

乌菰莓抗炎有效部位筛选及其机制的研究

王淑君¹, 陈逍翔², 陈怡晓¹, 王凯¹, 余红叶³, 丁丽^{1*}

(1. 浙江医药高等专科学校药学院, 浙江 宁波 315100; 2. 浙江海洋大学食品与药学学院, 浙江 舟山 316022; 3. 温州医科大学仁济学院医学技术与药学系, 浙江 温州 325035)

摘要:目的 筛选乌菰莓的抗炎有效部位, 并对其抗炎机制进行初步探究。方法 建立二甲苯所致 ICR 小鼠耳廓肿胀模型、鸡蛋清所致 SD 大鼠足肿胀模型及大鼠腹股沟皮下植入棉球所致棉球肉芽肿大鼠慢性炎症模型。给予乌菰莓各提取物低、中、高剂量灌胃给药后, 检测各肿胀动物模型的肿胀度, 及慢性炎症模型大鼠血清中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-2 (IL-2)、白细胞介素-6 (IL-6) 水平和总超氧化物歧化酶 (SOD) 活性。结果 小鼠耳廓肿胀模型中, 与模型组比较, 乌菰莓石油醚提取物高剂量组 (56.58 mg/kg)、乙酸乙酯提取物中剂量组 (27.75 mg/kg) 和阳性药组小鼠耳廓肿胀度降低 ($P < 0.01$)。大鼠足肿胀模型, 与模型组比较, 乌菰莓石油醚提取物中、高剂量组 (18.88、28.31 mg/kg), 乙酸乙酯提取物低、中、高剂量组 (4.61、9.21、13.82 mg/kg), 正丁醇提取物中、高剂量组 (10.14、15.21 mg/kg) SD 大鼠足肿胀度降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。大鼠慢性炎症模型中, 与模型组比较, 石油醚及乙酸乙酯提取物各剂量组 SD 大鼠棉球肉芽肿干质量降低 ($P < 0.01$), 乙酸乙酯及石油醚提取物中、高剂量组, 阳性药组大鼠血清 TNF- α 、IL-2、IL-6 水平以及总 SOD 活性降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。结论 乌菰莓的乙酸乙酯及石油醚部位具有抗炎作用, 可能与降低体内炎症因子及抗氧化作用有关。

关键词: 乌菰莓; 乙酸乙酯提取物; 石油醚提取物; 正丁醇提取物; 抗炎; 抗氧化

中图分类号: R285.5

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2022)06-1982-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2022.06.047

乌菰莓 *Cayratia japonica* (Thunb.) Gagnep 为葡萄科乌菰莓属植物, 以根或全草入药, 性寒, 味涩、稍苦, 具有清热利湿, 解毒消肿的功效, 常用于治疗痈肿、疔疮、风湿痛、黄疸、痢疾、尿血、中耳炎等, 现代药理学研究则表明其具有抗炎^[1]、抗癌^[2]、抗菌^[3]等作用。

炎症是包括新型冠状病毒肺炎、自身免疫性疾病、皮肤病等众多疾病的共同病理表现^[4]。在抗炎治疗中, 激素类药物及抗生素的长期应用易引起骨质疏松, 产生耐药性, 对内分泌系统产生一些代谢性的副作用^[5]。关注具有良好抗炎作用的传统中草药, 能为临床抗炎治疗提供更多治疗方案及药品研发思路。乌菰莓的抗炎作用在民间及临床应用非常广泛, 例如治疗痛风性关节炎及风湿性关节炎^[6]、单纯性慢性化脓性中耳炎^[7]、腮腺炎^[8]等, 抗炎疗效确切。乌菰莓中的化学成分包括木犀草素, 木犀草素-7-O-葡萄糖苷, β -谷甾醇等^[9], 但乌菰莓抗炎作用的物质基础及其机制尚不明确。

本研究旨在采用经典的急、慢性动物炎症模型以探究乌菰莓不同提取物抗炎作用效果, 及各提取物对血清炎症

因子 TNF- α 、IL-6、IL-2 水平和血清总 SOD 活性的影响, 为乌菰莓的抗炎物质基础及其作用机制研究奠定实验基础, 为乌菰莓有效抗炎部位的开发提供实验依据。

1 材料

1.1 药材 乌菰莓购自安徽省亳州市珍缘堂药业有限公司, 经浙江医药高等专科学校夏苗芬教授鉴定为葡萄科乌菰莓属 *Cayratia japonica* (Thunb.) Gagnep 的干燥全草和根。

1.2 动物 健康 ICR 小鼠 (SPF 级, 体质量 18~22 g), 雌雄各半; 健康 SD 大鼠 (SPF 级, 体质量 180~220 g), 雌雄各半, 均购自浙江省医学科学院, 实验动物生产许可证号 SCXK (浙) 2019-0002。在本单位动物实验房内适应性饲养 1 周。

1.3 仪器 LFP-800A 高速多功能粉碎机 (浙江省永康市红太阳机电有限公司); SOP 型十万分之一电子天平 [赛多利斯科学仪器 (北京) 有限公司]; 立式压力蒸汽灭菌锅 (上海博讯实业有限公司医疗设备厂); 离心机 (上海安亭科学仪器厂); Multiskan Sky 全波长酶标仪 (美国 Thermo Fisher Scientific 公司)

收稿日期: 2020-12-03

基金项目: 浙江医药高等专科学校校级科研项目 (XY2020008)

作者简介: 王淑君 (1989—), 女, 硕士, 讲师, 研究方向为中药药理与代谢。Tel: (0574) 88222732, E-mail: gracewang11@126.com

* **通信作者:** 丁丽 (1979—), 女, 硕士, 副教授, 研究方向为中药药效物质基础及质量控制。Tel: (0574) 88222732, E-mail: 373901953@qq.com

网络出版日期: 2021-08-03

网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.R.20210803.1004.004.html>

1.4 试剂 吡嗪美辛(广东华南药业集团有限公司,批号190201);0.9%氯化钠注射液(山东齐都药业有限公司,批号1B19101803);肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素-2(IL-2)试剂盒、白细胞介素-6(IL-6)、总超氧化物歧化酶(SOD)(江苏凯基生物技术股份有限公司,批号20200618、20200717、20200727、20200714)。石油醚、乙醇、乙酸乙酯、正丁醇、二甲苯、吐温80(国药集团化学试剂有限公司,分析纯)。

2 方法

2.1 乌菰莓各部位提取物的制备 将乌菰莓药材(6.7 kg)干燥、粉碎,用70%乙醇加热回流提取3次,每次1.5 h,合并提取液,减压回收溶剂,真空干燥得粗提物(647 g)。粗提物依次用石油醚、乙酸乙酯、正丁醇萃取,萃取液旋转蒸发干燥,真空干燥得石油醚提取物(43 g)、乙酸乙酯提取物(23 g)、正丁醇提取物(26 g)。

2.2 乌菰莓各部位的抗炎作用

2.2.1 急性毒性实验采用最大耐受剂量法 取ICR小鼠50只,随机分为5组,每组小鼠10只,雌雄各半,实验前禁食不禁水16 h,记录每只小鼠体质量,用1%吐温80水溶液作为溶剂,给药剂量分别为石油醚提取物组(0.228 g/kg)、乙酸乙酯提取物组(0.111 g/kg)、正丁醇提取物组(0.122 g/kg)、水提取物组(0.204 g/kg),正常组灌胃等体积1%吐温80水溶液,每天1次。给药后连续观察7 d,记录小鼠日常活动、饮食、毛发色泽、二便、生存情况及有无死亡等;并于第3、7天记录体质量,计算小鼠体质量增长率;第7天解剖取心、肝、脾和肾脏,肉眼观察各脏器是否有异常,分别称量各脏器湿质量,并计算各脏器指数。

2.2.2 二甲苯致小鼠耳廓肿胀实验 取健康ICR小鼠140只进行实验,按体质量随机分为模型组,阳性对照(吡嗪美辛,3.52 mg/kg)组,石油醚提取物低、中、高剂量组(18.95、37.90、56.58 mg/kg),乙酸乙酯提取物低、中、高剂量组(9.25、18.50、27.75 mg/kg),正丁醇提取物低、中、高剂量组(10.20、20.40、30.60 mg/kg),水提取物低、中、高剂量组(16.90、33.80、50.70 mg/kg)。给药组灌胃给予相应药物,模型组灌胃给予等体积生理盐水,每天1次,连续7 d。末次给药30 min后,于右耳廓两侧均匀涂布二甲苯致炎,每只0.02 mL,左耳不涂作对照。致炎30 min后脱颈椎处死动物,沿耳廓基线剪下双耳,用直径8 mm打孔器分别在左右耳的相同部位冲下圆形耳片,称定质量,记录肿胀抑制率。肿胀度=致炎侧耳片重-非致炎侧耳片重;抑制率=[(模型组肿胀度-给药组肿胀度)/模型组肿胀度] $\times 100\%$ 。

2.2.3 鸡蛋清致大鼠足肿胀实验 选取健康SD大鼠150只,每组10只,随机分为正常组,模型组,阳性对照组(吡嗪美辛,1.76 mg/kg),石油醚提取物低、中、高剂量组(9.44、18.88、28.31 mg/kg),乙酸乙酯提取物低、中、高剂量组(4.61、9.21、13.82 mg/kg),正丁醇提取

物低、中、高剂量组(5.07、10.14、15.21 mg/kg),水提取物低、中、高剂量组(8.42、16.84、25.26 mg/kg)。灌胃给予相应药物7 d,每天1次,末次灌胃给药1 h后,于大鼠右后肢足趾皮下注射10%鸡蛋清生理盐水溶液0.1 mL以致炎,正常组大鼠右后肢足趾皮下注射等量生理盐水,分别于0、0.5、1、2、3、4 h测量各大鼠右后足周长。先用记号笔在大鼠右后足做好标记,测量致炎前足周长,再在各时间点用丝线绕标记部位1周,分别测量丝线长度为大鼠足周长,计算大鼠足肿胀度及肿胀抑制率。肿胀度=致炎后足周长-致炎前足周长。

2.2.4 大鼠棉球肉芽肿实验 将112只SD大鼠,按体质量和性别随机分为14组,分别为模型组,阳性药组,乌菰莓各提取物低、中、高剂量组,每组8只。大鼠腹腔注射6%水合氯醛麻醉后,将20 mg经高压灭菌的棉球从切口处植入大鼠两侧腹股沟皮下,缝合皮肤。次日,各给药组给予相应药物灌胃,乌菰莓各提取物组给药剂量同“2.2.3”项下,连续给药7 d。末次给药后打开原切口,将棉球连同周围结缔组织一并取出,剔除脂肪组织,置于37℃烘箱干燥24 h至恒重,称定质量。将称得质量减去棉球原质量即得棉球肉芽肿质量,计算抑制率。抑制率=[(模型组棉球肉芽肿质量-给药组棉球肉芽肿质量)/模型组棉球肉芽肿质量] $\times 100\%$ 。

2.2.5 乌菰莓各部位对棉球肉芽肿大鼠血清TNF- α 、IL-2、IL-6水平和总SOD活性的影响实验 大鼠棉球肉芽肿实验末次给药后,腹主动脉取血,3 000 r/min离心10 min后取上层血清,分装后放入冰箱中备用。使用ELISA法检测大鼠血清中炎症因子TNF- α 、IL-2、IL-6水平和总SOD活性,实验步骤严格根据试剂盒说明书操作。

2.3 统计学分析 通过SPSS 17.0软件进行处理,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 急毒实验

3.1.1 小鼠一般情况观察 实验小鼠在给予各提取物最大剂量后,大部分小鼠出现安静、活动量减少、闭目、反应迟钝情况。石油醚提取物组小鼠二便颜色偏深,其余组略偏湿,但无竖毛、抽搐、翻倒等异常情况,正常组与给药组情况类似。连续观察7 d,小鼠无死亡。

3.1.2 乌菰莓各提取物对小鼠重要脏器系数的影响 小鼠心、肝、脾和肾脏色泽均正常,外观无异常变化,且给药组小鼠脏器指数与正常组比较无差异($P > 0.05$),提示乌菰莓各提取物各剂量对小鼠的生长发育并未引起毒性效应,见表1。

3.2 乌菰莓各提取物对二甲苯致小鼠耳肿胀的影响 与模型组比较,石油醚提取物高剂量组、乙酸乙酯提取物中剂量组和阳性药组小鼠耳肿胀抑制率均升高($P < 0.01$)。说明乙酸乙酯提取物中剂量组和石油醚提取物高剂量组对小鼠耳肿胀急性炎症模型的抗炎作用优于其他组,见表2。

表 1 乌菰莓各提取物对小鼠脏器指数的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数/只	心脏指数/%	肝脏指数/%	脾脏指数/%	肾脏指数/%
空白对照组	雄 5	0.67±0.89	6.19±1.17	0.64±1.12	1.85±1.04
	雌 5	0.55±0.67	5.23±2.04	0.34±0.65	1.61±0.48
石油醚提取物组	雄 5	0.61±2.02	6.21±1.13	0.56±1.01	1.78±1.34
	雌 5	0.59±0.79	5.47±0.80	0.36±0.67	1.45±0.98
乙酸乙酯提取物组	雄 5	0.75±0.95	6.20±1.22	0.50±0.81	1.79±1.09
	雌 5	0.56±0.24	5.32±1.77	0.38±1.28	1.58±0.96
正丁醇提取物组	雄 5	0.63±1.54	6.41±2.18	0.68±1.34	1.81±1.32
	雌 5	0.57±1.39	5.22±1.19	0.41±0.66	1.57±2.28
水提取物组	雄 5	0.63±0.93	6.57±1.34	0.59±0.75	1.86±1.16
	雌 5	0.58±1.15	5.54±1.65	0.39±0.81	1.52±1.38

表 2 乌菰莓各提取物对二甲苯致小鼠耳肿胀的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	耳肿胀度/g	抑制率/%
模型组	—	0.016 9±0.002 9	—
阳性药组	3.52	0.006 1±0.003 7 **	63.68
石油醚提取物组	18.95	0.014 0±0.007 2	16.80
	37.90	0.013 5±0.004 6	20.06
	56.58	0.011 3±0.005 5 **	32.88
	9.25	0.013 1±0.005 2	22.37
乙酸乙酯提取物组	18.50	0.009 5±0.005 5 **	43.62
	27.75	0.013 3±0.005 3	21.07
	10.20	0.016 3±0.008 5	3.32
	20.40	0.015 8±0.005 0	6.29
正丁醇提取物组	30.60	0.015 2±0.006 0	9.61
	16.90	0.017 4±0.006 8	-2.97
	33.80	0.015 3±0.005 3	9.02
	50.70	0.013 2±0.006 1	21.66

注:与模型组比较, ** $P<0.01$ 。

3.3 乌菰莓各提取物对鸡蛋清致大鼠足肿胀的影响 正常组与模型组在分别注射生理盐水和鸡蛋清后均使大鼠足部发生不同程度的肿胀,随后逐渐好转至正常。与正常组比较,模型组大鼠足肿胀度在各时间段均增加 ($P<0.01$),表明急性炎症模型造模成功;与模型组比较,石油醚提取物中、高剂量组,乙酸乙酯提取物各剂量组,正丁醇提取

物中、高剂量组和阳性药组大鼠足肿胀度降低 ($P<0.05$, $P<0.01$)。其中,石油醚提取物组与乙酸乙酯提取物组抗炎效果与药物剂量存在一定的正相关性;乙酸乙酯提取物中、高剂量组抗炎消肿起效较其余各组更快,且在各时间点的肿胀度降低幅度更大,见表 3。

表 3 乌菰莓各提取物对鸡蛋清致大鼠足肿胀的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	致炎后不同时间足肿胀度/cm					
		0 h	0.5 h	1 h	2 h	3 h	4 h
正常组	—	0.36±0.19	0.48±0.18	0.32±0.19	0.25±0.16	0.15±0.16	0.06±0.08
模型组	—	0.58±0.15 ^{▲▲}	0.73±0.16 ^{▲▲}	0.57±0.12 ^{▲▲}	0.36±0.16 ^{▲▲}	0.25±0.14 ^{▲▲}	0.14±0.08 ^{▲▲}
阳性药组	1.76	0.65±0.16	0.52±0.21 **	0.41±0.17 **	0.24±0.16 **	0.16±0.11 **	0.09±0.10
石油醚提取物组	9.44	0.54±0.05	0.58±0.08 **	0.38±0.12 **	0.26±0.08 **	0.22±0.09	0.16±0.07
	18.88	0.48±0.06 **	0.56±0.11 **	0.36±0.10 **	0.24±0.08 **	0.17±0.09 *	0.11±0.07
	28.31	0.40±0.12 **	0.50±0.11 **	0.28±0.13 **	0.15±0.10 **	0.10±0.08 **	0.06±0.05 **
	4.61	0.66±0.16	0.45±0.18 **	0.34±0.15 **	0.25±0.09 **	0.15±0.11 **	0.07±0.07 **
乙酸乙酯提取物组	9.21	0.52±0.10	0.28±0.21 **	0.24±0.11 **	0.11±0.09 **	0.04±0.07 **	0.02±0.03 **
	13.82	0.50±0.16	0.18±0.14 **	0.14±0.11 **	0.05±0.07 **	0.08±0.09 **	0.07±0.05 **
	5.07	0.60±0.12	0.60±0.13	0.41±0.09 **	0.41±0.09	0.24±0.08	0.12±0.09
	10.14	0.49±0.12	0.58±0.09 **	0.38±0.08 **	0.26±0.07 **	0.14±0.07 **	0.08±0.04 *
正丁醇提取物组	15.21	0.46±0.07 **	0.56±0.05 **	0.36±0.12 **	0.21±0.10 **	0.14±0.11 **	0.07±0.07 **
	8.42	0.60±0.05	0.65±0.07	0.43±0.08 **	0.30±0.07	0.20±0.09	0.13±0.05
	16.84	0.51±0.07	0.57±0.11 **	0.35±0.07 **	0.25±0.08 **	0.14±0.08 **	0.10±0.07
	25.26	0.45±0.08 **	0.56±0.08 **	0.37±0.08 **	0.28±0.11	0.19±0.13	0.11±0.11

注:与正常组比较, ^{▲▲} $P<0.01$;与模型组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。

3.4 乌菰莓各提取物对大鼠棉球肉芽肿的影响 与模型组比较,石油醚及乙酸乙酯提取物各剂量组,正丁醇提取物高剂量组,水提取物中、高剂量组,阳性药组大鼠棉球肉芽肿抑制率均升高 ($P<0.05$, $P<0.01$)。其中,石油醚提取物组与乙酸乙酯提取物组对棉球肉芽肿抑制效果与药物剂量呈一定的正相关性,见表 4。

表 4 乌菰莓各提取物对大鼠棉球肉芽肿抑制率的影响
($\bar{x}\pm s$, $n=8$)

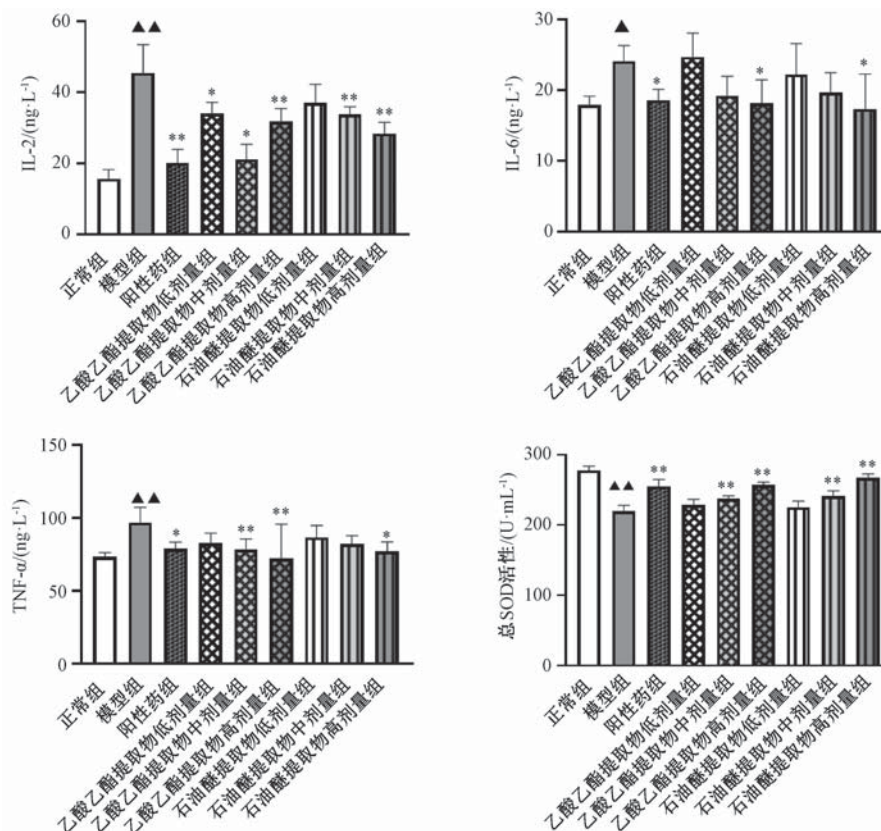
组别	剂量/($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)	抑制率/%
模型组	—	—
阳性药组	1.76	12.86 $\pm$ 7.68**
石油醚提取物组	9.44	9.36 $\pm$ 6.54*
	18.88	14.65 $\pm$ 6.51**
	28.31	20.04 $\pm$ 8.95**
	4.61	26.70 $\pm$ 11.01**
乙酸乙酯组	9.21	23.58 $\pm$ 12.11**
	13.82	20.02 $\pm$ 8.18**
	15.21	15.00 $\pm$ 6.12**
正丁醇组	5.07	5.79 $\pm$ 2.93
	10.14	7.52 $\pm$ 4.12
	15.21	15.00 $\pm$ 6.12**
水提取物组	8.42	6.83 $\pm$ 4.66
	16.84	10.16 $\pm$ 5.77*
	25.26	8.90 $\pm$ 6.54**

注:与模型组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$ 。

3.5 乌菰莓各提取物对棉球肉芽肿大鼠血清 TNF- α 、IL-2、IL-6 水平和总 SOD 活性的影响 与正常组比较,模型组大鼠血清 TNF- α 、IL-2、IL-6 水平升高,总 SOD 活性降低 ($P<0.05$, $P<0.01$);与模型组比较,石油醚提取物中、高剂量组,乙酸乙酯提取物各剂量组和阳性药组棉球肉芽肿大鼠血清 TNF- α 、IL-2 水平降低 ($P<0.05$, $P<0.01$),总 SOD 活性升高 ($P<0.01$),仅石油醚及乙酸乙酯提取物高剂量组可降低 IL-6 水平 ($P<0.05$)。结果表明,乌菰莓的石油醚与乙酸乙酯提取物中、高剂量可通过降低大鼠血清 TNF- α 、IL-2、IL-6 水平和升高总 SOD 活性进而减轻炎症反应,见图 1。

4 讨论

乌菰莓在临床用于抗炎治疗多年,具有显著的治疗效果^[6-8],为了探究乌菰莓的抗炎有效部位,本研究选择经典的急性炎症模型对不同极性部位的乌菰莓进行评价。肿胀和炎性渗出是急性炎症的重要表现,也是评估抗炎反应重要的指标^[10-11]。本实验检测乌菰莓各提取部位对急性炎症动物模型的耳肿胀抑制率和足肿胀度的影响,结果显示石油醚提取物高剂量组和乙酸乙酯提取物中、高剂量组炎症模型大鼠和小鼠的肿胀度均降低,反映出乌菰莓对急性炎症有一定的抑制效果,表明乙酸乙酯和石油醚部位的成分对急性炎症有较好的抑制效果。



注:与正常组比较,▲ $P<0.05$,▲▲ $P<0.01$;与模型组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$ 。

图 1 乌菰莓各提取物对棉球肉芽肿大鼠血清炎症因子水平及总 SOD 活性的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=5$)

为评估乌菰莓对慢性炎症的效果,本实验采用了大鼠棉球肉芽肿模型,结果表明乌菰莓各提取物及阳性药均对

棉花肉芽肿的抑制率有提升,但不同提取物的抗炎有效剂量不同,这可能与不同部位有效物质的抗炎作用强度不同

有关。进一步对乌荛莓各提取物在棉球肉芽肿致炎后的大鼠血清进行检测,发现乙酸乙酯和石油醚提取物中、高剂量可降低炎症大鼠体内 TNF- α 、IL-2、IL-6 水平,提示这 2 个提取部位可能是乌荛莓发挥抗炎作用的有效部位,但各部位的有效剂量对降低炎症因子水平有所区别,其抗炎机制需进一步研究。乙酸乙酯和石油醚部位都可提高体内总 SOD 活性,与乌荛莓乙酸乙酯部位体外抗氧化作用报道一致^[12]。

乌荛莓中含有黄酮类、内酯类、香豆素类和萜类等成分,已明确的化学成分包括木犀草素、芹菜素、秦皮乙素、胡椒酮、乙酸冰片酯等^[13-14]。其中,木犀草素通过下调 TLR/MyD88/NF- κ B 通路以发挥抗炎功效^[15];芹菜素的抗病毒、抗炎作用也有诸多报道^[16];芹菜素-7-O-葡萄糖苷可抑制自由基诱导的红细胞氧化损伤,且能降低脂多糖引起的 NF- κ B/NLRP3/caspase-1 通路上调,发挥抗炎、抗氧化作用^[17]。乌荛莓乙酸乙酯提取部位和石油醚部位的抗炎有效成分可能为挥发油类或其他化合物,有待实验的进一步研究。

综上所述,乌荛莓能够抑制急、慢性炎症模型大鼠和小鼠的肿胀程度,且对慢性炎症后期结缔组织的产生具有抑制作用,能降低棉球肉芽肿大鼠血清中 IL-2、IL-6、TNF- α 水平,提高总 SOD 活性,表明乌荛莓可能通过降低相关炎症因子水平,调节机体内抗炎、抗氧化通路发挥抗炎作用。

参考文献:

- [1] 顾月芳,张海桂,沈道修,等. 乌荛莓抗炎作用的研究(简报)[J]. 中药通报,1988,13(9): 46-47.
- [2] Lee C C, Houghton P. Cytotoxicity of plants from Malaysia and Thailand used traditionally to treat cancer [J]. *J Ethnopharmacol*, 2005, 100(3): 237-243.
- [3] 唐有元. 中草药乌荛莓的药理研究——II—乌荛莓注射液的抗菌解热作用[J]. 中药通报,1985,10(8): 42-43.
- [4] 张 婷,孙鹿希,冯瑞娥. 严重急性呼吸综合征与新型冠状病毒肺炎临床病理表现及对比分析[J]. 中华结核和呼吸杂志,2020,43(6): 496-502.
- [5] Wang H P, Zhou J X, Guo X X, *et al.* Use of glucocorticoids in the management of immunotherapy-related adverse effects[J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(10): 3047-3052.
- [6] 魏 屹,魏金良. 民间巧用乌荛莓[J]. 植物杂志,2002(3): 17.
- [7] 赵学龙,谈瑄忠,李 文,等. 乌荛莓药学与临床研究现状及分析[J]. 中医导报,2018,24(2): 110-113.
- [8] 赵 艳,李柳骥. 基于古今文献的疟腮病方药规律分析[J]. 陕西中医学院学报,2011,34(3): 56-57.
- [9] 李京民,王静苹,袁立明. 乌荛莓化学成份的研究[J]. 中医医学报,1995(2): 52-53.
- [10] 刘 琪,张巧琳,陈晓芸,等. 性别差异对大鼠佐剂性关节炎模型的影响[J]. 中国药理学通报,2020,36(9): 1328-1332.
- [11] 祁 芹,何 祥,王 刚,等. 萆薢总皂苷抗炎镇痛作用的实验研究[J]. 中国临床药理学与治疗学,2020,25(3): 257-264.
- [12] 黄思涵. 乌荛莓不同溶剂提取物抗氧化活性研究[J]. 广东化工,2018,45(9): 31-32.
- [13] 罗 莉,廖时萱,梁华清,等. 乌荛莓挥发油成分及其抗病毒活性[J]. 第二军医大学学报,1992(2): 169-173.
- [14] 崔传文,孙翠玲,陈全成,等. 乌荛莓化学成分的初步探究[J]. 中国中药杂志,2012,37(19): 2906-2909.
- [15] 沈瑞明,马丽辉,郑颜萍. 木犀草素通过 TLR/MyD88/NF- κ B 通路参与急性痛风性关节炎大鼠的抗炎作用[J]. 中南大学学报(医学版),2020,45(2): 115-122.
- [16] 邢志华. 芹菜素及其衍生物药理作用研究新进展[J]. 中国药理学杂志,2018,53(15): 1241-1247.
- [17] Wang W, Yue R F, Jin Z, *et al.* Efficiency comparison of apigenin-7-O-glucoside and trolox in antioxidative stress and anti-inflammatory properties [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2020, 72(11): 1645-1656.