

延胡索不同提取物抗炎作用的谱效关系及机制研究

马宁宁¹, 李欣¹, 金华¹, 丁利营², 阎星旭¹, 闫登鸿¹, 盛媛媛¹, 杨珍^{1*}, 宋丽丽^{1*}

1. 天津中医药大学, 天津 301617

2. 天津嘉氏堂科技有限公司, 天津 510420

摘要:目的 建立延胡索提取物指纹图谱与抗炎作用的谱效关系,为研究延胡索的药效物质基础提供思路 and 依据。方法 利用 UPLC-Q-TOF/MS 建立延胡索不同提取物的指纹图谱,以核转录因子- κ B (NF- κ B) 荧光素酶为标志对人体支气管上皮细胞进行抗炎活性实验,通过灰色关联度法和偏最小二乘回归法联合分析特征峰与抗炎作用的谱效关系。通过谱效关系分析得到的抗炎作用成分,利用分子对接技术预测其作用靶点,初步研究其抗炎作用机制。结果 延胡索 95%乙醇提取物具有显著抗炎效果,其中 5、8~11 号特征峰代表的化合物具有显著抗炎活性。分子对接结果显示延胡索可能通过作用于蛋白激酶 C (PKC)、细胞外调节蛋白激酶 2 (ERK2)、抑制蛋白激酶 β (IKK β)、Janus 激酶 1 (JAK1)、磷脂酰肌醇-3-激酶 α (PI3K- α)、磷脂酰肌醇-3-激酶 γ (PI3K- γ)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 影响炎症信号的传递,发挥抗炎作用。结论 延胡索抗炎作用是多种成分联合作用的结果,抗炎作用有效成分主要为黄连碱、小檗碱、巴马汀、二氢血根碱和去氢紫堇碱,主要通过影响 PI3K、JAK、PKC、ERK、IKK β 、TNF- α 所在信号通路发挥抗炎作用。

关键词: 延胡索; 抗炎; 谱效关系; 灰色关联度分析法; 偏最小二乘回归分析法; 分子对接; 黄连碱; 小檗碱; 巴马汀; 二氢血根碱; 去氢紫堇碱

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2019)10-2413-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.10.023

Spectrum-effect relationship and mechanism of anti-inflammatory effects of different extracts of *Corydalis yanhusuo*

MA Ning-ning¹, LI Xin¹, JIN Hua¹, DING Li-ying², YAN Xing-xu¹, YAN Deng-hong¹, SHENG Yuan-yuan¹, YANG Zhen¹, SONG Li-li¹

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. Tianjin Jiashitang Technology Co., Ltd., Tianjin 510420, China

Abstract: Objective To establish a spectrum-effect relationship between anti-inflammation effects and extracts of *Corydalis yanhusuo*, in order to provide ideas and methods for study of material basis of efficacy. **Methods** UPLC-Q-TOF/MS was used to establish fingerprints of different extracts of *C. yanhusuo*, and the fluorescent enzyme was used as a marker to perform the anti-inflammation activity test. Finally, the relationships between characteristic peaks and anti-inflammation activity was established by partial least squares regression analysis (PLSR) and gray relational analysis (GRA). The anti-inflammatory component obtained by spectral effect analysis was predicted by molecular docking technology, and its anti-inflammatory mechanism was preliminarily studied. **Results** The 95% ethanol extract had significant anti-inflammatory activity. The characteristic peaks of No. 5 and 8—11 were significantly affected in PLSR and GRA. Molecular docking results showed that *C. yanhusuo* exerted anti-inflammatory effects by acting on PKC, ERK2, IKK β , JAK1, PI3K- α , PI3K- γ , TNF- α , affecting the transmission of inflammatory signals. **Conclusion** The anti-inflammatory effect of *C. yanhusuo* is the result of the combination of various components. The main anti-inflammatory components are coptisine, berberine, palmatine, dihydrogenine, and dehydrocryptine, which exert anti-inflammatory effects by affecting PI3K, JAK, PKC, ERK, IKK β , and TNF- α signaling pathways.

收稿日期: 2019-02-02

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目 (8180141249); 天津市教委科研计划项目 (2017KJ153)

作者简介: 马宁宁, 在读硕士, 从事中药分析方面研究。E-mail: mningning646594@163.com

*通信作者 杨珍, 硕士, 实验师, 主要从事中药信息学、中药药效物质基础及作用机制研究。E-mail: yzwgyb@126.com
宋丽丽, 博士, 高级实验师, 从事中药分析与代谢组学研究。E-mail: sll0204@163.com

Key words: *Corydalis yanhusuo* W. T. Wang; anti-inflammation; spectrum-effect relationship; gray relational analysis; partial least squares regression analysis; molecular docking; coptisine; berberine; palmatine; dihydrogenine; dehydrocryptine

延胡索为罂粟科植物延胡索 *Corydalis yanhusuo* W. T. Wang 的干燥块茎，有活血、行气、止痛的功效，可用于治疗胸胁、脘腹疼痛、心痛等症^[1]。现代药理学研究表明，延胡索除镇痛作用外，还具有抗炎作用^[2-3]。目前，谱效学已广泛应用于中药成分与药效关系的研究^[4-7]，但多用于延胡索镇痛作用研究^[8-9]，鲜少用于抗炎作用研究。因此本实验建立延胡索不同提取物的指纹图谱，再结合其体外抗炎活性研究，利用灰色关联度分析（GRA）和偏最小二乘回归（PLSR）法分析其特征峰与抗炎效果的关系，为延胡索抗炎作用药效物质的进一步研究提供参考。

1 材料

1.1 仪器

Waters Acquity I Class UPLC 超高效液相色谱-质谱联用仪、Waters Xevo G2 Q TOF 质谱仪（美国 Waters 公司）；FA2004N 万分之一电子分析天平（上海舜宇恒平科学仪器有限公司）；酶标仪（美国 Bio-Rad 公司）；Modulus 荧光检测仪（美国 Tuener Designs 公司）。

1.2 试药

延胡索（批号 170305）购自上海华宇药业有限公司山东药源基地，经天津中医药大学李天祥教授鉴定为罂粟科植物延胡索 *Corydalis yanhusuo* W. T. Wang 的干燥块茎。对照品巴马汀、小檗碱、黄连碱、去氢紫堇碱、二氢血根碱和延胡索甲素（批号分别为 110732-200907、110713-201613、112026-201601、83218-34-2、201101、15041817，质量分数≥98%）购自中国食品药品检定研究院。

头孢拉定（批号 H23022485）和地塞米松（批号 H37921967）均购于美国 Sigma 公司；人源肿瘤坏死因子- α （TNF- α ）购于美国 Pepro Tech 公司；DMEM/F12 培养基、双抗（氨苄青霉素、链霉素 100 $\times$ ）、胎牛血清（FBS）、胰蛋白酶、Hanks 液和磷酸盐缓冲液（PBS）均购于美国 Gibco 公司；二甲基亚砜（DMSO）和转染试剂 PEI 购于美国 Invitrogen 公司。

1.3 细胞

人支气管上皮细胞 BEAS-2B 购于中国科学院上海生命科学院生物化学与细胞生物学研究所。

2 方法与结果

2.1 延胡索提取物指纹图谱的建立

2.1.1 色谱条件 色谱柱：Waters ACQUITY UPLC HSS T3 色谱柱（100 mm $\times$ 2.1 mm，1.8 μ m）；柱温 35 $^{\circ}$ C；流动相为 0.1%甲酸水（A）和 0.1%甲酸乙腈（B）；体积流量 0.4 mL/min；进样体积 3 μ L；梯度洗脱条件见表 1。

表 1 色谱洗脱条件

Table 1 Chromatographic elution conditions

<i>t</i> /min	A/%	B/%
0	98	2
3	90	10
5	82	18
15	70	30
23	0	100
25	0	100
27	98	2
28	98	2

2.1.2 质谱条件 四极杆飞行时间质谱仪采用电喷雾离子源（ESI）；毛细管电压为 3 000 V；离子源温度为 120 $^{\circ}$ C；喷雾气和辅助气为氮气；脱溶剂气体积流量为 700 L/h；脱溶剂气温度为 450 $^{\circ}$ C；锥孔气体积流量为 50 L/h。正、负离子模式分析样品，MS^E 模式采集数据，扫描范围为 *m/z* 50~1 500。

2.1.3 供试品和对照品溶液的制备 称取延胡索饮片，粉碎，分别用 8 倍量 95%乙醇（S1）、70%乙醇（S2）、50%乙醇（S3）、20%乙醇（S4）和蒸馏水（S5）回流提取 3 次，每次 2 h，滤过，合并滤液。蒸馏水提取物再依次用氯仿（S6）、石油醚（S7）、醋酸乙酯（S8）、正丁醇（S9）萃取，滤过，分别得到滤液和合并后的水层。将上述滤液减压回收，干燥至粉末。精密称取相当于生药量 1 g 的干燥粉末，溶于 50%乙醇，经 0.22 μ m 微孔滤膜滤过，即得供试品溶液。

精密称取巴马汀、小檗碱、黄连碱、去氢紫堇碱、二氢血根碱和延胡索甲素对照品各 10 mg，用甲醇定容至 10 mL 量瓶中，经 0.22 μ m 微孔滤膜滤过，即得对照品溶液，备用。

2.1.4 供试品的测定 取供试品溶液 3 μ L，按

“2.1.1” “2.1.2” 项下条件进行 UPLC-Q-TOF/MS 分析。比较 9 份供试品溶液在正、负离子模式下的信号强度 (图 1), 确定 26 个明显特征峰, 并根据对照品和文献信息定性鉴别了 12 个化合物^[10-14] (表 2)。

2.2 延胡索提取物对炎症因子 NF-κB 的影响

2.2.1 细胞培养 BEAS-2B 细胞放入含有 10% FBS 和 1% 双抗的 DMEM/F12 完全培养基中, 置于 CO₂ 培养箱中培养。

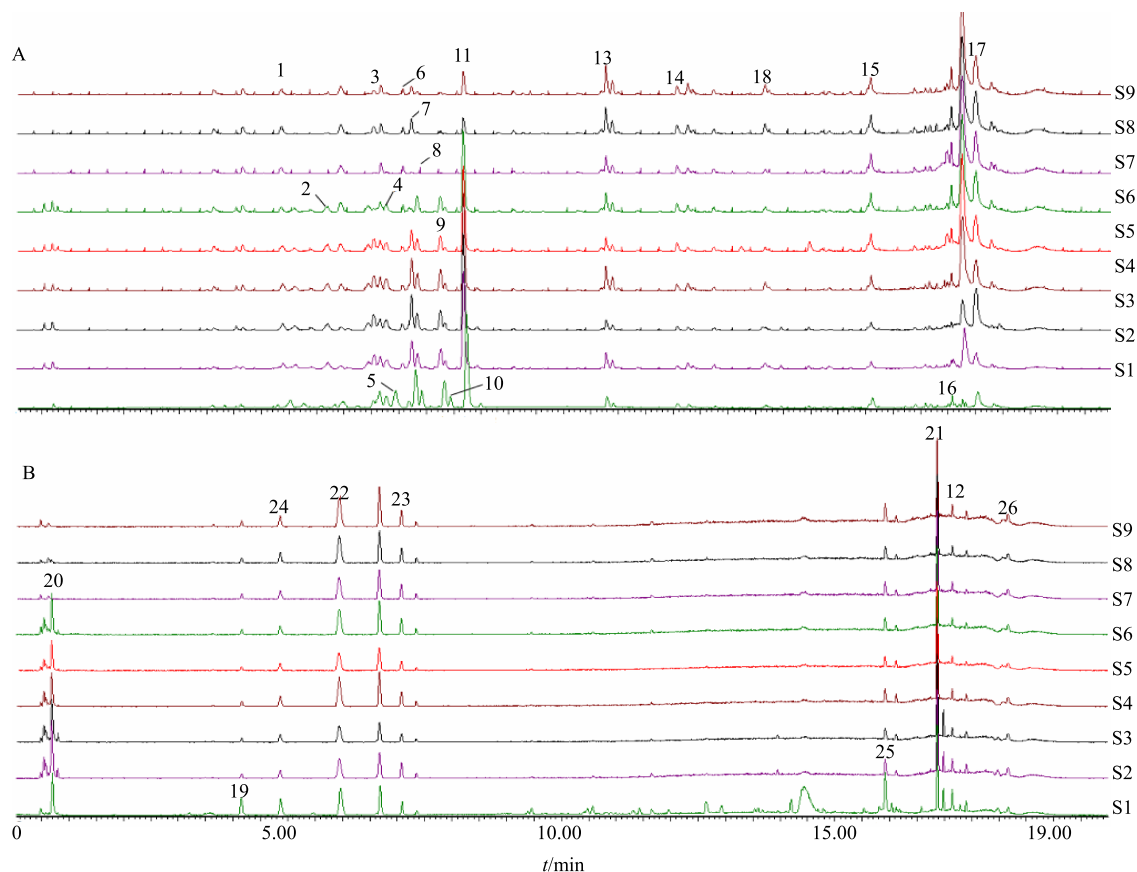


图 1 延胡索提取物正 (A)、负 (B) 离子模式总离子流图

Fig. 1 Total ion flow chart of extracts of *C. yanhusuo* in positive (A) and negative (B) ion mode

表 2 延胡索提取物的特征峰指认结果

Table 2 Characteristic peak identification results of extracts of *C. yanhusuo*

峰号	t_R/min	$[M+H]^+/[M-H]^-$		碎片信息	分子式	化合物
		理论值	实测值			
1	5.02	342.170 5	342.170 6	327, 310, 178	$C_{20}H_{23}NO_4$	四氢非洲防己碱 (tetrahydrocolumbamine)
2	5.58	354.134 1	354.133 6	336, 275, 206, 188	$C_{20}H_{19}NO_5$	原阿片碱 (protopine)
3	6.65	356.186 2	356.185 5	341, 192, 177	$C_{21}H_{25}NO_4$	四氢巴马亭 (tetrahydropalmatine)
4	6.78	339.147 1	339.142 5	324	$C_{20}H_{20}NO_4$	非洲防己碱 (columbamine)
5*	6.95	321.100 1	321.096 2	293, 278	$C_{19}H_{14}NO_4$	黄连碱 (coptisine)
6	7.20	340.154 9	340.154 7	176, 148	$C_{20}H_{21}NO_4$	四氢小檗碱 (canadine)
7*	7.31	370.201 8	370.202 2	306, 207, 190	$C_{22}H_{27}NO_4$	延胡索甲素 (corydaline)
8*	7.59	334.107 9	334.106 2	318, 304	$C_{20}H_{15}NO_4$	二氢血根碱 (dihydrosanguinarine)
9*	7.83	353.162 7	353.158 4	338, 321, 309	$C_{21}H_{22}NO_4$	巴马汀 (palmatine)
10*	7.94	337.131 4	337.128 1	322, 305, 293	$C_{20}H_{18}NO_4$	小檗碱 (berberine)
11*	8.23	366.170 5	366.170 7	351, 322	$C_{22}H_{24}NO_4$	去氢紫堇碱 (dehydrocorydaline)
12	17.40	355.154 5	355.157 8	299, 285, 207	$C_{21}H_{24}O_5$	粗毛甘草素 C (glyasperin C)

*与对照品比对

*determination of substances based on standards

2.2.2 炎症细胞模型制备及分组 将 BEAS-2B 细胞分为 12 组 ($n=3$), 即对照组、模型组、阳性药松组 (DEX) 和延胡索 95%乙醇、70%乙醇、50%乙醇、20%乙醇、蒸馏水、氯仿、石油醚、醋酸乙酯、正丁醇不同提取物组 (S1~S9)。选用 TNF- α 刺激造模, 即将细胞培养 12 h 后, 分别加入地塞米松和延胡索提取物 1 $\mu\text{mol/L}$ 培养 4 h, 再加入 TNF- α (10 ng/mL) 反应 12 h, 最后加入细胞裂解液待测。

2.2.3 NF- κB 表达水平检测 将细胞培养于 96 孔细胞培养板, 加入 20 μL 细胞裂解液, 振荡离心 30 min, 转移 20 μL 上清液, 加入 100 μL 荧光素酶检测剂, 混匀后用荧光检测仪检测并记录其荧光值。再加入 100 μL 内参荧光素酶检测剂, 混匀后检测并记录其内参荧光值。计算得到荧光素酶报告基因活性。

2.2.4 统计学分析 利用 SPSS 17.0 软件分析上述数据。选择单因素方差分析, 组间比较采用 t 检验, 用 $\bar{x} \pm s$ 表示数据, 分析结果见图 2。与模型组比较, 延胡索 95%醇提取物组细胞 NF- κB 表达水平差异显著 ($P<0.05$), 抗炎活性较强。

2.3 延胡索抗炎作用谱效关系的建立

2.3.1 PLSR 法 将指纹图谱的峰面积作为自变

量, 荧光酶抑制率作为因变量, 将峰面积做归一化处理后导入 Simca-p 12.0 软件中, 计算得到 26 个特征峰与抑制率的标准化回归系数 (图 3-A) 和 VIP 值 (图 3-B)。VIP>1 时, 自变量在解释因变量时具有重要意义。由图 3 可知, 峰 12、24、5、10、3、

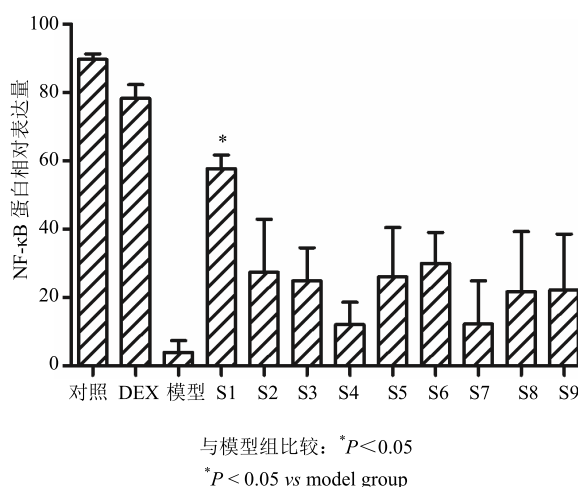


图 2 延胡索不同提取物对炎症细胞 NF- κB 表达水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig. 2 Effects of different extracts of *C. yanhusuo* on expression of NF- κB in inflammatory cells ($\bar{x} \pm s, n=3$)

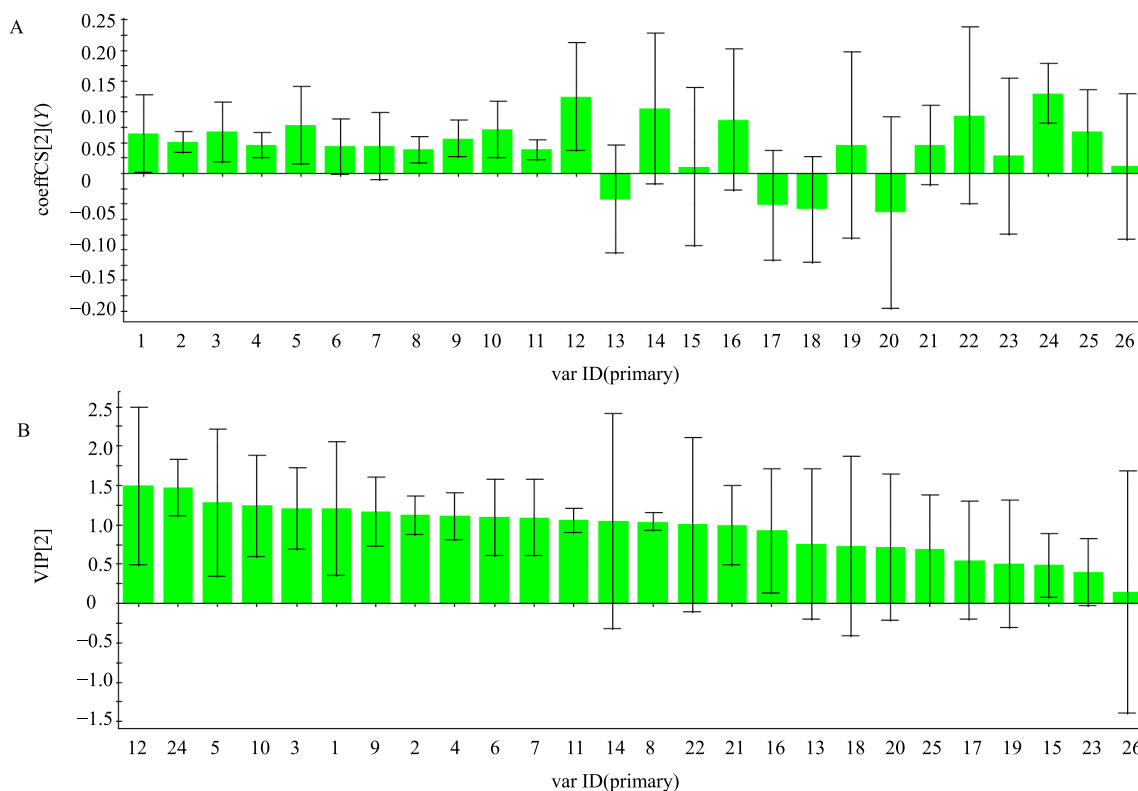


图 3 延胡索提取物 PLSR 标准化回归系数图 (A) 和对药效的 VIP 贡献图 (B)

Fig. 3 PLSR normalized regression coefficient graph (A) and contribution of characteristic peaks of *C. yanhusuo* extract to VIP (B)

1、9、2、4、6、7、11、14、8、22 的 VIP 值均大于 1，并且其回归系数均为正相关，故说明这些峰号对应的物质对于细胞抗炎作用有重要影响。

2.3.2 GRA 本实验中的参考序列 Y_0 为抗炎药理药效指标，比较序列 Y_i 为各特征峰峰面积的归一化数值。采用均值变化法进行无量纲化处理，计算得到关联系数。再取序列平均值，得到 26 个特征峰对抑制率的灰色关联度 (r)，并降序排列 (表 3)。关联度越大，说明该物质对药效的影响越大。取表 3 中 $r > 0.8$ 的特征峰，依次为峰 5、10、9、8、11。上述物质对于抗炎作用有重要影响。

2.3.3 PLSR 和 GRA 联合比较 将 $VIP > 1$ 和 $r > 0.8$ 的特征峰整合，得到重叠的特征峰，与抗炎作用相关性由高到低顺序为峰 5 $>$ 10 $>$ 9 $>$ 8 $>$ 11，说明其峰号对应的物质具有抗炎作用。经过与对照品比对并结合文献信息，5 号峰为黄连碱，10 号峰小檗碱，9 号峰为巴马汀，8 号峰为二氢血根碱，11 号

峰为去氢紫堇碱。

2.4 分子对接

本研究从蛋白质 PDB 数据库 (<https://www.rcsb.org/>) 中选择与抗炎作用相关的通路上靶点环氧合酶-2(COX-2)、Janus 激酶 1(JAK1)、JAK2、JAK3、蛋白激酶 C (PKC)、细胞外调节蛋白激酶 2 (ERK2)、抑制蛋白激酶 β (IKK β)、磷脂酰肌醇-3-激酶 α (PI3K- α)、磷脂酰肌醇-3-激酶 γ (PI3K- γ)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 蛋白 ID 号分别为 3NT1、5E1E、3UGC、4HVD、4TXO、4QP9、3RZF、4WAF、4WWO、2AZ5 进行分子对接研究。利用 ISIS_Draw 画出黄连碱、小檗碱、巴马汀、二氢血根碱、去氢紫堇碱的结构，利用课题组前期建立的方法^[15]对蛋白结构和中药成分进行前处理，采用前期研究参数设置进行分子对接研究，预测延胡索抗炎作用靶点。结果见表 4。结果显示，巴马汀、小檗碱、去氢紫堇碱可能通过作用于 ERK₂、IKK β 、JAK₁、PI3K- α 、PI3K- γ 、PKC、TNF- α ，二氢血根碱通过作用于 ERK₂、IKK β 、JAK₁、PKC，黄连碱通过作用于 ERK₂、IKK β 、JAK₁、PI3K- α 、PKC，影响下游蛋白表达，阻碍抗炎信号的传递，从而发挥抗炎作用。

3 讨论

据文献报道，延胡索中主要成分是生物碱，此外还有挥发油、树脂、多糖和甾醇等多种成分^[16]。由于成分多样性，提取方法也具有多样性。常用的提取方法有超声提取法、大孔吸附树脂提取法、微波提取法和超临界流体提取法等^[17]。本研究参考文献方法^[18-20]并结合实际情况，选择了回流提取法。抗炎活性实验结果表明，延胡索 70%、50%、20% 乙醇提取物，蒸馏水提物，氯仿、石油醚、醋酸乙酯及正丁醇提取物虽有一定的细胞炎症抑制作用，

表 3 关联度结果

Table 3 Correlation results

峰号	r	峰号	r
5	0.820 885	20	0.726 709
10	0.820 282	14	0.725 766
9	0.811 380	13	0.716 309
8	0.810 013	18	0.709 747
11	0.803 298	19	0.709 694
2	0.798 222	23	0.703 508
3	0.796 711	12	0.703 255
4	0.788 714	22	0.703 027
7	0.786 372	17	0.699 415
1	0.783 433	15	0.698 148
6	0.782 763	26	0.697 081
21	0.765 707	25	0.695 670
24	0.729 441	16	0.679 814

表 4 延胡索抗炎成分与靶点分子对接得分

Table 4 Docking results of anti-inflammatory components of *C. yanhusuo* and selected target molecules

成分	相互作用能/(kcal·mol ⁻¹)									
	COX-2	ERK2	IKK β	JAK ₁	JAK ₂	JAK ₃	PI3K- α	PI3K- γ	PKC	TNF- α
巴马汀	—	-46.720 8	-46.118 0	-44.543 1	—	—	-37.914 2	-34.168 6	-51.399 8	-32.460 4
小檗碱	—	-42.227 0	-42.862 5	-40.286 9	—	—	-34.712 1	-34.041 3	-45.318 0	-28.474 8
二氢血根碱	—	-47.808 2	-44.416 0	-42.910 7	—	—	—	—	-48.200 5	—
黄连碱	—	-39.215 1	-40.507 1	-37.839 5	—	—	-35.983 9	—	-44.086 2	—
去氢紫堇碱	—	-47.517 2	-45.761 9	-46.215 6	—	—	-35.239 7	-35.248 4	-53.757 1	-36.443 3

“—”表示延胡索抗炎有效成分不能作用于该靶点

“—” represents that anti-inflammatory active ingredient of *C. yanhusuo* does not act on target

但与模型组比较差异不显著,说明其抗炎活性较弱。延胡索 95%乙醇提取物对细胞的抑制作用较强,且与模型组比较差异显著($P < 0.05$),说明延胡索 95%乙醇提取物具有较强抗炎作用。

本研究将延胡索抗炎作用与其不同溶剂提取物的指纹图谱建立谱效关系。据文献报道,谱效关系的统计学分析有多种方法,如 GRA 法、聚类分析法及回归分析,包括 PLSR 法和普通多元线性回归分析等^[21]。由于 GRA 法主要反映了系统中元素之间的关联,缺乏整体描述,而 PLSR 法刚好弥补了这一方面,故选用 PLSR 法和 GRA 法联合分析。通过实验研究证明,延胡索提取物特征峰的抗炎活性成分为峰 5、10、9、8、11,即黄连碱、小檗碱、巴马汀、二氢血根碱、去氢紫堇碱。有文献报道,黄连碱、巴马汀为延胡索质量标志物^[22],且上述物质均有一定的抗炎效果^[23-28],进一步论证了本实验的可靠性,并认为延胡索的抗炎作用可能是多种物质共同作用的结果。

由图 4 可看出,小檗碱、巴马汀、二氢血根碱、黄连碱和去氢紫堇碱分别通过作用于不同的靶点发挥抗炎作用。PI3K 激酶通过丝苏氨酸蛋白激酶/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(Akt/mTOR)通路促进信号传导及转录激活因子 3(STAT3)的表达,其被认为是 JAK/STAT3 通路 with NF- κ B 通路的“交汇”,因此也可激活 NF- κ B^[29]。

IKK β 的抑制能够有效的阻止 NF- κ B 的转录表达,但在 ATP 的磷酸化作用下,IKK β 却可以导致 NF- κ B 的激活^[30]。PKC 会影响其下游的 ERK2 信号通路的表达,活化后的 ERK2 可调控细胞核内

NF- κ B 的表达,进而抑制相关炎症因子^[31]。综上所述,本研究通过延胡索的谱效关系找到了其抗炎活性相关的物质,并利用分子对接技术明确延胡索发挥抗炎作用的物质基础,为延胡索后续的研究和临床的使用提供了新的思路和方法。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [2] 丘志春, 陈玉兴, 周瑞玲. 醋制延胡索与净制延胡索抗炎、镇痛作用的对比研究 [J]. 现代生物医学进展, 2009, 9(23): 4518-4521.
- [3] 张先洪, 陆兔林, 毛春芹. 延胡索不同炮制品镇痛抗炎作用研究 [J]. 时珍国医国药, 2009, 20(2): 449-450.
- [4] 李梦琪, 吴珊珊, 龚晓猛, 等. 缩泉丸不同提取部位缩尿作用的谱效关系 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(23): 11-14.
- [5] 龚晓猛, 吴珊珊, 李梦琪, 等. 盐炙益智仁石油醚部位缩尿作用谱效关系分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(11): 1-5.
- [6] 李生茂, 曾滨阳, 叶 强, 等. 砂仁挥发油抗炎活性谱效关系研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(9): 133-136.
- [7] 吴龙火, 温慧玲, 金 奇, 等. 九里香指纹图谱与其抗炎活性的灰关联度分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(4): 338-342.
- [8] 贾贝西. 中药延胡索质量标准化及制剂研究 [D]. 开封: 河南大学, 2008.
- [9] 李秋月. 延胡索生物碱谱-效关系及相互作用研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2014.
- [10] Kim H J, Seo S H, Lee B G, et al. Identification of tyrosinase inhibitors from *Glycyrrhiza uralensis* [J]. *Planta Med*, 2005, doi: 10.1055/s-2005-871232.
- [11] 吴福林, 李平亚, 董庆海, 等. 基于 UPLC-Q-TOF/MS 分析止痛化微胶囊的入血成分 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(21): 4339-4346.
- [12] 赵玲玲, 袁 将, 王加利, 等. HPLC-MSⁿ 法分析延胡索饮片中生物碱成分 [J]. 现代中药研究与实践, 2016, 30(3): 58-60.
- [13] 杨岱琳, 佟 玲, 李晓稳, 等. UPLC-Q-TOF/MS-E 方法分析养血清脑颗粒的化学成分 [J]. 药学学报, 2016, 51(5): 797-805.
- [14] 杨 鹏, 卿志星, 向 峰, 等. HPLC-Q-TOF/MS 法鉴定血水草中的异喹啉类生物碱 [J]. 中成药, 2017, 39(7): 1439-1443.
- [15] 马宁宁, 范姗姗, 李 欣, 等. 川芎的抗炎物质筛选及其作用机制分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(18): 140-146.

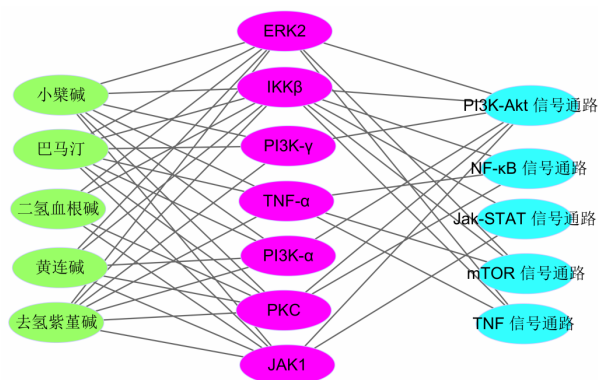


图 4 延胡索中抗炎活性成分的作用靶点以及相关通路
Fig. 4 Targets of anti-inflammatory active components in *C. yanhusuo* and their related pathways

- [16] 龙全江, 徐雪琴, 王晓阁. 延胡索化学成分、药理作用与产地加工技术研究概况 [J]. 甘肃中医学院学报, 2014, 31(5): 78-80.
- [17] 王晓玲, 郑 振, 洪战英, 等. 中药延胡索的化学成分与质量控制研究进展 [J]. 时珍国医国药, 2011, 22(1): 227-229.
- [18] 张艳华, 包淑云, 年四辉, 等. 醋炙元胡中延胡索乙素不同提取方法比较 [J]. 赤峰学院学报: 自然科学版, 2018, 34(6): 75-77.
- [19] 陈薇娜, 岳显可, 杨海燕, 等. 延胡索酸碱水提取中生物碱含量比较 [J]. 实用药物与临床, 2017, 20(1): 207-211.
- [20] 王绪颖, 贾晓斌, 陈 彦. 延胡索总生物碱的提取纯化工工艺研究 [J]. 中成药, 2010, 32(11): 1899-1904.
- [21] 刘 英, 徐永莉, 李 力. 中药谱效关系研究思路与应用概况 [J]. 时珍国医国药, 2018, 29(3): 677-680.
- [22] 张铁军, 许 浚, 韩彦琪. 中药质量标志物 (Q-marker) 研究: 延胡索质量评价及质量标准研究 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1458-1467.
- [23] 李 迎, 王 佩. 小檗碱对动脉粥样硬化抗炎作用机制的研究进展 [J]. 新乡医学院学报, 2016, 33(8): 735-738.
- [24] 李宇馨, 李瑞海. 小檗碱抗炎活性研究 [J]. 实用药物与临床, 2013, 16(1): 43-44.
- [25] 潘晓丽, 向 晖, 谢运飞, 等. 黄连碱基于 NF- κ B 信号通道的体外抗炎实验研究 [J]. 中国抗生素杂志, 2013, 38(12): 951-954.
- [26] 于浩飞, 周 敏, 吕小波, 等. 合成黄藤素与天然黄藤素对正常小鼠碳粒廓清速率的影响 [J]. 中国民族民间医药, 2012, 21(18): 62.
- [27] Niu X F, Zhou P, Li W F, *et al.* Effects of chelerythrine, a specific inhibitor of cyclooxygenase-2, on acute inflammation in mice [J]. *Fitoterapia*, 2011, 82(4): 620-625.
- [28] Li W F, Fan T, Zhang Y M, *et al.* Effect of chelerythrine against endotoxic shock in mice and its modulation of inflammatory mediators in peritoneal macrophages through the modulation of mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway [J]. *Inflammation*, 2012, doi: 10.1007/s10753-012-9502-1.
- [29] Kim H J, Seo S H, Lee B G, *et al.* Identification of tyrosinase inhibitors from *Glycyrrhiza uralensis* [J]. *Planta Med*, 2005, doi: 10.1055/s-2005-871232.
- [30] Liu S, Misquitta Y R, Olland A, *et al.* Crystal structure of a human I κ B kinase β asymmetric dimer [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(31): 22758-22767.
- [31] Yu Y, Li M, Su N, *et al.* Honokiol protects against renal ischemia/reperfusion injury via the suppression of oxidative stress, iNOS, inflammation and STAT3 in rats [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(2): 1353-1360.