

大黄及其活性成分抗炎作用及机制的研究进展

曹 强¹, 郭亚菲¹, 叶蕾蕾¹, 张成园¹, 寇仁博¹, 郭 玫^{1,2}

1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000

2. 甘肃省高校中(藏)药化学与质量研究省级重点实验室, 甘肃 兰州 730000

摘 要: 大黄为蓼科植物掌叶大黄 *Rheum palmatum*、唐古特大黄 *R. tanguticum* 或药用大黄 *R. officinale* 的干燥根和根茎, 具有泻下攻积、清热泻火、凉血解毒、逐瘀通经、利湿退黄之功。近年来研究发现大黄及其活性成分大黄素、大黄酸、大黄酚、芦荟大黄素等具有良好的抗炎、解热镇痛、抗肿瘤等活性。对大黄及其活性成分在治疗急性胰腺炎、脓毒症、关节炎等炎症性疾病的作用及机制的研究进展进行综述, 以期为其在防治炎症疾病中的深入研究及开发应用提供参考。

关键词: 大黄; 抗炎; 急性胰腺炎; 脓毒症; 关节炎; 作用机制; 大黄素; 大黄酸; 大黄酚; 芦荟大黄素

中图分类号: R28

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2022)22-7285-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.22.033

Research progress on anti-inflammatory effects and mechanism of *Rhei Radix et Rhizoma* and its active components

CAO Qiang¹, GUO Ya-fei¹, YE Lei-lei¹, ZHANG Cheng-yuan¹, KOU Ren-bo¹, GUO Mei^{1,2}

1. Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

2. Key Laboratory of Chemistry and Quality for Traditional Chinese Medicine of Colleges of Gansu Province, Lanzhou 730000, China

Abstract: Dahuang (*Rhei Radix et Rhizoma*, RRR) is the dry root and rhizome of the polygonum family plant *Rheum palmatum*, *R. tanguticum* or *R. officinale*, which has the functions of purgative accumulation, clearing away heat and fire, cooling blood and detoxifying, removing blood stasis and channeling meridian, excreting dampness and anti-icteric. In recent years, it has been found that RRR and its active components emodin, rhein, chrysophanol and aloe emodin have good anti-inflammatory, antipyretic, analgesic and antitumor activities. In this paper, the effects and mechanisms of RRR and its active components in the treatment of acute pancreatitis, sepsis, arthritis and other inflammatory diseases were reviewed, in order to provide a reference for the further research and development of its application in the prevention and treatment of inflammatory diseases.

Key words: *Rhei Radix et Rhizoma*; anti-inflammatory; acute pancreatitis; sepsis; arthritis; mechanism of action; emodin; rhein; chrysophanol; aloe emodin

大黄为蓼科植物掌叶大黄 *Rheum palmatum* L.、唐古特大黄 *R. tanguticum* Maxim. ex Balf. 或药用大黄 *R. officinale* Baill. 的干燥根和根茎^[1], 主要含有蒽醌、蒽酮、鞣质、二苯乙烯、黄酮、多糖等多种化学成分, 具有泻下攻积、清热泻火、凉血解毒、逐瘀通经、利湿退黄之功效^[2-4]。研究表明, 现已从掌叶大黄、唐古特大黄和药用大黄中分离得到百余

种化合物, 主要包括蒽醌类、蒽酮类、二苯乙烯类、苯丁酮类、色原酮类、黄酮类、鞣质类等。其中蒽醌类成分是大黄发挥作用的主要药效成分(质量分数 3%~5%), 也是《中国药典》2020 年版中大黄的质量控制成分^[1]。

炎症是机体对致炎因子损伤作用产生的一种反应, 机体发生充血、肿胀、渗出、变性, 局部组织

收稿日期: 2022-06-28

基金项目: 国家自然科学基金联合基金重点项目(U21A20412); 甘肃省自然科学基金项目(21JR7RA558); 甘肃省教育厅“双一流”科研重点项目(GSSYLXM-05); 甘肃中医药大学研究生创新基金(2022CX86)

作者简介: 曹 强(1997—), 男, 硕士, 研究方向为中药物质基础及质量控制研究。Tel: 15393497226 E-mail: cq19970725@126.com

*通信作者: 郭 玫(1963—), 女, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药物质基础及质量控制研究。Tel: (0931)5161164 E-mail: guomei@gszy.edu.cn

缺血、缺氧伴有代谢机能改变、循环障碍等过程。其临床表现多为红肿、发热、疼痛等。正常生理状态下,炎症反应可防止机体进一步损伤并清除已受损组织;病理状态下,炎症可导致组织破坏甚至器官功能障碍^[5-6]。炎症是人体普遍存在的生理现象,其意义在于减轻和消除有害因子对人体的损伤作用,并为此后的组织修复奠定基础。严重的炎症反应亦可危及生命,骨关节炎、类风湿关节炎、炎症性肠病等疾病中是致命的^[7]。学者们将中医传统理论与现代医学相结合,并参考《金匱要略》中的记载“热之所过,其血必凝”,认为热毒血瘀证即是西医所讲的炎症^[7]。大黄通腑泄热、推陈出新、荡涤胃肠、下瘀血之效,能够改善临床症状,降低炎症因子水平。本文总结了大黄及其活性成分抗炎作用的机制,为其深入研究及在医药和保健品的应用开发提供参考。

1 抗急性胰腺炎作用及作用机制

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是指因胰腺分泌的消化酶引起胰腺自身组织消化的化学性炎症,是消化科常见多发危重症之一。中医将急性胰腺炎归属于“脾心痛”“腹痛”“胰瘕”等范畴,多由外感邪气、饮食内伤、情志不调等病因导致湿、热、瘀、毒结于中焦,中土失运,气机升降失调,血液周流不畅,津液输布障碍,肠腑不通则痛,发为急性胰腺炎。而“六腑以通为用,以降为顺”,大黄通腑泄热、逐瘀通经,还能利湿、凉血解毒,可因势利导,能够改善临床症状,降低炎症因子水平,促进胃肠功能恢复,减少并发症,提高临床疗效^[8]。

1.1 大黄及其提取物

研究发现,大黄通过调节炎症细胞因子^[9-10]、c-jun 氨基末端蛋白激酶 2/信号转导与转录激活子 3 (Janus kinases/signal transducer and activator of transcription, JAK2/STAT3) 信号通路^[11]在 AP 中发挥治疗作用。另有研究发现大黄提取物可通过抑制单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1)、巨噬细胞炎症蛋白 (macrophage inflammatory protein, MIP-2)^[12]、抑制 Toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4)、NOD 样受体蛋白 3 炎症小体 (NOD-like receptor protein, NLRP3)、半胱天冬氨酸蛋白酶 (Caspase-1) 蛋白的表达,使得 Caspase-1 活化减少,从而减少肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6、IL-18 促炎因子的分

泌,抑制全身炎症级联反应的发生^[13]。此外,大黄游离蒽醌干预联合脂肪干细胞移植治疗大鼠急性胰腺炎的血清淀粉酶 (serum amylase, AMS)、IL-6 和胰蛋白酶原激活肽 (trypsinogen activating peptide, TAP) 等血液生化指标水平;并且可以明显地减轻大鼠急性胰腺炎程度和胰腺组织形态学病变^[14]。

1.2 大黄单体成分

大黄素对 AP 有较好的改善作用。研究发现在炎症疾病的治疗中,大黄素可抑制丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK) 信号通路^[15]、抑制炎症反应和氧化应激损伤^[16]、抑制神经源性基因 notch 同源蛋白 1 (neurogenic gene notch homologous protein 1, Notch1) 和 Ras 同源基因家族成员 A/Rho 激酶 1 (Ras homologous gene family member A/Rho kinase 1, RhoA/ROCK) 通路^[17]、调节异常的二十烷类代谢和恢复或促进胰腺细胞保护^[18]、抑制 P2X 配体门控离子通道 7 (P2X ligand gated ion channel 7, P2X7)/NLRP3 信号通路降低血浆中 IL-1 β 和 IL-18 的浓度,从而延缓 AP 进展,改善全身炎症^[19]。在免疫调节方面,大黄素可通过提高 T 淋巴细胞亚群 CD4⁺ 含量及 CD4⁺/CD8⁺ 比值使机体免疫功能增强,或者通过降低 Treg 比例减轻机体免疫抑制状态,以及增加 Bregs 比例促进白介素-10 (interleukin-10, IL-10) 和转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β , TGF- β 1) 的分泌及释放进而抑制炎症反应^[20]。同时,大黄素可通过抑制核因子- κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 活性^[21]、抑制核因子 E2 相关因子 2/血红素加氧酶 1 (Nuclear factor E2 related factor 2/heme oxygenase 1, Nrf2/HO-1) 信号通路^[22]、抑制急性重症胰腺炎诱导的肠细胞凋亡^[17],改善肠功能、肺功能受 AP 引起的损伤。此外,大黄素治疗可以改善胰腺炎症和水肿,降低细胞旁通透性,促进胰腺紧密连接蛋白-5 (claudin-5) 和闭锁蛋白 (occludin) 的表达^[23]。其作用及机制见表 1 和图 1。

2 抗脓毒症作用及作用机制

脓毒症是一种全身炎症反应综合征 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS),炎症是有害刺激或环境引起的身体的保护性反应,以抵抗有害刺激,以及治疗过程中修复组织。本病主要病机为瘀血阻滞、热毒内蕴、腑气不通、正气不足。大黄具有推陈出新、荡涤胃肠、下瘀血之效,有研究

表 1 大黄提取物及单体成分抗急性胰腺炎作用及机制

Table 1 Effect and mechanism of RRR extract and monomer components on acute pancreatitis

药物	给药浓度	诱导因素	研究对象	主要结果	文献
大黄水溶液	10.8%	5%牛磺胆酸钠	SD 大鼠	胰腺组织损伤↓, TNF-α↓, IL-10↑	9
大黄提取物	2、4、8 g·kg ⁻¹	5%牛磺胆酸钠	Wistar 大鼠	AMS↓, TNF-α↓	10
大黄溶液	1 g·mL ⁻¹	5%牛磺胆酸钠	SD 大鼠	AMS↓, 巨噬细胞凋亡率↑, TNF-α↓, NO↓, iNOS↓, p-JAK2↓, p-STAT3↓	11
大黄提取物	0.25、0.5、1.0 g·kg ⁻¹	5%牛磺胆酸钠	SD 大鼠	AMS↓, SOD↑, IL-6↓, TNF-α↓, MDA↓, MCP-1↓, MIP-1↓	12
大黄游离蒽醌/生大黄	22.5、45、90 mg·kg ⁻¹ /900 mg·kg ⁻¹	3.5%牛磺胆酸钠	SD 大鼠	LPS↓, AMS↓, ALT↓, AST↓, TNF-α↓, IL-6↓, IL-1β↓, IL-18↓, TLR4↓, NLRP3↓, Pro-caspase-1↓, Caspase-1↓	13
大黄游离蒽醌	200 mg·kg ⁻¹	5%牛磺胆酸钠	SD 大鼠/鼠脂肪干细胞	AMS↓, IL-6↓, 胰蛋白酶活肽↑, 胰腺细胞凋亡率↓, TGF-β1↓, Smad2↓, Smad3↓	14
大黄素	30、60 mg·kg ⁻¹	3.5%牛磺胆酸钠	SD 大鼠	W/D↓, PaCO ₂ ↓, LPS↓, AMS↓, TNF-α↓, IL-6↓, MDA↓, PaO ₂ ↑, OI↑, SOD↑, Bcl-2↑, Bax↓, p38 MAPK↓, ERK1/2↓, JNK ↓	15
	20 μmol·L ⁻¹	0.1 μmol·L ⁻¹ 雨蛙素	AR42J 细胞	SOD↑, GSH↑, MDA↓, CD69↓	16
	50 mg·kg ⁻¹	5%牛磺胆酸钠	SD 大鼠	Bax↓, Caspase-3↓, Fas↓, Fas↓, Caspase-9↓, Bcl-2↑	17
	0.25 mg·kg ⁻¹	5%牛磺胆酸钠	SD 大鼠	TXB ₂ ↓, 腺泡坏死↓, 微血栓形成↓	18
	30、60 mg·kg ⁻¹	5%牛磺胆酸钠	SD 大鼠	MPO↓, LPS↓, AMS↓, 胰腺损伤↓, P2X7↓, NLRP3↓, ASC↓, Caspase-1↓, IL-1β↓, IL-18↓	19
	—	5%牛磺胆酸钠	SD 大鼠	Bregs↑, Tregs↓, IL-10↑, TGF-β1↑, Foxp3↓, CTLA-4↓	20
	1 mg·kg ⁻¹	5%牛磺胆酸钠	SD 大鼠	TNF-α↓, IL-1β↓, IL-6↓, MDA↓, SOD↑, NF-κBp65↓	21
	25 mg·kg ⁻¹	5%牛磺胆酸钠/ LPS (1 μg·mL ⁻¹)	SD 大鼠/大鼠肺泡上皮 L2 细胞	炎症细胞数量↓, MPO↓, p-IκBα↓, p-p65↓, NLRP3↓, ASC↓, cleared-caspase-1↓, IL-1β↓, IL-18↓	22
	2.5 mg·kg ⁻¹	5%牛磺胆酸钠	SD 大鼠	TNF-α↓, IL-6↓, 胰腺损伤↓, claudin-5↑, occludin↑	23
	40 mg·kg ⁻¹	3%牛磺胆酸钠	Wistar 大鼠	LC3 (B/A) ↓, beclin-1↓, P62↓, AMS↓	24

“↑”表示上升 “↓”表示下降 “—”表示文中没有数据 SOD-超氧化物歧化酶 MDA-丙二醛 NO-一氧化氮 iNOS-一氧化氮合酶 LPS-脂多糖 ALT-丙氨酸氨基转移酶 Smad-转录激活因子 GSH-谷胱甘肽 CD69-外泌体抗原 PaO₂-氧分压 PaCO₂-二氧化碳分压 OI-氧合指数 W/D-肺组织湿干质量比 Bcl-2-B 淋巴细胞瘤-2 基因 MPO-髓过氧化物酶 Bax-Bcl-2 相关 X 蛋白 p38 MAPK-p38 丝裂原活化蛋白激酶; ERK1/2-细胞外信号调节激酶 TXB₂-血栓素 B₂ Tregs-调节性 T 细胞 Bregs-调节性 B 细胞 Foxp3-转录调控因子 CTLA-4-细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 Fas-脂肪酸合成酶 Caspase-天冬氨酸蛋白水解酶 MPO-髓过氧化物酶 IκB-细胞核转录因子 κB 抑制蛋白 ASC-细胞凋亡相关的斑点样蛋白 (LC3) B/A-微管相关蛋白 1 轻链 3 beclin-1-自噬相关蛋白质

“↑”means up “↓”means down “—”means there is no data in the document SOD-superoxide dismutase MDA-malondialdehyde NO-nitric oxide iNOS-nitric oxide synthase LPS-lipase ALT-alanine aminotransferase Smad-transcription activator GSH-glutathione CD69-exosome antigen PaO₂-oxygen partial pressure PaCO₂-partial pressure of CO₂ OI-oxygenation index W/D-lung tissue wet-dry weight ratio Bcl-2-B lymphocytoma-2 gene MPO-myeloperoxidase Bax-bcl-2 associated X protein p38mapk-p38 mitogen-activated protein kinase ERK1/2-extracellular signalregulated kinase Txb2-thromboxane B₂ Tregs-regulatory T cells Bregs-regulatory B cells Foxp3-transcriptional regulator CTLA-4-cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4 Fas-fatty acid synthase Caspase-aspartic acid proteolytic enzyme MPO-myelin catalase IκB-Nuclear transcription factor κB inhibitory protein ASC-speckled protein associated with apoptosis (LC3)B/A-microtubule-associated protein 1 light chain 3 beclin-1-autophagy related protein

将其应用于脓毒症^[25]。

2.1 大黄及其提取物

大黄可通过调控结肠紧密连接蛋白表达, 促进游离菌排泄, 减少细菌移位及有毒物质的产生而纠正肠道菌群平衡, 保护肠道生物屏障治疗脓毒症^[26-27]。另有研究表明大黄提取物通过抑制 NF-κB 和 ERK 信号通路^[28]、抑制 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1

(inhibition of Kelch like ECH related protein 1, Keap1) /Nrf2 信号通路^[29]来治疗 SIRS。

2.2 大黄单体成分

研究发现, 大黄素通过下调 P-选择素^[30-31]、减少心肌氧化应激、细胞凋亡和炎症因子水平^[32]来发挥抗炎作用。同时大黄素可通过抑制炎症细胞因子分泌、抑制 NF-κB 通路来保护脓毒症导致的高血糖

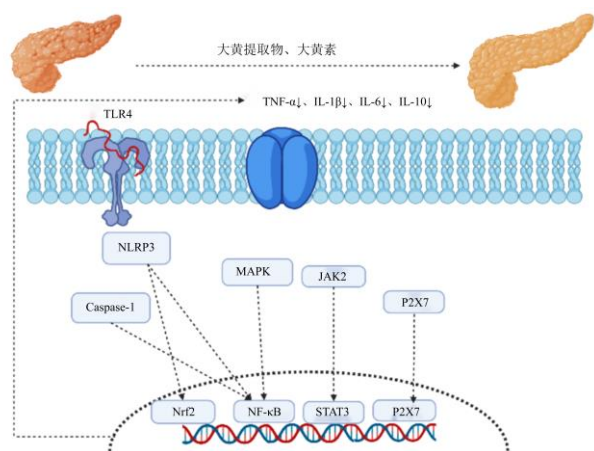


图 1 大黄提取物及单体成分抗急性胰腺炎作用及机制

Fig. 1 Effect and mechanism of RRR extract and monomer components on acute pancreatitis

和肺损伤^[33-35]。此外，大黄素可通过联合纳米银抑制 NF-κB 和 p38-MAPK 信号通路，抑制 TNF-α、白介素-8 (interleukin-8, IL-8) 的表达，来发挥抗脓毒症作用^[36]。黄慧娜等^[37]研究发现大黄酸可通过丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (serine/threonine protein kinase, AKT) /ERK 信号通路抑制脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 刺激的 RAW264.7 细胞高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group protein B1, HMGB1) 表达。大黄酚通过抑制 NF-κB p65、ERK1/2 通路^[38]、抑制过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferator activated receptor, PPAR-γ) / NF-κB 通路^[39]、抑制炎症细胞因子和下调 TLR2、TLR4 的表达^[40]来抗脓毒症作用。其抗脓毒症作用及机制见表 2 和表 2。

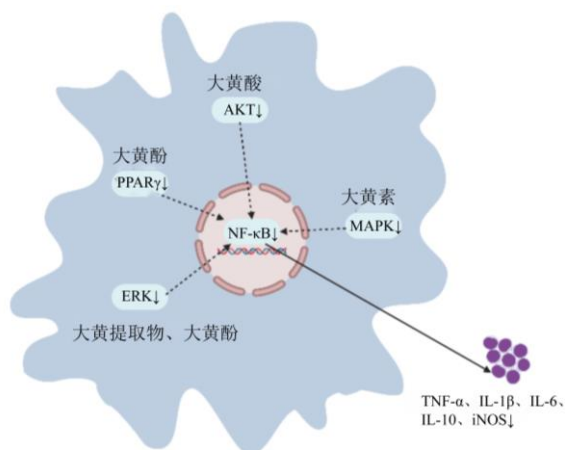


图 2 大黄提取物及单体成分抗脓毒症作用及机制

Fig. 2 Anti-sepsis effect and mechanism of RRR extract and monomer components

3 抗关节炎作用及作用机制

关节炎病因复杂，与自身免疫反应、创伤、退行性病变等因素有关，可分为类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA)、骨关节炎 (osteoarthritis, OA)、强直性、痛风性、化脓性等关节炎。中医研究类风湿性关节炎属于“尪痹病”，依据其症状命名为“痹症”“鹤膝风”等，虚、寒、湿、热、瘀为痹症最关键的病因病机^[41]。骨关节炎是内外病理因素共同作用下，包括年老肾阳亏虚、风热湿邪的侵袭，导致的瘀血阻络、筋脉受阻、气血不通^[42]。大黄具有推陈出新、荡涤胃肠、下瘀血之效，可用于关节炎治疗。大黄素可通过抑制 NF-κB 信号通路^[43-44]、抑制 ERK1/2、p38MAPK 信号通路的活化，减少炎症因子的释放，可有效控制 RA 滑膜炎^[45]。此外，大黄素可有效抑制炎症相关物质如 iNOS、NO、环氧酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2)、前列素 2 (prostaglandin E₂, PGE₂) 的产生，降低与软骨基质降解有关的 MMP-3、MMP-13、蛋白解整合素金属肽酶 (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin-4, ADAMTS-4) 的表达，减缓 II 型胶原基因 (collagen type II alpha 1 chain, COL2A1) 切割速度^[46]。另有研究发现大黄酸可通过抑制 NF-κB 激活、抑制 NLRP3 炎症小体复合物的形成和抑制 caspase-1 活性，降低 IL-1β、iNOS、NO 的含量，从而达到抗炎的作用^[47-49]。Geng 等^[50]研究发现大黄素甲醚通过抑制 TGF-β/NF-κB/ MAPK 通路，调节炎症细胞因子的表达，从而达到治疗关节炎的作用。其抗关节炎作用及机制见表 3 和图 3。

4 其他

4.1 动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是一种慢性炎症性疾病，其特征是动脉内膜存在动脉粥样硬化病变，导致大动脉硬化和狭窄。根据临床表现的不同，本病多归属于“眩晕”“中风”“头痛”“胸痹”等范畴。《医宗必读》记载：“惟脾土虚湿，清者难升，浊者难降，留中滞膈，瘀而成痰。”大黄通过活血化瘀治疗动脉粥样硬化^[51]。大黄素通过抑制 ROS-ERK1/2/p38 信号通路，上调 PPARγ 表达来抑制同型半胱氨酸诱导血管内皮细胞中 C 反应蛋白的产生，发挥抗炎作用^[52]。大黄素通过抑制 NF-κB 通路，减少 IL-1β、IL-6 等细胞因子和抑制 MMP-2 和 MMP-9 的表达发挥抗炎作用^[53]。大黄素通过调控 MCP-1、γ 干扰素 (interferon, IFN-γ) 抑制动脉粥样硬化的炎症反应^[54]。此外，杨昊虹等^[55]

表 2 大黄提取物及单体成分抗脓毒症作用及机制

Table 2 Anti-sepsis effects and mechanism of RRR extract and monomer components

药物	给药浓度	诱导因素	研究对象	主要结果	文献
大黄粉	50、100、150 mg·kg ⁻¹	LPS 5 mg·kg ⁻¹	Wister 大鼠	病死率↓, AQP2↓, AQP8↓	26
	50、100、150 mg·kg ⁻¹	盲肠结扎穿刺 法 CLP	Wister 大鼠	病死率↓, ZO-1↑, occludin↑	27
大黄提 取物	5 μg·mL ⁻¹	LPS 1 μg·mL ⁻¹	人脐静脉内皮细胞	VEGF↓, Ang1↑, Ang2↓, p-p65↓, p-ERK↓	28
	50、100、200 mg·kg ⁻¹	CLP	SD 大鼠	尿蛋白↓, 血清肌酐↓, 尿素氮↓, 细胞凋亡率↓, TNF-α↓, IL-6↓, Keap1↑, p-Nrf2/Nrf2↑, HO-1↑, cleaved caspase-3/caspase-3↓, Bax/Bcl-2↓, F4/80 ⁺ iNOS ⁺ ↓, F4/80 ⁺ IL-10 ⁺ ↑	29
大黄素	50 mg·kg ⁻¹	CLP	SD 大鼠	病死率↓, 内源性凝血因子活性↑, 纤维蛋白原功能↓	30
	250 mg·kg ⁻¹	CLP	C57BL/6	存活率↑, PLT↑, ALT↓, Cr↓, 血小板聚集率↑, 5-HT↑, p-选择表达率↓, Rab27b↓	31
	30、60、120 mg·kg ⁻¹	CLP	SD 大鼠	MAP↑, LVSP↑, LVED↓, CK↓, CK-MB↓, SOD↑, GSH-PX↑, TNF-α↓, IL-1β↓, IL-18↓	32
	100 mg·kg ⁻¹	CLP	SD 大鼠	IR↓, 血糖↓, TNF-α↓, IL-6↓, CRP↓	33
	25 mg·kg ⁻¹	LPS 10 mg·kg ⁻¹	Wister 大鼠	TNF-α↓, IL-1β↓, 肺 W/D↓, NF-κB p65↓	34
	25 mg·kg ⁻¹	LPS 10 mg·kg ⁻¹	SD 大鼠	肺 W/D↓, MDA↓, SOD↑, GSH-Px↑, CAT↑, IL-6↓, IL-17↓	35
	20 μg·mL ⁻¹ /20 mg·kg ⁻¹	LPS 20 μg·mL ⁻¹ / CLP	胎儿脐静脉内皮 细胞/BALB/c	TNF-α↓, IL-8↓, p38-MAPK↓, NF-κB ↓	36
大黄酸	140、210 μmol·L ⁻¹	LPS 0.2 μg·mL ⁻¹	RAW264.7 细胞	HMGB1↓	37
大黄酚	7.5、15、50 mg·kg ⁻¹	LPS 5 mg·kg ⁻¹	SD 大鼠	肺脏损伤↓, W/D↓, caspase-3↓, caspase-9↓, iNOS↓, CD16/32↓, CD206↑, CD10↑, IL-10↑, TNF-α↓, NF-κB p65↓, ERK1/2↓	38
	5、10、15 μmol·L ⁻¹	LPS 0.2 μg·mL ⁻¹	RAW264.7 细胞	TNF-α↓, IL-1β↓, iNOS↓, NF-κB p65↓, PPAR-γ↑	39
	150 mg·kg ⁻¹ /50、 100、200 μg·mL ⁻¹	大肠杆菌 1×10 ¹¹ CFU·kg ⁻¹ /LPS 10 μg·mL ⁻¹	ICR 小鼠/ RAW264.7 细胞	TLR2↓, TLR4↓, TNF-α↓, IL-1β↓, IL-6↓	40

“↑”表示上升 “↓”表示下降 VEGF-血管内皮生长因子 Ang-血管生成素 AQP-水通道蛋白水通道蛋白 ZO-1-紧密连接相关蛋白-1 MAP-平均动脉压 LVSP-左室收缩峰压 LVEDP-左室舒张末压 CK-心肌肌酸激酶 CK-MB-心肌肌酸激酶同工酶 GSH-PX-谷胱甘肽过氧化物酶 IR-胰岛素抵抗 PLT-血小板 ALT-血清丙氨酸氨基转移酶 Cr-肌酐 5-HT-5-羟色胺 CRP-C-反应蛋白
“↑” means up “↓” means down VEGF-vascular endothelial growth factor Ang-angiopoietin AQP-aquaporin aquaporin ZO-1-tight junction associated protein-1 MAP-mean arterial pressure LVSP-left ventricular systolic peak pressure LVEDP-left ventricular end diastolic pressure CK-myocardial creatine kinase CK-MB-myocardial creatine kinase isoenzyme GSH-PX glutathione peroxidase IR-insulin resistance PLI-platelet ALT- serum alanine aminotransferase Cr-creatinine 5-HT-5-ht CRP-C-reactive protein

研究发现,唐古特大黄总蒽醌可以通过减少肝脏中的炎性和细胞变性来减缓大鼠动脉粥样硬化的症状。

4.2 溃疡性结肠炎

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种原因不明的慢性非特异性炎症性肠病, 中医认为 UC 属中医“肠癖”“痢疾”“泄泻”等范畴, 病位主要在肠, 与肝、脾、肺、肾的关系密切^[56]。大黄

历来为治疗 UC 常用中药之一, 可针对“湿热蕴肠”病机, 通过清热化湿、荡积推陈治疗 UC。大黄酸可通过调节肠道菌群, 间接改变肠道嘌呤代谢, 从而减轻结肠炎^[57]。大黄酚通过为“通因通用”之法治治疗 UC 的代表性药物, 抑制 LPS 刺激的巨噬细胞中 NF-κB 和 caspase-1 的活化, 减少 TNF-α、IL-6 和 COX-2 的表达发挥抗炎作用^[58]。

表 3 大黄提取物及单体成分抗关节炎作用及机制

Table 3 Anti-arthritis effect and mechanism of RRR extract and monomer components

药物	给药浓度	诱导因素	研究对象	主要结果	文献
大黄素	25、50、100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	TNF- α 20 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	HFLS-RA 细胞	Bcl-2 $\downarrow$, Bax $\uparrow$, IL-6 $\downarrow$, IL-1 β $\downarrow$, p-I κ B α $\downarrow$, p-NF- κ B p65 $\downarrow$	43
	20、40、80 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	TNF- α 10 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	MH7A 细胞	ERK1/2 $\downarrow$, p38MAPK $\downarrow$	45
	20、50、80 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	切除右后肢交叉韧带 / IL-1 β 10 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	SD 大鼠/软骨细胞	COX-2 $\downarrow$, PGE2 $\downarrow$, iNOS $\downarrow$, NO $\downarrow$, MMP-3 $\downarrow$, MMP-13 $\downarrow$, ADAMTS-4 $\downarrow$, COL2A1 $\downarrow$	46
	15、20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	胶原 150 mg	DBA/1	I κ B α $\downarrow$, p65 $\downarrow$, IL-1 β $\downarrow$, TNF- α $\downarrow$, IL-17 $\downarrow$, RANKL $\downarrow$, IL-10 $\uparrow$	44
大黄酸	1.5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	Hulth 法: 无菌条件下, 在动物膝关节内侧纵切一个长约 2 cm 的切口, 切断前后十字交叉韧带及内侧副韧带并完整切除内侧半月板, 不损伤关节软骨面	猕猴	IL-1 β $\downarrow$, iNOS $\downarrow$, NO $\downarrow$	47
	1.5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	Hulth 法	猕猴	NF- κ B $\downarrow$, COL $\uparrow$, ED1 $\downarrow$, CGRP $\downarrow$	48
	1、2.5、5、10、50 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	PMA 0.1 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	THP-1	IL-1 β $\downarrow$, TNF- α $\downarrow$, ASC $\downarrow$, NLRP3 $\downarrow$, caspase-1 $\downarrow$	49
大黄素甲醚	8、16、32 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	TNF- α 10 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	MH7A	TGF- β 1 $\downarrow$, Smad4 $\downarrow$, NF- κ B p65 $\downarrow$, p38 $\downarrow$, p-p38 $\downarrow$, p-ERK1/2 $\downarrow$, JNK $\downarrow$, p-JNK $\downarrow$, TGF- β 1 $\downarrow$, Smad4 $\downarrow$, p-JNK $\downarrow$, TNF- α $\downarrow$, IL-1 β $\downarrow$, IL-6 $\downarrow$, IL-8 $\downarrow$, IL-17A $\downarrow$	50

“ $\uparrow$ ”表示上升 “ $\downarrow$ ”表示下降 RANKL-人核因子活化因子受体配体 CGRP-降钙素基因相关肽 IL-17A-白细胞介素-17A PMA-乙酸肉豆蔻佛波醇
 “ $\uparrow$ ”means up “ $\downarrow$ ”means down RANKL-human nuclear factor activating factor receptor ligand CGRP-calcitonin gene-related peptide
 IL-17A-interleukin-17A PMA-phorbol myristate acetate

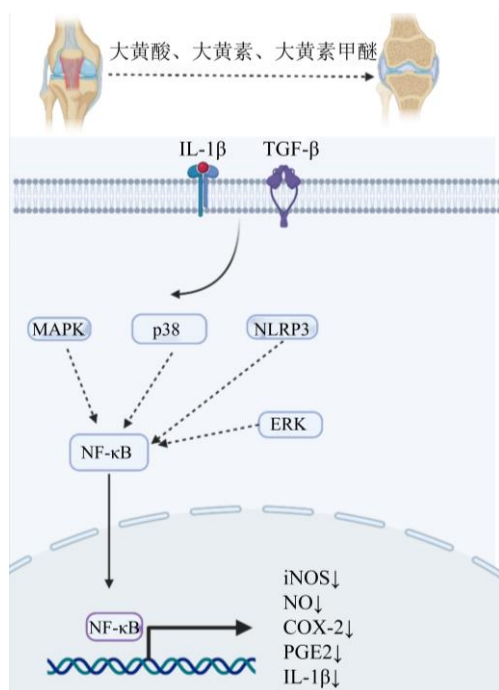


图 3 大黄提取物及单体成分抗关节炎作用及机制

Fig. 3 Anti-arthritis effect and mechanism of RRR extract and monomer components

4.3 角膜炎

细菌性角膜炎是一种常见的严重眼部感染,是世界范围内致盲和失明的主要原因之一^[59-60]。角膜损伤后或在其他病理条件下发生细菌感染,可引起炎症细胞浸润,阻碍角膜透明度,甚至因瘢痕和穿孔而导致永久性视力丧失。研究发现^[61-62],大黄素通过抑制角膜炎大鼠角膜组织中 NF- κ B 活化,减轻角膜炎症的损伤。此外,勾晓梅等^[63]研究发现,大黄素通过调控 PPAR、MAPK、NF- κ B 蛋白,改善 TNF- α 、IL-6、细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecular, ICAM-1) 炎症因子水平,对烟曲霉菌性角膜炎大鼠起到抗炎作用。

大黄及其活性成分抗炎作用的机制见图 4。

5 大黄及其活性成分治疗炎症性疾病的临床研究

研究发现,大黄及其活性成分对于急性胰腺炎、脓毒症、关节炎等炎症性疾病以及并发症在临床中有较好的治疗作用,具体临床研究见表 4。

6 结语与展望

大黄抗炎作用主要体现在对炎症细胞因子、炎

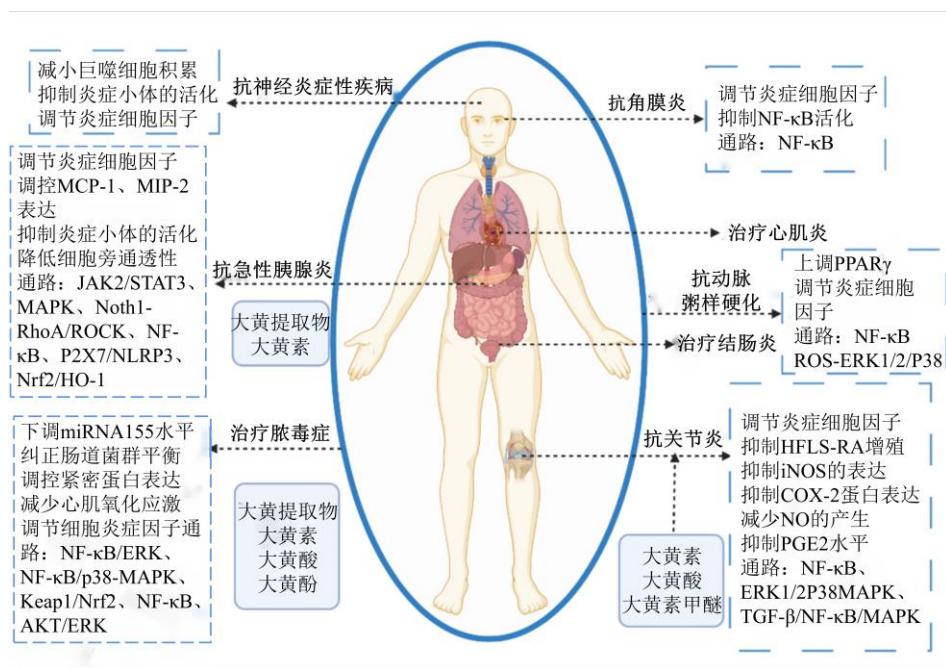


图 4 大黄抗炎作用机制

Fig. 4 Anti-inflammatory mechanism of RRR

表 4 大黄及其活性成分治疗炎症性疾病的临床研究

Table 4 Clinical study of RRR and its active ingredients in treatment of inflammatory diseases

炎症性疾病	药物	结果	文献
急性胰腺炎 伴肠麻痹	生大黄 30 g, 浸泡液灌肠	治疗后两组的 IL-18 水平均显著低于入院时; IL-10 水平显著高于入院时。治疗组总有效率为 91.18%, 对照组总有效率为 79.41%	64
急性胰腺炎	31 例静脉注射 0.25 mg 生长抑素治疗为对照组; 31 例口服大黄联合生长抑素治疗(取 15 g 生大黄粉末加 100~150 mL 水煎煮后口服)为观察组	观察组临床总有效率 87.10% 高于对照组 64.52%, 胃肠功能恢复时间 (3.11±1.02) d、血尿淀粉酶恢复时间 (4.86±1.28) d 和住院时间 (9.64±2.33) d, 均短于对照组 (4.58±1.14)、(5.95±1.54)、(12.82±3.47) d	65
脓毒症凝血 功能紊乱	取 100 mL 沸水浸泡 30 g 大黄 10 min, 待温度适宜后, ig	与 4 h 时比较, 1 h 和 24 h 时的 D-二聚体 (DD) 明显升高; 与 0 h 相比, 24 h 的 C 反应蛋白明显降低	66
脓毒症性凝血病	取 15 g 大黄粉加入 100 mL 开水 (100 ℃) 浸泡 30 min	相对于对照组, 大黄治疗组脓毒症性凝血病患者的纤维蛋白原水平在大黄治疗后的第 3 天明显升高, TEG-MA 在用药后第 3 天和第 6 天明显升高。大黄治疗组的 90 d 病死率为 15%, 对照组的病死率为 20%	67
脓毒症伴胃 肠功能障 碍	对照组在常规西医治疗的基础上予以乌司他丁静脉滴注, 观察组在对照组基础上联合生大黄 (10 g) 水煎剂 ig 治疗	治疗 7 d, 观察组肠内营养耐受率、胃肠功能改善总有效率为 81.25%、95.83%, 对照组为 62.50%、83.33%; 观察组胃肠功能障碍与 APACHE-II 评分均低于对照组; 血清 D-乳酸、二胺氧化酶、IL-6、高迁移率族蛋白 B1 水平均较治疗前降低	25
急性痛风性 关节炎	对照组: 口服非甾体类消炎药治疗; 治疗组: 以上基础上给予生大黄粉 (60 g) 醋调外敷患处治疗	治疗组总有效率 87.50%, 明显高于对照组的 56.26%; 两组治疗后关节发热积分、关节疼痛积分均改善, 且治疗组改善程度强于对照组	68

症相关蛋白及相关信号通路 (如 NF-κB、MAPK、ERK、Nrf2) 的影响。除以上炎性疾病外, 研究人员发现大黄对于治疗心肌炎、神经性炎症等也有一定的应用前景。例如, 大黄素可通过调节炎症细胞

因子 TNF-α 和 IL-1β 的产生, 改善自身免疫性心肌炎^[69]。大黄酸可改善饮食诱导的肥胖小鼠的肠道菌群变化, 减少巨噬细胞积累, 减少神经炎症反应^[70]; 大黄酚可抑制 NALP3 炎症小体的活化, 对缺血性

脑卒中有保护作用^[71]；大黄提取液干预脑出血模型大鼠后，可以显著上调 IL-4、IL-10 表达，下调 TNF- α 、IL-6、IFN- γ 表达，发挥抗炎作用^[72]。本文结合大黄及其活性成分（蒽醌类成分）与抗炎药效的相关性，选择蒽醌类成分作为大黄质量标志物筛选的重要参考依据，以期为大黄的质量控制提供一定的理论依据。

尽管国内外对大黄的化学成分和抗炎作用做了大量研究，但多数仍以蒽醌类为研究对象，缺乏系统的药效物质筛选和评价。因此，今后可从大黄整体化学物质组出发，系统筛选其抗炎活性组分或成分，并基于此进行组分提取和配伍优化，从而提高该药物资源的有效利用，并为相关功能产品的质量控制在提供质量标志物参考。此外，大黄主要活性成分（如芦荟大黄素、大黄酸）的溶解性较差，基于此可对大黄蒽醌类化合物结构进行修饰，增加其溶解作用，从而获得高效价强度的并具有临床药用价值的化合物。最后，关于大黄及单体成分的抗炎研究主要集中于药效评价层面，未来可结合代谢组学、蛋白质组学及转录组学等系统生物学手段探究其作用机制，以阐释其整合作用特点，为大黄抗炎的临床应用提供参考，并为其相关药物及功能保健品的开发提供科学依据。

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: 24.
- [2] 王亦君, 冯舒涵, 程锦堂, 等. 大黄蒽醌类化学成分和药理作用研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(13): 227-234.
- [3] 王玉, 杨雪, 夏鹏飞, 等. 大黄化学成分、药理作用研究进展及质量标志物的预测分析 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4821-4837.
- [4] 贾彩霞, 陈建新, 庞小涵, 等. 基于网络药理学和分子对接预测大黄素治疗脑缺血中风的作用机制 [J]. 世界中医药, 2021, 16(6): 878-886.
- [5] Fujiwara N, Kobayashi K. Macrophages in inflammation [J]. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*, 2005, 4(3): 281-286.
- [6] Oishi Y, Manabe I. Macrophages in inflammation, repair and regeneration [J]. *Int Immunol*, 2018, 30(11): 511-528.
- [7] Tasneem S, Liu B, Li B, et al. Molecular pharmacology of inflammation: Medicinal plants as anti-inflammatory agents [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 139: 126-140.
- [8] 戚亚婷, 张玉峰, 张依, 等. 急性胰腺炎中医治疗研究进展 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2020, 18(24): 145-147.
- [9] 吕冠华, 王长洪, 王立新, 等. 大黄及其复方对重症急性胰腺炎大鼠促炎抗炎细胞因子调节作用的实验研究 [J]. 中国中医药科技, 2009, 16(4): 265-267.
- [10] 姜威. 大黄提取物对急性胰腺炎大鼠 AMS 及 TNF- α 的影响 [J]. 当代医学, 2011, 17(23): 35-36.
- [11] 李孝全, 莫静欣. 中药大黄对重症急性胰腺炎肺损伤大鼠肺泡巨噬细胞凋亡的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(15): 1839-1843.
- [12] 曹砚杰, 李琨琨, 靳莉, 等. 大黄提取物对急性胰腺炎模型大鼠的治疗作用及机制 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(6): 1448-1451.
- [13] 黄力强, 曾悦, 庄倩, 等. 大黄游离蒽醌抑制 NLRP3/Caspase-1 通路改善大鼠重症急性胰腺炎肝损伤的研究 [J]. 中药药理与临床, 2021, 37(5): 54-59.
- [14] 郑俊杰, 田伟军, 王金峰, 等. 大黄游离蒽醌对脂肪干细胞移植治疗大鼠急性胰腺炎的影响 [J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(9): 1390-1396.
- [15] 万强, 田静, 韩晓红, 等. 大黄素对重症急性胰腺炎大鼠肺损伤的保护作用及对 MAPK 通路的影响 [J]. 浙江中医药大学学报, 2021, 45(4): 331-338.
- [16] 蔡青云, 许丽君. 大黄素对急性胰腺炎胰腺腺泡细胞外泌体水平和氧化应激的调控作用 [J]. 郑州大学学报: 医学版, 2020, 55(3): 373-376.
- [17] Tan Y, Zhang W, Wu H Y, et al. Effects of emodin on intestinal mucosal barrier by the upregulation of miR-218a-5p expression in rats with acute necrotizing pancreatitis [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2020, 34: 2058738420941765.
- [18] Wu J X, Xu J Y, Yuan Y Z. Effect of emodin and sandostatin on metabolism of eicosanoids in acute necrotizing pancreatitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2000, 6(2): 293-294.
- [19] Zhang Q K, Tao X F, Xia S L, et al. Emodin attenuated severe acute pancreatitis via the P2X ligand-gated ion channel 7/NOD like receptor protein 3 signaling pathway [J]. *Oncol Rep*, 2019, 41(1): 270-278.
- [20] 邹蕾, 黄志远, 杨桥, 等. 大黄素对重症急性胰腺炎大鼠淋巴细胞功能的影响 [J]. 河北医药, 2020, 42(5): 690-693.
- [21] Yao W Y, Zhou Y F, Qian A H, et al. Emodin has a protective effect in cases of severe acute pancreatitis via inhibition of nuclear factor κ B activation resulting in antioxidation [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(2): 1416-1420.
- [22] Gao Z M, Sui J D, Fan R, et al. Emodin protects against acute pancreatitis-associated lung injury by inhibiting NLRP3 inflammasome activation via Nrf2/HO-1 signaling [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 1971-1982.

- [23] Xia X M, Li B K, Xing S M, *et al.* Emodin promoted pancreatic claudin-5 and occludin expression in experimental acute pancreatitis rats [J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(17): 2132-2139.
- [24] Yu X Z, Li C Y, Song H C, *et al.* Emodin attenuates autophagy response to protect the pancreas from acute pancreatitis failure [J]. *Pancreas*, 2018, 47(7): 892-897.
- [25] 黄璐, 舒巧燕. 生大黄联合乌司他丁治疗脓毒症伴胃肠功能障碍临床研究 [J]. 新中医, 2021, 53(4): 106-109.
- [26] 翟璐, 高巧营. 大黄调控肠道水通道蛋白对脓毒症大鼠肠道菌群的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(3): 127-131.
- [27] 于彤斌, 高巧营. 大黄通过调控紧密连接蛋白治疗大鼠脓毒症 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(13): 146-149.
- [28] 杨舟鑫, 郭冬阳, 蔡国龙. 大黄提取物对脂多糖诱导的内皮细胞的保护作用研究 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2018, 28(5): 349-352.
- [29] 贾合磊, 卢长青, 袁彬, 等. 大黄提取物对脓毒症大鼠急性肾损伤的保护作用和对 Keap1/Nrf2 信号通路的影响 [J]. 药物分析杂志, 2021, 41(6): 979-985.
- [30] 林青伟, 宋景春, 曾庆波, 等. 大黄素对脓毒症大鼠凝血紊乱治疗的作用 [J]. 东南国防医药, 2018, 20(5): 464-470.
- [31] 宋景春, 林青伟, 曾庆波, 等. 大黄素对脓毒症后期小鼠血小板功能的调节作用 [J]. 医学研究生学报, 2017, 30(7): 709-714.
- [32] 徐瑞明, 邵峻谊, 王大为. 大黄素对脓毒症大鼠心肌损伤的保护作用 [J]. 西部医学, 2020, 32(10): 1443-1446.
- [33] 赵滋苗, 蔡宛如, 陆军, 等. 大黄素对脓毒症大鼠血糖和胰岛素抵抗的影响 [J]. 中国现代应用药学, 2016, 33(9): 1115-1118.
- [34] 陈亮, 白静慧, 张凯, 等. 大黄素对脓毒症急性肺损伤大鼠肺肿瘤坏死因子- α 及白细胞介素-1 β 水平的影响 [J]. 广东医学, 2013, 34(13): 1992-1994.
- [35] 苏华. 大黄素对脓毒症急性肺损伤大鼠的保护作用及其分子作用机制研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2014, 22(7): 39-41.
- [36] Li H, Yang T, Zhou H, *et al.* Emodin combined with nanosilver inhibited Sepsis by anti-inflammatory protection [J]. *Front Pharmacol*, 2016, 7: 536.
- [37] 黄慧娜, 温泉, 雷航, 等. 大黄酸对 LPS 刺激下 RAW264.7 细胞 HMGB1 表达的影响 [J]. 中药材, 2017, 40(6): 1439-1442.
- [38] 魏攀, 郭晋祥, 于德意, 等. 大黄酚促进巨噬细胞 M2 型极化缓解脓毒症大鼠肺损伤 [J]. 免疫学杂志, 2020, 36(9): 748-755.
- [39] Wen Q, Mei L Y, Ye S, *et al.* Chrysophanol demonstrates anti-inflammatory properties in LPS-primed RAW 264.7 macrophages through activating PPAR- γ [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 56: 90-97.
- [40] Fu W J, Tang J J, Wang H, *et al.* In vivo and in vitro anti-Sepsis effects of physcion 8-O- β -glucopyranoside extracted from *Rumex japonicus* [J]. *Chin J Nat Med*, 2017, 15(7): 534-539.
- [41] 世界中医药学会联合会, 中华中医药学会. 国际中医临床实践指南 类风湿关节炎 (2019-10-11) [J]. 世界中医药, 2020, 15(20): 3160-3168.
- [42] 夏璇, 王焕锐, 吕媛, 等. 痹祺胶囊治疗膝骨关节炎的临床疗效及影像学评价 [J]. 中草药, 2020, 51(13): 3518-3522.
- [43] 孟庆良, 孟婉婷, 卞华, 等. 大黄素对 TNF- α 诱导的类风湿性关节炎成纤维样滑膜细胞增殖的影响 [J]. 中成药, 2021, 43(2): 480-484.
- [44] Hwang J K, Noh E M, Moon S J, *et al.* Emodin suppresses inflammatory responses and joint destruction in collagen-induced arthritic mice [J]. *Rheumatology*, 2013, 52(9): 1583-1591.
- [45] 罗素, 荣晓凤, 彭菲菲. 大黄素对 TNF- α 诱导的成纤维样滑膜细胞株 MH7A 细胞 ERK1/2 和 p38MAPK 的影响 [J]. 免疫学杂志, 2017, 33(2): 113-117.
- [46] Hu H L, Song X P, Li Y, *et al.* Emodin protects knee joint cartilage in rats through anti-matrix degradation pathway: An in vitro and in vivo study [J]. *Life Sci*, 2021, 269: 119001.
- [47] 孙先润, 吕龙宝, 唐涛, 等. 大黄酸对猕猴骨关节炎 IL-1 β 、NO/iNOS 表达的影响 [J]. 中国矫形外科杂志, 2018, 26(15): 1413-1417.
- [48] 孙先润, 唐涛, 叶吉云, 等. 大黄酸对猕猴骨关节炎 NF- κ B、COL2 和 ED1、CGRP 表达的影响 [J]. 中国矫形外科杂志, 2018, 26(21): 1997-2002.
- [49] Chang W C, Chu M T, Hsu C Y, *et al.* Rhein, an anthraquinone drug, suppresses the NLRP3 inflammasome and macrophage activation in urate crystal-induced gouty inflammation [J]. *Am J Chin Med*, 2019, 47(1): 135-151.
- [50] Geng Q, Wei Q F, Wang S J, *et al.* Physcion 8-O- β -glucopyranoside extracted from *Polygonum cuspidatum* exhibits anti proliferative and anti-inflammatory effects on MH7A rheumatoid arthritis-derived fibroblast like synoviocytes through the TGF- β /MAPK pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(2): 745-754.
- [51] 张艺嘉, 樊珂, 崔小数, 等. 中医药治疗动脉粥样硬化临床研究进展 [J]. 中医学报, 2020, 35(9): 1908-1912.
- [52] Pang X M, Liu J T, Li Y X, *et al.* Emodin inhibits

- homocysteine-induced C-reactive protein generation in vascular smooth muscle cells by regulating PPAR γ expression and ROS-ERK1/2/p38 signal pathway [J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0131295.
- [53] Meng L, Yan D M, Xu W D, *et al.* Emodin inhibits tumor necrosis factor- α -induced migration and inflammatory responses in rat aortic smooth muscle cells [J]. *Int J Mol Med*, 2012, 29(6): 999-1006.
- [54] 夏丽, 田维毅, 王和生, 等. 大黄素对高脂饲料诱导 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化的影响 [J]. 中成药, 2021, 43(12): 3464-3467.
- [55] 杨昊虹, 宋更选, 王慧琳, 等. 唐古特大黄总蒽醌对高脂大鼠降血脂及抗动脉粥样硬化作用研究 [J]. 青海师范大学学报: 自然科学版, 2021, 37(2): 49-56.
- [56] 张婷, 施敏, 廖陈敏, 等. 痛泻要方治疗溃疡性结肠炎的作用机制研究进展 [J]. 世界中医药, 2021, 16(10): 1643-1648.
- [57] Wu J W, Wei Z H, Cheng P, *et al.* Rhein modulates host purine metabolism in intestine through gut microbiota and ameliorates experimental colitis [J]. *Theranostics*, 2020, 10(23): 10665-10679.
- [58] Kim S J, Kim M C, Lee B J, *et al.* Anti-Inflammatory activity of chrysophanol through the suppression of NF-kappaB/caspase-1 activation *in vitro* and *in vivo* [J]. *Molecules*, 2010, 15(9): 6436-6451.
- [59] Oldenburg C E, Lalitha P, Srinivasan M, *et al.* Moxifloxacin susceptibility mediates the relationship between causative organism and clinical outcome in bacterial keratitis [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(2): 1522-1526.
- [60] 白玉玲, 安坤杰, 李兴双. 清热解毒、散风除翳法对细菌性角膜炎的作用机制研究 [J]. 世界中医药, 2020, 15(12): 1734-1738.
- [61] Chen G L, Zhang J J, Zhang H, *et al.* Anti-inflammatory effect of emodin on lipopolysaccharide-induced keratitis in wistar rats [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(8): 12382-12389.
- [62] 陈国玲, 任然, 张英辉, 等. 大黄素对角膜炎大鼠角膜组织 NF- κ B 活化表达的影响及意义 [J]. 山东大学学报: 医学版, 2014, 52(9): 44-47.
- [63] 勾晓梅, 李雪丽, 隋源, 等. 大黄素对烟曲霉菌性角膜炎模型大鼠的抗炎作用机制研究 [J]. 国际眼科杂志, 2019, 19(9): 1466-1469.
- [64] 陈欣. 不同水温泡制后生大黄在急性胰腺炎肠麻痹保留灌肠中的应用及对 IL-10 和 IL-18 的影响 [J]. 医药论坛杂志, 2020, 41(5): 63-65.
- [65] 胡欣. 口服大黄联用生长抑素治疗急性胰腺炎的临床研究 [J]. 基层医学论坛, 2019, 23(35): 5133-5134.
- [66] 曾庆波, 宋景春, 钟林翠, 等. 大黄治疗脓毒症凝血功能紊乱患者的临床观察 [J]. 中国中医急症, 2020, 29(1): 112-114.
- [67] 胡艳晶, 宋景春, 李单, 等. 大黄治疗脓毒症性凝血病的单中心回顾性病例对照研究 [J]. 东南国防医药, 2022, 24(1): 13-17.
- [68] 郭艳枫, 陈维生, 刘青艳, 等. 生大黄外用干预老年急性痛风性关节炎的临床观察 [J]. 中国中医急症, 2015, 24(8): 1418-1421.
- [69] Song Z C, Wang Z S, Bai J H, *et al.* Emodin, a naturally occurring anthraquinone, ameliorates experimental autoimmune myocarditis in rats [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2012, 227(3): 225-230.
- [70] Wang S, Huang X F, Zhang P, *et al.* Chronic Rhein treatment improves recognition memory in high-fat diet-induced obese male mice [J]. *J Nutr Biochem*, 2016, 36: 42-50.
- [71] Zhang N, Zhang X J, Liu X X, *et al.* Chrysophanol inhibits NALP3 inflammasome activation and ameliorates cerebral ischemia/reperfusion in mice [J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014: 370530.
- [72] 吴冬梅, 赵旭, 汪坤, 等. 大黄对脑出血大鼠的脑保护作用 [J]. 郑州大学学报: 医学版, 2021, 56(2): 258-265.

[责任编辑 王文倩]