DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.07.025

苍术素药理作用及机制的研究进展

杨萍,李喜香,宋薇,王雪梅
(甘肃省中医院,甘肃 兰州 730050)

摘要:苍术为中医临床常用的大宗中药,药用历史悠久,具有燥湿健脾、祛风散寒、明目的功效,在胃肠道疾病、风湿性疾病中应用广泛,临床疗效显著。主要活性成分为挥发油类,包括苍术酮、苍术素、β-桉叶醇和茅术醇等。苍术素是苍术的主要药效成分之一,也是苍术药材质量控制的重要指标性成分。现代研究表明苍术素具有抗炎、促进胃排空、抗肿瘤、正性肌力、抗菌、保肝、心脏保护、抗氧化等多种药理活性。其抗炎作用广泛,对于肠道炎症、关节炎、气道炎症、肺炎等均有治疗作用,可改善胃肠功能以健脾,抑制胆管癌、肝癌、乳腺癌、肺癌细胞增殖,抑菌作用显著,保肝作用可能与其抗氧化和抗炎活性有关,对于心脏和神经系统也具有保护作用。因此,苍术素药理作用广泛,具有较大的开发应用潜力,随着对其进一步深入研究,越来越多的药理作用机制将会被阐明,对于苍术素的开发利用具有重要促进作用。通过对苍术素的药理作用及机制进行归纳总结,以期为其临床应用及新药开发提供参考。

关键词:苍术素;抗炎;胃排空;抗肿瘤;正性肌力;抗菌;保肝
中图分类号:R282.71 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2025)07-0114-09

Research Progress on Pharmacological Action and Mechanism of Cangzhu(Atractylodis Rhizoma)

YANG Ping, LI Xixiang, SONG Wei, WANG Xuemei
(Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, Gansu, China)

Abstract: Cangzhu(Atractylodis Rhizoma) is a major traditional Chinese medicine commonly used in TCM clinical practice and has a long history of medicinal use. It has the effect of drying dampness and strengthening spleen, dispelling wind and dispelling cold, and brightening eyes. It is widely used in gastrointestinal diseases and rheumatic diseases, the clinical effect is remarkable. The main active ingredients are volatile oils, including atractyloketone, atractylotin, β-phylloalcohol and citronol. Atractylotin is one of the main efficacy components of Cangzhu(Atractylodis Rhizoma). It is also an important index component for quality control of Cangzhu(Atractylodis Rhizoma). Modern pharmacological studies have shown that atractylotin has anti-inflammatory, gastric emptying, anti-tumor, positive muscle strength, antibacterial, liver protection, heart protection, antioxidant activities. It has a wide range of anti-inflammatory effects and therapeutic effects on intestinal inflammation, arthritis, airway inflammation, pneumonia, etc. It can improve gastrointestinal function to strengthen spleen, inhibit the proliferation of bile duct cancer, liver cancer, breast cancer and lung cancer cells, and has significant antibacterial effect. The liver protection effect may be related to its antioxidant and anti-inflammatory activities, and it also has protective effects on the heart and nervous system. Atractylotin has a wide range of pharmacological effects and great potential for development and application. With further research, more and more pharmacological mechanisms will be elucidated, which will play an important role in promoting the development and utilization of atractylotin. The pharmacological action and mechanism of atractylotin were summarized in order to provide reference for its clinical application and new drug development.

Keywords: atractylotin; anti-inflammatory; gastric emptying; anti-tumor; positive inotropic; antibacterial; liver protection

苍术为菊科植物茅苍术 *Atractylodes lancea*(Thunb.)DC. 或北苍术 *Atractylodes chinensis*(DC.)Koidz. 的干燥根茎,性温,味辛、苦,归脾、胃、肝经,临床主要用于湿阻中焦,脘腹胀满,泄泻,水肿,脚气痿躄,风湿痹痛,风寒感冒,夜盲,眼目昏涩等症[1]。苍术主要含有挥发油,含量5%~9%[2],挥发油化学成分复杂,以烯烃、醇类、酯类、酮类、酸类化合物为其主要类型,其中烯烃类化合物为其主要成分,包括苍术素、苍术酮、苍术醇、β-桉叶醇、茅术醇等[3]。苍术素为无色针晶,是一种炔类化合物,现代药理研究表明具有降血糖、利尿、促进胃排空、抗炎、抗肿瘤等作用[4],化学结构见图1。因此,通过总结苍术素的药理作用及机制,为其药物开发及临床应用提供理论依据。

1 抗炎

炎症是各种慢性疾病进展的主要因素,包括糖尿病、癌症、

基金项目:国家中医药管理局科技司-中央财政转移支付地方项目实施方案-中药创新能力提升项目(甘财社〔2023〕53号);中央转移支付医疗服务与保障能力提升(中医药事业传承与发展部分)-中医药人才培养重点学科建设项目(甘财社〔2022〕48号);甘肃省中医药管理局项目(GZKP-2023-11);兰州市科技计划项目(2022-3-35)
作者简介:杨萍(1989-),女,甘肃白银人,主管中药师,硕士,研究方向:中药复方及配伍药效机制。
通讯作者:李喜香(1968-),女,甘肃天水人,主任中药师,硕士研究生导师,研究方向:中药制剂二次开发及中药新剂型。E-mail:lixixiang929@163.com。

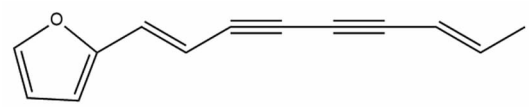


图 1 苍术素的化学结构

心血管疾病、眼疾、关节炎、肥胖、自身免疫性疾病和炎症性肠病等[5]。苍术素抗炎作用广泛,对于多种炎症均有治疗作用,如肠道炎症、关节炎、气道炎症、肺炎等。

1.1 肠道炎症 肠道炎症疾病如克罗恩病、溃疡性结肠炎和坏死性肠炎等患病人群日益增多,可造成肠道屏障受损,导致细菌易位引起全身炎症,严重者还会导致脓毒症[6]。HEO G 等[7]发现苍术素 50 μmol/L 显著抑制结肠上皮细胞 HCT116 中肿瘤坏死因子 -α(tumor necrosis factor -α,TNF -α)诱导的核因子 -κB p65(nuclear factor -κB p65,NF -κB p65)磷酸化,通过对接模拟分析、荧光素酶检测及体内作用研究,发现苍术素对过氧化物酶体增殖物激活受体 α(peroxisome proliferator - activated receptor -α,PPARα)具有亲和力,苍术素 40 mg/kg 可减轻右旋糖酐硫酸钠(dextran sulfate sodium,DSS)诱导的结肠炎模型小鼠结肠炎症状,提高小鼠存活率,表明苍术素可通过诱导 PPARα 依赖性途径治疗结肠炎。QU L 等[8]发现苍术素 20 mg/kg 可显著改善 DSS 诱导的溃疡性结肠炎的进展,减轻结肠损伤,减少结肠杯状细胞损失,增加紧密连接蛋白(zonula occludens -1,ZO -1)、闭锁蛋白(occludin,OCLN)、黏蛋白 2(mucin -2,MUC2)表达,抑制结肠组织巨噬细胞活化,下调炎症因子表达,保护肠道屏障,减少有害细菌丰度并增加有益细菌丰度,从而改善整体肠道微生物群,并可抑制乳酸产生、磷酸甘油醛脱氢酶(glyceraldehyde phosphate dehydrogenase,GAPDH)活性和 GAPDH 蛋白丙二酰化,进而抑制 TNF -α 表达,在体内和体外抑制 RAW264.7 细胞中炎症丝裂原活化蛋白激酶(mitogen - activated protein kinase,MAPK)通路的激活,表明苍术素通过减轻肠道菌群失调并通过 MAPK 途径抑制炎症反应来减轻 DSS 诱发的结肠炎。ISHIGURO K 等[9]发现苍术素抑制 4 -Chloro -7 -硝基 -2,1,3 -苯并恶二唑(NBD -Cl)诱导的结肠炎模型中活化的成纤维细胞中白细胞介素(interleukin,IL) -6 生成,在 TNF -α 刺激下,苍术素诱导组蛋白 H3 在赖氨酸残基 9 处发生三甲基化,从而抑制 NF -κB 与基因组 DNA 上 IL -6 启动子之间的结合,抑制赖氨酸特异性去甲基化酶 4A(recombinant lysine specific demethylase 4A,KDM4A)但不抑制 KDM6A 活性,用 KDM4A 抑制剂 ML324 对 IL -6 产生和结肠炎诱导表现出类似的作用,因此,苍术素可能通过抑制 KDM4A 活性来抑制 IL -6 产生和减弱结肠炎诱发。董雪等[10]研究发现苍术素 14 mg/kg 能够改善溃疡性结肠炎模型小鼠的结肠缩短、体质量下降及疾病活动指数评分升高等指标,减轻结肠损坏程度,对 DSS 诱导的溃疡性结肠炎具有一定防治效果。苍术素 10 mg/kg 可减少便秘型(CP)和腹泻型(DP)大鼠血浆中促炎细胞因子 TNF -α、IL -1β 和 IL -6 表达,抑制空肠段炎症介质诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase,iNOS)和 NF -κB 表达,表明苍术素对 CP 和 DP 大鼠空肠节段的收缩力分别具有刺激作用和抑制作用,表现出收缩状态依赖性调节,显著上调 CP 大鼠和下调 DP 大鼠空肠段 20 kDa 肌球蛋白轻链磷酸化水平、肌球蛋白轻链激酶(myosin light chain kinase,MLCK)蛋白含量和 MLCK mRNA 表达,表明苍术素可能具有改善便秘和腹泻大鼠肠道炎症的作用[11]。综上所述,苍术素可能通过 PPARα 及 MAPK 途径抑制肠道组织巨噬细胞活化,下调炎症因子表达,改善肠道损坏程度,减弱肠道炎症诱发。

1.2 关节炎 关节炎是以滑膜炎症和进行性关节破坏为特征的一种慢性疾病,会造成不可逆转的关节破坏[12]。CHUANG C H 等[13]通过建立胶原诱导性关节炎小鼠模型,发现苍术素显著减轻爪肿胀、关节炎评分和关节组织病理变化,降低Ⅱ型胶原诱导的 T 细胞增殖及脾脏中 Th1 和 Th17 丰度,下调脾脏树突状细胞(DC)CD40、CD80 和 CD86 表达,抑制脂多糖(Lipopolysaccharides,LPS)孵育的 DC 中促炎细胞因子分泌、共刺激分子表达及 p38 MAPK、细胞外信号调节激酶(extracellular signal regulated kinase,ERK)和 NF -κB p65 信号通路,CD_8^+ 和 CD_4^+ 增殖及细胞因子 γ -干扰素(interferon γ,IFN -γ)和 IL -17A 分泌 T 细胞减少,表明苍术素可抑制树突状细胞成熟并改善胶原诱导的关节炎。邱伟建等[14]发现苍术素(10、50、100 mg/kg)显著降低 IL -1β 诱导的人 OA 软骨细胞中基质金属蛋白酶 1(matrix metalloproteinase 1,MMP1)、MMP13、环氧合酶 -2(cyclooxygenase -2,COX -2)、NO 表达,通过抑制 IL -1β 介导的 NF -κB 活化以缓解软骨细胞炎性反应,并通过激活肝 X 受体 α(recombinant liver X receptor alpha,LXRα)的活性以抑制 IL -1β 介导的软骨细胞炎性反应,表明苍术素在人 OA 软骨细胞中有抗炎活性作用。综上所述,苍术素可改善关节软骨炎性反应,可能通过抑制 p38 MAPK、ERK 和 NF -κB p65 信号通路缓解软骨细胞炎性反应,从而发挥抗关节炎作用。

1.3 气道炎症 气道炎症通常由病原体或接触毒素、污染物、刺激物和过敏原引起,严重者可能危及生命[15]。DONG Y 等[16]发现苍术素抑制 LPS 诱导的人气道上皮细胞(16HBE)中 IL -6、IL -8 和 MUC5AC mRNA 表达,下调Ⅰ型胶原(recombinant collagen type Ⅰ,Col -Ⅰ)和纤维连接蛋白(fibronectin,FN)水平,抑制 NF -κB 通路激活,表明苍术素通过抑制 NF -κB 通路减轻脂多糖诱导的气道炎症中 MUC5AC 和细胞外基质表达;苍术素还可抑制小鼠卵清蛋白诱导的气道炎症和 NF -κB 通路,表明苍术素具有改善气道炎症作用。LIN Y C 等[17]发现苍术素 20、40 mg/kg 减轻卵清蛋白(OVA)诱导的小鼠变应性气道炎症,下调肺组织中辅助 T2(Th2)相关细胞因子 IL -4、IL -5、IL -13 水平,降低 OVA 特异性 IgG1 和 IgE 的产生,将 OVA 刺激小鼠的 DC 分离后与 OVA 特异性 T 细胞共培养,发现脾细胞增殖减少,表明苍术素可能通过调节 DC 的成熟来改善 OVA 诱导的过敏性哮喘模型中的气道高反应性(AHR)和抗原特异性 Th2 细胞炎症。综上,苍术素可能通过抑制 NF -κB 通路激活,下调气道上皮细胞中炎症因子及黏蛋白表达,调节脾树突状细胞成熟,从而改善气道炎症。

1.4 肺炎 肺炎是影响肺泡、呼吸细支气管和肺间质的急性炎症性疾病,为传播最广泛的传染病之一,目前主要采用抗生素减少并发症的发生[18]。TANG F 等[19]发现苍术素(40 或 80 mg/kg)显著减轻 LPS 诱导的急性肺损伤模型小鼠肺组织病理学变化,减少髓过氧化物酶(myeloperoxidase,MPO)活性、肺湿干重比、蛋白质渗漏和炎症细胞浸润,抑制支气管肺泡灌洗液中 TNF -α、IL -6、IL -1β 和单核细胞趋化蛋白(monocyte chemotactic protein -1,MCP -1)分泌,表明苍术素可能是通过抑制核苷酸结合域(NOD -)样受体蛋白 3(NLRP3)炎性体和 Toll 样受体 4(Toll like receptor 4,TLR4)的激活减轻 LPS

引起的肺损伤而发挥抗炎作用。CHANG K W 等[20]发现苍术素 100 μmol/L 可减弱肺泡上皮细胞 A549 中转化生长因子 - β1(transforming growth factor - β1,TGF - β1)诱导的 2 型肺上皮细胞上皮间质转化(epithelial - mesenchymal transition,EMT)和博莱霉素诱导的小鼠肺纤维化,减少胶原蛋白沉积和降低 E - 钙黏蛋白表达,可能通过 Smad 和非 Smad 途径下调转录因子 Snail 和 Slug 的表达,从而影响 TGF - β1 介导的 EMT。WU Z H 等[21]发现苍术素 30、90 mg/kg 改善博来霉素(BLM)诱导的肺纤维化模型小鼠的呼吸功能,减轻肺部炎症,降低肺组织中纤维化标志物 a - SMA、纤连蛋白和 col1A1 表达及羟脯氨酸含量,抑制纤维形成,还可减轻纤维化形成后期肺部炎症反应,下调 TGF - β1 诱导的小鼠胚胎成纤维细胞 NIH3T3 中 Smad 2 和 Smad 3 磷酸化水平,抑制 Smad 2/3 信号传导激活,表明苍术素可能通过抑制 Smad 2/3 信号通路的活性来抑制 TGF - β1 诱导的成纤维细胞分化。综上,苍术素可能是通过介导 NLRP3 炎性体和 TLR4 的激活及 Smad 和非 Smad 途径下调肺组织中炎症因子表达,减轻肺损伤及肺部炎症。

因此,苍术素在多种炎症性疾病中均表现出抗炎作用,可能通过抑制炎症因子表达及炎症相关信号通路减少组织炎性细胞浸润,具体机制见插页XXXIX图 2。

2 促进胃排空

苍术治疗脾胃疾病历史悠久,疗效显著,历代医籍中记录了诸多以苍术入药治疗脾胃的方剂,如平胃散补脾胃泻阴火,升阳汤、完带汤等均为燥湿健脾、和胃行气的经典名方[22],现代药理研究表明苍术素在调节脾胃疾病方面发挥着重要作用。BAI Y 等[23]发现苍术素通过激活生长激素促分泌素受体(growth hormone secretagogue receptor,GHSR)增加人胃平滑肌细胞 HGSMC 中的 Ca^{2+} 并增强肌球蛋白轻链(myosin light chain,MLC)磷酸化,在体内可通过激活 GHSR 促进小鼠胃排空并诱导胃窦 MLC 磷酸化,表明苍术素是一种潜在的适合治疗以胃排空延迟为特征的疾病的药物,例如功能性消化不良。NAKAI Y 等[24]发现 0.1 ~ 0.3 mg/kg 苍术素以剂量依赖性方式改善 NG - 硝基 - l - 精氨酸引起的大鼠胃排空延迟。苍术素能减少大鼠胃内残留率,提高小肠推进比,增强机体整体及胃黏膜局部的防御机制,改善脾虚湿阻证大鼠胃黏膜的病理损伤,修复脾虚模型大鼠胃黏膜组织细胞的超微结构,上调胃黏膜三叶因子 1(TFF1)及 Cajal 间质细胞 c - kit 表达,表明苍术素对胃肠动力起搏细胞 ICC 表达的调节可能是调控胃肠运动治疗脾虚湿阻证的重要机制[25]。综上,苍术素可能通过激活 GHSR 促进胃排空,提高小肠推进比,调节胃肠动力起搏细胞表达改善胃肠运动。见插页XXXIX图 3。

3 抗肿瘤

中药及其活性成分在癌症中的应用历史悠久,具有靶点多、不良反应少的优势[26]。研究表明苍术素抗肿瘤作用广泛,对胆管癌、肝癌、乳腺癌、肺癌等均具有治疗作用。

3.1 胆管癌 胆管癌是一组异质性胆管肿瘤,是继肝细胞癌之后第二常见的肝癌,其发病率呈整体上升趋势[27]。MATHEMA V B 等[28]发现苍术素对胆管癌相关细胞系 CL - 6 表现出选择性细胞毒性,抑制 CL - 6 细胞的集落形成能力并降低伤口愈合电位,减少血红素氧合酶 - 1(heme oxygenase - 1,HO - 1)的产生,抑制 STAT1/3 蛋白磷酸化,下调 NF - κB p50、NF - κB p52、NF - κB p65 蛋白表达,且呈剂量依赖性和时间依赖性,表明苍术素对 CL - 6 细胞具有明显的细胞毒作用,可能与其抑制 HO - 1 生成、STAT1/3 磷酸化及关键 NF - κB 蛋白表达有关。VANAROJ P 等[29]发现苍术素对胆管上皮癌细胞 HuCCT - 1 生长有中度抑制作用,不同浓度苍术素处理 HuCC - T1 细胞后,Notch1 基因表达水平均显著下调,其基因表达的程度和变化与蛋白表达有良好的相关性,表明苍术素可能是通过抑制 Notch1 信号通路来抑制胆管癌细胞增殖。苍术素以时间和剂量依赖的方式诱导 HuCCT1 细胞自噬,以浓度依赖的方式诱导其迁移和侵袭,SB202190(自噬诱导剂)和 3 - MA(自噬抑制剂)分别显著提高和降低苍术素诱导的自噬率,苍术素作用 24 h 可抑制磷酯酰肌醇 3 - 激酶(phosphatidylinositol 3 - kinase,PI3K)、蛋白激酶 B(protein kinase B,AKT)、雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin,mTOR)、p38MAPK 磷酸化,增加自噬标记蛋白(Beclin - 1)表达和 LC3 转化,表明苍术素通过调节 PI3K/AKT/mTOR 和 p38MAPK 信号通路抑制胆管癌细胞增殖,并诱导其自噬[30]。综上,苍术素可能通过调节HO - 1、磷酸化 STAT1/3 及 NF - κB 蛋白表达,调控 Notch1 及 PI3K/AKT/mTOR 和 p38MAPK 信号通路抑制胆管癌细胞增殖,并诱导细胞自噬。

3.2 肝癌 肝癌是全球最常见的癌症死亡原因,其预后较差,无论是目前的消融疗法还是化疗都不能明显有效地改善症状,因此有必要进一步寻找更好的治疗方法[31]。HE Y 等[32]发现苍术素能抑制人肝癌细胞株(Huh7 和 Hccm)的增殖、迁移和侵袭,调节细胞周期,诱导细胞凋亡和 G1 期细胞周期阻滞,显著诱导细胞内活性氧(reactive oxygen species,ROS)水平升高,上调酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4(acyl - CoA synthetase long - chain family member 4,ACSL4)、转铁蛋白受体 1(recombinant transferrin receptor,TFR1)表达,下调谷胱甘肽过氧化酶 4(recombinant glutathione peroxidase 4,GPX4)、轻肽铁蛋白(ferritin light polypeptide,FTL)表达,从而诱导肝癌细胞中的铁死亡。综上,苍术素可抑制肝癌细胞增殖、迁移和侵袭,调节细胞周期,诱导细胞凋亡,但其抗肝癌作用文献报道相对较少,具体作用机制仍需进一步深入研究。

3.3 乳腺癌 乳腺癌是女性最常见的癌症,也是全世界第 2 种经常发生的新诊断癌症[33]。LI Z 等[34]发现苍术素对人乳腺癌细胞 MCF - 7 具有浓度依赖性毒性,增加乳过氧化物酶(lactoperoxidase,LPO)、ROS,降低超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)、过氧化氢酶(catalase,CAT)和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase,GPX4)活性,降低 B 淋巴细胞瘤 - 2(B - cell lymphoma - 2,Bcl - 2)表达,同时激活 p53、Bcl - 2 相关 X 蛋白(Bcl - 2 associated X protein,Bax)、裂解的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 - 3(cystein - asparate protease - 3,Caspase - 3)、Caspase - 8 和 Caspase - 9 表达,阻断 P13K/AKT/mTOR 信号通路,增加自噬相关蛋白微管相关蛋白轻链 3 Ⅰ(microtubule - associated protein light chain 3 Ⅰ,LC3 Ⅰ)向脂化形式 LC3 Ⅱ转化,增加 Beclin - 1 表达,下调 MCF - 7 细胞中 p62 表达,表明苍术素通过改变凋亡和自噬相关的生物标志物诱导 MCF - 7 细胞凋亡和自噬。综上,苍术素可通过抑制 P13K/AKT/mTOR 信号通路调节乳腺癌细胞中凋亡及自噬相关蛋白表达,发挥抗乳腺癌作用。但有关其抗乳腺癌作用国内外文献报道相对较少,需在今后加强该方向的研究。

3.4 肺癌 肺癌发病率逐年上升,病死率高,是我国公共卫生的重要问题,也是社会的一大负担[35]。ZHANG T 等[36]研究表明苍术素通过诱导细胞内 ROS 积累及调节 MAPK、转录激活

因子 3(signal transducer and activator of transcription 3,STAT3)及 NF-κB 信号通路诱导人非小细胞肺癌(NSCLC)细胞 A549 凋亡,并诱导 AKT 信号通路调节的细胞周期 G2/M 期阻滞和 Wnt 信号通路调节的细胞迁移,且苍术素对 A549 细胞凋亡的影响与线粒体膜电位的变化呈负相关。朱亚兰等[37]发现 10、20、40 μmol/L 的苍术素可显著抑制 NSCLC 细胞 HCC827 的迁移与侵袭,且呈药物浓度依赖性,上调 E-钙黏蛋白(E-cadherin)表达,下调 N-cadherin、Snail1 蛋白表达,抑制酪氨酸激酶 2(Janus kinase 2,JAK2)、STAT3 蛋白磷酸化水平,表明苍术素通过抑制 JAK2/STAT3 通路抑制 HCC827 细胞增殖、迁移、侵袭和细胞上皮间质转化。张美楠等[38]采用苍术素处理 A549 细胞,发现浓度为 40 mg/L 时,细胞增殖率及侵袭和迁移数下降,CyclinD1 及 MMP-9 表达显著下调,细胞凋亡率及 Bax 表达显著增加,STING、cGAS 表达显著上调,表明苍术素通过激活 cGAS-STING 信号通路抑制肺癌细胞恶性生物学行为,进而发挥抗肿瘤免疫作用。综上发现苍术素可通过调控多条信号通路抗肺癌,包括 MAPK、STAT3、NF-κB、AKT、Wnt、JAK2/STAT3 及 cGAS-STING 通路等,诱导肺癌细胞凋亡,调节细胞周期阻滞,抑制其增殖、迁移和侵袭。见插页XXXX图 4。

4 正性肌力作用

正性肌力药物在心力衰竭治疗中占有很重要的地位,目前有关正性肌力中药的报道很多,但作用机制尚未明确,因此需要进一步深入研究[39]。GAO L 等[40]发现苍术素 3 mg/kg 显著增加左心室每搏功、心输出量、每搏输出量、心率、射血分数、收缩末压、左心室压力升降峰值速率、收缩末期压力-容积关系的斜率及收缩末期容积和舒张末期容积的减少,降低舒张压和动脉弹性;苍术素 0.1、1、10 μmol/L 增加离体大鼠心脏左室压,Ghrelin 受体无偏拮抗剂 JMV-2959(1 μmol/L)可阻断其作用;苍术素 5 μmol/L 通过增强 SERCA2a 活性、肌浆网 Ca^{2+} 含量及受磷蛋白 16-丝氨酸的磷酸化增加 Ca^{2+} 瞬时振幅,表明苍术素通过增强 SERCA2a 活性而具有正性肌力作用,可能是通过作用于心肌中的 ghrelin 受体介导的。苍术素 3 mg/kg 显著增加心率、心排血量和每搏功,降低舒张压,0.1、1、10 μmol/L 显著增加左心室展开压,且呈浓度依赖性,10 μmol/L 显著增加促进肌浆网 SERCA2a 介导的 SR Ca^{2+} 瞬时振幅,PKA 抑制剂 H89 可阻断 SR Ca^{2+} 瞬变幅度的增强,从而阻断苍术素的正性肌力作用,表明苍术素在体内外均对大鼠心脏具有正性肌力作用,降低舒张压,可能是通过 PKA-SERCA2a 信号通路介导的[41]。综上,苍术素可能通过作用于心肌中 ghrelin 受体,增强 SERCA2a 活性及肌浆网 Ca^{2+} 含量促进 SR Ca^{2+} 瞬时振幅,进而发挥正性肌力作用。见插页XXXX图 5。

5 抗菌

中药化学成分多样,具有较好地抑菌活性,但其作用机制可能并不单一,明确中药发挥抗菌活性的作用机制,能够为临床治疗感染性疾病的用药提供更广阔的选择空间,更好地帮助临床用药[42]。XU L 等[43]发现苍术素通过减少李斯特菌溶血素 O(LLO)的产生和溶血活性来阻碍 LLO 功能,消除 LLO 孔的形成,抑制其生物膜的形成及在宿主细胞中的复制,显著抑制其病理生理过程,有效保护单核细胞增生李斯特菌引起的组织损伤免受氧化应激和炎症损伤,增强核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2,Nrf2)激活,抑制 NLRP3 介导的 Caspase-1 激活和 IL-1β 表达,表明苍术素具有通过上调 Nrf2 通路和抑制小鼠 NLRP3 炎性体激活来对抗单核细胞增生李斯特菌感染的抗炎潜力。李建航等[44]研究表明苍术素对耐药性菌株有显著地抑制作用,可有效消除碳青霉烯耐药大肠埃希氏菌菌株的耐药质粒,最小抑菌浓度为 25 mg/mL。综上发现苍术素可通过上调 Nrf2 通路和抑制 NLRP3 炎性体激活阻断细菌生物膜形成及在宿主细胞中复制发挥抗菌作用,但其对除上述病原菌以外的耐药菌有无作用及其抗菌机制还有待深入研究。见插页XXXX图 6。

6 保肝

肝脏疾病是世界上导致死亡的主要原因之一,尽管现代药物研究取得了巨大进步,但仍然迫切需要有效且安全的保肝药物,天然产物无疑是先导药物的宝贵来源[45]。YE Q 等[46]发现苍术素可通过降低 Fe^{2+} 浓度、ROS 水平、丙二醛含量和谷胱甘肽含量,抑制肝细胞铁下垂来减轻高脂肪饮食(HFD)诱导的小鼠非酒精性脂肪肝(NAFLD),对肝细胞活力的保护作用被一种特异性的铁凋亡抑制剂(铁抑素-1)阻断,促进核因子红系 2 相关因子 2(NFE2L2/NRF2)易位,从而增加 GPX4、铁蛋白重链 1(FTH1)和溶质载体家族 7 成员 11(SLC7A11)的表达,表明苍术素通过调节 nrf2 介导的铁下垂来缓解 NAFLD。LYU Z 等[47]发现苍术素可降低急性肝衰竭(ALF)高致死率,降低血清丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、单核细胞趋化蛋白(monocyte chemotactic protein-1,MCP-1)、IL-1β、IL-6 和 TNF-α 水平,改善 ALF 的病理性肝损害。综上,苍术素可通过调控 Nrf2 介导的铁下垂抑制肝脏中炎症因子表达,调节血清氧化酶含量,减少肝脏氧化损伤,从而改善肝脏病理性损害。然临床肝损伤形式多样,其病因复杂,关于苍术素在其他类型肝损伤中的作用仍需深入探讨。见插页XXXX图 7。

7 对心脏的保护作用

心血管疾病是现代社会发病率和病死率居高不下的主要原因,寻求具有更多预防或治疗价值的药物是当前研究的重点,中药作为天然药物分子的巨大宝库,在临床防治心血管疾病方面有着悠久的历史[48]。ZHAN Y 等[49]发现 1000 mg/kg 苍术可减轻小鼠心房间质纤维化及持续输注血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)诱导的促纤维化和促炎信号,在体内试验和离体灌注心脏中,苍术减弱 AngⅡ 诱导的房颤易感性增强,促进 AngⅡ 诱导的沉默调节蛋白 1(Sirtuin 1,Sirt1)易位至细胞核,抑制 IκB 磷酸化、p53 过度表达及细胞凋亡,对 AngⅡ 的所有拮抗作用均因 GHSR 抑制剂的联合治疗而减弱,表明苍术可能通过增强 GHSR-Sirt1 途径预防心房纤维化并减弱 AngⅡ 诱发的房颤的易感性增强,苍术素其抗纤维化活性与苍术相当。FUJITSUKA N 等[50]发现苍术素减少大脑中小胶质细胞的激活,延长 klotho 缺陷的 SAMP8 和老年 ICR 小鼠的生存时间,在表达胃饥饿素(Ghrelin)受体 1a 的细胞和人脐静脉内皮细胞中,经过 ghrelin 和 ghrelin 增强剂处理后,观察到通过 cAMP-CREB 途径提高的 Sirt1 活性和蛋白表达,表明苍术素增加衰老小鼠模型中下丘脑 Sirt1 活性和心脏 Sirt1 蛋白表达,改善心包炎、心肌钙化及心肌和肌纤维萎缩。综上苍术素可能通过激活 GHSR-Sirt1 通路调节 Sirt1、IκB、p53 蛋白表达,拮抗 AngⅡ 诱导的房颤易感性增强,保护心肌细胞及肌纤维。见插页XXXX图 8。

8 抗氧化

细胞的化学反应会导致自由基的产生,自由基与脂质、蛋白质和 DNA 等有机底物发生反应,通过氧化自由基对这些分子造成损害,扰乱它们的正常功能,因此可能导致多种疾

病[51]。CHEN L 等[52]研究表明苍术素抑制足细胞过度运动，并上调裂隙隔膜蛋白 podocin 和 nephrin，以及细胞骨架蛋白 CD2 相关蛋白（CD2AP）、α－Actinin－4 和突触足蛋白的表达，这些蛋白与 CAT 和 SOD 1 表达上调所证明的抗氧化活性一致，以及减少 ROS 的产生。陈利[53]发现苍术素 20、40 和 80 μmol/L 减少果糖诱导大鼠肾小球足细胞 ROS 水平并抑制其氧化应激反应，40、80 μmol/L 上调 SOD1 和 CAT 水平，下调 TRPC6 和 p－CaMK4 并恢复 Synaptopodin 蛋白表达，表明苍术素可能通过抗氧化调节 TRPC6－Ca^{2+}－CaMK4－Synaptopodin 信号抑制果糖诱导的足细胞过度迁移。综上苍术素抗氧化机制可能与调控 CAT、ROS、SOD 等氧化酶的水平，减少细胞氧化应激损伤有关，但其抗氧化作用仅体现在抑制足细胞过度运动方面，与其他疾病之间的联系研究报道较少，尚需进一步阐释。见插页Ⅺ图 9。

9 其他

研究表明苍术素还具有神经保护、抗肥胖、镇痛等药理作用。NODA T 等[54]发现苍术素增强小鼠嗅觉标记蛋白、Ki－67 和神经生长因子（nerve growth factor，NGF）在嗅觉上皮细胞中

表 1 苍术素的药理作用及机制

药理作用	剂量	实验对象	作用机制	文献
抗炎	50 μmol/L	HCT116 细胞	抑制炎症因子表达及炎症相关信号通路	[7－8，10－11，14，17，19－21]
	40 mg/kg	小鼠		
	20、40 μmol/L	RAW264.7 细胞		
	20 mg/kg	小鼠		
	14 mg/kg	小鼠		
	10 mg/kg	大鼠		
	10、50、100 mg/kg	人 OA 软骨细胞		
	20、40 mg/kg	小鼠		
	40、80 mg/kg	小鼠		
	100 μmol/L	A549 细胞		
	30、90 mg/kg	小鼠		
	10、20、50、100、200 μmol/L	NIH3T3 细胞		
促进胃排空	1、10、50 μmol/L	HGSMC 细胞	激活 GHSR 促进胃排空，提高小肠推进比，调节胃肠动力起搏细胞表达改善胃肠运动	[23－25]
	0.1、1、10 mg/kg	小鼠		
	0.1～0.3 mg/kg	大鼠		
	1.5、3、6 g/kg	大鼠		
抗肿瘤	50、250、500 μmol/L	CL－6 细胞	调节肿瘤细胞中凋亡及自噬相关蛋白表达，抑制肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭，调节细胞周期，诱导细胞凋亡及自噬	[28－30，32，36－38]
	1.95～250 μg/mL	HuCCT－1 细胞		
	20、40、80、160、320、640、1280 μmol/L	HuCCT1 细胞		
	5、10、20 μmol/L	Huh7，Hccm 细胞		
	20、40、60、80、100 μmol/L	A549 细胞		
	10、20、40 μmol/L	HCC827 细胞		
	10、20、40、80 mg/L	A549 细胞		
正性肌力作用	3 mg/kg	大鼠	作用于心肌中 ghrelin 受体，增强 SERCA2a 活性及肌浆网 Ca^{2+} 含量促进 SR Ca^{2+} 瞬时振幅	[40－41]
	0.1、1、5、10 μmol/L	大鼠		
	3 mg/kg	大鼠		
	0.1、1、10 μmol/L	大鼠左心室肌细胞		
抗菌	30、60 mg/kg	小鼠	通过上调 Nrf2 通路和抑制 NLRP3 炎性体激活阻断细菌生物膜形成及在宿主细胞中复制	[43]
	4、8 μg/mL	小鼠巨噬细胞样细胞系 J774A.1		
保肝	20、40、80 mg/kg	小鼠	通过调控 nrf2 介导的铁下垂抑制肝脏中炎症因子表达，调节血清氧化酶含量，减少肝脏氧化损伤，改善肝脏病理性损害	[46－47]
	10、20、40 μmol/L	HepG2 细胞		
	40、80 mg/kg	小鼠		
	10～40 μmol/L	HepG2 细胞		
对心脏的保护作用	1000 mg/kg	小鼠	激活 GHSR－Sirt1 通路调节 SIRT1、IκB、p53 蛋白表达，拮抗 Ang Ⅱ 诱导的房颤易感性增强，保护心肌细胞及肌纤维	[49－50]
	1 mg/kg	小鼠		
抗氧化	20、40、80 μmol/L	人足细胞	调控 CAT、ROS、SOD 等氧化酶的水平，减少细胞氧化应激损伤	[52－53]
	20、40、80 μmol/L	大鼠肾小球足细胞		
其他	100 μg/mL	星形胶质细胞	增加嗅觉中 NGF 的表达来促进嗅觉神经元的再生；抑制脂肪酶生成；激活 TRPA1 通道产生镇痛作用	[54－56]
	250、500 mg/kg	小鼠		
	5 μmol/L	HEK293 细胞		
	5 mg/kg	大鼠		

的表达,使用大鼠原代培养的星形胶质细胞,发现苍术素可增加 NGF 的表达,表明苍术素通过增加嗅觉中 NGF 的表达来促进嗅觉神经元的再生。苍术素对脂肪酶的抑制作用显著,具有抗肥胖作用,其 IC50 为 39.12 μmol/L[55]。KANDA H 等[56]发现苍术素在表达 hTRPA1 的 HEK293 细胞中增加瞬时受体电位锚蛋白 -1(TRPA1)单通道活性,在 TRPA1 基因敲除小鼠的背根神经节神经元中,大量应用苍术素可产生持久的钙反应,且反应完全减弱,表明苍术素是 TRPA1 通道的独特激动剂,通过长期激活 TRPA1 通道产生镇痛作用。综上所述,苍术素对神经系统疾病也有治疗作用,还可降脂治疗肥胖,对疼痛刺激等可产生镇痛作用,具有广阔的开发应用前景,但其具体的作用机制尚未完全阐明,需在今后的研究中加强。苍术素的药理作用及机制见表 1。

10 结语与展望

苍术素是中药苍术的主要药效成分,也是苍术质量控制的重要指标性成分,具有广泛的生物活性,对多种疾病均有显著的治疗作用,在食品添加剂、保健品、饲料添加剂、农药杀虫及杀菌剂等行业也有应用。目前,对苍术素的抗炎、促进胃排空、抗肿瘤、正性肌力、抗菌、保肝、心脏保护、抗氧化等药理作用及机制研究较为深入,关于其降血糖、利尿等药理作用文献报道相对较少,还需进一步开展实验研究。

苍术素的稳定性较差,不易保存。在高温及强光下易分解,超临界 CO_2 萃取法可以有效避免苍术素在提取过程中被高温分解,同时以 CO_2 作为萃取剂大大提升了提取物的纯度,是目前提取苍术素的较佳工艺[57]。杨冬丽等[58]采用气相色谱测定颈复康制剂挥发油中苍术素的含量,并对其在不同介质中的稳定性进行考察,结果发现低温有助于保持苍术素的稳定性,且贮存时间不宜过长。谢晓玲等[4]考察苍术素在药材细粉、挥发油、脂溶性膏剂及 β - 环糊精包合物、β - 环糊精混合物中的稳定性,结果发现苍术素在药材及制剂中存在不同程度的光、热不稳定性,药材细粉和挥发油中的苍术素相较于其他存在形式更稳定。杨帆等[59]发现光照条件对苍术中苍术素含量有显著影响,且随着光照时间和强度的增加,呈明显下降趋势,但当光照强度达到 1021 Lx 以后,光照时长达到 4 h 以后,苍术素的降解变化不明显。因此,对苍术素进行结构修饰改良以提高其稳定性对于苍术素的药物开发及临床应用具有重要意义。

综合以上苍术素的药理作用及化学性质,对于苍术素的提取纯化和结构修饰改良及药理作用机制的深入研究将会是后续进一步研究的方向,结构修饰改良必需以保证苍术素的药效为前提,以期将苍术素开发为质量稳定、临床疗效显著且具有靶向作用的改良型新药。

参考文献

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]. 北京:中国医药科技出版社,2020:168.
[2] 高丽,张文慧,黄惠丽,等. 苍术素现代研究概况[J]. 医学信息,2018,31(17):37 - 40,44.
[3] 秦聪聪,杜沁圆,张义敏,等. 苍术挥发油化学成分及药理作用研究进展[J]. 中成药,2023,45(6):1944 - 1952.
[4] 谢晓玲,郭锦禧,叶炳皇,等. 苍术素在不同存在状态下稳定性影响因素研究[J]. 今日药学,2013,23(9):596 - 599.
[5] ARULSELVAN P,FARD M T,TAN W S,et al. Role of antioxidants and natural products in inflammation[J]. Oxid Med Cell Longev,2016(20):5276130.
[6] BURGE K,GUNASEKARAN A,ECKERT J,et al. Curcumin and intestinal inflammatory diseases: molecular mechanisms of protection[J]. Int J Mol Sci,2019,20(8):1912.
[7] HEO G,KIM Y,KIM E L,et al. Atractylodin ameliorates colitis via PPARα agonism[J]. Int J Mol Sci,2023,24(1):802.
[8] QU L,LIN X,LIU C,et al. Atractylodin attenuates dextran sulfate sodium - induced colitis by alleviating gut microbiota dysbiosis and inhibiting inflammatory response through the MAPK pathway[J]. Front Pharmacol,2021,12:665376.
[9] ISHIGURO K,WATANABE O,NAKAMURA M,et al. Inhibition of KDM4A activity as a strategy to suppress interleukin - 6 production and attenuate colitis induction[J]. Clin Immunol,2017,180:120 - 127.
[10] 董雪,刘久茜,蔡佳培,等. 10 种治疗结肠炎的中药单体筛选及疗效评估[J]. 中国兽医学报,2022,42(7):1443 - 1449.
[11] YU C,XIONG Y,CHEN D,et al. Ameliorative effects of atractylodin on intestinal inflammation and co - occurring dysmotility in both constipation and diarrhea prominent rats[J]. Korean J Physiol Pharmacol,2017,21(1):1 - 9.
[12] SPENCER S P,GANESHALINGAM S,KELLY S,et al. The role of ultrasound in the diagnosis and follow - up of early inflammatory arthritis[J]. Clin Radiol,2012,67(1):15 - 23.
[13] CHUANG C H,CHENG Y C,LIN S C,et al. Atractylodin suppresses dendritic cell maturation and ameliorates collagen - induced arthritis in a mouse model[J]. J Agric Food Chem,2019,67(24):6773 - 6784.
[14] 邱伟建,肖鹏,吴学建. 苍术素抑制白细胞介素 -1β 诱导的人骨关节炎软骨细胞炎症[J]. 中华实验外科杂志,2019(8):1442 - 1444.
[15] AGHASAFARI P,GEORGE U,PIDAPARTI R. A review of inflammatory mechanism in airway diseases[J]. Inflamm Res,2019,68(1):59 - 74.
[16] DONG Y,ZHANG X,YAO C,et al. Atractylodin attenuates the expression of MUC5AC and extracellular matrix in lipopolysaccharide - induced airway inflammation by inhibiting the NF - κB pathway[J]. Environ Toxicol,2021,36(9):1911 - 1922.
[17] LIN Y C,YANG C C,LIN C H,et al. Atractylodin ameliorates ovalbumininduced asthma in a mouse model and exerts immunomodulatory effects on Th2 immunity and dendritic cell function[J]. Mol Med Rep,2020,22(6):4909 - 4918.
[18] KOLEK V,JAKUBEC P,LOSSE S. Diagnostika a léčba komunitní pneumonie - v jednoduchosti je klíč k úspěchu Diagnostics and treatment of community - acquired pneumonia - simplicity is the key to success[J]. Vnitr Lek,2018,63(11):770 - 775.
[19] TANG F,FAN K,WANG K,et al. Atractylodin attenuates lipopolysaccharide - induced acute lung injury by inhibiting NLRP3 inflammasome and TLR4 pathways[J]. J Pharmacol Sci,2018,136(4):203 - 211.
[20] CHANG K W,ZHANG X,LIN S C,et al. Atractylodin suppresses TGF - β - mediated epithelial - mesenchymal transition in alveolar epithelial cells and attenuates bleomycin - induced pulmonary fibrosis in mice[J]. Int J Mol Sci,2021,22(20):11152.
[21] WU Z H,FU J H,ZHANG S F,et al. Atractylodin ameliorates bleomycin - induced pulmonary inflammation and fibrosis in mice[J]. Pharmacological Research - Modern Chinese Medicine,2023,8:100285.

[22] 薛东华,徐宁阳,李星宜,等. 苍术治疗脾胃疾病研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2023,25(7):118 - 121.
[23] BAI Y,ZHAO Y H,XU J Y,et al. Atractylodin induces myosin light chain phosphorylation and promotes gastric emptying through ghrelin receptor [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2017, 120:2186798.
[24] NAKAI Y,KIDO T,HASHIMOTO K,et al. Effect of the rhizomes of Atractylodes lancea and its constituents on the delay of gastric emptying[J]. J Ethnopharmacol,2003,84(1):51 - 55.
[25] 刘芬,田春漫. 苍术素对脾虚证大鼠胃黏膜超微结构及胃肠功能的影响[J]. 中华中医药杂志,2016,31(3):1002 - 1005.
[26] WANG S,FU J L,HAO H F,et al. Metabolic reprogramming by traditional Chinese medicine and its role in effective cancer therapy [J]. Pharmacol Res,2021,170:105728.
[27] ELVEVI A,LAFFUSA A,SCARAVAGLIO M,et al. Clinical treatment of cholangiocarcinoma: an updated comprehensive review[J]. Ann Hepatol,2022,27(5):100737.
[28] MATHEMA V B,CHAIJAROENKUL W,NA - BANGCHANG K. Cytotoxic activity and molecular targets of atractylodin in cholangiocarcinoma cells[J]. J Pharm Pharmacol,2019,71(2):185 - 195.
[29] VANAROJ P,CHAIJAROENKUL W,NA - BANGCHANG K. Atractylodin and β - eudesmol from atractylodes lancea (Thunb.) DC. inhibit cholangiocarcinoma cell proliferation by downregulating the notch signaling pathway[J]. Asian Pac J Cancer Prev,2023,24(2):551 - 558.
[30] ACHARYA B,CHAIJAROENKUL W,NA - BANGCHANG K. Atractylodin inhibited the migration and induced autophagy in cholangiocarcinoma cells via PI3K/AKT/mTOR and p38MAPK signalling pathways[J]. J Pharm Pharmacol,2021,73(9):1191 - 1200.
[31] ANWANWAN D,SINGH S K,SINGH S,et al. Challenges in liver cancer and possible treatment approaches[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer,2020,1873(1):188314.
[32] HE Y,FANG D,LIANG T,et al. Atractylodin may induce ferroptosis of human hepatocellular carcinoma cells [J]. Ann Transl Med, 2021,9(20):1535.
[33] KOLAK A,KAMIŃSKA M,SYGIT K,et al. Primary and secondary prevention of breast cancer[J]. Ann Agric Environ Med,2017,24(4):549 - 553.
[34] LI Z, SONG Y, HOU W, et al. Atractylodin induces oxidative stress - mediated apoptosis and autophagy in human breast cancer MCF - 7 cells through inhibition of the PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. J Biochem Mol Toxicol,2022,36(8):e23081.
[35] WU F,WANG L,ZHOU C. Lung cancer in China: current and prospect[J]. Curr Opin Oncol,2021,33(1):40 - 46.
[36] ZHANG T,LI S M,LI Y N,et al. Atractylodin induces apoptosis and inhibits the migration of A549 lung cancer cells by regulating ROS - mediated signaling pathways [J]. Molecules, 2022, 27(9):2946.
[37] 朱亚兰,吕世文,曾晨欣,等. 苍术素对非小细胞肺癌细胞上皮间质转化的影响及机制研究[J]. 浙江医学,2023,45(10):1013 - 1018.
[38] 张美楠,孙鹏冲,魏佳琪,等. 苍术素调节 cGAS - STING 信号通路介导的免疫反应对肺癌细胞恶性生物学行为的影响[J]. 标记免疫分析与临床,2023,30(3):499 - 503.
[39] 赵卫. 正性肌力作用的单味中药实验研究近况[J]. 中国中西医结合杂志,1995(7):443 - 445.
[40] GAO L,WANG Y,ZHANG W,et al. Novel in vivo and in vitro mechanisms of positive inotropic effect of atractylodin[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol,2021,48(5):686 - 696.
[41] GAO L,ZHANG W H,WANG Y W,et al. Positive inotropic effect of atractylodin in normal rats and its underlying mechanism [J]. Zhongguo Yingyong Shenglixue Zazhi,2020,36(5):408 - 413.
[42] 蒋庆佳,杨 放,杨安迪,等. 中药抑菌活性成分及其作用机制研究进展[J]. 中国抗生素杂志,2023,48(8):855 - 861.
[43] XU L,ZHOU Y,XU J,et al. Anti - inflammatory,antioxidant and anti - virulence roles of atractylodin in attenuating Listeria monocytogenes infection[J]. Front Immunol,2022,13:977051.
[44] 李建航. 苍术消除致泻性大肠埃希氏菌耐药性的作用机制研究[D]. 长春:长春中医药大学,2023.
[45] XU G B,XIAO Y H,ZHANG Q Y,et al. Hepatoprotective natural triterpenoids[J]. Eur J Med Chem,2018,145:691 - 716.
[46] YE Q,JIANG Y,WU D,et al. Atractylodin alleviates nonalcoholic fatty liver disease by regulating Nrf2 - mediated ferroptosis[J]. Heliyon,2023,9(7):18321.
[47] LYU Z,JI X,CHEN G,et al. Atractylodin ameliorates lipopolysaccharide and d - galactosamine - induced acute liver failure via the suppression of inflammation and oxidative stress[J]. Int Immunopharmacol,2019,72:348 - 357.
[48] XIE M,TAO W,WU F,et al. Anti - hypertensive and cardioprotective activities of traditional Chinese medicine - derived polysaccharides: A review[J]. Int J Biol Macromol,2021,185:917 - 934.
[49] ZHAN Y,ABE I,NAKAGAWA M,et al. A traditional herbal medicine rikkunshito prevents angiotensin Ⅱ - Induced atrial fibrosis and fibrillation[J]. J Cardiol,2020,76(6):626 - 635.
[50] FUJITSUKA N,ASAKAWA A,MORINAGA A,et al. Increased ghrelin signaling prolongs survival in mouse models of human aging through activation of sirtuin1 [J]. Mol Psychiatry,2016,21(11):1613 - 1623.
[51] SOMOGYI A,ROSTA K,PUSZTAI P,et al. Antioxidant measurements[J]. Physiol Meas,2007,28(4):41 - 55.
[52] CHEN L, TANG Y L, LIU Z H, et al. Atractylodin inhibits fructose - induced human podocyte hypermotility via anti - oxidant to down - regulate TRPC6/p - CaMK4 signaling[J]. Eur J Pharmacol,2021,913:174616.
[53] 陈利. 苍术通过抗氧化改善果糖诱导大鼠肾小球足细胞损伤及其分子机制研究[D]. 南京:南京大学,2022.
[54] NODA T,SHIGA H,YAMADA K,et al. Effects of tokishakuyakusan on regeneration of murine olfactory neurons in vivo and in vitro[J]. Chem Senses,2019,44(5):327 - 338.
[55] JIAO P,TSENG - CRANK J,CORNELIUSEN B,et al. Lipase inhibition and antiobesity effect of Atractylodes lancea[J]. Planta Med, 2014,80(7):577 - 582.
[56] KANDA H,YANG Y,DUAN S,et al. Atractylodin produces antinociceptive effect through a long - lasting TRPA1 channel activation [J]. Int J Mol Sci,2021,22(7):3614.
[57] 陈研,黄荣,周一,等. 苍术有效成分提取工艺及合成途径研究进展[J]. 特产研究,2023,45(3):144 - 149,156.
[58] 杨冬丽,王春民,刘井利,等. 颈复康制剂挥发油中苍术素含量测定及其在不同介质中稳定性研究[J]. 中国中医药信息杂志,2013,20(7):55 - 57.
[59] 杨帆,王科,赵娟. 光照条件对苍术中苍术素含量的影响考察[J]. 中国药师,2020,23(4):747 - 749.

苍术素药理作用及机制的研究进展

(正文见 114 – 120 页)

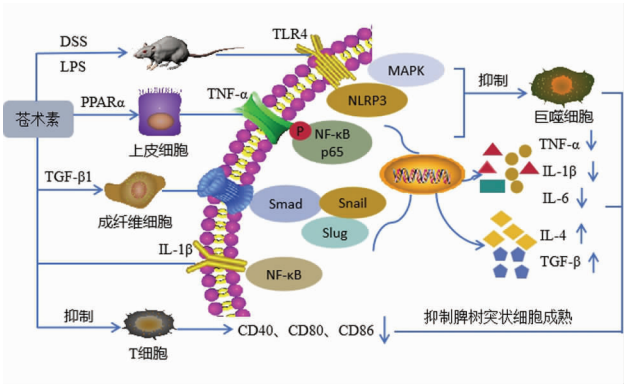


图 2 苍术素抗炎作用机制

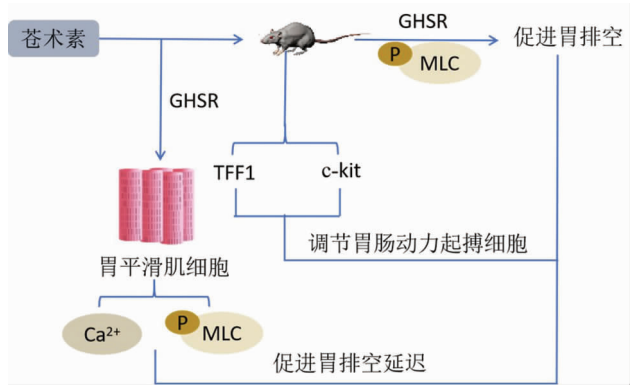


图 3 苍术素促进胃排空作用机制

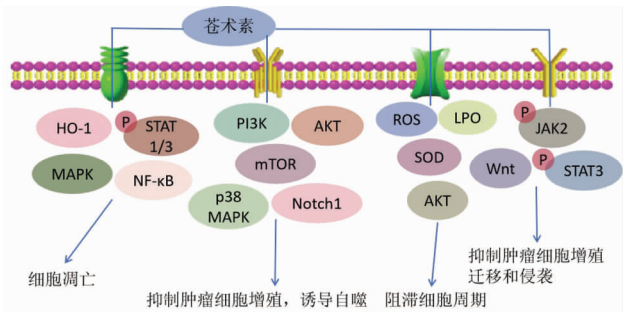


图 4 苍术素抗肿瘤作用机制

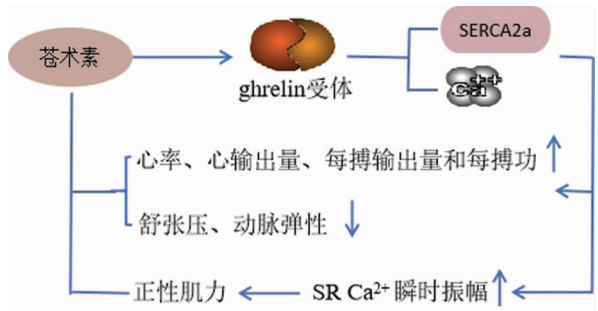


图 5 苍术素正性肌力作用机制

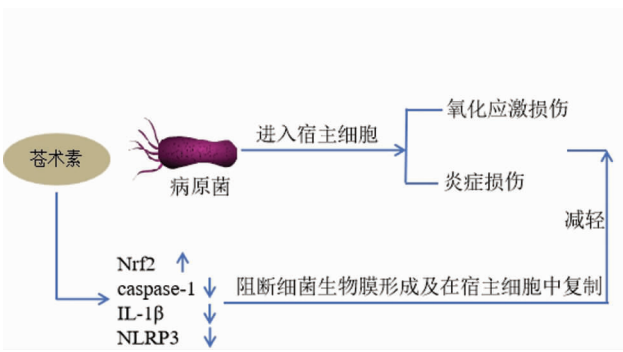


图 6 苍术素抗菌作用机制

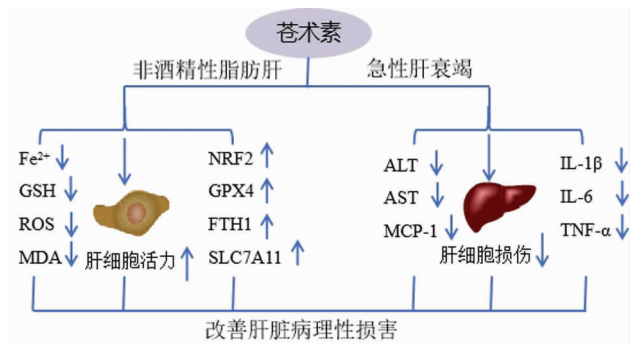


图 7 苍术素保肝作用机制

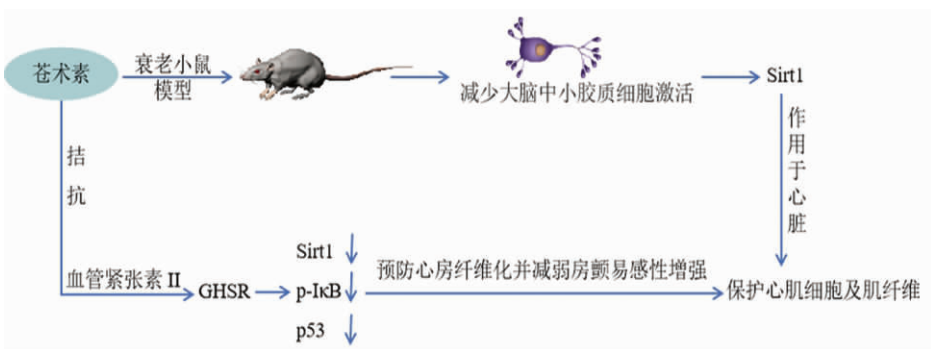


图 8 苍术素对心脏保护作用机制

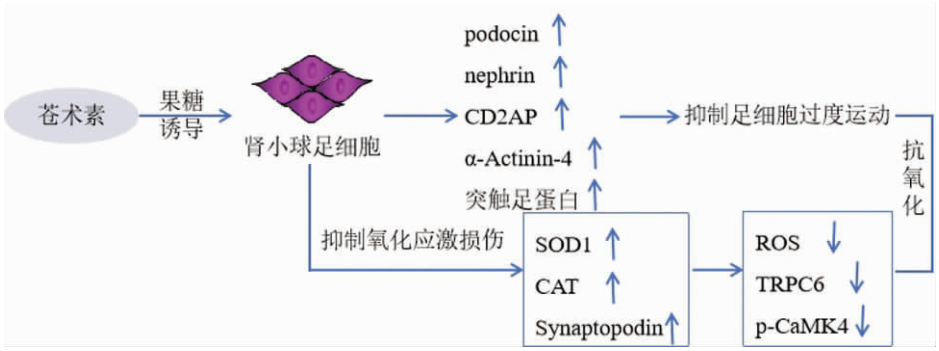


图 9　苍术素抗氧化作用机制

免疫细胞在缺血性中风中的因果作用及正邪理论探讨

（正文见 145 – 149 页）

exposure	nsnp	method	pval	OR(95% CI)
CD25 on IgD+ CD38dim	37	Weighted median	**0.005**	1.038 (1.011 to 1.065)
	37	Inverse variance weighted	**<0.001**	1.031 (1.014 to 1.049)
CD25 on IgD+	37	Weighted median	0.086	1.023 (0.997 to 1.049)
	37	Inverse variance weighted	**<0.001**	1.031 (1.013 to 1.050)
CD27 on CD24+ CD27+	91	Weighted median	**0.012**	1.031 (1.007 to 1.055)
	91	Inverse variance weighted	**<0.001**	1.027 (1.013 to 1.042)
CD27 on IgD− CD38−	63	Weighted median	**<0.001**	1.068 (1.038 to 1.099)
	63	Inverse variance weighted	**<0.001**	1.043 (1.023 to 1.063)
CD27 on IgD− CD38br	17	Weighted median	**0.017**	1.083 (1.014 to 1.156)
	17	Inverse variance weighted	**<0.001**	1.085 (1.039 to 1.134)
CD27 on IgD− CD38dim	84	Weighted median	**<0.001**	1.045 (1.019 to 1.072)
	84	Inverse variance weighted	**<0.001**	1.036 (1.019 to 1.052)
CD27 on memory B cell	59	Weighted median	**0.040**	1.030 (1.001 to 1.059)
	59	Inverse variance weighted	**<0.001**	1.035 (1.017 to 1.054)
CD27 on sw mem	88	Weighted median	**0.016**	1.030 (1.006 to 1.055)
	88	Inverse variance weighted	**<0.001**	1.033 (1.018 to 1.049)
CD40 on CD14− CD16+ monocyte	91	Weighted median	**0.004**	0.970 (0.949 to 0.990)
	91	Inverse variance weighted	**<0.001**	0.974 (0.961 to 0.987)
CD40 on CD14+ CD16− monocyte	54	Weighted median	**0.004**	0.965 (0.941 to 0.989)
	54	Inverse variance weighted	**<0.001**	0.963 (0.948 to 0.978)
CD40 on CD14+ CD16+ monocyte	76	Weighted median	**0.001**	0.967 (0.948 to 0.987)
	76	Inverse variance weighted	**<0.001**	0.970 (0.958 to 0.983)
				1

注：$P<0.05$ 表示免疫细胞与 IS 之间存在因果关系；OR <1 表示该免疫细胞降低 IS 发病风险；OR >1 表示该免疫细胞增加 IS 发病风险。

图 1　不同免疫细胞与 IS 之间的关系森林图