

旋覆花化学成分及药理作用研究进展

牛 峥¹, 马丽萍¹, 姚 铁¹, 丁丽琴¹, 邱 峰², 张德芹^{1*}

1. 天津中医药大学 组分中药国家重点实验室, 天津 301617

2. 天津中医药大学 中药学院, 天津 301617

摘要: 旋覆花在中国有悠久的药用历史, 具有降气、消痰、行水、止呕的功效, 为中医临床治疗风寒咳嗽、痰饮蓄结、胸膈痞闷、喘咳痰多、呕吐噎气、心下痞硬的常用药, 是具有沉降药性的代表药味。现代药学研究表明旋覆花主要含有倍半萜类、黄酮类、其他萜类、甾体类、挥发油、多糖类等多种化合物, 旋覆花及其有效成分具有抗炎、抗肿瘤、神经保护、抗衰老、降糖调脂、抗过敏、抗动脉硬化、抗心肌损伤、抗氧化、抗黑色素生成、抗肝损伤等多方面的药理活性。对《中国药典》收录的2种旋覆花的化学成分及药理作用研究进展进行总结和归纳, 为进一步阐明旋覆花沉降药性的科学内涵提供文献依据。

关键词: 旋覆花; 抗炎; 抗肿瘤; 神经保护; 抗衰老; 化学成分; 药理作用

中图分类号: R284.2; R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2022) 12-2591-11

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.12.026

Research progress on chemical compositions and pharmacological effects of *Inulae Flos*

NIU Zheng¹, MA Liping¹, YAO Tie¹, DING Liqin¹, QIU Feng², ZHANG Deqin¹

1. State Key Laboratory of Component-Based Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. College of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: *Inulae Flos* has a long history of medicinal use in China, with the effect of descending the adverse qi flow, resolving phlegm, promoting diuresis and stopping nausea. It is commonly used in the clinical treatment of cough due to wind-cold, stuffy and full sensation in the chest and diaphragm, dyspnea and cough with excessive sputum, vomiting, ructation, epigastric fullness and rigidity due to retention of phlegm and morbid fluids. It is a classical drug with descending medicinal properties. It mainly contains sesquiterpenoids, flavonoids, other terpenoids, steroids, volatile oils, polysaccharides and other compounds. Modern pharmacological research has shown that it has various pharmacological activities such as anti-inflammatory, anti-tumor, neuroprotective, anti-aging, reduce blood sugar, anti-lipidemic, anti-allergic, anti-atherosclerosis, anti-cardiac damage, antioxidant, anti-melanogenic, and anti-liver damage. The progress of research on the chemical composition and pharmacological effects of the pharmacopoeial base species of *Inulae Flos* in recent years were summarized, and provide a documentary basis for further elucidating the scientific connotation of the descending medicinal properties of *Inulae Flos*.

Key words: *Inulae Flos*; anti-inflammatory; anti-tumor; neuroprotective; anti-aging; chemical compositions; pharmacological effects

旋覆花入药首载于《神农本草经》, 药用历史悠久。《中国药典》2020年版收载菊科植物旋覆花 *Inula japonica* Thunb. 或欧亚旋覆花 *I. britannica* L. 的干燥头状花序作为旋覆花的正品入药^[1], 是目前中医临床药用旋覆花的主要药材基原。中医理论

认为旋覆花具有降气、消痰、行水、止呕的功效, 为中医临床治疗风寒咳嗽、痰饮蓄结、胸膈痞闷、喘咳痰多、呕吐噎气心下痞硬的常用药, 也是旋覆代赭汤(《伤寒论》)、旋覆花汤(《金匱要略》)等经典名方的主要组成药味, 临床常用于胃食管反流、术后胃

收稿日期: 2022-06-22

基金项目: 国家重点研发计划项目(2019YFC1708803)

第一作者: 牛 峥(1994—), 男, 博士研究生, 从事中药化学研究。E-mail: 361152746@qq.com

*通信作者: 张德芹, 女, 博士生导师, 教授, 从事中药基本理论及临床应用研究。E-mail: deqin123@163.com

瘫、功能性消化不良等消化系统疾病^[2]。虽然国内外学者针对旋覆花属植物多种旋覆花基原品种的化学成分及药理作用开展了广泛而深入的研究^[3],但尚未检索到对药典基原品种旋覆花药材的专项综述报道。为深入开展旋覆花沉降药性的物质基础及作用机制研究,本文根据中医临床用药传统,以《中国药典》记载的旋覆花基原品种为研究对象,对近年来药典基原品种旋覆花的化学成分及药理作用研究进展进行总结和归纳,以期为进一步阐明旋覆花沉降药性的科学内涵提供文献依据。

1 化学成分

旋覆花及欧亚旋覆花中除含有旋覆花属植物的特征性成分倍半萜类化合物外,尚含有黄酮类、其他萜类、甾体类、挥发油、多糖类等化合物。

1.1 倍半萜类

旋覆花中含有丰富的倍半萜类成分。有研究从旋覆花药材中分离鉴别出包括大花旋覆花内酯^[4]、1-*O*-乙酰基大花旋覆花内酯^[5]、1,6-*O*,*O*-二乙酰基大花旋覆花内酯^[6]、麦角内酯^[7]、锦菊素^[7]、2,3-二氢芳香椎心菊素^[7]、泽兰内酯^[8]、双旋覆花内酯A~T^[9-12]、银胶菊素^[13-14]、大花旋覆花素A^[15]、欧亚旋覆花内酯G^[16]、旋覆花内酯^[17]等200余种倍半萜类化合物。旋覆花倍半萜类成分主要具有抗炎、抗哮喘、抗肿瘤、抗动脉硬化、抗心肌损伤、抗黑色素生成、神经保护、抗过敏等药理活性。

1.2 黄酮类

黄酮类成分是旋覆花药材中另一类主要活性成分。有研究从旋覆花中分离鉴别出山柰酚^[4]、异鼠李素-3-*O*-β-*D*-吡喃葡萄糖苷^[18]、鼠李黄素-3-*O*-β-*D*-吡喃葡萄糖苷^[18]、山柰酚-3-*O*-β-*D*-吡喃葡萄糖苷^[18]、山柰酚-3-葡萄糖苷^[19]、异鼠李素-3-葡萄糖苷^[19]、万寿菊素^[20]、木犀草素^[20]、泽兰黄酮^[20]、芹黄素^[20]、万寿菊苷^[21]、槲皮素^[22]、6-甲氧基-木犀草素^[22]、异鼠李素^[22]、异槲皮苷^[23]、芦丁^[23]、菠叶素^[24]等40余种黄酮类化合物。旋覆花黄酮类化合物主要具有抗炎、抗肿瘤、抗动脉硬化、抗黑色素生成、镇痛、抗衰老、抗过敏等药理活性。

1.3 其他萜类和甾体类

有研究从旋覆花药材中分离鉴别出16α-羟基-17-乙酰氧基-对映-贝壳杉-19-酸^[2]、19-*O*-β-*D*-吡喃葡萄糖基-16α-羟基-17-乙酰氧基-对映-贝壳杉-19-酸^[6]、12-hydroxygeranylgeranio^[15]、16β-羟基-β-香树脂醇^[17]、17-*O*-β-*D*-吡喃葡萄糖基-16-β-氢-对映-贝壳杉-19-酸^[18]、阿里二醇^[24]、右旋柠檬烯^[25]、橙花

醇^[25]、异植醇^[25]、α-水芹烯^[26]、β-蒎烯^[26]、柠檬烯^[26]、17-*O*-β-*D*-吡喃葡萄糖基-16α-对映-贝壳杉-19-酸^[27]、16-氧化-17-去甲贝壳杉-18-酸^[28]、17-羟基-对映-贝壳杉-15-烯-19-酸^[28]、β-香树脂醇^[29]、羽扇豆醇^[29]、β-扶桑甾醇^[29]、豆甾醇^[29]、蒲公英甾醇^[30]、胡萝卜苷^[30]、β-谷甾醇^[31]、西托糖苷^[31]、α-菠菜甾醇^[32]、谷甾醇-3-*O*-β-*D*-吡喃葡萄糖苷^[32]等约70种单萜、二萜、三萜等其他萜类和甾体类化合物。旋覆花萜类和甾体类化合物主要具有抗炎、抗肝损伤等药理活性。

1.4 其他类成分

此外,尚有研究从旋覆花药材中分离鉴别出包括(-)-丁香脂素^[16]、对羟基桂皮酸^[24]、咖啡酸^[24]、咖啡酸乙酯^[24]、二氢芥子醇^[24]、4-甲基-2,6-二叔丁基苯酚^[25]、3-溴苯酚^[26]、7-羟基香豆素^[33]、瑞香素^[33]、东莨菪素^[33]、蟛蜞菊内酯^[33]、枸橼苦素^[33]、杜仲树脂酚^[33]、丁香酸^[33]、香草酸^[33]、异丁香酸^[33]、1,5-二咖啡酰基奎尼酸^[34]、绿原酸^[35]、原儿茶酸^[35]、2,6-二甲基-4-甲氧基甲基-苯酚^[36]、月桂酸^[36]、顺-9-十六碳烯酸^[36]等苯丙素、酚酸、脂肪酸等其他类化合物。

2 药理作用

现代药理研究表明旋覆花及其提取物、有效成分具有抗炎、抗肿瘤、神经保护、抗衰老、降糖调脂、抗过敏、抗动脉硬化、抗心肌损伤、抗氧化、抗黑色素生成、抗肝损伤、抗哮喘、抗疲劳、抗菌、镇痛、免疫调节、抗便秘、抗惊厥、抗肺纤维化等多方面的药理活性。综合分析旋覆花药材提取物、有效组分、单体化合物药理作用、传统中医功能主治与旋覆花升降浮沉药性之间的关联性,可以揭示其沉降药性物质基础与药理作用间的内在联系。旋覆花药材升降浮沉药性物质基础及药理作用总结见图1。

2.1 抗炎

旋覆花提取物、倍半萜及其苷类化合物、黄酮类化合物是旋覆花发挥抗炎活性的主要有效物质。离体研究结果显示,旋覆花乙醇提取物12.5、25、50 μg·mL⁻¹预处理RAW 264.7细胞1 h,用200 ng·mL⁻¹脂多糖(LPS)刺激24 h,旋覆花乙醇提取物可剂量相关地抑制巨噬细胞核转录因子-κB(NF-κB)抑制因子α(IκBα)和有丝分裂原激活蛋白(MAP)激酶磷酸化,下调NF-κB激活,从而抑制一氧化氮(NO)/一氧化氮合酶(iNOS)、前列腺素E₂(PGE₂)/环氧化酶-2(COX-2)和细胞因子肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-6(IL-6)的表达^[37]。

泽兰内酯1、3、10 μmol·L⁻¹可通过诱导肿瘤坏

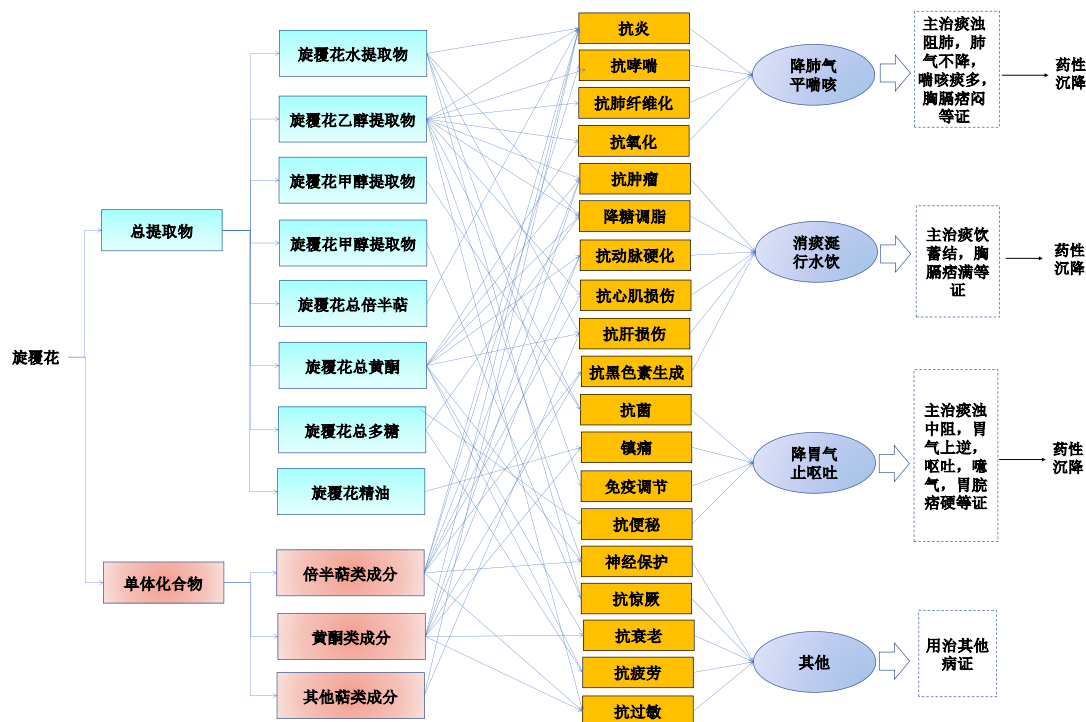


图1 旋覆花药材升降浮沉药性物质基础及药理作用示意图

Fig. 1 Diagram of material basis of Lifting and Sinking medicinal properties and pharmacological effects of *Inulae Flos*

死因子受体相关因子-6 (TRAF6) 蛋白酶体降解, 剂量相关地抑制 COX-2 和 iNOS 在 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞中的表达, 抑制 NO 和 PGE₂ 产生, 抑制 LPS 诱导的 κ B 抑制因子激酶 (IKK) α/β 和转录因子 RelA/p65 的磷酸化, 抑制细胞外调节蛋白激酶 (ERK)、c-Jun 氨基末端激酶 (JNK) 和丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶 (p38 MAPKs) 的激活^[38]。

文献报道欧亚旋覆花内酯 0.16~0.63 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 通过下调 RAW 264.7 细胞 MAP 激酶和 NF- κ B 介导的巨噬细胞的激活治疗炎症性疾病^[39]。有学者从旋覆花中分离得到新型二聚体双旋覆花内酯 A, 在 2.5~10 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 内对 TNF- α 介导的 L929 小鼠成纤维细胞的细胞毒性有一定抑制作用, 通过直接靶向 TNF- α 并阻止其与肿瘤坏死因子受体 1 (TNFR1) 结合来发挥其抗炎作用^[40]。

体研究结果显示, 双旋覆花内酯 A (8 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 给予 TNF- α /D-半乳糖胺 (D-GalN) 诱导的肝炎模型小鼠静脉注射, 可提高小鼠的存活率, 并拮抗 TNF- α 的促炎作用^[40]。给 2,4-二硝基氯苯 (DNFB) 诱导的特应性皮炎小鼠 ip 1 β -羟基土木香内酯 10 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 可减轻小鼠特应性皮炎样皮肤损伤, 降低血清免疫球蛋白 E (IgE)、IL-4 和 IL-6 水平, 抑制小鼠背部皮损中 TNF- α 、IL-1 和 IL-6 mRNA 表达, 半数抑制浓度 (IC₅₀) 分别为 6.58、9.48、7.01 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 对特异性

皮肤炎症具有保护作用^[41]。以地塞米松 10 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 作为阳性对照, 旋覆花中黄酮类化合物蒺藜素 25、50 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ig, 可剂量相关地减弱 IgE/Ag 介导的小鼠被动皮肤过敏反应 (PCA)^[42]。

2.2 抗肿瘤

旋覆花总黄酮、旋覆花倍半萜类单体化合物是旋覆花抗肿瘤作用的主要活性成分。离体研究结果显示, 泽兰内酯 10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 与肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 TRAIL (100 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$) 联合处理可增强 TRAIL 诱导的 MCF-7、MDA-MB-231 和 MDA-MB-453 人乳腺癌细胞系的细胞毒性。单独使用泽兰内酯可显著下调 MCF-7 细胞中凋亡抑制蛋白 c-FLIP 的表达, 使乳腺癌细胞对 TRAIL 敏感^[43]。

黄酮类化合物香叶木素 100、10、1 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 对小鼠 P-388 白血病细胞显示出强烈的生长抑制作用, IC₅₀ 值分别为 100、82.4、86.1%^[44]。1-O-乙酰基大花旋覆花内酯 50、100、150、200 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 通过诱导 HT-29 人结肠癌细胞周期停滞在 G₀/G₁ 期, 以剂量和时间相关的方式抑制肿瘤生长, 这种抑制伴随着细胞周期蛋白 E 和细胞周期蛋白依赖激酶 4 (CDK4) 蛋白水平的减少, 以及细胞周期蛋白相关激酶抑制蛋白 p21 表达的减少, 转录因子 KLF4 参与了 1-O-乙酰基大花旋覆花内酯对 HT-29 细胞的生长抑制^[45]。

与顺铂阳性对照比较,旋覆花素 $1\ 000\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 对小鼠肝癌 H22、小鼠肉瘤 S180、人肺腺癌 A549、人卵巢癌 SK-OV3 细胞株 4 种肿瘤细胞的生长抑制作用明显,抑制率分别为 92.39%、88.90%、89.51%、67.50%^[46]。研究人员将 19 个人类癌症细胞系和 8 个正常细胞系暴露于不同浓度的双旋覆花内酯 A ($0\sim 50\ \text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 作用 48 h),结果显示双旋覆花内酯 A 对人类淋巴瘤、白血病、结肠癌、食道癌、胃癌、肝癌的生长有明显的抑制作用,其中对 Raji、BJAB、NAMALWA 人淋巴瘤细胞系具有显著抗癌作用,IC₅₀ 分别为 800 、 700 、 $400\ \text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$,作用机制与抑制 TNF- α /TAK1/NF- κ B 信号通路有关^[47]。双旋覆花内酯 A 通过线粒体介导的途径显著抑制非小细胞肺癌 (NSCLC) 细胞的生长,并呈剂量和时间相关,阻断 S 期细胞周期进程,并通过上调 Bax/Bcl-2、caspase-9、caspase-3 和 ADP-核糖、PARP 蛋白水平诱导线粒体相关的凋亡^[48]。

2 α -hydroxyeudesma-4, 11 (13)-dien-8 β , 12-olide (10 、 20 、 50 、 $100\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 体外对淋巴瘤 OCI-LY3 细胞具有细胞毒活性,通过其抗增殖活性诱导细胞凋亡来抑制细胞生长,诱导 G₀/G₁ 细胞周期停滞,激活 BAX,增加活性氧自由基 (ROS) 表达,减少 Bcl-2、Bcl-xL 和 pro-caspase-3 的表达,是潜在的多目标淋巴瘤治疗剂^[49]。不同浓度的旋覆花总黄酮 (50 、 100 、 150 、 300 、 $400\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 在体外对 SGC 胃癌肿瘤细胞具有较好的抑制作用,抑制率与旋覆花总黄酮溶液的浓度及作用时间呈明显的正相关,其中 $300\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 旋覆花总黄酮溶液抑制作用较强,使细胞周期阻滞于 G₀/G₁ 期^[50]。1, 6-O, O-diacetyl-britannilactone (6 、 8 、 $10\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 体外抑制口腔鳞状细胞癌细胞 (OSCC) 的增殖、细胞迁移和侵袭,将细胞阻滞在 G₀/G₁ 期并诱导细胞凋亡。体内抑制小鼠 OSCC 移植肿瘤生长,作用机制与调节 miR-1247-3p/LXR α /ABCA1 信号传导通路有关^[51]。

在体研究结果显示,以生理盐水做对照,欧亚旋覆花内酯 (10 、 $5\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) ip 给药,每 2 天 1 次,直到第 22 天,抑制 BGC-823 胃癌移植瘤裸鼠肿瘤生长,降低 p65 和磷酸化 p65 水平,使 IL-2 水平上升,IL-10 水平下降,作用机制与 NF- κ B 介导的免疫反应有关^[52]。

2.3 神经保护

旋覆花总黄酮、旋覆花倍半萜类化合物是旋覆花神经保护作用的主要活性成分。离体研究结果显示,旋覆花提取物 inubritanolide A、1-hydroxy-

4 α H-1, 10-secoeudesma-5 (6), 10 (14), 11 (13)-trien-12, 8 β -olide 对过氧化氢 (H₂O₂)、6-羟基多巴胺氢溴酸盐 (6-OHDA) 诱导的 PC12 细胞氧化损伤以及 LPS 诱导 BV-2 细胞的神经炎具有较强的神经保护作用, $5\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时显示出比阳性对照药槲皮素高 2 倍的活性^[53]。不同质量浓度的旋覆花提取物 (5 、 10 、 $20\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 体外可有效地提高 H₂O₂ 诱导的大鼠脑皮质神经元损伤模型神经元的活力,通过降低线粒体相关的氧化应激和改善线粒体功能障碍发挥神经保护作用^[54]。

在体研究结果显示,采用 A β 25~35 海马内注射制备阿尔茨海默病 (AD) 大鼠模型,ig 给予旋覆花素 $26\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,结果显示旋覆花素主要通过抑制促凋亡基因 Bax、caspase-3 的表达,从而抑制 AD 模型大鼠脑海马神经细胞凋亡,上调过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 的表达,抑制脑内炎症反应^[55]。采用线栓法建立小鼠大脑中动脉闭塞 (MCAO) 模型,于术前 30 min ip 旋覆花内酯 (10 、 $30\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$),结果与假手术组比较,旋覆花内酯通过抑制脑缺血引发的 Toll 样受体 4 (TLR4)/TRAF6/NF- κ B 级联途径减少 TNF- α 、IL-1 β 表达,发挥对缺血脑组织的抗炎作用,同时改善脑缺血后小鼠神经功能缺损,减轻脑水肿,减小梗死体积而发挥神经保护作用^[56]。

2.4 抗衰老

旋覆花总黄酮类化合物是旋覆花抗衰老作用的主要活性成分。离体研究结果显示,从旋覆花中分离的六羟基黄酮-3, 4'-二甲醚 $10\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 体外可抑制阿霉素诱导的人脐静脉内皮细胞 (HUVECs) 衰老,降低与衰老相关的 β -半乳糖苷酶活性、p53 和 p21 蛋白水平以及细胞内 ROS 水平^[57]。不同剂量的欧亚旋覆花总黄酮 (12.5 、 25 、 $50\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 促进 D-半乳糖诱导的衰老大鼠骨髓间充质干细胞 (BMSC) 的增殖、增加超氧化物歧化酶 (SOD) 和过氧化氢酶 (CAT) 活性,显著降低衰老大鼠 BMSC 凋亡、ROS 生成、丙二醛 (MDA) 水平、Bax/Bcl-2 比值和 c-caspase-3 的蛋白水平。通过增强抗氧化作用减少衰老大鼠 BMSC 的凋亡^[58]。欧亚旋覆花总黄酮 (0.1 、 0.2 、 $0.4\ \text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) 可浓度相关地显著提高糖基化终末产物 (AGEs) 诱导的衰老小鼠皮肤成纤维细胞株 L929 细胞内 SOD 活性,显著降低 MDA 和 ROS 水平,对 AGEs 诱导的衰老 L929 细胞有保护作用,其机制与抑制 AGEs 特异性受体 (RAGE) 表达相关^[59]。欧亚旋覆花总黄酮延缓衰老 L929 细胞衰老

的过程可能与自噬水平的上调有关^[60]。旋覆花总黄酮30 mg·L⁻¹可降低D-GalN诱导的衰老皮肤成纤维细胞lncRNA TERRA的表达而发挥抗衰老作用^[61]。

在体研究结果显示,以维生素E为阳性对照,旋覆花总黄酮(100、200、400 mg·kg⁻¹)ig给药可显著升高D-GalN诱导的衰老模型小鼠抗氧化酶活性,增加SOD、CAT和谷胱甘肽氧化酶(GSH-Px)活性,降低脂质过氧化物MDA水平,维持皮肤胶原蛋白、羟脯氨酸、真皮厚度和水分含量,显著增加皮肤组织中长寿基因Sirt1和细胞周期蛋白D1(Cyclin D1)表达,降低p16和p21表达,是1种天然抗皮肤老化剂,具有很强的抗氧化能力^[62]。

2.5 降糖、调脂

旋覆花水提物、旋覆花乙醇提取物、旋覆花多糖、旋覆花总黄酮组分是旋覆花降糖、调脂作用的主要活性成分。离体研究结果显示,用旋覆花水提取物(40、100、200 μg·mL⁻¹)处理3T3-L1前脂肪细胞,可剂量相关地抑制3T3-L1前脂肪细胞内脂质积累,将细胞周期阻滞在G₀/G₁期,调节脂肪形成的早期阶段,抑制有丝分裂的克隆扩展(MCE)相关转录因子的激活,调节ERK1/2和Akt信号通路来抑制脂肪生成^[35]。旋覆花多糖50 μg·mL⁻¹可保护胰腺细胞免受链脲佐菌素(STZ)的损害,并清除-OH和-O₂自由基,减少体外胰岛细胞中活性氧的产生,作用机制可能与保护β细胞和抗氧化应激有关^[63]。

在体研究结果显示,采用旋覆花多糖(100、200、400 mg·kg⁻¹)ig给药14 d,用盐酸二甲双胍作阳性对照,旋覆花多糖可显著降低四氧嘧啶诱导的糖尿病小鼠血糖、血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平,升高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),显著增加糖尿病小鼠体质量^[64]。不同浓度的旋覆花乙醇提取物25、50、100、200 μg·mL⁻¹均体外抑制3T3-L1脂肪细胞中的脂质积累。体内改善高脂饮食小鼠的肥胖和运动耐力,通过降低脂肪生成和脂肪生成基因的表达来减少肝脏和脂肪组织中的脂质积累^[65]。以辛伐他丁作阳性对照,旋覆花总黄酮50、100 μg·mL⁻¹ig给药可改善高脂血症模型大鼠脂肪肝程度,降低大鼠体质量、肝脏TC、血清TC、TG、LDL-C水平,升高HDL-C水平与粪便中胆汁酸水平,提高GSH-Px和SOD活性,降低MDA水平,降低TNF-α、IL-6水平,升高IL-10水平,旋覆花总黄酮通过抑制脂质过氧化反应,促进胆汁酸排泄,抑制炎症而发挥调血脂

及改善脂肪肝作用^[66]。

2.6 抗过敏

旋覆花醇提物、旋覆花黄酮类化合物是旋覆花抗过敏作用的主要活性成分。离体研究结果显示,以利克飞龙10 μmol·L⁻¹为阳性对照,旋覆花乙醇提取物1、5、10 μg·mL⁻¹通过抑制干细胞因子(SCF)刺激小鼠BMMCs介导的过敏反应,调节前列腺素D₂(PGD₂)、白三烯C₄(LTC₄)的生成和脱颗粒,有助于预防过敏性炎症性疾病^[67]。以Sky酶抑制剂Bay61-3606(10 μmol·L⁻¹)为阳性对照,欧亚旋覆花内酯1~10 μmol·L⁻¹对IgE/Ag诱导的BMMC激活具有抑制作用,抑制PGD₂和LTC₄生成,剂量相关地抑制Syk、ERK1/2、JNK和p38 MAP激酶的磷酸化及其下游信号分子的表达^[68]。

泽兰黄酮0.8、1.6、3.1 μmol·L⁻¹体外抑制IgE/Ag刺激的BMMC脱粒和LTC₄和PGD₂生成。抑制细胞内Ca²⁺水平和磷脂酶Cγ1(PLCγ1)和胞浆型磷脂酶A2(cPLA2)的活化^[69]。桉柳素1.6、3.1、6 μmol·L⁻¹体外可有效减少IgE/Ag诱导的BMMCs的脱颗粒和LTC₄和PGD₂生成,抑制Akt及其下游信号分子的磷酸化^[70]。以SB203580(25、30 μmol·L⁻¹)为阳性对照,1,6-O,O-二乙酰基大花旋覆花内酯10、25 μmol·L⁻¹可通过抑制细胞膜磷脂酶A2的磷酸化和磷脂酶Cγ的介导Ca²⁺流入IgE/抗原刺激的BMMCs中,减少LTC₄的产生和脱颗粒,提示1,6-O,O-二乙酰基大花旋覆花内酯在治疗过敏性疾病方面具有治疗潜力^[71]。

在体研究显示,以盐酸非索非那定50 mg·kg⁻¹为阳性对照,在注射抗原前1 h ig旋覆花乙醇提取物100、200、400 mg·kg⁻¹,可显著抑制IgE致敏小鼠肥大细胞介导的PCA反应,抑制率分别为27.5%、48.7%、60.2%^[67]。泽兰黄酮2.5、5、10 mg·kg⁻¹ ig给药以剂量相关地方式抑制小鼠PCA反应^[69]。在卵清蛋白诱导的小鼠哮喘模型中,以孟鲁司特(20 mg·kg⁻¹)、地塞米松(1 mg·kg⁻¹)为阳性对照,1,6-O,O-二乙酰基大花旋覆花内酯(10、20 mg·kg⁻¹)可减弱气溶胶甲胆碱诱导的气道高反应性和哮喘小鼠血清IgE水平^[71]。

2.7 抗动脉硬化、抗心肌损伤

旋覆花总黄酮、旋覆花倍半萜类单体化合物是旋覆花抗动脉硬化、抗心肌损伤作用的主要活性成分。离体研究结果显示,泽兰内酯1、3、10 μmol·L⁻¹通过增加血红素加氧酶-1(HO-1)蛋白和mRNA的表达,抑制血小板衍生的生长因子-BB(PDGF-BB)

诱导的原代大鼠主动脉平滑肌细胞(VSMC)增殖和迁移^[72]。以溶媒作对照,1-*O*-乙酰基大花旋覆花内酯5、10、20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 可剂量相关地抑制VEGF诱导的人脐血管内皮细胞(HUVEC)的增殖、迁移和毛细血管结构形成,通过调节VEGF信号传导和调节血管生成治疗心血管疾病^[73]。1-*O*-乙酰基大花旋覆花内酯5、10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 通过激活AMPK α 信号通路,调节Akt/Mtor/GSK3 β 对AngII诱导的H9C2心肌细胞肥大具有保护性作用^[74]。

在体研究结果显示,旋覆花素25 $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ 可减轻过度训练致大鼠急性心肌损伤,作用机制与下调心肌组织caspase-3及细胞色素C表达有关^[75]。

2.8 抗氧化

旋覆花总黄酮类化合物是旋覆花抗氧化作用的主要活性成分。离体研究结果显示,以槲皮素50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 作阳性对照,旋覆花总黄酮20 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 能抑制 H_2O_2 诱导的大鼠胸主动脉内皮细胞(VSMCs)中氧自由基的生成,减少TNF- α 分泌,提高SOD活性,降低MDA含量。通过抑制VSMCs中p47 phox的表达和磷酸化来降低氧化应激^[76]。

在体研究显示,以苯乙烯薄膜片300 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 作阳性对照,旋覆花乙醇提取物(100、300 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)ig给药可增加HCl/乙醇诱导的大鼠胃溃疡模型胃组织中SOD和CAT活性以及谷胱甘肽和PGE₂的水平,通过增加抗氧化水平和胃黏液分泌对胃黏膜损伤具有保护作用^[77]。

2.9 抗黑色素

旋覆花倍半萜及其苷类、黄酮类化合物是旋覆花抗黑色素作用的主要活性成分。离体研究结果显示,1-*O*-乙酰基大花旋覆花内酯、大花旋覆花内酯1、3、10、30、100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 可剂量相关地降低3-异丁基-1-甲基黄嘌呤(IBMx)诱导的B16F10黑色素瘤细胞中黑色素生成,IC₅₀值分别为13.3、15.51 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。抑制酪氨酸酶活性,作用机制与激活ERK和Akt信号传导以及抑制cAMP相关结合蛋白有关^[78]。以曲酸(5~100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)为阳性对照,6-*O*-异丁酰大花旋覆花内酯5~100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 体外可剂量相关地降低IBMx诱导的B16F10黑色素瘤细胞中黑色素的生成和3,4-二羟基苯丙氨酸(*L*-DOPA)氧化^[79]。

在体研究结果显示,以曲酸1 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 、苯硫脲200 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 为阳性对照,6-*O*-异丁酰大花旋覆花内酯100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 可显著降低斑马鱼胚胎黑色素生成,通过ERK、PI3K/AKT和CREB信号通路抑制黑色素合成和酪氨酸酶的表达^[79]。

2.10 抗肝损伤

旋覆花总黄酮是旋覆花抗肝损伤作用的主要活性成分。在体研究结果显示,ig旋覆花总黄酮125、250、500 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 可改善*D*-GalN诱导小鼠急性肝损伤,逆转血清转氨酶水平和脂质过氧化物的增加和肝谷胱甘肽含量的下降,减弱肝脏TNF- α 、iNOS和COX-2 mRNA和蛋白水平的增加,其肝保护作用与抗氧化和抗炎作用相关^[80]。

2.11 其他作用

此外,旋覆花药材尚有抗菌、抗哮喘、抗疲劳、镇痛、免疫调节、抗便秘、抗惊厥、抗肺纤维化等其他药理活性。离体研究结果显示,旋覆花甲醇及乙醇提取物100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 体外对幽门螺杆菌菌株26695、J99、SS1抗菌作用明显,抑制幽门螺杆菌菌株与人胃AGS细胞的附着,并导致已经附着的幽门螺杆菌细胞脱离^[81]。

在体研究结果显示,以地塞米松2 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 为阳性对照,旋覆花乙醇提取物200、400 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ig对鸡卵白蛋白诱导的哮喘小鼠气道炎症有缓解作用,降低支气管肺泡灌洗液中嗜酸性粒细胞和Th2细胞因子的百分比,抑制雾化乙酰胆碱诱导的气道高反应性(AHR),抑制血清IgE水平、Th2细胞因子水平^[82]。旋覆花多糖0.2、0.5、1 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ig给药能延长实验小鼠爬杆时间和负重力竭游泳,降低血清乳酸和血尿素氮的含量,提高肝糖原含量,具有抗疲劳作用。旋覆花黄酮25、50、100 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ig给药,显著延长力竭游泳小鼠爬杆时间、游泳耗竭时间和密闭缺氧存活时间,对小鼠有明显的抗疲劳^[83]、抗缺氧作用^[84]。以吗啡1 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 为阳性对照,旋覆花精油25、50、100 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、万寿菊素30 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 均ip给药,对醋酸诱导扭体、甩尾模型,福尔马林、谷氨酸诱导的小鼠舔爪模型具有显著镇痛作用,作用机制与激活*L*-精氨酸/NO/cGMP/KATP通路有关^[85]。旋覆花多糖100、400 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ig给药可提高正常小鼠胃肠推进率,缩短禁水及地芬诺酯诱导实验性便秘小鼠排便开始时间,有效促进便秘小鼠排便^[86]。以地西洋1 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 为阳性对照,旋覆花水提取物12.5~800 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ iv给药对雄性NMRI白化小鼠最大电击(MES)模型表现出最佳抗惊厥活性,在翻正反射和野外试验中显示出镇静催眠作用^[87]。旋覆花乙醇提取物100、200、400 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 可显著恢复博来霉素(BLM)诱导的肺纤维化模型小鼠体质量减轻和肺功能下降,剂量相关地减少BLM在肺组织中诱导的胶原沉积,并抑制纤维化和炎症因子,通过抑制

可溶性环氧化物水解酶(SHE)活性,对BLM诱导的小鼠肺纤维化具有抗纤维化作用^[88]。

3 结语

旋覆花属植物资源分布广且品种繁多,古代所用旋覆花的植物特征与菊科植物旋覆花*I. japonica* Thunb.和欧亚旋覆花*I. britannica* L.相近。现代部分地区将水朝阳旋覆花*I. helianthus-aquatica* C.Y. Wu ex Ling.、湖北旋覆花*I. hupehensis* (Ling) Ling.、线叶旋覆花*I. linariifolia* Turcz.等品种亦作为旋覆花使用^[89]。近年来国内外学者对旋覆花属植物的化学成分和药理作用研究进行了广泛且深入的研究。纵观近年来旋覆花属植物化学成分及药理作用研究成果,目前对旋覆花的研究尚存在以下几方面的问题:(1)对土木香*I. helenium* L.、显脉旋覆花*I. nervosa* Wall.等非《中国药典》基原旋覆花属植物研究较多,而对《中国药典》收载的旋覆花或欧亚旋覆花研究还不充分。其他植物来源的旋覆花是否能替代药典品种收载的旋覆花应用于传统中药药性理论及中医药临床研究,其药效和安全性有待进一步研究与考证。传统中药旋覆花的沉降药性研究应在中医药理论指导下,根据中医临床传统用药规律,选用《中国药典》收载的旋覆花基原品种,紧密结合旋覆花的传统中医功效主治进行药性物质基础及作用机制研究。(2)对旋覆花中倍半萜类成分提取分离研究报道较多,而对旋覆花中黄酮类、其他萜类、甾体类、挥发油及多糖类等成分的研究报道较少。(3)针对旋覆花抗炎、抗肿瘤方面的药理研究较多,而对其抗哮喘、抗过敏、抗氧化、调节胃肠功能等方面的药理作用研究报道较少。与旋覆花传统中医功能主治相结合的药理研究资料比较匮乏。因此针对《中国药典》收载的2个旋覆花基原品种,结合旋覆花降气、消痰、行水、止呕功效,及风寒咳嗽、痰饮蓄结、胸膈痞闷、喘咳痰多、呕吐噎气、心下痞硬等传统中医主治对其进行系统、深入的药性物质基础及作用机制研究,对科学地表征传统中药旋覆花沉降药性的内涵具有重要的指导意义。

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.2020:339.
Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume I. 2020: 339.
- [2] 杨梦婷,高乐,王相,等.经典名方旋覆代赭汤的研究进展[J].中药药理与临床,2021,37(3):214-221.
Yang M T, Gao L, Wang X, et al. Research progress of classic prescription Xuanfu Daizhe Decoction [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2021, 37(3): 214-221.
- [3] 张馨予,王喆星,单俊杰.旋覆花属植物化学成分及生物活性的研究进展[J].国际药学研究杂志,2008,35(6):433-440,450.
Zhang X Y, Wang Z X, Shan J J. Constituents and pharmacological activities of *Inula* L.: A research progress [J]. J Intl Pharm Res, 2008, 35(6): 433-440, 450.
- [4] 邓双炳,菅晓勇,任启生,等.旋覆花化学成分研究[J].中国现代应用药学,2011,28(4):330-334.
Deng S B, Jian X Y, Ren Q S, et al. Chemical constituents from *Inula japonica* Thunb [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2011, 28(4): 330-334.
- [5] Xie C F, Wang H, Sun X C, et al. Isolation, characterization, and antiproliferative activities of eudesmanolide derivatives from the flowers of *Inula japonica* [J]. J Agric Food Chem, 2015, 63(41): 9006-9011.
- [6] Tang S A, Zhu H, Qin N, et al. Anti-inflammatory terpenes from flowers of *Inula japonica* [J]. Planta Med, 2014, 80(7): 583-589.
- [7] Yu Z P, Zhang J S, Zhang Q Q, et al. Bioactive sesquiterpenoids and sesquiterpenoid glucosides from the flowers of *Inula japonica* [J]. Fitoterapia, 2019, 138: 104292.
- [8] Wu X D, Ding L F, Tu W C, et al. Bioactive sesquiterpenoids from the flowers of *Inula japonica* [J]. Phytochemistry, 2016, 129: 68-76.
- [9] Kim K C, Kim D J, Lee M S, et al. Inhibition of human neutrophil elastase by sesquiterpene lactone dimers from the flowers of *Inula britannica* [J]. J Microbiol Biotechnol, 2018, 28(11): 1806-1813.
- [10] Qin J J, Jin H Z, Zhu J X, et al. Japonicones E-L, dimeric sesquiterpene lactones from *Inula japonica* Thunb. [J]. Planta Med, 2010, 76(3): 278-283.
- [11] Qin J J, Wang L Y, Zhu J X, et al. Neojaponicone A, a bioactive sesquiterpene lactone dimer with an unprecedented carbon skeleton from *Inula japonica* [J]. Chem Commun, 2011, 47(4): 1222-1224.
- [12] Zhu J X, Qin J J, Jin H Z, et al. Japonicones Q-T, four new dimeric sesquiterpene lactones from *Inula japonica* Thunb. [J]. Fitoterapia, 2013, 84: 40-46.
- [13] Yang J L, Wang R, Liu L L, et al. Sesquiterpenoids from *Inula britannica* [J]. Planta Med, 2011, 77(4): 362-367.
- [14] Jin Q H, Lee J W, Jang H, et al. Sesquiterpenes from *Inula japonica* with inhibitory effects on nitric oxide production in murine macrophage RAW 264.7 cells [J]. J Nat Prod, 2016, 79(6): 1548-1553.
- [15] 丁林芬,王扣,王海垠,等.旋覆花化学成分研究[J].中药材,2016,39(6):1296-1299.

- Ding L F, Wang K, Wang H Y, et al. Chemical constituents of *Inula japonica* [J]. J Chin Med Mater, 2016, 39(6): 1296-1299.
- [16] Piao D G, Kim T, Zhang H Y, et al. DNA topoisomerase inhibitory activity of constituents from the flowers of *Inula japonica* [J]. Chem Pharm Bull, 2016, 64(3): 276-281.
- [17] Ivanova V, Trendafilova A, Todorova M, et al. Phytochemical profile of *Inula britannica* from Bulgaria [J]. Nat Prod Commun, 2017, 12(2): 153-154.
- [18] Shao Y, Bai N S, Zhou B N. Kaurane glycosides from *Inula britannica* [J]. Phytochemistry, 1996, 42(3): 783-796.
- [19] Park E J, Kim Y, Kim J. Acylated flavonol glycosides from the flower of *Inula britannica* [J]. J Nat Prod, 2000, 63(1): 34-36.
- [20] Yu N J, Zhao Y M, Zhang Y Z, et al. Japonicins A and B from the flowers of *Inula japonica* [J]. J Asian Nat Prod Res, 2006, 8(5): 385-390.
- [21] 王艳敏, 于能江, 赵 骏, 等. 旋覆花化学成分的研究 [J]. 解放军药学报, 2012, 28(3): 193-195, 199.
- Wang Y M, Yu N J, Zhao J, et al. Study on chemical constituents of *Inula japonica* Thunb. [J]. Pharm J Chin PLA, 2012, 28(3): 193-195, 199.
- [22] 耿红梅, 张俊英, 张嫡群. 欧亚旋覆花化学成分的研究 [J]. 中成药, 2008, 8(30): 1188-1189.
- Geng H M, Zhang J Y, Zhang D Q. Study on chemical constituents of *Inula britannica* [J]. Chin Tradit Patent Med, 2008, 8(30): 1188-1189.
- [23] 耿红梅, 张嫡群, 吴一兵, 等. 欧亚旋覆花黄酮类化学成分研究 [J]. 中国药房, 2008, 30(19): 2373-2375.
- Geng H M, Zhang D Q, Wu Y B, et al. Identification of flavonoids in *Inula britannica* [J]. China Pharm, 2008, 30(19): 2373-2375.
- [24] 朱 虹, 唐生安, 秦 楠, 等. 旋覆花中化学成分及其活性研究 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(1): 83-88.
- Zhu H, Tang S A, Qin N, et al. Anti-inflammatory constituents from *Inula japonica* [J]. China J Chin Mater Med, 2014, 39(1): 83-88.
- [25] 查建蓬, 付 焱, 吴一兵, 等. 欧亚旋覆花挥发油的GC-MS分析 [J]. 中药材, 2005, 28(6): 466-468.
- Zha J P, Fu Y, Wu Y B, et al. Study of chemical constituents of the essential oil from *Inula britannica* L. by GC-MS [J]. Chin Mater Med, 2005, 28(6): 466-468.
- [26] 李增春, 杨利青, 徐 宁, 等. 蒙药旋覆花挥发油化学成分分析 [J]. 药物分析杂志, 2007, 27(1): 117-119.
- Li Z C, Yang L Q, Xu N, et al. Study on chemical constituents of volatile oil from *Inula japonica* Thunb. from Nei Monggol [J]. Chin J Pharm Anal, 2007, 27(1): 117-119.
- [27] Qin J J, Zhu J X, Zhang W D, et al. A new ent-kaurane type diterpenoid glycoside from *Inula japonica* Thunb. [J]. Arch Pharm Res, 2009, 32(10): 1369-1372.
- [28] Wu R F, Wang W Q, Zhou B D, et al. Anti-inflammatory sesquiterpene dimers and diterpenes from the aerial part of *Inula japonica* [J]. J Asian Nat Prod Res, 2021, 19: 1-12.
- [29] 吴一兵, 王云志, 查建蓬, 等. 欧亚旋覆花中三萜和甾体化合物的分离和结构鉴定 [J]. 中草药, 2006, 37(5): 666-668.
- Wu Y B, Wang Y Z, Zha J P, et al. Isolation and structural characterization of triterpenoids and steroids from *Inula britannica* [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2006, 37(5): 666-668.
- [30] 白乃生, 张 丽, 刘守信, 等. 大花旋覆花中的新倍半萜内酯 [J]. 河北轻化工学院学报, 1994, 15(4): 28-33.
- Bai N S, Zhang L, Liu S X, et al. New sesquiterpene lactones from *Inula britannica* [J]. J Hebei Instit Chem Technol Light-Ind, 1994, 15(4): 28-33.
- [31] Yang C, Wang C M, Jia J J. Sesquiterpenes and other constituents from the aerial parts of *Inula japonica* [J]. Planta Med, 2003, 69(7): 662-666.
- [32] 赵 平, 张文治, 王 凯. 旋覆花化学成分研究 [J]. 齐齐哈尔大学学报: 自然科学版, 2012, 28(2): 12-14.
- Zhao P, Zhang W Z, Wang K. Study on the chemical constituents of *Inula britannica* [J]. J Qiqihar Univ: Nat Sci Ed, 2012, 28(2): 12-14.
- [33] 覃江江, 朱佳娴, 朱 燕, 等. 旋覆花的化学成分研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2011, 23(6): 999-1001.
- Qin J J, Zhu J X, Zhu Y, et al. Chemical constituents from the aerial parts of *Inula japonica* Thunb. [J]. Nat Prod Res Dev, 2011, 23(6): 999-1001.
- [34] Wang Z, Wang S X, Qin B L. An LC-MS/MS method for simultaneous determination of 1,5-dicaffeoylquinic acid and 1-O-acetylbritannilactone in rat plasma and its application to a pharmacokinetic study [J]. Biomed Chromatogr, 2016, 27(3): 1-7.
- [35] Yu H S, Kim W J, Bae W Y, et al. *Inula britannica* inhibits adipogenesis of 3T3-L1 preadipocytes via modulation of mitotic clonal expansion involving ERK 1/2 and Akt signaling pathways [J]. Nutrients, 2020, 12(10): 3037.
- [36] 邹传宗, 王亚亚. 旋覆花挥发油成分的GC-MS分析 [J]. 中国食品添加剂, 2020, 31(5): 14-17.
- Zou C Z, Wang Y Y. Analysis of volatile oil from *Inula japonica* Thunb. by GC-MS [J]. China Food Addit, 2020, 31(5): 14-17.
- [37] Choi J H, Park Y N, Li Y, et al. Flowers of *Inula japonica* attenuate inflammatory responses [J]. Immune Netw,

- 2010, 10(5): 145-152.
- [38] Lee J K, Tae N, Lee J J, et al. Eupatolide inhibits lipopolysaccharide-induced COX-2 and iNOS expression in RAW264.7 cells by inducing proteasomal degradation of TRAF6 [J]. Eur J Pharmacol, 2010, 636: 173-180.
- [39] Park H H, Kim M J, Li Y, et al. Britanin suppresses LPS-induced nitric oxide, PGE₂ and cytokine production via NF- κ B and MAPK inactivation in RAW 264.7 cells [J]. Int Immunopharmacol, 2013, 15(2): 296-302.
- [40] Hu Z L, Qin J J, Zhang H H, et al. Japonicone A antagonizes the activity of TNF- α by directly targeting this cytokine and selectively disrupting its interaction with TNF receptor-1 [J]. Biochem Pharmacol, 2012, 84(11): 1482-1491.
- [41] Lin G H, Gao S, Cheng J L, et al. 1 β -Hydroxyalantolactone, a sesquiterpene lactone from *Inula japonica*, attenuates atopic dermatitis-like skin lesions induced by 2,4-dinitrochlorobenzene in the mouse [J]. Pharm Biol, 2016, 54(3): 516-522.
- [42] Ji N, Pan S L, Shao C, et al. Spinacetin suppresses the mast cell activation and passive cutaneous anaphylaxis in mouse model [J]. Front Pharmacol, 2018, 30(9): 824.
- [43] Lee J, Hwangbo C, Lee J J, et al. The sesquiterpene lactone eupatolide sensitizes breast cancer cells to TRAIL through down-regulation of c-FLIP expression [J]. Oncol Rep, 2010, 23(1): 229-237.
- [44] Bai N, Zhou Z, Zhu N, et al. Antioxidative flavonoids from the flower of *Inula britannica* [J]. J Food Lipids, 2010, 12(2): 141-149.
- [45] Fang X M, Liu B, Liu Y B, et al. Acetylbritannilactone suppresses growth via upregulation of Krüppel-like transcription factor 4 expression in HT-29 colorectal cancer cells [J]. Oncol Rep, 2011, 26(5): 1181-1187.
- [46] 魏海青, 李军霞, 王永利. 旋覆花素体外抗肿瘤作用研究 [J]. 河北医药, 2011, 33(13): 1938-1940.
Wei H Q, Li J X, Wang Y L. Study on the anti-tumor effect of inulicin *in vitro* [J]. Hebei Med J, 2011, 33(13): 1938-1940.
- [47] Li X G, Yang X Y, Liu Y L, et al. Japonicone A suppresses growth of Burkitt lymphoma cells through its effect on NF- κ B [J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(11): 2917-2928.
- [48] Du Y, Gong J N, Tian X R, et al. Japonicone A inhibits the growth of non-small cell lung cancer cells via mitochondria-mediated pathways [J]. Tumour Biol, 2015, 36(10): 7473-7482.
- [49] Jang D K, Lee I S, Shin H S, et al. 2 α -Hydroxyeudesma-4,11(13)-dien-8 β ,12-olide isolated from *Inula britannica* induces apoptosis in diffuse large B-cell lymphoma cells [J]. Biomolecules, 2020, 10(2): 324.
- [50] 马瑞娟. 旋覆花总黄酮体外抗肿瘤活性研究 [J]. 亚太传统医药, 2017, 13(11): 8-9.
Ma R J. Study on the antitumor activity *in vitro* of total flavonoids from *Inula japonica* [J]. Asia-Pacif Tradit Med, 2017, 13(11): 8-9.
- [51] Zheng S H, Li L H, Li N, et al. 1, 6-O, O-diacetylbritannilactone from *Inula britannica* induces anti-tumor effect on oral squamous cell carcinoma via miR-1247-3p/LXR α /ABCA1 signaling [J]. Onco Targets Ther, 2020, 13: 11097-11109.
- [52] Shi K, Liu X Y, Du G T, et al. *In vivo* antitumour activity of britanin against gastric cancer through nuclear factor- κ B-mediated immune response [J]. J Pharm Pharmacol, 2020, 72(4): 607-618.
- [53] Tang J J, Guo C, Peng X N, et al. Chemical characterization and multifunctional neuroprotective effects of sesquiterpenoid-enriched *Inula britannica* flowers extract [J]. Bioorg Chem, 2021, 116: 105389.
- [54] Hong J Y, Kim H, Lee J, et al. Neurotherapeutic effect of *Inula britannica* var. *chinensis* against H₂O₂-induced oxidative stress and mitochondrial dysfunction in cortical neurons [J]. Antioxidants, 2021, 10(3): 375.
- [55] 王英杰, 柴锡庆, 黄冬霞, 等. 旋覆花素对阿尔茨海默病模型大鼠脑海马组织 Bax, Bcl-2 表达的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(18): 4457-4458.
Wang Y J, Chai X Q, Huang D X, et al. Effect of inulicin on expressions of Bax, Bcl-2 in hippocampus of AD rats [J]. Chin J Gerontol, 2013, 33(18): 4457-4458.
- [56] 温雅, 董立鹏, 赵景茹, 等. 旋覆花内酯通过抑制炎症反应对缺血脑组织发挥保护作用 [J]. 河北医科大学学报, 2016, 37(5): 497-500, 505.
Wen Y, Dong L P, Zhao J R, et al. Acetylbritannilactone exerts the neuroprotective effect on ischemic cerebral tissues by inhibiting the inflammatory responses [J]. J Hebei Med Univ, 2016, 37(5): 497-500, 505.
- [57] Yang H H, Zhang H Y, Son J K, et al. Inhibitory effects of quercetagenin 3, 4'-dimethyl ether purified from *Inula japonica* on cellular senescence in human umbilical vein endothelial cells [J]. Arch Pharm Res, 2015, 38(10): 1857-1864.
- [58] 龙媛媛, 陈慧, 刘露, 等. 欧亚旋覆花总黄酮通过抗氧化作用降低衰老大鼠骨髓间充质干细胞的凋亡 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2017, 33(5): 649-655.
Long Y Y, Chen H, Liu L, et al. *Inula britannica* flower total flavonoids reduces the apoptosis of aging bone marrow mesenchymal stem cells by anti-oxidation [J]. Chin J Cell Mol Immunol, 2017, 33(5): 649-655.
- [59] 刘露, 龙媛媛, 郭宗雨, 等. 欧亚旋覆花总黄酮对糖基化终末产物诱导 L929 细胞衰老及 RAGE 表达的影响

- [J]. 中草药, 2018, 49(3): 626-632.
- Liu L, Long Y Y, Guo Z Y, et al. *Inula britannica* flower total flavonoids inhibiting expression of RAGE in aging L929 cells induced by advanced glycation end products [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2018, 49(3): 626-632.
- [60] 郭宗雨, 刘 露, 况 杰, 等. 欧亚旋覆花总黄酮对L929细胞衰老和自噬的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2019, 42(12): 1024-1029.
- Guo Z Y, Liu L, Kuang J, et al. Effect of *Inula britannica* flower total flavonoids on autophagy of aging L929 cells [J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2019, 42(12): 1024-1029.
- [61] 周茂强, 况 杰, 胡翰林, 等. 欧亚旋覆花总黄酮对衰老人皮肤成纤维细胞 lncRNA TERRA 的影响及其机制 [J]. 解放军医学杂志, 2020, 45(11): 1117-1124.
- Zhou M Q, Kuang J, Hu H L, et al. Effect and mechanism of *Inula britannica* flower total flavonoids on the expression of lncRNA TERRA in the senescent skin fibroblasts [J]. Med J Chin PLA, 2020, 45(11): 1117-1124.
- [62] Chen H, Long Y Y, Guo L. Antiaging effect of *Inula britannica* on aging mouse model induced by D-galactose [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2016, 2016: 6049083.
- [63] Zhao C Z, Diao Y L, Wang C Z, et al. Structural characters and protecting β -cells of a polysaccharide from flowers of *Inula japonica* [J]. Int J Biol Macromol, 2017, 101: 16-23.
- [64] Hong T, Zhao J, Dong M, et al. Composition and bioactivity of polysaccharides from *Inula britannica* flower [J]. Int J Biol Macromol, 2012, 51(4): 550-554.
- [65] Park S H, Lee D H, Kim M J, et al. *Inula japonica* Thunb. flower ethanol extract improves obesity and exercise endurance in mice fed a high-fat diet [J]. Nutrients, 2018, 11(1): 17.
- [66] 杨 振, 何丽明, 倪赛宏, 等. 旋覆花总黄酮的降脂作用研究 [J]. 中国现代中药, 2018, 20(7): 802-806, 815.
- Yang Z, He L M, Ni S H, et al. Study on hyperlipemic effects of *Flos Inulae* flavonoids [J]. Mod Chin Med, 2018, 20(7): 802-806, 815.
- [67] Lu Y, Li Y, Jin M H, et al. *Inula japonica* extract inhibits mast cell-mediated allergic reaction and mast cell activation [J]. J Ethnopharmacol, 2012, 143(1): 151-157.
- [68] Lu Y, Li X, Park Y N, et al. Britanin suppresses IgE/Ag-induced mast cell activation by inhibiting the Syk pathway [J]. Biomol Ther, 2014, 22(3): 193-199.
- [69] Ji N, Kim S G, Park H H, et al. Nepetin, a natural compound from *Inulae flos*, suppresses degranulation and eicosanoid generation through PLC γ 1 and Akt signaling pathways in mast cells [J]. Arch Pharm Res, 2020, 43(2): 224-232.
- [70] Pan S L, Lee E, Lee Y J, et al. The suppressive effect of tamarixetin, isolated from *Inula japonica*, on degranulation and eicosanoid production in bone marrow-derived mast cells [J]. Allergol Immunopathol, 2021, 49(4): 195-201.
- [71] Jin M H, Kim S G, Qin N, et al. 1, 6-O, O-diacetylbritannilactone suppresses activation of mast cell and airway hyper-responsiveness [J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2017, 39(4): 173-179.
- [72] Kim N, Hwangbo C, Lee S, et al. Eupatolide inhibits PDGF-induced proliferation and migration of aortic smooth muscle cells through ROS-dependent heme oxygenase-1 induction [J]. Phytother Res, 2013, 27(11): 1700-1707.
- [73] Zhao J S, Niu H L, Li A Y, et al. Acetylbritannilactone modulates vascular endothelial growth factor signaling and regulates angiogenesis in endothelial cells [J]. PLoS One, 2016, 11(2): e0148968.
- [74] 酉鹏华, 何晓敏, 林 静, 等. 一氧乙酰旋覆花内酯对血管紧张素II诱导的肥大心肌细胞的保护性作用 [J]. 医学研究杂志, 2018, 47(4): 134-138.
- You P H, He X M, Lin J, et al. Protective effect of 1-O-acetylbritannilactone in angiotensin II induced cardiomyocyte hypertrophy [J]. J Med Res, 2018, 47(4): 134-138.
- [75] 韩 霜, 王蕴欣, 陈 卫, 等. 旋覆花素对过度训练致急性心肌损伤大鼠 caspase-3 和细胞色素 C 表达的影响 [J]. 中华麻醉学杂志, 2012(1): 107-109.
- Han S, Wang Y X, Chen W, et al. Effect of *Inula britannica* on the caspase-3 and cytochrome C following overtraining-induced acute myocardial injury in rats [J]. Chin J Anesthesiol, 2012(1): 107-109.
- [76] Zhang H B, Wen J K, Zhang J, et al. Flavonoids from *Inula britannica* reduces oxidative stress through inhibiting expression and phosphorylation of p47(phox) in VSMCs [J]. Pharm Biol, 2011, 49(8): 815-820.
- [77] Kim Y S, Lee J H, Song J B, et al. Gastroprotective effects of *Inulae Flos* on HCl/ethanol-induced gastric ulcers in rats [J]. Molecules, 2020, 25(23): 5623.
- [78] Choo S J, Ryoo I J, Kim K C, et al. Hypo-pigmenting effect of sesquiterpenes from *Inula britannica* in B16 melanoma cells [J]. Arch Pharm Res, 2014, 37(5): 567-574.
- [79] Jang D K, Pham C H, Lee I S, et al. Anti-melanogenesis activity of 6-O-isobutyrylbritannilactone from *Inula britannica* on B16F10 melanocytes and *in vivo* zebrafish models [J]. Molecules, 2020, 25(17): 3887.

- [80] Dong M, Hong T, Liu S N, et al. Hepatoprotective effect of the flavonoid fraction isolated from the flower of *Inula britannica* against D-galactosamine-induced hepatic injury [J]. Mol Med Rep, 2013, 7(6): 1919-1923.
- [81] Lee Y H, Lee N K, Paik H D. Antimicrobial characterization of *Inula britannica* against helicobacter pylori on gastric condition [J]. J Microbiol Biotechnol, 2016, 26(6): 1011-1017.
- [82] Park Y N, Lee Y J, Choi J H, et al. Alleviation of OVA-induced airway inflammation by flowers of *Inula japonica* in a murine model of asthma [J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2011, 75(5): 871-876.
- [83] 藏 威, 李国金, 耿红梅. 欧亚旋覆花多糖抗疲劳作用研究 [J]. 时珍国医国药, 2013, 24(10): 2371-2372.
- Zang W, Li G J, Geng H M. Study on the anti-fatigue function of polysaccharide in *Inula britannica* L. [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2013, 24(10): 2371-2372.
- [84] 藏 威, 李国金, 耿红梅. 欧亚旋覆花总黄酮增强小鼠抗疲劳抗缺氧能力研究 [J]. 时珍国医国药, 2013, 24(2): 384-385.
- Zang W, Li G J, Geng H M. Study on the enhancement of anti-fatigue and anti-hypoxia ability of total flavonoids from *Inula britannica* L. in mice [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2013, 24(2): 384-385.
- [85] Zarei M, Mohammadi S, Komaki A. Antinociceptive activity of *Inula britannica* L. and patuletin: In vivo and possible mechanisms studies [J]. J Ethnopharmacol, 2018, 219:351-358.
- [86] Shan J J, Zhang Y, Diao Y L, et al. Effect of an antidiabetic polysaccharide from *Inula japonica* on constipation in normal and two models of experimental constipated mice [J]. Phytother Res, 2010, 24(11): 1734-1738.
- [87] Ranjbar E M, Khoramjouy M, Gholamine B, et al. Evaluation of anticonvulsant effect of aqueous and methanolic extracts of seven *Inula* species [J]. Iran J Pharm Res, 2019, 18(Suppl 1): 208-220.
- [88] Zhao W Y, Luan Z L, Liu T T, et al. *Inula japonica* ameliorated bleomycin-induced pulmonary fibrosis via inhibiting soluble epoxide hydrolase [J]. Bioorg Chem, 2020, 102: 104065.
- [89] 王建华, 楼之岑. 中药旋覆花的本草考证和形态组织学研究 [J]. 药学学报, 1983(12): 950-964.
- Wang J H, Lou Z Z. Herbalogical, morphological and histological studies of the Chinese drug Xuan-Fu-Hua, *Flos Inulae* [J]. J Pharm Sci, 1983(12): 950-964.

[责任编辑 李红珠]