

紫草及紫草制剂的抗炎作用研究进展

李 陈^{1,2} 常 克² 杨 静³ 王 玲⁴ 肖 飞⁴

(1 四川省中西医结合医院儿科,成都,610041; 2 成都中医药大学附属医院儿科,成都,610071;

3 成都中医药大学,成都,610071; 4 湖北省中药现代化工程技术研究中心,武汉,430052)

摘要 目的:为紫草和紫草制剂的抗炎机制研究及产品开发提供参考。方法:以“紫草”“紫草素”“制剂”“抗炎”“进展”“zicao”“shikonin”“anti-inflammatory”等为关键词,在 Pub Med、CNKI 等多个数据库中查询建库至 2017 年 12 月 31 日的相关文献,对紫草、紫草素和紫草复方制剂抗炎作用的相关研究进行综述。结果与结论:共检索到相关文献 128 篇,其中有效文献 41 篇。紫草以新疆软紫草品质最佳,而滇紫草、泰山紫草等也被逐步肯定。紫草醇提物抗炎效果最优,紫草素及其衍生物的抗炎活性突出。紫草、紫草素及紫草复方制剂治疗烧烫伤、湿疹、银屑病、过敏性紫癜、关节炎、静脉炎、妇科炎症、急性肺损伤、重症急性胰腺炎伴肺损伤或肝损伤、局部脑缺血等多种疾病的实验研究正逐步深入,多认为其抗炎机制与 NF- κ B、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、NO、CCR、COX-2、IL-22、IL-17 等密切相关。紫草及紫草制剂现已广泛用于临床治疗湿疹、皮炎、妇科炎症、皮肤创面及黏膜损伤等多种炎症性疾病,其剂型多为油剂、膏剂、栓剂、喷雾剂等。如何高效发挥紫草及紫草制剂的抗炎作用,尚有待在微观层面运用生物组学技术等继续深入研究。

关键词 紫草;紫草素;紫草制剂;抗炎;进展

Research Progress of the Anti-inflammatory Effects of Radix Arnebiae and its Preparations

Li Chen^{1,2}, Chang Ke², Yang Jing³, Wang Ling⁴, Xiao Fei⁴

(1 Department of Pediatrics, Sichuan Province Integrative Medicine Hospital, Chengdu 610041, China; 2 Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610071, China; 3 Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610071, China; 4 TCM Modernization Engineering Technology Research Center, Wuhan 430052, China)

Abstract Objective: To provide reference for the anti-inflammatory mechanism research of Radix Arnebiae and its preparations. **Methods:** Key words of “Radix Arnebiae” “shikonin” “preparation” “anti-inflammatory” “research progress” were used to search the relevant literature from the date of establishment of the database to December 31, 2017 in PubMed and CNKI, and reviewed the research on anti-inflammatory action of Radix Arnebiae, shikonin and compound Radix Arnebiae preparations. **Results:** and **Conclusion:** 128 related literatures were retrieved, 41 of which were valid. Arnebia euchroma had the best efficacy, and Onosma paniculatum and Radix Arnebiae from Mount Tai were also gradually affirmed. The alcohol extract of Radix Arnebiae had optimal anti-inflammatory effect, and there were good anti-inflammatory activity of shikonin and shikonin derivatives. Experiment research of using Radix Arnebiae, shikonin and compound Radix Arnebiae preparations to treat burns, eczema, psoriasis, allergic purpura, arthritis, phlebitis, gynecological inflammation, acute lung injury, severe acute pancreatitis accompanied by lung injury or liver injury, local cerebral ischemia and other diseases were gradually thorough. Their anti-inflammatory mechanisms are closely related to NF-B, IL-1, IL-6, TNF- α , NO, CCR, cox-2, IL-22, and IL-17. Now Radix Arnebiae and compound Radix Arnebiae preparations, which dosage forms are mostly oil, ointments, suppositories and sprays, have been widely used in the clinical treatment of eczema, dermatitis, gynecological inflammation, skin wound and mucosal injury. How to develop the anti-inflammatory action of Radix Arnebiae and compound Radix Arnebiae preparations is remains to be further studied at the micro level by using bionomics technique.

Key Words Radix Arnebiae; Shikonin; Radix Arnebiae preparations; Anti-inflammatory; Progress

中图分类号: R242; R285 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2018.06.013

紫草在我国药用历史悠久,始载于《神农本草经》,为紫草科植物紫草、新疆紫草、蒙紫草或滇紫草的干燥根;性味甘、咸、寒,归心、肝经,功效凉血、活血、解毒、透疹,主治血热毒盛、斑疹紫黑、麻疹不透、疮疡、湿疹、水火烫伤,可内服或外用。紫草药用价

值很高,据现代药理研究^[1],具有抗炎、镇痛、抗菌、抗病毒、抗肿瘤、免疫调节、抗生育、保肝、止血等多种作用。紫草中含有萘醌类、苯酚苯酮类、酚酸类、生物碱类、三帖酸类、黄酮类以及紫草多糖等多种化学成分^[2],而脂溶性的萘醌类化合物是紫草最主

基金项目:成都中医药大学横向科研项目(301-568)——健民复方紫草油药效及机理开发研究

作者简介:李陈(1974.07—),女,在读博士研究生,副主任医师,研究方向:中医儿科常见病, E-mail: leechan@sina.com

通信作者:肖飞(1977.11—),男,高级工程师,执业中药师,研究方向:新药研发及二次品种开发, E-mail: xfsrxbyws@163.com

要的生物活性成分之一。至今已从新疆紫草根中分离获得 30 余种萘醌类化合物,因其旋光性不同又分为 R-型(命名为紫草素类,Shikonin)和 S-型(命名为阿卡宁类,Alkannin)^[3]。而紫草素及其衍生物抗炎活性突出,是目前研究的热点和重点之一^[4]。我们以“紫草”“紫草素”“制剂”“抗炎”“进展”“zicao”“shikonin”“anti-inflammatory”等为关键词,用计算机检索 Pub Med、Medline、The Cochrane Library、Embase、Elsevier、中国学术期刊网络版(CNKI)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、维普期刊网(VIP)、万方数据知识服务平台(WanFang Data)等数据库,检索时间为建库至 2017 年 12 月 31 日,共检索到有关紫草、紫草素和紫草制剂抗炎作用的文献 128 篇,其中有效文献 41 篇,对紫草、紫草素和紫草复方制剂抗炎作用的相关研究进行综述,以期对紫草和紫草制剂的抗炎机制研究及产品开发提供参考。

1 紫草的抗炎研究

1.1 不同品种紫草的抗炎研究 新疆紫草习称“软紫草”,品质最佳,所含紫草素及其衍生物的总量最高,年产量达数百吨,占我国紫草生产量 70% 以上,是我国最主要的商品紫草^[5]。1992 年,杨荣等^[6]采用抑制小鼠腹腔毛细血管通透性实验,评价了 6 个不同来源、产地的紫草品种(软紫草、滇紫草、黄花软紫草、密花滇紫草、露蕊滇紫草、紫草),结果以软紫草和滇紫草的水、醇提液抗炎效果更优。之后,李惠兰等^[7]证实滇紫草、新疆紫草和露蕊滇紫草提取物均能明显对抗二甲苯所致小鼠耳廓肿胀,认为 3 种紫草均有抗炎作用。赵雪梅等^[8]采用二甲苯致小鼠耳廓肿胀法,考察泰山紫草醇提物和水提液的抗炎作用,结果泰山紫草的抗炎效果与新疆紫草无明显区别;其抗炎效果与浓度呈正相关;其醇提物的抗炎效果比水提液好。由此可见,新疆软紫草的品质最佳、抗炎效果好已被公认,而滇紫草、泰山紫草的抗炎效果也被逐步肯定。

1.2 紫草不同方法提取物的抗炎研究 赵雪梅等^[9]采用二甲苯致小鼠耳廓肿胀法,测定紫草不同浓度的醇提物和水提物的抗炎作用,结果紫草不同浓度的醇提物和水提物均具有较强的抗炎作用,其抗炎作用与浓度呈正相关;紫草醇提物的抗炎效果优于水提物。赵雪梅等^[10]还考察了九种方法提取的紫草抗炎成分,结果紫草素提取率由高到低依次为:乙醇索氏法>乙醇渗漉法>乙醇浸泡法>氯仿超声法>乙酸乙酯索氏法>石油醚渗漉法>乙酸乙

酯渗漉法>石油醚超声法>石油醚索氏法,九法中以乙醇的提取率最高;紫草的抗炎成分紫草素主要存在于醇提物中。并采用二甲苯致小鼠耳廓肿胀法,证实紫草提取物的抗炎作用与浓度呈正相关,紫草醇提物和水提物均有抗炎作用,紫草醇提物抗炎效果优于水提物。Ishida T 等^[11]发现紫草根的石油醚提取物能抑制紫外线(UVB)辐射产生的效果,以抵抗 UVB 辐射所引起的炎性反应。可见,紫草醇提物、水提物、石油醚提取物均有抗炎作用,而多认为紫草醇提物的抗炎效果更优。

1.3 紫草对不同疾病的抗炎机制 近年,紫草在治疗过敏性紫癜、重症急性胰腺炎(SAP)中的抗炎作用已为学者关注。格日勒其格等^[12]证实紫草提取物可明显降低 2,4-二硝基氯苯(DNCB)所致小鼠迟发型过敏反应,能抑制醋酸所致小鼠腹腔毛细血管通透性,认为紫草提取物具有免疫抗炎作用,并推测这是蒙医临床采用紫草治疗过敏性紫癜的作用机制之一。刘斌焰等^[13]发现紫草能降低 SAP 大鼠死亡率,提高血清 NO 活性,显著降低肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-6(IL-6)含量,减轻 SAP 大鼠的肺组织炎性反应,改善 SAP 所致的肺损伤,并推测其机制可能与改善微循环,降低炎性细胞的激活,减少炎性反应因子的释放有关。刘斌焰等^[14]还发现紫草能下调 SAP 大鼠肝组织热休克蛋白 70(HSP70)表达,降低血清 ALT、AST、TNF- α 和 IL-6 水平,表明紫草能减轻 SAP 胰腺和肝脏损伤,并推测其保护肝功能可能与紫草发挥抗炎作用有关,即:通过降低 TNF- α 和 IL-6 含量,减轻 SAP 的炎性反应,从而降低 SAP 大鼠 ALT 和 AST 的水平,最终保护 SAP 大鼠的肝功能。可见,紫草治疗 SAP,改善胰腺、肺组织、肝脏损伤,与降低 TNF- α 和 IL-6 含量,减轻 SAP 炎性反应密切相关。

2 紫草素的抗炎研究

2.1 紫草素的抗炎作用机制 1994 年,王文杰等^[15]发现皮下注射紫草素 10 mg/kg 对小鼠巴豆油耳炎症和大鼠酵母性足趾肿有明显抑制作用,而且紫草素在一定浓度范围内可浓度依赖性地抑制白细胞三烯 B₄(LTB₄)和 5-羟基二十碳四烯酸(5-HETE)的生物合成,证实了紫草素具有抗炎作用,并推测紫草素的作用部位可能是 5-脂氧酶,而萘醌类化合物对 5-脂氧酶活性的抑制作用可能是由其还原性决定的。秦爱萍等^[16]采用二甲苯所致小鼠耳廓肿胀实验、醋酸所致小鼠腹腔毛细血管通透性改变实验、大鼠腋窝皮下置棉球所致肉芽组织增生实

验,证实了左旋紫草素对急性和亚急性炎症的动物模型均有明显对抗作用,而且呈剂量依赖性,特别是左旋紫草素高剂量组抗炎效果接近地塞米松组。可见,紫草素的抗炎作用早已备受关注。

近年,紫草素抗炎作用机制的研究多与 NF- κ B、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、一氧化氮(NO)、白细胞介素-22(IL-22)等有关。Cheng Y W 等^[17]发现紫草素是通过抑制磷酸化 ERK,使 NF- κ B 活性降低,抑制 iNOS 蛋白的表达,从而发挥抗炎疗效。Lu L 等^[18]发现紫草素能够降低小鼠巨噬初级细胞的释放,封锁 NF- κ B-P65 从细胞质到细胞核的易位,从而降低蛋白酶体相关活动,并据此推测紫草素在炎性反应条件下能够作为蛋白酶体抑制剂发挥作用。李叶静等^[19]研究紫草素抑制由脂多糖(LPS)诱导的巨噬细胞炎症的机制,发现紫草素的抗炎机制可能是通过 TLR4 介导的信号通路活化 NF- κ B,抑制 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的分泌,并促进 IL-10 的分泌。Ying Yang 等^[20]发现紫草素能够显著减少 IL-6、TNF- α 、NO 在巨噬细胞 RAW264.7 中的含量,认为紫草素是通过降低巨噬细胞中高迁移率族蛋白(HMGB)的表达,发挥其抗炎活性。赵莎等^[21]研究发现 IL-22 可以刺激永生角质形成 HaCaT 增殖、诱导 HaCaT 分泌 S100A7、S100A8 等促炎性反应因子作用,但这些效应均可被紫草素抑制,说明在体外紫草素可以抑制 IL-22 介导的细胞增殖以及抑制角质形成细胞分泌促炎性反应因子 S100A7、S100A8,从而减轻炎性反应。

2.2 紫草素对关节炎的抗炎机制 方文龙等^[22]综述紫草素在治疗类风湿性关节炎(RA)上的显著疗效,认为紫草素通过多方面作用机制起到抗炎,减轻关节炎肿痛症状功效。张永红等^[23]发现紫草素可通过抑制炎症细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 诱导的滑膜成纤维细胞环氧化酶 2 信使 RNA(COX-2mRNA)的基因表达,减少前列腺素 E₂(PGE₂)的合成,发挥抗滑膜成纤维细胞增殖作用,进而缓解 RA 的关节肿痛症状,认为紫草素对 RA 具有免疫抗炎作用。代巧妹等^[24]用紫草素腹腔注射已经成模的胶原性关节炎(CIA)小鼠,连用 10 d,结果紫草素降低了晚期 II 型 CIA 小鼠的关节炎评分,阻止了软骨破坏,显著降低了髌骨及邻近滑膜组织的 Th1 型细胞因子和炎症性细胞因子 IL-6 的 mRNA 水平,其机制可能是紫草素通过抑制 Th1 细胞因子的表达来发挥抗炎作用。杨敬宁等^[25]发现紫草素可阻断趋化因子(CCR)受体与配体相结合,导致趋化蛋白失效,从而减少关节

腔内炎性细胞的聚集,降低关节炎症反应,缓解关节红肿。可见,紫草素治疗关节炎的抗炎机制可能与 TNF- α 、IL-6、CCR、COX-2 等有关。

2.3 紫草素对银屑病的抗炎机制 紫草素治疗银屑病的抗炎机制研究现多与 IL-17 有关。解欣然等^[26]发现紫草素能抑制 IL-17A 诱导的 HaCaT 细胞增殖,减少炎症反应因子 IL-23 的分泌,并能抑制细胞内趋化因子 CXCL1、CXCL2、CCL20 和 DEFB4 的表达,从而募集白细胞,达到治疗银屑病的目的。赵莎等^[27]采用银屑病样动物模型,证实紫草素能明显阻断银屑病样皮损及皮损组织病理变化,降低血清中 Th17 细胞分泌的多种炎性细胞因子 IL-17、IL-17F、TNF- α 、IL-6 和 IL-22 的水平,具有免疫抗炎作用。行敏等^[28]证实银屑病患者血清 IL-17 表达水平升高,并且 IL-17 随患者皮损损害程度的增加而逐渐升高,推测 IL-17 在银屑病发病机制中起关键作用;还证实 IL-17 可促进 HaCaT 细胞分泌炎症细胞因子 IL-6 和 IL-23,并呈时间依赖性,而紫草素可有效抑制 IL-17 的促炎性反应作用。

2.4 紫草素对其他疾病的抗炎机制 目前,紫草素治疗急性肺损伤、急性胰腺炎、局部脑缺血等疾病的抗炎机制研究多与促炎症介质 NF- κ B 或炎性反应因子有关。Dejie L 等^[29]以脂多糖(LPS)致小鼠急性肺损伤模型,研究紫草素的抗炎作用。蛋白质印迹结果表明,紫草素能显著抑制核 NF- κ B 信号转录因子的活性,从而发挥抗炎作用。Xiong J 等^[30]用蛙皮素诱导小鼠急性胰腺炎模型,研究紫草素的抗炎作用。经过生物活性评价,推测紫草素可能通过释放炎性反应因子而发挥抗胰腺炎的活性。Wang L 等^[31]用紫草素喂养因大脑中动脉瞬时闭塞引起的局部脑缺血雄性小鼠 3 d 后,检测到小鼠神经功能缺损、梗死体积、脑水肿、血脑屏障(BBB)功能障碍程度均显著改善,而且紫草素抑制了缺血性皮层促炎性反应递质 TLR4、TNF- α 、NF- κ B、和 p-p38 MAPK 的表达,认为紫草素能调节炎性反应、改善 BBB 通透性,从而保护大脑免受缺血性损伤。

3 紫草复方制剂的抗炎研究

3.1 紫草复方制剂治疗烧烫伤的抗炎研究 紫草复方制剂治疗烧烫伤的研究较多,认为与其抗炎作用密切相关,其现有剂型为油剂、膏剂、喷雾剂。封玉东等^[32]采用新西兰白兔烫伤模型和二甲苯致小鼠耳肿胀模型,验证了复方紫草油(组成:紫草、当归等)具有明显的促进烫伤面愈合和抗炎作用。张静等^[33]采用烧烫伤大鼠模型评价出复方紫草油擦剂

(组成:紫草、地榆、黄柏、食用油)比京万红烫伤膏更具有修复和抗炎活性,认为复方紫草油擦剂参与了组织修复,加快了组织再生和愈合速度,能抑制细菌生长,减轻创面炎性反应,促进创面愈合,对Ⅱ度烧烫伤创面具有明显治疗作用。马晓玲等^[34-35]以《外科正宗》紫云膏为参考,进行反复筛方、重新组方,研制出了四味紫草烧伤膏(组成:新疆软紫草、黄连、当归、冰片、麻油)和八味紫草烧伤膏(组成:新疆软紫草、黄连、当归、冰片、地榆、黄柏、大黄、栀子、蜂蜡、麻油)。通过观察大鼠烫伤皮肤破损情况和结(脱)痂情况,发现2种软膏均对创面收敛作用较强,均能促进创面结痂愈合,防止组织液渗出,具有抗炎消肿止痛作用,对Ⅱ度烧伤有明显治愈作用;两者相比,四味紫草烧伤膏促进创面愈合作用更优。韩娟^[36]以左旋紫草素定性鉴别和含量测定作为质量控制,制备紫草烧伤喷雾剂(组成:紫草、蒲公英、黄柏、冰片等),并采用小鼠烧烫伤模型观察到此喷雾剂具有抗炎、促进创伤愈合,显著缩短烫伤愈合时间,治疗烧烫伤的作用。

3.2 紫草复方制剂治疗其他疾病的抗炎研究 紫草复方制剂治疗静脉炎、妇科炎症、湿疹等疾病,认为也与其抗炎作用密切相关,其现有剂型为膏剂、栓剂、醇提液。陈家惠等^[37]通过二甲苯致小鼠耳肿胀实验、豚鼠对磷酸组胺致痒反应实验和豚鼠急性湿疹实验,证实了紫黄油膏(组成:紫草、黄连、金银花、地榆、麻油)具有抗炎、止痒、改善皮疹,治疗婴幼儿湿疹的作用。杨海红等^[38]采用正交试验设计方法,优选预防和治疗老年性阴道炎及妇科炎症等疾病的紫草复合物栓,结果发现以抗炎活性为指标,紫草的最佳提取工艺为:浸泡4 h后,8倍量90%的乙醇渗漉,而且当紫草占栓剂处方总量50%时,其抗炎活性最强。林建峰等^[39]证实灌胃紫云金(组成:紫草、白芷、冰片、银花等的醇提物)2~4 g/kg对大鼠角叉菜胶性足跖肿胀、小鼠巴豆油性耳廓水肿、大鼠棉球肉芽增生和小鼠醋酸所致腹腔毛细血管通透性增加均有显著抑制作用,提示紫云金对急、慢性炎症反应和急性炎症反应渗出过程均有抑制作用,并推测紫云金防治雷公藤内酯醇静脉注射引起的静脉炎,可能与其抗炎作用有关。

4 紫草及紫草制剂抗炎的临床研究

临床中,紫草及紫草制剂已广泛用于治疗湿疹、皮炎、妇科炎症、皮肤创面及黏膜损伤等多种炎症性疾病。袁慧勤^[40]综述紫草单味药外用治疗小儿湿疹、慢性唇炎、皮炎、皮肤溃疡等具有独特临床

优势。紫草制剂防治尿布皮炎疗效确切,多采用油剂和膏剂;而紫草油或复方紫草油已广泛用于临床治疗尿布皮炎、皮肤创面、黏膜损伤、烧烫伤、压疮、放射性皮炎、湿疹、失禁性皮炎等多种疾病^[41]。卢丹等^[42]认为用紫草及其复合制剂外涂或熏洗患处局部,可有效的治疗阴道炎、宫颈炎、盆腔炎等妇科炎症。辛小平等^[43]采用激光、微波、爱宝疗液、紫草油纱条4种方法治疗宫颈糜烂,结果发现紫草油纱条治疗Ⅰ~Ⅱ度宫颈糜烂总有效率93.3%,显著高于其他3组,且不影响宫颈弹性,尤其适用于治疗已婚未育女性的宫颈糜烂。杨丽云采用康妇消炎栓(组成:紫草、苦参、地丁、芦荟、蒲公英、穿心莲等)经直肠给药治疗盆腔炎性包块患者40例,1~2次/d(月经干净3 d后开始),1粒/次,9 d为1疗程,结果总有效率达95%。Zagorodnyaya EB等^[44]采用新型聚合物膜(组成:甲基纤维素衍生物和从紫草素培养的细胞中分离出来的脂类物质)治疗溃疡性糜烂型扁平苔藓和口腔黏膜白斑,结果这种含紫草素的聚合物膜能够有效减轻疼痛,降低口腔病变形态。

5 结语

紫草是一种重要的药用植物资源,紫草、紫草素及紫草复方制剂的抗炎作用已备受关注,尤其是国内外对紫草素的抗炎机制研究正逐步深入。目前,紫草以新疆软紫草品质最佳,而滇紫草、泰山紫草等也被逐步肯定。紫草醇提物抗炎效果最优,紫草素及其衍生物的抗炎活性突出。紫草、紫草素及紫草复方制剂治疗烧烫伤、湿疹、银屑病、过敏性紫癜、关节炎、静脉炎、妇科炎症、急性肺损伤、重症急性胰腺炎伴肺损伤或肝损伤、局部脑缺血等多种疾病的实验研究正逐步深入,多认为其抗炎机制与NF- κ B、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、NO、CCR、COX-2、IL-22、IL-17等密切相关。紫草及紫草制剂现已广泛用于临床治疗湿疹、皮炎、妇科炎症、皮肤创面及黏膜损伤等多种炎症性疾病,其剂型多为油剂、膏剂、栓剂、喷雾剂等。如何高效发挥紫草的抗炎作用,尚有待在微观层面运用生物组学技术等继续深入研究紫草及紫草制剂的抗炎机制。

参考文献

- [1] 宋艳华,孙晖,张爱华,等.紫草的研究进展[J].中医药学报,2013,41(4):123-125.
- [2] 马琴国,李天庆.紫草化学成分及药理作用研究进展[J].甘肃中医学院学报,2013,30(2):78-80.
- [3] 詹志来,胡峻,刘谈,等.紫草化学成分与药理活性研究进展[J].中国中药杂志,2015,40(21):4127-4135.
- [4] 夏玲红,崔岚,王可耀.紫草素及其衍生物的药理作用研究进展

- [J]. 医药导报, 2011, 30(3): 339-341.
- [5] 贾晓光. 紫草[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2001: 1.
- [6] 杨荣, 万阜昌, 冷柏. 6种紫草的药理活性比较[J]. 中国医学学报, 1992, 7(3): 341.
- [7] 李惠兰, 秦剑, 何洪静. 滇紫草、新疆紫草和露蕊滇紫草提取物药效学研究[J]. 中国民族民间医药杂志, 2002, 10(56): 174-176.
- [8] 赵雪梅, 费洪荣, 王桂玲, 等. 泰山紫草与新疆紫草抗炎作用的初步研究(简报)[J]. 草业学报, 2008, 17(4): 166-169.
- [9] 孟庆举, 易红, 杨华, 等. 闪式提取法用于紫草的工艺条件研究[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(14): 2302.
- [10] 赵雪梅, 王桂玲, 费洪荣, 等. 紫草有效成分的提取及其抗炎作用研究[J]. 中药药理与临床, 2008, 24(4): 36-38.
- [11] Ishida T, Sakaguchi I. Protection of human keratinocytes from UVB-induced inflammation using root extract of *Lithospermum erythrorhizon*[J]. *Biological & pharmaceutical bulletin*, 2007, 30(5): 928.
- [12] 格日勒其其格, 米裕青, 李德良. 蒙药紫草提取物对 DNCB 所致迟发性皮肤过敏与腹腔炎性渗出的影响[J]. 中国民族医药杂志, 2013, 21(10): 62.
- [13] 刘斌焰, 刘斌钰, 李祥, 等. 紫草对重症急性胰腺炎肺损伤的实验研究[J]. 山西大同大学学报: 自然科学, 2017, 33(1): 38-40, 88.
- [14] 刘斌焰, 李祥, 邢雁霞, 等. 紫草对 SAP 大鼠肝组织保护的实验研究[J]. 广州化工, 2017, 45(16): 94-96.
- [15] 王文杰, 白金叶, 刘大培, 等. 紫草素抗炎及对白三烯 B₄ 生物合成的抑制作用[J]. 药理学, 1994, 29(3): 161-165.
- [16] 秦爱萍, 张传印, 陆丽. 左旋紫草素抗炎作用的实验研究[J]. 现代生物医学进展, 2009, 9(18): 3432-3434.
- [17] Cheng Y W, Chang C Y, Lin K L. Shikonin derivatives inhibited LPS-induced NOS in RAW 264. 7 cells via down regulation of MAPK/NF- κ B signaling[J]. *J Ethnopharmacol*, 2008, 120(2): 264.
- [18] Lu L, Qin A, Huang H, et al. Shikonin extracted from medicinal Chinese herbs exerts anti-inflammatory effect via proteasome inhibition. [J]. *European Journal of Pharmacology*, 2011, 658(2-3): 242-247.
- [19] 李叶静, 谈弋. 紫草素通过 TLR4/NF- κ B 信号通路抑制由脂多糖诱导的巨噬细胞炎症研究[J]. 安徽医药, 2017, 21(8): 1384-1387.
- [20] Ying Yang, Jing Wang, Qiao Yang, et al. Shikonin inhibits the lipopolysaccharide-induced release of HMGB1 in RAW264. 7 cells via IFN and NF- κ B signaling pathways [J]. *International immunopharmacology*, 2014, 19(1): 81.
- [21] 赵莎, 林向飞, 潘敏, 等. 紫草素对 IL-22 诱导 HaCaT 增殖及 S100A7、S100A8 表达的影响[J]. 扬州大学学报: 农业与生命科学版, 2014, 35(3): 20-23.
- [22] 方文龙, 聂英坤. 植物药物治疗类风湿关节炎的新进展[J]. 临床荟萃, 2014, 29(5): 593-595.
- [23] 张永红, 于慧敏, 聂英坤. 紫草素对类风湿关节炎滑膜成纤维细胞 COX-2 表达的影响[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2012, 46(3): 261-265.
- [24] 代巧妹, 王金凤, 张凤山. 紫草素对晚期胶原性关节炎的作用研究[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2009, 43(1): 48-51.
- [25] 杨敬宁, 郭薇, 王瑞, 等. 紫草素对大鼠佐剂性关节炎滑膜炎的影响[J]. 现代医药卫生, 2009, 25(19): 2891-2892.
- [26] 解欣然, 张蕾, 刘欣, 等. 紫草素对 IL-17 诱导角质形成细胞增殖及趋化因子表达的影响[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(5): 946-949.
- [27] 赵莎, 潘敏, 陈菲菲, 等. 紫草素对银屑病样动物模型 Th17 细胞相关因子的影响[J]. 临床皮肤科杂志, 2016, 45(5): 323-327.
- [28] 行敏, 任宏伟, 屈慧明, 等. 寻常型银屑病患者血清中 IL-17 的表达及紫草素对 IL-17 刺激 HaCaT 细胞分泌 IL-6 和 IL-23 的影响[J]. 吉林大学学报: 医学版, 2017, 43(5): 958-962.
- [29] Dejie L, Yong S, Yong S. Shikonin exerts anti-inflammatory effects in a murine model of lipopolysaccharide-induced acute lung injury by inhibiting the nuclear factory-kappaB signaling pathway[J]. *Int Immunopharmacology*, 2013, 16: 475-480.
- [30] Xiong J, Ni J, Hu G, et al. Shikonin ameliorates cerulein-induced acute pancreatitis in mice[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2013, 145(2): 573.
- [31] Wang L, Li Z, Zhang X, et al. Protective Effect of Shikonin in Experimental Ischemic Stroke: Attenuated TLR4, p-p38MAPK, NF- κ B, TNF- α and MMP-9 Expression, Up-Regulated Claudin-5 Expression, Ameliorated BBB Permeability[J]. *Neurochemical Research*, 2014, 39(1): 97-106.
- [32] 封玉东, 封丽, 王婉. 复方紫草油促进烫伤面愈合和抗炎作用的实验研究[J]. 中国中医药科技, 2008, 15(5): 378.
- [33] 张静, 冯琴喜, 夏清平, 等. 复方紫草油的烫伤治疗作用及其机制研究[J]. 医学综述, 2012, 18(22): 3863-3865.
- [34] 马晓玲, 夏提古丽·阿不利孜, 徐晓琴, 等. 八味紫草烧伤膏的镇痛和创面愈合实验研究[J]. 西北药学杂志, 2017, 32(3): 330-332.
- [35] 马晓玲, 夏提古丽·阿不利孜, 魏鸿雁. 2种烧伤膏的镇痛和创面愈合作用的比较研究[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(4): 146-149.
- [36] 赵文文, 吴智敏, 吴霞, 等. 一测多评法测定新疆紫草中主要萘醌类成分的含量[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(20): 3792-3797.
- [37] 陈家惠, 田静. 紫黄油膏对豚鼠急性湿疹模型的实验研究[J]. 中医外治杂志, 2010, 19(4): 6-7.
- [38] 杨海红, 杨雪梅, 杨春霞, 等. 紫草萘醌类成分的提取及其复合物栓的抗炎活性研究[J]. 中国民族民间医药, 2012, 9(17): 54-56.
- [39] 林建峰, 朱惠, 胡冠军, 等. 紫云金的抗炎镇痛作用[J]. 海峡药学, 2000, 12(1): 25-27.
- [40] 袁慧勤, 胡迪. 紫草的药理作用及单味药临床外用概述[J]. 医学综述, 2015, 21(3): 504-506.
- [41] 李陈, 常克. 关于紫草油和复方紫草油对照研究的文献分析[J]. 世界中医药, 2017, 12(8): 1751-1754, 1758.
- [42] 卢丹, 钱静. 紫草在妇科相关领域的实验研究及其临床应用[J]. 实用临床医药杂志, 2012, 16(23): 189-192.
- [43] 辛小平, 赵援霞. 紫草油纱条在治疗宫颈糜烂中的应用[J]. 中国妇幼保健, 2009, 24(22): 3174.
- [44] Zagorodnyaya E B, Oskol'skii G I, Basharov A Y, et al. Biopolymeric film containing bioactive naphthoquinone (shikonin) in combined therapy of inflammatory destructive lesions in the buccal mucosa[J]. *Bulletin of Experimental Biology & Medicine*, 2013, 156(2): 232-235.