi F, et al. Antiinflammatory principles of *Atractylodes Rhizoma* [J]. *Chem Pharm Bull*, 1979, 27(12): 2954-2958.
- [14] Li C Q, He L C, Jin J Q. Atractylenolide I and atrctylenolide III inhibit lipopolysaccharide-induced TNF-alpha and NO production in macrophages [J]. *Phytother Res*, 2007, 21(4): 347-353.
- [15] Kang T H, Han N R, Kim H M, et al. Blockade of IL-6 secretion pathway by the sesquiterpenoid atrctylenolide III [J]. *J Nat Prod*, 2011, 74(2): 223-227.
- [16] Resch M, Heilmann J, Steigel A, et al. Further phenols and polyacetylenes from the rhizomes of *Atractylodes lancea* and their anti-inflammatory activity [J]. *Planta Med*, 2001, 67(5): 437-442.
- [17] 陈抗生. 中草药的抗肿瘤活性筛选试验 [J]. 日本医学介绍, 1980(6): 31.
- [18] 郭伟强, 何卓阳, 张齐, 等. 茅苍术提取物在肺癌 A549 细胞中的抗增殖作用机制 [J]. 生物技术, 2013, 23(1): 73-76.
- [19] Kang T H, Bang J Y, Kim M H, et al. Atractylenolide III, a sesquiterpenoid, induces apoptosis in human lung carcinoma A549 cells via mitochondria-mediated death pathway [J]. *Food Chem Toxicol*, 2011, 49(2): 514-519.
- [20] 阴健, 郭力弓. 中药现代研究与临床应用(1) [M]. 北京: 学苑出版社, 1993: 345-348.
- [21] 凌关庭. 保健食品原料手册 [M]. 第二版. 北京: 化学工业出版社, 2007: 112.
- [22] 王庆庆, 欧阳臻, 赵明, 等. 茅苍术提取物对胃癌 BGC-823 和 SGC-7901 细胞增殖抑制作用研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2012, 23(2): 152-156.
- [23] Zhao M, Wang Q Q, Ouyang Z, et al. Selective fraction of *Atractylodes lancea* (Thunb.) DC. and its growth inhibitory effect on human gastric cancer cells [J]. *Cytotechnology*, 2014, 66(2): 201-208.
- [24] Liu Y, Jia Z, Dong L, et al. A randomized pilot study of atrctylenolide I on gastric cancer cachexia patients [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2008, 5(3): 337-344.
- [25] Plengsuriyakarn T, Matsuda N, Karbwang J, et al. Anticancer activity of *Atractylodes lancea* (Thunb.)DC in a hamster model and application of PET-CT for early detection and monitoring progression of cholangiocarcinoma [J]. *Asian Pacific J Cancer Prevention*, 2015, 16(15): 6279-6284.
- [26] 邵敬伟, 吴志香, 白锴凯, 等. 茅苍术提取物诱导 HepG2 细胞凋亡的研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2006, 8(6): 153-155.
- [27] 郭楠楠. 苍术酮对体外培养肝癌细胞 HepG₂ 的抑制作用 [J]. 安徽农业科学, 2015(12): 51-53.
- [28] 郭楠楠. 苍术酮诱导人肝癌细胞 (HepG₂) 凋亡的实验研究 [D]. 深圳: 深圳大学, 2015.
- [29] 许静. 北苍术多糖的提取、性质及抗肿瘤活性研究 [D]. 天津: 天津医科大学, 2015.
- [30] 高小玲, 汪保英, 陈玉龙, 等. 白术内酯对小鼠结肠癌

- 细胞增殖能力的影响 [J]. 世界华人消化杂志, 2013, 21(26): 2690-2693.
- [31] Wang C C, Lin S Y, Cheng H C, *et al.* Pro-oxidant and cytotoxic activities of atrctylenolide I in human promyeloleukemic HL-60 cells [J]. *Food Chem Toxicol*, 2006, 44(8): 1308-1315.
- [32] Yanchun L, Te L, Caixia M, *et al.* β -Eudesmol induces JNK-dependent apoptosis through the mitochondrial pathway in HL-60 cells [J]. *Phyther Res*, 2013, 27(3): 338-343.
- [33] Masuda Y, Kadokura T, Ishii M, *et al.* Hinesol, a compound isolated from the essential oils of *Atractylodes lancea* rhizome, inhibits cell growth and induces apoptosis in human leukemia HL-60 cells [J]. *J Nat Med*, 2015, 69(3): 332-339.
- [34] Ye Y, Chou G X, Wang H, *et al.* Effects of sesquiterpenes isolated from largehead atrctyloides rhizome on growth, migration, and differentiation of B16 melanoma cells [J]. *Integr Cancer Ther*, 2011, 10(1): 92-100.
- [35] Ye Y, Wang H, Chu J H, *et al.* Atractylenolide II induces G₁ cell-cycle arrest and apoptosis in B16 melanoma cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 136(1): 279-282.
- [36] 黄青, 瞿辛, 吴清. 黄连、土大黄、苍术提取液抗银屑病实验研究 [J]. 中国中医药信息, 2008, 15(6): 30-31.
- [37] 何卓阳, 张齐, 王桃云, 等. 茅苍术醇提取物在子宫颈癌 SKOV-3 细胞的抗肿瘤作用 [J]. 中药药理与临床, 2013, 29(2): 88-90.
- [38] 许静, 孟利娜, 南楠, 等. 北苍术多糖的酶法辅助超声提取工艺的优化及其体外抗肿瘤活性研究 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(3): 231-235.
- [39] Tsuneki H, Ma EL, Kobayashi S, *et al.* Antiangiogenic activity of β -eudesmol *in vitro* and *in vivo* [J]. *Eur J Pharmacol*, 2005, 512(s 2/3): 105-115.
- [40] 叶红平. 苍术及其麸炒品对小鼠特异性免疫功能的影响 [J]. 当代医学, 2008, 6(142): 32.
- [41] 朱晓宇, 段美玲, 毛帅, 等. 苍术挥发油对小鼠体外脾脏淋巴细胞增殖的影响 [J]. 北京农学院学报, 2007, 22(3): 38-40.
- [42] 刘芬, 刘艳菊, 田春漫. 苍术提取物对脾虚证大鼠胃黏膜及胃肠免疫功能的影响 [J]. 南方医科大学学报, 2015, 35(3): 343-347.
- [43] 刘芬, 刘艳菊, 田春漫. 苍术麸炒前后对脾虚证模型大鼠免疫系统及胃肠激素影响的比较研究 [J]. 时珍国医国药, 2015, 26(6): 1371-1373.
- [44] 刘芬, 刘艳菊, 田春漫. 苍术麸炒前后对脾虚证大鼠免疫系统及胃肠激素的影响 [J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2015, 35(1): 8-12, 28.
- [45] Yu K W, Kiyohara H, Matsumoto T, *et al.* Intestinal immune system modulating polysaccharides from rhizomes of *Atractylodes lancea* [J]. *Planta Med*, 1998, 64(8): 714-719.
- [46] Taguchi I, Kiyohara H, Matsumoto T, *et al.* Structure of oligosaccharide side chains of an intestinal immune system modulating arabinogalactan isolated from rhizomes of *Atractylodes lancea* DC [J]. *Carbohydr Res*, 2004, 339(4): 763-770.
- [47] 鄢良春, 张婷婷, 吴懿, 等. 苍耳子及苍术苷对大鼠原代肝细胞的毒性作用研究 [J]. 中药药理与临床, 2012, 28(3): 36-39.
- [48] 杨桂蓉, 喻凯, 陆彩鹏, 等. 苍术苷的致突变 AMES 试验研究 [J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(3): 637-638.
- [49] 杨桂蓉. 苍术苷的致突变性观察及对氧化磷酸化的抑制作用研究 [D]. 成都: 西南交通大学, 2012.
- [50] 张明发, 沈雅琴. 温里药温经止痛除痹的药理研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2000, 7(1): 29-32.
- [51] 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.