

茵陈的药理作用研究进展

刘玉萍, 邱小玉, 刘 烨, 马 国*

复旦大学药学院, 上海 201203

摘 要: 茵陈 *Artemisiae Scopariae Herba* 主要化学成分包括香豆素类、黄酮类、有机酸类、挥发油类等。除传统的清热利湿、利胆退黄作用外, 茵陈还具有解热、镇痛、抗炎、抗病毒、抗肿瘤、降血压、调血脂、抗骨质疏松、神经保护、调节代谢、预防阿尔茨海默病等多种功效, 其药理作用多样, 机制复杂。综述茵陈的药理作用及其机制, 为茵陈及其制剂的研发和临床应用提供参考。

关键词: 茵陈; 滨蒿; 茵陈蒿; 保肝; 利胆; 解热; 镇痛; 抗炎; 抗病毒; 抗肿瘤

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2019)09-2235-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.09.033

Research progress on pharmacological effect of *Artemisiae Scopariae Herba*

LIU Yu-ping, QIU Xiao-yu, LIU Ye, MA Guo

School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 201203, China

Abstract: The main chemical components of *Artemisiae Scopariae Herba* (ASH) include coumarins, flavonoids, organic acids, essential oils, and so on. Except for the traditional actions of clearing and draining dampness-heat, and disinhibiting gallbladder and anti-icteric, ASH has multiple pharmacological activities, such as antipyretic, analgesic, anti-inflammatory, antiviral, antitumor, hypotensive, hypolipidemic, anti-osteoporotic, neuroprotective, metabolic regulation effects, as well as prevention of Alzheimer's disease, whose mechanism of actions are complex. This article reviews pharmacological actions and the corresponding mechanism of ASH, which can provide reference for the research, development and clinical application of ASH and its preparations.

Key words: *Artemisiae Scopariae Herba*; *Artemisia scoparia* Waldst. et Kit.; *Artemisia capillaris* Thunb.; hepatoprotection; chologogic action; antipyretic effect; analgesic effect; anti-inflammatory effect; antiviral effect; antitumor effect

茵陈 *Artemisiae Scopariae Herba* 亦称茵陈蒿、滨蒿、白蒿、绒蒿等, 为菊科植物滨蒿 *Artemisia scoparia* Waldst. et Kit. 或茵陈蒿 *A. capillaris* Thunb. 的干燥地上部分, 我国各地均有分布, 主产于山东、陕西、山西、河北等省, 国外主要分布于日本、朝鲜、蒙古等国家。春季采收的习称“绵茵陈”, 秋季采制的习称“花茵陈”。

茵陈苦、辛、微寒, 归脾、胃、肝胆经, 具有清利湿热、利胆退黄之功效, 主治黄疸尿少、湿温暑湿、湿疮瘙痒^[1]。茵陈因其疗效广泛而确切被收录于《神农本草经》《伤寒论》《金匱要略》《千金方》《本草纲目》等历代本草和《中国药典》2015年版。

茵陈主要化学成分包括香豆素类、黄酮类、有机酸类、挥发油等。近年研究发现, 茵陈除具有利胆、保肝等传统药理作用外, 还具有解热、镇痛、抗炎、抗病毒、抗肿瘤、降血压、调血脂、抗骨质疏松、神经保护、免疫调节、代谢调节、预防阿尔茨海默病(AD)等多种药理活性。本文综述近年茵陈的药理作用及其机制, 为茵陈及其制剂的研究开发和临床合理应用提供参考。

1 利胆作用

茵陈及其成分主要通过增强胆囊收缩、增强肝细胞功能、促进胆汁分泌、增加胆红素和胆汁酸外排发挥利胆作用。经胆固醇诱导胆结石的豚鼠 ig 给

收稿日期: 2019-03-03

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81374051); 国家自然科学基金面上项目(81373078); 上海市卫生和计划生育委员会科研课题面上项目(201740094); 上海市卫生和计划生育委员会中医药科研课题(2018YP001); 复旦大学附属闵行医院-复旦大学药学院战略合作融合基金项目(RO-MY201707)

作者简介: 刘玉萍, 女, 硕士研究生, 研究方向为临床药学与药动学。E-mail: 18211030063@fudan.edu.cn

***通信作者** 马 国, 男, 博士, 副教授, 硕士生导师, 研究方向为临床药学与药动学。Tel: (021)51980025 E-mail: mg0328@fudan.edu.cn

予滨蒿后胆囊损伤得到改善,胆囊中 III 型酪氨酸激酶受体 (C-Kit) 表达上调,且体外豚鼠胆囊肌条的收缩反应好转。滨蒿主要通过增强胆囊收缩、降低高胆固醇饮食对胆囊 Cajal 间质细胞的损害发挥利胆作用^[2]。Ulicná 等^[3]认为茵陈通过增强肝细胞功能,促进其再生,增加肝脏内胆酸、磷脂、胆固醇的排泄发挥利胆作用。茵陈可诱导肝酶系统,增强肝脏对胆红素的摄取、结合、排泄能力,促进胆红素的清除,从而治疗黄疸。有研究表明,茵陈通过诱导组成型雄烷受体 (CAR) 及葡萄糖醛酸转移酶 1A1 (UGT1A1) 的表达发挥利胆作用^[4]。

茵陈中的利胆成分主要是绿原酸、对羟基苯乙酮、6,7-二甲氧基香豆素、茵陈色原酮等^[5-6]。6,7-二甲氧基香豆素可使大鼠和犬的胆汁分泌量分别增加 180% 和 73.86%。对羟基苯乙酮在增加大鼠胆汁分泌的同时,增加胆汁中胆酸和胆红素的排出。茵陈所含成分的利胆作用强度依次为茵陈香豆酸 A > 茵陈香豆酸 B > 6,7-二甲氧基香豆素 > 茵陈色原酮。茵陈中的茵陈二炔、茵陈二酮、茵陈炔内酯亦有促进胆汁分泌和排泄作用^[7-8]。

2 保肝作用

茵陈及其方剂保肝作用显著,临床上用于治疗多种肝脏疾病。茵陈的保肝机制比较复杂,包括保护肝细胞膜完整性及良好的通透性、防止肝细胞坏死、促进肝细胞再生及改善肝脏微循环、增强肝脏解毒功能等^[9]。

Han 等^[10]研究表明,茵陈提取物具有显著的抗肝纤维化作用。给予胆管结扎大鼠茵陈提取物,发现大鼠血清中的丙二醛、肝羟脯氨酸水平显著改善。胆管结扎诱导的谷胱甘肽含量和谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 活性降低都有所恢复。Choi 等^[11]研究发现,茵陈对于酒精所致的肝损伤具有较好的保护作用,可以显著降低血清和肝组织中的转氨酶水平,改善肝脏微泡脂肪变性和轻度坏死等组织病理学变化,增加 GSH-Px、谷胱甘肽还原酶 (GSH-Rd)、超氧化物歧化酶 (SOD) 的活性,使肝细胞中的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、转化生长因子- β (TGF- β)、乙醛脱氢酶 (ALDH)、乙醇脱氢酶 (ADH) 恢复到正常水平。

茵陈中的绿原酸可通过调节线粒体能量预防脂多糖 (LPS) 诱导的慢性肝损伤。其保肝作用可能与增加 ATP 的产生、抑制糖酵解、激活氧化磷酸化有关^[12]。此外,绿原酸还可以有效抑制四氯化碳诱

导的大鼠肝损伤和肝纤维化。这种抑制作用可能与细胞凋亡的线粒体途径有关^[13]。进一步研究表明,绿原酸抑制四氯化碳诱导的大鼠肝纤维化可能是通过抑制 Toll 样受体 4 (TLR4) /髓样分化因子 88 (MyD88) /核转录因子- κ B (NF- κ B) 信号通路实现的。由于此过程涉及某些促炎细胞因子含量的变化,推测其肝保护作用可能与抗炎作用有关^[14]。绿原酸可以预防甲氨蝶呤诱导的肝毒性,并且这种肝保护作用呈剂量依赖性^[15]。茵陈中的挥发油对小鼠四氯化碳诱导的肝损伤也有一定保护作用,能够增强 SOD、GSH-Px 的活性,降低血清中转氨酶的水平^[16]。

茵陈中某些黄酮和香豆素类化合物有抗四氯化碳或半乳糖诱发的大鼠肝细胞毒性的作用,其强度依次为茵陈色原酮 > 东莨菪内酯 > 滨蒿内酯 > 茵陈黄酮 > 槲皮素 > 异鼠李黄素^[17-18]。茵陈色原酮对小鼠急性乙醇性肝损伤具有保护作用,其机制与增强肝脏清除乙醛和抗氧化能力有关^[19]。滨蒿内酯能通过抑制 TLR 介导的炎症通路减弱 D-氨基半乳糖 (D-GalN) /LPS 诱导的肝损伤,并通过免疫调节作用减轻局部炎症^[20]。滨蒿内酯可通过 TGF- β /Smad 信号通路的失活显著抑制肝星状细胞的增殖和活化,发挥抗肝纤维化作用^[21]。

3 解热、镇痛作用

茵陈的解热镇痛作用与阿片类受体和腺苷受体有关。茵陈所含成分通过多个炎症通路或直接抑制痛觉感知通路 (如钠/钙离子内流) 发挥抗炎作用^[22]。谢田等^[23]报道,滨蒿内酯对鲜啤酒酵母、2,4-二硝基苯酚致热大鼠有明显解热、镇痛作用。Khan 等^[24]研究发现,茵陈色原酮可强烈抑制参与致痛的 NF- κ B 介导的环氧化酶-2 (COX-2)、诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 表达水平,通过抑制各种炎症、疼痛信号发挥良好的抗痛觉过敏和抗痛觉超敏作用。

4 抗炎作用

茵陈可抑制免疫球蛋白 E (IgE) 介导的肥大细胞脱颗粒,减轻屋尘螨 *Dermatophagoides farinae* 致敏的 Nc/Nga 小鼠的特应性皮炎反应^[25]。滨蒿、滨蒿丁醇提取物及其主要成分 3,5-二咖啡酰-表-奎尼酸 (DEQA) 可改善 2,4-二硝基氟苯诱导的小鼠皮肤病变症状。滨蒿、滨蒿丁醇提取物 (Bu-OH) 和 DEQA 主要通过降低组胺、IgE、胸腺基质淋巴细胞生成素 (TSLP)、TNF- α 、白细胞介素-4 (IL-4)、IL-6 的血清水平而发挥抗炎作用^[26]。

Ohkawara 等^[27]研究表明,滨蒿中的绿原酸可保

护小鼠免受 *L*-精氨酸诱导的胰腺和肺炎症损伤,这主要通过抑制胰腺酶和巨噬细胞迁移抑制因子(MIF)的活性实现的。Wang 等^[28]研究发现,滨蒿中的黄酮类成分具有重要的抗炎活性,对 LPS 诱导的急性肺损伤有保护作用,这种潜在的抗炎机制可能与其对 NF- κ B 和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路的抑制有关。滨蒿黄酮组分还可抑制 COX-2 的活性,防止巨噬细胞产生活性氧(ROS)从而发挥抗炎作用。滨蒿内酯可减弱 LPS 诱导的小鼠急性肺损伤所致的炎症反应。这可能与抑制了 TLR4 介导的 NF- κ B 信号通路有关^[29]。Kim 等^[30]研究表明,茵陈色原酮通过 JNK 途径激活转录因子 E2 相关因子 2(Nrf2)及其下游靶标血红素加氧酶 1(HO-1)水平,从而保护神经母细胞瘤细胞免受 6-羟基多巴胺(6-OHDA)毒性,减弱 LPS 诱导的小胶质细胞炎症反应。Khan 等^[31]研究表明,茵陈色原酮可有效抑制 MyD88 和 Toll/IL-1 接头蛋白(TIRAP)介导的信号通路,进而抑制 LPS 诱导的 NF- κ B、蛋白激酶 B(Akt)和 MAPK 激活的炎症基因活化,从而发挥抗炎作用。

5 抗病毒作用

茵陈及其组分对单纯疱疹病毒、脊髓灰质炎病毒、流感病毒、肝炎病毒、人免疫缺陷病毒(HIV)、严重急性呼吸综合征(SARS)病毒等多种病毒具有抑制或杀灭作用^[32-34]。Yen 等^[35]研究表明,茵陈通过抑制病毒内化,阻断肠病毒 71(EV71)诱导的细胞损伤,可剂量依赖性地治疗 EV71 引起的手足口病。

茵陈中的有机酸(绿原酸、隐绿原酸、新绿原酸、二咖啡酰奎宁酸)、香豆素、黄酮、苯类、倍半萜等组分具有抑制 HBsAg、HBeAg 分泌或乙肝病毒(HBV)DNA 复制的作用,其中含羟基的香豆素抗 HBV DNA 复制作用最强^[36-38]。Geng 等^[39]研究发现,茵陈中的聚乙炔糖苷、吡啶酮苷具有抗 HBV 活性,能够抑制 HBsAg、HBeAg 分泌和 HBV DNA 复制,且聚乙炔糖苷上的羟基结构对于维持其抗 HBV 活性具有重要意义。3 种含葡萄糖基的烯二炔和三炔组分 3*S*-羟基癸-5,7,9-三炔酸-3-*O*- β -*D*-吡喃葡萄糖苷、8*S*-癸-1,8-二醇-4,6-二炔-9-烯-1-*O*- β -*D*-吡喃葡萄糖苷、3*S*,8*S*-二羟基癸-4,6-二炔-9-烯-1-*O*- β -*D*-吡喃葡萄糖苷的糖基化能增加抗乙肝病毒的活性,同时降低细胞毒性。

茵陈中的蒽黄素(cirsimaritin)具有抗甲型流

感病毒作用,其抗病毒作用主要是通过抑制 MAPKs(p38 和 JNK)和 NF- κ B 信号通路的磷酸化,调控炎性细胞因子(如 IL-1 β 、IL-8、IL-10 和 TNF- α)的表达水平以及抑制病毒 RNA 和蛋白质的合成实现的^[40]。

6 抗肿瘤作用

蒋洁云等^[41]对茵陈的抗肿瘤作用进行了深入的研究,发现其抗肿瘤作用机制主要是直接杀伤肿瘤细胞。张慧等^[42]报道,茵陈的主要抗肿瘤成分是茵陈色原酮。进一步研究发现,茵陈色原酮可能通过抑制相关癌基因(K-ras、c-Src、c-Myc)mRNA 表达抑制结肠癌细胞增殖,通过逆转细胞上皮间质转化(EMT)过程抑制结肠癌细胞转移。Lee 等^[43]研究发现,茵陈色原酮可通过抑制信号转导与转录活化因子-3(STAT-3)活化来抑制肿瘤细胞的增殖和转移,促进肿瘤细胞的凋亡,发挥抗肿瘤作用。茵陈色原酮也能够通过抑制人乳腺癌 MCF-7 细胞中 p38 MAPK 和 JNK 信号通路,激活 NF- κ B 来下调丙二醇甲醚醋酸酯(PMA)诱导的基质金属蛋白酶-9(MMP-9)表达,从而抑制 PMA 刺激的癌细胞侵袭^[44]。

Yan 等^[45]研究表明,茵陈蒿提取物 AC68 能够剂量依赖性地抑制人肝癌细胞 HCC 的生长和增殖,并诱导其凋亡。AC68 在体内外均能通过下调 HCC 细胞中 p-Akt、磷酸化的哺乳动物雷帕霉素蛋白(p-mTOR)和磷酸化的真核细胞翻译起始因子 4E(p-4EBP)的表达,显著抑制磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/Akt 通路,从而抑制肝癌细胞的生长、增殖、侵袭和迁移,诱导肝癌细胞的凋亡。体内研究结果显示,AC68 显著抑制 HCC 小鼠的肿瘤生长,并通过增加裂解的 Caspase-3 表达诱导细胞凋亡。

Masuda 等^[46]研究发现,茵陈蒿花提炼的精油中的卡普林(capillin)可通过线粒体凋亡途径诱导人白血病 HL-60 细胞凋亡,并可能通过 JNK 信号通路调控。Feng 等^[47]从茵陈蒿中分离出一种阿拉伯半乳糖,这种组分能够通过使线粒体膜电位丧失、细胞色素 C 释放、Caspase-3/9 活化等线粒体凋亡途径触发癌细胞凋亡,实现对人鼻咽癌 CNE-2 细胞的杀灭作用。

7 降血压作用

Cho 等^[48]研究发现,滨蒿水提物能降低自发性高血压大鼠的血压。其机制是通过降低血管紧张素转化酶的活性,减少血管紧张素 II 的产生,增强血

管内皮生长因子 (VEGF) 表达和抑制 RhoA 表达实现的。进一步研究发现, 滨蒿提取物 (AS) 降压作用与所含酚类组分关系密切。同时, 自发性高血压大鼠服用 AS 或 ASG (AS+大蒜) 后, 体内氧化应激减少、与炎症相关的生物标志物的水平下降、谷胱甘肽含量上升, 提示 AS 和 ASG 能减弱自发性高血压大鼠氧化应激和炎症反应, 从而在一定程度上降低血压。

8 调血脂作用

茵陈可降低高胆固醇血症兔的血清胆固醇和 β -脂蛋白, 减轻动脉粥样硬化, 发挥调脂作用。滨蒿内酯具有过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPARs) 拮抗作用, 可抑制前脂肪细胞 3T3L1 的形成, 下调脂肪合成基因表达, 抑制其分化, 对脂肪的代谢产生影响^[49]。对羟基苯乙酮可促进胆汁排泄并改善消化, 从而控制血脂水平, 预防心血管并发症, 调节高脂血症患者的身体功能^[50-51]。

9 预防 AD 作用

Promyo 等^[52]对 AS 和 ASG 预防 AD 的作用进行了评估。结果显示, AS 组淀粉样蛋白 b 和 β -位淀粉样前体蛋白裂解酶 1 (BACE1) 表达水平降低, 低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 (LRP1) 表达水平升高。此外, AS 能显著降低磷酸化 Tau 蛋白水平, 抑制酪氨酸 216 (活性形式) 的磷酸化糖原合酶激酶 3b (GSK3b) 的表达。ASG 还抑制淀粉样蛋白 b 积聚和 Tau 蛋白过度磷酸化。然而, 大蒜与 AS 在降低 AD 风险方面未显示协同作用。这表明 AS 可能是改善 AD 风险的潜在候选药物。

10 调节代谢作用

茵陈及其组分可调节代谢。茵陈中的绿原酸不仅能抑制 6-磷酸葡萄糖转移酶 1, 减少钠离子浓度梯度驱动的肠道葡萄糖转运^[53], 而且能抑制葡萄糖-6-磷酸酶活性, 进而抑制肝脏的糖异生, 调节体内糖代谢^[54]。有研究表明, 滨蒿内酯可通过使细胞外信号调节激酶 (ERK) 信号通路失活, 保护肾小球系膜细胞免受高葡萄糖损伤, 提示其可作为治疗糖尿病肾病的潜在药物^[55]。绿原酸通过激活 AMP 依赖性激酶 (AMPK), 增加骨骼肌中的葡萄糖摄取^[56], 抑制肝葡萄糖产生和脂肪酸合成, 从而调节葡萄糖和脂质代谢^[57]。此外, 绿原酸和咖啡酸在高脂饮食诱导的小鼠中也表现出潜在的抗肥胖作用^[58]。

Boudreau 等^[59]研究表明, 滨蒿乙醇提取物 (SCO) 具有脂肪代谢调节作用。在高脂饮食中加入

SCO 可以显著降低循环甘油和游离脂肪酸的水平, 减弱 TNF- α 诱导培养的脂肪细胞中的脂解作用。虽然几种增殖溶解和抗脂解基因的调节并不始终与 SCO 在血清或细胞培养基中降低脂解代谢物的能力相关。但是, TNF- α 存在时, 在培养的脂肪细胞中, SCO 可通过诱导激素敏感性脂肪酶和 perilipin 磷酸化的抗脂质变化发挥抗脂解作用。

滨蒿提取物可以通过抑制巨噬细胞活化产生一氧化氮 (NO)、成熟脂肪细胞摄取葡萄糖以及积累三酰甘油 (TG) 来抗肥胖, 并且可能改善肥胖相关的胰岛素抵抗^[60]。

11 抗骨质疏松作用

茵陈蒿及其所含的黄酮类、香豆素类、多酚类等成分通过调节破骨细胞分化和骨吸收过程中的多种因子发挥抗骨质疏松作用^[61]。Lee 等^[62]研究发现, 茵陈蒿乙醇提取物中的绿原酸、金丝桃苷、东莨菪碱可抑制破骨细胞分化和骨吸收, 降低肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (TRAF6) 的表达, 减弱其与液泡 H^+ -腺苷三磷酸酶 (V-ATP 酶) 的关联。其中绿原酸、金丝桃苷和香豆素通过减弱 TRAF6 与 V-ATP 酶的相互作用来抑制酸化, 从而在一定程度上阻断骨吸收。Lee 等^[63]研究表明, 滨蒿内酯也有抗骨质疏松的作用, 这主要是通过增加 SOD1 和过氧化氢酶的表达, 从而抑制 NADPH 氧化酶 1 (Nox1) 的表达和活化, 保护线粒体电子传递链系统和 ROS 的清除作用, 抑制 NF- κ B 受体活化因子配体 (RANKL) 诱导的破骨细胞的分化。

12 神经保护作用

茵陈蒿有一定的神经保护作用, 其醇提取物可通过抑制乙酰胆碱酯酶的活性治疗小鼠短暂性前脑缺血^[64]。滨蒿内酯可通过减少胶质纤维酸性蛋白 (GFAP) 表达, 抑制 TLR4/NF- κ B 途径以及 Caspase-3 裂解来抑制炎症和细胞凋亡, 从而保护小鼠免受毛果芸香碱诱导的癫痫的损伤^[65]。

13 其他作用

茵陈色原酮具有一定抗心肌纤维化作用, 这主要是通过抑制 TGF- β 1/Smad 信号传导, 减弱了心肌成纤维细胞中血管紧张素 II 诱导的细胞外基质重塑来实现^[66]。茵陈色原酮还可以通过其抗氧化和抗炎作用减弱小鼠运动诱发的骨骼肌损伤^[67]。Khan 等^[68]研究发现, 滨蒿及其黄酮组分具有抑制蛋白变性的作用, 这对防治风湿性疾病、白内障、AD 等具有重要意义。

14 展望

作为一种传统退黄中药，茵陈除具有利胆、保肝作用外，近年还发现具有解热、镇痛、抗炎、抗病毒、抗肿瘤、降血压、调血脂、抗骨质疏松、神经保护、调节代谢、预防 AD 等多种新功效，大大拓展了其临床用途。虽然关于茵陈及其制剂利胆退黄作用临床报道较多，但相关基础研究，如退黄的分子机制、药效物质基础、配伍组方机制等还非常薄弱。今后应加强这方面的基础和临床研究，以促进茵陈及其制剂的研究开发和临床合理应用。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [2] Feng H, Wang F, Wang C. C-kit expression in the gallbladder of guinea pig with chronic calculous cholecystitis and the effect of *Artemisia capillaris* Thunb. on interstitial cells of Cajal [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2016, 19(7): 720-725.
- [3] Ulicná O, Greksák M, Vancová O, et al. Hepatoprotective effect of rooibos tea (*Aspalathus linearis*) on CCl₄-induced liver damage in rats [J]. *Physiol Res*, 2003, 52(4): 461-466.
- [4] 魏克伦, 杨于嘉, 刘义. 新生儿黄疸 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011.
- [5] 张启伟, 章育中. 滨蒿中利胆成分的含量测定 [J]. *药学学报*, 1986, 21(12): 922-927.
- [6] 湖南医药工业研究所, 中医研究院中药研究所. 茵陈蒿利胆有效成分的研究 [J]. *药学学报*, 1985, 12(6): 22.
- [7] 林霄. 茵陈蒿的药理作用研究 [J]. *长春中医药大学学报*, 2008, 24(6): 663-666.
- [8] 董岩, 王新芳, 崔长军, 等. 茵陈蒿的化学成分和药理作用研究进展 [J]. *时珍国医国药*, 2008, 19(4): 874-878.
- [9] 唐凯. 经方合用治慢性乙型肝炎高胆红素血 40 例 [J]. *国医论坛*, 2002, 17(1): 6-8.
- [10] Han J M, Kim H G, Choi M K, et al. *Artemisia capillaris* extract protects against bile duct ligation-induced liver fibrosis in rats [J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2013, 65(6): 837-844.
- [11] Choi M K, Han J M, Kim H G, et al. Aqueous extract of *Artemisia capillaris* exerts hepatoprotective action in alcohol-pyrazole-fed rat model [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 147(3): 662-670.
- [12] Zhou Y, Ruan Z, Zhou L, et al. Chlorogenic acid ameliorates endotoxin-induced liver injury by promoting mitochondrial oxidative phosphorylation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 496(4): 1083-1089.
- [13] Shi H, Dong L, Bai Y, et al. Chlorogenic acid against carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, 623(1/3): 119-124.
- [14] Shi H, Dong L, Jiang J, et al. Chlorogenic acid reduces liver inflammation and fibrosis through inhibition of toll-like receptor 4 signaling pathway [J]. *Toxicology*, 2013, doi: 10.1016/j.tox.2012.10.025.
- [15] Ali N, Rashid S, Nafees S, et al. Protective effect of chlorogenic acid against methotrexate induced oxidative stress, inflammation and apoptosis in rat liver: An experimental approach [J]. *Chem Biol Interact*, 2017, doi: 10.1016/j.cbi.2017.05.002.
- [16] Gao Q H, Zhao X, Yin L, et al. The essential oil of *Artemisia capillaris* protects against CCl₄-induced liver injury in vivo [J]. *Rev Bras Farmacogn*, 2016, 26(3): 369-374.
- [17] Lee H I, Seo K O, Yun K W, et al. Comparative study of the hepatoprotective efficacy of *Artemisia iwayomogi* and *Artemisia capillaris* on ethanol-administered mice [J]. *Food Sci*, 2011, 76(9): 209-211.
- [18] 王喜军, 孙文军, 孙晖, 等. 四氯化碳诱导大鼠肝损伤模型的代谢组学及茵陈蒿汤的干预作用研究 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2006, 8(6): 101-105.
- [19] 张姣姣, 张婷, 吴灿, 等. 茵陈色原酮对小鼠急性乙醇性肝损伤的保护作用研究 [J]. *抗感染药学*, 2011, 8(4): 257-261.
- [20] Kang J W, Kim D W, Choi J S, et al. Scoparone attenuates D-galactosamine/lipopolysaccharide-induced fulminant hepatic failure through inhibition of toll-like receptor 4 signaling in mice [J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, doi: 10.1016/j.fct.2013.03.016.
- [21] Liu X, Zhao X. Scoparone attenuates hepatic stellate cell activation through inhibiting TGF- β /Smad signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, doi: 10.1016/j.biopha.2017.06.006.
- [22] Habib M, Waheed I. Evaluation of anti-nociceptive, anti-inflammatory and antipyretic activities of *Artemisia scoparia* hydromethanolic extract [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 145(1): 18-24.
- [23] 谢田, 牛孝亮, 刘占滨, 等. 茵陈的药理作用及临床应用进展 [J]. *黑龙江中医药*, 2004(4): 50-52.
- [24] Khan S, Shehzad O, Chun J, et al. Anti-hyperalgesic and anti-allodynic activities of capillarisin via suppression of inflammatory signaling in animal model [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 152(3): 478-486.
- [25] Ha H, Lee H, Seo C S, et al. *Artemisia capillaris* inhibits atopic dermatitis-like skin lesions in *Dermatophagoides farinae*-sensitized Nc/Nga mice [J]. *BMC Compl Altern*

- Med*, 2014, doi: 10.1186/1472-6882-14-100.
- [26] Ryu K J, Youn M S, Seo Y, *et al.* Therapeutic effects of *Artemisia scoparia* Waldst. et Kitaib in a murine model of atopic dermatitis [J]. *Clin Exp Dermatol*, 2018, 43(7): 798-805.
- [27] Ohkawara T, Takeda H, Nishihira J. Protective effect of chlorogenic acid on the inflammatory damage of pancreas and lung in mice with *L*-arginine-induced pancreatitis [J]. *Life Sci*, 2017, doi: 10.1016/j.lfs.2017.09.015.
- [28] Wang X, Huang H, Ma X, *et al.* Anti-inflammatory effects and mechanism of the total flavonoids from *Artemisia scoparia* Waldst. et Kit. *in vitro* and *in vivo* [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, doi: 10.1016/j.biopha.2018.05.054.
- [29] Niu N, Li B, Hu Y, *et al.* Protective effects of scoparone against lipopolysaccharide-induced acute lung injury [J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 23(1): 127-133.
- [30] Kim J, Lim J, Kang B Y, *et al.* Capillarisin augments anti-oxidative and anti-inflammatory responses by activating Nrf2/HO-1 signaling [J]. *Neurochem Int*, 2017, doi: 10.1016/j.neuint.2017.01.018.
- [31] Khan S, Choi R J, Shehzad O, *et al.* Molecular mechanism of capillarisin-mediated inhibition of MyD88/TIRAP inflammatory signaling in *in vitro* and *in vivo* experimental models [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 145(2): 626-637.
- [32] Yoon M, Kim M Y. The anti-angiogenic herbal composition Ob-X from *Morus alba*, *Melissa officinalis*, and *Artemisia capillaris* regulates obesity in genetically obese ob/ob mice [J]. *Pharm Biol*, 2011, 49(6): 614-619.
- [33] 魏建华, 刘学敏. 茵陈的现代药理研究 [J]. *中西医结合与祖国医学*, 2009, 13(22): 743-746.
- [34] Zhang T, Chen D. Anticomplementary principles of a Chinese multiterb remedy for the treatment and prevention of SARS [J]. *J Ethnopharmacol*, 2008, 117(2): 351-361.
- [35] Yen M H, Huang C I, Lee M S, *et al.* *Artemisia capillaris* inhibited enterovirus 71-induced cell injury by preventing viral internalization [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2018, 34(3): 150-159.
- [36] Zhao Y, Geng C A, Ma Y B, *et al.* UFLC/MS-IT-TOF guided isolation of anti-HBV active chlorogenic acid analogues from *Artemisia capillaris* as a traditional Chinese herb for the treatment of hepatitis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, doi: 10.1016/j.jep.2014.08.043.
- [37] Wang G F, Shi L P, Ren Y D, *et al.* Anti-hepatitis B virus activity of chlorogenic acid, quinic acid and caffeic acid *in vivo* and *in vitro* [J]. *Antiviral Res*, 2009, 83(2): 186-190.
- [38] Zhao Y, Geng C A, Sun C L, *et al.* Polyacetylenes and anti-hepatitis B virus active constituents from *Artemisia capillaris* [J]. *Fitoterapia*, 2014, 95: 187-193.
- [39] Geng C A, Yang T H, Huang X Y, *et al.* Anti-hepatitis B virus effects of the traditional Chinese herb *Artemisia capillaris* and its active enynes [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, doi: 10.1016/j.jep.2018.06.005.
- [40] Yan H, Wang H, Ma L, *et al.* Cirsimaritin inhibits influenza A virus replication by downregulating the NF- κ B signal transduction pathway [J]. *Virol J*, 2018, doi: 10.1186/s12985-018-0995-6.
- [41] 蒋洁云, 徐强, 王蓉, 等. 茵陈抗肿瘤活性成分的研究 [J]. *中国药科大学学报*, 1992, 23(5): 283-286.
- [42] 张慧, 崔戈, 李阳, 等. 茵陈色原酮对结肠癌细胞增殖迁移的作用及其机制研究 [J]. *南京医科大学学报: 自然科学版*, 2017, 37(2): 203-206.
- [43] Lee J H, Chiang S Y, Nam D, *et al.* Capillarisin inhibits constitutive and inducible STAT3 activation through induction of SHP-1 and SHP-2 tyrosine phosphatases [J]. *Cancer Lett*, 2014, 345(1): 140-148.
- [44] Lee S O, Jeong Y J, Kim M, *et al.* Suppression of PMA-induced tumor cell invasion by capillarisin via the inhibition of NF- κ B-dependent MMP-9 expression [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 366(4): 1019-1024.
- [45] Yan H, Jung K H, Kim J, *et al.* *Artemisia capillaris* extract AC68 induces apoptosis of hepatocellular carcinoma by blocking the PI3K/AKT pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, doi: 10.1016/j.biopha.2017.12.043.
- [46] Masuda Y, Asada K, Satoh R, *et al.* Capillin, a major constituent of *Artemisia capillaris* Thunb. flower essential oil, induces apoptosis through the mitochondrial pathway in human leukemia HL-60 cells [J]. *Phytomedicine*, 2015, 22(5): 545-552.
- [47] Feng G, Wang X, You C, *et al.* Antiproliferative potential of *Artemisia capillaris* polysaccharide against human nasopharyngeal carcinoma cells [J]. *Carbohydr Polym*, 2013, 92(2): 1040-1045.
- [48] Cho J Y, Park K H, Hwang D Y, *et al.* Antihypertensive effects of *Artemisia scoparia* Waldst in spontaneously hypertensive rats and identification of angiotensin I converting enzyme inhibitors [J]. *Molecules*, 2015, 20(11): 19789-19804.
- [49] Noh J R, Kim Y H, Hwang J H, *et al.* Scoparone inhibits adipocyte differentiation through down-regulation of peroxisome proliferators-activated receptor α in 3T3-L1 preadipocytes [J]. *Food Chem*, 2013, 141(2): 723-730.
- [50] 张宏宇, 陈沫, 熊文激. 红花黄色素抗血栓和降血脂

- 作用的实验研究 [J]. 中国实验诊断学, 2010, 14(7): 1028-1031.
- [51] 张 瑱, 贺兴冬, 季 申, 等. 对羟基苯乙酮降血脂作用的研究 [J]. 世界临床药物, 2010, 31(10): 599-602.
- [52] Promyo K, Cho J Y, Park K H, *et al.* *Artemisia scoparia* attenuates amyloid β accumulation and tau hyperphosphorylation in spontaneously hypertensive rats [J]. *Food Sci Biotechnol*, 2017, 26(3): 775-782.
- [53] McCarty M F. A chlorogenic acid-induced increase in GLP-1 production may mediate the impact of heavy coffee consumption on diabetes risk [J]. *Med Hypotheses*, 2005, 64(4): 848-853.
- [54] Bassoli B K, Cassolla P, Borba-Murad G R, *et al.* Chlorogenic acid reduces the plasma glucose peak in the oral glucose tolerance test: Effects on hepatic glucose release and glycaemia [J]. *Cell Biochem Funct*, 2008, 26(3): 320-328.
- [55] Wang Y, Wang M, Chen B, *et al.* Scoparone attenuates high glucose-induced extracellular matrix accumulation in rat mesangial cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, doi: 10.1016/j.ejphar.2017.09.039.
- [56] Ong K W, Hsu A, Tan B K. Chlorogenic acid stimulates glucose transport in skeletal muscle via AMPK activation: A contributor to the beneficial effects of coffee on diabetes [J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): 1-11.
- [57] Ong K W, Hsu A, Tan B K. Anti-diabetic and anti-lipidemic effects of chlorogenic acid are mediated by ampk activation [J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 85(9): 1341-1351.
- [58] Cho A S, Jeon S M, Kim M J, *et al.* Chlorogenic acid exhibits anti-obesity property and improves lipid metabolism in high-fat diet-induced-obese mice [J]. *Food Chem Toxicol*, 2010, 48(3): 937-943.
- [59] Boudreau A, Richard A J, Burrell J A, *et al.* An ethanolic extract of *Artemisia scoparia* inhibits lipolysis *in vivo* and has antilipolytic effects on murine adipocytes *in vitro* [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2018, 315(5): 1053-1061.
- [60] Yahagi T, Yakura N, Matsuzaki K, *et al.* Inhibitory effect of chemical constituents from *Artemisia scoparia* Waldst. et Kit. on triglyceride accumulation in 3T3-L1 cells and nitric oxide production in RAW 264.7 cells [J]. *J Nat Med*, 2014, 68(2): 414-420.
- [61] An J, Hao D, Zhang Q, *et al.* Natural products for treatment of bone erosive diseases: The effects and mechanisms on inhibiting osteoclastogenesis and bone resorption [J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, doi: 10.1016/j.intimp.2016.04.024.
- [62] Lee S H, Lee J Y, Kwon Y I, *et al.* Anti-osteoclastic activity of *Artemisia capillaris* Thunb. extract depends upon attenuation of osteoclast differentiation and bone resorption-associated acidification due to chlorogenic acid, hyperoside, and scoparone [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(2): 322-335.
- [63] Lee S H, Jang H D. Scoparone attenuates RANKL-induced osteoclastic differentiation through controlling reactive oxygen species production and scavenging [J]. *Exp Cell Res*, 2015, 331(2): 267-277.
- [64] Kwon H, Jung J W, Lee Y C, *et al.* Neuroprotective effect of the ethanol extract of *Artemisia capillaris* on transient forebrain ischemia in mice via nicotinic cholinergic receptor [J]. *Chin J Nat Med*, 2018, 16(6): 428-435.
- [65] Xia J, Li C Y, Wang H, *et al.* Therapeutic effects of scoparone on pilocarpine (Pilo)-induced seizures in mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97: 1501-1513.
- [66] Fu B, Su Y, Ma X, *et al.* Scoparone attenuates angiotensin II-induced extracellular matrix remodeling in cardiac fibroblasts [J]. *J Pharmacol Sci*, 2018, 137(2): 110-115.
- [67] Kim M, Chun J, Jung H A, *et al.* Capillarisin attenuates exercise-induced muscle damage through MAPK and NF- κ B signaling [J]. *Phytomedicine*, 2017, doi: 10.1016/j.phymed.2017.04.007.
- [68] Khan M A, Khan H, Tariq S A, *et al.* *In vitro* attenuation of thermal-induced protein denaturation by aerial parts of *Artemisia scoparia* [J]. *Evid-Based Compl Alt*, 2015, 20(1): 9-12.