

• 综 述 •

中药中 3 类环烯醚萜苷抗炎活性研究进展

毛高慧^{1,2}, 张刘强¹, 钱菲^{1,2}, 陈凯先¹, 许锦文^{2*}, 李医明^{1*}

1. 上海中医药大学中药学院, 上海 201203

2. 上海中医药大学交叉科学研究院, 上海 201203

摘要: 环烯醚萜苷在传统中药中分布广泛, 具有抗炎等多种生物活性, 也是中药中重要的一类质控成分。中药中常见的环烯醚萜苷分为九碳骨架环烯醚萜苷、十碳骨架环烯醚萜苷及裂环环烯醚萜苷 3 类。以 3 类环烯醚萜苷中 15 个受到广泛关注的代表性成分, 包括京尼平苷、梓醇、龙胆苦苷等为对象, 概括了近 5 年其抗炎功效及可能的相关机制, 以期总结不同类型环烯醚萜苷成分的抗炎作用特点。通过对比结构和作用特点分析, 发现这些环烯醚萜苷的抗炎作用多与核转录因子- κ B (NF- κ B) 通路和丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 通路相关, 对肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)、IL-1 β 这几个炎症因子均有明显的抑制效果。另外, 少数具有降低诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 和环氧合酶-2 (COX-2) 的表达, 通过 NLRP3、Nrf2/HO-1、PI3K 等通路发挥作用的特点。从构效关系来看, 环烯醚萜苷中环戊烷上的双键、C-11 取代基、开环后的成键方式均对其抗炎活性存在重要影响。

关键词: 环烯醚萜苷; 抗炎活性; 核转录因子- κ B; 丝裂原活化蛋白激酶; 京尼平苷; 梓醇; 龙胆苦苷

中图分类号: R284; R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)01-0225-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.01.033

Research progress on anti-inflammatory activity of three kinds of iridoid glycosides in Chinese materia medica

MAO Gao-hui^{1,2}, ZHANG Liu-qiang¹, QIAN Fei^{1,2}, CHEN Kai-xian¹, XU Jin-wen², LI Yi-ming¹

1. School of Pharmacy, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

2. Institute of Interdisciplinary Integrative Medicine Research, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Abstract: Iridoid glycosides are widely distributed in Chinese materia medica (CMM) with various biological activities such as anti-inflammation. They are also used as quality control constituents in some Chinese medicines. Iridoid glycosides are usually divided into nine-carbon skeleton iridoid glycoside type, ten-carbon skeleton iridoid glycoside type, and secoiridoid glycoside type. In this paper, 15 representative iridoid glycosides from three types which are received extensive attention (including geniposide, catalpol, gentiopicroside, etc) have been selected. Their anti-inflammatory effects and possible related mechanisms are summarized to find out the acting feature of different types. Through comparing the structures and function characteristics, it was concluded that the anti-inflammatory effects of iridoid glycosides were mostly related to NF- κ B pathway and MAPK pathway. They have obvious inhibitory effects on TNF- α , IL-6, and IL-1 β inflammatory factors, some of which could play a role by reducing the expression of iNOS and COX-2 in NLRP3, Nrf2/HO-1, PI3K, and other pathways. From the structure-activity relationship, the double bond on the cyclopentane, the C-11 substituent and the bond formation after ring opening in iridoid glycosides all have important effects on its anti-inflammatory activities.

Key words: iridoid glycoside; anti-inflammatory activity; NF- κ B; MAPK; geniposide; catalpol; gentiopicroside

收稿日期: 2018-08-13

基金项目: 上海市优秀学术带头人项目 (16XD1403500); 国家自然科学基金项目 (81673570); 上海市“中药药效物质”E-研究院项目; 上海中医药大学预算内项目 (2016YSN07)

作者简介: 毛高慧 (1994—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药药效物质基础研究。Tel: 15121052570 E-mail: maogaohui@163.com

*通信作者 李医明 (1966—), 博士生导师, 研究方向为中药化学。Tel: (021)51322191 E-mail: ymliu@163.com

许锦文 (1955—), 博士生导师, 研究方向为中药药理学。E-mail: jinwen.xu88@gmail.com

炎症反应参与机体众多疾病,其益处和有害作用之间的复杂性可能是许多疾病缺乏有效治疗的原因。目前市场上主要有糖皮质激素和非甾体 2 类抗炎药物;糖皮质激素类高剂量或长时间使用后副作用严重,非甾体抗炎药中非选择性的环氧合酶-2 (COX-2) 抑制剂由于抑制了保护胃肠道的 COX-1 而造成严重的胃溃疡并发症,而选择性的 COX-2 抑制剂也会增加心血管疾病恶化的风险^[1]。总之,目前炎症的治疗药物还是相对单一,有待于对炎症相关机制和药物的深入研究。

炎症是最初的宿主免疫反应,免疫细胞的激活会产生各种炎症因子如肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素(IL)和相关促炎介质,包括诱导型一氧化氮合酶(iNOS)产生炎症的关键指标一氧化氮(NO)及 COX-2 产生重要介质前列腺素 E₂ (PGE₂)^[2]。炎症信号通路核转录因子-κB (NF-κB) 对宿主防御与炎症反应至关重要,被刺激后促进促炎因子的产生并参与哮喘、肥胖、代谢综合征以及帕金森病等疾病的发生发展^[3]。炎症介质刺激的另一主要细胞外信号转导途径是丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)途径,该通路主要有胞外信号调节激酶 1/2 (ERK1/2)、c-Jun 氨基末端激酶(JNK)和 p38 MAPK 3 条途径。p38 MAPK 在刺激下能影响细胞转录、蛋白合成和细胞表面受体表达等^[4]; ERK1/2 和 JNK 被激活后可进一步活化下游转录因子 NF-κB 从而促进炎症细胞因子 TNF-α、IL-1β 释放增加^[5]。NF-κB 和 MAPK 通路中的 ERK1/2、JNK、p38 MAPK 被认为是抗炎分子的重要靶点。

许多中药具有抗炎作用,特别是玄参科、茜草科、唇形科、马鞭草科及龙胆科药用植物,这些植物中都富含环烯醚萜类成分^[6]。环烯醚萜类化合物药理作用广泛,最为突出的是抗炎活性^[7]。从中筛选出 15 个常见的环烯醚萜苷,如栀子苷(jasminoidin)、莫诺苷(morronein)、马钱苷(loganin)、梓醇(catalpol)、胡黄连苷 II (picroside II)、哈巴苷(harpagide)、哈巴俄苷(harpagoside)、龙胆苦苷(gentiopicroside/gentiopicrin)分别是传统中药栀子、山茱萸、地黄、胡黄连、玄参和龙胆在《中国药典》2015 年版中含量测定的指标成分;而京尼平苷(geniposide)、鸡屎藤次苷(scandoside)、马鞭草苷(verbenalin)、桃叶珊瑚苷(aucubin)、穗花牡荆苷(agnuside)、獐牙菜苷(sweroside)、獐牙菜苦苷(swertiamarin)和山茱萸新苷(cornuside)

也是相应中药的重要活性成分之一,具有广泛的抗炎活性。且以栀子苷为主要活性成分之一的清开灵注射液在临床上长期用于治疗脑缺血。

环烯醚萜类化合物多具有半缩醛吡喃环和环戊烷结构特点,其半缩醛 C₁-OH 性质不稳定,主要以 C₁-OH 与糖成苷的形式存在于植物体内。根据其环戊烷是否裂环,可将环烯醚萜类化合物分为环烯醚萜苷及裂环环烯醚萜苷两大类,又根据 C-4 取代基的有无将环烯醚萜苷细分为九碳骨架环烯醚萜苷和十碳骨架环烯醚萜苷。

本文将上述重要的环烯醚萜类化合物依据结构分类,各选择 5 个代表性化合物对其近 5 年的抗炎活性研究进行分析,以期通过对其抗炎作用机制的总结发现其作用特点。3 类环烯醚萜苷的抗炎机制及结构见表 1 和图 1。

1 十碳骨架环烯醚萜苷

1.1 NF-κB 信号通路

京尼平苷通过抑制核因子-κB 抑制因子-α (IκB-α) 磷酸化和 NF-κB 的活化可抑制小鼠金黄色葡萄球菌肺炎的发生,且 25、50 mg/kg 的剂量能有效减轻大鼠结肠炎症,缓解体质量降低,减弱 NF-κB 与 DNA 结合活性来抑制炎症介质和促炎因子的 mRNA 转录^[8-10]。不仅如此,脂多糖(LPS)诱导的小鼠乳腺炎模型、肺损伤模型和缺血/再灌注损伤模型大鼠中,京尼平苷通过 Toll 样受体 4 (TLR4) 调节 NF-κB 的活性发挥抗炎作用^[11]。

有文献报道马钱苷可阻断 NF-κB 移位至核内并抑制亚基 IκB 的降解,从而抑制炎症靶蛋白的表达,发挥其抗神经炎症作用,最终阻断炎症级联的发生^[12]。无论是在神经细胞还是脂肪细胞和胰腺动物模型中,100 μg/mL 或 100 mg/kg 马钱苷均可抑制 NF-κB 的激活^[13-14]。鸡屎藤次苷是从白花蛇舌草 *Hedyotis diffusa* Willd 中分离得到的环烯醚萜化合物,40 μg/mL 的鸡屎藤次苷作用于 RAW264.7 细胞可抑制炎症因子的释放,其抗炎作用是通过抑制 NF-κB 信号传导途径来抑制促炎细胞因子和介质释放的^[15]。

栀子苷对 HepG2 细胞中游离脂肪酸诱导的细胞脂肪变性具有保护作用,其机制可能是通过抑制细胞内 NF-κB 活性来抑制炎症细胞因子 TNF-α、IL-1β 和 IL-6 的释放起效,对 LPS 诱导的小鼠乳腺炎以同样的机制发挥作用^[16-17]。

1.2 MAPK 信号通路

京尼平苷通过抑制 ERK1/2 信号通路来促进关

表 1 3 类环烯醚萜苷的结构及抗炎机制

Table 1 Anti-inflammatory mechanism of three types of iridoid glycosides

类别	编号	化合物名称	体外模型	体内模型	影响炎症的信号通路	影响表达的炎症介质	
十碳骨架环烯醚萜苷	1	京尼平苷 (geniposide)	巨噬细胞、小鼠乳腺上皮细胞、小胶质细胞、脑微血管内皮细胞、Caco-2 细胞、兔关节软骨细胞、淋巴细胞 MLNLS、大鼠成纤维细胞样滑膜细胞	小鼠乳腺炎模型、肺损伤、大鼠结肠炎、大鼠关节炎、脑缺血再灌注、阿尔茨海默病、缺血性脑卒中、兔骨关节炎	TLR/NF- κ B、AMPK、MAPK/ERK1/2、AP-1、RAGE、P2Y ₁₄	TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-17、IL-10、NO、iNOS、COX-2、PGE ₂ 、ROS、MCP-1、IL-4、TGF- β 1	
	2	马钱苷 (loganin)	小鼠 3T3L1 脂肪细胞、PC12 细胞	胰腺炎、阿尔茨海默病、高血脂症大鼠	NF- κ B、MAPK、PI3K/Akt/mTOR 轴	TNF- α 、IL-6、COX-2、iNOS、MCP-1、Nrf-2、HO-1	
	3	鸡屎藤次苷 (scandoside)	RAW 264.7 巨噬细胞			NF- κ B、MAPK	TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、NO、iNOS、COX-2、PGE ₂
	4	梔子苷 (jasminoidin)	HepG2 细胞	果蝇、阿尔茨海默病模型		NF- κ B	TNF- α 、IL-1 β 、IL-6
	5	马鞭草苷 (cornin/verbenalin)	大鼠动脉平滑肌细胞 (RASMC)、人脑微血管内皮细胞系 (HBMEC)、SH-SY5Y 神经元细胞、H9C2 细胞	脑缺血再灌注大鼠、心肌缺血/再灌注损伤大鼠、小鼠耳肿胀、小鼠足肿胀		PI3K-Akt-eNOS-VEGF、PI3K/Akt/mTOR	VEGF
九碳骨架环烯醚萜苷	6	梓醇 (catalpol)	人脐静脉血管内皮细胞 (HUVEC)、小胶质细胞、星形胶质细胞、Caco-2 细胞、胰腺腺泡细胞	阿尔茨海默病、结肠炎、肠道炎、微血管渗透性过高和出血、实验性急性胰腺炎、小鼠急性肝损伤、CCl ₄ 诱导大鼠肝纤维化	TLR-4/NF- κ B、Src、SIRT1、miR-132、Nrf2	TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、NO、iNOS、COX-2、IL-8、MCP-1、ROS、MPO、Nrf2、HO-1	
	7	桃叶珊瑚苷 (aucubin)	3T3-L1 脂肪细胞、RAW264.7 细胞、RBL-2H3 细胞、大鼠软骨细胞	肥胖诱导的动脉粥样硬化、胃黏膜损伤、关节炎	NF- κ B、ERK	TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、NO、iNOS、COX-2、MCP-1	
	8	胡黄连苷 II (picroside II)	Th2 细胞	脑缺血损伤、气道炎症、急性胰腺炎、肾缺血/再灌注、脓毒症小鼠、心肌缺血/再灌注	MEK-ERK1/2、TLR4/NF- κ B、METLR4、NLRP3、SIRT1、NAD ⁺ 依赖性脱乙酰酶水平	TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、COX-2、GATA3、Th2、RAGE、TLR-2	
	9	哈巴苷 (harpagide)、钩果草苷 (harpagoside)	THP-1 细胞、小鼠成肌细胞 C2C12、人结肠直肠癌 HCT116 细胞	大鼠结肠炎、急性肺损伤 (ALI) 大鼠	COX-2	TNF- α 、IL-1 β 、COX-2、ICAM-1、PGE、8-iso-PGF、5-HT	
10	穗花牡荆苷 (agnuside)		大鼠关节炎、大鼠足肿胀、醋酸致小鼠腹腔毛细血管通透性增高		Th1/Th2	PGE ₂ 、LTB ₄ 、IL-2、TNF- α 、IFN- γ 、IL-4、IL-10、IL-17	
裂环环烯醚萜苷	11	龙胆苦苷 (gentiopicroside/gentiopicroin)	大鼠关节软骨细胞、HepG2 细胞、RAW 264.7 巨噬细胞、BMDM 细胞	小鼠胃溃疡、小鼠结肠炎、大鼠急性胰腺炎、大鼠关节软骨细胞炎症、急性酒精性肝病	NF- κ B p65、p38/ERK/JNK、P2x7R-NLRP3	TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、NO、COX-2、iNOS、EGF、VEGF、MMPs、PGE ₂ 、MPO	
	12	獐牙菜苦苷 (swertiamarin)	脾细胞、嗜中性粒细胞、腹腔巨噬细胞、成纤维细胞样滑膜细胞	良性前列腺增生大鼠、关节炎、毛果芸香碱处理小鼠、CCl ₄ 诱导大鼠肝损伤	NF- κ B、p38MAPK α 、Nrf2/HO-1/MMPs、JAK2/STAT3	TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-10、PGE ₂ 、COX-2、iNOS、IFN- γ 、IL-4	
	13	獐牙菜苷 / 当药苷 (sweroside)	原代肝细胞	小鼠肝损伤			TNF- α 、IL-6、mKC、MPO、MIP-2、ICAM-1

续表 1

类别	编号	化合物名称	体外模型	体内模型	影响炎症的信号通路	影响表达的炎症介质
	14	莫诺昔 (morrionside)		急性心肌梗死、2 型糖尿病小鼠	选择蛋白 NF-κB p65	COX-2、iNOS 和固醇调节元件结合蛋白 (SREBP-1、SREBP-2)
	15	山茱萸新昔 (cornuside)	HMC-1 细胞、RAW 264.7 细胞、HUVECs	大鼠心肌缺血/再灌注、大鼠脓毒症	NF-κB、p38 MAPK/NO/cGMP	TNF-α、IL-6、IL-1β、NO、iNOS、COX-2、PGE ₂ 、ICAM-1、VCAM-1、MCP-1

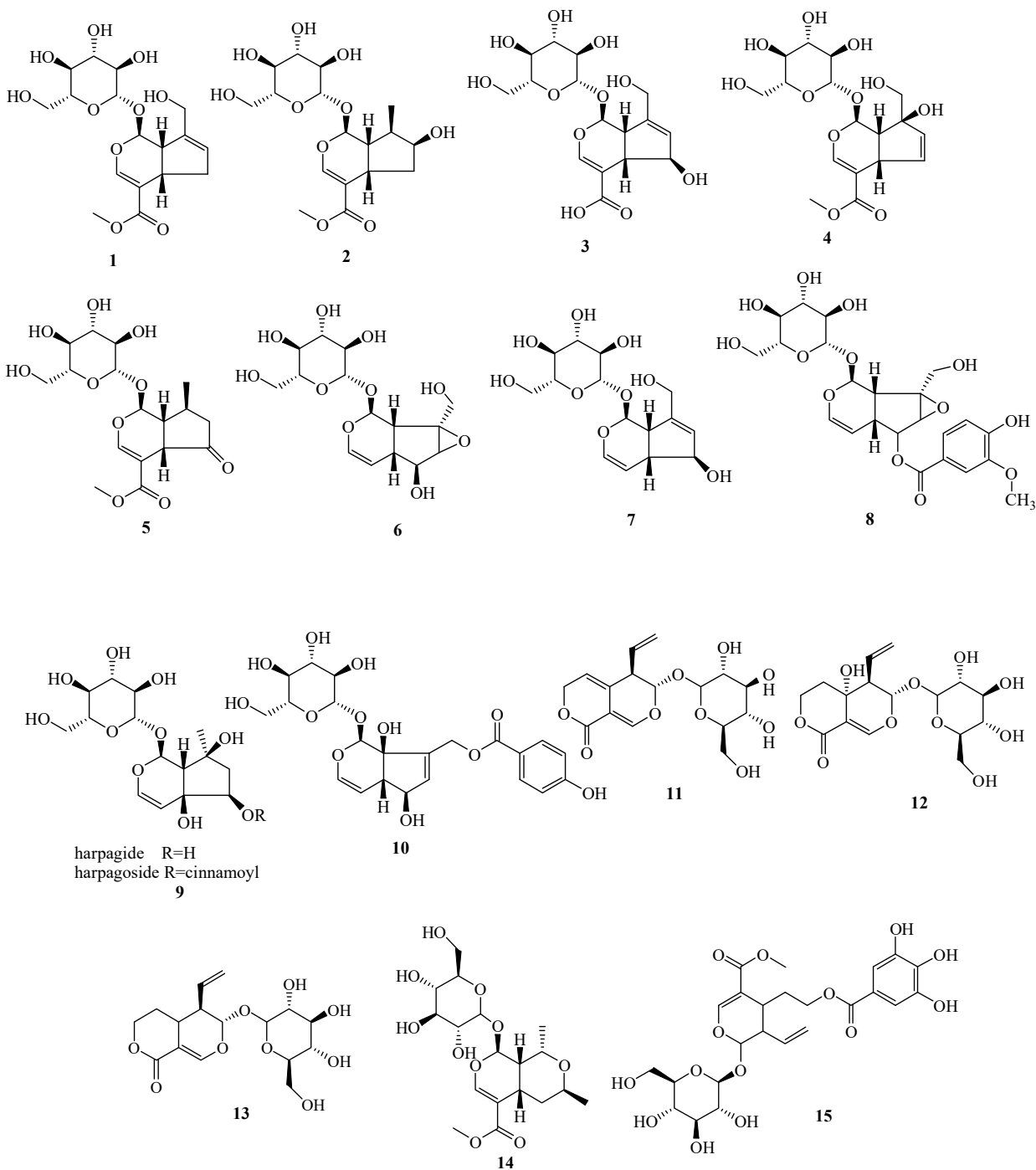


图 1 3 类环烯醚萜苷的结构

Fig. 1 Structures of three types of iridoid glycosides

节炎大鼠淋巴细胞增殖^[18-19]。在手术诱导的兔骨关节炎中,京尼平苷对兔骨关节炎的保护作用与抑制 p38 MAPK 信号通路密切相关,可替代 p38 MAPK 抑制剂,具有治疗骨关节炎的潜能^[20]。马钱苷可抑制 PC12 细胞中 MAPKs 的磷酸化,包括 ERK1/2、p38 和 JNK^[12]。鸡屎藤次苷的抗炎作用也是通过抑制 MAPK 信号通路来抑制促炎介质的表达和分泌^[15]。

1.3 花生四烯酸代谢通路、NO 和磷脂酰肌醇 3-蛋白激酶 B-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (PI3K-AKT-mTOR) 轴信号通路

京尼平苷、马钱苷和鸡屎藤次苷能降低 COX-2 和 iNOS 的过度表达并抑制炎症因子如 PGE₂ 和 NO 表达和释放^[12,15,21]。此外,京尼平苷通过降低佐剂性关节炎诱导 PGE₂ 水平的升高而起到抗炎作用^[22]。马钱苷可能通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 轴信号通路,减轻 PC12 细胞的神经毒性^[23]。马鞭草苷可促进血管内皮生长因子 (VEGF) 生成及细胞周期蛋白 D1 和血管生成素-1 的表达,通过 PI3K/Akt/eNOS/VEGF 调节血管生成,改善心肌缺血/再灌注损伤^[24-26]。

1.4 其他信号通路

在 Caco-2 细胞中,通过激活 AMPK 信号通路,京尼平苷 (25~100 μmol/L) 剂量依赖性增加跨上皮电阻,改善 LPS 诱导的内皮屏障功能障碍^[10]。京尼平苷通过抑制激活蛋白-1 信号通路发挥其抗炎作用;在淀粉样蛋白-β (Aβ) 诱导的神经炎症中,京尼平苷可阻断 Aβ 与晚期糖基化终产物受体 (RAGE) 的结合对神经起到保护作用^[27]。马钱苷被证实具有抗炎、抗肿瘤和预防骨质疏松的作用,还可以调节肝组织中的抗炎因子核因子 E-2 相关因子 (Nrf-2) 和血红素氧合酶-1 (HO-1) 表达^[28]。

2 九碳骨架环烯醚萜苷

2.1 NF-κB 信号通路

梓醇可改善神经性疼痛,其对急性胰腺炎、急性肺炎和糖尿病的治疗皆与其抗炎作用相关,作用机制包括抑制 NF-κB 的转录活性,抑制 NF-κB、IκBα 迁移和降低促炎因子表达。已报道梓醇通过 TLR4 介导的 NF-κB 信号通路对 LPS 诱导的急性肺损伤有保护作用^[29];用梓醇预处理可以减轻 LPS/D-半乳糖胺诱导的小鼠急性肝损伤,其机制可能是对 NF-κB 信号通路的抑制和 Nrf2 信号通路的激活^[30]。

桃叶珊瑚苷在 3T3-L1 脂肪细胞、小鼠巨噬细胞系 RAW264.7、大鼠软骨细胞和 RBL-2H3 细胞中通过抑制 NF-κB 活化来抑制 TNF-α 诱导的炎症,

还可诱导 p65 亚基核转位和 IκB、IκBα 降解^[31]。桃叶珊瑚苷连续 ig 3 d 可降低小鼠胃组织 IL-6 和 TNF-α 水平,对胃黏膜损伤有一定的抑制作用^[32],有研究表明在肥大细胞中桃叶珊瑚苷是 NF-κB 活化的特异性抑制剂。

胡黄连苷 II 在 4 种脑损伤模型保护作用中,通过抑制 TLR4/NF-κB 信号通路减轻炎症反应^[33-35],还通过 NF-κB 通路来改善重症急性胰腺炎^[36]。

2.2 MAPK 信号通路

梓醇可通过抑制 MAPK 信号通路治疗急性肺炎。选择 PC12 细胞来研究梓醇对于 LPS 诱导的离体神经退行性疾病模型的作用,结果显示梓醇可以增加细胞存活率,降低细胞内活性氧,减少细胞凋亡以及降低细胞内钙离子浓度,下调磷酸化钙依赖性蛋白激酶的水平,上述作用是通过阻断凋亡信号调节激酶 1 (ASK1)/JNK/p38 信号通路来实现的^[37]。胡黄连苷 II 通过抑制大鼠中的 MEK-ERK1/2 保护神经元免于凋亡和炎症损伤^[38-39]。

2.3 花生四烯酸代谢通路和炎症小体信号通路

梓醇可以剂量依赖的方式抑制炎症因子 (如 COX-2、IL-1β、TNF-α、IL-18 和 IL-6) 来抑制四氯化碳 (CCl₄) 诱导的肝纤维化^[40]。曾有报道胡黄连苷 II 具有抗炎特性,并在神经系统中发挥有益作用,在脑缺血损伤大鼠神经保护作用机制中,胡黄连苷 II 通过下调 COX-2 表达,以保护神经元免于凋亡和炎症损伤^[38-39]。哈巴苷和哈巴俄苷/钩果草苷 2 种环烯醚萜苷可抑制佛波酯 (PMA) 分化的 THP-1 细胞中 TNF-α 的分泌,而未分化的细胞则不受影响。然而,在未分化的细胞中,哈巴苷和钩果草苷诱导参与白细胞移行的蛋白 mRNA 表达^[41]。哈巴苷和钩果草苷可有效地抑制 IL-1β 的释放^[42],均通过对 COX-2 的影响来发挥抗炎作用。此外,胡黄连苷 II 还抑制 NLRP3 炎症小体来减轻盲肠结扎诱导脓毒症中的炎症反应并增强免疫功能^[43]。

2.4 其他信号通路

大鼠结肠炎模型中梓醇通过降低 miR-132 的表达来促进 NAD⁺ 依赖性蛋白脱乙酰基酶抑制蛋白 1 (SIRT1) 激活,起到降低炎症细胞浸润和细胞因子分布等作用^[44]。梓醇还能通过抑制 Src 蛋白激酶 (非受体酪氨酸激酶家族成员之一) 活性来减轻微血管屏障损伤和出血^[29]。梓醇在 Caco-2 细胞中的抗炎作用类似于曲格列酮 [一种合成的过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPARγ) 激动剂] 对 PPARγ 活化

介导的肠炎作用^[45]。胡黄连苷 II 可减少凋亡相关蛋白 Caspase-3, 在房尘螨诱导的哮喘小鼠模型中, 证明了胡黄连苷 II 显著降低转录因子 GATA3 和 2 型辅助性 T 细胞 (Th2) 因子的表达, 对气道炎症具有抑制作用^[46]。穗花牡荆苷在大鼠关节炎中有显著的抗炎活性, 这与抑制炎性介质和 T 细胞介导的细胞因子 (Th1/Th2) 相关。

3 裂环烯醚萜苷

3.1 NF- κ B 信号通路

龙胆苦苷对急性胰腺炎的治疗作用可能与抑制炎症介质和 NF- κ B p65 蛋白表达有关^[47]。獐牙菜苦苷通过调节 NF- κ B/I κ B 信号通路传导来抑制关节炎^[48]。心肌缺血/再灌注大鼠模型中, 通过山茱萸新苷的治疗降低了心脏髓过氧化物酶 (MPO) 的活性, 减弱了 LPS 刺激的 I κ B- α 磷酸化以及 p65 亚基向细胞核的转位, 从而减少人肥大细胞和人脐静脉血管内皮细胞 (HUVEC) 中促炎细胞因子的产生和分泌^[49]。db/db 小鼠肝脏中, 莫诺苷处理后可下调 NF- κ B p65 活性^[50]。

3.2 MAPK 信号通路

大鼠关节软骨细胞炎症反应的保护作用及机制研究表明, 龙胆苦苷能通过 p38、细胞外信号调节激酶 (ERK) 和 JNK 通路显著抑制大鼠软骨细胞 IL-1 β 的释放^[51]。在 IL-1 β 诱导的成纤维细胞样滑膜细胞中, 獐牙菜苦苷下调促炎介质水平, 以剂量依赖的方式抑制 p38 MAPK α 的水平^[48]; 也显著减弱了 CCl₄ 诱导的大鼠肝损伤, 使炎症细胞因子/趋化因子的表达显著上调^[52]。人肥大细胞系 (HMC-1) 中, 山茱萸新苷可抑制 p38 和 JNK 的激活; RAW264.7 细胞中, 山茱萸新苷的抗炎特性与抑制 NF- κ B 及 ERK1/2、p38 和 JNK1/2 磷酸化的负调控相关^[49]。

3.3 花生四烯酸代谢通路、NO、炎症小体与 STAT 信号通路

在结肠炎小鼠模型抗炎活性研究中, 口服龙胆苦苷可明显减轻小鼠结肠 MPO 活性, 证明龙胆苦苷通过减轻 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 COX-2 的表达水平来减轻实验性急性结肠炎^[53]。獐牙菜苦苷还可显著降低良性前列腺增生 (BPH) 模型大鼠 COX-2、iNOS 和 NO 的水平^[54]。山茱萸新苷通过内皮依赖性 NO/cGMP 信号通路, 扩张血管平滑肌, 影响大鼠主动脉组织血管张力。在 CCl₄ 诱导大鼠肝脏毒性研究中, 山茱萸新苷处理降低了 COX-2 和 iNOS 蛋

白的过度表达, 可抑制亚硝酸盐的形成, 抑制炎症反应来保护肝脏^[49]。体内实验表明, 莫诺苷也通过调控 COX-2 表达来保护肝脏^[55]。

龙胆苦苷通过提升肝激酶 B1 (LKB1) 和腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 活性来抑制 P2X7 受体-NLRP3 活化, 从而抑制 IL-1 β 的产生, 下调 P2x7R 介导的炎症反应^[56]。獐牙菜苦苷通过调节 NF- κ B/I κ B 和 JAK2/STAT3 信号传导来抑制关节炎的发展^[48]。

3.4 其他信号通路

龙胆苦苷对 IL-1 β 诱导基质金属蛋白酶 (MMPs) 的释放有抑制作用, 同时增加 II 型胶原表达^[51]。乙醇引起的胃黏膜损伤小鼠 ig 20 mg/kg 龙胆苦苷可增强抗氧化和抗炎作用, 上调热休克蛋白 70 (HSP70) 水平以及促进上表皮生长因子 (EGF) 和 VEGF 水平的正常化, 对胃黏膜损伤具有保护作用^[57]。

獐牙菜苦苷具有抗肝损伤和抗炎作用, 对 Caspase-3 具有抑制作用, 部分是通过 Nrf2/HO-1 途径实现的^[52]。体外研究表明, 獐牙菜苦苷可显著调节 γ 干扰素 (IFN- γ)、IL-10 和 IL-4 的 mRNA 和蛋白质表达, 改善 LPS 诱导的炎症细胞因子表达和抑制自由基的释放^[48]。獐牙菜苦苷在毛果芸香碱处理的小鼠中能显著降低 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的表达, 升高 IL-10 的表达, 减轻神经元损伤, 抑制星形细胞活化, 表现出抗惊厥作用^[58]。

莫诺苷是从传统中药山茱萸 *Cornus officinalis* Sieb. et Zucc. 中得到的环烯醚萜苷, 可减少急性心肌梗死大鼠心肌中 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 的表达, 具有显著的抗炎活性^[50]。在 db/db 小鼠肝脏中, 莫诺苷处理后可下调固醇调节元件结合蛋白 (SREBP-1、SREBP-2) 表达的升高, 另一方面增加了肝 PPAR α 的表达, 调节 db/db 小鼠肝脏炎症反应^[55]。

瘀胆型肝炎损伤小鼠 ig 当药苷/獐牙菜苷可显著改善肝脏 MPO 活性及下调 TNF- α 、IL-6、mKC、巨噬细胞炎性蛋白-2 (MIP-2) 和细胞间黏附因子-1 (ICAM-1) 水平, 表明当药苷具有潜在的抗炎作用^[59]。在巨噬细胞以及大鼠的脓毒症实验模型中, 山茱萸新苷在活化的巨噬细胞中以剂量依赖方式上调 IL-10 的水平, 抑制内皮细胞黏附分子 [包括 ICAM-1、血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1)] 和单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 的表达水平, 也能通过阻断组胺释放来抑制肥大细胞介导的炎症变态反应。

4 结语

本文对近 5 年来 3 类环烯醚萜苷中 15 个化合物的抗炎作用研究进行了总结。发现环烯醚萜苷的共同抗炎机制主要集中在 2 个方面, 即对 NF- κ B 和 MAPK 的影响, 这 3 类化合物在 NF- κ B 通路上的作用机制相差无几, 而在 MAPK 通路上各有特点; 其他还包括对花生四烯酸代谢通路、NO、PI3K-AKT-mTOR 轴、炎症小体 (NLRP) 和信号转导与转录激活因子 3 (STAT3) 的影响; 此外, 还有对炎症细胞因子的影响等。

在 NF- κ B 通路中, 环烯醚萜苷使位于细胞质中的 NF- κ B 在 I κ B 磷酸化后, 活化的 NF- κ B 易位至细胞核中调节细胞因子等受体的基因表达。通过调控促炎因子 (共同的主要是 TNF- α 、IL-6、IL-1 β) 的表达和 NF- κ B 的核转位, 发挥这类化合物的作用。可以推断出环烯醚萜苷的基本母核与 NF- κ B 通路存在一定的关系, 能抑制这个通路上下游之间的某一环节。这 3 类环烯醚萜苷也都对花生四烯酸代谢通路的 iNOS 和 COX-2 蛋白有普遍的调控作用。

在 MAPK 通路中, 主要涉及有 ERK、JNK、p38 这几个亚基。十碳骨架环烯醚萜苷多作用在 ERK 和 JNK, 而裂环环烯醚萜苷多作用在 p38, 九碳骨架环烯醚萜苷除了作用在 ERK 之外也对 TLR4、STAT1 和 NLRP3 起效。十碳骨架环烯醚萜苷还可作用于 AMPK 与 STAT3 信号通路。

环烯醚萜类化合物的结构与其功能具有一定的联系, 在十碳骨架环烯醚萜苷的抗炎分析中, 可以发现 C-11 羧基甲基化后可增加局部抗炎活性, 如京尼平苷比鸡屎藤次苷的抗炎作用方面上更加广泛, 且在更低浓度就能抑制炎症因子的释放; 而引入 C-8 位的羟基可显著降低其活性, 如梔子苷相较于京尼平苷, 仅通过 NF- κ B 通路发挥抗炎作用; 十碳骨架环烯醚萜苷倾向于作用于神经细胞、内皮细胞和巨噬细胞, 在体内外研究中均显示出显著的抗炎效果。在九碳骨架环烯醚萜苷中, del Carmen Recio 等^[60]认为桃叶珊瑚苷中 $\Delta^{7(8)}$ 双键是抗炎活性最重要的特征, 进一步分析发现, $\Delta^{7(8)}$ 双键被取代成环氧形式, 如梓醇或胡黄连苷 II, 可增强其抗炎作用, 对心、脑、肾和血管等各个部位的炎症均有效果。另有文献报道芳香基团缀合的环烯醚萜苷显示出抗炎活性, 而未缀合的没有活性, 表明芳香基团的引入有助于增强这类化合物的抗炎活性。而裂环环烯醚萜苷在环戊烷 $\Delta^{7(8)}$ 双键断裂后通常与 C-11 位羧基形成六元内

酯环, 该类化合物在消化系统、泌尿系统等炎症上具有较好的作用, 不与 C-11 位羧基成环的化合物则对心血管及代谢性疾病的抗炎活性更好。

环烯醚萜类化合物具有广泛的抗炎活性, 并通过多个机制和靶点起到良好的抗炎效果, 此类化合物的深入研究将对传统中医药在抗炎药物研发方面具有长远的意义。

参考文献

- [1] Dwivedi A K, Gurjar V, Kumar S, *et al.* Molecular basis for nonspecificity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) [J]. *Drug Discov Today*, 2015, 20(7): 863-873.
- [2] Hoffmann A, Baltimore D. Circuitry of nuclear factor kappaB signaling [J]. *Immunol Rev*, 2006, 210(1): 171-186.
- [3] 李凡, 常彦青, 丁军. 下丘脑核转录因子 NF- κ B 的临床研究进展 [J]. *解放军医药杂志*, 2016, 28(11): 113-116.
- [4] Patterson H, Nibbs R, McInnes I, *et al.* Protein kinase inhibitors in the treatment of inflammatory and autoimmune diseases [J]. *Clin Exp Immunol*, 2014, 176(1): 1-10.
- [5] Abarikwu S O. Kolaviron, a natural flavonoid from the seeds of *Garcinia kola*, reduces LPS-induced inflammation in macrophages by combined inhibition of IL-6 secretion, and inflammatory transcription factors, ERK1/2, NF- κ B, p38, Akt, p-c-JUN and JNK [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1840(7): 2373-2381.
- [6] 董天骄, 崔元璐, 田俊生, 等. 天然环烯醚萜类化合物研究进展 [J]. *中草药*, 2011, 42(1): 185-194.
- [7] 李医明, 蒋山好, 朱大元. 玄参属植物化学成分与药理活性研究进展 [J]. *中草药*, 1999, 30(4): 307-310.
- [8] Yu B, Shen Y B, Qiao J T, *et al.* Geniposide attenuates staphylococcus aureus-induced pneumonia in mice by inhibiting NF- κ B activation [J]. *Microb Pathog*, 2017, 112: 117-121.
- [9] Zhang Z C, Li Y X, Shen P, *et al.* Administration of geniposide ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice via inhibition of inflammation and mucosal damage [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 49: 168-177.
- [10] Xu B, Li Y L, Xu M, *et al.* Geniposide ameliorates TNBS-induced experimental colitis in rats via reducing inflammatory cytokine release and restoring impaired intestinal barrier function [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2017, 38(5): 688-698.
- [11] Song X J, Zhang W, Wang T C, *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.

- [12] Kim H, Youn K, Ahn M R, *et al.* Neuroprotective effect of loganin against A β 25-35-induced injury via the NF- κ B dependent signaling pathway in PC12 cells [J]. *Food Funct*, 2015, 6(4): 1108-1116.
- [13] Li Y, Li Z, Shi L, *et al.* Loganin inhibits the inflammatory response in mouse 3T3L1 adipocytes and mouse model [J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 36: 173-179.
- [14] Kim M J, Bae G S, Jo I J, *et al.* Loganin protects against pancreatitis by inhibiting NF- κ B activation [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 765: 541-550.
- [15] He J Y, Li J F, Liu H, *et al.* Scandoside exerts anti-inflammatory effect via suppressing NF- κ B and MAPK signaling pathways in LPS-Induced RAW 264.7 macrophages [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(2): 457.
- [16] Sun Y, Li D P, Zhang W, *et al.* Inhibited effects of gardenoside on the LPS-induced mice mastitis [J]. *Chin Veterin Sci*, 2013, 43(8): 876-880.
- [17] Liang H Q, Zhang L M, Wang H G, *et al.* Inhibitory effect of gardenoside on free fatty acid-induced steatosis in HepG2 hepatocytes [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(11): 27749-27756.
- [18] Li F H, Li W H, Li X G, *et al.* Geniposide attenuates inflammatory response by suppressing P2Y₁₄ receptor and downstream ERK1/2 signaling pathway in oxygen and glucose deprivation-induced brain microvascular endothelial cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 185: 77-86.
- [19] Wang R, Wu H, Chen J, *et al.* Antiinflammation effects and mechanisms study of geniposide on rats with collagen-induced arthritis [J]. *Phytother Res*, 2017, 31(4): 631-637.
- [20] Chen Y, Shou K Q, Gong C L, *et al.* Anti-Inflammatory effect of geniposide on osteoarthritis by suppressing the activation of p38 MAPK signaling pathway [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 8384576.
- [21] Shi Q Hi, Cao J 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.
- [22] Deng R, Wang W, Wu H, *et al.* A Microdialysis in adjuvant arthritic rats for pharmacodynamics modeling study of geniposide with determination of drug concentration and efficacy levels in dialysate [J]. *Molecules*, 2018, 23(5): 987.
- [23] Yao I, Peng S X, Xu Y D, *et al.* Unexpected neuroprotective effects of loganin on 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-induced neurotoxicity and cell death in zebrafish [J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(3): 615-628.
- [24] Xu Y Y, Zhang G H, Kang Z C, *et al.* Cornin increases angiogenesis and improves functional recovery after stroke via the Ang1/Tie2 axis and the Wnt/ β -catenin pathway [J]. *Arch Pharm Res*, 2016, 39(1): 133-142.
- [25] Kang Z C, Jiang W L, Luan H Y, *et al.* Cornin induces angiogenesis through PI3K-Akt-eNOS-VEGF signaling pathway [J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, 58: 340-346.
- [26] Ding C L, Zhang J, Li B Y, *et al.* Cornin protects SH-SY5Y cells against oxygen and glucose deprivation-induced autophagy through the PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(1): 87-92.
- [27] Lv Ci, Wang L, Liu X L, *et al.* Geniposide attenuates oligomeric A β (1-42)-induced inflammatory response by targeting RAGE-dependent signaling in BV2 cells [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2014, 11(5): 430-440.
- [28] Park C H, Tanaka T, Kim J H, *et al.* Hepato-protective effects of loganin, iridoid glycoside from *Corni Fructus*, against hyperglycemia-activated signaling pathway in liver of type 2 diabetic db/db mice [J]. *Toxicology*, 2011, 290(1): 14-21.
- [29] Zhang Y P, Pan C S, Yan L, *et al.* Catalpol restores LPS-elicited rat microcirculation disorder by regulation of a network of signaling involving inhibition of TLR-4 and SRC [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2016, 311(6): G1091-G1104.
- [30] Zhang H G, Jia R C, Wang F J, *et al.* Catalpol protects mice against lipopolysaccharide/D-galactosamine-induced acute liver injury through inhibiting inflammatory and oxidative response [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(3): 3887-3894.
- [31] Park K S. Aucubin, a naturally occurring iridoid glycoside inhibits TNF- α -induced inflammatory responses through suppression of NF- κ B activation in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Cytokine*, 2013, 62(3): 407-412.
- [32] Yang Y, Yin Bg, Lv L, *et al.* Gastroprotective effect of aucubin against ethanol-induced gastric mucosal injury in mice [J]. *Life Sci*, 2017, 189: 44-51.
- [33] Wang Y D, Fang W, Wu L, *et al.* Neuroprotective effect of picoside II in brain injury in mice [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(12): 5532-5544.
- [34] Li J Z, Xie M Q, Mo D, *et al.* Picoside II protects myocardium from ischemia/reperfusion-induced injury through inhibition of the inflammatory response [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(6): 3507-3514.
- [35] Wang L, Liu X H, Chen H, *et al.* Picoside II protects rat kidney against ischemia/reperfusion-induced oxidative stress and inflammation by the TLR4/NF- κ B pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(4): 1253-1258.
- [36] Piao X H, Liu B Hi, Guo L Y, *et al.* Picoside II shows protective functions for severe acute pancreatitis in rats by preventing NF- κ B-dependent autophagy [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 7085709.
- [37] Chen W N, Li X M, Jia L Q, *et al.* Neuroprotective activities of catalpol against CaMKII-dependent apoptosis

- induced by LPS in PC12 cells [J]. *Br J Pharmacol*, 2013, 169(5): 1140-1152.
- [38] Wang T T, Zhai L, Zhang H Y, *et al.* Picroside II inhibits the MEK-ERK1/2-COX2 signal pathway to prevent cerebral ischemic injury in rats [J]. *J Mo Neurosci*, 2015, 57(3): 335-351.
- [39] Wang T T, Zhai L, Zhang H Y, *et al.* Effect of Picroside II on ERK1/2 signal pathway in cerebral ischemic injury rats [J]. *Chin J Integrat Tradit Western Med*, 2016, 36(4): 437-44.
- [40] Liu Z G, Zhu P T, Zhang L, *et al.* Autophagy inhibition attenuates the induction of anti-inflammatory effect of catalpol in liver fibrosis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 103: 1262-1271.
- [41] Schopohl P, Grüneberg P, Melzig M F. 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.
- [42] Liu H, Zheng Y F, Li C Y, *et al.* Discovery of anti-inflammatory ingredients in Chinese herbal formula Kouyanqing Granule based on relevance analysis between chemical characters and biological effects [J]. *Sci Rep*, 2015, doi: 10.1038/srep18080.
- [43] Huang Y, Zhou M, Li C B, *et al.* Picroside II protects against sepsis via suppressing inflammation in mice [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(12): 5519-5531.
- [44] Xiong Y J, Shi L Q, Wang L, *et al.* Activation of sirtuin 1 by catalpol-induced down-regulation of microRNA-132 attenuates endoplasmic reticulum stress in colitis [J]. *Pharmacol Res*, 2017, 123: 73-82.
- [45] Park K S. Catalpol reduces the production of inflammatory mediators via PPAR- γ activation in human intestinal Caco-2 cells [J]. *Nat Med*, 2016, 70(3): 620-626.
- [46] Choi J, Choi B K, Kim J S, *et al.* Picroside II attenuates airway inflammation by downregulating the transcription factor GATA3 and Th2-related cytokines in a mouse model of HDM-induced allergic asthma [J]. *PLoS One*, 2016, 11(11): e0167098.
- [47] Lv J, Gu W L, Chen C X. Effect of gentiopicroside on experimental acute pancreatitis induced by retrograde injection of sodium taurocholate into the biliopancreatic duct in rats [J]. *Fitoterapia*, 2015, 102: 127-133.
- [48] Saravanan S, Islam V I H, Babu N P, *et al.* Swertiamarin attenuates inflammation mediators via modulating NF- κ B/I κ B and JAK2/STAT3 transcription factors in adjuvant induced arthritis [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2014, 56: 70-86.
- [49] Li L C, Jin G Y, Jiang J Z, *et al.* Cornuside inhibits mast cell-mediated allergic response by down-regulating MAPK and NF- κ B signaling pathways [J]. *Biochem Biophys Res Commu*, 2016, 473(2): 408-414.
- [50] Yu B X, Zhang G X, An Y, *et al.* Morroniside on anti-inflammation activities in rats following acute myocardial infarction [J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2018, 22(1): 17-21.
- [51] Zhao L, Ye J, Wu G T, *et al.* Gentiopicroside prevents interleukin-1 beta induced inflammation response in rat articular chondrocyte [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 172: 100-107.
- [52] Wu T, Li J J, Li Y, *et al.* Antioxidant and hepatoprotective effect of swertiamarin on carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity via the Nrf2/HO-1 pathway [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41(6): 2242-2254.
- [53] Niu Y T, Zhao Y P, Jiao Y F, *et al.* Protective effect of gentiopicroside against dextran sodium sulfate induced colitis in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 39: 16-22.
- [54] Wu X Y, Gu Y, Li L. The anti-hyperplasia, anti-oxidative and anti-inflammatory properties of Qing Ye Dan and swertiamarin in testosterone-induced benign prostatic hyperplasia in rats [J]. *Toxicol Lett*, 2017, 265: 9-16.
- [55] Park C H, Yamabe N, Noh J S, *et al.* The beneficial effects of morroniside on the inflammatory response and lipid metabolism in the liver of db/db mice [J]. *Biol Pharm Bull*, 2009, 32(10): 1734-1740.
- [56] Li X, Zhang Y, Jin Q, *et al.* Liver kinase B1/AMP-activated protein kinase-mediated regulation by gentiopicroside ameliorates P2x7R-dependent alcoholic hepatosteatosis [J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(9): 1451-1470.
- [57] Yang Y, Wang Z Y, Zhang L, *et al.* Protective effect of gentiopicroside from *Gentiana macrophylla* Pall. in ethanol-induced gastric mucosal injury in mice [J]. *Phytother Res*, 2018, 32(2): 259-266.
- [58] Deng X H, Zhang X, Wang J, *et al.* Anticonvulsant effect of swertiamarin against pilocarpine-induced seizures in adult male mice [J]. *Neurochem Res*, 2017, 42(11): 3103-3113.
- [59] Yang Q L, Yang F, Gong J T, *et al.* Sweroside ameliorates α -naphthylisothiocyanate-induced cholestatic liver injury in mice by regulating bile acids and suppressing pro-inflammatory responses [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2016, 37(9): 1218-1228.
- [60] del Carmen Recio M, Giner R M, Máñez S, *et al.* Structural considerations on the iridoids as anti-inflammatory agents [J]. *Planta Med*, 1994, 60(3): 232-234.