

火把花根片药理作用及临床应用研究进展

钟颖¹, 赵潇², 赵建权³, 甘奇超³, 史景彦³, 黄娜娜¹, 孙蓉^{1, 4*}

1. 山东大学第二医院, 山东 济南 250033

2. 天津中医药大学, 天津 301617

3. 重庆市药研院制药有限公司, 重庆 400800

4. 山东大学高等医学研究院, 山东 济南 250012

摘要: 火把花根片是以卫矛科雷公藤属植物昆明山海棠去皮的根芯制备而成的中成药, 临床研究表明其是一种高效低毒的药物, 具有抗炎、镇痛、免疫抑制等类似激素样作用, 目前主要用于自身免疫相关疾病的治疗, 如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等, 取得了较好的疗效。对近20年火把花根片的相关文献进行整理, 分析和归纳火把花根片的药理学作用和临床应用, 以期为其后续临床精准用药提供药理学和临床治疗学依据。

关键词: 火把花根片; 昆明山海棠; 抗炎; 镇痛; 免疫抑制; 类风湿性关节炎

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2021) 09-2020-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.09.032

Research progress of pharmacological effects and clinical applications of Huobahuagen Tablets

ZHONG Ying¹, ZHAO Xiao², ZHAO Jianquan³, GAN Qichao³, SHI Jingyan³, HUANG Nana¹, SUN Rong^{1, 4}

1. The Second Hospital, Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Jinan 250033, China

2. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Tianjin 301617, China

3. Pharmaceutical Factory of the Chongqing Academy of Chinese Mataria Medica, Chongqing 400800, China

4. Advanced Medical Research Institute, Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Jinan 250012, China

Abstract: Huobahuagen Tablets is a Chinese patent medicine prepared from the peeled root of *Tripterygium hypoglaucum* (Lévl.) Hutch. Clinical studies have shown that the Huobahuagen piece is a kind of efficient and low toxicity drugs, have anti-inflammatory and analgesic, immunosuppression and similar hormone kind function. At present, huobahuagen piece has achieved a good therapeutic effect in the treatment of rheumatic diseases, such as rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, etc and have achieved good efficacy. The related literature of Huobahuagen Tablets in the past 20 years are sorted and the pharmacological effects and clinical applications of Huobahuagen Tablets were analyzed and summarized to provide pharmacological and clinical therapeutic evidence for subsequent clinical precision treatment.

Key words: Huobahuagen Tablets; pharmacological effects; clinical application; *Tripterygium hypoglaucum*

火把花, 学名昆明山海棠 *Tripterygium hypoglaucum* (Lévl.) Hutch., 为卫矛科雷公藤属植物昆明山海棠的根或去根皮的木心, 名为紫金皮、紫荆皮、六方藤、大方藤、洋道藤、金刚藤、掉毛草、黄藤根等。火把花主要分布于我国长江流域及西南地区, 以浙江、江西、湖南、四川、贵州、云南等地多

见^[1]。“火把花”一词始载于《本草纲目》, 李时珍集解曰: “生滇南者花红, 呼为火把花”。《中药学》记载昆明山海棠味苦、辛, 性微温, 有毒, 归肝、脾、肾3经; 具有祛风除湿、活血止血、舒筋接骨等功效。

中成药火把花根片是以火把花去皮的根芯制备而成, 具有祛风除湿、舒筋活络、清热解毒的功

收稿日期: 2021-01-17

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81773997); 国家重点基础研究发展计划(973)中医基础理论专项资助项目(2009CB522802); 泰山学者工程专项经费项目(Ns201511107)

第一作者: 钟颖, 女, 硕士研究生, 主要从事内科学与中医药转化研究。E-mail: 17865197806@163.com

*通信作者: 孙蓉, 女, 二级教授, 博士生导师, 主要从事中药药理与毒理研究。E-mail: sunrong107@163.com

效,用于治疗类风湿性关节炎(RA)、红斑狼疮等^[2]。临床研究表明火把花根片是一种高效低毒的药物,具有抗炎、镇痛、免疫抑制等类似激素样作用及细胞毒药物的作用;目前国内也将其广泛用于治疗除RA、系统性红斑狼疮(SLE)等自身免疫和结缔组织相关的疾病之外的IgA肾病、糖尿病肾病、慢性肾小球肾炎(CGN)等泌尿系统疾病和银屑病、慢性荨麻疹等皮肤疾病。

为了更好地明晰其功效及作用机制,尤其是针对不同疾病的药理学作用特征和路径靶点,本文就火把花根片的药理作用、临床应用进行系统分析与归纳,旨在扩大该产品的临床应用范围,确保用药安全、有效。

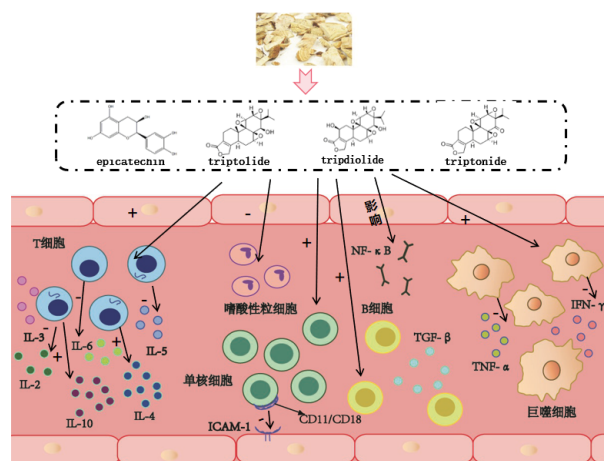
1 火把花及火把花根片的化学成分

火把花根片由火把花去皮的根芯制备而成,其主要组分为火把花根。现有研究表明,火把花全植物化学成分与其根部存在一定差异,全植物含有雷公藤次碱、雷公藤春碱及雷公藤吉碱等生物碱类、萜类及内酯等化学成分^[3],研究发现火把花根茎中生物碱的质量分数为1.019%,略低于根,根中总生物碱的质量分数为1.1%,已分析鉴定的有雷公藤次碱、雷公藤碱乙、雷公藤碱、雷公藤碱丁和卫矛碱等;火把花含有雷酚内酯、雷公藤内酯酮、雷公藤内酯醇、雷酚二萜酸、雷藤二萜酸、山海棠二萜内酯等环氧二萜内酯化合物, β -谷甾醇、雷公藤内酯甲、雷公藤内酯乙等三萜类成分,而根中主要含有山海棠酸、雷酚萜甲醚、雷酚萜醇等平香烷型二萜类化合物,山海棠内酯、雷公藤三萜酸C、黑蔓酮酯甲、雷酚二萜酸、雷藤二萜酸B、山海棠二萜内酯、雷公藤甲素、山海棠素等乌索烷型三萜类化学成分^[4-6]。另外,火把花根片中还含有雷公藤二萜酮IV、雷公藤内酯三醇、L-表儿茶素、 β -谷甾醇及其葡萄糖苷、雷公藤红素、卫矛醇等成分^[7]。

2 火把花根片的药理作用及相关机制

火把花根片具有较好的抗炎与免疫抑制作用。采用TCMSP、Chinese Herb Dictionary等数据库并结合文献挖掘收集到火把花根片主要成分,结合口服利用度(OB)、类药性(DL)值筛选后对火把花根片的成分分析表明,火把花根片的主要活性成分为表儿茶素、雷公藤甲素和雷公藤乙素;通过BisoGenet插件对火把花根片活性成分的作用靶点进行药物蛋白互作(PPI)网络构建后发现,与火把花根片作用相关的基因与炎症反应和免疫反应密切相关,如表皮生长因子受体(EGFR)和核因子-

κ B2(NF- κ B2)等;通过权重值筛选火把花根主要作用蛋白后,将表达这些蛋白的基因进行KEGG分析显示,火把花根片在体内主要作用通路与炎症反应联系紧密,并且有和激素类似的作用^[8]。同时大多体内外实验也证明,火把花根片可下调促炎因子如白细胞介素(IL)-2、IL-6、IL-3、IL-5等在细胞内的mRNA表达,也可以上调抑炎因子如IL-4、IL-10的表达。火把花根片通过抑制干扰素(IFN)- γ 、转化生长因子(TGF)- β 和肿瘤坏死因子(TNF)- α 等与炎症和免疫应答密切相关的因子,起到抑制炎症的作用。火把花根片还可以作用于免疫细胞如Treg细胞和单核细胞等,抑制免疫细胞的黏附或与黏附分子结合来抑制免疫应答。其抗炎和免疫抑制作用机制见图1。



同时 L-LCa 开放时间延长而关闭时间缩短^[10]。给予 Wister 大鼠 0.26 g/kg 火把花根片治疗后发现 L-LCa 通道开放的频率降低,开放时间缩短,关闭的时间延长^[10]。嗜酸性粒细胞(Eos)可能是导致气道炎症反应最重要且作用强度最大的炎症细胞,而活化的 T 细胞能够分泌 IL-3、IL-5、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF),从而促进 Eos 的分化,导致该细胞活化存活时间延长及在气道内募集加剧^[10]。研究表明 IL-3 可以延长 Eos 存活时间,增强 Eos 对趋化因子的反应强度,促使 Eos 跨内皮移行,同时还能促进肥大细胞分化成熟^[10]。通过给予哮喘模型豚鼠 0.26 g/kg 火把花根片治疗后发现,肺泡灌洗液中 IL-3R α 和 IL-5R α mRNA 的表达增强,IL-3 和 IL-5 分泌减少。

细胞间黏附分子(ICAM-1)为黏附分子中免疫球蛋白超家族(IGSF)中的一种,介导黏附反应,通过与受体特异性结合后可使白细胞、炎症细胞和肿瘤细胞等与内皮细胞间的黏附作用增强,介导免疫反应和炎症反应^[11-12]。ICAM-1 的过表达促进白细胞向炎性部位迁移,并介导抗原提呈细胞与 T 细胞的相互作用。炎症反应中,TNF- α 、IL-1、IL-6 和 IL-8 刺激可增加 ICAM-1 的表达。此外,缺氧等因子可激活内皮细胞和巨噬细胞 NF- κ B,进而增加 ICAM-1 的表达。研究表明白细胞表面的黏附分子 CD11/CD18 和 ICAM-1 在急性肺损伤(acute lung injury, ALI)中表达上调,白细胞表面的 CD11a/CD18 和 CD11b/CD18 与肺血管内皮细胞表面的对应配体 ICAM-1 能够相互结合,结合后使白细胞被激活,而且 ICAM-1 还能激活内皮细胞,发挥信号蛋白的作用,从而促使内皮的细胞收缩和细胞间隙增大,介导活化白细胞的黏附与转移,活化后的白细胞能够穿越内皮细胞,直接迁移到肺泡和间质,在此过程中,由已经活化的白细胞释放的各种蛋白酶、氧自由基和细胞因子,通过 CD11b/CD18 与 ICAM-1 之间的通道进入内皮细胞,引起内皮细胞的损伤^[13]。马希刚等^[14]研究证实,给予大鼠 0.6 g/kg 火把花根片能够抑制油酸致 ALI 时外周血中的中性粒细胞和单核细胞表面 CD11a/CD18、CD11b/CD18 和肺组织 ICAM-1 的表达及其相互作用,降低肺泡毛细血管通透性、减轻肺水肿和活化炎性细胞浸润,对油酸致 ALI 具有拮抗作用,同时研究还发现火把花根片能够抑制 ALI 肺组织中 NF- κ B、p65 和 TNF- α 的表达。

2.1.3 基于 NF- κ B 调控的抗炎机制 NF- κ B 是真核生物细胞中由一个复杂的多肽亚单位组成的蛋白

质,参与多种信号转导途径介导炎症反应、氧化应激等生理过程^[15]。NF- κ B 在糖尿病肾病中发挥关键性作用,它能够调节多种肾脏组织细胞的表达和炎症因子的分泌。机体的高血糖能够刺激 NF- κ B 激活,被激活后的 NF- κ B 上调 IL-1 β 和 TNF- α 导致炎症的发生。最新研究发现血管生成素样蛋白 2(Angptl2)可以调控 NF- κ B,在肾脏组织中,足细胞特异性分泌 Angptl2 可能通过 NF- κ B 实现对炎症因子的调控作用,并参与足细胞损伤,且与尿蛋白呈正相关。给予 Wister 大鼠 4 g/kg 火把花根粉能够显著降低糖尿病肾病大鼠的尿蛋白,且经观察发现,火把花根组大鼠肾脏组织中 Angptl2 表达水平明显下降,可能是通过抑制 Angptl2 表达调控 NF- κ B,进而保护足细胞,减少尿蛋白,起到治疗糖尿病肾病的作用^[16]。

2.1.4 基于 TGF- β 1 调控的抗炎机制 TGF- β 是一多功能蛋白质,可以影响多种细胞的生长、分化、凋亡等。作为国内外公认的重要且功能复杂的生长因子之一,TGF- β 1 具有调节细胞分裂、炎症反应和细胞外基质形成的作用。TGF- β 1 在肾脏疾病尤其是系膜增殖性肾炎(MsPGN)的发生发展中起到重要作用。常伟等^[17]研究了火把花根片对 MsPGN 大鼠单核细胞趋化因子-1(MCP-1)与 TGF- β 1 表达的影响,给予火把花根片后,MsPGN 大鼠的肾脏病变有明显改善,尿蛋白降低,肾小球的 MCP-1 表达减少,肾系膜细胞的增殖受到抑制,可能是通过抑制 TGF- β 1 的表达,上调成纤维细胞胶原 mRNA 的表达实现。同时研究还发现 Smads 蛋白在 MsPGN 中也扮演着重要角色,该蛋白是 TGF- β 家族信号从受体到核的细胞内转导分子,作为 TGF- β 家族的下流信号蛋白,TGF- β 的许多作用都是由 TGF- β 1/Smad 通路实现的,进一步实验研究验证后表明,经过火把花根片治疗后,MsPGN 大鼠 TGF- β 1 mRNA, Smad3、TGF- β 1 蛋白表达水平显著下降,火把花根片治疗 MsPGN 可能与下调 TGF- β 1、MCP-1 和 Smads 蛋白表达相关^[18]。

2.2 免疫抑制作用

火把花根片具有抑制免疫功能的作用,临床上将其作为一种免疫抑制剂用于多种自身免疫性疾病的治疗,如自身免疫性脑脊髓炎(EAE)和 RA。EAE 主要是由免疫损伤导致的,是多种黏附分子与细胞因子共同参与的自身免疫性疾病。当机体处于正常状态时脑组织缺乏淋巴引流,并存在血脑屏障(BBB),脑内致炎物质难以通过 BBB 进入外周淋

巴结,同时能够防止外周循环的免疫细胞进入中枢神经系统(CNS),从而维持机体免疫系统处于正常状态^[19]。研究发现血管细胞黏附因子(VCAM)-1能够活化T淋巴细胞,促使其分化增殖并介导T淋巴细胞通过BBB,加剧多种细胞因子的分泌,这些细胞因子可以通过免疫机制或直接作用导致髓鞘的脱失^[20]。L-选择素(L-selectin)能介导活化T淋巴细胞归巢,募集特异性粒性白细胞通过BBB进入靶组织CNS之内,通过免疫机制或直接作用导致髓鞘的脱失^[20-21]。通过建立EAE大鼠模型,与正常大鼠比较发现,VCAM-1与L-selectin在该模型中均呈现高表达趋势,VCAM-1及L-selectin对EAE的发生有着重要作用;经0.3 g/kg火把花根片干预后,VCAM-1及L-selectin表达水平较模型组显著减弱^[20-22]。胡娟等^[9]探索生药15、10 g/kg火把花根片对Lewis大鼠佐剂性关节炎影响发现,促炎因子IL-1 α 、IL-1 β 的浓度降低,抑炎因子IL-4、IL-10的浓度显著升高;同时调节性T细胞(Treg)占T淋巴细胞的比例升高,Treg可主动抑制普通T细胞的功能,维持机体的免疫稳态。由此可见,火把花根片治疗RA是多途径、多机制共同作用的结果。

3 火把花根片的临床应用

火把花根片具有活血通络、祛风除湿、清热解毒等功效,且发挥良好的抗炎及免疫抑制作用,多年来被用于RA、红斑狼疮、银屑病、IgA肾病等自身免疫性疾病以及与炎症反应和免疫反应相关疾病的治疗。

3.1 治疗风湿性疾病

风湿性疾病(rheumatic diseases)是一类由多种病因导致的累及关节及其周围组织的疾病,根据国际疾病分类法(ICD)-10,常见的风湿性疾病可分为弥漫性结缔组织病(connective tissue disease, CTD)、脊柱关节炎、骨关节炎和晶体性关节炎,其中临床上以CTD中的RA和红斑狼疮较为多见,而这些疾病容易出现多系统复杂病变,导致较高的致残率和复发率,严重影响患者的预后,目前已成为自身免疫性疾病的研究热点。近年来随着治疗风湿性疾病的药物,如非甾体类抗炎药、细胞毒药物等出现不良反应报道的增加,针对参与免疫应答或炎症过程的特定致病性靶分子的拮抗物研究不断涌现,而火把花根片通过抗炎等作用在治疗风湿性疾病中起到了显著疗效。

3.1.1 RA RA是一种由多种因素引起的自身免疫病,主要表现为手、腕、踝等小关节受累为主的慢性

滑膜炎,进而逐渐导致关节进行性损害,甚至引起畸形和功能丧失。目前治疗RA的常用药物主要包括非甾体类抗炎药、改善病情的抗风湿药和糖皮质激素等,但RA属于异质性疾病,部分患者对现有药物反应不佳,或出现不能耐受的现象,且临床不良反应较为严重,因此,可以抑制TNF- α 、IL-1、IL-6的生物制剂成为治疗RA的首选。大量临床研究表明,火把花根片在治疗RA中可以抑制炎症,缓解症状,减轻临床不良反应且毒副作用较小。张慧等^[23]研究表明,对于中、高疾病活动度的RA患者,在原有治疗方案的基础上加用火把花根片(每次4片,3次/d)治疗12周后,治疗组患者关节疼痛、晨僵、肿胀、功能障碍等症状明显缓解,而且C反应蛋白(CRP)、血沉(ESR)水平明显下降,视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)、疾病活动评分法(DAS28-ESR)评分也显著下降。有实验研究则进一步解释其治疗RA的作用机制可能与其降低血清中促炎因子IL-1 α 、IL-1 β 及功能蛋白MMP3的浓度,升高血清中的抑炎因子IL-4、IL-10的浓度,增加Treg占T淋巴细胞的比例,抑制关节滑膜内炎细胞浸润与纤维增生有关^[9, 24-25]。

3.1.2 SLE SLE是以一种以大量产生多种自身抗体为特点,引起全身多系统受累的慢性CTD,常因多脏器严重损害和感染等因素导致患者死亡。近年来,SLE的治疗多通过激素诱导缓解期并联合应用免疫抑制剂治疗。与对照组(口服泼尼松)相比,王丽^[26]将火把花根片与小剂量的泼尼松联合用于治疗SLE,治疗组15例患者口服火把花根片,每次4片,3次/d,连用6个月;泼尼松20 mg,1次/d,连用6周后逐渐减量至10 mg/d维持。对照组15例患者口服泼尼松60 mg,1次/d,连用6周后逐渐减量至20 mg/d维持,治疗组在总体上和对照组作用相似,但不良反应少。由此可见利用小部分火把花根片代替泼尼松可以有效防止大剂量泼尼松出现的不良反应,这也证实了火把花根片毒性低的特点。王淑美等^[27]的研究表明滋肾活血凉斑方加火把花根片治疗活动期阴虚热毒血瘀证SLE患者可控制疾病活动,降低其异常升高的血液流变学指标,改善阴虚热毒血瘀证候,其疗效优于强的松。

3.2 治疗肾脏疾病

目前,肾脏疾病依据其发病机制、病变部位、病理类型和肾脏功能状态的不同选择相应的治疗方案。通常针对病因病机的治疗中,主要分为免疫抑制治疗和针对非免疫发病机制的治疗。临床研究

表明,火把花根片可以用于IgA肾病、糖尿病肾病和肾小球肾炎等肾脏疾病的治疗。

3.2.1 IgA肾病 IgA是以反复发作性肉眼血尿或镜下血尿,IgA沉积为主要特征的原发性肾小球病,是我国肾小球源性血尿最常见的病因。IgA肾病目前尚无有效的治疗方法,而研究表明火把花根片是治疗IgA肾病的一种高效低毒的中药制剂,可能通过抑制全身或肾脏局部的免疫炎症反应,抑制肾小球系膜细胞增生,减轻肾间质炎症细胞浸润,从而改善肾脏功能,减少蛋白尿、血尿,防治肾小球硬化及小管间质纤维化等,从而起到治疗IgA肾病的效果,但是其分子机制有待进一步探讨^[28-29]。

3.2.2 糖尿病肾病 糖尿病肾病是由于糖尿病引起的以系膜细胞增生和细胞外基质增多、肾小球基底膜增厚与肾小球硬化为基本病理特征的继发性肾小球疾病,是糖尿病的最严重的并发症之一,也是糖尿病患者死亡的重要原因之一。现临床多以改善多种代谢紊乱及纠正其他危险因素为原则对糖尿病肾病给予治疗。王丽娟等^[30-31]的研究表明火把花根片(每次4片,每天早、中、晚饭后30 min口服)能有效降低糖尿病肾病患者血清TGF- β 1水平,升高肝细胞生长因子(HGF)水平,使之处于一种互逆平衡状态,具有调节免疫的作用;能有效降低糖尿病肾病患者尿微量白蛋白肌酐比值(ACR)、三磷酸尿苷(UTP)、血脂、血清肌酐(Scr)水平,改善糖尿病肾病患者中医症状,具有良好的临床疗效。同时火把花根片(每次3片,每日3次)联合厄贝沙坦胶囊(每次150 mg,1次/d)治疗中,火把花根片可明显降低Scr水平及尿蛋白排泄率,提高肾脏保护因子HGF水平^[31]。陈香等^[32]的研究表明火把花根片治疗糖尿病肾病的机制可能是抑制IL-6、IL-8 mRNA的表达,且直接抑制体内非特异性炎症,降低患者体内的IL-6水平,降低蛋白尿,保护肾功能。

3.2.3 CGN CGN是一种病程缓慢且持续进展的肾小球疾病,最终可导致肾脏衰竭。现临床针对CGN主要根据肾活检的病理类型进行治疗,同时延缓肾脏衰竭的进程并减少并发症。研究表明,患者在常规西药治疗基础上加用火把花根片治疗能够减少尿蛋白、消除血尿、增加尿量、改善肾功能,且毒副作用少,此外火把花根片还能够通过抑制毛细血管通透性,减少渗出,抑制肾小球增生来影响肾小球功能,并且具有较好的免疫抑制作用,临床研究还发现益气化浊汤联合火把花根片治疗慢性肾炎具有良好的临床疗效^[17,33-35]。CGN的发病机制较

为复杂,与机体的免疫、凝血、纤溶和激肽系统密切相关,特别是免疫系统紊乱在慢性肾炎中起重要作用。赵君妍^[36]的实验研究表明慢性肾炎中患者外周血CD3、CD4细胞和CD4/CD8比值明显高于健康人,说明慢性肾炎存在免疫紊乱,而火把花根片治疗组CD3趋于正常,CD4和CD8及CD4/CD8均接近正常。

3.3 治疗皮肤疾病

3.3.1 银屑病 银屑病是临床上常见的由于真皮炎症性细胞浸润,表皮细胞增生过度导致的红斑鳞屑性皮肤病。大量临床实验表明,火把花根片有类似皮质类固醇激素作用且无激素副作用,在火把花根片联合西医常规治疗寻常型银屑病后,根据全国银屑病科研协作组近期疗效标准,视皮损面积严重指数评分法(PASI)计分可发现联合用药均比单用西医常规治疗组患者皮损消退增多,且不良反应小^[37-38]。

3.3.2 慢性荨麻疹 慢性荨麻疹是一种发病机制复杂,病程长且容易反复发作的传染性疾病,研究发现荨麻疹的发生发展过程中,体液免疫和细胞免疫都起着至关重要的作用。其中肥大细胞是荨麻疹发病的主要效应细胞,而淋巴细胞则能通过分泌组胺释放因子在风团中起作用,现临床多用抗组胺药物进行治疗。大量研究表明,用火把花根片与西医抗组胺药物如西替利嗪、地恒赛等联合用药治疗荨麻疹后发现,结合火把花根片和抗组胺药物的各自特点联合应用,对改善荨麻疹患者临床症状较单用抗组胺药物更有效,且治愈率高、副反应少^[39-40]。

4 结语

火把花根片具有祛风除湿、舒筋活络、清热解毒的功效,可用于RA、SLE的治疗。在治疗RA患者中,火把花根片可明显缓解患者关节疼痛、晨僵等,而在治疗SLE中,火把花根片的治疗效果显著,且不良反应较大剂量使用泼尼松少。而且经临床应用,火把花根片还在IgA肾病、糖尿病肾病、CGN等肾脏疾病中疗效显著,其可以有效的改善肾脏功能,减轻病变导致的血尿、蛋白尿。并且火把花根片还在治疗某些皮肤疾病上起到了良好的效果,如银屑病和慢性荨麻疹,其可使该疾病患者皮损消退,并且联合用药治愈率更高,效果更好(图2)。火把花根片在多种疾病中起到了良好的疗效,多与其抗炎、抑制免疫等多种药理作用有关。火把花根片的抗炎作用主要体现在抑制IL-2、IL-6等促炎因子的分泌和促进IL-4、IL-10等抗炎因子分泌,并且还

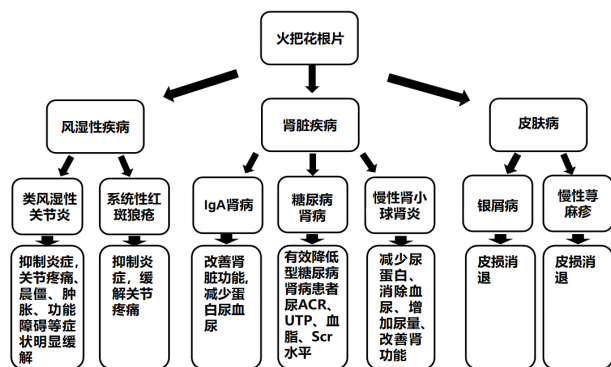


图2 火把花根片临床治疗研究

Fig. 2 Study on clinical treatment of Huobahuagen piece

可以通过抑制NF- κ B、TGF- β 的过表达来抑制促炎因子的分泌从而起到抗炎作用。而火把花根片的免疫抑制作用则体现在抑制T细胞的生成和黏附, 并且还可以增加Treg细胞所占比例从而抑制T细胞的作用而进一步抑制免疫。

目前,火把花根片药理学研究已有一些研究报道,但仍需进一步明晰其功效网络和作用机制,通过网络药理学和分子对接等方法预测后发现,火把花根片治疗类风湿性疾病的机制还可能跟EGFR和NFKB2等基因有关,也有研究表明火把花根片在治疗RA和SLE时作用机制相似,均可能和EGFR、CBL等靶点有关,其功效发挥呈现“同病异治”效应特点,但其机制仍需要更多实验证明,更多的火把花根片相关治疗靶点和通路仍亟待发现与验证。火把花根片治疗肾脏、皮肤疾病的临床实验证明有效,但目前对其疗效机制仍需进一步探究。因此,进一步阐明火把花根片治疗上述疾病的作用靶点及其信号转导机制,加强对药动学及毒理学研究,将为深入认识火把花根片的药理作用、临床精准治疗乃至做大做强该品种提供理论依据和实验证据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李顺英, 张超, 何黎, 等. 昆明山海棠的临床应用[J]. 中国民族民间医药杂志, 2006, 15(6): 325-330.
Li S Y, Zhang C, He L, et al. Clinical application of *Tripterygium Hypoglaucom* (Lévl.) Hutch. [J]. Chin J Ethnomed Ethnopharm, 2006, 15(6): 325-330.
- [2] 杨小红, 张伟程, 陈香. 火把花根的研究概况[J]. 中医临床杂志, 2007, 19(3): 315-317.
Yang X H, Zang W C, Chen X. Overview of studies on *Colquhoumia Root* [J]. Clin J Tradit Chin Med, 2007, 19(3): 315-317.
- [3] 王思懿, 汪丽, 陈宣钦, 等. 昆明山海棠茎叶中的二萜类成分及生物活性研究[J]. 昆明理工大学学报: 自然科学

学版, 2020, 45(2): 108-114.

Wang S Y, Wang L, Chen X Q, et al. Diterpenoids of the stem and leaf of *Tripterygium Hypoglaucom* and their biological activities [J]. J Kunming Univ Sci Tech: Nat Sci, 2020, 45(2): 108-114.

- [4] 万屏, 王红兵, 王红云, 等. 昆明山海棠的化学成份, 药理作用及临床应用[J]. 皮肤病与性病, 2000, 22(4): 20-21.
Wan P, Wang H B, Wang H Y, et al. The chemical composition, pharmacologic action and clinical application of *Tripterygium hypoglaucom* Hutch (TH) (a review) [J]. J Dermatol Venereol, 2000, 22(4): 20-21.
- [5] 李晓蕾. 昆明山海棠化学成分、生物活性及相关指纹图谱初探[D]. 昆明: 昆明理工大学, 2015.
Li X L. Studies on the Chemical Constituents and Bioactivities of *Tripterygium Hypoglaucom* and related fingerprint chromatogram [D]. Kunming: Kunming University of Science and Technology, 2015.
- [6] 李创军, 周兴, 张小梅, 等. 火把花根水提取物的化学成分研究[A]//中国化学会第十届全国天然有机化学学术会议论文集[C]. 广州: 中国化学会, 2014: 96.
Li C J, Zhou X, Zhang X M, et al. Studies on chemical constituents of *Colquhoumia Root Aqueous Extract* [A]// The 10th National Natural organic Chemistry Conference of Chinese Chemical Society [C]. Guangzhou: Chinese Chemical Society, 2014: 96.
- [7] 王金平, 李红星, 陈建英, 等. 火把花根的化学成分和临床应用及不良反应综述[J]. 重庆中草药研究, 2011(1): 41-44.
Wang J P, Li H X, Chen J Y, et al. Review on chemical constituents, clinical application and adverse reactions of *Colquhoumia Root* [J]. Chongqing J Res Chin Drugs Herbs, 2011(1): 41-44.
- [8] 葛俊德, 黄娜娜, 李晓骄阳, 等. 火把花根片“异病同治”红斑狼疮和类风湿性关节炎的功效网络与机制探讨[J]. 中草药, 2020, 51(16): 4223-4235.
Ge J D, Huang N N, Li X J Y, et al. Study on efficacy network and mechanism of Huobahuagen Tablets "treating different diseases with same method" for lupus erythematosus and rheumatoid arthritis [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2020, 51(16): 4223-4235.
- [9] 胡娟, 杨武斌, 米本中, 等. 火把花根片对Lewis大鼠佐剂性关节炎影响及机制研究[J]. 重庆中草药研究, 2018(2): 43-44.
Hu J, Yang W B, Mi Z B, et al. Therapeutic effect and its mechanisms of Huobahua Root Tablets on adjuvant arthritis in Lewis rats [J]. Chongqing J Res Chin Drugs Herbs, 2018(2): 43-44.
- [10] 程仕虎, 罗雅玲, 赖文岩, 等. 火把花根片对哮喘大鼠气

- 管平滑肌细胞L型钙通道的作用[J]. 中国药理学通报, 2004, 20(7): 792-796.
- Cheng S H, Luo Y L, Lai W Y, et al. Effect of huabahuagen tablet on L-type calcium channel of trachea smooth muscle cells in rats with asthma [J]. Chin Pharmacol Bull, 2004, 20(7): 792-796.
- [11] Luo L, Luo Y L, Lai W Y. Effects of Huobahuagen tablet on the expression of interleukin-3 receptor mRNA in asthmatic Guinea pig bronchoalveolar lavage fluid and eosinophil infiltration [J]. Acad J First Med Coll PLA, 2003, 23(10): 1069-1073.
- [12] 罗 亮, 罗雅玲, 赖文岩. 火把花根片对哮喘豚鼠抗炎机制及其对肺泡灌洗液IL-5受体mRNA表达的影响[J]. 中国药理学通报, 2003, 19(12): 1431-1435.
- Luo L, Luo Y L, Lai W Y. Effects of Huobahuagen tablet on the anti-inflammatory mechanism and the expression of interleukin-5 receptor mRNA in bronchoalveolar lavage fluid of asthmatic guinea pigs [J]. Chin Pharmacol Bull, 2003, 19(12): 1431-1435.
- [13] Nagase T, Ohga E, Sudo E, et al. Intercellular adhesion molecule-1 mediates acid aspiration-induced lung injury [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1996, 154(2 Pt 1): 504-510.
- [14] 马希刚, 曹相原, 张珍祥, 等. 火把花根片抑制大鼠急性肺损伤黏附分子表达[J]. 中国病理生理杂志, 2007, 23(12): 2394-2397.
- Ma X G, Cao X Y, Zhang Z X, et al. Colquhounia root tablet inhibits the expression of adhesion molecule in acute lung injury of rats [J]. Chin J Pathophysiol, 2007(12): 2394-2397.
- [15] Samra Y A, Said H S, Elsherbiny N M, et al. Cepharanthine and Piperine ameliorate diabetic nephropathy in rats: role of NF- κ B and NLRP3 inflammasome [J]. Life Sci, 2016, 157: 187-199.
- [16] 方玲娜, 卢 冰, 张 莉, 等. 火把花根对糖尿病肾病大鼠肾脏 angptl2 和 NF- κ B 表达的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(25): 2749-2753.
- Fang L N, Lu B, Zhang L, et al. Effect of Colquhounia root on the expression of Angptl2 and NF- κ B in kidney of rats with diabetic nephropathy [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2018, 27(25): 2749-2753.
- [17] 常 伟, 孙汉英, 曾红兵, 等. 火把花根对系膜增殖性肾炎模型大鼠单核细胞趋化因子-1与转化生长因子 β_1 表达的影响[J]. 医药导报, 2008, 27(5): 505-508.
- Chang W, Sun H Y, Zeng H B, et al. Effect of colquhoumia root on TGF- β 1 and MCP-1 expression in experimental mesangial proliferative glomerulonephritis [J]. Her Med, 2008, 27(5): 505-508.
- [18] 常 伟, 孙汉英, 曾红兵, 等. 火把花根对系膜增殖性肾炎大鼠 TGF- β 1 和 smad3 表达的影响[J]. 中国血液流变学杂志, 2007, 17(3): 364-366, 407.
- Chang W, Sun H Y, Zeng H B, et al. Effect of Colquhoumia Root on TGF- β 1 and Smad3 in experimental mesangial proliferative glomerulonephritis [J]. Chin J Hemorheol, 2007, 17(3): 364-366.
- [19] 何 浩, 宋文刚, 白 波. 调节性DC在实验性自身免疫性脑脊髓炎发病中的作用[J]. 中国免疫学杂志, 2010, 26(1): 34-36.
- He H, Song W G, Bai B. Role of regulatory DC in the pathogenesis of experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. Chin J Immunol, 2010, 26(1): 34-36.
- [20] 翁 静, 郑和忠, 许科闻, 等. 火把花根片对EAE大鼠模型VCAM-1和L-选择素的影响[J]. 心脑血管病防治, 2012, 12(2): 101-103.
- Weng J, Zheng H Z, Xue K W, et al. Effect of Colquhoumai Root tablet on expression of VCAM-1 and L-selectin in rats with experimental allergic encephalomyelitis [J]. Prev Treat Cardio Cereb Vasc Dis, 2012, 12(2): 101-103.
- [21] Li O, Liu J Q, Zhang H, et al. CD62L is required for the priming of encephalitogenic T cells but does not play a major role in the effector phase of experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. Scand J Immunol, 2006, 64(2): 117-124.
- [22] 郑和忠, 许科闻, 易 宏, 等. 火把花根片对实验性自身免疫性脑脊髓炎大鼠脑IL-2和IFN- γ mRNA的影响[J]. 浙江大学学报: 医学版, 2012, 41(4): 425-429.
- Zheng H Z, Xue K W, Yi H, et al. Effect of Colquhoumai root tablet on IL-2 and IFN- γ mRNA expression in rats with experimental allergic encephalomyelitis [J]. J Zhejiang Univ: Med Sci, 2012, 41(4): 425-429.
- [23] 张 慧, 杨 婕, 高若溪, 等. 火把花根片有效减轻RA患者临床症状与其抑制炎症反应相关[J]. 解剖科学进展, 2020, 26(3): 251-254.
- Zhang H, Yang J, Gao R X, et al. The therapeutic effect of Huo Ba Hua Gen tablets on 40 cases of rheumatoid arthritis is related to the inhibition of inflammatory reaction [J]. Prog Anat Sci, 2020, 26(3): 251-254.
- [24] 郭运清, 吴明兰, 王志敏. 火把花根片合复方丹参注射液治疗类风湿关节炎64例[J]. 中药新药与临床药理, 2004, 15(1): 64-65.
- Guo Y Q, Wu M L, Wang Z M. Clinical effect of Huobahua Root Tablets combined with Salvia Miltiorrhiza Injection in the treatment of 64 cases of rheumatoid arthritis [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharm, 2004, 15(1): 64-65.
- [25] 尹长恒, 吴崑崙. 火把花根片的临床运用[J]. 承德医学院学报, 2004, 21(1): 42-44.
- Yin C G, Wu K L. Clinical application of Huobahua Root Tablets [J]. J Chengde Med Coll, 2004, 21(1): 42-44.

- [26] 王 丽. 火把花根片联合泼尼松治疗系统性红斑狼疮 15 例 [J]. 山东中医杂志, 2009, 28(8): 536-537.
Wang L. Clinical effect of Huobahua Root Tablets combined with prednisone in the treatment of 15 cases of systemic lupus erythematosus [J]. Shandong J Tradit Chin Med, 2009, 28(8): 536-537.
- [27] 王淑美, 李荣亨, 张文亮, 等. 滋肾活血凉斑方加火把花根片对活动期系统性红斑狼疮患者生化指标的影响 [J]. 中国临床康复, 2006, 10(7): 90-92.
Wang S M, Li R H, Zhang W L, et al. Effect of zishen huoxue liangban decoction combined with huoba huagen on biochemical indexes of patients with systemic lupus erythematosus at active phase [J]. Chin J Clin Rehabil, 2006, 10(7): 90-92.
- [28] 李夏玉, 方维佳. 火把花根片治疗 IgA 肾病 60 例临床观察 [J]. 中草药, 2001, 32(9): 60-61.
Li X Y, Wang W J. Clinical observation on 60 cases of IgA nephropathy treated by Huobahua Root Tablets [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2001, 32(9): 60-61.
- [29] 王坤明, 来旭华, 陈寿山. 火把花根治疗 IgA 肾病的研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2005, 14(14): 1819-1820.
Wang K M, Lai X H, Cheng S S. Study of Colquhounia root on IgA nephropathy [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2005, 14(14): 1819-1820.
- [30] 王丽娟, 范丽萍, 殷美琦, 等. 火把花根片治疗 2 型糖尿病肾病的疗效及对血清 HGF、尿 TGF- β 1 水平的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(19): 2057-2059, 2082.
Wang L J, Fan L P, Yin M Q, et al. Effect of colquhounia root tablet on type 2 diabetic nephropathy and the levels of serum HGF and urine TGF- β 1 [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2015, 24(19): 2057-2059.
- [31] 王丽娟, 余江毅, 罗 玫, 等. 火把花根片干预临床期糖尿病肾病的近期疗效及对血清 HGF 水平的影响 [J]. 南京中医药大学学报, 2015, 31(5): 424-427.
Wang L J, Yu J Y, Luo M, et al. The effect of Huobahuagen Tablets in intervening diabetic nephropathy in clinical stage and the influence on the level of serum HGF [J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med, 2015, 31(5): 424-427.
- [32] 陈 香. 火把花根片干预糖尿病肾病进展的临床研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2007.
Chen X. Clinical study on the intervention of Radix pyrophylla tablet on the progression of diabetic nephropathy [D]. Guangzhou: Guangzhou University Of Chinese Medicine, 2007.
- [33] Zeng H B, Chang W. Effect of colquhounia root on the expression of transforming growth factor- β in mesangial proliferation glomerulonephritis model [J]. J Huazhong Univ Sci Tech, 2005, 25(4): 412-415.
- [34] 曾红兵, 刘晓城. 火把花根对实验性肾炎大鼠肾脏病理改变的影响 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2006, 7(1): 13-15.
Zeng H B, Liu X C. Effect of Colquhounia Root Tablet on renal pathologic changes in mesangial proliferation glomerulonephritis rats [J]. Chin J Integr Tradit West Nephrol, 2006, 7(1): 13-15.
- [35] 郭凤莲. 益气化浊汤联合火把花根片治疗慢性肾炎 30 例临床观察 [J]. 中医药导报, 2008, 14(8): 45-46.
Guo F L. Clinical observation on 30 cases of chronic nephritis treated by Yiqituzao Decoction combined with Huobahuagen piece [J]. Hunan Guiding J Tradit Chin Med Pharmacol, 2008, 14(8): 45-46.
- [36] 赵君妍. 火把花根片结合西药治疗慢性肾小球肾炎 48 例 [J]. 实用中医内科杂志, 2001, 15(1): 21-22.
Zhao J Y. Treatment of 48 cases of chronic glomerulonephritis with Huobahuagen piece combined with western medicine [J]. Intern Med J Pract Tradit Chin Med Sci, 2001, 15(1): 21-22.
- [37] 邓德选, 李金辉. 阿维 A 联合火把花根治疗寻常型银屑病的疗效观察 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2006, 22(11): 962.
Deng X D, Li J H. Clinical observation on the treatment of psoriasis vulgaris with the combination of avia and Huobahuagen [J]. China J Lepr Skin Dis, 2006, 22(11): 962.
- [38] 黄东辉, 黎颖诗, 黄 艳, 等. 火把花根片联合窄谱中波紫外线治疗寻常性银屑病疗效观察 [J]. 中国中西医结合皮肤性病杂志, 2006, 5(2): 104-105.
Huang D H, Li Y S, Huang Y, et al. Observation on therapeutic effect of Huobahuagen piece combined with narrow spectrum uVB in treating psoriasis vulgaris [J]. Chin J Dermatovenereol Integr Tradit West Med, 2006, 5(2): 104-105.
- [39] 李承明, 李文飞, 辛林林. 火把花根片与西替利嗪联合治疗荨麻疹前后 T 淋巴细胞亚群的临床研究 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2001, 17(3): 185-186.
Li C M, Li W F, Xin L L. Clinical study on T lymphocyte subsets before and after urticaria treated with Huobahuagen piece combined with cetirizine [J]. China J Lepr Skin Dis, 2001, 17(3): 185-186.
- [40] 邢 飞, 姜 波. 盐酸左西替利嗪联合火把花根治疗慢性荨麻疹 40 例疗效观察 [J]. 咸宁学院学报: 医学版, 2010, 24(6): 510.
Xin F, Jiang B. Clinical observation of 40 cases of chronic urticaria treated with levocetirizine hydrochloride combined with Huobahuagen [J]. J Xianning Coll: Med Sci, 2010, 24(6): 510.