

明目中药活性单体的研究现状

张英俊 综述 张东蕾 何伟 审校

110163 沈阳, 辽宁何氏医学院药学院 沈阳何氏眼产业集团有限公司药品事业部(张英俊、张东蕾); 110163 沈阳, 辽宁何氏医学院 沈阳何氏眼产业集团有限公司 沈阳何氏眼科医院有限公司(何伟)

通信作者: 张东蕾, Email: zhangdonglei@hotmail.com; 何伟, Email: hewei0111@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.12.020

【摘要】 中医中药是祖国传统医药学的瑰宝, 随着传统中药的标准化和国际化进程的推进, 中药的有效单体亟待明确与开发。目前, 国内外学者对中药的活性单体成分研究报道逐渐增多, 但单体数量庞杂, 缺少系统性归纳。本文对 2015 版《中国药典》第 1 部中记载的对眼部有治疗作用的 56 种中药中已知的相关药理作用与其对应的活性组分或单体进行归纳总结, 并将这些具有眼部治疗作用的中药材中含有的主要成分或单体按照治疗眼部疾病的作用机制, 从抗病原微生物、抗炎及免疫调节、抗氧化应激损伤、神经保护、血管保护作用几个方面分类阐述其最新的眼科研究进展, 以期为致力于眼科疾病治疗及中药开发研究的科研人员提供一定的参考。

【关键词】 中国药典; 中药; 生物活性成分; 眼科疾病; 药理作用

基金项目: 辽宁省自然科学基金项目 (20170540450); 辽宁省科学技术计划项目 (2015020681); 沈阳市科技计划项目 (F16-205-1-36)

Advanced research on effective monomers of ophthalmological Chinese traditional medicine Zhang Yingjun, Zhang Donglei, He Wei

Pharmaceutical Division, College of Pharmacy He University, He Eye Industry Group Co. LTD, Shenyang 110163, China (Zhang YJ, Zhang DL); He University, He Eye Industry Group Co. LTD, He Eye Hospital Co. LTD, Shenyang 110163, China (He W)

Corresponding author: Zhang Donglei, Email: zhangdonglei@hotmail.com; He Wei, Email: hewei0111@163.com

【Abstract】 Traditional Chinese medicine is the treasure of China and the people of the world. With the standardization and internationalization of traditional Chinese medicine, the effective components or monomers of Chinese herbal medicines should be clarified and investigated. Although researches on effective components of Chinese herbal medicines have been increasing year by year, there is a lack of systematic induction. In this review, we summarized the traditional Chinese medicines which have therapeutic effects on the eye diseases recorded in Chinese Pharmacopoeia (2015 edition). According to the information from published books and literature reports, the relevant bioactive constituents of these Chinese medicines and the possible mechanisms of their pharmacological actions are summarized and categorized here in 5 aspects: antipathogenic microbial action, anti-inflammation and immunomodulation, anti-oxidation, neuroprotection, and vascular protection. We hope that this review will provide some theoretical basis and reference for the researchers who are dedicated to the treatment of ophthalmic diseases and the research and development of traditional Chinese medicines.

【Key words】 Chinese pharmacopoeia; Traditional Chinese medicine; Bioactive component; Eye diseases; Pharmacological effects

Fund program: Natural Science Foundation of Liaoning (20170540450); Science and Technology Program of Liaoning (2015020681); Science and Technology Program of Shenyang (F16-205-1-36)

中医眼科学与中药应用已有三千多年的历史, 眼科中医药 的应用形成了独立的理论体系, 例如五轮学说将眼与经络脏腑

联系起来,为眼病寻找内在根源。在眼部病证的描述有诸如目赤肿痛、睑弦赤烂、翳膜遮睛、胬肉攀睛、肿痛羞明等,眼科中药的主治功效有诸如益精明目、退翳等独特术语。为了更好地继承和发展祖国传统眼科中医学,一方面要加强对古方及验方进行收集、归纳、整理和验证,另一方面也需要结合和利用现代科学手段和技术明确眼科中药的有效成分及其对应的药理活性。为此,本文参考 2015 版药典第 1 部,把对眼部有治疗作用的 56 种中药材中已知的相关药理作用与其对应的活性组分或单体进行了归纳总结(表 1,2),并将这些具有眼部治疗作用的中药材中含有的主要成分或单体按照治疗作用机制,从抗病原微生物、抗炎及免疫调节、抗氧化应激损伤、神经保护和血管保护作用几个方面分类阐述其最新的眼科研究进展。

表 1 2015 版《中国药典》第 1 部中收录的具有明目作用的中药材种类

序号	药材名称	序号	药材名称	序号	药材名称	序号	药材名称
1	人参叶	15	玄明粉	29	茺蔚子	43	蛇蜕
2	三颗针	16	玄参	30	梔子、焦梔子	44	羚羊角
3	大青盐	17	肉桂	31	枸杞子	45	密蒙花
4	大黄	18	决明子	32	胖大海	46	楮实子
5	千里光	19	冰片(合成龙脑)	33	秦皮	47	黑豆
6	女贞子	20	赤芍	34	夏枯草	48	蒺藜
7	木芙蓉叶	21	苍术	35	铁皮石斛	49	蒲公英
8	木贼	22	谷精草	36	桑叶	50	槐花
9	车前子	23	沙苑子	37	黄连	51	槐角
10	功劳木	24	青箱子	38	黄藤	52	磁石
11	艾片(左旋龙脑)	25	苘麻子	39	蕲蒿	53	蝉蜕
12	石决明	26	明党参	40	菟丝子	54	蕤仁
13	石斛	27	炉甘石	41	菊花	55	薄荷
14	龙胆	28	珍珠、珍珠母	42	野菊花	56	覆盆子

表 2 明目中药的主要药理作用和活性成分

药理作用	中药名称	主要活性成分	主要参考文献
抗病原微生物	三颗针、大黄、千里光、龙胆、玄参、肉桂、苘麻子、胖大海、秦皮、桑叶、黄连、菊花、野菊花、密蒙花、蒲公英、槐花、薄荷、覆盆子	小檗碱型生物碱、大黄素、大黄酸、金丝桃苷、龙胆苦苷、龙胆多糖、环烯醚萜苷、苯丙素苷和肉桂酸、桂皮醛、肉桂醇、桂皮酸、胖大海素、秦皮甲素、秦皮乙素、芸香苷、β-谷甾醇、小檗碱、黄连碱、掌叶防己碱、药根碱、芹菜素及其葡萄糖苷、金合欢素及其葡萄糖苷、蒙花苷(刺槐苷)、香叶木素、木犀草素及其葡萄糖苷、槲皮素、山柰酚、黄芩素、刺槐素、蒙花萜苷、蒲公英甾醇、蒲公英素、薄荷醇、薄荷酮、没食子酸、鞣树苷	[1-5]
抗炎及免疫调节	人参、三颗针、大黄、千里光、女贞子、车前子、石斛、龙胆、玄参、肉桂、决明子、赤芍、沙苑子、明党参、梔子、枸杞子、秦皮、夏枯草、黄连、黄藤、菟丝子、菊花、野菊花、蛇蜕、密蒙花、楮实子、蒲公英、槐角、蝉蜕、薄荷、覆盆子、茺蔚子	人参皂苷、人参多糖、小檗碱型生物碱、大黄素、大黄酸、金丝桃苷、齐墩果酸、木犀草素、车前子酸、石斛碱、龙胆苦苷、环烯醚萜苷、苯丙素苷和肉桂酸、桂皮醛、肉桂醇、桂皮酸、决明苷、芍药苷、沙苑子苷、梔子苷、枸杞多糖、秦皮甲素、秦皮乙素、齐墩果酸、熊果酸、黄连碱、药根碱、黄藤素、槲皮素、金丝桃苷、芹菜素及其苷、槲皮素及其苷、蒙花苷、野菊花苷、薄荷醇、薄荷酮、没食子酸、鞣树苷、二羟基桂皮醛、哈巴苷、哈巴俄苷、龙胆苦苷、水苏碱、梔子苷、绿原酸	[1-3,6-24]
抗氧化、抗衰老	人参、大黄、千里光、女贞子、木贼、车前子、石斛、玄参、决明子、沙苑子、明党参、枸杞子、桑叶、菟丝子、菊花、楮实子、蒲公英、槐角、覆盆子、黄连、龙胆、梔子	人参皂苷、人参多糖、大黄酸、大黄素、大黄酚、芦荟大黄素、金丝桃苷、齐墩果酸、木犀草素、山柰酚、车前子酸、车前苷、毛蕊花苷、大车前苷、石斛碱、哈巴苷、哈巴俄苷、决明苷、沙苑子苷、枸杞多糖、芸香苷、槲皮素、金丝桃苷、芹菜素及其葡萄糖苷、金合欢素及其葡萄糖苷、蒙花苷(刺槐苷)、香叶木素、木犀草素及其葡萄糖苷;蒲公英甾醇、蒲公英素、咖啡酸、绿原酸、槐角苷、小檗碱、小檗碱、金丝桃苷、龙胆苦苷、梔子苷	[1,3,18,25-33]
神经保护	人参、枸杞子、蒺藜、黄连、千里光、菟丝子、功劳木、梔子、菊花	人参皂苷 Rg1、枸杞多糖、小檗碱、金丝桃苷、药根碱、梔子苷、绿原酸、金合欢素、香叶木素	[1,26,28,34-46]
血管保护	人参、黄连、千里光、梔子、密蒙花、菟丝子、功劳木、梔子、菊花	人参皂苷 Rg3、小檗碱、金丝桃苷、梔子苷、蒙花苷、槲皮素、水苏碱、梔子苷、绿原酸	[1,47-53]

1 抗病原微生物

由于眼表直接与外界环境接触,很容易受到微生物的感染,

在结膜病与角膜病中,细菌、真菌和病毒感染造成的疾病最为多见。传统中药对眼部炎症性疾病的治疗也占有很大比重。如药典中治疗目赤的大黄、黄连、功劳木、玄参单体具有抗菌、抗病毒

的作用。大黄单体成分大黄素、大黄酸等具有抗细菌、真菌的作用^[2-3]。临床上,大黄为主药的大黄滴眼液作为院内制剂,对急性慢性结膜炎有显著疗效,大黄素、大黄酸等可作为其质量标准,保证用药的安全有效^[4]。黄连、功劳木中盐酸小檗碱、黄藤素以片剂等形式作为中国自主研发的抗菌药物,广泛用于结膜炎等感染性疾病,收录于《中国药典》第 1 部和第 2 部中。Wang 等^[5]采用炎可宁胶囊灌胃治疗急性结膜炎,用超高效液相质谱联用的方法检测出大鼠血浆中黄连碱、小檗碱等主要药效成分。功劳木中的药根碱、黄连碱,玄参中的哈巴昔、哈巴俄昔、4-甲氧基桂皮醛等具有抗菌作用,但在眼部模型上的作用仍需进一步研究。

2 抗炎及免疫调节

炎症反应是广泛发生于各种疾病中的一种病理状态,炎症因子介导了机体的炎性损伤。在眼部,除了常见的致病微生物引起的炎症外,疲劳、创伤、环境和疾病等因素也可造成眼部炎症的发生。中药配方治疗眼部炎症的临床研究分别证实了以黄连、石斛、菊花、栀子为主药的配伍对青光眼睫状体炎、干眼、翼状胬肉等炎症性疾病具有治疗作用^[6-9]。黄连中的小檗碱能减少肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 刺激引起的人视网膜色素上皮细胞 ARPE-19 的前炎症因子的释放,减轻自身免疫变态反应性葡萄膜炎大鼠的症状^[10-11]。在 TNF- α 诱导结膜成纤维细胞和小鼠碱烧伤眼表炎症模型中,大黄素减少了炎症反应和瘢痕形成^[12]。大黄素具有显著的抗炎作用,药物毒理学、药物代谢动力学研究比较透彻^[2],并且大黄素的前体药物双醋瑞因 (diacerein) 可用于治疗骨关节炎,已在意大利上市。大黄素在体的安全性和有效性为其在眼科中的应用提供了药理学证据支持。玄参中的哈巴昔、哈巴俄昔减少了激活状态下单核巨噬细胞中 TNF- α 的分泌,也减少了未分化的单核巨噬细胞中 TNF- α 和细胞间黏附分子-1 mRNA 的表达^[13]。干眼的发病机制与免疫、炎症密切相关,石斛多糖在 Sjögren 干燥综合征的患者和小鼠模型中具有治疗作用,在颌下腺中其机制与调节淋巴细胞浸润时间、凋亡蛋白、促炎症因子释放、水蛋白 5 有关^[14]。以上研究结果提示哈巴昔、哈巴俄昔、石斛多糖的免疫抑制和抗炎作用可能对干眼有治疗作用。

金丝桃昔、龙胆苦昔、水苏碱、栀子昔和绿原酸等已证实其他炎症模型中具有抗炎作用,提示这些单体可能对眼部炎症有效。在血管内皮细胞和小鼠炎症模型中,金丝桃昔减少了高迁移率族蛋白 1 的释放,抑制其下游信号通路,并且抑制了血管内皮细胞 TNF- α 的释放,蛋白激酶 Akt、核转录因子 κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B) 和细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 1/2 的异常激活^[15]。玄参中的苯丙素昔类对体内外炎症模型及疼痛模型均有缓解作用^[16]。苯丙素昔类中的二羟基桂皮醛及其糖昔对猪气管炎症具有缓解作用^[17]。石斛多糖的抗炎作用在巨噬细胞等相关细胞中表现为减少促炎症因子的释放^[18]。龙胆苦昔具有抗炎镇痛作用^[19]。在脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 介导的小鼠炎症反应中,水苏碱可减轻系统炎症^[20]。栀子昔在 LPS 诱导的小鼠巨噬细胞模

型中,通过影响 NF- κ B、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、核转录因子激活蛋白-1 信号通路,减少了诱导型一氧化氮合成酶、环氧合酶 2 的产生,以及炎症因子 TNF- α 、白细胞介素-6、一氧化氮、前列腺素 E2 的分泌^[21]。栀子昔对小鼠乳腺上皮细胞炎症模型也是通过 NF- κ B、MAPK 信号通路起作用,并且减少了 Toll 样受体 TLR4 的表达^[22]。研究显示,在大鼠瘢痕实验和小鼠耳肿胀、扭体实验中,栀子昔具有抗炎镇痛作用^[23]。绿原酸在结肠炎等多种实验炎症模型中均表现出抗炎作用^[24]。这些有效单体的显著抗炎作用和眼科安全、有效的单体抗炎药物的数量之少,促使我们将这些潜在的抗炎天然产物进行更深入的眼科药学研究。正如将天然产物水杨酸开发为经典抗炎药物阿司匹林的过程,这些有效单体在眼科方面的深入研究是将天然产物开发为眼科抗炎药物的必经之路。

3 抗氧化应激损伤

正常机体内存在抗氧化系统与氧化系统的平衡,许多疾病与体内微环境氧化程度增高相关,尤其是衰老性疾病,如年龄相关性白内障、黄斑变性、青光眼、糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR)、缺血性视神经疾病等老年人常见的致盲眼病中存在着过量自由基对眼部的损伤。大黄酸能够改善糖尿病患者胰岛素抵抗,并在肝脏和肾脏中表现出抗氧化作用^[3]。大黄素在多种细胞及动物疾病模型中具有抗氧化和清除自由基能力。龙胆苦昔具有清除羟基自由基和抑制脂质过氧化物酶能力^[25]。栀子昔和小檗碱在糖尿病和阿尔兹海默病模型中起到一定作用,与其抗氧化能力相关^[26-28]。这些单体在全身代谢性疾病的抗氧化作用提示其在眼部应用可能具有抗氧化作用,而且在眼部的已有研究中证实了一些单体的局部作用。Fu 等^[29]发现糖尿病患者修饰的低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 外渗对视网膜 Müller 细胞具有毒性,随后发现了预孵育小檗碱对修饰 LDL 诱导的 Müller 细胞具有保护作用,减少了 Müller 细胞的炎症、氧化应激、血管生成因子和小胶质细胞的激活,其作用机制与激活腺苷酸活化蛋白激酶有关。高灌蓝莓叶片水煎液中的绿原酸、槲皮素、芦丁、异槲皮昔和金丝桃昔经过定量并应用于亚硝酸盐造成的新生大鼠白内障模型后,结果显示其对晶状体混浊、氧化应激、钙调蛋白蛋白激酶以及蛋白丢失和聚集具有显著抑制作用,并在体外模型中进行了机制验证^[30]。金丝桃昔作为一种黄酮昔类化合物,其抗氧化损伤和抗凋亡的研究一直是研究热点。在晶状体上皮细胞中,金丝桃昔通过影响 ERK 和 Nrf2 信号通路,诱导血红素氧化酶 1 (heme oxygenase-1, HO-1) 产生,从而起到抗氧化作用^[31]。除上述单体外,石斛多糖具有抗衰老作用,对实验性糖尿病和半乳糖性白内障具有延缓作用^[18]。石斛多糖具有抗氧化、肝脏保护、免疫调节的作用,但因其不是单体,不同种类的石斛中提取的石斛多糖作用不尽相同^[32]。在过氧化氢诱导的 RAW264.7 细胞的氧化损伤实验中, Huang 等^[33]发现石斛多糖对免疫细胞有保护作用,从体外证实了石斛多糖具有抗氧化活性并且具有免疫调节的作用。天然产物多具有抗氧化活性,对年龄相关性眼病及眼

科病理性氧化损伤具有潜在的保护作用,其无论作为药品或者保健品,都将在眼部抗氧化方面具有开发价值。

4 神经保护

由于缺血缺氧导致的视神经损伤引起相关眼病,影响视力。人参皂苷 Rg1 可诱导 ARPE-19 细胞增生,并能减少血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的释放,说明人参皂苷 Rg1 可能对年龄相关性黄斑变性有治疗作用^[34]。人参皂苷 Rg1 对 CoCl₂ 诱导的缺氧视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞具有保护作用^[35]。阿尔兹海默病患者的视网膜存在神经纤维缠结,人参皂苷 Rg1 孵育转基因 APP/PS1 小鼠模型和其原代 RPE 细胞后,tau 蛋白的磷酸化减少^[36]。人参皂苷 Rg1 能保护高血压大鼠的视网膜血管^[37]。大鼠药物代谢动力学研究证明,咖啡中的绿原酸可以吸收进入视网膜,减轻氧化应激和视网膜变性^[38]。绿原酸可以减少 DR 大鼠血-视网膜屏障的破坏和血管泄露^[39]。香叶木素对氧化应激状态下的 ARPE-19 细胞起到抗氧化与抗 DNA 损伤的保护作用^[40]。枸杞多糖对缺血引起的视网膜损伤起到保护作用,减少了神经死亡和胶质细胞的激活^[41]。此外,一些单体在体内外的其他神经损伤模型中起到了保护作用。人参皂苷 Rg1 还能改善中年小鼠的记忆,上调海马区的大脑衍生神经营养因子^[42],保护海马神经。小檗碱具有抗氧化作用,在帕金森病、阿尔兹海默病和亨廷顿病中起到保护神经作用^[28]。金丝桃苷在低糖缺氧、谷氨酸诱导损伤的皮质神经元中,通过调节诱导型一氧化氮合成酶起到保护作用^[43]。药根碱对过氧化氢引起的原代大鼠皮质神经元的氧化损伤具有保护作用^[44]。栀子苷神经保护作用的研究较多。栀子苷是胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 受体的激动剂,具有神经营养和神经保护作用,在 PC12 细胞中通过 MAPK 信号通路激活抗氧化蛋白 Bcl-2 和 HO-1^[26]。栀子苷具有抗阿尔兹海默病的作用,其可能分子机制包括减少淀粉样沉淀、保护神经元轴突、促进神经轴突的增长等^[45]。菊花中的绿原酸与金合欢素能微弱刺激神经轴突生长,但较神经营养因子弱^[46]。神经损伤多与氧化损伤相关,由上述神经损伤模型的实验结果可知,天然产物单体的神经保护作用与其抗氧化特性相关,而其神经营养作用需在视神经损伤模型中进行进一步验证。

5 血管保护

多种疾病可以导致眼底血管的病变,如高血脂、高血压、糖尿病、眼底炎症等,导致血管阻塞渗漏,眼底供血不足,继而引发血管增生和出血。在大鼠 DR 中,人参皂苷 Rg3 减少了糖尿病视网膜膜中 VEGF 和 TNF- α 的表达,从而减轻 DR 中的血管增生^[47]。小檗碱降血脂、降血糖、降血压的临床数据肯定了其治疗作用的安全性和有效性^[48]。并且,小檗碱抵抗了糖尿病患者的白细胞对视网膜血管内皮细胞(human retinal microvascular endothelial cells, HRECs)的杀伤作用,调节 HRECs 抗氧化酶、NF- κ B、细胞间黏附因子和降低体内外白细胞中整合素 β 2 的表达,减少了糖尿病视网膜血管内皮细胞的死亡^[49]。在人脐静脉内皮细胞和小鼠模型中,金丝桃苷能减少高糖诱导的血管内皮细胞的

氧化损伤,减轻炎症反应^[50]。水苏碱减少了缺氧-复氧人脐静脉内皮细胞的氧化损伤^[51]。栀子苷能减少高糖诱导下单核细胞对人脐静脉内皮细胞的黏附^[52]。绿原酸在小鼠体内均具有抑制缺氧诱导的血管生成的作用^[53]。血管损伤多数与代谢性疾病相关,使血管承受过多的氧化与炎症损伤。由上述研究可知,天然产物单体具有抗氧化和抗炎特性,在保护血管损伤方面起到重要作用。

我们将已经报道的表 1 中活性单体按结构进行分类(图 1),应用这些广泛存在并且长期药食同用的大量天然产物单体对眼病模型进行有效药物筛选是非常必要的。同一病理过程中存在多种发病机制,同一单体对多种发病机制可能均具有作用,这为单体的开发提供了广阔的研究空间。对中药单体的分离纯化和鉴定以及对其药效机制的研究还需要大量的工作。中药中有效单体的药理作用研究多为非眼科方面的,在眼部实验模型中的研究还远远不够。通过体外细胞实验和体内眼科实验动物模型研究,我们实验室已经筛选和陆续开发出多种明目中药的活性单体成分在眼部组织细胞的新药理学活性功能,并希望今后通过加强这些中药活性单体在眼部疾病模型中的系统研究,发现疗效好、不良反应少、具有较好潜在临床治疗作用的天然产物,为眼科疾病治疗发现新的治疗靶点和眼科新药研发提供基础理论支持。同时,由于眼部药物代谢动力学的特殊性,局部给药的特点避免了全身用药可能产生的严重不良反应,排除了肝药酶对药物的干扰作用,可通过长效缓释等滴眼剂或眼部注射剂的研发,增加药物在眼部的分布及停留时间,这为眼科中药或其单体新药的研发提供了更广阔的前景。

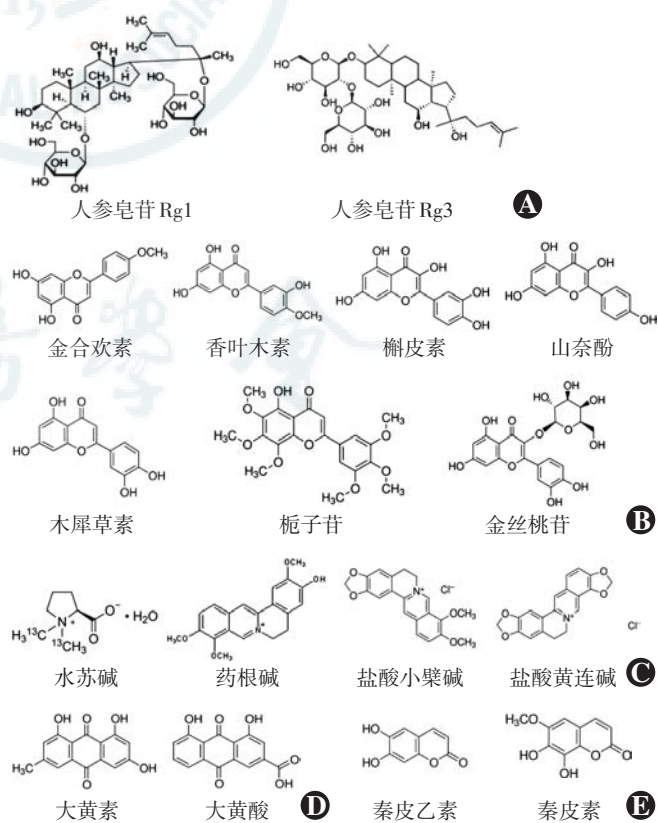


图 1 明目中药主要活性单体的分类及结构 A:皂苷类 B:黄酮类及其苷类 C:生物碱类 D:萜醌类 E:香豆素类

综上所述,将中药推向标准化和国际化是一个任重而道远的历程,开发有价值的眼科中药及中药单体具有深远的社会效益和经济效益,是我们眼科科研人员义不容辞的责任和义务。

参考文献

- [1] 周秋丽,王涛,王本祥. 现代中药基础研究与临床[M]. 天津:天津外语音像出版社,2012:8-1450.
- [2] Dong X, Fu J, Yin X, et al. Emodin: a review of its pharmacology, toxicity and pharmacokinetics [J]. *Phytother Res*, 2016, 30 (8) : 1207-1218. DOI:10.1002/ptr.5631.
- [3] Zhou YX, Xia W, Yue W, et al. Rhein: a review of pharmacological activities[J/OL]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015 : 578107 [2017-06-13]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4491579/>. DOI:10.1155/2015/578107.
- [4] 汪映宇. 大黄酒眼液质量标准研究[J]. *西北药学杂志*, 2015, 30(3) : 241-243, 244. DOI:10.3969/j.issn.1004-2407.2015.03.007. Wang YY. Study on the quality standard for Dahuang Eye Drops[J]. *Northwest Pharmaceutical J*, 2015, 30 (3) : 241-243, 244. DOI:10.3969/j.issn.1004-2407.2015.03.007.
- [5] Wang J, Pang Q, Cen W, et al. Simultaneous determination of ten active constituents of Yankening Capsule in rat plasma by ultra high performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2015, 978-979 : 43-53. DOI:10.1016/j.jchromb.2014.10.016.
- [6] 舒智宇. 黄连温胆汤联合噻吗洛尔滴眼液治疗青光眼睫状体炎综合征的临床疗效[J]. *中药药理与临床*, 2015, 31(4) : 275-277. DOI:10.13412/j.cnki.zyy.2015.04.096.
- [7] 李翔,张敏,王超,等. 石斛夜光丸联合羟糖甘眼液治疗干眼临床研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2012, 39(1) : 8-10. Li X, Zhang M, Wang C, et al. Clinical observation of dry eye treated with *Dendrobium Luminos Pills* and *Tears Naturale Forte*[J]. *Liaoning J Tradit Chin Med*, 2012, 39(1) : 8-10.
- [8] 黄楚龙,王延东,李瑜,等. 野菊花滴眼液治疗试验性干眼症的治疗观察[J]. *中药材*, 2012, 35(8) : 1308-1311. DOI:10.13863/j.issn1001-4454.2012.08.039.
- [9] 傅甜. 栀子胜奇散合手术治疗复发性翼状胬肉 20 例[J]. *浙江中医杂志*, 2014, 49(1) : 48. DOI:10.3969/j.issn.0411-8421.2014.01.037.
- [10] Wang Q, Qi J, Hu R, et al. Effect of berberine on proinflammatory cytokine production by ARPE-19 cells following stimulation with tumor necrosis factor- α [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53 (4) : 2395-2402. DOI:10.1167/iavs.11-8982.
- [11] Li M, Chen X, Liu J, et al. Treatment of experimental autoimmune uveoretinitis with different natural compounds[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(6) : 4654-4658. DOI:10.3892/mmr.2016.5096.
- [12] Kitano A, Saika S, Yamanaka O, et al. Emodin suppression of ocular surface inflammatory reaction [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48(11) : 5013-5022. DOI:10.1167/iavs.07-0393.
- [13] Schopohl P, Grüneberg P, Melzig MF. The influence of harpagoside and harpagide on TNF α -secretion and cell adhesion molecule mRNA-expression in IFN γ /LPS-stimulated THP-1 cells[J]. *Fitoterapia*, 2016, 110 : 157-165. DOI:10.1016/j.fitote.2016.03.005.
- [14] Lin X, Shaw PC, Sze SC, et al. *Dendrobium officinale* polysaccharides ameliorate the abnormality of aquaporin 5, pro-inflammatory cytokines and inhibit apoptosis in the experimental Sjögren's syndrome mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2011, 11 (12) : 2025-2032. DOI:10.1016/j.intimp.2011.08.014.
- [15] Ku SK, Zhou W, Lee W, et al. Anti-inflammatory effects of hyperoside in human endothelial cells and in mice[J]. *Inflammation*, 2015, 38 (2) : 784-799. DOI:10.1007/s10753-014-9989-8.
- [16] Kim KH, Kim S, Jung MY, et al. Anti-inflammatory phenylpropanoid glycosides from *Clerodendron trichotomum* leaves[J]. *Arch Pharm Res*, 2009, 32(1) : 7-13. DOI:10.1007/s12272-009-1112-6.
- [17] Lee JY, Lee JG, Sim SS, et al. Anti-asthmatic effects of phenylpropanoid glycosides from *Clerodendron trichotomum* leaves and *Rumex gmelini* herbes in conscious guinea-pigs challenged with aerosolized ovalbumin [J]. *Phytomedicine*, 2011, 18 (2-3) : 134-142. DOI:10.1016/j.phymed.2010.06.014.
- [18] 宋广青,刘新民,王琼,等. 石斛药理作用研究进展[J]. *中草药*, 2014, 45 (17) : 2576-2580. DOI:10.7501/j.issn.0253-2670.2014.17.028. Song GQ, Liu XM, Wang Q, et al. Research progress on pharmacological activities of medical plants from *Dendrobium Sw*[J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2014, 45 (17) : 2576-2580. DOI:10.7501/j.issn.0253-2670.2014.17.028.
- [19] Wu S, Ning Y, Zhao Y, et al. Research progress of natural product gentiopicroside-a secoiridoid compound[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2017, 17(1) : 62-77.
- [20] Hu Y, Mao A, Yu Z, et al. Anti-endotoxin and anti-inflammatory effects of Chinese herbal medicinal alkaloid ingredients *in vivo* [J]. *Microb Pathog*, 2016, 99 : 51-55. DOI:10.1016/j.micpath.2016.08.006.
- [21] Shi Q, Cao J, Fang L, et al. Geniposide suppresses LPS-induced nitric oxide, PGE2 and inflammatory cytokine by downregulating NF- κ B, MAPK and AP-1 signaling pathways in macrophages [J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 20 (2) : 298-306. DOI:10.1016/j.intimp.2014.04.004.
- [22] Song X, Zhang W, Wang T, et al. Geniposide plays an anti-inflammatory role via regulating TLR4 and downstream signaling pathways in lipopolysaccharide-induced mastitis in mice [J]. *Inflammation*, 2014, 37(5) : 1588-1598. DOI:10.1007/s10753-014-9885-2.
- [23] 刘益华,李晶,林曼婷,等. 栀子有效成分栀子苷的现代研究进展[J]. *中国药理学杂志*, 2012, 47(6) : 406-409.
- [24] Shin HS, Satsu H, Bae MJ, et al. Anti-inflammatory effect of chlorogenic acid on the IL-8 production in Caco-2 cells and the dextran sulphate sodium-induced colitis symptoms in C57BL/6 mice [J]. *Food Chem*, 2015, 168 : 167-175. DOI:10.1016/j.foodchem.2014.06.100.
- [25] Nastasijević B, Lazarević-Pašti T, Dimitrijević-Branković S, et al. Inhibition of myeloperoxidase and antioxidative activity of *Gentiana lutea* extracts [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2012, 66 : 191-196. DOI:10.1016/j.jpba.2012.03.052.
- [26] Liu J, Yin F, Zheng X, et al. Geniposide, a novel agonist for GLP-1 receptor, prevents PC12 cells from oxidative damage via MAP kinase pathway [J]. *Neurochem Int*, 2007, 51 (6-7) : 361-369. DOI:10.1016/j.neuint.2007.04.021.
- [27] Ríos JL, Francini F, Schinella GR. Natural products for the treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. *Planta Med*, 2015, 81 (12-13) : 975-994. DOI:10.1055/s-0035-1546131.
- [28] Ahmed T, Gilani AU, Abdollahi M, et al. Berberine and neurodegeneration: a review of literature [J]. *Pharmacol Rep*, 2015, 67(5) : 970-979. DOI:10.1016/j.pharep.2015.03.002.
- [29] Fu D, Yu JY, Connell AR, et al. Beneficial effects of berberine on oxidized LDL-induced cytotoxicity to human retinal Müller cells [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57 (7) : 3369-3379. DOI:10.1167/iavs.16-19291.
- [30] Ferlemi AV, Makri OE, Mermigki PG, et al. Quercetin glycosides and chlorogenic acid in highbush blueberry leaf decoction prevent cataractogenesis *in vivo* and *in vitro*: investigation of the effect on calpains, antioxidant and metal chelating properties [J]. *Exp Eye Res*, 2016, 145 : 258-268. DOI:10.1016/j.exer.2016.01.012.
- [31] Park JY, Han X, Piao MJ, et al. Hyperoside induces endogenous antioxidant system to alleviate oxidative stress [J]. *J Cancer Prev*, 2016, 21(1) : 41-47. DOI:10.15430/JCP.2016.21.1.41.

- [32] Ng TB, Liu J, Wong JH, et al. Review of research on Dendrobium, a prized folk medicine [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2012, 93 (5) : 1795 – 1803. DOI: 10. 1007/s00253-011-3829-7.
- [33] Huang K, Li Y, Tao S, et al. Purification, characterization and biological activity of polysaccharides from dendrobium officinale [J/OL]. *Molecules*, 2016, 21 (6) : pii: E701 [2017-06-20]. <http://www.mdpi.com/1420-3049/21/6/701>. DOI: 10. 3390/molecules21060701.
- [34] Betts BS, Parvathaneni K, Yendluri BB, et al. Ginsenoside-Rb1 induces ARPE-19 proliferation and reduces VEGF release [J/OL]. *ISRN Ophthalmol*, 2011, 2011 : 184295 [2017-07-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3912597/>. DOI: 10. 5402/2011/184295.
- [35] Li KR, Zhang ZQ, Yao J, et al. Ginsenoside Rg-1 protects retinal pigment epithelium (RPE) cells from cobalt chloride (CoCl₂) and hypoxia assaults [J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8 (12) : e84171 [2017-07-01]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0084171>. DOI: 10. 1371/journal.pone.0084171.
- [36] He Y, Zhao H, Su G. Ginsenoside Rg1 decreases neurofibrillary tangles accumulation in retina by regulating activities of neprilysin and PKA in retinal cells of AD mice model [J]. *J Mol Neurosci*, 2014, 52 (1) : 101–106. DOI: 10. 1007/s12031-013-0173-7.
- [37] Chen H, Yin J, Deng Y, et al. The protective effects of ginsenoside Rg1 against hypertension target-organ damage in spontaneously hypertensive rats [J/OL]. *BMC Complement Altern Med*, 2012, 12 : 53 [2017-07-04]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3453499/>. DOI: 10. 1186/1472-6882-12-53.
- [38] Jang H, Choi Y, Ahn HR, et al. Effects of phenolic acid metabolites formed after chlorogenic acid consumption on retinal degeneration *in vivo* [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2015, 59 (10) : 1918–1929. DOI: 10. 1002/mnfr. 201400897.
- [39] Shin JY, Sohn J, Park KH. Chlorogenic acid decreases retinal vascular hyperpermeability in diabetic rat model [J]. *J Korean Med Sci*, 2013, 28 (4) : 608–613. DOI: 10. 3346/jkms. 2013. 28. 4. 608.
- [40] Shen Z, Shao J, Dai J, et al. Diosmetin protects against retinal injury via reduction of DNA damage and oxidative stress [J]. *Toxicol Rep*, 2016, 3 : 78–86. DOI: 10. 1016/j.toxrep. 2015. 12. 004.
- [41] Yang D, So KF, Lo AC. Lycium barbarum polysaccharide extracts preserve retinal function and attenuate inner retinal neuronal damage in a mouse model of transient retinal ischaemia [J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2017, 45 (7) : 717–729. DOI: 10. 1111/ceo. 12950.
- [42] Zhu G, Wang Y, Li J, et al. Chronic treatment with ginsenoside Rg1 promotes memory and hippocampal long-term potentiation in middle-aged mice [J]. *Neuroscience*, 2015, 292 : 81–89. DOI: 10. 1016/j.neuroscience. 2015. 02. 031.
- [43] Liu RL, Xiong QJ, Shu Q, et al. Hyperoside protects cortical neurons from oxygen-glucose deprivation-reperfusion induced injury via nitric oxide signal pathway [J]. *Brain Res*, 2012, 1469 : 164–173. DOI: 10. 1016/j.brainres. 2012. 06. 044.
- [44] Luo T, Shen XY, Li S, et al. The protective effect of jatrorrhizine against oxidative stress in primary rat cortical neurons [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2017, 16 (5) : 617–623. DOI: 10. 2174/1871527315666160711101210.
- [45] Liu W, Li G, Hölscher C, et al. Neuroprotective effects of geniposide on Alzheimer's disease pathology [J]. *Rev Neurosci*, 2015, 26 (4) : 371–383. DOI: 10. 1515/revneuro-2015-0005.
- [46] Heitman E, Ingram DK. Cognitive and neuroprotective effects of chlorogenic acid [J]. *Nutr Neurosci*, 2017, 20 (1) : 32–39. DOI: 10. 1179/1476830514Y. 0000000146.
- [47] Sun HQ, Zhou ZY. Effect of ginsenoside-Rg3 on the expression of VEGF and TNF- α in retina with diabetic rats [J]. *Int J Ophthalmol*, 2010, 3 (3) : 220–223. DOI: 10. 3980/j. issn. 2222-3959. 2010. 03. 09.
- [48] Lan J, Zhao Y, Dong F, et al. Meta-analysis of the effect and safety of berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus, hyperlipemia and hypertension [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 161 : 69–81. DOI: 10. 1016/j.jep. 2014. 09. 049.
- [49] Tian P, Ge H, Liu H, et al. Leukocytes from diabetic patients kill retinal endothelial cells; effects of berberine [J]. *Mol Vis*, 2013, 19 : 2092–2105.
- [50] Ku SK, Kwak S, Kwon OJ, et al. Hyperoside inhibits high-glucose-induced vascular inflammation *in vitro* and *in vivo* [J]. *Inflammation*, 2014, 37 (5) : 1389–1400. DOI: 10. 1007/s10753-014-9863-8.
- [51] Yin J, Zhang ZW, Yu WJ, et al. Stachydrine, a major constituent of the Chinese herb *Leonurus heterophyllus* sweet, ameliorates human umbilical vein endothelial cells injury induced by anoxia-reoxygenation [J]. *Am J Chin Med*, 2010, 38 (1) : 157–171. DOI: 10. 1142/S0192415X10007737.
- [52] Wang GF, Wu SY, Xu W, et al. Geniposide inhibits high glucose-induced cell adhesion through the NF- κ B signaling pathway in human umbilical vein endothelial cells [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2010, 31 (8) : 953–962. DOI: 10. 1038/aps. 2010. 83.
- [53] Park JJ, Hwang SJ, Park JH, et al. Chlorogenic acid inhibits hypoxia-induced angiogenesis via down-regulation of the HIF-1 α /AKT pathway [J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2015, 38 (2) : 111–118. DOI: 10. 1007/s13402-014-0216-2.

(收稿日期:2017-07-07 修回日期:2017-11-01)

(本文编辑:刘艳)

读者 · 作者 · 编者

本刊对来稿中作者署名的著录要求

作者向本刊投稿时署名应符合以下条件:(1)参与课题的选题和实验设计,参与实验资料的收集、分析和论证。(2)参与论文的起草或能够对论文中的方法学或关键部分进行修改。(3)能对审稿专家和编辑提出的修改意见进行核修,能够答辩并承担责任。仅参与筹得资金或收集资料者以及仅对科研小组进行一般管理者均不宜署名为作者。文中如有外籍作者,应附外籍作者亲笔签名在本刊发表的同意函。集体署名的文章应于题名下列出署名单位,于文末列出论文整理者的姓名,并须明确该文的主要责任者。

作者署名的名次应按对论文贡献大小顺序排列于文题下方,每篇论文须列出通信作者 1 名。如无特殊约定,则视第一作者为通信作者。作者(包括通信作者)的署名及其排序应在投稿前由所有研究者共同讨论确定,在编排过程中不宜变更或增减,尤其是通信作者和前三名作者,若确需变动者须提供所有署名作者的签名同意函并出示单位证明。有英文文题的论著和综述应有全部作者姓名的汉语拼音,列于英文文题之下。

(本刊编辑部)