

威灵仙的药理作用及其机制研究进展

曹玲^{1,2}, 崔琳琳^{1,2}, 孙艳^{1,2}, 金宗元^{1,2}, 李晨鹏^{1,2}, 张育龙^{1,2}, 高艳红^{1,2*}

1. 鲁南制药集团股份有限公司 中药制药共性技术国家重点实验室, 山东 临沂 276006

2. 鲁南厚普制药有限公司, 山东 临沂 276006

摘要: 威灵仙是我国常用的、多基原大宗中药材, 具有抗炎镇痛、保护软骨、保肝、抗癌、抗菌抑菌、降糖等多种作用。其主要通过抑制炎症因子、抑制信号通路等发挥抗炎镇痛作用, 通过调节相关因子、相关通路表达而抑制细胞凋亡等发挥保护软骨的作用, 通过调节肝脏免疫、降低内毒素水平等发挥保肝作用, 通过调节相关基因表达发挥抗癌作用, 通过破坏细胞膜发挥抗菌作用, 通过调控信号通路、平衡胰岛细胞数量发挥降糖作用。对近年来威灵仙的药理作用及作用机制进行梳理总结, 以期为其进一步开发利用提供参考。

关键词: 威灵仙; 抗炎; 镇痛; 保护软骨; 保肝; 抗癌; 降糖

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2022) 11-2364-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.11.026

Research progress on pharmacological action and mechanism of *Clematidis Radix et Rhizoma*

CAO Ling^{1,2}, CUI Linlin^{1,2}, SUN Yan^{1,2}, JIN Zongyuan^{1,2}, LI Chenpeng^{1,2}, ZHANG Yulong^{1,2}, GAO Yanhong^{1,2}

1. State Key Laboratory of Generic Manufacture Technology of Traditional Chinese Medicine of Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd., Linyi 276006, China

2. Lunan Houpu Pharmaceutical Co., Ltd., Linyi 276006, China

Abstract: *Clematidis Radix et Rhizoma* is a commonly used, multi-based, bulk Chinese medicinal material in my country. Studies have shown that it has anti-inflammatory and analgesic, cartilage protection, liver protection, anticancer, antibacterial, antibacterial, hypoglycemic and other effects. After reviewing the literature, it was found that it mainly exerts anti-inflammatory and analgesic effects by inhibiting inflammatory factors and signaling pathways, and protects cartilage by regulating the expression of related factors and related pathways and inhibiting cell apoptosis. Endotoxin levels play a role in liver protection, anti-cancer effects by regulating the expression of related genes, antibacterial effects by destroying cell membranes, and hypoglycemic effects by regulating signaling pathways and balancing the number of islet cells. This article summarizes the pharmacological effects and mechanism of *Clematidis Radix et Rhizoma* in recent years, in order to provide a reference for the further development and utilization of *Clematidis Radix et Rhizoma*.

Key words: *Clematidis Radix et Rhizoma*; anti-inflammatory; pain relief; cartilage protection; liver protection; anti-cancer; hypoglycemic

威灵仙为毛茛科植物威灵仙 *Clematis chinensis* Osbeck、棉团铁线莲 *C. hexapetala* Pall. 或东北铁线莲 *C. manshurica* Rupr. 的干燥根和根茎, 入药归膀胱经, 具有祛风湿、通经络的功效, 主要用于治疗痛风、风湿顽痹、肢体麻木和筋骨疼痛等病症^[1]。现代

药理研究表明, 威灵仙具有抗炎镇痛、保护软骨、抗肿瘤、保肝、抗菌抑菌、降糖等多种作用, 临床上常与其他中药配伍使用, 如配伍补骨脂可镇痛, 配伍土茯苓、萆薢可促进尿酸排泄, 配伍忍冬藤、海风藤等可治疗类风湿性关节炎, 配伍急性子、石见穿可

收稿日期: 2022-07-05

基金项目: 山东省新旧动能转换重大产业攻关项目(鲁动能办[2021]23号); 山东省重点研发计划(重大科技创新工程)项目(2020CXGC010505, 2021CXGC010508)

第一作者: 曹玲, 女, 实验员, 研究方向为新药研发与工艺优化。E-mail: 1412647633@qq.com

*通信作者: 高艳红, 女, 工程师, 研究方向为新药研发与工艺优化。E-mail: yanhonggao2012@163.com

化痰散结、解毒抗癌、消肿止痛,配伍牛膝、秦皮、土茯苓、淫羊藿等,可治疗结石、内分泌疾病、生殖系统疾病。此外,威灵仙还是许多治疗跌打肿痛中成药的重要原料,如“灵仙跌打片”“金乌骨通胶囊”“颈复康颗粒”等中成药中均含有威灵仙^[2-4]。随着临床用药增多,对威灵仙药理作用及作用机制的研究也成为热点。基于此,本文对威灵仙的药理作用及其作用机制进行综述,以期为其深入研究和临床合理用药提供依据。

1 抗炎镇痛

1.1 药理作用

王志江等^[5]采用小鼠热板法、醋酸扭体实验及二甲苯致小鼠耳廓肿胀法观察威灵仙水提液的镇痛抗炎效果,按含生药量 $1.0\text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 给动物 ig 7 d,发现威灵仙水提液可提高小鼠疼痛阈值,延长扭体潜伏时间,减少扭体次数,有明显的镇痛作用;此外,还能显著缓解耳廓肿胀程度,与阿司匹林(2%溶液)的抗炎程度相当,肿胀抑制率分别为36.80%和36.24%。甘露等^[6]通过给小鼠 ig 威灵仙不同提取物溶液 $0.4\text{ mL}\cdot\text{g}^{-1}$ 连续10 d,发现不同提取物均可减少冰醋酸所致小鼠扭体的频率,其中60%醇提物组的效果最为明显,抑制率达到88.72%;均可延长小鼠热板舔足时间,60%醇提物组可延长至30 s,效果最好;对二甲苯致小鼠耳肿胀及鸡蛋清诱导的大鼠足趾肿胀的缓解程度,60%醇提物抗炎效果最佳,缓解程度分别为7.5 g和0.35 mL,抗炎镇痛效果从小到大依次为水提醇沉物<醇提水沉物<水提物<40%醇提物<60%醇提物。

1.2 作用机制

高晶等^[7]给膝关节骨性关节炎模型大鼠关节腔内注射0.2 mL威灵仙注射液7 d,发现威灵仙可通过降低模型大鼠的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、基质金属蛋白酶(MMPs)、透明质酸(HA)及基质金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)的浓度,发挥抗炎作用。燕丽君等^[8]连续6周给类风湿性关节炎大鼠 ig 威灵仙总皂苷50、100、200 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,发现3组大鼠的 $\text{CD4}^{+}\text{T}$ 淋巴细胞百分率和 CD4^{+} 与 $\text{CD8}^{+}\text{T}$ 淋巴细胞比值明显降低, $\text{CD8}^{+}\text{T}$ 淋巴细胞百分率明显升高,血清TNF- α 、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)水平及脾脏指数明显降低,提示威灵仙总皂苷通过调节 CD4^{+} 和 $\text{CD8}^{+}\text{T}$ 淋巴细胞亚群百分率,抑制炎症细胞因子分泌,起抗炎作用,且呈剂量相关。

邓龙飞等^[9]给佐剂型关节炎大鼠 ig 威灵仙总皂苷50、100、150 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 连续6 d,结果显示威灵仙总

皂苷能缓解模型大鼠体质量减轻及抑制足肿胀,减少Janus激酶2(JAK2)、信号转导子和转录激活子3(STAT3)mRNA表达,降低磷酸化JAK2(p-JAK2)/JAK2、磷酸化STAT3(p-STAT3)/STAT3的相对表达,抑制JAK2/STAT3信号通路,从而发挥抗炎活性。孙远^[10]发现威灵仙总皂苷作用48 h对佐剂型关节炎大鼠成纤维样滑膜细胞增殖能力的抑制作用最强,药物浓度为 $62.5\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时对细胞的增殖能力抑制达到50%,且呈剂量相关,其抗炎活性可能与下调Lnc RNA OIP5-AS1的表达,调控miR-410-3p/Wnt7b信号轴及Wnt信号通路有关。

2 保护软骨

2.1 药理作用

周效思等^[11]给膝关节炎(KOA)兔 sc 威灵仙水提液 $1\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 连续16周,发现威灵仙能一定程度保护软骨细胞,维持软骨结构相对完整,缓解模型兔关节软骨细胞的退变和降解,延缓骨关节炎病理变化,改善骨关节炎的功能。潘娅岚等^[12]每天给KOA兔膝关节处局部外敷威灵仙药液30 min,共28 d,发现威灵仙可以降低评价模型动物严重程度的Lequesne指数,增加软骨蛋白多糖表达,维持软骨表面光滑,减轻软骨破坏程度,改善软骨软化现象。徐扬等^[13]通过观察不同浓度威灵仙水提取物0.01、0.05、0.1、0.5、1.0 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 对人软骨细胞的影响,发现0.05、0.1 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 水提物可明显提高软骨细胞活力,以0.1 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 最佳,而0.5、1 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 水提物降低软骨细胞活力;0.01、0.05、0.1 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 威灵仙水提物能有效抑制软骨细胞凋亡,以0.1 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 最佳,0.5、1.0 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 水提物没有表现出抑制作用,这表明在合适浓度下,威灵仙水提物可提高软骨细胞的生长活力。

2.2 作用机制

涂鹏程等^[14-15]建立兔体外膝关节软骨细胞退行性改变模型,发现威灵仙提取物0.5、1.0、2.0 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 干预48 h能够促进软骨细胞增殖,上调转化生长因子- β (TGF- β)、II型胶原表达,下调基质金属蛋白酶13(MMP13)的表达,维持软骨细胞表型稳定,疗效与浓度相关;在微重力环境下,威灵仙提取物1.0 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 干预7 d能降低细胞凋亡率,上调蛋白聚糖、II型胶原蛋白、TGF- β 蛋白及mRNA表达,降低MMP13蛋白及mRNA表达,上调SOX9 mRNA表达,降低I型胶原蛋白mRNA表达,上调软骨细胞内葡萄糖、ATP、乳酸含量,能更好地保护软骨。

赵宝祥^[16]给膝关节炎模型兔 ig 威灵仙总皂苷25、50、100 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 连续6周,发现威灵仙总皂

昔可延缓软骨组织退变,抑制软骨细胞凋亡,并对其上游IL-1 β /丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)通路,下游胱天蛋白酶-3(Caspase-3)、下游胱天蛋白酶-9(Caspase-9)表达及凋亡调控因子Bcl-2、bax的表达进行有效调控,疗效与浓度相关。马勇等^[17]用0.1 g·L⁻¹威灵仙提取物干预体外培养的兔膝关节软骨细胞连续3 d,发现能促进兔膝关节软骨细胞增殖及II型胶原、TGF- β 1的分泌,这可能是其发挥保护软骨作用的机制之一。孙必强等^[18]连续8周给骨关节炎兔关节腔内离子导入威灵仙注射液每次2 mL、每周5次,结果能明显减轻关节软骨和滑膜的炎症病变,改善软骨炎症的效果优于醋酸曲安奈德每次2 mL,能降低软骨细胞MMP-1的阳性表达率,其可能通过抗炎、抗氧化和免疫抑制等作用,达到保护软骨的目的。

3 保肝

3.1 药理作用

向虹等^[19]给肝纤维化模型大鼠ig威灵仙6 g·kg⁻¹·d⁻¹,每天1次,共10周,光镜下可见模型大鼠肝小叶结构明显改善,胶原纤维间隔减小,肝细胞坏死减轻,肝纤维化分期降低,干预效果与易善复195.4 mg·kg⁻¹·d⁻¹无明显差异。张玉玲等^[20]建立实验性非酒精性脂肪性肝炎(NASH)大鼠模型,ig给予威灵仙多糖50 mg·kg⁻¹·d⁻¹干预8周,发现改善了NASH大鼠的肝脏病理性改变,光镜下可见威灵仙多糖组大鼠肝细胞脂肪变性和气球样变性程度减轻,肝细胞坏死减少,慢性炎症细胞浸润炎情改善,肝纤维化分期降低,而且威灵仙多糖对NASH大鼠炎症的疗效与易善复195.4 mg·kg⁻¹·d⁻¹相当。

3.2 作用机制

闫福媛等^[21]给NASH大鼠ig威灵仙总皂苷50 mg·kg⁻¹·d⁻¹连续8周,发现可降低模型大鼠血清TNF- α 、IL-6、IL-17水平,减轻肝脏脂肪变性程度和炎症分级,与易善复组(195.4 mg·kg⁻¹·d⁻¹)疗效相当,其机制可能与调节肝脏免疫、对抗肝脏氧化应激等有关。胡敏敏等^[22]连续8周给NASH大鼠ig威灵仙多糖50 mg·kg⁻¹·d⁻¹,结可明显降低大鼠胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、血清视黄醇结合蛋白4(RBP4)水平,效果与易善复195.4 mg·kg⁻¹·d⁻¹相当,其可能通过降低RBP4水平,改善胰岛素抵抗发挥保肝作用。王伟^[23]给NASH大鼠ig威灵仙总皂苷50 mg·kg⁻¹·d⁻¹干预8周,发现威灵仙总皂苷能有效降低模型大鼠内毒素血症水平,提示威灵仙总皂苷可能通过降低内毒素水平,减少对肝脏的损害而发

挥保肝作用。高璠^[24]给NASH大鼠ig威灵仙总皂苷50 mg·kg⁻¹·d⁻¹共8周,发现可有效提高NASH大鼠血清总抗氧化能力(T-AOC)、肝组织谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、过氧化氢酶(CAT)、超氧化物歧化酶(SOD)活力,减少脂质过氧化产物的产生,减轻氧化应激和脂质过氧化,从而起到保肝作用,疗效与易善复195.4 mg·kg⁻¹·d⁻¹相当。

4 抗癌

4.1 药理作用

张丽红等^[25]发现威灵仙6.25~800 mg·mL⁻¹乙醇提取物干预48 h对人卵巢癌细胞SKOV3的增殖有抑制作用,抑制率随着浓度增大而增强,呈剂量相关,其半抑制浓度(IC₅₀)为239.3 mg·mL⁻¹。李俊妍等^[26]研究发现威灵仙多糖0、50、100、200、400、500 μ g·mL⁻¹作用24 h对人舌鳞癌细胞Tca-8113的生长有较强的抑制作用,药物浓度为100 μ g·mL⁻¹时,对Tca-8113的抑制率超过50%,抑制率与剂量呈一定的相关关系。陈玉茹等^[27]观察威灵仙皂苷对人髓系白血病细胞株HL-60生长抑制的作用,在50、100、200、400 μ g·mL⁻¹下分别培养24、48、72 h,发现各浓度对HL-60细胞均有明显的生长抑制作用,且呈时间和浓度相关。

4.2 作用机制

周临娜等^[28]研究发现,威灵仙水提物浓度为2.0~3.6 g·L⁻¹时对人肿瘤细胞HTH74Rdox的增殖有明显抑制作用,其24、48 h的IC₅₀分别为1.793、1.689 g·L⁻¹,抑制作用与浓度相关;随威灵仙水提物浓度提高,细胞凋亡率增加,cleaved-Caspase-3/Caspase-3、Bax/Bcl-2b表达增加,Bcl-2表达抑制,呈浓度相关性,这可能是威灵仙发挥抗肿瘤作用的机制之一。张杰等^[29-30]研究发现威灵仙多糖对多种肿瘤细胞具有明显的抑制增殖和促进细胞凋亡作用,且呈浓度相关,威灵仙多糖10、20、40 mg·L⁻¹干预48 h可以导致胃癌BGC-823细胞凋亡,其机制可能与降低Survivin基因的表达有关;其还可抑制人乳腺癌MCF-7细胞的增殖,促进细胞凋亡,可能与激活Fas、抑制Bcl-2基因的表达有关;其作用于人卵巢癌细胞SKOV3,促进细胞凋亡,40 mg·L⁻¹的凋亡率为14.09%,其机制可能与激活Fas、抑制Bcl-2的基因表达有关。贺海波等^[31]比较威灵仙石油醚萃取、醋酸乙酯萃取、正丁醇萃取部位和水提取部位对人宫颈癌CaSKi细胞的抑制作用,发现不同部位作用48 h对CaSKi细胞的增殖有一定的抑制作用,IC₅₀分别为152.02、53.78、30.42、290.57 μ g·mL⁻¹;威

灵仙不同提取部位均对CaSKi细胞增殖周期产生阻滞,使G₀/G₁期数量减少,细胞被阻滞于S期或G₂期,推测细胞周期阻滞和促进凋亡双重效应是其作用的机制之一。

5 抑菌

5.1 药理作用

杨金凤等^[32]发现不同溶剂(醋酸乙酯、丙酮、80%乙醇、水)提取的威灵仙提取液50 μg·mL⁻¹干预8 d均对桃褐腐菌的生长产生抑制,80%乙醇提取液抑菌效果最好,抑制率为61.71%;在病菌产孢量方面,水提取液和醋酸乙酯提取液抑制率分别为86.11%和75.76%,效果较好;对于桃褐腐菌分生孢子萌发的影响,醋酸乙酯提取液有非常强的抑制率,达到100%,其他3种提取液抑制率较低。潘晓茹^[33]通过建立细菌生长模型发现,威灵仙煎煮液及威灵仙总皂苷液对大肠杆菌有抑制作用,威灵仙提取液的临界生长浓度为0.98 g·mL⁻¹,总皂苷的临界生长浓度为0.020 7 g·mL⁻¹,且均随着浓度增高,抑制效果增强。威灵仙中原白头翁素和白头翁素具有显著的抗菌效果,原白头翁素对链球菌的抑菌浓度为1:60 000,对大肠杆菌的抑菌浓度为1:(83 000~33 000),对白色链球菌的抑菌浓度为1:10 000;白头翁素对葡萄球菌、链球菌、白喉杆菌的抑菌浓度为1:12 500,对结核杆菌的抑菌浓度为1:50 000,对大肠杆菌也有类似的抑菌作用^[34]。

5.2 作用机制

刘明珠等^[35]以从卵形鲳鲀中分离出的溶藻弧菌为实验对象,发现威灵仙水提物干预8 h对溶藻弧菌具有很好的抑制作用,致死浓度为500 mg·mL⁻¹,最小抑菌浓度为250 mg·mL⁻¹;通过检测胞内乳酸脱氢酶含量,确定威灵仙水提物可能是通过破坏细胞膜,使细胞内容物释放引起菌体裂解,从而达到抑菌作用。

6 降糖

6.1 药理作用

有报道称威灵仙浸剂对正常大鼠有明显的增强葡萄糖同化作用,故可能有降血糖的效果^[36]。邹新蓉等^[37]给糖尿病肾病大鼠ig威灵仙醇提物500、250 mg·kg⁻¹,连续12周,发现其明显降低糖尿病大鼠空腹血糖水平,具有很好的降糖作用。

6.2 作用机制

蔡鲁^[38]发现威灵仙中的姜黄烯醇(curcusinol)浓度为10 μmol·L⁻¹时,对蛋白络氨酸磷酸酶1B活性的抑制率为86.0%,可负调控胰岛素信号通路,起

到很好的降糖作用。李敏超^[39]以多氯联苯(PCB118)诱导大鼠胰岛素瘤细胞株INS-1凋亡为模型细胞,给予威灵仙水提物4、40 mg·mL⁻¹进行干预,结果显示威灵仙水提物可以抑制胰岛β细胞早期凋亡,抑制凋亡相关蛋白cleaved Caspase-3表达,增强PCB118毒性环境下的INS-1细胞活性,从而使胰岛细胞数量保持平衡,维持血糖稳定。

7 其他

甘露等^[6]采用小鼠离体回肠法,发现威灵仙水提物、水提醇沉物、40%醇提物、60%醇提物、醇提水沉物均可抑制小鼠回肠收缩,5种提取物的抑制率分别为60.61%、32.42%、82.63%、90.62%、55.62%。邹新蓉等^[37]通过制备糖尿病肾病大鼠模型,发现威灵仙高、低浓度(500、250 mg·kg⁻¹)醇提物能显著降低模型大鼠血清尿素氮、尿白蛋白、尿白蛋白排泄率、肾肥大指数,降低肾脏丙二醛的含量,明显减轻模型大鼠肾小球基膜及肾小管增厚和膨胀的程度,表明威灵仙可有效抑制糖尿病肾病引起的肾损伤。应超等^[40]观察威灵仙水提物和95%醇提物对体外培养的大鼠成骨细胞的影响,发现分别用2%、8%、16%的威灵仙不同提取物作用24、48、72 h,结果不同提取物均对成骨细胞有明显的增殖作用,且95%醇提物作用优于水提物,48 h时作用效果最好。

8 结语

现代药理学研究表明威灵仙具有广泛的药理活性,可通过抑制炎症因子、抑制信号通路、免疫抑制等发挥抗炎、镇痛作用;通过促进软骨细胞增殖,抑制细胞凋亡,促进软骨细胞合成蛋白糖和II型胶原,减缓炎症进展而达到保护软骨的目的;通过调节肝脏免疫、调节细胞因子分泌及抑制炎症反应等发挥保肝作用;通过调节cleaved-Caspase-3、Caspase-3、Bax/Bcl-2b等基因表达、诱导癌细胞凋亡,发挥抗癌作用;通过破坏细胞膜,使细胞内容物释放,引起菌体裂解而达到抗菌抑菌效果;还可通过负调控胰岛素信号通路,抑制胰岛β细胞早期凋亡,抑制凋亡相关蛋白表达而发挥降糖作用。

虽然在威灵仙药理作用方面的研究很多,但其作用机制并不完善,其中抗菌抑菌、降糖等大多数研究停留在药效方面,作用机制研究较少;对作用机制的研究主要涉及单信号通路及单个靶点,不能整体分析各药理作用与信号通路及具体靶点之间的相互联系。此外,关于其毒性以及毒理机制的研究较少。因此,以后可深入研究其具体靶点和信号通路,明确其药理作用机制,并在考察毒性与用法、

用量关系的基础上进行相应的临床试验,对扩大药用资源、保障临床用药安全具有实际意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2020.
Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume I. 2020.
- [2] 谭珍媛, 朱秋莲, 邱莉, 等. 威灵仙化学成分药理作用及机制研究进展 [J]. 海峡药学, 2018, 30(6): 1-10.
Tan Z Y, Zhu Q L, Qiu L, et al. Eview on chemical constituents and pharmacological effects of *Climatidis Radix* [J]. Strait Pharm J, 2018, 30(6): 1-10.
- [3] 付强, 王萍, 杜宇凤, 等. 威灵仙化学成分及其药理活性最新研究进展 [J]. 成都大学学报: 自然科学版, 2018, 37(2): 113-119.
Fu Q, Wang P, Du Y F, et al. The latest research progress on the chemical constituents and their pharmacological activities of Weilingxian [J]. J Chengdu Univ: Nat Sci Ed, 2018, 37(2): 113-119.
- [4] 徐坤元, 苟筱雯, 刘文科, 等. 威灵仙的临床应用及其用量探究 [J]. 长春中医药大学学报, 2020, 36(5): 875-877.
Xu K Y, Gou X W, Liu W K, et al. Clinical application and dosage of *Chinese Clematis* root [J]. J Changchun Univ Chin Med, 2020, 36(5): 875-877.
- [5] 王志江, 梁丽丽, 接明军, 等. 草本威灵仙的抗炎镇痛和止血作用 [J]. 医药导报, 2017, 36(15): 489-492.
Wang Z J, Liang L L, Jie M J, et al. Anti-inflammation, analgesic and hemostatic effects of *Veronicastrum sibiricum* [J]. Herald Med, 2017, 36(15): 489-492.
- [6] 甘露, 任振堃, 叶彪, 等. 威灵仙不同提取物的抗炎镇痛平痉作用 [J]. 华西药学杂志, 2020, 35(2): 179-182.
Gan L, Ren Z K, Ye B, et al. Anti-inflammatory, analgesic and antispasmodic effects of different extracts of *Clematis hexapetale* [J]. West China J Pharm Sci, 2020, 35(2): 179-182.
- [7] 高晶, 刘学政. 电针联合威灵仙关节腔内注射对大鼠膝关节炎 TNF- α MMP HA 及 TIMP-1 的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(6): 686-692.
Gao J, Liu X Z. Effects of electroacupuncture combined with Weilingxian intra-articular injection on TNF- α , MMPs and HA in rats with knee osteoarthritis [J]. Chin J Immunol, 2019, 35(6): 686-692.
- [8] 燕丽君, 佟胜全, 刘静, 等. 威灵仙总皂苷对类风湿关节炎大鼠外周血 T 淋巴细胞亚群的影响 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2020, 46(6): 1241-1246.
Yan L J, Tong S Q, Liu J, et al. Effect of total saponins of *Clematis* on T lymphocyte subsets in peripheral blood of rats with rheumatoid arthritis [J]. J Jilin Univ: Med Ed, 2020, 46(6): 1241-1246.
- [9] 邓龙飞, 汪永忠, 韩燕全, 等. 威灵仙总皂苷抑制佐剂性关节炎大鼠 JAK2/STAT3 信号通路 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2015, 31(2): 153-158.
Deng L F, Wang Y Z, Han Y Q, et al. Total saponins of *Clematis* inhibits JAK2/STAT3 signal pathway of adjuvant-induced arthritis rats [J]. Chin J Cell Mol Immunol, 2015, 31(2): 153-158.
- [10] 孙远. LncRNA OIP5-AS1/miR-410-3p/Wnt7b 信号轴促进类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞增殖的机制及威灵仙总皂苷的干预研究 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2020.
Sun Y. The mechanism of lncrna oip5-as1/mir-410-3p/wnt7b signal axis promoting proliferation of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis and intervention of total saponina of *Radix Clematis* [D]. Hefei: Anhui University of Chinese Medicine, 2020.
- [11] 周效思, 周凯, 谭安雄, 等. 威灵仙对兔膝关节炎结构和功能的影响 [J]. 时珍国医国药, 2011, 22(10): 2454-2456.
Zhou X S, Zhou K, Tan A X, et al. Effects of Weilingxian on the structure and fu-nction of rabbit knee osteoarthritis [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2011, 22(10): 2454-2456.
- [12] 潘娅岚, 马勇, 涂鹏程, 等. 低频超声促透威灵仙对早期兔膝关节炎的干预作用及机制研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(4): 470-475.
Pan Y L, Ma Y, Tu P C, et al. Effect and mechanism of *Clematis chinensis* osbeck penetration by low-frequency ultrasonic on early knee osteoarthritis rabbits [J]. Chin J Integ Tradit West, 2020, 40(4): 470-475.
- [13] 徐扬, 桂鉴超, 高峰, 等. 威灵仙提取物干预膝关节炎软骨细胞的生长活力 [J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(2): 241-246.
Xu Y, Gui J F, Gao F, et al. Effect of *Radix Clematidis* extract on viability of knee osteoarthritis chondrocytes [J]. Chin J Tiss Engin Res, 2013, 17(2): 241-246.
- [14] 涂鹏程, 马勇, 郭杨, 等. 模拟微重力环境下威灵仙维持兔膝关节软骨细胞表型的效应与机制 [J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(1): 12-19.
Tu P C, Ma Y, Guo Y, et al. Effects of *Clematis chinensis* Osbeck mediated by simulated microgravity enviroment on chondrocyte phenotype maintenance [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2022, 39(1): 12-19.
- [15] 涂鹏程, 郭杨, 马勇, 等. 威灵仙提取物可促进体外牵张应力环境下软骨细胞表型的维持 [J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(8): 1182-1187.
Tu P C, Guo Y, Ma Y, et al. Phenotypic maintenance of chondrocytes *in vitro* under tensile stress enhanced by the

- extract of *Clematis chinensis* [J]. Chin J Tiss Engin Res, 2020, 24(8): 1182-1187.
- [16] 赵宝祥. 基于IL-1 β /MAPKs通路探讨威灵仙总皂苷对骨关节炎软骨细胞凋亡的影响[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2016.
- Zhao B X. Based on IL-1 β /MAPKs pathways to investigate the impact of total saponins of *Clematis* on osteoarthritis chondrocytes apoptosis [D]. Wuhan: Hubei University of Chinese Medicine, 2016.
- [17] 马勇, 郭杨, 屠娟, 等. 低强度脉冲超声介导威灵仙干预兔膝关节软骨细胞增殖及II型胶原和转化生长因子 β 1的表达[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(38): 6110-6115.
- Ma Y, Guo Y, Tu J, et al. Effect of low-intensity pulsed ultrasound mediated *Clematis chinensis* Osbeck on the proliferation and expression of type II collagen and transforming growth factor-beta1 of rabbit knee articular chondrocytes[J]. Chin J Tiss Engin Res, 2014, 18(38): 6110-6115.
- [18] 孙必强, 张鸣, 李美珍, 等. 威灵仙注射液关节腔离子导入对骨关节炎软骨和滑膜组织形态以及软骨MMP-1的影响[J]. 中医临床研究, 2014, 6(17): 1-3.
- Sun B Q, Zhang M, Li M Z, et al. Effects of *Clematis chinensis* Injection on OA cartilage and synovial membrane tissue morphology and MMP-1 cell with articular cavity iontophoresis [J]. Clin J Chin Med, 2014, 6(17): 1-3.
- [19] 向虹, 琚坚. 威灵仙对实验性肝纤维化的干预作用[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2014, 22(7): 377-380.
- Xiang H, Ju J. Intervention effect of *Radix Clematidis* on experimental hepatic fibrosis [J]. Chin J Integr Trad West Med Dig, 2014, 22(7): 377-380.
- [20] 张玉玲, 王伟, 胡敏敏, 等. 威灵仙多糖干预实验性NASH大鼠炎症的疗效观察[A]//第二十九届全国中西医结合消化系统疾病学术会议论文集[C]. 成都: 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会, 2017: 791-797.
- Zhang Y L, Wang W, Hu M M, et al. An curative effect observation of PRC in intervening hepatic inflammation existed in an experimental rat model of NASH [A]// Proceedings of the 29th National Academic Conference on Digestive System Diseases of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine [C]. Chengdu: Professional Committee of Digestive System Diseases of Chinese Association of Integrative Medicine, 2017: 791-797.
- [21] 闫福媛, 琚坚, 高藩, 等. 威灵仙总皂苷对实验性NASH大鼠模型血清IL-6, IL-17, TNF- α 水平和肝脏病理的影响[J]. 胃肠病学, 2016, 21(9): 523-527.
- Yan F Y, Ju J, Gao F, et al. Effect of Total saponins of *Radix Clematidis* on serum IL-6, IL-17, TNF- α and liver pathology in experimental [J]. Chin J Gastroenterol, 2016, 21(9): 523-527.
- [22] 胡敏敏, 王伟, 毕洪钟, 等. 威灵仙多糖对实验性非酒精性脂肪性肝炎大鼠血清RBP4水平和胰岛素抵抗指数的干预作用[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2016, 25(4): 386-390.
- Hu M M, Wang W, Bi H Z, et al. Tervention effect of polysaccharide of *Radix Clematidis* in RBP4 level and HOMAIR of rats with non-alcoholic steatohepatitis [J]. Chin J Gastroenterol Hepatol, 2016, 25(4): 386-390.
- [23] 王伟. 威灵仙总皂苷干预实验性NASH大鼠内毒素血症的疗效观察[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2014.
- Wang W. An curative effect observation of TRSC in intervening endotoxemia existed in an experimental rat model of NASH [D]. Kunming: Kunming Medical University, 2014.
- [24] 高璠. 威灵仙总皂苷干预实验性NASH大鼠氧化应激的疗效和机制研究[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2016.
- Gao F. The study of curative effect and mechanism of TRSC in intervening oxidative stress existed in an experimental rat of NASH [D]. Kunming: Kunming Medical University, 2014.
- [25] 张丽红, 庄志江, 王继成, 等. 中药乙醇提取物对人卵巢癌SK-OV-3细胞增殖抑制作用的研究[J]. 中医学报, 2015, 30(10): 1393-1396.
- Zhang L H, Zhuang Z J, Wang J C, et al. Research on the proliferation inhibition on the ovarian cancer SK-OV-3 cells by TCM ethanol extract [J]. China J Chin Med, 2015, 30(10): 1393-1396.
- [26] 李俊妍. 威灵仙多糖对舌鳞癌细胞生长抑制作用的研究[D]. 佳木斯: 佳木斯大学, 2011.
- Li J Y. Study on the inhibitory effect of Weilingxian polysaccharide on the growth of tongue squamous carcinoma cells [D]. Jiamusi: Jiamusi University, 2011.
- [27] 陈玉茹, 黄纯兰, 李晓明. 威灵仙皂苷对HL-60细胞生长抑制作用的研究[J]. 泸州医学院学报, 2011, 34(3): 231-234.
- Chen Y R, Huang C L, Li X M. Study on clematis saponin in hibiting HL-60 cell growth [J]. J Luzhou Med Coll, 2011, 34(3): 231-234.
- [28] 周临娜, 曹萌, 毛春芹, 等. 威灵仙水提物对阿霉素耐药的人甲状腺未分化癌细胞株HTH74Rdox的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(3): 91-95.
- Zhou L N, Cao M, Mao C Q, et al. Effect of water extract of *Clematidis Radix et Rhizoma* on thyroid anaplastic carcinoma doxorubicin resistant strains HTH74Rdox [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2017, 23(3): 91-95.

- [29] 张杰, 杨旭东, 王 崴, 等. Survivin在威灵仙多糖诱导人胃癌BGC-823细胞凋亡中的基因表达[J]. 牡丹江医学院学报, 2014, 35(6): 13-15.
Zhang J, Yang X D, Wang W, et al. The gene expression of survivin in *Radix Clematidis* polysaccharide-induced apoptosis in bge-823 cells [J]. J Mudanjiang Med Univ, 2014, 35(6): 13-15.
- [30] 张杰, 杨旭东, 赵容杰. 威灵仙多糖对人乳腺癌MCF-7细胞凋亡及Bcl-2, Fas基因表达的影响[J]. 中国优生与遗传杂志, 2011, 19(8): 17-18, 22.
Zhang J, Yang X D, Zhao R J. The effect of *Radix Clematidis* polysaccharide on the apoptosis and Bcl-2, Fas gene expression of MCF-7 human breast cancer cells [J]. Chin J Birth Health Hered, 2011, 19(8): 17-18, 22.
- [31] 贺海波, 白彩虹, 石孟琼, 等. 威灵仙不同部位对人宫颈癌CaSKi细胞增殖抑制作用实验研究[A]//2012第五届全国临床中药学学术研讨会论文集[C]. 武汉: 中华中医药学会, 2012: 112-116.
He H B, Bai C H, Shi C Q, et al. Experimental study on the inhibitory effect of different parts of Weilingxian on the proliferation of human cervical cancer CaSKi cells [A]// Proceedings of the 5th National Symposium on Clinical Chinese Pharmacy in 2012 [C]. Wuhan: Chinese Association of Integrative Medicine, 2012: 112-116.
- [32] 杨金凤, 李 鹤, 刘素花, 等. 三种中药提取物对桃褐腐菌(*Monilinia fructicola*)的抑菌作用[J]. 中国农学通报, 2009, 25(12): 188-194.
Yang J F, Li H, Liu S H, et al. Fungistasis of three kinds of Chinese herbs extracts against *Monilinia fructicola* [J]. Chin Agric Sci Bull, 2009, 25(12): 188-194.
- [33] 潘晓茹. 中药及中药中三萜皂甙抑菌作用的热动力学研究[D]. 曲阜: 曲阜师范大学, 2002.
Pan X R. Thermodynamic study on the bacteriostatic effect of traditional Chinese medicine and Chinese medicinal saponins [D]. Qufu: Qufu Normal University, 2002.
- [34] 罗奎元, 强宇靖, 高慧琴. 威灵仙化学成分及药理作用研究进展[J]. 甘肃中医学院学报, 2015, 32(5): 60-63.
Luo K Y, Qiang Y J, Gao H Q, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological effects of Weilingxian [J]. Gansu Coll Tradit Chin Med, 2015, 32(5): 60-63.
- [35] 刘明珠, 李梦梦, 黄帅帅, 等. 威灵仙水提物对卵形鲳鲀源溶藻弧菌的抑制作用[J]. 广西科学院学报, 2021, 37(2): 94-100.
Liu M Z, Li M M, Huang S S, et al. Inhibitory effect of water extracts of Weilingxian on vibrio alginolyticus derived from pomfret ovale [J]. J Guangxi Acad Sci, 2021, 37(2): 94-100.
- [36] 方文贤. 实用临床抗衰老中药[M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2002.
Fang W X. Practical *Clinical Anti-aging Traditional Chinese Medicine* [M]. Shenyang: Liaoning Science and Technology Press, 2002.
- [37] 邹新蓉, 王长江, 王小琴. 威灵仙提取物对糖尿病肾病大鼠作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(16): 152-156.
Zou X R, Wang C J, Wang X Q. Effect of Extracts from *Clematidis chinensis Radix et Rhizoma* on diabetic nephropathy in rats [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2015, 21(16): 152-156.
- [38] 蔡 鲁. 中药威灵仙基原品种之一棉团铁线莲的化学成分研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2020.
Cai L. Chemical constituents from the roots and rhizomes of *Clematis hexapetala* Pall. [D]. Beijing: Peking Union Medical College, 2020.
- [39] 李敏超. 威灵仙水提物对环境毒素引起胰岛细胞(INS-1)凋亡的保护作用研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
Li M C. Protective effect of water extract of Weilingxian on islet cell (INS-1) apoptosis induced by environmental toxins [D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2017.
- [40] 应 超, 董 卓, 单乐天. 威灵仙对大鼠成骨细胞增殖作用的研究[A]//2014年全国中药学术研讨会暨中国中西医结合学会第六届中药专业委员会换届改选会论文集[C]. 杭州: 中国中西医结合学会, 2014: 292-295.
Ying C, Dong Z, Shan T L. Study on *in vitro* effect of *Radix Clematidison* rat ost-eoblast [A]// Proceedings of the 2014 national academic symposium on traditional Chinese medicine and the sixth session of the Chinese medicine professional committee of the Chinese association of integrative medicine [C]. Hangzhou: Chinese Association of Integrative Medicine, 2014: 292-295.

[责任编辑 李红珠]