

## 鱼腥草抗炎药理作用机制的研究进展

陈 婧<sup>1,2</sup>, 方建国<sup>2</sup>, 吴方建<sup>1</sup>, 施春阳<sup>2</sup>, 熊苗苗<sup>2</sup>, 王文清<sup>2\*</sup>

1. 武汉脑科医院 长江航运总医院 药剂科, 湖北 武汉 430010

2. 华中科技大学 同济医学院附属同济医院 药学部, 湖北 武汉 430030

**摘 要:** 鱼腥草为传统的清热解毒中药, 临床应用多年, 被卫生部列为药食两用、极具开发潜力的资源。药理研究表明, 鱼腥草在炎症性疾病方面表现出较好的疗效。综述国内外关于鱼腥草抗炎的药理作用机制的研究进展, 并分析了今后研究的方向和思路, 为研究与开发以鱼腥草为原料的抗炎新药提供参考。

**关键词:** 鱼腥草; 鱼腥草素钠; 甲基正壬酮; 抗炎机制; 清热解毒

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2014)02-0284-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.02.024

## Research progress on anti-inflammatory mechanism of *Houttuynia cordata*

CHEN Jing<sup>1,2</sup>, FANG Jian-guo<sup>2</sup>, WU Fang-jian<sup>1</sup>, SHI Chun-yang<sup>2</sup>, XIONG Miao-miao<sup>2</sup>, WANG Wen-qing<sup>2</sup>

1. Department of Pharmacy, General Hospital of the Yangtze River Shipping, Wuhan Brain Hospital, Wuhan 430010, China

2. Department of Pharmacy, Tongji Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

**Key words:** *Houttuynia cordata* Thunb.; sodium houttuynifonate; methyl-*n*-nonyketone; anti-inflammatory mechanisms; heat-clearing and detoxifying effect

鱼腥草为三白草科植物蕺菜 *Houttuynia cordata* Thunb. 的新鲜全草或干燥地上部分, 始载于《名医别录》, 其后历代本草文献都有记载“以清解肺热见长, 为治肺雍之要药”<sup>[1]</sup>。鱼腥草味辛, 微寒, 归肺经, 具有清热解毒、消痈排脓、利尿通淋的功能, 主要用于肺痈吐脓、痰热喘咳等<sup>[2]</sup>。现代研究证明鱼腥草具有较好的抗炎活性, 临床上用于治疗呼吸道感染, 如结膜炎、角膜炎、急慢性鼻炎、鼻窦炎等炎症性疾病<sup>[3-5]</sup>。作为传统的清热解毒中药, 鱼腥草因其显著的抗炎、解热作用, 在 2003 年卫生部从上万种中药中推荐的 8 种抗 SARS 中药中, 鱼腥草注射液排在第 2 位<sup>[6-7]</sup>。

鱼腥草化学成分复杂, 主要含有挥发油、生物碱、黄酮、多糖、有机酸等。在中医临床实践和中药制药工业中, 以鱼腥草挥发油成分的药用活性价值最高<sup>[5-6]</sup>。已上市多年的鱼腥草注射液和鱼腥草滴眼液均由新鲜鱼腥草通过水蒸气蒸馏法提取挥发油

的饱和蒸馏液制成。鱼腥草挥发油成分主要为甲基正壬酮 (methyl-*n*-nonyketone)、癸酰乙醛 (decanoyl acetaldehyde, 又名鱼腥草素, 其亚硫酸氢钠加成物称为合成鱼腥草素或鱼腥草素钠) 等脂肪族类成分, 以及  $\beta$ -月桂烯 ( $\beta$ -myrcene)、 $\alpha$ -蒎烯 ( $\alpha$ -pinene) 等萜类成分<sup>[4]</sup>。随着对鱼腥草研究的不断深入, 对鱼腥草抗炎作用机制的研究也取得了一些成果。现对国内外关于鱼腥草抗炎作用机制的研究进展进行综述。

### 1 对炎症细胞因子的影响

细胞因子是一类重要的炎症介质, 根据其对炎症反应的影响与作用分为 2 类, 即促进炎症反应的致炎因子, 如肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 和白细胞介素类 (IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-6、IL-8、IL-12、IL-17 等), 其中 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6 是介导炎症的主要细胞因子; 减轻或抑制炎症反应的抗炎因子 (如 IL-4、IL-5、IL-10 等)<sup>[8]</sup>。

收稿日期: 2013-09-25

基金项目: 湖北省中医药中西医结合科研项目 (2012Z-Z05)

作者简介: 陈 婧 (1980—), 女, 硕士, 华中科技大学同济医学院附属同济医院在读博士研究生, 研究方向中西医结合药理学。

E-mail: cj8004@163.com

\*通信作者 王文清, 主任药师。E-mail: wwq3560@sina.com

国内外学者对鱼腥草制剂、提取物及其单体成分癸酰乙醛、甲基正壬酮等的抗炎作用机制进行研究,发现鱼腥草水提物在质量浓度为 0.062 5、0.125 mg/mL 时可抑制 TNF- $\alpha$  的分泌(抑制率约 30%)<sup>[9]</sup>。甲基正壬酮剂量依赖性抑制 LPS 诱导的 TNF- $\alpha$  产生<sup>[10]</sup>。鱼腥草注射液可以抑制血清中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-8 的量,可能是其抗炎解热作用的机制之一<sup>[11]</sup>。大鼠 ig 给予鲜鱼腥草挥发油(100 mg/kg),可抑制 LPS 诱导的 IL-8、丙二醛(MDA)的产生,从而发挥其抗炎、抗氧化作用<sup>[12]</sup>。 $\alpha$ -蒎烯可降低 LPS 诱导的 IL-8 分泌<sup>[13]</sup>。

炎症和免疫是机体对外界刺激的 2 种不同反应,但两者在炎症疾病的组织、细胞、分子水平上是紧密联系、不可分割的过程。鱼腥草水提物可通过调节促炎因子如 IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$  等的表达而提高免疫功能<sup>[14]</sup>。作为一种多功能 Th1 型细胞因子, $\gamma$  干扰素(IFN- $\gamma$ )有抗炎、抗病毒和抗纤维化的作用。研究发现<sup>[15]</sup>,在 LPS 诱导的急性肺纤维化大鼠模型中 IFN- $\gamma$  的表达下降,表明免疫系统被抑制,鱼腥草水蒸气蒸馏提取物在给药第 7~21 天时可调 IFN- $\gamma$  的表达,其可能的活性成分经鉴定为  $\alpha$ -松油醇,且 IFN- $\gamma$  表达上调的同时不伴随转录激活因子 1(STAT1)的表达上调,提示鱼腥草水蒸气蒸馏提取物能抑制促炎 STAT1 通路,从而减轻肺纤维化;转化生长因子- $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)是一种多功能 Th2 型细胞因子,在肺纤维化过程中可抑制炎症、促进修复,研究表明鱼腥草水蒸气蒸馏提取物通过抑制 TGF- $\beta$ 1/Smad2/3 信号通路,从而修复模型大鼠的肺纤维化。

大多数变态反应如哮喘,在启动后可激活多种炎症细胞及其介质的释放,在形态学上表现为白细胞浸润或伴有血管反应、渗出、增生、间质损害等病变,在病理学上都属于急性或慢性炎症的范畴。鲜鱼腥草挥发油(30、100、300 mg/kg)均能降低哮喘豚鼠肺组织中 TNF- $\alpha$  的量,从而减轻气道慢性炎症<sup>[16]</sup>。

越来越多的资料证明动脉粥样硬化是一种慢性的炎症反应,在动脉粥样硬化斑块中可见大量的炎症介质如细胞因子、趋化因子、黏附分子<sup>[17-18]</sup>。癸酰乙醛(鱼腥草素)可明显降低动脉硬化模型大鼠 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 水平,同时,可提高抗炎因子 IL-10 的水平,从而发挥其对动脉粥样硬化的有益作用<sup>[19]</sup>。

值得注意的是,鱼腥草的抗炎作用不是简单的表现为提高抗炎细胞因子的表达,对抗炎因子的抑制也可能是其发挥抗炎作用的机制。如鱼腥草乙醇提取物在质量浓度为 100  $\mu$ g/mL 时部分抑制由乙酸肉豆蔻佛波醇(PMA)和 CaI 刺激的人外周白血病 T(Jurkat T)细胞和人肥大细胞株(HMC-1)中 Th2 型细胞因子如 IL-4、IL-5 的表达,从而发挥由 Th2 介导的变应性炎症的抗炎作用<sup>[20]</sup>。

## 2 调节前列腺素类、一氧化氮(NO)水平

前列腺素类是花生四烯酸代谢产物,可部分刺激其他介质如组胺和缓激肽的释放,从而导致炎症反应<sup>[21]</sup>。研究发现,鱼腥草挥发油可抑制 LPS 诱导的小鼠腹膜巨噬细胞中前列腺素 E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)的释放(IC<sub>50</sub> 44.8  $\mu$ g/mL)<sup>[22]</sup>。家兔给予鱼腥草注射液(10 mL/kg) 2 h 后血清中 PGE<sub>2</sub> 的量显著降低,可能是其抗炎解热作用的机制之一<sup>[11]</sup>。

NO 参与细胞因子尤其是与炎症有关的细胞因子的调节,在炎症反应中具有细胞毒性和抗炎保护的双重作用。单核巨噬细胞、血管平滑肌细胞等在 LPS、TNF- $\alpha$ 、IL-1 等作用下,可产生大量 NO。同时,NO 可降低血小板的聚集和黏附,抑制肥大细胞诱发的炎症反应、减少急性炎症灶内的白细胞聚集,阻断 NO 的产生可促进白细胞的滚动和黏着。鱼腥草水提物剂量依赖性抑制 LPS 和 IFN- $\gamma$  激活的巨噬细胞系中 NO 的产生<sup>[9]</sup>。小鼠腹腔巨噬细胞经 LPS 活化 24 h 后,NO 的量及诱导型 NO 合酶(iNOS) mRNA 的表达显著增高,隔日 ig 鱼腥草水提物(500 mg/kg) 4 周后,LPS 诱导的 NO 的产生被抑制,表明鱼腥草水提物可同时在转录和翻译水平调节 NO 的产生<sup>[14]</sup>。甲基正壬酮(0.1~10  $\mu$ g/mL)可剂量依赖性抑制 LPS 诱导的 NO 产生<sup>[10]</sup>,鱼腥草挥发油中其他单体成分如  $\alpha$ -蒎烯和月桂烯可分别减少 IL-1 和 LPS 诱导的 NO 产生<sup>[23-24]</sup>。

## 3 对趋化因子的影响

白细胞游出后聚集于损伤部位,是炎症反应的一个重要特征,具体过程表现为白细胞向着化学刺激物即趋化因子所在部位作定向移动。现在已发现的趋化因子有 50 多种,根据结构特点主要分为 CC、CXC 等几大类,其中单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)是一种重要的炎症趋化因子。特定黏附分子如细胞间黏附分子-1(ICAM-1)及其相应配体的表达水平和结合的亲和力是不同类型炎症发生过程中重要的分子基础。

经不同剂量鲜鱼腥草挥发油 ig 后能减少肺炎模型大鼠肺组织中白细胞总数及中性粒细胞数,降低炎症程度,尤其是鲜鱼腥草挥发油高剂量组(100 mg/kg),能显著降低肺炎模型大鼠肺组织中趋化和激活单核细胞至炎症部位的 CC 趋化因子受体 2 (CCR2) 的表达<sup>[25]</sup>。

鱼腥草素钠能改善肾脏组织的组织学情况,降低蛋白尿水平,并能显著降低肾脏组织中 MCP-1 的表达 ( $P < 0.001$ )<sup>[26]</sup>。鱼腥草抑制结肠黏膜上皮细胞 ICAM-1 的表达,恢复结肠压力和痛阈值至正常水平,从而能治疗溃疡性结肠炎<sup>[27]</sup>。鱼腥草乙醇提取物通过阻断 CCD-986sk 细胞中由 HMC-1、IL-4 和 TNF- $\alpha$  诱导的胸腺活化调节趋化因子 (TARC) 的产生,从而作用于 Th2 介导的变应性炎症<sup>[20]</sup>。

#### 4 影响核因子的结合活性

核因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 是一种具有多向性调节作用的蛋白质分子,它以 p50/p65 异源二聚体形式存在,广泛参与基因转录的调节与致炎性转录因子的表达,全身炎症反应中伴有多器官 NF- $\kappa$ B 的活化,介导多种炎症基因的表达<sup>[28]</sup>。细胞处于静息状态时, NF- $\kappa$ B 与抑制蛋白 I $\kappa$ B 家族的成员结合为 p50/p65/I $\kappa$ B 异源三聚体存在于细胞质内,当细胞受外界刺激时, NF- $\kappa$ B 迅速从 p50/p65/I $\kappa$ B 异源三聚体中游离、活化后进入细胞核内,其亚基形成环状结构与 DNA 特异位点结合,启动基因转录,诱导细胞合成各种炎症因子如 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6 等。

鱼腥草以 70 °C 蒸馏水浸泡 5 h 所得水提取物可抑制抗原诱导的 I $\kappa$ B- $\alpha$  的降解和 NF- $\kappa$ B 的活化,作用于抗原诱导的肥大细胞内 IgE 受体 (Fc $\epsilon$ RI) 依赖的信号通路中的多个环节蛋白,如 Syk、Lyn、LAT、Gab2 和 PLC c2 的磷酸化,及下游 Akt 和丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK, ERK1/2 和 JNK1/2 而不是 p38 MAPK) 的磷酸化<sup>[29]</sup>,是其治疗炎症性疾病的可能机制。

鱼腥草 80%乙醇提取物、醋酸乙酯提取物通过调节干细胞因子 (SCF) 介导的细胞移行信号进而抑制 SCF 诱导的 HMC-1 细胞迁移和 NF- $\kappa$ B 核转移,从而抑制 NF- $\kappa$ B 活性而发挥抗炎作用<sup>[30]</sup>。鱼腥草素可明显降低动脉硬化模型大鼠胆固醇和低密度脂蛋白的水平,抑制模型大鼠动脉 NF- $\kappa$ B 的过量表达,从而发挥其对动脉粥样硬化过程中慢性炎症的有益作用<sup>[19]</sup>。鱼腥草素钠 (60~120 mg/kg) 剂量依赖性降低阳离子化牛血清白蛋白 (C-BSA) 诱导的膜

性肾小球肾炎 BALB/c 小鼠 NF- $\kappa$ B 和 MCP-1 的水平,其抗炎作用可能与抑制 NF- $\kappa$ B 诱导的细胞因子通路有关<sup>[31]</sup>。鱼腥草挥发油成分  $\alpha$ -蒎烯可减少 IL-1 诱导的核因子的产生<sup>[23]</sup>,上调人单核细胞株 THP-1 细胞系 NF- $\kappa$ B 通路 I $\kappa$ B 表达<sup>[32]</sup>。

#### 5 调控细胞因子 mRNA 表达

通过对细胞因子 mRNA 表达的调控,可以在基因水平上阐明炎症的致病机制与药物治疗炎症疾病的作用机制。鱼腥草水提物 (20  $\mu$ g/mL) 对脂磷壁酸 (LTA) 诱导的人皮肤成纤维细胞炎症有抗炎活性,可能与其抑制 TNF- $\alpha$  mRNA 水平,部分阻断 TNF- $\alpha$  通路有关<sup>[33]</sup>。

#### 6 对环氧酶的影响

环氧酶 (COX) 包括 2 种异构体: COX-1 和 COX-2。COX-1 是结构酶,其底物前列腺素主要参与调节机体的生理功能; COX-2 是诱导酶,其底物前列腺素导致炎症的产生。对 COX-1 的选择性抑制可导致胃肠道、肾脏的不良反应,对 COX-2 的选择性抑制则发挥抗炎作用。研究发现,鱼腥草挥发油对 COX-2 有选择性抑制作用:抑制 LPS 诱导的小鼠腹腔巨噬细胞 PGE<sub>2</sub> 的产生,剂量依赖性抑制 LPS 诱导的 COX-2 酶活性和 COX-2 mRNA、蛋白的表达,对 COX-1 无影响<sup>[22]</sup>。鱼腥草水提物 (20  $\mu$ g/mL) 降低 LTA 和 TNF- $\alpha$  诱导的 COX-2 蛋白水平,从而阻断 TNF- $\alpha$  通路,可能是其发挥对 LTA 诱导的人皮肤成纤维细胞炎症的抗炎活性的机制之一<sup>[33]</sup>。

鱼腥草超临界二氧化碳萃取物 (ig 200 mg/kg) 可降低角叉菜胶气囊模型小鼠气囊渗出液和 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞中 TNF- $\alpha$ 、NO 和 PGE<sub>2</sub> 的量,表明鱼腥草超临界二氧化碳萃取物可直接抑制 COX-2 或阻止炎症细胞表达 COX-2,通过抑制 TNF- $\alpha$ -NO 和 COX II-PGE<sub>2</sub> 2 个途径发挥抗炎作用<sup>[34-35]</sup>。鱼腥草水提物也可通过调节体外 COX-2 的表达从而提高免疫功能<sup>[15]</sup>。

#### 7 其他

糖皮质激素是体内重要的抗炎激素,药物若能够促进其分泌,则会表现出抗炎作用。由鱼腥草、板蓝根等中药的超临界二氧化碳提取物制得的复方鱼腥草胶囊具有明显的抗炎作用,其机制可能与激动下丘脑-垂体-肾上腺轴 (HPA 轴),减少 PGE<sub>2</sub> 和 MDA 的量,增加糖皮质激素的合成有关<sup>[36]</sup>。鱼腥草挥发油成分  $\alpha$ -蒎烯也同样需要完整的肾上腺腺体才能发挥其抗炎活性<sup>[37]</sup>。

Toll 细胞样受体 4 (TLR4) 是接受生物致炎因素如病原微生物刺激的主要受体之一, 可介导 LPS 的信号转导, 该信号级联导致转录因子 NF- $\kappa$ B 的激活, 诱导促炎细胞因子的分泌。鱼腥草素钠 ( $po$  150 mg/kg) 可降低 LPS 所致小鼠肺部炎症中 TLR4 的表达量, 减少促炎细胞因子的分泌, 从而减轻肺部炎症<sup>[38]</sup>。

一些特定蛋白如 Syndecan-4 蛋白在炎症反应及组织创伤愈合中发挥着重要的作用<sup>[39]</sup>。Syndecan-4 蛋白是一种跨膜蛋白聚糖, 属于硫酸乙酰肝素蛋白聚糖 (HSPGs) 类的多配体蛋白聚糖 (syndecans) 家族, 广泛存在于多系统组织细胞中。作为一种与生长因子结合的共受体, 其调控多种细胞生物学效应, 在细胞表面的信号转导系统和控制细胞行为如细胞伸展、识别、黏附、迁移和增殖等方面都起着重要的作用<sup>[40]</sup>。研究发现, 一种高效低毒的新型鱼腥草素衍生物能够显著抑制 TNF- $\alpha$  诱导的小鼠血管外膜成纤维细胞增殖和 Syndecan-4 蛋白的表达<sup>[41]</sup>。

## 8 结语与展望

炎症性疾病或有炎症性机制参与的疾病涵盖了人体多个系统器官, 包括呼吸系统、心血管系统、神经系统、消化系统和泌尿系统等, 部分慢性炎症还容易诱发形成恶性肿瘤。传统治疗这类疾病因单独使用抗炎药或免疫增强药, 不仅疗效不佳, 长期应用还可能加重病情。加强药物治疗炎症性疾病的作用机制研究具有重要意义, 有利于临床治疗方案的确立和抗炎药物的选择, 并为具有新的作用靶点药物的研制开发提供新的思路。

目前鱼腥草抗炎作用机制研究的对象主要集中在不同的溶剂提取物, 中药提取物多为粗制剂, 除含有一些特定成分外还有其他多种生物活性物质, 使其构效关系、发挥药理作用的分子机制等研究及开发应用受到极大地限制。如鱼腥草水提物可抑制 MAPK 磷酸化, 但未明确水提物中是何种物质在起作用<sup>[29]</sup>; 传统非甾体抗炎药, 如 COX-2 选择性抑制剂可能产生一定的水肿, 对高血压、充血性心衰或血容量不足的病人易引起肾功能损害, 还可能引起胃肠道、泌尿、血液、神经系统等不良反应。中药具有多效性、双向调节性及不良反应小等特点<sup>[1]</sup>, 研究报道鱼腥草挥发油有选择性 COX-2 抑制作用, 但尚未明确其中的具体药效成分, 若能对其进行深入研究, 可为开发研制新的选择性抑制 COX-2、具有更佳镇痛和抗炎作用且对胃肠道及泌尿等系统副

作用较小的天然抗炎药物提供参考。

对中药单体成分进行深入的抗炎作用研究, 开展药效物质基础作用特点、作用机制等综合研究, 可以为人工合成新型的抗炎药物开辟新途径。由于癸酰乙醛 (鱼腥草素) 被普遍认为是鱼腥草挥发油中的主要药效成分, 但鱼腥草素性质不稳定, 受热易被氧化成癸酰乙酸, 然后脱羧生成甲基正壬酮<sup>[42]</sup>。鱼腥草素钠的性质比鱼腥草素稳定, 又保留了药理活性, 因此目前多集中在对鱼腥草素钠的研究。甲基正壬酮被证明是鱼腥草挥发油中发挥抗炎作用的成分之一<sup>[10]</sup>。本课题组近期的研究结果显示, 鱼腥草素钠和甲基正壬酮在 0.1~20  $\mu$ g/mL 能减少 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  的分泌, 同时可增加 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞 IL-10 的分泌, 其抗炎作用与浓度呈正相关。因此, 甲基正壬酮、鱼腥草素钠等鱼腥草单体成分抗炎作用机制的研究将备受关注。

鱼腥草抗炎作用机制研究多选择 LPS 诱导的炎症细胞模型, 还包括一些动物模型如肺炎、膜性肾小球肾炎等。现代临床研究表明, 包括糖尿病、动脉粥样硬化等大多数疾病都伴有炎症的发生, 若能从糖尿病模型<sup>[43]</sup>等方面进行鱼腥草提取物及其单体抗炎作用及其机制的研究, 将为开拓鱼腥草新的临床应用途径和研发新制剂奠定基础。

目前国内外文文献报道鱼腥草抗炎作用机制的研究以对炎症介质尤其是细胞因子的影响居多, 也涉及细胞信号通路、环氧化酶、基因转录、HPA 轴和某些特定蛋白等方面。尽管有学者结合了 MAPK 等经典炎症信号通路来进行研究, 但还不够深入, 如鱼腥草素钠对 ERK1/2 通路的磷酸化水平没有影响, 对 MAPK 通路的其他下游环节是否有影响有待进一步研究<sup>[44]</sup>。尽管现在针对鱼腥草抗炎作用机制的研究已经达到细胞分子水平, 但在基因水平和受体方面的研究仍然不足。本课题组的近期实验结果显示, 鱼腥草素钠的抗炎活性显著优于甲基正壬酮, 这种抗炎活性的差异可能是作用靶点的不同所导致。因此鱼腥草抗炎作用机制的研究还有较多可深入探索的空间。通过对鱼腥草提取物尤其是其有效单体抗炎作用机制的研究, 有望为进一步研究与开发以鱼腥草为原料的抗炎新药提供依据。

## 参考文献

- [1] 颜正华. 中药学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010.
- [2] 中国药典 [S]. 一部. 2010.

- [3] 徐晓玉. 中药药理学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2010.
- [4] 伍贤进. 鱼腥草种质资源与规范化栽培技术研究 [M]. 北京: 科学出版社, 2011.
- [5] 潘颖, 魏亚超, 王乐, 等. 鱼腥草滴眼液治疗流行性角结膜炎的临床疗效及经济效益学分析 [J]. 现代药物与临床, 2013, 28(4): 562-566.
- [6] 杨文凡, 陈勇, 程翼宇. 鱼腥草不同部位挥发油成分的研究 [J]. 中草药, 2006, 37(8): 1149-1151.
- [7] Wang Z M, Zhu X X, Cui X L, *et al.* Screening of traditional Chinese remedies for SARS treatment [J]. *China J Chin Mater Med*, 2003, 28(6): 484-487.
- [8] Zimmermann N, Rothenbegr M E. Receptor internalization is required for Eotaxin-induced responses in human eosinophils [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2003, 111(1): 97-105.
- [9] Park E, Kum S, Wang C, *et al.* Anti-inflammatory activity of herbal medicines: inhibition of nitric oxide production and tumor necrosis factor- $\alpha$  secretion in an activated macrophage-like cell line [J]. *Am J Chin Med*, 2005, 33(3): 415-424.
- [10] Li W, Niu X, Zhou P, *et al.* A combined peritoneal macrophage / cell membrane chromatography and offline GC-MS method for screening anti-inflammatory components from Chinese traditional medicine *Houttuynia cordata* Thunb. [J]. *Chromatographia*, 2011, 73(7/8): 673-680.
- [11] 张美玉, 李贻奎, 闫位娟, 等. 鱼腥草注射液新制剂抗炎解热作用及其机制研究 [J]. 中国新药杂志, 2010, 19(9): 775-779.
- [12] 洪佳璇, 郭亚丽, 唐法娣, 等. 鲜鱼腥草挥发油对慢性肺损伤模型大鼠肺组织中白介素-8、丙二醛含量的影响 [J]. 江西中医学院学报, 2011, 25(10): 55-57.
- [13] Podlogar J A, Verspohl E J. Antiinflammatory effects of ginger and some of its components in human bronchial epithelial (BEAS-2B) cells [J]. *Phytother Res*, 2012, 26: 333-336.
- [14] Kim J, Park C S, Lim Y, *et al.* *Paeonia japonica*, *Houttuynia cordata*, and *Aster scaber* water extracts induce nitric oxide and cytokine production by lipopolysaccharide-activated macrophages [J]. *J Med Food*, 2009, 12(2): 365-373.
- [15] Du S H, Li H, Cui Y H, *et al.* *Houttuynia cordata* inhibits lipopolysaccharide-induced rapid pulmonary fibrosis by up-regulating IFN- $\gamma$  and inhibiting the TGF- $\beta$ 1/Smad pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 13(3): 331-340.
- [16] 江丽, 洪佳璇, 唐法娣. 鲜鱼腥草挥发油对哮喘豚鼠肺组织中相关因子的影响 [J]. 浙江中医杂志, 2012, 23(5): 494-495.
- [17] Brueckmann M, Bertsch T, Lang S, *et al.* Time course of systemic markers of inflammation in patients presenting with acute coronary syndromes [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2004, 42(10): 1132-1139.
- [18] Trepels T, Zeiher A M, Fichtlscherer S. A cute coronary syndrome and inflammation biomarkers for diagnostics and risk stratification [J]. *Herz*, 2004, 29(8): 769-776.
- [19] 李静, 陈长勋, 高阳, 等. 鱼腥草素抗炎与抗动脉硬化作用的探索 [J]. 中成药, 2010, 32(1): 26-30.
- [20] Lee J S, Kim I S, Kim J H, *et al.* Suppressive effects of *Houttuynia cordata* Thunb. (Saururaceae) extract on Th2 immune response [J]. *J Ethnopharmacol*, 2008, 117(1): 34-40.
- [21] Hennebert O, Pelissier M A, Le M S, *et al.* Anti-inflammatory effects and changes in prostaglandin patterns induced by 7- $\beta$ -hydroxy-epiandrosterone in rats with colitis [J]. *J Steroid Biochem*, 2008, 110: 255-262.
- [22] Li W, Zhou P, Zhang Y, *et al.* *Houttuynia cordata*, a novel and selective COX-2 inhibitor with anti-inflammatory activity [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 133(2): 922-927.
- [23] Neves A, Rosa S, Goncalves J, *et al.* Screening of five essential oils for identification of potential inhibitors of IL-1-induced NF-kappaB activation and NO production in human chondrocytes: characterization of the inhibitory activity of alpha-pinene [J]. *Planta Med*, 2010, 76(3): 303-308.
- [24] Souza M C, Siani A C, Ramos M F, *et al.* Evaluation of anti-inflammatory activity of essential oils from two Asteraceae species [J]. *Pharmazie*, 2003, 58(8): 582-586.
- [25] 洪佳璇, 郭亚丽, 唐法娣, 等. 鲜鱼腥草挥发油对慢性肺损伤大鼠半胱氨酸-半胱氨酸趋化因子受体2表达的影响 [J]. 实用儿科临床杂志, 2010, 25(10): 753-755.
- [26] 潘沛, 王彧杰, 原永芳. 鱼腥草素钠对肾小球肾炎的疗效和作用机制的实验研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2010, 26(2): 122-125.
- [27] Jiang X L, Cui H F. Different therapy for different types of ulcerative colitis in China [J]. *World J Gastroenterol* 2004, 10(10): 1513-1520.
- [28] Lawrence T, Fong C. The resolution of inflammation: anti-inflammatory roles for NF-kappaB [J]. *Int J Biochem Cell B*, 2010, 42(4): 519-523.
- [29] Han E H, Park J H, Kim J Y, *et al.* *Houttuynia cordata* water extract suppresses anaphylactic reaction and IgE-mediated allergic response by inhibiting multiple steps of Fc $\epsilon$ RI signaling in mast cells [J]. *Food Chem Toxicol*, 2009, 47(7): 1659-1666.

- [30] Kim I S, Kim J H, Kim J S, *et al.* The inhibitory effect of *Houttuynia cordata* extract on stem cell factor-induced HMC-1 cell migration [J]. *J Ethnopharmacol*, 2007, 112(1): 90-95.
- [31] Pan P, Wang Y J, Han L, *et al.* Effects of sodium houttuynfonate on expression of NF- $\kappa$ B and MCP-1 in membranous glomerulonephritis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 131: 203-209.
- [32] Zhou J Y, Tang F D, Mao G G, *et al.* Effect of alpha-pinene on nuclear translocation of NF-kappa B in THP-1 cells [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2004, 25(4): 480-484.
- [33] Choi J Y, Lee J A, Lee J B, *et al.* Anti-inflammatory activity of *Houttuynia cordata* against lipoteichoic acid-induced inflammation in human dermal fibroblasts [J]. *Chonnam Med J*, 2010, 46(3): 140-147.
- [34] Shin S, Joo S S, Jeon J H, *et al.* Anti-inflammatory effects of a *Houttuynia cordata* supercritical extract [J]. *J Vet Sci*, 2010, 11(3): 273-275.
- [35] Kim D, Park D, Kyung J, *et al.* Anti-inflammatory effects of *Houttuynia cordata* supercritical extract in carrageenan-air pouch inflammation model [J]. *Lab Anim Res*, 2012, 28: 137-140.
- [36] 李莹, 秦献辉, 李旭东, 等. 复方鱼腥草胶囊抗炎作用及机制实验研究 [J]. 沈阳药科大学学报, 2004, 21(5): 371-373.
- [37] Martin S, Padilla E, Ocete M A, *et al.* Anti-inflammatory activity of the essential oil of *Bupleurum fruticosescens* [J]. *Planta Med*, 1993, 59(6): 533-536.
- [38] 赵春贞, 姚红伊, 王砚, 等. TLR4在LPS所致小鼠肺部炎症中的表达及鱼腥草素钠的影响 [A] // 中国药理学学会第九次全国会员代表大会暨全国药理学术会议 [C]. 武汉: 中国药理学会, 2007.
- [39] Bartlett A H, Hayashida K, Park P W. Molecular and cellular mechanisms of syndecans in tissue injury and inflammation [J]. *J Mol Cells*, 2007, 24: 153-166.
- [40] Alexopoulou A N, Multhaupt H A, Coucheman J R. Syndecans in wound healing, inflammation and vascular biology [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2007, 39(3): 505-528.
- [41] 王峰, 欧阳平, 左琦, 等. 新型鱼腥草素衍生物对TNF- $\alpha$ 诱导的NIH3T3细胞增殖及Syndecan-4蛋白表达的影响 [J]. 中药材, 2010, 33(1): 92-96.
- [42] Li Y, Jiang J G. Bioactive components and functional properties of *Houttuynia cordata* and its applications [J]. *Pharm Biol*, 2009, 47(12): 1154-1161.
- [43] Wang H Y, Bao J L. Effect of *Houttuynia cordata* aetherolea on adiponectin and connective tissue growth factor in a rat model of diabetes mellitus [J]. *J Tradit Chin Med*, 2012, 32(1): 58-62.
- [44] Wang D, Noda Y, Zhou Y, *et al.* Effects of sodium houttuynfonate on phosphorylation of CaMK II, CREB and ERK1/2 and expression of c-Fos in macrophages [J]. *Int Immunopharmacol*, 2004, 4(8): 1083-1088.