

本文引用: 丁振涛, 韩荣荣, 余彦彤, 黄成, 黄保生, 朋汤义, 韩燕全. 基于 HMGB1 炎症通路的苍耳子砂炒减毒机制研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(7): 1175-1180.

基于 HMGB1 炎症通路的苍耳子砂炒减毒机制研究

丁振涛^{1,2}, 韩荣荣^{1,2}, 余彦彤^{1,2}, 黄成¹, 黄保生^{1,2}, 朋汤义^{1*}, 韩燕全^{1*}

1.安徽中医药大学第一附属医院,安徽合肥 230031;2.安徽中医药大学,安徽合肥 230601

[摘要] **目的** 基于高迁移率族蛋白 B1(high mobility group box protein B1, HMGB1)炎症通路对苍耳子砂炒减毒的机制进行研究,为其炮制减毒机制提供实验依据。**方法** 选取正常 KM 雄性小鼠随机分为正常组、生品组和砂炒组,每组 10 只。连续灌胃给药 14 d,生品组和砂炒组灌胃相应药物,正常组灌胃等量生理盐水,于第 14 d 给药后 1 h 检测小鼠血清丙氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase, AST)水平;测定小鼠体质量和肝脏系数;HE 染色观察小鼠肝组织病理学情况;ELISA 检测小鼠血清中炎症因子 HMGB1、白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-2 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平;Western blot 和 RT-qPCR 法分别检测小鼠肝组织中 HMGB1、核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)和 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)蛋白和 mRNA 表达水平。**结果** 给药结束后,与正常组相比,生品组和砂炒组血清中 AST、ALT 检测值升高($P<0.05$),体质量降低($P<0.05$),肝脏病理结构损伤,脏器指数增加($P<0.05$);血清中 HMGB1、IL-1 β 、IL-2 和 TNF- α 水平较正常组均升高($P<0.01$);但砂炒组较生品组的值低($P<0.01$);Western blot 和 RT-qPCR 法检测结果表明,给药组肝组织中 HMGB1、TLR4 和 NF- κ B 的 mRNA 蛋白表达均较正常组升高($P<0.05$),但生品组比砂炒组更加明显($P<0.05$)。**结论** 苍耳子具有一定的肝毒性,砂炒后其毒性明显降低,减毒机制可能与调控 HMGB1-TLR4/NF- κ B 炎症通路有关。

[关键词] 苍耳子;砂炒法;肝毒性;HMGB1 炎症通路;生物学机制

[中图分类号]R285.5

[文献标志码]A

[文章编号]doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2024.07.005

Toxicity reduction mechanism of Cangerzi (Xanthii Fructus) stir-fried with sand based on HMGB1 inflammatory pathway

DING Zhentao^{1,2}, HAN Rongrong^{1,2}, YU Yantong^{1,2}, HUANG Cheng¹, HUANG Baosheng^{1,2},

PENG Tangyi^{1*}, HAN Yanquan^{1*}

1. The First of Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei, Anhui 230031, China;

2. Anhui University of Chinese Medicine, Hefei, Anhui 230601, China

[Abstract] **Objective** To study the toxicity reduction mechanism of Cangerzi (Xanthii Fructus) stir-fried with sand based on high mobility group box protein B1 (HMGB1) inflammatory pathway, and to provide experimental basis for the toxicity reducing mechanism of its processing. **Methods** KM male mice were randomized into normal, raw Cangerzi (Xanthii Fructus), and Cangerzi (Xanthii Fructus) stir-fried with sand groups. The raw Cangerzi (Xanthii Fructus) and Cangerzi (Xanthii Fructus) stir-fried with sand groups were given corresponding drugs by gavage, respectively, the normal group was administered with the same amount of normal saline by gavage, for 14 d continually. The serum alanine transaminase (ALT) and aspartate transaminase (AST) of mice were measured

[收稿日期]2023-12-13

[基金项目]国家重点研发计划项目(2023YFC3504202);安徽省高校自然科学基金重点项目(2023AH050779);安徽省名中医师工作室项目(皖财社[2023]23号);安徽省中医药学术流派传承工作室建设项目(皖中医药发展秘[2021]30号)。

[通信作者]* 韩燕全,男,博士,主任药师,博士研究生导师,E-mail:13155194913@163.com;朋汤义,男,副主任中医师,硕士研究生导师,E-mail:hfspty@yeah.net。

1 h after administration on the 14th day. The body mass and liver coefficient of mice were tested. The liver histopathology of mice was observed after HE staining. The serum levels of inflammatory factors HMGB1, interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-2 (IL-2), and tumor necrosis factor- α (TNF- α) of mice were determined by ELISA. Western blot and RT-qPCR were performed to test protein and mRNA expression levels of HMGB1, nuclear factor- κ B (NF- κ B), and Toll-like receptor 4 (TLR4) in liver tissues of mice, respectively.

Results After the administration, compared with the normal group, the serum values of AST and ALT of the raw Cangerzi (*Xanthii Fructus*) and Cangerzi (*Xanthii Fructus*) stir-fried with sand groups increased ($P<0.05$), the body mass decreased ($P<0.05$), the pathological structure of the liver was damaged, the liver index increased ($P<0.05$), and the serum levels of HMGB1, IL-1 β , IL-2, and TNF- α were all higher ($P<0.01$). Meanwhile, the values of Cangerzi (*Xanthii Fructus*) stir-fried with sand group were lower than those of raw Cangerzi (*Xanthii Fructus*) group ($P<0.01$). Western blot and RT-qPCR showed that the protein and mRNA expressions of HMGB1, TLR4, and NF- κ B in liver tissue of the medication groups were all significantly higher ($P<0.05$), which were more obvious in the raw Cangerzi (*Xanthii Fructus*) group than those in the Cangerzi (*Xanthii Fructus*) stir-fried with sand group ($P<0.05$). **Conclusion** Cangerzi (*Xanthii Fructus*) has certain hepatotoxicity, and its toxicity was significantly reduced after being stir-fried with sand. The toxicity reduction mechanism may be related to the regulation of HMGB1-TLR4(NF- κ B) inflammatory pathway.

[Keywords] Cangerzi (*Xanthii Fructus*); method of stir-frying with sand; hepatotoxicity; high mobility group box protein B1 inflammatory pathway; biological mechanism

苍耳子,又名藜耳实,是菊科植物苍耳(*Xanthium sibiricum* Patr.)干燥成熟带总苞的果实^[1]。苍耳子味苦、甘、辛,性温,归肺、肝经^[2],有散风除湿、祛风止痛、解毒杀虫、宣通鼻窍的功效^[3],主要用于治疗风寒感冒、鼻渊、风湿痹痛、风疹瘙痒等证,具有抗炎镇痛、抗菌、抗病毒、抗过敏、降血脂、降血糖、抗癌等药理作用^[4-6],是历代临床治疗鼻渊头痛的要药^[7]。苍耳子属于有毒中药,传统经验和文献研究均表明,其炒制去刺后可以减毒^[8]。苍耳子的毒性表现为恶心、呕吐、心悸、呼吸困难等,严重的可出现实质性脏器损伤甚至死亡^[9]。近年来,由于炮制不规范及未按照中医理论用药等原因导致的苍耳子中毒案例屡有报道,发生中毒的病例中,严重者可达半数以上,其中尤以肝损伤较为严重^[10-14]。2020年版《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)苍耳子项下,其规定的炮制方法为清炒后去刺^[1],但由于去刺机械的日益成熟,为了方便运输、流通等目的,目前市场销售的生品苍耳子生品多已去刺。另一方面,带刺的苍耳子清炒易导致受热不均,出现炮制品夹生或焦糊等现象。基于上述原因,课题组对苍耳子砂烫法和清炒法炮制进行了较为系统的研究,相对清炒法,砂炒苍耳子火候更容易掌握,受热面积更为均匀,内在质量、外观色泽和炮制减毒的效果等方面更优^[3,15-16],但其砂炒减毒机制仍需要进一步深入研究。

高迁移率族蛋白B1(high mobility group box protein B1, HMGB1)是存在于哺乳动物细胞核内的在DNA中起到真核细胞的复制和DNA修复作用的非组蛋白染色体蛋白,其对药物性肝损伤、非酒精性肝损伤等起到重要作用^[17]。HMGB1可通过活化的免疫

细胞和坏死细胞释放到细胞外,并通过TLR4和介导炎症反应的钙调控通道参与免疫疾病的发生。当脂多糖/D-氨基半乳糖诱导肝损伤时, HMGB1从细胞内释放到细胞外,随后树突状细胞被激活以启动适应性免疫反应^[18-19]。HMGB1也可以与各种细胞表面受体结合,引起不同的信号通路激活而发挥不同的生物效应, Toll样受体和晚期糖基化终末产物受体均是HMGB1在肝细胞表面的主要受体,参与了激活肝细胞各种生化反应^[20-22]。本研究从HMGB1介导的炎症通路进行探索, 以为苍耳子砂炒后肝毒性降低和砂炒法替代清炒法炮制苍耳子提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 药物制备

砂炒法炮制苍耳子:取苍耳子样品300 g,按照《中国药典》附录“砂烫法”统一制备。取8倍量的河沙置锅内,中火加热至滑利状态,以距离锅底约1 cm处温度为砂温,待其稳定至160 $^{\circ}$ C时,投入苍耳子炒制7 min,炒至黄褐色,放凉备用。

苍耳子(批号:20211002)购自安徽省六安市丹贝尔生物科技有限公司,经安徽中医药大学第一附属医院韩燕全主任中药师鉴定为菊科植物苍耳(*Xanthium sibiricum* Patr.)干燥成熟带总苞的果实。取生、砂炒苍耳子各150 g,分别加10倍量的水浸泡30 min,武火煮沸后,文火继续煎煮30 min,过滤,药渣加入8倍量水进行二次煎煮并过滤,合并滤液后浓缩至浓度为1.0 g/mL,冷藏备用。

1.2 实验动物

实验动物为正常SPF级KM小鼠,雄性,4~6周

龄,体质量(20±2) g,共30只(购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司),动物生产许可证号:SCXK(湘)2019-0004,室内温度22~25℃、相对湿度40%~70%,实验前正常饲养1周。动物实验方案经安徽中医药大学伦理委员会审核通过,伦理审批号:AHUCM-mouse-022009。

1.3 实验试剂

HMGB1抗体(批号:AF11297418)购自北京博奥森生物技术有限公司;TLR4抗体(批号:10010906)购自武汉三鹰生物技术有限公司;NF-κB p65抗体(批号:GR3257717-4)购自英国Abcam公司;磷酸化核因子κB(phosphorylated nuclear factor-κB, p-NF-κB)(批号:E0818)购自美国Santa Cruz Biotechnology公司;山羊抗小鼠IgG(批号:140193)、山羊抗兔IgG(批号:202700514)均购自北京中杉金桥生物技术有限公司;ALT试剂盒(批号:20221203)、AST试剂盒(批号:20221202)均购自南京建成生物工程研究所;IL-1β试剂盒(批号:RX203063M)、IL-2试剂盒(批号:RX203061M)、HMGB1试剂盒(批号:RX202922M)、TNF-α试剂盒(批号:RX202412M)均购自泉州睿信生物科技有限公司;其余试剂均为色谱纯。

1.4 主要仪器

IMS-20自动制冰机(常熟市雪科电器有限公司);EPS300电泳仪、VE-180电泳槽、VE-186转膜仪(上海天能科技有限公司);LX 300常温微量离心机、TS-1000水平摇床、LX 300低速迷你离心机(海门市其林贝尔仪器制造有限公司);JW-3021HR高速冷冻离心机(安徽嘉文仪器装备有限公司);Master-S30 UF纯水机(上海和泰仪器有限公司);JS-1070P自动曝光仪(上海培清科技有限公司);K960普通PCR仪(杭州晶格科学仪器有限公司);PIKO-REAL 96荧光定量PCR仪、10212432C Piko PCR板(赛默飞世尔科技公司);OD1000+超微量分光光度计(南京五义科技有限公司)、GL-88B漩涡混合器(其林贝尔仪器制造公司);RT-6100酶标分析仪、RT-3100全自动洗板机(雷杜生命科学股份有限公司)。

1.5 实验方法

1.5.1 动物分组、给药与取材 小鼠正常适应性饲养一周,按体质量随机分为3组,即正常组、生品组、砂炒组,每组10只,生品组和砂炒组按照6.5 g/kg剂量(按生药量计算相当于人用量10 g/d的5倍)灌胃给药,正常组灌胃等量的生理盐水,连续给药

14 d。末次给药后1 h称量小鼠体质量,摘除小鼠眼球取血,全血3 000 r/min离心(离心半径10 cm)15 min,取上层血清放于4℃冰箱待用。取血后于冰台上迅速取小鼠肝脏并记录小鼠肝质量,每组取小鼠肝脏相同部位置于多聚甲醛固定液中固定。

1.5.2 对肝脏脏器指数的影响 取肝脏,称重,计算小鼠肝脏指数(%)=肝重(g)/体质量(g)×100%。

1.5.3 肝组织病理学分析 取甲醛固定液中的肝组织,常规梯度乙醇脱水,两次二甲苯透明后浸入石蜡中包埋,包埋完全后切片,厚度约4 μm,切片脱蜡、水化,先后用苏木精、伊红染色,脱水透明后采用中性树胶封片,光镜下观察并拍照。

1.5.4 ELISA检测小鼠血清中ALT、AST、IL-1β、IL-2、TNF-α和HMGB1的含量 取小鼠血清,参照试剂盒说明书用微板法测定血清中ALT、AST的含量;按照IL-1β、IL-2、TNF-α、HMGB1 ELISA试剂盒说明书经加抗原包被4℃过夜后,加入待测血清,37℃孵育2 h后清洗,加入酶标抗体,37℃孵育2 h后再次清洗,加入底物液37℃孵育30 min后,加终止液,于450 nm波长测定吸光度值,通过标准曲线计算样品中相关因子含量。

1.5.5 Western blot检测肝脏HMGB1、NF-κB p65、p-NF-κB p65和TLR4蛋白表达 取100 mg肝脏组织加入RIPA裂解液600 μL(内含0.6 mM PMSF),经匀浆、裂解、12 000 r/min离心(离心半径10 cm)15 min后,获得总蛋白提取液,按照1:4在收集的蛋白样品中加入5X SDS-PAGE蛋白上样缓冲液。沸水浴加热15 min,使蛋白充分变性。经电泳将蛋白转印到PVDF膜上。将PVDF膜放入含5%脱脂奶粉的TBST封闭液中封闭1 h,一抗(1:1 000)4℃缓慢摇动孵育过夜。洗膜后加入二抗(1:2 000),37℃孵育1 h。洗膜后加入发光液,压片,曝光,显影。以GAPDH为内参,ImageJ软件分析蛋白条带灰度值。

1.5.6 RT-qPCR检测HMGB1、NF-κB p65和TLR4的mRNA表达水平 肝组织置于液氮中速冻后超声粉碎,用总RNA提取试剂盒提取总RNA,微量检测仪定量后取2 μg用于逆转录随机cDNA,以2 μL的cDNA为模板,加入引物以及荧光PCRmix染料混合液进行扩增。反应条件如下:95℃预变性60 s;95℃变性20 s、退火、延伸60 s,循环次数40次,72℃最后再延伸5 min。结果采用RT-qPCR相对扩增分析法 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法进行统计分析,每组实验至少重复3次。引物序列见表1。

1.6 统计学分析

实验数据均由SPSS 25.0软件进行统计分析,

表 1 引物序列

Table 1 Primer sequence

基因名称	长度/bp	正向引物(5'→3')	反向引物(5'→3')
β -actin	120	AGTGTGACGTTGACATCCGT	TGCTAGGAGCCAGAGCAGTA
HMGB1	119	AATCAAAGGCGAGCATCCTG	TCAGCTTGGCAGCTTCTCTC
TLR4	123	GTTCTCTCATGGCCTCCACT	GCAGGGATTCAAGCTTCTCTG
NF- κ B p65	119	GCTCTGTTCGAGTCTCCAT	TTGCGCTTCTCTTCAATCCG

结果以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示。多组间比较采用随机区组单因素方差分析, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义; 统计图绘制使用 GraphPad Prism 9 作图软件。

2 结果

2.1 苍耳子炮制前后所致小鼠肝损伤体质量、肝重和肝脏脏器指数的影响

与正常组相比, 生品组和砂炒组小鼠体质量下降, 肝重和脏器指数显著升高 ($P<0.05$); 与生品组相比, 砂炒组小鼠脏器指数显著降低 ($P<0.01$)。详见表 2。

表 2 各组小鼠肝损伤体质量、肝重和肝脏脏器指数

($\bar{x}\pm s, n=10$)

Table 2 Liver organ index in mice with acute liver injury ($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	体质量/g	肝重/g	脏器指数/%
正常组	37.52±4.79	1.54±0.17	4.20±0.53
生品组	33.29±1.26 [#]	1.78±0.06 ^{##}	5.34±0.18 ^{##}
砂炒组	36.34±2.07 ^{**}	1.61±0.15 ^{**}	4.63±0.20 ^{**}

注: 与正常组相比, [#] $P<0.05$, ^{##} $P<0.01$; 与生品组相比, ^{**} $P<0.01$ 。

2.2 苍耳子炮制前后对小鼠血清中 ALT、AST 含量变化的影响

第 14 天后, 苍耳子生品组和砂炒组小鼠血清中 ALT 和 AST 活性均高于正常组 ($P<0.01$); 苍耳子砂炒组小鼠血清 ALT、AST 含量均低于生品组 ($P<0.01$)。详见表 3。

2.3 苍耳子炮制前后肝组织病理学观察结果

正常组小鼠肝脏结构完整, 肝细胞形态大小均

表 3 各组小鼠血清中 ALT、AST 含量变化 ($\bar{x}\pm s, n=10$)Table 3 Changes in serum levels of ALT and AST in mice ($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	ALT/(U/L)	AST/(U/L)
正常组	31.45±5.74	112.00±15.83
生品组	56.00±9.86 ^{##}	144.21±20.98 ^{##}
砂炒组	42.62±8.44 ^{**}	138.65±17.60 ^{**}

注: 与正常组相比, [#] $P<0.05$, ^{##} $P<0.01$; 与生品组相比, ^{*} $P<0.05$, ^{**} $P<0.01$ 。

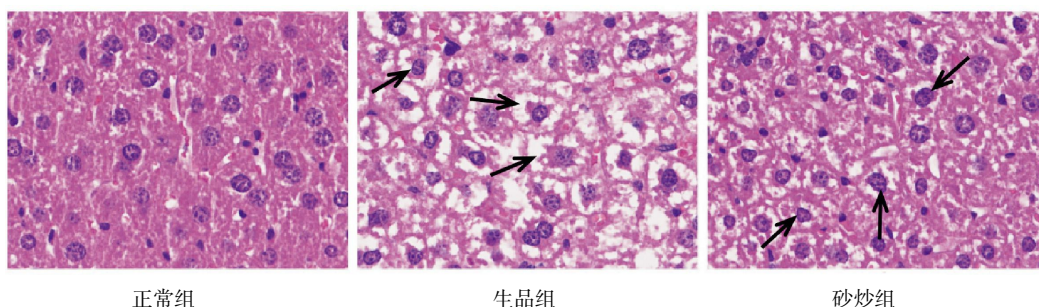
匀, 肝细胞索排列整齐, 肝小叶完整清晰, 细胞质界限明显; 生品组小鼠肝细胞明显发生变性, 出现肝细胞脂肪病变, 细胞核大多肿胀, 大小不等的空泡在细胞质内密集出现, 肝脏结构遭破坏。与生品组比较, 砂炒组出现类似情况但明显减弱, 细胞核肿胀不明显, 细胞质内空泡也较少。结果表明, 苍耳子生品一定程度上可导致小鼠肝损伤, 砂炒后肝损伤明显减轻。详见图 1。

2.4 苍耳子炮制前后对小鼠血清 HMGB1、IL-1 β 、IL-2 和 TNF- α 表达水平的影响

与正常组相比, 生品组和砂炒组中小鼠血清 HMGB1、IL-1 β 、IL-2 和 TNF- α 表达水平显著升高 ($P<0.01$); 与生品组相比, 砂炒组中小鼠血清 HMGB1、IL-1 β 、IL-2 和 TNF- α 表达水平显著低于生品组 ($P<0.01$)。详见图 2。

2.5 苍耳子炮制前后对肝细胞 HMGB1、p-NF- κ B p65、NF- κ B p65 和 TLR4 蛋白表达水平的影响

与正常组相比, 生品组和砂炒组中小鼠肝细胞



正常组

生品组

砂炒组

图 1 肝组织病理学观察结果(HE 染色, $\times 400$)Fig.1 Histopathological observations of the liver (HE staining, $\times 400$)

注: 黑色箭头表示肿胀细胞核。

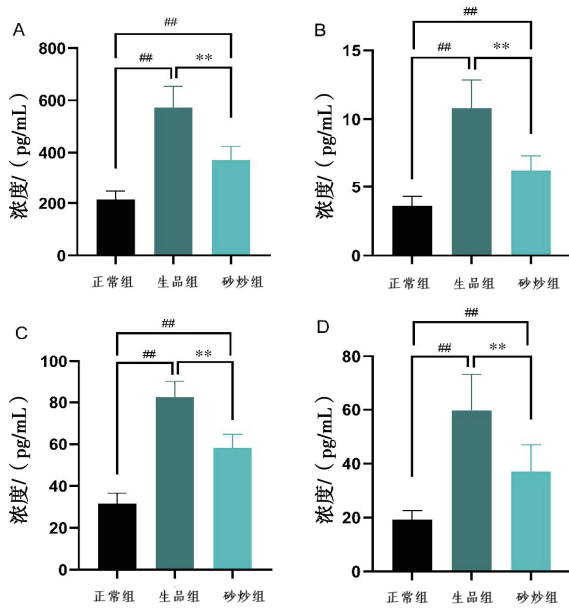


图2 各组血清 HMGB1、IL-1β、IL-2 和 TNF-α 含量
Fig.2 Serum HMGB1, IL-1β, IL-2 and TNF-α levels
 in each group
 注:A.HMGB1;B.IL-1β;C.IL-2;D.TNF-α,与正常组相比, #*P*<0.01;与生品组相比, ***P*<0.01。

HMGB1、p-NF-κB p65 和 TLR4 蛋白表达水平显著升高(*P*<0.05);与生品组相比,砂炒组中小鼠肝细胞 HMGB1、p-NF-κB p65 和 TLR4 蛋白表达水平显著降低(*P*<0.05);正常组、生品组、砂炒组 NF-κB p65 蛋白表达水平均无明显差异(*P*>0.05)。详见图 3。

2.6 苍耳子炮制前后对肝细胞 HMGB1、NF-κB p65 和 TLR4 mRNA 的表达水平的影响

与正常组相比,生品组和砂炒组中小鼠肝细胞 HMGB1、NF-κB p65 和 TLR4 mRNA 表达水平显著升高(*P*<0.01);与生品组相比,砂炒组中小鼠肝细胞 HMGB1 mRNA、NF-κB p65 mRNA 和 TLR4 mRNA 表达水平显著降低(*P*<0.01)。详见图 4。

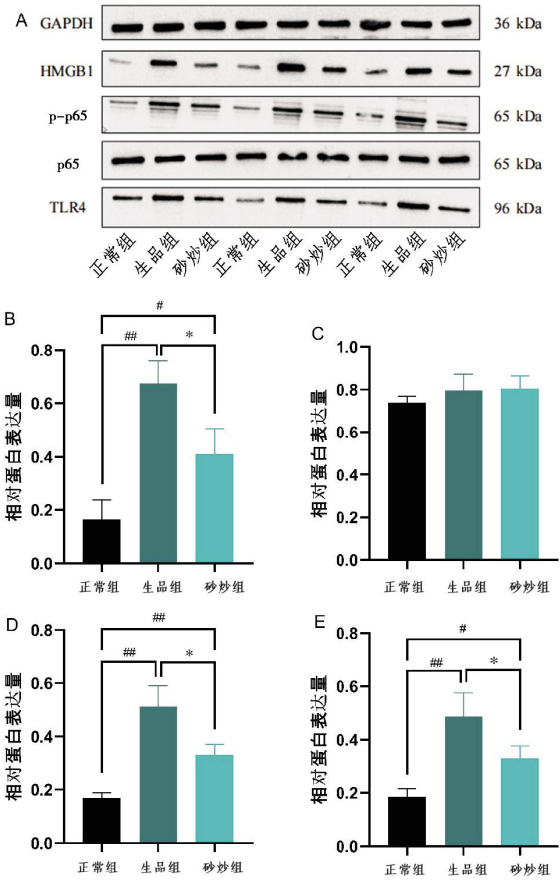


图3 各组肝细胞 HMGB1、NF-κB p65、p-NF-κB p65 和 TLR4 蛋白的表达

Fig.3 Expression of HMGB1, NF-κB p65, p-NF-κB p65 and TLR4 proteins in hepatocytes of all groups
 注:A.蛋白条带,B.HMGB1,C.NF-κB p65,D.p-NF-κB p65,E.TLR4 与正常组相比, #*P*<0.05, ##*P*<0.01;与生品组相比, **P*<0.05。

3 讨论

苍耳子是中医临床上用于治疗鼻炎的首选药之一,现代研究表明,其主要含有酚酸类、水溶性苷类等成分,具有抗炎、抗氧化、抗菌等作用^[23-24]。然而,苍耳子的肝肾毒性一直限制着其临床应用。炒制后

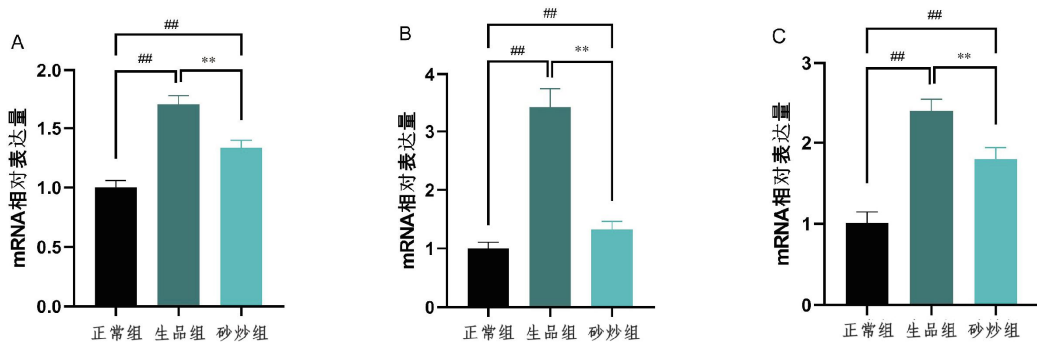


图4 各组肝细胞 HMGB1 mRNA、NF-κB p65 mRNA 和 TLR4 mRNA 的表达

Fig.4 Expression of HMGB1 mRNA, NF-κB p65 mRNA and TLR4 mRNA in hepatocytes of each group
 注:A.HMGB1 mRNA;B.NF-κB p65 mRNA;C.TLR4 mRNA;与正常组相比, #*P*<0.01;与生品组相比, ***P*<0.01。

能降低其毒副作用,故《中国药典》2020年版^[1]规定苍耳子需炒后去刺入药。

本研究用苍耳子生品和砂炒品水煎液对小鼠进行灌胃给药,并对生品和砂炒品肝毒性进行对比。结果表明,相对于生品组小鼠,砂炒组小鼠肝脏指数明显降低。此外,血清 ALT 和 AST 是评价肝脏受损的主要检测指标,在本研究中,砂炒组小鼠的血清肝损伤指标 ALT、AST 活性明显较生品组减轻,说明砂炒组相较于生品组肝毒性小。病理学检查结果也提示,相比较生品组,砂炒组造成的肝损伤明显减轻,说明苍耳子砂炒后可以降低肝毒性,为砂炒法炮制苍耳子提供了实验基础和理论依据。

HMGB1 是一种重要的促炎因子,在炎症反应中被释放,然后与其相应的特异性受体 TLR4 结合,通过调节 NF- κ B 进入核内从而促进下游因子(如 IL-2、IL-6 等)的产生与释放,这些炎症因子又会进一步导致细胞损伤释放 HMGB1 加重炎症反应^[25-26]。从实验结果可知,与正常组相比,生品组小鼠肝脏 HMGB1、NF- κ B p65、TLR4 的蛋白和 mRNA 表达水平明显提高,且与肝损伤程度呈正相关。与生品组相比,砂炒组小鼠肝组织中 HMGB1、NF- κ B p65 和 TLR4 蛋白表达水平下降,表明砂炒法炮制苍耳子后肝毒性降低。本研究表明,苍耳子可能通过激活 HMGB1-TLR4/NF- κ B 信号通路造成的肝损伤。但由于中药多成分的特点,苍耳子肝毒性也一定涉及多种内在机制,包括体内靶点的改变等,还需进一步的研究和探索。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2020年版一部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 162.
- [2] 谢清, 朱晓奕, 汤建, 等. 苍耳子的本草考证[J]. 中国野生植物资源, 2018, 37(2): 55-59.
- [3] 柳清, 洪燕, 汪永忠, 等. 苍耳子清炒改砂炒炮制工艺研究[J]. 中草药, 2016, 47(15): 2656-2662.
- [4] 朱锐灵, 陈健, 洪庆, 等. 苍耳子与蒙古苍耳子化学成分的研究进展[J]. 中国野生植物资源, 2019, 38(1): 43-47.
- [5] 程云霞, 马天宇, 时新刚, 等. 苍耳子化学成分及药理作用研究进展[J]. 食品与药品, 2019, 21(6): 496-499.
- [6] WANG Z F, MU Y P, LIANG J Q, et al. Xanthii fructus inhibits malignant behaviors of lung cancer cells[J]. Infection International, 2018, 6(2): 41-47.
- [7] 姜潇, 隋进江. 浅谈中药苍耳子毒性及中毒的抢救方法[J]. 黑龙江中医药, 2000, 29(4): 63.
- [8] 陈海鹏, 曾春晖, 杨柯. 苍耳子炮制现代研究进展[J]. 亚太传统医药, 2017, 13(18): 57-59.
- [9] 聂安政, 高梅梅, 贾文瑞, 等. 苍耳子安全问题探讨与合理用药思考[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(24): 5336-5344.
- [10] 陈亚芬, 黄群, 张周英. 炒与炒后碾去刺2种炮制法对苍耳子成分及药效的影响[J]. 中国民族民间医药, 2020, 29(15): 21-24.
- [11] 刘传梦, 陈海鹏, 谭柳萍, 等. 苍耳子药理作用及毒性研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(9): 207-213.
- [12] 孙小草. 中药苍耳子治疗变应性鼻炎的药效学评价[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2020.
- [13] 王荣荣, 吕佳霖, 贺明帅, 等. 苍耳子致小鼠肝损伤¹H-NMR代谢组学分析[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(10): 34-39.
- [14] 聂安政, 高梅梅, 贾文瑞, 等. 苍耳子安全问题探讨与合理用药思考[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(24): 5336-5344.
- [15] 韩燕全, 洪燕, 孙艳华, 等. 苍耳子的炮制工艺与质量控制方法研究进展[J]. 江西中医学院学报, 2013, 25(5): 87-90.
- [16] 黄成, 王学芹, 邓昕, 等. 不同炮制工艺苍耳子 UPLC 指纹图谱及毒性成分含量比较[J]. 长春中医药大学学报, 2023, 39(12): 1327-1333.
- [17] 蔡婉扬, 蒋骏航, 钱峰. HMGB1 研究进展[J]. 上海医药, 2019, 40(3): 60-63.
- [18] 杨超, 孙航, 吴传新. HMGB1 在肝脏炎症微环境及肝细胞癌发生发展中的作用[J]. 解放军医学杂志, 2015, 40(2): 159-162.
- [19] CHEN Y, ZHANG W M, BAO H, et al. High mobility group box 1 contributes to the acute rejection of liver allografts by activating dendritic cells[J]. Frontiers in Immunology, 2021, 12: 679398.
- [20] WANG J, LI R T, PENG Z Y, et al. HMGB1 participates in LPS-induced acute lung injury by activating the AIM2 inflammasome in macrophages and inducing polarization of M1 macrophages via TLR2, TLR4, and RAGE/NF- κ B signaling pathways[J]. International Journal of Molecular Medicine, 2020, 45(1): 61-80.
- [21] PAUDEL Y N, ANGELOPOULOU E, PIPERI C, et al. Implication of HMGB1 signaling pathways in Amyotrophic lateral sclerosis (ALS): From molecular mechanisms to pre-clinical results[J]. Pharmacological Research, 2020, 156: 104792.
- [22] ZUROLO E, IYER A, MAROSO M, et al. Activation of Toll-like receptor, RAGE and HMGB1 signalling in malformations of cortical development[J]. Brain, 2011, 134(Pt 4): 1015-1032.
- [23] 杨若俊, 熊磊, 代丽, 等. 熊磊辨治小儿过敏性鼻炎的思路及常用药对[J]. 中医药导报, 2020, 26(8): 91-92, 96.
- [24] 盛天露, 张祖良, 陈冠宜, 等. 苍耳草与苍耳子的研究进展[J]. 广州中医药大学学报, 2021, 38(12): 2812-2816.
- [25] DUMITRIU I E, BARUAH P, VALENTINIS B, et al. Release of high mobility group box 1 by dendritic cells controls T cell activation via the receptor for advanced glycation end products[J]. Journal of Immunology, 2005, 174(12): 7506-7515.
- [26] CHEN G Q, WARD M F, SAMA A E, et al. Extracellular HMGB1 as a proinflammatory cytokine[J]. Journal of Interferon & Cytokine Research, 2004, 24(6): 329-333.