

· 综述 ·

## 中药啤酒花药理作用的研究进展

刘景雪<sup>1</sup>, 姜玉<sup>2</sup>, 谢和辉<sup>3</sup>, 黄瑾<sup>1</sup> (1. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院药剂科, 上海 200437; 2. 海军军医大学附属长征医院药剂科, 上海 200003; 3. 上海交通大学公共卫生学院, 上海 200025)

**[摘要]** 啤酒花是桑科葎草属多年生草质蔓生藤本, 雌雄同株, 花单性, 雌性球穗花序简称酒花。通过查阅近几年国内外有关文献, 进行整理分析并归纳总结; 考察啤酒花的现代研究进展, 为今后该药材的进一步开发应用提供参考依据。对啤酒花药理作用进行简要概述, 发现啤酒花具有较好的应用前景, 值得进一步研究和开发。

**[关键词]** 啤酒花; 药理作用; 作用机制

**[中图分类号]** R285 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2019)01-0005-05

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.01.002

## Advances in pharmacological effects of Traditional Chinese Medicine hops

LIU Jingxue<sup>1</sup>, JIANG Yu<sup>2</sup>, XIE Hehui<sup>3</sup>, HUANG Jin<sup>1</sup> (1. Department of Pharmacy, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China; 2. Department of Pharmacy, Changzheng Hospital Affiliated to Naval Medical University, Shanghai 200003, China; 3. School of Public Health, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China)

**[Abstract]** The Hop plant (*Humulus lupulus* L., Cannabinaceae) is a dioecious twining perennial. The relevant papers at home and abroad in recent years were reviewed and a summary analysis and induction were conducted to research the progress of hops and provide a basis for further development and application of the medicinal materials. Pharmacological effects of hops were reviewed, which found that hops have a good research prospect and deserve further promotion and development.

**[Key words]** *Humulus lupulus*; pharmacological action; mechanism of action

啤酒花学名蛇麻(*Humulus lupulus* L.), 又称忽布(Hop)、酵母花、香蛇麻、蛇麻草、蛇麻花、唐草花等, 为桑科葎草属蔓生宿根攀援草本植物<sup>[1]</sup>; 主要分布于新疆北部, 在华北、东北及浙江、山东等地也有栽培<sup>[2]</sup>; 其味苦、性平, 具有健胃、安神、消食、利尿和止咳化痰的功效, 常用于治疗食欲不振、失眠、浮肿、腹胀、瘰疬、肺结核、膀胱炎、胸膜炎等<sup>[3]</sup>。啤酒花是一种药食同源的植物, 主要用于啤酒的酿造过程, 是啤酒生产的基本原料, 可分为A型(香花)、B型(兼型)、C型(特点不明显)和D型(苦花); 其成分很复杂, 包括树脂类、挥发油、黄酮类、多酚类、鞣质、胆碱等多种化学成分<sup>[3]</sup>。大量的有效成分使得啤酒花提取物及其复方制剂具有抗菌、抗肿瘤、抗氧化、降血糖、降血压、雌激素样等药理作用<sup>[3]</sup>。因此, 啤酒花逐渐成为医疗领域研究的一颗新星。

本文对近几年有关啤酒花的药理作用及机制研

究进展作一综述, 为啤酒花的进一步开发利用和功能性研究提供理论基础。

### 1 化学成分

#### 1.1 树脂类

根据其在有机溶剂中溶解度不同分为软树脂和硬树脂。软树脂是指溶于低沸点烃类化合物的部分, 是酒花香味与苦味的主要来源, 主要成分为 $\alpha$ -酸<sup>[4]</sup>和 $\beta$ -酸<sup>[5]</sup>, 均为酮的衍生物, 性质活泼, 易被氧化或还原; 硬树脂是指总树脂中不溶于己烷的部分, 属于未定性树脂。 $\alpha$ -酸的分子结构中虽不含羟基, 但因具有烯醇基而呈弱酸性; 在冷水中的溶解度很小, 仅微溶于沸水; 在加热、稀碱或光照条件下易发生异构化反应生成异 $\alpha$ -酸。异 $\alpha$ -酸有强烈的苦味, 溶解度比 $\alpha$ -酸大得多, 是啤酒中苦味和防腐力的主要来源。 $\beta$ -酸比 $\alpha$ -酸含量低, 苦味、防腐力及溶解度均不及 $\alpha$ -酸, 更易被氧化形成 $\beta$ 软树脂, 赋予啤酒柔和的苦味, 对啤酒的风味起到补充和修饰作用。

#### 1.2 黄酮类

啤酒花中黄酮类成分主要分为3类: 查耳酮类、

**[作者简介]** 刘景雪, 硕士研究生, Email: liujingxue2018@163.com

**[通讯作者]** 黄瑾, 副主任药师, 研究方向: 中药活性成分的作用机制研究, Email: john70550@163.com

黄酮类和萜烯类<sup>[6]</sup>。黄酮类化合物是啤酒花中一类主要的活性成分。黄腐酚<sup>[7]</sup>作为啤酒花特有的黄酮类成分备受关注,它是由啤酒花蛇麻腺分泌产生,为一种天然的异戊稀基黄酮类化合物。

### 1.3 挥发油

啤酒花中的挥发性成分简称酒花精油<sup>[8]</sup>,主要由碳氢化合物及含氧化物组成,还有一部分含硫化物。其碳氢化合物香气令人不快,对酒花香味起负作用;而含氧化物的香气清淡纯正(如沉香醇有醇香木的香气,香叶醇有玫瑰花香气),是啤酒中幽雅香气的主要成分。

### 1.4 其他

还含有鞣质、胆碱、果糖、葡萄糖、类脂、蜡质等<sup>[8]</sup>。

## 2 药理作用

啤酒花作为酿造啤酒的原料,还具有药用价值,其药用部位是未成熟的绿色果穗。民间多用于泡茶。经过研究,发现其主要有以下药理作用。

### 2.1 抗菌

研究发现,啤酒花中的 $\alpha$ - $\beta$ 酸均有良好的抑菌作用<sup>[9-10]</sup>,尤其对于 $G^+$ 菌(包括葡萄球菌、分枝杆菌、链霉菌、微球菌、结核杆菌)的抑制效果明显,其中, $\beta$ -酸中蛇麻酮的抑菌作用比 $\alpha$ -酸中的葎草酮更强。主要因为蛇麻酮的脂溶性强,分布系数大,容易进入结核杆菌的蜡膜而起到特殊的亲和作用,从而产生抑制结核杆菌的功能。

Bogdanova等<sup>[11]</sup>对啤酒花中化合物葎草酮、蛇麻酮的生物活性及黄腐酚对敏感和耐药葡萄球菌的研究,发现它们降低了从生物膜释放的细菌数量,其中蛇麻酮的作用效果最强,其次是黄腐酚;蛇麻酮和黄腐酚不仅能穿透生物膜并减少其内的细菌数量,而且当其浓度较高(黄腐酚 60  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ,蛇麻酮 125  $\mu\text{g}/\text{ml}$ )时可以使存活的细菌数量减少到 0。他们在啤酒花组分对 $G^+$ 耐药细菌的抑制作用中报道<sup>[12]</sup>,这些组分(包括 $\alpha$ -酸、 $\beta$ -酸和黄腐酚)不仅对 $G^+$ 菌的参考菌株有效,而且对抵抗甲氧西林和万古霉素的耐药菌株也是有效的。然而,对 $G^-$ 菌没有抑菌作用。在啤酒花被检测的物质中,黄腐酚被鉴定为具有最有效的抗微生物特性的啤酒花部分;在肠球菌中, $\alpha$ -苦味酸的抑菌效果最强。

### 2.2 抗氧化

啤酒花的内在抗氧化能力<sup>[13-14]</sup>主要与存在于酒花中的多酚化合物有关。郭苗等<sup>[15]</sup>从废酒花中分离的多酚提取物,以 200~800  $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 的剂量持续灌胃高脂血症小鼠 5 周,其肝脏中的总胆固

醇和三酰甘油以及血清中的低密度脂蛋白胆固醇水平和动脉粥样硬化指数显著降低,血清中高密度脂蛋白水平显著升高。另外,小鼠肝脏中的脂质过氧化产物丙二醛含量显著减少,过氧化氢酶活力显著提高,红细胞和肝脏中的超氧化物歧化酶活力、全血和肝脏中谷胱甘肽过氧化物酶活力均显著提高。研究表明,酒花多酚对高脂小鼠具有显著的降脂和抗氧化作用。

有日本学者研究发现<sup>[16]</sup>,啤酒花中的异 $\alpha$ -酸可以预防阿尔茨海默症(AM)及认知功能障碍,他们发现异 $\alpha$ -酸通过激活过氧化酶体增殖物激活受体激动剂 $\gamma$ ,使得小胶质细胞增多和抑制炎症反应。实验中,正常小鼠口服异 $\alpha$ -酸造成双阳性抗炎症小胶质细胞和脑中的小胶质细胞中的 CD11b 和 CD206 显著增加;而在 AM5 $\times$ FAD 小鼠中,通过免疫组化分析,口服异 $\alpha$ -酸组同对照组相比,大脑皮层中淀粉样蛋白 $\beta$ 减少 21%,炎症细胞因子(比如 IL-1 $\beta$ )和趋化因子(包括在大脑皮层中的巨噬细胞炎性蛋白-1 $\alpha$ )也显著减少。

路欣等<sup>[17]</sup>对酒花多酚提取物内外抗氧化活性进行研究。在体外,酒花多酚提取物能有效清除活性氧自由基,显著抑制 Cu-VC 诱导的 DNA 氧化断裂损伤;在体内,口服 200~800  $\text{mg}/\text{kg}$  多酚剂量的酒花多酚提取物可显著抑制因溴代苯诱导的小鼠肝脏超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶活性降低,也可降低溴代苯氧化应激小鼠肝脏的硫代巴比妥酸产物含量。

Huang等<sup>[18]</sup>评估啤酒花中的异戊二烯黄酮类黄腐酚,它对于稳定表达人类瑞典突变体淀粉样前体蛋白(N2a/APP:一种可以充分表征 AM 的细胞模型)的鼠神经母细胞瘤 N2a 细胞的治疗潜力。Elisa 和 Western blot 分析显示,黄腐酚抑制 A $\beta$  积累和 APP 的加工;在 N2a/APP 细胞中,黄腐酚通过 PP2A、GSK3b 途径改善了 Tau 蛋白的高度磷酸化;黄腐酚对 Tau 蛋白高度磷酸化的改善在 HEK293/Tau 细胞(另一种具有 Tau 蛋白高度磷酸化的细胞系)上得到验证。这些结果表明黄腐酚可能具有潜在的治疗 AM 和/或神经病理学相关的神经退行性疾病的作用。

### 2.3 抗肿瘤

啤酒花中的黄腐酚有抗肿瘤作用。Jiang等<sup>[19]</sup>对黄腐酚的抗癌机制进行研究,发现促凋亡蛋白(Bax、PARP、AIF,蛋白酶-3、蛋白酶-8、蛋白酶-9)的上调和抗凋亡蛋白(Bcl-2)的下调参与了黄腐酚诱导的癌细胞凋亡,同时,减少的 Notch1、mTOR、

STAT3 等介导了非癌细胞增殖的抑制作用。此外,黄腐酚通过调节 p53、p21 和 cyclin D1 的表达诱导细胞周期停滞。FAK 和 MMP-2 表达的下调参与了黄腐酚在癌细胞的迁移和侵袭作用。MDR1、EGFR 和 STAT3 在黄腐酚处理的 MCF-7/ADR 中下调,表明黄腐酚可能与目前的传统化学疗法起协同作用。关于黄腐酚对 ERK1/2 磷酸化的影响相互矛盾的结果,比如,黄腐酚治疗增加了甲状腺癌中 ERK1/2 磷酸化,同时降低了喉癌细胞中 ERK1/2 的磷酸化,其原因可能在于黄腐酚对 ERK1/2 磷酸化的细胞特异性不同。总之,黄腐酚确实影响了一系列与癌细胞增殖、凋亡、迁移、侵袭和多耐药相关的关键蛋白。

#### 2.4 降血糖

近年来研究发现,啤酒花中的某些成分还具有降低血糖,抑制糖尿病发生的作用。Seliger 等<sup>[20]</sup> 研究表明,黄腐酚、异黄腐酚和 8-PN 是人类醛糖还原酶 AKR1B1(糖尿病并发症治疗的关键酶)和 AKR1B10(癌症治疗的关键酶)的有效非竞争性紧密结合的抑制剂,而相关酶 AKR1A1 的活性不受这 3 种化合物的影响。

Sumiyoshi 等<sup>[21]</sup> 研究啤酒花提取物抑制长期摄入高脂肪食物小鼠的肥胖。啤酒花提取物可抑制高脂饮食诱导的脂肪组织重量及脂肪细胞直径和肝脂质的增加,改善葡萄糖的耐受不良,增加水负荷小鼠的排泄;其各种组分可抑制 3T3-L1 脂肪细胞中脂质积累和 PPAR $\gamma$  的表达。

Obara 等<sup>[22]</sup> 将 94 名糖尿病患者随机分为 4 组,进行为期 12 周的双盲剂量研究,受试者每日摄入安慰剂胶囊或含有 16、32、48 mg 异萹草酮的胶囊。32 mg 和 48 mg 组受试者经治疗 4 周后空腹血糖下降,安慰剂组没有改变;用 16 mg 治疗 4 周后及 32 mg 和 48 mg 治疗 8 周后,糖化血红蛋白(HbA1c)有显著下降;12 周时 48 mg 组的体重指数(BMI)与安慰剂组相比显著降低,其总脂肪面积减少也显著高于安慰剂组。研究表明,摄入异萹草酮降低了空腹血糖水平,而且证实了长期血糖的控制是因 HbA1c 下降所致,同时也证实了每日摄入 32 mg 异萹草酮可改善高血糖症。

#### 2.5 保肝作用

Zhou 等<sup>[23]</sup> 进一步研究了啤酒花类黄酮(HF)的保肝作用。结果显示,啤酒花类黄酮可显著降低 CCl<sub>4</sub> 诱导的血清中天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)、小鼠肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和肝中的硫代巴比妥酸反应物(TBARS),同时,增加肝

组织中超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)和过氧化氢酶(CAT)。组织病理学研究证实,对 CCl<sub>4</sub> 诱导的肝损伤有保护作用。Western 印迹表明,用 HF 预处理下调切割的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3、BAX、TNF- $\alpha$  的表达,并增加 BCL-2 的表达。研究表明,HF 的保肝作用可能是通过减少氧化应激、抑制炎症反应和细胞凋亡起作用的。

Hege 等<sup>[24]</sup> 研究啤酒花中异  $\alpha$ -酸减轻小鼠急性酒精性脂肪肝变性。研究发现,在肝脏中,急性乙醇给药导致脂肪显著积聚,与对照组相比,一氧化氮生成增加及纤溶酶原激活物抑制剂-1 蛋白浓度增加,诱导型一氧化氮合酶蛋白水平显著增高。在用异  $\alpha$ -酸预处理的小鼠中,醇的影响显著减弱;用异萹草酮预处理的 J774A.1 巨噬细胞中,脂多糖诱导的诱导型一氧化氮合酶和白细胞介素-6 的 mRNA 表达以及一氧化氮的释放显著减弱。

Fernández-García 等<sup>[25]</sup> 报道,黄腐酚对与衰老相关的肝脏改变可起保护作用,经黄腐酚治疗后,与年龄相关的氧化应激、炎症和细胞凋亡显著降低;在大多数情况下,这种效应呈剂量依赖性。因此,黄腐酚可显著调节老年肝脏的炎症、细胞凋亡和氧化应激,对肝脏改变起到保护作用。

#### 2.6 雌激素样作用

绝经期是女性生理过程的重要阶段,卵巢功能减退、卵泡分泌的各种激素及促性腺激素失调,体内激素下降,可引起一系列更年期症状。啤酒花中的 8-PN<sup>[26]</sup> 为 8-异戊二烯基-4,5,7-三羟基黄烷酮,是脱甲基黄腐酚的一种异构物,也是目前分离得到的最有效的植物雌激素。8-PN 可以促进成骨细胞 MC3T3-E1 形成,抑制其吸收,增加碱性磷酸酶(ALP)活性、骨钙素浓度及矿化结节,还能抑制破骨细胞系 RAW264.7 分化为破骨细胞,抑制成骨细胞核因子  $\kappa$ B 配合基活化受体的蛋白质和 mRNA 的表达;相反,促进骨保护素(OPG)的表达,8-PN 的这种作用强于染料木黄酮及大豆异黄酮 2 种植物雌激素<sup>[27]</sup>。

Keiler 等<sup>[28]</sup> 研究化学标准化啤酒花提取物在子宫中的安全性以及预防卵巢切除大鼠模型中骨质流失的效果。他们将雌性 Wistar 大鼠切除卵巢并分成无植物雌激素饮食的对照组,含 E2 苯甲酸盐 0.93 mg/(kg·d) 的治疗组和含有标准化的啤酒花提取物 60 mg/(kg·d) 的治疗组,进行为期 8 周的饲养;分析胫骨和椎骨的微观计算机断层扫描以及子宫和胫骨的组织学变化。结果显示,口服 8 周啤酒花提取物的治疗组中,在子宫内膜中未观察到子

宫增重和增生效应,却观察到位点依赖性骨骼效应。啤酒花提取物显著减少了胫骨干骺端破骨细胞的数量,并防止雌二醇消耗导致的小梁厚度减少;相反,啤酒花提取物不能防止卵巢切除术引起的腰椎微结构变化,甚至发现某些参数(如小梁的厚度和数量)低于切除卵巢的对照组中的测得值。

### 2.7 抗病毒

啤酒花具有抗病毒的作用。啤酒花中的黄腐酚不仅可以抑制牛病毒性腹泻病毒(一种丙型肝炎病毒的替代模型),而且可以用于对丙型肝炎病毒的研究(因其在携带复制型丙型肝炎病毒 RNA 复制子的细胞培养系统中具有抑制丙型肝炎病毒复制能力)。Lou 等<sup>[29]</sup>研究发现,黄腐酚在 3.53  $\mu\text{mol/L}$  时能够显著抑制丙型肝炎病毒 RNA 水平,表明黄腐酚具有抗丙型肝炎病毒作用。

### 2.8 耐药性逆转

Liu 等<sup>[30]</sup>进一步揭示了黄腐酚耐药性逆转的另一种机制。在 MCF-7/ADR 细胞系中,发现黄腐酚抑制了多药抗性蛋白(ABCB1)的外排功能,观察到黄腐酚是 ABCB1 的底物并刺激其 ATP 酶活性。结果显示黄腐酚与 MCF-7/ADR 细胞系中 ABCB1 底物秋水仙碱具有协同作用。黄腐酚与中央跨膜结构域位点结合,与多柔比星结合位点重叠。该机制得到分子建模和模拟数据的支持,该数据显示黄腐酚与 ABCB1 跨膜结构域结合,多柔比星也与 ABCB1 跨膜结构域结合,但黄腐酚的结合亲和力强于多柔比星,导致蛋白质和配体位置波动较小。结果显示,黄腐酚通过抑制 ABCB1 介导的多柔比星转运,刺激 ABCB1 ATP 酶活性,并充当 ABCB1 的底物达到抗药性逆转的效果。

## 3 展望

综上所述,啤酒花具有广泛的药理作用。其中,对啤酒花中  $\alpha$ -酸,  $\beta$ -酸及黄腐酚成分研究颇多。 $\alpha$ -酸会发生异构化生成极其不稳定的异  $\alpha$ -酸,异  $\alpha$ -酸见光易分解。为了解决上述问题,对  $\alpha$ -酸进行化学结构改良,得到光稳定性更好的  $\alpha$ -酸衍生物:二氢、四氢和六氢异  $\alpha$ -酸。 $\beta$ -酸一般不发生异构化,在一定条件下  $\beta$ -酸可以发生氢化反应,生成稳定性好、活性更强的六氢  $\beta$ -酸。同样,对黄腐酚进行修饰,得到异黄腐酚、去氢环化黄腐酚等,其中黄腐酚和异黄腐酚能够抑制某些特殊的人类癌细胞的生长,同时不会对动物的非癌细胞的生长造成影响。啤酒花作为传统中药,虽然对其活性部位和有效成分的作用机制有所报道,但是对其临床使用的报道

很少。就其应用来看,国内外已将其推广到食品、酒精制造、制糖业和医药工业中。啤酒花作为一种天然植物,具有明确的抑菌、抗氧化、抗肿瘤、降血糖等作用。随着啤酒花活性部位和有效成分研究的不断深入,这一传统中药将会发挥更为重要的作用。

### 【参考文献】

- [1] 中国科学院. 中国植物志[M]. 北京:科学出版社,2013.
- [2] 张霞,徐基平,刘海英,等. 啤酒花的地理分布与中国的野生啤酒花[J]. 干旱区资源与环境,2008,22(1):180-183.
- [3] 朱丹,牛广财,姜述君,等. 酒花的化学成分及药理作用[J]. 药学专论,2008,17(21):1-2.
- [4] 闫晶晶,刘淑敏,郭泽青,等. 啤酒花浸膏中  $\alpha$ -酸异构化反应影响因素研究[J]. 食品研究与开发,2016,37(10):28-29.
- [5] 施杰. 啤酒花中酸类物质的研究进展[J]. 中国新技术新产品,2011,11(12):5-6.
- [6] 张维库,王守宝,李平,等. 啤酒花的黄酮类成分[J]. 中国中药杂志,2013,38(10):1539-1541.
- [7] 曹艳,冯作山,王娟,等. 啤酒花多酚对去卵巢大鼠脂质代谢的影响[J]. 食品科技,2015,40(3):221-223.
- [8] 林柳悦,蒋益萍,张巧艳,等. 啤酒花化学成分和药理活性研究进展[J]. 中国中药杂志,2017,42(10):1830-1834.
- [9] 李宪臻,王伟,堵国成,等. 啤酒花抗性机制的研究进展[J]. 微生物学杂志,2015(5):1-5.
- [10] 高智明. 啤酒花的抑菌作用及应用拓展[J]. 食品工业科技,2012,33(23):428-430.
- [11] BOGDANOVA K,RODEROVA M,KOLAR M, et al. Anti-biofilm activity of bioactive hop compounds humulone, lupulone and xanthohumol toward susceptible and resistant staphylococci [J]. Res Microbiol,2018,169(3):127-134.
- [12] BOGDANOVA K,KOLAR M,LANGOVA K, et al. Inhibitory effect of hop fractions against Gram-positive multi-resistant bacteria [J]. Biomed Papers,2018,162:1-7.
- [13] 顾晓凤. 天然产物黄腐醇研究概况[J]. 亚太传统医药,2015,11(10):66.
- [14] 李玉晶,刘玉梅. 啤酒花活性成分与抗氧化活性的相关性研究[J]. 食品科学,2018,2(28):1-7.
- [15] 郭苗,杨小兰. 酒花多酚对高脂血症小鼠的降脂与抗氧化作用[J]. 食品科学,2015,36(3):183-186.
- [16] ANO Y,DOHATA A,TANIGUCHI Y, et al. Iso- $\alpha$ -acids, bitter components of beer, prevent inflammation and cognitive decline induced in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. J Biol Chem,2017,9(292):3720.
- [17] 路欣,杨小兰. 啤酒花多酚提取物体内抗氧化活性研究[J]. 食品科学,2015,36(1):13-17.
- [18] HUANG X F,WANG J,CHEN X, et al. The prenylflavonoid xanthohumol reduces Alzheimer-like changes and modulates multiple pathogenic molecular pathways in the Neuro2a/Appswe cell model of AD [J]. Front Pharmacol,2018,9:199.
- [19] JIANG C H,SUN T L, XIANG D X, et al. Anticancer activity and mechanism of xanthohumol: A prenylated flavonoid from Hops (*Humulus lupulus* L.) [J]. Front Pharmacol,2018,9(530):1-11.

- gens in mice[J]. J Immunol, 2017, 198(5): 1815-1822.
- [26] HEIL P M, MAURER D, KLEIN B, et al. Omalizumab therapy in atopic dermatitis; depletion of IgE does not improve the clinical course—a randomized, placebo-controlled and double blind pilot study[J]. JDDG, 2010, 8(12): 990-998.
- [27] OLDHOFF J M, DARSOW U, WERFEL T, et al. Anti-IL-5 recombinant humanized monoclonal antibody (mepolizumab) for the treatment of atopic dermatitis [J]. Allergy, 2015, 60(5): 693-696.
- [28] ORTEGA H G, LIU MC, PAVORD I D, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma[J]. New Engl J Med, 2014, 371(13): 1198-1207. .
- [29] CHANG H Y, NADEAU K C. IL-4R $\alpha$  Inhibitor for Atopic Disease[J]. Cell, 2017, 170(2): 222.
- [30] THOMSON J, WERNHAM A G H, WILLIAMS H C. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a critical appraisal[J]. Br J Dermatol, 2018, 178(4): 897-902.
- [31] SZEGEDI K, VAN LIER A, RES P C, et al. House dust mite allergens Der f and Der p induce IL-31 production by blood-derived T cells from atopic dermatitis patients[J]. Exp Dermatol, 2018, 27(4): 393-395.
- [32] LEE M Y, SHIN E, KIM H et al. Interleukin-31, Interleukin-31RA, and OSMR expression levels in post-burn hypertrophic scars[J]. J Pathol Transl Med, 2018, 52(5): 307-313.
- [33] RAAP U, WICHMANN K, BRUDER M, et al. Correlation of IL-31 serum levels with severity of atopic dermatitis. [J]. J Allergy Clin Immunol, 2008, 122(2): 421-423.
- [34] NEIS M M, PETERS B, DREUW A, et al. Enhanced expression levels of IL-31 correlate with IL-4 and IL-13 in atopic and allergic contact dermatitis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2006, 118(4): 930-937.
- [35] CEVIKBAS F, WANG X, AKIYAMA T, et al. A sensory neuron-expressed IL-31 receptor mediates T helper cell-dependent itch; Involvement of TRPV1 and TRPA1[J]. J Allergy Clin Immunol, 2014, 133(2): 448-460.
- [36] ANDOH T, HARADA A, KURAIISHI Y. Involvement of Leukotriene B4 released from keratinocytes in itch-associated response to intradermal interleukin-31 in mice[J]. Acta Derm Venereol, 2017, 97(8): 922-927.
- [37] NEMOTO O, FURUE M, NAKAGAWA H, et al. The first trial of CIM331, a humanized antihuman interleukin-31 receptor A antibody, in healthy volunteers and patients with atopic dermatitis to evaluate safety, tolerability and pharmacokinetics of a single dose in a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. Br J Dermatol, 2016, 174(2): 296-304.
- [38] STANDER S, STEINHOFF M. Pathophysiology of pruritus in atopic dermatitis; an overview [J]. Exp Dermatol, 2002, 11(1): 12-24.
- [39] BAHALI A G, ONSUN N, SU O, et al. The relationship between pruritus and clinical variables in patients with psoriasis[J]. An Bras Dermatol, 2017, 92(4): 470-473.
- [40] ZEIDLER C, TSIANAKAS A, PEREIRA M, et al. Chronic prurigo of nodular type; a review [J]. Acta Derm Venereol, 2018, 98(2): 173-179.
- [41] KABASHIMA K, FURUE M, HANIFIN J M et al. Nemolizumab in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Randomized, phase II, long-term extension study[J]. J Allergy Clin Immunol, 2018, 142(4): 1121-1130.
- [收稿日期] 2018-09-28 [修回日期] 2018-11-20  
[本文编辑] 李睿旻

(上接第8页)

- [20] SELIGER J M, MISURI L, MASER E, et al. The hop-derived compounds xanthohumol, isoxanthohumol and 8-prenylnaringenin are tight-binding inhibitors of human aldo-keto reductases 1B1 and 1B10 [J]. J Enzyme Inhib Med Chem, 2018, 33(1): 607-614.
- [21] SUMIYOSHI M, KIMURA Y. Hop (*Humulus lupulus* L.) extract inhibits obesity in mice fed a high-fat diet over the long term [J]. Br J Nutr, 2013, 109(1): 162-172.
- [22] OBARA K, MIZUTANI M, HITOMI Y, et al. Isohumulones, the bitter component of beer, improve hyperglycemia and decrease body fat in Japanese subjects with prediabetes [J]. Clin Nutr, 2009, 28 (3): 278-284.
- [23] ZHOU D, WANG C G, LI X, et al. Dietary functional flavonoids as natural hepatoprotective agents against acute liver injury from hop (*Humulus lupulus* L.) [J]. J Func Foods, 2018, 45: 471-479.
- [24] HEGE M, JUNG F, SELLMANN C, et al. An iso- $\alpha$ -acid-rich extract from hops (*Humulus lupulus*) attenuates acute alcohol-induced liver steatosis in mice [J]. Nutrition, 2018, 45: 68-75.
- [25] FERNANDEZ-GARCIA C, RANCAN L, PAREDES S D, et al. Xanthohumol exerts protective effects in liver alterations associated with aging [J]. Eur J Nutr, 2018, 3: 1-10.
- [26] 崔熠可, 陈静华, 闫冀, 等. 啤酒花中的植物雌激素成分 8-PN 的生物活性及定量分析的研究进展 [J]. 南昌大学学报(医学版), 2016, 56(5): 97-99.
- [27] LUO D, KANG L, MA Y, et al. Effects and mechanisms of 8-prenylnaringenin on osteoblast MC3T3-E1 and osteoclast-like cells RAW264. 7 [J]. Food Sci Nutr, 2014, 2(4): 341-350.
- [28] KEILER A M, HELLE J, BADER M I, et al. A standardized *Humulus lupulus* (L.) ethanol extract partially prevents ovariectomy-induced bone loss in rat without induction of adverse effects in the uterus [J]. Phytomedicine, 2017, 34: 50-58.
- [29] LOU S, ZHENG Y M, LIU S L, et al. Inhibition of hepatitis C virus replication in vitro by xanthohumol, a natural product present in Hops [J]. Planta Med, 2014, 80(2-3): 171-176.
- [30] LIU F M, YIN H, DONG J J, et al. Experimental and simulation identification of xanthohumol as an inhibitor and substrate of ABCB1 [J]. Appl Sci, 2018, 8(5): 681.
- [收稿日期] 2018-09-18 [修回日期] 2018-11-21  
[本文编辑] 李睿旻