

龙胆科植物来源的化合物抗炎作用机制研究进展

彭学容¹, 朱钰珊¹, 范苏苏¹, 孙亚茹¹, 王洋^{2*}, 张旋^{1*}

¹昆明医科大学药学院暨云南省天然药物药理重点实验室/现代生物医药产业学院, 云南 昆明

²昆明市延安医院药学部, 云南 昆明

收稿日期: 2023年12月15日; 录用日期: 2024年1月11日; 发布日期: 2024年1月18日

摘要

龙胆科(Gentianaceae)植物是一类广泛分布于全球的药用植物,其主要活性成分为龙胆苦苷、獐芽菜苷、獐芽菜苦苷以及生物碱、黄酮、香豆素及内酯等化合物。龙胆科植物来源的化合物具有显著的抗炎作用,可以通过多种途径调节炎症反应,对于治疗各种炎症相关疾病具有重要的意义。本文综述了龙胆科植物来源的化合物抗炎作用的主要机制,包括抑制转录因子的激活;抑制炎症相关酶的表达;减少炎症介质的产生;调节免疫细胞的功能;以及影响自噬和NLRP3等新兴机制,旨在为龙胆科植物来源的化合物在炎症性疾病中的应用提供一定的参考。

关键词

龙胆科植物, 活性成分, 炎症, 抗炎机制

Research Progress on Anti-Inflammatory Mechanisms of Compounds from Gentiaceae Plants

Xuerong Peng¹, Yushan Zhu¹, Susu Fan¹, Yaru Sun¹, Yang Wang^{2*}, Xuan Zhang^{1*}

¹School of Pharmaceutical Sciences & Yunnan Key Laboratory of Pharmacology for Natural Products/College of Biomedical Industry, Kunming Medical University, Kunming Yunnan

²Department of Pharmacy, Yan'an Hospital of Kunming City, Kunming Yunnan

Received: Dec. 15th, 2023; accepted: Jan. 11th, 2024; published: Jan. 18th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 彭学容, 朱钰珊, 范苏苏, 孙亚茹, 王洋, 张旋. 龙胆科植物来源的化合物抗炎作用机制研究进展[J]. 药物资讯, 2024, 13(1): 25-32. DOI: 10.12677/pi.2024.131004

Abstract

Gentianaceae is a kind of medicinal plants widely distributed in the world. Its main active components are gentiopicroside, swertiamarin, sweroside, alkaloids, flavonoids, coumarins and lactones. Compounds from Gentianaceae plants have significant anti-inflammatory effects, can regulate inflammatory response through a variety of ways, and is of great significance for the treatment of various inflammation-related diseases. This paper reviewed the main mechanisms of anti-inflammatory effects of compounds from Gentianaceae plants, including in hibiting the activation of transcription factors, down regulating the expression of inflammation-related enzymes, reducing the production of inflammatory mediators, regulating the function of immune cells, as well as affecting autophagy and NLRP3, the aim is to provide references for application of compounds from Gentianaceae plants in inflammatory diseases.

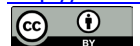
Keywords

Gentianaceae Plants, Active Ingredients, Inflammation, Anti-Inflammatory Mechanisms

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

龙胆科(Gentianaceae)植物是一类广泛分布于全球的药用植物,约有 87 属 1000 余种,主要生长在温带和寒带地区。随着现代药理学发展,越来越多的证据表明,龙胆科植物具有多种药理活性,如抗炎、抗菌、抗病毒、抗肿瘤、抗氧化、抗凝血、降血压、降血脂、降血糖等,其中,抗炎作用是龙胆科植物最重要的药理作用之一。

目前研究表明,最具药用价值的龙胆科植物主要是龙胆属和獐芽菜属,活性成分包括环烯醚萜苷类、黄酮类、木脂素类和三萜类等化合物。这些化合物中,环烯醚萜苷类是龙胆科植物的特征性成分,包括裂环烯醚萜苷类、环烯醚萜苷和环烯醚萜酯[1],如龙胆苦苷、獐牙菜苦苷等[2] [3] [4]。

炎症是一种常见的病理过程,涉及多种细胞因子、信号通路和免疫细胞,参与许多炎症性疾病,是机体为了自我保护做出的防御性反应。但持续过度的炎症反应会导致组织损伤和器官功能障碍,引发各种急性或者慢性疾病,如急性肺损伤、急性痛风性关节炎和炎症性肠病等[5]。因此,针对性控制和调节炎症反应是治疗和预防炎症性疾病的重要策略之一。

目前,临床上常用的抗炎药物主要为非甾体类抗炎药(NSAIDs)和糖皮质激素(GCs),但是这些药物的长期使用会带来诸如胃肠道损伤、心血管损伤等一系列的不良反应[6]。因此,寻找安全有效,副作用少的天然抗炎药物具有重要的意义。本文将从从以下几个方面介绍龙胆科植物来源的化合物抗炎作用的主要机制,希望为其深入开发和临床应用提供参考。

2. 龙胆科植物来源的化合物抗炎作用机制

2.1. 抑制 NF- κ B 和 STAT3 等转录因子的激活

NF- κ B 信号通路是炎症反应中一种经典的促炎信号通路,主要基于白细胞介素 1 (IL-1)和肿瘤坏死因

子 α (TNF- α)等促炎细胞因子对 NF- κ B 的激活[7] [8]。通常情况下, NF- κ B 与抑制因子 I κ B 结合, 以非活性形式存在于细胞质中。当细胞受到外界刺激时, 通过 I κ B 磷酸化降解诱导 NF- κ B 活化和核易位[9]。STAT3 是信号传导及转录激活蛋白(STAT)家族中一员, 是一种潜在的转录因子, 通过与细胞表面的多肽受体相互作用介导细胞外信号[10]。STAT3 蛋白在细胞中有正常生理水平的表达, 在受到刺激后, STAT3 蛋白主要通过酪氨酸激酶(JAK)磷酸化被转录激活, 活化的 STAT3 二聚化, 易位到细胞核, 并与序列特异性 DNA 元件结合, 从而转录靶基因[11]。

研究发现, 龙胆苦苷可以显著降低胶原蛋白诱导的关节炎小鼠模型 NF- κ B 信号通路上游 I κ B α 磷酸化水平和信号通路中 p65 蛋白的核易位, 并且能显著降低 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 等炎症相关因子的水平[12]。在小鼠类风湿关节炎模型和 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞炎症模型上, 獐芽菜苦苷能够显著降低 NF- κ B p65, p-I κ B α , p-JAK2 和 p-STAT3 信号蛋白水平的释放, 并且减少 IL-1 β , TNF- α , IL-6 和促血管生成酶(MMP, iNOS, PGE2, PPAR γ 和 COX-2)的释放和显著增加 IL-10 和 IL-4 水平[13]。 α -香树脂醇是滇龙胆中三萜类化合物中的一种, 在佛波酯诱导的小鼠皮肤炎症模型上, α -香树脂醇以剂量依赖性地抑制 COX-2 在小鼠皮肤中的表达, 在 NF- κ B 信号通路中, α -香树脂醇局部治疗能够阻断 I κ B- α 降解, p65/RelA 磷酸化和 NF- κ B 活化, 且 α -香树脂醇还能抑制上游蛋白激酶的活化, 即细胞外信号调节蛋白激酶(ERK), p38 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和蛋白激酶 C (PKC) [14]。橙皮素是龙胆科植物来源的化合物中的木脂素类成分, 能够抑制 NF- κ B 活化, 减少 TNF- α 和 IL-6 的分泌, 减轻非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)小鼠肝脏炎症[15]。

2.2. 抑制炎症相关酶的表达

2.2.1. 抑制 COX 和 iNOS 表达

环氧合酶(cyclooxygenase, COX)是一种膜结合蛋白, 有 COX-1、COX-2 和 COX-3 三种亚型, 限制炎症介质前列腺素(PGs)合成速度, 参与炎症、发热、疼痛等过程[16]。COX-2 在正常生理条件下几乎检测不到, 但是在人体对损伤或感染的急性炎症反应中具有高度诱导性, 增强的 COX-2 能诱导前列腺素合成并刺激癌细胞增殖, 促进血管生成, 抑制细胞凋亡, 增加转移潜力[17]。诱导型一氧化氮合酶(iNOS)是合成 NO 的关键酶, 当细胞被外界刺激时, iNOS 催化 L-精氨酸(L-Arg)产生高水平的 NO, NO 再通过激活可溶性鸟苷环化酶(sGC)来发挥作用, 在哺乳动物的巨噬细胞, 中性粒细胞中均有表达[18]。

传统的龙胆科植物秦艽(GM)常用治疗风湿性疾病, 例如系统性红斑狼疮。研究发现, 从秦艽花中提取的环烯醚萜苷类化合物(马钱子酸、獐芽菜苦苷、龙胆苦苷和獐芽菜苷)能够降低胶原诱导类风湿关节炎(CIA)大鼠血清中 IL-1 β , IL-6 和 TNF- α 的水平, 下调 iNOS 和 COX-2 表达[19]。从龙胆根部提取的龙胆苦苷可以抑制 LPS 诱导的小鼠巨噬细胞 RAW264.7 中 COX-2 和 iNOS 基因的表达[20]。研究发现, 去甲基维菊叶龙胆酮(demethylbellidifolin)能够降低 ox-LDL 诱导的内皮细胞 TNF- α 和 ADMA (NOS 的内源性抑制剂)水平来抑制单核细胞与内皮细胞的粘附[21]。

2.2.2. 抑制细胞粘附分子表达

细胞粘附分子(Cell Adhesion Molecules, CAM)是参与细胞间或细胞间基质(ECM)结合的跨膜受体蛋白, 根据结构可分为: 整合素, 钙粘蛋白, 选择素和免疫球蛋白超家族 CAM (IgCAM) [22]。CAM-1 和血管细胞粘附分子-1 (VCAM-1)有助于调节炎症相关的血管粘附分子和白细胞(如巨噬细胞和 T 细胞)的跨内皮迁移。研究表明, VCAM-1 与各种免疫疾病的进展密切相关, 包括类风湿性关节炎、哮喘、移植排斥反应和癌症[23]。TNF- α 、ROS、ox-LDL、高葡萄糖浓度和 Toll 样受体激动均能激活 VCAM-1 的表达[24]。此外, 血清 VCAM-1 的水平能够反应 RA 患者的病情和疗效[25]。因此, 阻断 VCAM-1 激活, 是一种可行的减轻 RA 炎症的治疗方法。

神经损伤诱导蛋白 1 (Ninjurin1, Ninj1)是一种神经损伤诱导的粘附分子[26]。当机体受到刺激时,诱导白细胞中 Ninj1 表达,增强对血管内皮细胞(VECs)和 ECM 的粘附,并募集到炎症部位,可调节自身免疫性脑脊髓炎、多发性硬化症和动脉粥样硬化中的巨噬细胞功能[27] [28]。研究发现,黄龙胆提取物和异牡荆苷均能够阻断 TNF- α 诱导的 ICAM-1 和 VCAM-1 在人脐静脉内皮细胞中的表达,并能降低糖尿病大鼠主动脉节段中 VCAM-1、iNOS 和血管内皮钙粘蛋白的表达[29]。

2.2.3. 抑制基质金属蛋白酶的表达

基质金属蛋白酶(MMPs)是锌依赖性内肽酶家族,能够水解细胞外基质蛋白,在细胞分化、增殖、伤口愈合、细胞凋亡和血管生成中起主要作用。此外, MMPs 还参与多种疾病如癌症转移、肿瘤生长、炎症、动脉粥样硬化和心肌梗死的发病机制[30]。目前已知的 MMPs 包括: MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-8, MMP-9, MMP-10, MMP-11, MMP-12, MMP-14, MMP-23 和 MMP-26, 参与炎症反应的主要是 MMP-2 和 MMP-9 [30]。一方面,人类和转基因小鼠的 MMP-2 缺乏可诱发炎症并影响心脏代谢,另一方面, MMP-2 的心脏特异性过表达会诱导先天免疫应答和促炎细胞因子水平升高,与细胞凋亡和炎症细胞浸润相关[31] [32]。研究发现,芒果苷能够通过抑制 MMP-9 和 MMP-7 的表达并抑制酶活性、转移潜力和 β -catenin 途径的激活来改善炎症微环境预防神经癌和乳腺癌[33]。

2.3. 减少炎症介质的产生

炎症介质主要有细胞因子、花生四烯酸代谢产物和血管活性胺等,参与了炎症反应的发生和维持。红景天酮(Rhodanthyrone, Rho)是龙胆的有效成分, RhoA 和 RhoB 可下调 LPS 刺激 RAW 264.7 细胞炎症模型中炎症细胞因子/趋化因子(TNF- α 、IL-6 和 CCL2)和炎症介质(NOS2 和 PTGS2)的表达,并通过 NF- κ B 信号通路发挥抗炎作用[34]。在乙醇诱导的 C57BL/6 鼠胃炎模型上,龙胆苦苷能够降低 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-8 的水平,升高 IL-10 水平,明显减轻小鼠胃炎[35]。齐墩果酸能显著降低 LPS 诱导的急性肝损伤动物肝组织中 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的表达,增加 IL-10 的表达,缓解 LPS 诱导的肝损伤[36]。异牡荆苷(Isovitexin)是龙胆科植物来源的黄酮类化合物。在急性痛风性关节炎(GA)大鼠模型中,异牡荆苷能够减少中 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的水平,并通过 TLR4/MyD88/NF- κ B 途径改善急性 GA 的关节炎[37]。

2.4. 调节免疫细胞功能

免疫细胞(immune cell)包括淋巴细胞和各种吞噬细胞等,共同参与机体的免疫反应和免疫应答。T 细胞亚群是一类具有不同功能和表型的 T 淋巴细胞,如 Th1、Th2、Th17、Treg 等,参与细胞免疫调节,以及促炎和抗炎的平衡[38]。在不同刺激因素下,巨噬细胞会极化成不同的表型(M1 和 M2),两型处于动态平衡状态,参与炎症性疾病的发病过程[39]。树突状细胞(DC 细胞)是抗原提呈细胞,起源于骨髓多能造血干细胞,可分化为髓样 DC(DC1)和淋巴样 DC(DC2)。未成熟 DC 具有较强的迁移能力,成熟 DC 能有效激活初始 T 细胞,处于启动、调控、并维持免疫应答的中心环节[40]。龙胆苦苷可以调节 II 型胶原诱导的类风湿性关节炎(CIA)小鼠 Th17/Treg 分化,改善 Th17/Treg 细胞失衡,缓解 CIA 小鼠关节炎症状[41]。当药醇苷(swertianolin)能够阻断败血症小鼠髓源性抑制细胞(MDSCs)的免疫抑制作用来改善 T 细胞活性,并且显著降低 MDSCs 中的 IL-10、NO、ROS 和精氨酸酶的产生,改善脓毒症的免疫功能障碍[42]。

2.5. 其他抗炎机制

除了上述的传统抗炎机制之外,近年来发现,龙胆科植物来源的化合物抗炎作用机制还包括一些新兴机制,如诱导自噬和抑制 NLRP3 炎性小体等。龙胆苦苷可以通过上调大鼠 LC3 II 蛋白和基因的表达促

进自噬, 缓解非酒精性脂肪性肝炎, 并且在一定程度上降低 ALT、CHOL、TG、IL-1 β 、TNF- α 水平[43]。龙胆苦苷还可以通过抑制 PI3K/Akt 信号通路, 诱导非小细胞肺癌耐药细胞自噬并提升其化疗敏感性[44]。雏叶龙胆酮(Bellidifolin)能够抑制 NLRP3/ASC/Caspase-1 复合物的形成, 从而阻碍焦亡相关蛋白(GSDMD-N)穿梭和由此产生的 ROS 生成, 防止人脑血管周细胞(HBVPs)焦亡, 为治疗中风提供新思路[45]。熊果酸(UV)还可以抑制慢性前列腺炎小鼠模型和焦亡细胞模型中的 IL-1 β 、IL-18 水平, 通过调节 NLRP3 炎症小体介导的 Caspase-1/GSDMD 途径来减轻慢性前列腺炎[46]。

Table 1. Anti-inflammatory mechanisms of plant-derived compounds from Gentianaceae

表 1. 龙胆科植物来源的化合物的抗炎机制

序号	类别	化合物	抗炎机制
1	环烯醚萜类	龙胆苦苷 [12] [20] [35] [41] [44]	p-I κ B α ↓; TNF- α 、IL-1 β 、IL-6↓; iNOS、COX-2↓; 调节 Th17/Treg 分化; 抑制 PI3K/Akt 信号通路
2	环烯醚萜类	马钱子酸[19]	IL-1 β , IL-6、TNF- α 、iNOS 和 COX-2↓
3	环烯醚萜类	獐芽菜苷[19]	IL-1 β , IL-6、TNF- α 、iNOS 和 COX-2↓
4	环烯醚萜类	獐芽菜苦苷[13] [19]	NF- κ B p65, p-I κ B α , p-JAK2、p-STAT3↓; IL-1, TNF, IL-6、MMP, iNOS, PGE2, PPAR γ 、COX-2、iNOS↓; IL-10, IL-4↑
5	三萜类	α -香树脂醇[14]	NF- κ B、MAPK、PKC↓
6	三萜类	熊果酸[46]	调节 NLRP3 炎症小体介导的 Caspase-1/GSDMD 途径
7	三萜类	齐墩果酸[36]	IL-1 β , IL-6 和 TNF- α ↓; IL-10↑
8	吡啶酮类	雏叶龙胆酮[45]	抑制 NLRP3/ASC/Caspase-1 复合物的形成
9	吡啶酮类	当药醇苷[42]	改善 T 细胞活性
10	吡啶酮类	芒果苷[33]	抑制 MMP-9 和 MMP-7 的表达
11	吡啶酮类	去甲基雏叶龙胆酮 [21]	TNF- α 和 ADMA↓
12	黄酮类	异牡荆苷[37]	TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6↓; ICAM-1↓
13	黄酮类	红景天酮[34]	TNF- α 、IL6、CCL2、NOS2 和 PTGS2↓
14	木脂素类	橙皮素[15]	抑制 NF- κ B 活化; TNF- α 和 IL-6↓

3. 结论与展望

龙胆科植物来源的化合物是一类具有多种生物活性的天然产物, 其中许多化合物已经在体外和动物模型上被证实具有显著的抗炎作用, 可以通过多种途径调节炎症反应和免疫应答。然而, 龙胆科植物来源的化合物抗炎作用的分子机制还不完全清楚, 尚需要深入研究其与各种炎症相关通路及靶点的相互作用和调控机制, 以及其在不同的细胞类型和组织器官中的差异性和特异性。此外, 龙胆科植物来源的化合物抗炎作用的新兴机制还有待发现, 需要更多的创新性和前沿性研究来探索其可能涉及到的新兴的信号通路或者信号分子。综上所述, 龙胆科植物来源的化合物在抗炎与免疫方具有极大的药用价值, 值得一步深入地开发和利用。

基金项目

国家自然科学基金项目(82260727); 云南省科技厅 - 昆明医科大学应用基础研究联合专项重点项目(202101AY070001-010; 昆明医科大学抗炎与免疫调节药物研究科技创新团队(CXTD2022003)。

参考文献

- [1] 王菲菲, 张聿梅, 郑笑为, 等. 环烯醚萜类化合物的结构和生物学活性研究进展[J]. 中国药事. 2019, 33(3): 323-330.
- [2] 董丽萍, 倪梁红, 赵志礼, 等. 龙胆属环烯醚萜类化学成分研究进展[J]. 中草药. 2017, 48(10): 2116-2128.
- [3] 孙楷超, 段小群. 龙胆苦苷的药理作用机制的研究进展[J]. 广东化工, 2023, 50(8): 105-107.
- [4] Pandey, T., Smita, S.S., Mishr, A.A., *et al.* (2020) Swertiamarin, a Secoiridoid Glycoside Modulates nAChR and AChE Activity. *Experimental Gerontology*, **138**, Article ID: 111010. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2020.111010>
- [5] Soehnlein, O. and Libby, P. (2021) Targeting Inflammation in Atherosclerosis—From Experimental Insights to the Clinic. *Nature Reviews Drug Discovery*, **20**, 589-610. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00198-1>
- [6] Domper Arnal, M.J., Hijos-Mallada, G. and Lanás, A. (2022) Gastrointestinal and Cardiovascular Adverse Events Associated with NSAIDs. *Expert Opinion on Drug Safety*, **21**, 373-384. <https://doi.org/10.1080/14740338.2021.1965988>
- [7] Lawrence, T. (2009) The Nuclear Factor NF- κ B Pathway in Inflammation. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **1**, a001651. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a001651>
- [8] Xu, R., Ma, L., Chen, T. Wang, J. (2022) Sophorolipid Suppresses LPS-Induced Inflammation in RAW264.7 Cells through the NF- κ B Signaling Pathway. *Molecules*, **27**, Article 5037. <https://doi.org/10.3390/molecules27155037>
- [9] Barnabei, L., Laplantine, E., Mbongo, W., *et al.* (2021) NF- κ B: At the Borders of Autoimmunity and Inflammation. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 716469. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.716469>
- [10] You, L., Wang, Z., Li, H., *et al.* (2015) The Role of STAT3 in Autophagy. *Autophagy*, **11**, 729-739. <https://doi.org/10.1080/15548627.2015.1017192>
- [11] Agashe, R.P., Lippman, S.M. and Kurzrock, R. (2022) JAK: Not Just Another Kinase. *Molecular Cancer Therapeutics*, **21**, 1757-1764. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-22-0323>
- [12] Jia, N., Ma, H., Zhang, T., *et al.* (2022) Gentiopicroside Attenuates Collagen-Induced Arthritis in Mice via Modulating the CD147/p38/NF- κ B Pathway. *International Immunopharmacology*, **108**, Article ID: 108854. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108854>
- [13] Saravanan, S., Islam, V.I., Babu, N.P., *et al.* (2014) Swertiamarin Attenuates Inflammation Mediators via Modulating NF- κ B/ κ B and JAK2/STAT3 Transcription Factors in Adjuvant Induced Arthritis. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **56**, 70-86. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2014.02.005>
- [14] Medeiros, R., Otuki, M.F., Avellar, M.C.W. and Calixto, J.B. (2007) Mechanisms Underlying the Inhibitory Actions of the Pentacyclic Triterpene α -Amyrin in the Mouse Skin Inflammation Induced by Phorbol Ester 12-O-Tetradecanoylphorbol-13-Acetate. *European Journal of Pharmacology*, **559**, 227-235. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.12.005>
- [15] Li, J., Wang, T., Liu, P., *et al.* (2021) Hesperetin Ameliorates Hepatic Oxidative Stress and Inflammation via the PI3K/AKT-Nrf2-ARE Pathway in Oleic Acid-Induced HepG2 Cells and a Rat Model of High-Fat Diet-Induced NAFLD. *Food & Function*, **12**, 3898-3918. <https://doi.org/10.1039/D0FO02736G>
- [16] Prabhakaran, J., Molotkov, A., Mintz, A. and Mann, J.J. (2021) Progress in PET Imaging of Neuroinflammation Targeting COX-2 Enzyme. *Molecules*, **26**, Article 3208. <https://doi.org/10.3390/molecules26113208>
- [17] Desai, S.J., Prickril, B. and Rasooly, A. (2018) Mechanisms of Phytonutrient Modulation of Cyclooxygenase-2 (COX-2) and Inflammation Related to Cancer. *Nutrition and Cancer*, **70**, 350-375. <https://doi.org/10.1080/01635581.2018.1446091>
- [18] 陈家盛, 吴华, 曹蕴. 一氧化氮对炎症大鼠 TNF- α 、IL-2、IL-10 的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(21): 2294-2296.
- [19] Jia, N., Chu, W., Li, Y., *et al.* (2016) Iridoid Glycosides from the Flowers of *Gentiana macrophylla* Pall. Ameliorate Collagen-Induced Arthritis in Rats. *Journal of Ethnopharmacology*, **189**, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.05.027>
- [20] Yamada, H., Kikuchi, S., Inui, T., *et al.* (2014) Gentiolactone, a Secoiridoid Dilactone from *Gentiana triflora*, Inhibits TNF- α , iNOS and Cox-2 mRNA Expression and Blocks NF- κ B Promoter Activity in Murine Macrophages. *PLOS ONE*, **9**, e113834. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113834>
- [21] Jiang, D.J., Jiang, J.L., Tan, G.S., *et al.* (2003) Demethylbellidifolin Inhibits Adhesion of Monocytes to Endothelial Cells via Reduction of Tumor Necrosis Factor α and Endogenous Nitric Oxide Synthase Inhibitor Level. *Planta Medica*, **69**, 1150-1152. <https://doi.org/10.1055/s-2003-818008>
- [22] Ruan, Y., Chen, L., Xie, D., *et al.* (2022) Mechanisms of Cell Adhesion Molecules in Endocrine-Related Cancers: A Concise Outlook. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article 865436. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.865436>
- [23] Kong, D.H., Kim, Y.K., Kim, M.R., *et al.* (2018) Emerging Roles of Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) in

- Immunological Disorders and Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article 1057. <https://doi.org/10.3390/ijms19041057>
- [24] Cook-Mills, J.M., Marchese, M.E. and Abdala-Valencia, H. (2011) Vascular Cell Adhesion Molecule-1 Expression and Signaling during Disease: Regulation by Reactive Oxygen Species and Antioxidants. *Antioxidants & Redox Signaling*, **15**, 1607-1638. <https://doi.org/10.1089/ars.2010.3522>
- [25] Wang, L., Ding, Y., Guo, X. and Zhao, Q. (2015) Role and Mechanism of Vascular Cell Adhesion Molecule-1 in the Development of Rheumatoid Arthritis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **10**, 1229-1233. <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2635>
- [26] 吴昭瑜, 许之珏, 蒲蕪吉, 等. 神经损伤诱导蛋白 1 的生理功能及其在相关疾病中的作用[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2023, 43(3): 358-364.
- [27] Hwang, S.J., Ahn, B.J., Shin, M.W., et al. (2022) miR-125a-5p Attenuates Macrophage-Mediated Vascular Dysfunction by Targeting Ninjurin1. *Cell Death & Differentiation*, **29**, 1199-1210. <https://doi.org/10.1038/s41418-021-00911-y>
- [28] Ahn, B.J., Lee, H.J., Shin, M.W., et al. (2009) Ninjurin1 Is Expressed in Myeloid Cells and Mediates Endothelium Adhesion in the Brains of EAE Rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **387**, 321-325. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.07.019>
- [29] Kesavan, R., Chandel, S., Upadhyay, S., et al. (2016) Gentiana Lutea Exerts Anti-Atherosclerotic Effects by Preventing Endothelial Inflammation and Smooth Muscle Cell Migration. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, **26**, 293-301. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2015.12.016>
- [30] Bassiouni, W., Ali, M.A.M. and Schulz, R. (2021) Multifunctional Intracellular Matrix Metalloproteinases: Implications in Disease. *The FEBS Journal*, **288**, 7162-7182. <https://doi.org/10.1111/febs.15701>
- [31] Fernandez-Patron, C., Kassiri, Z. and Leung, D. (2016) Modulation of Systemic Metabolism by MMP-2: From MMP-2 Deficiency in Mice to MMP-2 Deficiency in Patients. *Comprehensive Physiology*, **6**, 1935-1949. <https://doi.org/10.1002/cphy.c160010>
- [32] Lovett, D.H., Mahimkar, R., Raffai, R.L., et al. (2012) A Novel Intracellular Isoform of Matrix Metalloproteinase-2 Induced by Oxidative Stress Activates Innate Immunity. *PLOS ONE*, **7**, e34177. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034177>
- [33] Imran, M., Arshad, M.S., Butt, M.S., et al. (2017) Mangiferin: A Natural Miracle Bioactive Compound against Lifestyle Related Disorders. *Lipids in Health and Disease*, **16**, Article No. 84. <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0449-y>
- [34] Kim, K.S., Han, C.Y., Han, Y.T. and Bae, E.J. (2019) Rhodanthopyrone A and B Play an Anti-Inflammatory Role by Suppressing the Nuclear Factor- κ B Pathway in Macrophages. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology*, **23**, 493-499. <https://doi.org/10.4196/kjpp.2019.23.6.493>
- [35] Chang, Y., Tian, Y., Zhou, D., et al. (2021) Gentiopicroside Ameliorates Ethanol-Induced Gastritis via Regulating MMP-10 and pERK1/2 Signaling. *International Immunopharmacology*, **90**, Article ID: 107213. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107213>
- [36] Hong, W., Fu, W., Zhao, Q., et al. (2023) Effects of Oleanolic Acid on Acute Liver Injury Triggered by Lipopolysaccharide in Broiler Chickens. *British Poultry Science*, **64**, 697-709.
- [37] Sun, X., Li, P., Qu, X. and Liu, W.G. (2021) Isovixetin Alleviates Acute Gouty Arthritis in Rats by Inhibiting Inflammation via the TLR4/MyD88/NF- κ B Pathway. *Pharmaceutical Biology*, **59**, 1326-1333. <https://doi.org/10.1080/13880209.2021.1979595>
- [38] 刘浩, 杨美玲, 朱平. T 细胞亚群与 ANCA 相关性小血管炎研究进展[J]. 微循环学杂志, 2019, 29(1): 101-105.
- [39] 杨霞, 宁宗. 巨噬细胞极化调控信号通路及 M1/M2 失衡在肺部炎症性疾病中作用的研究进展[J]. 山东医药, 2023, 63(26): 88-91.
- [40] Nedeva, C. (2021) Inflammation and Cell Death of the Innate and Adaptive Immune System during Sepsis. *Biomolecules*, **11**, Article 1011. <https://doi.org/10.3390/biom11071011>
- [41] 吕倩. 龙胆苦苷对 CIA 小鼠中 Th17/Treg 平衡的影响及机制研究[D]: [硕士学位论文]. 汕头: 汕头大学, 2022.
- [42] Ren, Z., Tang, H., Wan, L., et al. (2021) Swertianolin Ameliorates Immune Dysfunction in Sepsis via blocking the Immunosuppressive Function of Myeloid-Derived Suppressor Cells. *European Journal of Histochemistry*, **65**, Article 3292. <https://doi.org/10.4081/ejh.2021.3292>
- [43] 丁洁, 刘思奇, 王艺颖, 等. 龙胆苦苷上调大鼠 LC3 II 表达促进自噬缓解非酒精性脂肪性肝炎[J]. 实用医学杂志, 2023, 39(16): 2022-2028.
- [44] 刘瀚文, 王旻, 杨峥. 龙胆苦苷对非小细胞肺癌细胞 A549 株化疗敏感性的影响分析[J]. 实用癌症杂志, 2023, 38(9): 1398-1402.
- [45] An, D., Xu, W., Ge, Y., et al. (2023) Protection of Oxygen Glucose Deprivation-Induced Human Brain Vascular Peri-

cyte Injury: Beneficial Effects of Bellidifolin in Cellular Pyroptosis. *Neurochemical Research*, **48**, 2794-2807.
<https://doi.org/10.1007/s11064-023-03943-7>

- [46] Liu, S.J., Guo, B.D., Gao, Q.H., *et al.* (2023) Ursolic Acid Alleviates Chronic Prostatitis via Regulating NLRP3 Inflammasome-Mediated Caspase-1/GSDMD Pyroptosis Pathway. *Phytotherapy Research*, **38**, 82-97.
<https://doi.org/10.1002/ptr.8034>