

异功散抗炎机制研究进展

夏黎, 罗梅宏

(上海市宝山区中西医结合医院/上海中医药大学附属宝山医院, 上海 201999)

[摘要] 异功散具有抗炎作用,对多种炎症因子的分泌有调控作用。综述了异功散全方及各组成药物主要活性成分的抗炎作用及机制,包括人参皂苷(Re、Rb1、Rb2、Rg1、Rg3、Rg5等)、白术内酯、茯苓酸、异甘草苷、橙皮苷、川陈皮素等。发现异功散主要通过调控炎症相关信号通路核因子(NF- κ B)和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)以及抗氧化作用抑制促炎症因子的分泌,在多种炎症性疾病动物或细胞模型中得到验证。结合团队的研究成果,该方剂有用于预防和治疗炎症性疾病的药理基础,特别是用于慢性病贫血即炎症性贫血的治疗,值得进一步研究。参考文献 57 篇。

[关键词] 异功散;活性成分;抗炎机制;核因子(NF)- κ B 通路;丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路

[中图分类号] R285.6

[文献标志码] A

[文章编号] 0257-358X(2023)08-0898-07

DOI: 10.16295/j.cnki.0257-358x.2023.08.023

Study Progress on Anti-inflammatory Mechanism of Yigong Powder(异功散)

XIA Li, LUO Meihong

(Shanghai Baoshan District Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine/Baoshan Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201999, China)

Abstract Yigong Powder(异功散) with the effect of anti-inflammation could regulate secretion of a variety of inflammatory factors. In this paper, the anti-inflammatory effect and mechanism of the main active components of Yigong Powder including ginsenosides(Re, Rb1, Rb2, Rg1, Rg3, Rg5, etc.), atractylodes lactone, poria acid, isoglycyrrhizin, hemperidin, citriletin, etc., were reviewed. In conclusion, Yigong Powder mainly regulates the secretion of inflammatory factors by regulating the inflammation-related signaling pathways, nuclear factor κ -B(NF- κ B) and mitogen-activated protein kinases(MAPK) and its antioxidant effect, which has been verified in various inflammatory model of animal or cell. Combined with the research results by supervisor's team, we hold that this formula could be used for the prevention and treatment of inflammatory

diseases, especially for the treatment of chronic anemia that is inflammatory anemia, and should be further studied. There were 57 research papers cited.

Keywords Yigong Powder; active component; anti-inflammatory mechanism; NF- κ B; mitogen-activated protein kinases

异功散是北宋医家钱乙所创的名方,首载于《小儿药证直诀》,功用补气健脾、行气化滞,是运脾法的代表方剂。该方在四君子汤的基础上加陈皮,意在

[收稿日期] 2022-03-21

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(编号:81774271);国家自然科学基金青年基金项目(编号:81804021,8210151701);上海市2020年度“科技创新行动计划”医学创新研究项目(编号:20Y21900400);上海中医药大学预算内项目(编号:2019LK100);上海市宝山区科技创新专项基金项目(编号:19-E-4);上海市宝山区中西医结合医院国家自然科学基金培育专项(编号:GZRPYJJ-201802)

[作者简介] 夏黎(1996—),男,云南玉溪人,2020 年级硕士研究生,研究方向:中医药治疗血液病的研究。邮箱:499837973@qq.com。

[通信作者] 罗梅宏(1971—),女,黑龙江萝北人,医学博士,主任医师,硕士研究生导师,主要从事中医药治疗血液病的研究。邮箱:lmh021009@163.com。

行气化滞、醒脾助运,有补而不滞的优点。

1 异功散全方的抗炎作用

研究表明,四君子汤可以降低血清促炎症因子白细胞介素6(IL-6)、C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,对于接受肠内营养治疗的胃肠道肿瘤患者来讲,早期给予四君子汤治疗,有增强免疫功能的作用^[1]。异功散能明显减少小鼠腹腔巨噬细胞分泌的IL-6、TNF- α 及炎症调节因子环氧合酶2(COX-2)、前列腺素E₂(PGE₂)和一氧化氮(NO)的分泌,发挥抗炎作用,其作用机制可能是抑制巨噬细胞表面核因子 κ B(NF- κ B)和含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-1(caspase-1)的活性^[2]。罗梅宏团队研究发现,异功散不仅可以预防性抑制脂多糖(LPS)诱发的正常小鼠IL-6过度分泌^[3-4],还可以减轻酵母多糖诱导的全身炎症反应(ZIGI)模型小鼠的炎症反应。除IL-6外,ZIGI模型小鼠促炎症因子IL-1 β 、TNF- α 、干扰素 γ (IFN- γ)均明显升高,异功散可减少上述炎症因子的分泌^[5]。此外,异功散干预后,模型小鼠肿大的脾脏明显缩小,损伤的脾组织结构得以改善,受损的线粒体也减少^[6]。脾脏指数是评估机体炎症反应的重要指标,异功散能降低模型小鼠的脾脏指数,进一步说明异功散具有抑制炎症的作用。

2 异功散各组成药物的抗炎作用

2.1 对炎症因子的影响

炎症因子主要由两个信号产生,一是NF- κ B通路的激活,该通路的激活促进了许多炎症因子(包括IL-1 β 、IL-6和TNF- α)基因转录,并为这些炎症因子的翻译提供基础;二是通过病原体识别受体(PPRs)识别病原体相关分子模式和内源性损伤相关分子模式,诱导促炎细胞因子的转录^[7]。炎症因子过度表达会引起内毒素血症,导致组织损伤、器官衰竭、休克甚至死亡。因此,抑制炎症因子的表达对治疗炎症性疾病有重要意义^[8]。

人参皂苷Rb1能够明显抑制2,4,6三硝基苯磺酸(TNBS)诱导的结肠炎模型小鼠的结肠组织TNF- α 、IL-1 β 和IL-6表达,减轻小鼠结肠炎症^[8]。人参皂苷Rg1能够降低酒精性肝炎大鼠血清中的TNF- α 和IL-6的含量,提示人参皂苷Rg1可通过抑制炎症因子的产生,延缓酒精性肝炎进程,起到保护肝脏的作用^[9]。人参皂苷Rf干预后,切口疼痛模型大鼠血清中的TNF- α 、IL-1 β 和IL-6含量降低,表明

人参皂苷Rf可以通过抑制炎症因子的表达发挥抗炎作用,减轻术后切口的疼痛^[10]。人参皂苷Rg1还可以抑制LPS诱导NO的产生^[11],同时也能通过抑制炎症小体的激活来发挥抗炎作用^[7]。人参皂苷Rb2和Rd对炎症的抑制作用主要是通过减少IL-6的产生来实现^[12]。人参皂苷Rg3和Re均能抑制IL-1 β 分泌,人参皂苷Re还可以抑制TNF- α 的表达^[13-14]。

白术的主要活性成分白术内酯-I(AO-I)能抑制LPS诱导的炎症细胞因子TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、IL-13的产生,对弗氏完全佐剂(FCA)诱导的IL-1 β 、IL-6和TNF- α 也有抑制作用,并具有剂量依赖性^[15-16]。此外,AO-I也可以促进抑炎症因子IL-10的产生^[17]。

陈皮所含橙皮苷、川陈皮素、桔皮素均具有抗炎作用,三者联合使用可以显著抑制LPS诱导的TNF- α 、IL-1 β 和IL-6的表达^[17]。此外,三者对炎症因子的抑制作用又略有不同。在醋酸诱导的大鼠溃疡性结肠炎模型中,橙皮苷能够抑制大鼠结肠组织中TNF- α 、IL-1 β 、IL-6和IL-33水平,减轻大鼠结肠炎症反应^[18]。川陈皮素能显著降低LPS诱导的人肠成纤维细胞中的TNF- α 、IL-6和炎性趋化因子配体2(CCL-2)的产生,减少炎症性肠病的纤维化^[19]。另有研究表明,桔皮素能够通过抑制IL-1 β 、TNF- α 、IFN- γ 和IL-6等炎症因子,减轻缺血/再灌注损伤模型大鼠血清和脑组织中的炎症反应,并下调氧化应激参数^[20]。

2.2 对炎症通路的调控

2.2.1 对NF- κ B通路的调控

NF- κ B通路是参与免疫和炎症反应调控的关键信号通路,调控多种促炎症因子的表达。NF- κ B通路主要通过两种途径激活:依赖NF- κ B必要调节器(NEMO)的典型通路和不依赖NEMO的不典型通路。在典型通路中,多种炎症信号刺激NEMO和I κ B激酶(IKK)组成的激酶复合物,导致IKK与I κ B蛋白(I κ Bs)结合并磷酸化,随后I κ Bs被降解,使得NF- κ B能够移动到细胞核,在细胞核中与DNA上的 κ B位点结合并激活基因表达,最终促进炎症因子的表达^[21]。

人参的多种活性成分都可以通过调控NF- κ B通路来抑制炎症因子的过表达。研究发现,人参皂苷Rh2通过抑制卵白蛋白(OVA)诱导的I κ B- α 的磷酸化和退化来抑制NF- κ B的易位,从而起到抑制炎症的作用^[22]。人参皂苷Re则通过抑制LPS与Toll样

受体(TLR-4)在免疫细胞如巨噬细胞上的结合,抑制NF- κ B的激活,减少促炎细胞因子的表达^[13]。p65是NF- κ B通路中的关键蛋白,在炎症状态下,p65磷酸化可以促进炎症因子的表达,人参皂苷Rg1可以通过下调p65水平来负调控NF- κ B的激活,进而抑制炎症因子的产生,达到抑制炎症反应的目的^[23]。人参皂苷Rb1能降低COX-2、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的表达和NF- κ B的激活,以及IL-1受体相关激酶1(IRAK-1)、IKK- β 和丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)的磷酸化,进而抑制炎症^[8]。

甘草中的异甘草素通过抑制IKK、细胞外信号调节激酶1/2(ERK1/2)和丝裂原活化蛋白激酶(p38)磷酸化,减弱NF- κ B转录活性,下调iNOS、COX-2、TNF- α 和IL-6,达到抗炎作用^[24]。甘草醇也能够抑制NF- κ B的激活。

AO-I能够抑制氧化修饰低密度脂蛋白(Ox-LDL)诱导的血管平滑肌细胞(VSMCs)中p38和p65的表达,进而抑制细胞增殖、迁移和炎症反应^[25]。还有研究表明,AO-I以剂量依赖性方式抑制LPS介导的巨噬细胞中NF- κ B、p65和I- κ B α 降解的核转位^[26-27]。

茯苓酸能够减轻炎症诱导剂(AH Plus)引起的骨细胞炎症,恢复骨细胞的活性。在AH Plus刺激的成骨细胞MC-3T3 E1中,茯苓酸能抑制TNF- α 和IL-1 β 的分泌,还能减少NF- κ B配体的受体激活因子(RANKL)、COX-2、基质金属蛋白酶-2和-9(MMP-2,MMP-9)的产生,更重要的是,茯苓酸能显著抑制NF- κ B的易位^[28]。

橙皮苷(Hesperidin)能降低庆大霉素(GEN)诱发的肾毒性模型大鼠肾脏中p65的表达,同时也能抑制NF- κ B介导的炎症基因IL-6、iNOS、TNF- α 和COX-2的表达^[29]。

2.2.2 对丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路的调控

MAPK是炎症的另一条重要通路,包括细胞外信号调节激酶1/2(ERK1/2)、p38和c-JunN端蛋白激酶(JNK)。MAPK在细胞应激、炎症反应等关键过程中都能起到调节作用,能够调节细胞的增殖、分化、炎症反应和死亡。p38是一类主要的MAPKs,能够调节由多种应激因子诱导的细胞增殖、分化和凋亡^[30]。

人参皂苷Rh2^[22]和Rh1^[31]都可以通过减少MAPK的磷酸化来抑制炎症。TNF- α 可以显著增加ERK、p38和JNK的磷酸化水平,而人参皂苷Rb2被证明

可以明显抑制TNF- α 诱导的ERK、JNK和p38的激活^[32]。人参皂苷Rg1能显著抑制LPS诱导的细胞外ERK、p38和JNK的磷酸化^[33]。还有研究表明,人参皂苷Rb1的预处理能够显著抑制JNK1/2和p38的磷酸化,而不影响它们的总水平,该结果提示人参皂苷Rb1可能通过抑制MAPK的级联反应来发挥抗炎作用^[34]。

甘草中的异甘草素能够抑制MAPKs的激活和IKK的磷酸化,阻止NF- κ B的核易位,抑制LPS诱导的iNOS和COX-2表达,发挥抗炎作用^[35]。还有研究显示,异甘草素能够明显抑制卡拉胶诱导的胸膜炎模型小鼠肺组织中ERK1/2、p38和JNK1/2的磷酸化^[36]。

陈皮也能通过影响MAPK通路来抑制炎症,川陈皮素能阻断小胶质细胞对ERK、JNK、p38 MAPKs的激活,以及NF- κ B的易位,致使iNOS、TNF- α 和IL-1 β 的基因表达受抑制^[37]。

2.3 抗氧化作用

氧化应激是自由基(FR)和反应性代谢产物(活性氧,ROS)的产生和它们被保护机制(抗氧化剂)消除之间的不平衡,从而导致机体损伤的状况^[38]。因此,抑制ROS和NO的产生,或提高抗氧化剂活性,包括超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、谷胱甘肽(GSH)^[39],均能起到抗氧化作用。

长时间氧化应激作用会导致氧化还原平衡严重受损,并损害细胞和器官,氧化应激这种作用的一个典型例子就是慢性炎症^[38]。ROS是激活炎症小体的内源性危险信号之一,而炎症小体会进一步促进caspase-1的激活和促炎细胞因子的成熟^[38]。同时,低水平或短暂水平的ROS可以激活包括NF- κ B和ERK/MAPK在内的多个信号通路^[38]。此外,作为FR的一种,NO是炎症发生机制中一个重要的信号分子,它受一氧化氮合酶(NOS)家族的调节,NO与超氧化物自由基反应会产生过氧硝酸盐离子,该离子会导致各种炎症状态^[40]。

人参皂苷被认为是人参根提取物中抗氧化应激和炎症反应的主要物质。研究显示人参皂苷Rb1可以显著降低羟基自由基(OH)和次氯酸(HOCl)这两种最强的活性氧^[41],同时还有研究表明人参皂苷Rb1预处理可以抑制TNF- α 诱导的ROS和丙二醛

(MDA)的生成,提高SOD、过氧化氢酶(CAT)和GSH-Px的活性,并降低白细胞介素 1β (IL- 1β)、IL-6等诸多炎症因子的水平,从而起到抑制炎症的作用^[42]。还有研究表明,人参皂苷Rb1能够显著降低NO的释放,并以浓度依赖的方式抑制COX-2和iNOS的水平,以此来抑制RAW264.7细胞中的炎症反应^[34]。此外,人参皂苷Rg1也被证明可以降低丙氨酸氨基转移酶和天冬氨酸氨基转移酶的水平,并增强SOD的抗氧化活性,降低MDA含量^[23]。另有研究显示,人参皂苷Rg1能调节细胞色素P4502E1(CYP2E1)、GSH-Px和ROS的水平,继而影响炎症小体和下游效应分子caspase-1的激活,并最终抑制促炎细胞因子的成熟^[7]。人参皂苷Rg3能够抑制LPS诱导的RAW264.7巨噬细胞ROS和NO的产生,同时也能抑制基质金属蛋白酶9(MMP-9)的活性和COX-2的表达,发挥抗炎和抗氧化的作用^[41]。

异甘草素可通过降低iNOS mRNA来抑制iNOS基因的表达,从而减少iNOS蛋白。另外,异甘草素也能显著抑制NO的生成并抑制NO的活性,说明甘草具有良好的抗氧化和抗炎作用^[43]。此外,异甘草素能够维持SOD和GSH-Px的活性,使海马体能够保持抗氧化能力,改善LPS导致的大鼠认知损伤^[44]。

研究表明,茯苓中的有效成分茯苓酸能够抑制AH Plus刺激的成骨细胞中ROS和NO的产生,证明茯苓也具有抗氧化功能^[28]。

研究表明,川陈皮素能够明显抑制体外胰岛细胞中低氧诱导因子 1α (HIF- 1α)和ROS的产生,从而抑制胰岛细胞的凋亡,显著改善体外胰岛的生存状况^[45]。另有研究显示,在镉诱导的神经细胞凋亡大鼠模型中,川陈皮素可以明显降低大鼠脑组织中ROS和MDA的含量,同时明显提高GSH的水平,证明川陈皮素具有良好的抗氧化作用^[46]。

3 结论

从以上的诸多研究结果来看,异功散内5味中药均能通过不同的途径起到抑制炎症的作用,由上述内容可以看出,异功散不仅能够抑制各种炎症因子的产生,还能通过抗氧化和抑制信号通路的方式来抑制炎症。方中人参的活性成分是最受研究最多的,它的抗炎作用也最为优秀和全面。白术和茯苓的活性成分则多是通过调节NF- κ B信号通路抑制TNF- α 的表达,同时茯苓的活性成分还能抑制NO和IL- 1β

的产生。甘草的活性成分能通过抑制IKK、ERK1/2和p38磷酸化,从而减弱NF- κ B转录活性,还能抑制iNOS基因的表达。陈皮的活性成分能阻断如ERK、JNK、p38 MAPKs途径激活,以及NF- κ B的易位,抑制后续炎症因子的基因表达。

总之,异功散具有良好的抗炎作用,其应用不局限于治疗脾虚所致的小儿消化不良,还可以用于炎症性疾病及以炎症性疾病为基础的慢性病贫血(ACD)的治疗。因此,可以探究和验证异功散抑制炎症的上下游作用靶点,不断总结该方剂用于炎症引起的各种疾病的治疗经验,以期发掘和扩大该方剂的适应证。

4 展望

慢性、持续的炎症通过免疫效应机制激活单核巨噬细胞,释放大量的促炎症因子(TNF- α 、IL-6、IFN- γ 、IL-1等)^[47]。促炎症因子主要通过上调铁调素(hepcidin)表达,抑制单核巨噬系统铁的输出,减少十二指肠对铁的吸收,影响铁的循环再利用,参与ACD的发病。如,IL-6通过诱导信号转导和转录激活因子3(STAT3)的磷酸化促进肝脏hepcidin合成,IL- 1β 可通过NF- κ B通路诱导IL-6的生成,并刺激转录因子CCAAT增强子结合蛋白(C/EBP) δ 的表达,通过hepcidin启动子上的C/EBP结合位点导致hepcidin转录激活^[48-49]。

促炎症因子不仅可以增加hepcidin的分泌引起铁代谢异常,还会直接降低红细胞寿命,并通过多种途径影响促红细胞生成素(EPO)的生成和功能,进而影响红细胞生成。IL-1和TNF会减少或抑制低氧诱导的EPO合成^[50-51]。IFN- γ 可下调红系祖细胞Epo受体(EpoRs)表达,并通过刺激PU.1表达,抑制红系祖细胞的分化,降低红细胞寿命^[52-53]。虽然并未发现EpoR的变化,但是ACD时,Epo信号功能是下降的,并与IL-1、IL-6水平呈负相关,说明炎症会导致EpoR应答不足^[54]。

由于患有引起ACD基础疾病的患者长期处于慢性、持续的炎症环境,铁代谢逐渐紊乱,继而出现贫血^[55]。因此,在治疗原发病的同时,抑制炎症反应,及时恢复正常铁代谢,可避免或减少ACD的发生。尤其当自身免疫系统疾病、肿瘤等原发疾病无法根治时,针对炎症因素的治疗更具有临床实际需要和意义。

ZIGI模型小鼠具有ACD的铁代谢病理特征和贫血,是一种特殊类型的、由急性感染引起的ACD模型。罗梅宏团队研究结果提示,异功散可通过抑制促炎症因子,下调hepcidin表达,调节铁代谢,改善ZIGI模型小鼠贫血^[56]。临床研究结果显示,异功散治疗4周后,ACD患者脾气虚证候及贫血相关症状缓解,血红蛋白(Hb)上升,血清铁增加,Hb提高10 g/L及中医证候积分的改善与异功散的治疗呈正相关,总有效率8.33%^[57]。结合本文对异功散全方及主要组分的抗炎作用综述,异功散有可能通过抑制炎症,从改善铁代谢、延长红细胞寿命、促进造血等多个方面改善ACD,但该结论需要进一步的临床和实验验证。

[参考文献]

- [1] LIANG C,ZHANG S H,CAI Z D. Effects of early intestinal application of sijnunzi decoction on immune function in post-operational patients of gastrointestinal tumor[J]. Chin J Integr Tradit West Med,2005,25(12):1070-1073.
- [2] KIM S J,SHIN H J,LEE B J,et al. The antiinflammatory mechanism of igongsan in mouse peritoneal macrophages via suppression of NF- κ B/caspase-1 activation[J]. Phytother Res,2014,28(5):736-744.
- [3] 郑秦,管宇,王志成,等. 异功散对脂多糖介导的小鼠铁代谢紊乱的影响[J]. 中医杂志,2015,56(20):1767-1770.
- [4] ZHENG Q,GUAN Y,XIA L M,et al. Effect of Yi Gong San Decoction on iron homeostasis in a mouse model of acute inflammation[J]. Evid Based Complement Alternat Med,2016,2016:2696480.
- [5] 季玉婷. 从抑制 Toll 样受体 4 信号通路介导的炎症反应探讨异功散治疗慢性病贫血的作用机制[D]. 上海:上海中医药大学,2020.
- [6] 季玉婷,郑秦,姜一陵,等. 异功散通过抑制炎症反应促进慢性病贫血小鼠脾组织结构修复研究[J]. 上海中医药杂志,2019,53(3):67-71.
- [7] BIEGHS V,TRAUTWEIN C. The innate immune response during liver inflammation and metabolic disease[J]. Trends Immunol,2013,34(9):446-452.
- [8] JOH E H,LEE I A,JUNG I H,et al. Ginsenoside Rb1 and its metabolite compound K inhibit IRAK-1 activation—the key step of inflammation[J]. Biochem Pharmacol,2011,82(3):278-286.
- [9] LI J J,YANG C,ZHANG S,et al. Ginsenoside Rg1 inhibits inflammatory responses via modulation of the nuclear factor- κ B pathway and inhibition of inflammasome activation in alcoholic hepatitis[J]. Int J Mol Med,2017,41:899-907.
- [10] KIM M K,KANG H,BAEK C W,et al. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of ginsenoside Rf in a rat model of incisional pain[J]. J Ginseng Res,2018,42(2):183-191.
- [11] SUN X C,REN X F,CHEN L,et al. Glucocorticoid receptor is involved in the neuroprotective effect of ginsenoside Rg1 against inflammation-induced dopaminergic neuronal degeneration in substantia nigra[J]. J Steroid Biochem Mol Biol,2016,155:94-103.
- [12] 刘博,俞婷,韩晓蕾,等. 人参皂苷抗炎作用及其分子机制的研究进展[J]. 中国药学杂志,2019,54(4):253-258.
- [13] LEE I A,HYAM S R,JANG S E,et al. Ginsenoside Re ameliorates inflammation by inhibiting the binding of lipopolysaccharide to TLR4 on macrophages[J]. J Agric Food Chem,2012,60(38):9595-9602.
- [14] PARK S M,CHOI M S,SOHN N W,et al. Ginsenoside Rg3 attenuates microglia activation following systemic lipopolysaccharide treatment in mice[J]. Biol Pharm Bull,2012,35(9):1546-1552.
- [15] ZHANG J L,HUANG W M,ZENG Q Y. Atractylenolide I protects mice from lipopolysaccharide-induced acute lung injury[J]. Eur J Pharmacol,2015,765:94-99.
- [16] WANG C,DUAN H,HE L. Inhibitory effect of atractylenolide I on angiogenesis in chronic inflammation in vivo and in vitro[J]. Eur J Pharmacol,2009,612(1-3):143-152.
- [17] HO S C,KUO C T. Hesperidin,nobiletin,and tangeretin are collectively responsible for the anti-neuroinflammatory capacity of tangerine peel(Citri reticulatae pericarpium)[J]. Food Chem Toxicol,2014,71:176-182.
- [18] GUAZZELLI C F S,FATTORI V,FERRAZ C R,et al. Antioxidant and anti-inflammatory effects of hesperidin methyl chalcone in experimental ulcerative colitis[J]. Chem Biol Interact,2021,333:109315.
- [19] HAGENLOCHER Y,GOMMERINGER S,HELD A,et al. Nobiletin acts anti-inflammatory on murine IL-10/colitis and human intestinal fibroblasts[J]. Eur J Nutr,2019,58(4):1391-1401.
- [20] YANG T S,FENG C W,WANG D Y,et al. Neuroprotective and anti-inflammatory effect of tangeretin against cerebral ischemia-reperfusion injury in rats[J]. Inflammation,2020,43(6):2332-2343.
- [21] MITCHELL S,VARGAS J,HOFFMANN A. Signaling via

- the NF κ B system[J]. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*,2016,8(3):227-241.
- [22] LI L C,PIAO H M,ZHENG M Y,et al. Ginsenoside Rh2 attenuates allergic airway inflammation by modulating nuclear factor- κ B activation in a murine model of asthma[J]. *Mol Med Rep*,2015,12(5):6946-6954.
- [23] QI B Q,ZHANG S Z,GUO D H,et al. Protective effect and mechanism of ginsenoside Rg1 on carbon tetrachloride induced acute liver injury[J]. *Mol Med Rep*,2017,16(3):2814-2822.
- [24] KIM J Y,PARK S J,YUN K J,et al. Isoliquiritigenin isolated from the roots of *Glycyrrhiza uralensis* inhibits LPS-induced iNOS and COX-2 expression via the attenuation of NF- κ B in RAW 264.7 macrophages[J]. *Eur J Pharmacol*,2008,584(1):175-184.
- [25] LI W,ZHI W,LIU F. Atractylenolide I restores HO-1 expression and inhibits Ox-LDL-induced VSMCs proliferation,migration and inflammatory responses in vitro[J]. *Exp Cell Res*,2017,353(1):26-34.
- [26] LI C Q,HE L C. Establishment of the model of white blood cell membrane chromatography and screening of antagonizing TLR4 receptor component from *Atractylodes macrocephala* Koidz[J]. *Sci China Ser C*,2006,49(2):182-189.
- [27] LI C Q,HE L C,DONG H Y,et al. Screening for the anti-inflammatory activity of fractions and compounds from *Atractylodes macrocephala koidz*[J]. *J Ethnopharmacol*,2007,114(2):212-217.
- [28] KIM T G,LEE Y H,LEE N H,et al. The antioxidant property of pachymic acid improves bone disturbance against AH plus-induced inflammation in MC-3T3 E1 cells[J]. *J Endod*,2013,39(4):461-466.
- [29] PERUMAL S,RAMASWAMY A,JAIME J J,et al. Hesperidin protects gentamicin-induced nephrotoxicity via Nrf2/HO-1 signaling and inhibits inflammation mediated by NF- κ B in rats[J]. *J Funct Foods*,2015,13:89-99.
- [30] HUANG W C,HUANG M C,OUYANG H,et al. Oridonin inhibits vascular inflammation by blocking NF- κ B and MAPK activation[J]. *Eur J Pharmacol*,2018,826:133-139.
- [31] CHOI Y J,YOON J H,CHA S W,et al. Ginsenoside Rh1 inhibits the invasion and migration of THP-1 acute monocytic leukemia cells via inactivation of the MAPK signaling pathway[J]. *Fitoterapia*,2011,82(6):911-919.
- [32] DAI S,HONG Y,XU J,et al. Ginsenoside Rb2 promotes glucose metabolism and attenuates fat accumulation via AKT-dependent mechanisms[J]. *Biomed Pharmacother*,2018,100:93-100.
- [33] SUN X C,REN X F,CHEN L,et al. Glucocorticoid receptor is involved in the neuroprotective effect of ginsenoside Rg1 against inflammation-induced dopaminergic neuronal degeneration in substantia nigra[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*,2016,155:94-103.
- [34] GAO H,KANG N,HU C,et al. Ginsenoside Rb1 exerts anti-inflammatory effects in vitro and in vivo by modulating toll-like receptor 4 dimerization and NF- κ B/MAPKs signaling pathways[J]. *Phytomedicine*,2020,69:153197.
- [35] 孙丹丹. 异甘草素及其类似物的抗癌及抗炎机制研究[D]. 兰州:兰州大学,2017.
- [36] GAO Y,LV X H,YANG H H,et al. Isoliquiritigenin exerts antioxidative and anti-inflammatory effects via activating the KEAP-1/Nrf2 pathway and inhibiting the NF- κ B and NLRP3 pathways in carrageenan-induced pleurisy[J]. *Food Funct*,2020,11(3):2522-2534.
- [37] CUI Y J,WU J J,JUNG S C,et al. Anti-neuroinflammatory activity of nobiletin on suppression of microglial activation[J]. *Biol Pharm Bull*,2010,33(11):1814-1821.
- [38] DURACKOVA Z. Some current insights into oxidative stress[J]. *Physiol Res*,2010,59(4):459-469.
- [39] REUTER S,GUPTA S C,CHATURVEDI M M,et al. Oxidative stress,inflammation,and cancer:how are they linked?[J]. *Free Radic Biol Med*,2010,49(11):1603-1616.
- [40] SHIN Y M,JUNG H J,CHOI W Y,et al. Antioxidative, anti-inflammatory,and matrix metalloproteinase inhibitory activities of 20(S)-ginsenoside Rg3 in cultured mammalian cell lines[J]. *Mol Biol Rep*,2013,40(1):269-279.
- [41] LV J M,WEAKLEY S M,YANG Z,et al. Ginsenoside Rb1 directly scavenges hydroxyl radical and hypochlorous acid[J]. *Curr Pharm Des*,2012,18(38):6339-6347.
- [42] ZHOU P,LU S,LUO Y,et al. Attenuation of TNF- α -Induced Inflammatory Injury in Endothelial Cells by Ginsenoside Rb1 via Inhibiting NF- κ B,JNK and p38 Signaling Pathways[J]. *Front Pharmacol*,2017,8:464.
- [43] TANEMOTO R,OKUYAMA T,MATSUO H,et al. The constituents of licorice (*Glycyrrhiza uralensis*) differentially suppress nitric oxide production in interleukin-1 β -treated hepatocytes[J]. *Biochem Biophys Res*,2015,2:153-159.
- [44] ZHU X B,LIU J K,CHEN S J,et al. Isoliquiritigenin

- attenuates lipopolysaccharide-induced cognitive impairment through antioxidant and anti-inflammatory activity[J]. *BMC Neurosci*,2019,20(1):41.
- [45] KESHTKAR S, KAVIANI M, JABBARPOUR Z, et al. Protective effect of nobiletin on isolated human islets survival and function against hypoxia and oxidative stress-induced apoptosis[J]. *Sci Rep*,2019,9(1):11701.
- [46] QU Y Y, LIU Y, CHEN L, et al. Nobiletin prevents cadmium-induced neuronal apoptosis by inhibiting reactive oxygen species and modulating JNK/ERK1/2 and Akt/mTOR networks in rats[J]. *Neurol Res*,2018,40(3):211-220.
- [47] DELGADO-VEGA A M, ALARCÓN-RIQUELME M E, KOZYREV S V. Genetic associations in type I interferon related pathways with autoimmunity[J]. *Arthritis Res Ther*,2010,12(1):S2.
- [48] ALVAREZ-HERNANDEZ X, LICEAGA J, MCKAY I C, et al. Induction of hypoferremia and modulation of macrophage iron metabolism by tumor necrosis factor[J]. *Lab Invest*,1989,61(3):319-322.
- [49] KANAMORI Y, MURAKAMI M, SUGIYAMA M, et al. Hepcidin and IL-1 β [J]. *Vitam Horm*,2019,110:143-156.
- [50] LA FERLA K, REIMANN C, JELKMANN W, et al. Inhibition of erythropoietin gene expression signaling involves the transcription factors GATA-2 and NF- κ B[J]. *FASEB J*,2002,16(13):1811-1813.
- [51] JELKMANN W. Regulation of erythropoietin production[J]. *J Physiol*,2011,589(6):1251-1258.
- [52] TANIGUCHI S, DAI C H, PRICE J O, et al. Interferon gamma downregulates stem cell factor and erythropoietin receptors but not insulin-like growth factor-I receptors in human erythroid colony-forming cells[J]. *Blood*,1997,90(6):2244-2252.
- [53] LIBREGTS S F, GUTIERREZ L, DE BRUIN A M, et al. Chronic IFN- γ production in mice induces anemia by reducing erythrocyte life span and inhibiting erythropoiesis through an IRF-1/PU.1 axis[J]. *Blood*,2011,118(9):2578-2588.
- [54] OKONKO D O, MARLEY S B, ANKER S D, et al. Erythropoietin resistance contributes to anaemia in chronic heart failure and relates to aberrant JAK-STAT signal transduction[J]. *Int J Cardiol*,2013,164(3):359-364.
- [55] BOSHUIZEN M, BINNEKADE J M, NOTA B, et al. Iron metabolism in critically ill patients developing anemia of inflammation: a case control study[J]. *Ann Intensive Care*,2018,8(1):56.
- [56] 郑秦,姜一陵,季玉婷,等. 异功散对小鼠慢性病贫血的治疗作用[J]. *实验动物与比较医学*,2017,37(6):1-6.
- [57] 薛城,郑秦,季玉婷,等. 异功散联合常规西药治疗慢性贫血(脾气虚证)的随机、双盲、安慰剂对照临床研究[J]. *上海中医药杂志*,2020,54(增刊):81-85.

(上接第841页)

- [13] COLLYER R, CLANCY A, BORODY T. Faecal microbiota transplantation alleviates symptoms of depression in individuals with irritable bowel syndrome: a case series[J]. *Med Microecol*,2020,6(2):100029.
- [14] VALDEZ-PALOMARES F, NAMBO-VENEGAS R, URIBEGARCAA J, et al. Intestinal microbiota fingerprint in subjects with irritable bowel syndrome responders to a low FODMAP diet[J]. *Food Funct*,2021,12(7):3206-3218.
- [15] 康年松,马伟明,洪妍,等. 中医外治法治疗虚寒型功能性消化不良重叠腹泻型肠易激综合征临床研究[J]. *新中医*,2020,52(5):81-83.
- [16] 李聪. 针刺配合雷火灸治疗脾虚泄泻型肠易激综合征临床疗效观察[J]. *中医药学报*,2020,48(3):56-60.
- [17] 覃宇,易玮,林树雄,等. 腹针疗法治疗腹泻型肠易激综合征临床疗效观察[J]. *中国针灸*,2017,29(12):1265-1268.
- [18] 权春分,费景兰,刘慧莉. 易医脐针治疗腹泻型肠易激综合征29例[J]. *中国针灸*,2020,40(10):1136-1137.
- [19] 夏利显,周娇俐,梅丽俊,等. 痛泻要方通过PI3K-AKT通路诱导细胞自噬治疗腹泻型肠易激综合征的机制[J]. *世界中西医结合杂志*,2021,16(3):468-471,504.
- [20] 周毅,王晗,陈晓娟,等. 痛泻要方加味结合艾灸治疗腹泻型肠易激综合征疗效和机制研究[J]. *浙江中西医结合杂志*,2020,30(9):41-44.
- [21] 谢燕东,张静瑜,樊晴伶,等. 参苓白术散联合复方谷氨酰胺肠溶胶囊对肠易激综合征患者的肠黏膜屏障功能及5-HT、IFN- γ 、IL-8水平的影响[J]. *现代生物医学进展*,2019,19(22):4269-4272.
- [22] 罗莎,唐少波,毛燕宁,等. 基于5-HT探讨疏香灸治疗肝郁气滞证便秘型肠易激综合征的机制[J]. *中医药学报*,2020,48(8):48-51.