

川贝母及其主要成分抗炎作用研究进展

林语诗*, 岳鸿溢*, 王平义*, 张建安, 贾云飞, 常森昊, 王兆博, 扎西措姆,
李文华#

西藏民族大学医学部, 陕西 咸阳

收稿日期: 2023年5月26日; 录用日期: 2023年6月21日; 发布日期: 2023年6月29日

摘要

背景: 川贝母基源于百合科贝母属, 常见于多种植物的干燥鳞茎, 其主要活性成分为异甾体类生物碱, 具有镇咳、抗炎、祛痰、镇痛、抗癌、抗氧化等多种功效。近年来, 其抗炎作用越来越受到关注, 成为炎症疾病防治的一个研究热点。目的: 本文通过概述川贝母及其活性成分主要是贝母辛在哮喘、慢性阻塞性肺病、急性肺损伤疾病等中的治疗作用, 以期对川贝母的进一步临床应用提供理论依据。方法: 运用计算机检索中国知网、万方、PubMed、SinoMed数据库, 对相关文献进行归纳整理与分析。检索的关键词为“川贝母、贝母辛、哮喘、急性肺损伤、慢性阻塞性肺病、癌症”。结果和结论: 川贝母可以通过抑制JAK/STAT、MAPK等信号通路的激活, 降低炎症因子和炎症细胞的聚集, 从而起到抗炎作用。在炎症相关疾病中川贝母及其活性提取物的抗炎作用, 具有多效应、多靶点、多信号通路的特点, 且其具体作用机制较为复杂仍有待我们进一步探索。

关键词

川贝母, 贝母辛, 抗炎, 哮喘, 慢性阻塞性肺病, 急性肺损伤, 癌症

Advances in the Study of Anti-Inflammatory Effects of *Fritillariae cirrhosae* Bulbus and Its Main Components

Yushi Lin*, Hongyi Yue*, Pingyi Wang*, Jianan Zhang, Yunfei Jia, Senhao Chang,
Zhaobo Wang, Tashitsomo, Wenhua Li#

Department of Medicine, Xizang Minzu University, Xianyang Shaanxi

Received: May 26th, 2023; accepted: Jun. 21st, 2023; published: Jun. 29th, 2023

*共同一作。

#通讯作者。

Abstract

Background: *Fritillariae cirrhosae* Bulbus derived from the genus *Fritillaria* in the lily family and is commonly found on the dried bulbs of a variety of plants. Its main active ingredient is isosteric alkaloids, which have various effects such as cough suppressant, anti-inflammatory, expectorant, analgesic, anti-cancer and antioxidant. In recent years, its anti-inflammatory effects have received increasing attention and become a research hotspot in the prevention and treatment of inflammatory diseases. **Objective:** This paper provides a theoretical basis for the further clinical application of *Fritillariae cirrhosae* Bulbus and its active ingredients, mainly bemsine, in asthma, chronic obstructive pulmonary disease and acute lung injury diseases by outlining their therapeutic effects. **Methods:** We used the computer to search the databases of China Knowledge Network, Wanfang, PubMed and SinoMed to summarize and analyze the relevant literature. The keywords searched were “*Fritillariae cirrhosae* Bulbus, Peimisine, Asthma, Acute Lung Injury, COPD, Cancer”. **Results and Conclusions:** *Fritillariae cirrhosae* Bulbus can reduce the aggregation of inflammatory factors and inflammatory cells by inhibiting the activation of JAK/STAT, MAPK and other signaling pathways, thus exerting anti-inflammatory effects. The anti-inflammatory effects of *Fritillariae cirrhosae* Bulbus and its active extracts in inflammation-related diseases are characterized by multiple effects, multiple targets and multiple signaling pathways, and their specific mechanisms of action are complex and still need to be further explored.

Keywords

Fritillariae cirrhosae Bulbus, Peimisine, Anti-Inflammatory, Asthma, COPD, Acute Lung Injury, Cancer

Copyright © 2023 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

川贝母(*Fritillariae cirrhosae* Bulbus, FCB)我国传统名贵中药材之一, 因常用于治疗呼吸系统疾病而著名, 可从贝母属植物中获得[1]。FCB 最早记载于汉代经典医书《神农本草经》, 因其显著的镇咳、祛痰、平喘、抗炎、抗癌、抗氧化等作用而在临床上被广泛应用[2] [3]。异甾体生物碱和甾体生物碱是川贝母的主要活性成分, 主要包括西贝碱、贝母辛、贝母素乙、贝母素甲、西贝碱苷、梭砂贝母碱等[4] [5]。川贝母毒副作用小、具有良好的抗炎特性, 在许多急、慢性炎症所致的疾病中都显示了重要作用, 包括: 急慢性支气管炎[6]、乳腺炎[7]、糖尿病[8]、高血压[9]等。既往有学者利用不同贝母总生物碱干预二甲苯致小鼠耳廓肿胀模型证明了, 川贝母总生物碱可以发挥显著的抗炎作用, 降低小鼠耳廓炎症肿胀率[10]。也有研究人员证明川贝母水提物可以有效改善小鼠肺组织中氧化应激及炎症因子水平, 从而达到促进疾病恢复的目的[11]。近年来, 越来越多的研究证实了川贝母的抗炎功效主要依赖于其活性成分——生物碱。因此, 我们通过总结川贝母及其活性成分贝母辛(Peimisine)的抗炎作用机制以及它们在哮喘、慢性阻塞性肺病、急性肺损伤等疾病中的治疗作用, 期望可以为川贝母的进一步临床研究和应用提供理论依据。

2. 材料和方法

2.1. 材料的来源

运用计算机以“*Fritillariae cirrhosae* Bulbus, Peimisine, asthma, Acute Lung Injury, COPD, Cancer” “川

贝母、贝母辛、哮喘、急性肺损伤、慢性阻塞性肺病、癌症”为关键词，检索 2000 年 1 月~2023 年 1 月中国知网、万方、PubMed、SinoMed 数据库的相关文献。

2.2. 筛选的标准

引入标准：文章的主题是有关描述川贝母、贝母辛药理学作用的文献或者有关川贝母、贝母辛治疗哮喘、急性肺损伤、慢性阻塞性肺病等疾病的文献。排除标准：只描述川贝母化学成分和川贝母成分鉴定方法以及与文章主题不相关的文献。

2.3. 数据的提取

首先，通过关键词进行检索后，共得到文献 2910 篇，其中包括中文文献 2773 篇，英文 137 文献篇。然后，对所搜索文献的摘要进行阅读，做初步的筛选，排除掉重复的、陈旧的、与文章主题相关性不大的文献 2842 篇。仔细阅读剩余的 68 篇文献并手动搜索了 12 篇相关文献。最后，引入文献 38 篇，进而按照一定的逻辑对引入的文献进行归纳、整理和分析。文献检索的流程见图 1。

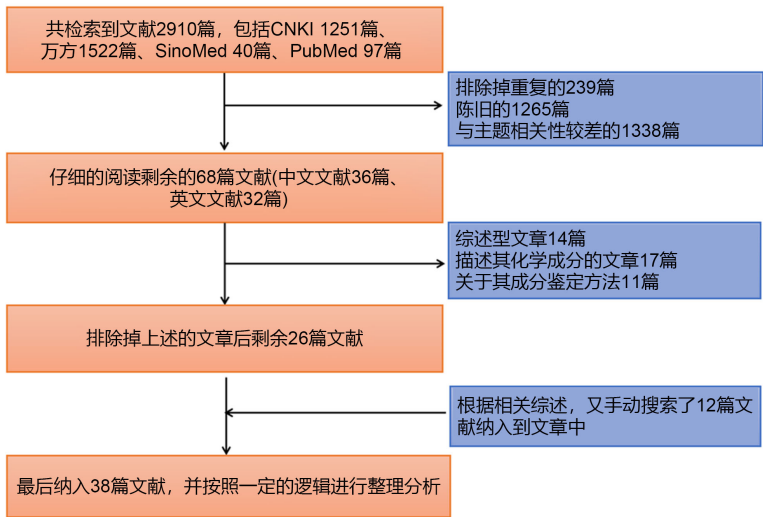


Figure 1. Literature search flow chart
图 1. 文献检索流程图

3. 结果

3.1. 川贝母在哮喘中的治疗作用

支气管哮喘是一种慢性炎症性疾病，炎症在哮喘的发生发展中扮演着重要角色，被认为是哮喘发病的可能机制之一[12]。FCB 是治疗哮喘和支气管炎症的著名中药，药理研究表明 FCB 具有显著的抗炎、平喘功效，对哮喘有着很好的治疗作用[3]。

Yeum 等[13]人通过研究发现，FCB 可通过下调支气管肺泡灌洗液中 Th2 细胞因子(IL-5、IL-13、IL-4)和血清中卵清蛋白特异性 IgE 的水平，抑制嗜酸性粒细胞的聚集，增加支气管肺泡液中 IFN- γ 的产生，来达到深度抑制哮喘小鼠模型中气道炎症的作用。侯从岭等[14]在探究川贝母对卵清蛋白(OVA)致敏哮喘小鼠的作用及其可能机制时也发现，不同剂量的川贝母均可减少哮喘小鼠支气管肺泡灌洗液中嗜酸性粒

细胞、中性粒细胞和淋巴细胞的数量,降低血清中 IgE、IL-4、IL-13、TNF- α 的浓度,升高 IFN- γ 的浓度和 IFN- γ /IL-4 比值,而且他们还认为此作用机制可能与抑制 JAK3/STAT6 信号通路的激活有关。此外,王燕等[15]人发现川贝母能够减轻哮喘小鼠的气道阻力及肺组织的炎症,主要是通过降低哮喘小鼠肺组织中 Notch2 的表达,降低小鼠血清中炎症因子 IL-8、TNF- α 、NF- κ B 的含量。李厚忠等研究人员[16] [17] 通过研究发现,川贝母可以有效抑制哮喘模型小鼠的 NO、TNF- α 、丙二醛(MDA)、IL-1、IL-6 水平,增强超氧化物歧化酶(SOD)活力,进而缓解小鼠哮喘的发作,减轻支气管平滑肌的炎症反应。由此,我们不难发现 FCB 主要是通过影响 Ths 细胞因子的水平,抑制炎症细胞的聚集,在哮喘中发挥治疗作用的。而且此过程可能依赖于多种细胞信号通路共同调节,这也从侧面反应出了 FCB 对哮喘治疗的作用机制呈现出多成分、多靶点的特点。

3.2. 川贝母在 COPD 中的治疗作用

慢性阻塞性肺病的特征之一是气道的慢性非特异性炎症反应,此过程有多种细胞因子如肿瘤坏死因子 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、IL-8 的参与[18]。除此之外,氧化应激在慢性阻塞性肺疾病的发病机理中也起着重要作用[2] [19]。而 FCB 良好的抗炎、抗氧化作用,让其在 COPD 的治疗中成为研究的热点。

Wang 等[20]人在 2016 年发现,西贝母碱(一种来自 FCB 的必需甾体生物碱)可以通过调节 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 、NF- κ B、TGF- β 1、MMP-9 和 TIMP-1 这些肺组织中的炎症因子的表达来抑制炎症反应,从而减轻肺部结构损伤,改善肺功能,减缓 COPD 的进展。Kim [21]等学者通过研究发现,从贝母球茎中分离出的贝母素甲可通过直接作用于气道上皮细胞来抑制 MUC5AC 粘蛋白的基因表达和蛋白生成,适用于多种炎症性肺部疾病。在抗氧化方面,朱艳媚等[22]通过建立慢性缺氧大鼠模型,证明了川贝母具有抗缺氧和抗膈肌疲劳的功效,并且还发现 FCB 在减轻脂质过氧化和清除氧自由基方面 also 具有很好的效果。而 Liu 等[23]人在近期发现了,FCB 中的六种异甾体生物碱可以通过减少活性氧(ROS),增加谷胱甘肽、血红素加氧酶-1 (HO-1)和核红细胞相关因子 2 (Nr1h2),来抑制香烟烟雾引起的 RAW264.7 巨噬细胞的氧化应激反应,是预防氧化应激相关疾病的一种有潜力的治疗方法。总之,抗氧化作用作为 FCB 治疗 COPD 的途径之一,开发川贝母抗氧化的相关靶点,将成为 COPD 治疗的重要策略。

3.3. 川贝母在急性肺损伤中的治疗作用

急性肺损伤(ALI)是一种由感染、创伤、休克等因素导致的肺部炎症综合症,以肺部的炎症反应为特征,最终将发展为肺纤维化[24]。近年来,中医药及其有效成分治疗 ALI 引起了研究人员的广泛关注。

张斌等[25]发现黄芩苷可通过抑制肺组织中性粒细胞浸润、降低 MPO 含量和 cPLA2 活性,减轻内毒素引起的小鼠肺损伤。Shi 等[26]发现罗汉果苷 V 可以减轻 LPS 诱导的气道炎症,抑制环氧合酶 2 (COX-2)、诱导型一氧化氮合酶(INOS)和核因子 NF- κ B 的活化。而贝母辛作为川贝母中已知的最重要的异甾体生物碱之一,也可以通过其抗炎作用在 ALI 中发挥良好的治疗作用。崔艳茹等[27]发现贝母辛可显著减轻 ALI 所致的病理损伤,下调 ALI 小鼠血清总蛋白的含量、白细胞的总数,从而抵抗肺损伤。Wang 等[28]通过使用不同的动物炎症模型评估了 FCB 总生物碱(TAF)组分的抗炎活性,结果发现 TAF 可抑制乙酸诱导的小鼠毛细血管通透性加重、角叉菜胶诱导的足肿胀、棉球诱导的肉芽肿形成,在脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤模型中,TAF 抑制了支气管肺泡灌洗液中炎症细胞的聚集和细胞因子的产生,减轻 ALI 小鼠肺组织的病理改变。此外,还有研究发现贝母辛可剂量依赖性下调 LPS 诱导的小鼠气道粘蛋白 MUC5AC 和表皮生长因子受体蛋白 EGFR 的表达,从而减轻小鼠气道炎症[29]。根据上述研究不难看出,NF- κ B 信号通路在其抗炎过程中,发挥着重要作用。而且根据上文 FCB 在哮喘和 COPD 中的治疗作用进一步引发了我们的深思,贝母辛是否能通过调节其它信号转导途径,如 JAK/STAT、Notch 信号通路等来抑制炎症

细胞的聚集和细胞因子的产生,进而对急性肺损伤产生治疗作用的。

3.4. 川贝母在癌症中的治疗作用

众所周知,癌症的发病机制与炎症密切相关,而核转录因子 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 作为炎症反应中的重要介质, $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 的激活在癌症中十分普遍,它主要是由癌症微环境中的炎性细胞因子触发的。此外,恶性肿瘤细胞中的存活基因和癌症微环境中的促炎基因也可以反过来被 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 激活[30]。而 FCB 主要是通过抗炎反应和诱导细胞凋亡 2 种途径,在癌症中发挥治疗作用的。

Lin 等[31]在研究 imperaline (从 FCB 中提取的一种生物碱)对非小细胞肺癌的疗效及其分子机制时,发现 imperaline 可以通过阻断炎症-癌症反馈回路,在体外和体内均能抑制肿瘤细胞活性和相关的炎症介质表达(其中 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 活性被 imperaline 显著抑制),进而起到抗癌作用。除此之外, Wang 等[32]发现,纯化的 FCB 总生物碱(TAF)具有较强的抗增殖活性,然后他们进一步通过组织学和免疫组化染色技术证明了, TAF 可以通过提高 caspase-3 的表达水平显著抑制肿瘤血管生成并诱导细胞凋亡。在第二年,他们又进一步从 TAFU 中分离出四种主要的甾体生物碱,发现所有生物碱均表现出较低的细胞毒性,并且发现贝母辛可以诱导 G0/G1 期阻滞并增加细胞凋亡[33]。细胞凋亡作为细胞程序性死亡的途径之一,对肿瘤细胞的生长起着负调控作用,因此 FCB 有望成为癌症治疗的新药物。

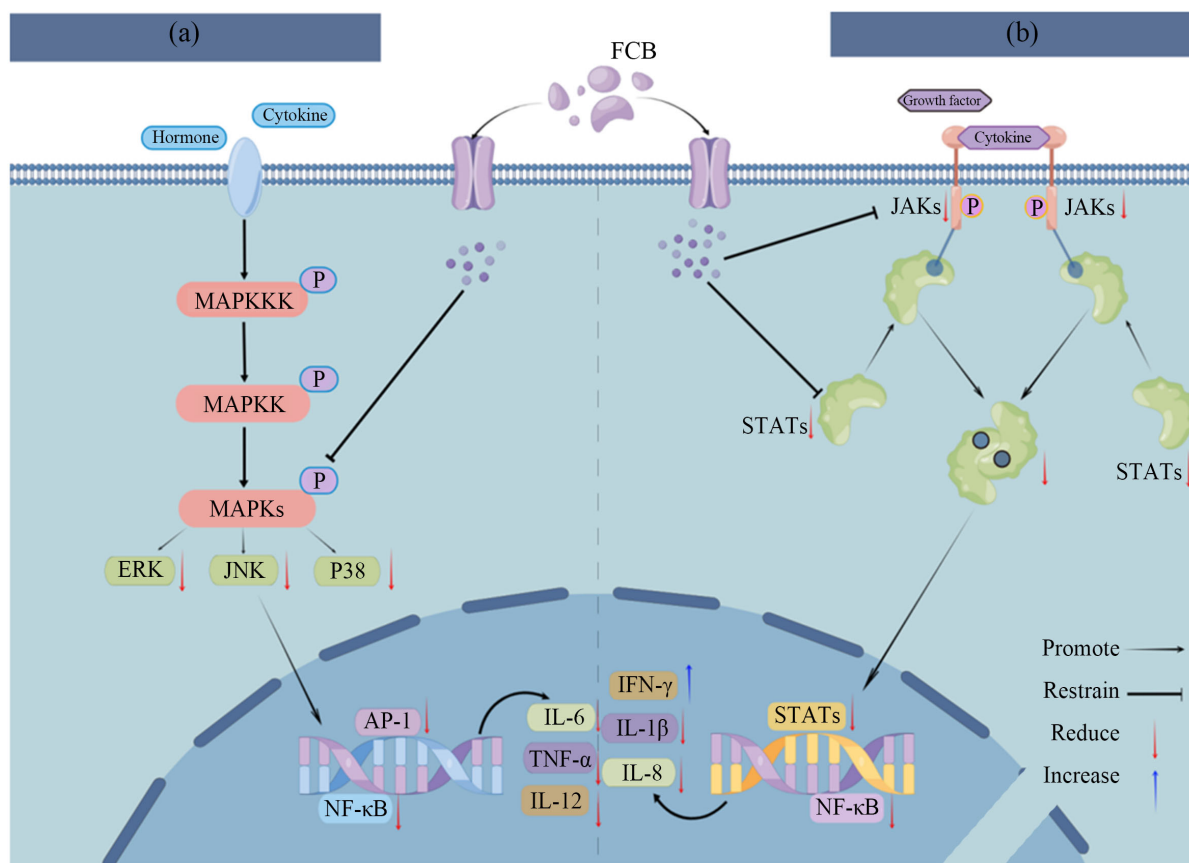


Figure 2. *Fritillariae cirrhosae* Bulbus exerts anti-inflammatory effects by inhibiting the activation of (a): MAPK signaling pathway and (b): JAK/STAT signaling pathway, thereby inhibiting the expression of inflammatory cytokines and the synthesis and release of inflammatory mediators

图 2. 川贝母通过抑制(a): MAPK 信号通路、(b): JAK/STAT 信号通路的激活,从而抑制炎性细胞因子表达、炎症介质合成和释放,来发挥抗炎功效

4. 讨论

炎症是机体对感染、有害刺激(化学物质)、组织损伤等因素的自动防御反应。炎症的经典触发因素是感染和组织损伤,这会引引起白细胞和血浆蛋白向受影响的组织部位募集,而且几乎所有的疾病都与炎症息息相关[34] [35]。根据上述结果我们不难发现 FCB 及贝母辛的抗炎作用,主要是通过抑制炎症细胞因子表达及炎症介质合成和释放而起作用的。而且这一过程与抑制 JAK/STAT 信号通路以及 NF- κ B 信号通路密切相关。此外,在 2020 年 Liu 等[36]通过探讨 FCB 中 5 种异甾体生物碱在脂多糖(LPS)诱导的 RAW264.7 巨噬细胞中的抗炎活性及其可能的作用机制时发现,FCB 5 种异甾体生物碱中贝母素乙和贝母辛可显著降低 NO、TNF- α 和 IL-6 的产生,抑制 TNF- α 和 IL-6 的表达,并且他们还证明了其抗炎作用机制可能与抑制 MAPK 信号通路的磷酸化有关,包括抑制 ERK1/2、p38MAPK 和 JNK/SAPK。在更早些时候,张羽飞等[37]研究人员也表明川贝母可通过抑制 ERK/P38MAPK 的磷酸化,有效降低哮喘模型小鼠中的中性粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞和嗜酸性粒细胞水平,明显改善小鼠气道炎症。

由此提示我们,FCB 可调控多种信号通路,如 JAK/STAT 信号通路、MAPK 信号通路、NF- κ B 信号通路来达到抗炎的目的。众所周知,AP-1 和 NF- κ B 是非常重要的转录调节因子,它们可以通过调节炎症因子的表达,导致炎症的持续和发展[18]。而 MAPK、JAK/STAT 等信号通路参与调节炎症介质的表达,主要是通过增强细胞内的转录激活因子(AP-1)和核转录因子(NF- κ B)的表达,进而促进炎症发生的[38]。因此我们完全有理由推测,川贝母及其活性成分可以通过抑制炎症相关信号通路中关键靶点(MAPKs、JAKs、STATs 等)的磷酸化水平,降低转录激活因子(AP-1)及核转录因子(NF- κ B)的表达,进而下调炎症介质水平来发挥抗炎功效,见图 2。

5. 展望

综上所述,川贝母的抗炎作用具有多效应、多靶点、多信号通路的特点,但迄今为止,其确切机制较为复杂仍不清楚。川贝母作为一种毒副作用较低的中药材,在呼吸系统疾病中的防治作用具有独特优势,更是可以作为治疗癌症的潜在候选药物。总之,其广阔的治疗作用值得我们进一步的研究和开发,其药理作用的潜在机制也需要我们进一步探索。

基金项目

国家自然科学基金项目(No. 81760332),项目负责人:李文华;西藏科技厅厅校联合项目(No. XZ202101ZR0100G),项目负责人:李文华;西藏民族大学医学院国家自然科学基金培育项目(No. XZMZ-M2022N02),项目负责人:李文华;西藏高原相关疾病分子机制与干预研究重点实验室委托项目(No. KF2022008),项目负责人:王平义;2023 西藏民族大学校内科研项目(No. 23MDQ02),项目负责人:王平义。西藏民族大学 2022 年研究生科研创新与实践项目:《川贝母成分贝母辛作用炎症应答的机制》(No. Y2022097),负责人:林语诗;2022 国家级大学生创新项目(No. 2022210695031),负责人:王兆博,2022 西藏自治区大学生创新项目(No. 2022210695098),负责人:扎西措姆。

参考文献

- [1] 赵倩,李波,关瑜,等. 贝母属药材化学成分、药理作用及临床应用研究进展[J]. 中国药业, 2020, 29(5): 57-60.
- [2] 朱瑄. 贝母的药理研究及临床应用[J]. 中国现代药物应用, 2010, 4(17): 98.
- [3] 崔治家,马艳珠,张小荣,等. 川贝母化学成分和药理作用研究进展及质量标志物的预测分析[J]. 中草药, 2021, 52(9): 2768-2784.
- [4] Chen, T., Zhong, F., Yao, C., *et al.* (2020) A Systematic Review on Traditional Uses, Sources, Phytochemistry, Pharmacology, Pharmacokinetics, and Toxicity of *Fritillariae Cirrhosae Bulbus*. *Evidence-Based Complementary and Al-*

- ternative Medicine, 2020, Article ID: 1536534. <https://doi.org/10.1155/2020/1536534>
- [5] Lu, Q., Li, R., Liao, J., et al. (2022) Integrative Analysis of the Steroidal Alkaloids Distribution and Biosynthesis of Bulbs *Fritillariae Cirrhosae* through Metabolome and Transcriptome Analyses. *BMC Genomics*, **23**, Article No. 511. <https://doi.org/10.1186/s12864-022-08724-0>
- [6] 孙涛, 彭成. 川贝母止嗽颗粒的抗炎作用研究[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(8): 1838-1839.
- [7] Zarei, O. and Yaghoobi, M.M. (2017) Cytotoxic Effects of *Fritillaria imperialis* L. Extracts on Human Liver Cancer Cells, Breast Cancer Cells and Fibroblast-Like Cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **94**, 598-604. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.07.127>
- [8] Boojar, F.M.A., Aghaei, R. and Mashhadi Akbar Boojar, M. (2019) Data on Possible *in Vitro* Anti-Diabetic Effects of Verticinone on β -TC6 Pancreatic and C2C12 Skeletal Muscle Cells. *Data in Brief*, **28**, Article ID: 104828. <https://doi.org/10.1016/j.dib.2019.104828>
- [9] Kang, D.G., Sohn, E.J., Lee, Y.M., et al. (2004) Effects of Bulbus *Fritillaria* Water Extract on Blood Pressure and Renal Functions in the L-NAME-Induced Hypertensive Rats. *Journal of Ethnopharmacology*, **91**, 51-56. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2003.11.015>
- [10] 陈泓竹, 张世洋, 黄雅彬, 等. 平贝母和川贝母总生物碱含量及其镇咳、抗炎作用比较研究[J]. 食品工业科技, 2017, 38(15): 63-67.
- [11] 武彦舒, 李玉洁. 川贝母水提取物对放射性肺炎小鼠模型治疗作用的研究[J]. 实用药物与临床, 2017, 20(3): 257-261.
- [12] Farah, C.S., Keulers, L.A., Hardaker, K.M., et al. (2015) Association between Peripheral Airway Function and Neutrophilic Inflammation in Asthma. *Respirology*, **20**, 975-981. <https://doi.org/10.1111/resp.12550>
- [13] Yeum, H.S., Lee, Y.C., Kim, S.H., Roh, S.S., Lee, J.C. and Seo, Y.B. (2007) *Fritillaria cirrhosa*, *Anemarrhena asphodeloides*, Lee-Mo-Tang and Cyclosporine a Inhibit Ovalbumin-Induced Eosinophil Accumulation and Th2-Mediated Bronchial Hyperresponsiveness in a Murine Model of Asthma. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, **100**, 205-213. <https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2007.00043.x>
- [14] 侯从岭, 芦晓帆, 雷小婷, 等. 川贝母对卵清蛋白致敏哮喘小鼠的作用及其机制[J]. 解放军医学杂志, 2022, 47(8): 789-794.
- [15] 王燕, 冯大鹏, 孙连碧, 等. 川贝母对哮喘小鼠 Notch2 的表达及炎症反应的影响[J]. 解剖科学进展, 2019, 25(5): 583-585+589.
- [16] 李厚忠, 齐敏, 张羽飞. 中药川贝对哮喘大鼠 NO、TNF- α 、MDA 浓度和 SOD 活力及支气管平滑肌炎症反应的影响[J]. 中医药学报, 2013, 41(4): 64-67.
- [17] 李厚忠, 任公平, 张羽飞. 中药川贝对哮喘模型小鼠肺水肿和支气管炎症的影响[J]. 中医药信息, 2014, 31(6): 19-22.
- [18] 徐永红, 刘荣玉. 转录因子 AP-1 在慢性阻塞性肺疾病中的作用[J]. 山东医药, 2006(4): 3-5.
- [19] Aydemir, Y., Aydemir, Ö., Şengül, A., et al. (2019) Comparison of Oxidant/Antioxidant Balance in COPD and Non-COPD Smokers. *Heart Lung*, **48**, 566-569. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2019.07.005>
- [20] Wang, D., Du, Q., Li, H. and Wang, S. (2016) The Isosteroid Alkaloid Imperialine from Bulbs of *Fritillaria cirrhosa* Mitigates Pulmonary Functional and Structural Impairment and Suppresses Inflammatory Response in a COPD-Like Rat Model. *Mediators of Inflammation*, **2016**, Article ID: 4192483. <https://doi.org/10.1155/2016/4192483>
- [21] Kim, E.J., Yoon, Y.P., Woo, K.W., et al. (2016) Verticine, Ebeiedine and Suchengbeisine Isolated from the Bulbs of *Fritillaria thunbergii* Miq. Inhibited the Gene Expression and Production of MUC5AC Mucin from Human Airway Epithelial Cells. *Phytomedicine*, **23**, 95-104. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2015.12.016>
- [22] 朱艳媚. 川贝母保护膈肌功能及其抗氧化的实验研究[J]. 中国民族民间医药, 2010, 19(11): 32-33.
- [23] Liu, S., Yang, T., Ming, T.W., et al. (2020) Isosteroid Alkaloids from *Fritillaria cirrhosa* Bulbus as Inhibitors of Cigarette Smoke-Induced Oxidative Stress. *Fitoterapia*, **140**, Article ID: 104434. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2019.104434>
- [24] Bhatia, M., Zemans, R.L. and Jeyaseelan, S. (2012) Role of Chemokines in the Pathogenesis of Acute Lung Injury. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, **46**, 566-572. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2011-0392TR>
- [25] 张斌, 李红梅, 王媛, 等. 芍药苷减轻小鼠 LPS 性急性肺损伤的作用机制研究[J]. 中国病理生理杂志, 2011, 27(10): 1956-1960.
- [26] Shi, D., Zheng, M., Wang, Y., Liu, C. and Chen, S. (2014) Protective Effects and Mechanisms of Mogroside V on LPS-Induced Acute Lung Injury in Mice. *Pharmaceutical Biology*, **52**, 729-734. <https://doi.org/10.3109/13880209.2013.867451>

- [27] 崔艳茹, 刘海云, 屈飞. 贝母辛对内毒素诱导小鼠急性肺损伤保护作用的研究[J]. 时珍国医国药, 2014, 25(9): 2118-2120.
- [28] Wang, D., Yang, J., Du, Q., Li, H. and Wang, S. (2016) The Total Alkaloid Fraction of Bulbs of *Fritillaria cirrhosa* Displays Anti-Inflammatory Activity and Attenuates Acute Lung Injury. *Journal of Ethnopharmacology*, **193**, 150-158. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.08.009>
- [29] 崔艳茹, 刘海云, 屈飞. 贝母辛对 LPS 致黏液高分泌小鼠 MUC5AC 和 EGFR 表达的影响[J]. 中药药理与临床, 2015, 31(3): 17-21.
- [30] Hoesel, B. and Schmid, J.A. (2013) The Complexity of NF- κ B Signaling in Inflammation and Cancer. *Molecular Cancer*, **12**, Article No. 86. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-12-86>
- [31] Lin, Q., Qu, M., Patra, H.K., *et al.* (2020) Mechanistic and Therapeutic Study of Novel Anti-Tumor Function of Natural Compound Imperialine for Treating Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Ethnopharmacology*, **247**, Article ID: 112283. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112283>
- [32] Wang, D.D., Feng, Y., Li, Z., *et al.* (2014) *In Vitro* and *in Vivo* Antitumor Activity of Bulbus *Fritillariae Cirrhosae* and Preliminary Investigation of Its Mechanism. *Nutrition and Cancer*, **66**, 441-452. <https://doi.org/10.1080/01635581.2013.878737>
- [33] Wang, D., Jiang, Y., Wu, K., Wang, S. and Wang, Y. (2015) Evaluation of Antitumor Property of Extracts and Steroidal Alkaloids from the Cultivated Bulbus *Fritillariae Ussuriensis* and Preliminary Investigation of Its Mechanism of Action. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, **15**, Article No. 29. <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0551-5>
- [34] Galli, S.J., Tsai, M. and Piliponsky, A.M. (2008) The Development of Allergic Inflammation. *Nature*, **454**, 445-454. <https://doi.org/10.1038/nature07204>
- [35] Wang, Z., Zhang, S., Xiao, Y., *et al.* (2020) NLRP3 Inflammasome and Inflammatory Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2020**, Article ID: 4063562. <https://doi.org/10.1155/2020/4063562>
- [36] Liu, S., Yang, T., Ming, T.W., *et al.* (2020) Isosteroid Alkaloids with Different Chemical Structures from *Fritillariae Cirrhosae* Bulbus Alleviate LPS-Induced Inflammatory Response in RAW 264.7 Cells by MAPK Signaling Pathway. *International Immunopharmacology*, **78**, Article ID: 106047. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.106047>
- [37] 张羽飞, 徐红纳, 黄伟, 等. 川贝母对哮喘模型小鼠气道炎症及 ERK/MAPK 信号通路的影响[J]. 中国药房, 2018, 29(3): 343-348.
- [38] Fan, G., Jiang, X., Wu, X., *et al.* (2016) Anti-Inflammatory Activity of Tanshinone IIA in LPS-Stimulated RAW264.7 Macrophages via miRNAs and TLR4-NF- κ B Pathway. *Inflammation*, **39**, 375-384. <https://doi.org/10.1007/s10753-015-0259-1>