

简述环氧化酶-2 与中药抗炎作用的关系¹

赵璐, 曾南

成都中医药大学药理教研室, 四川成都 (611137)

E-mail: zhaolu7481@163.com

摘要: 本文首先回顾了近年来环氧化酶-2 在炎症性疾病中的研究进展, 其次归纳了中药抗炎作用与环氧化酶-2 的关系, 旨在为传统中药抗炎作用机制的研究思路提供参考。

关键词: 环氧化酶-2; 中药; 抗炎作用

环氧化酶 (cyclooxygenase, COX) 又称前列腺素 (prostaglandins, PG) 内过氧化合成酶, 为一种膜结合蛋白, 是机体催化花生四烯酸转变为前列腺素的限速酶。目前研究表明, COX 至少存在两种异构体, 即 COX-1 和 COX-2^[1], 近年研究发现可能存在第3种 COX 的亚型 ----COX-3^[2]。其中 COX-2 作为诱导酶, 与人类许多疾病的病理过程相联系, 也是许多新型非甾体抗炎药物的主要作用靶点, 因此本文就近年来 COX-2 在炎症性疾病中的作用, 及中药抗炎作用的 COX-2 机制研究进展作一简述, 以期今后传统中药抗炎作用机制的研究思路提供参考。

1. 环氧化酶-2 (COX-2) 与炎症性疾病的关系

COX-2 为诱导酶, 于1989年被 Simmons 等发现, 静息状态下正常组织中无表达或弱表达, 当受到细胞内外各种因素刺激时则迅速合成, 表达增强。这些刺激因素包括: 生长因子和细胞因子, 如血小板活化因子 (PAF)、血小板生长因子 (PDGF)、肿瘤坏死因子 (TNF)、白细胞介素-1 (IL-1) 等, 促肿瘤剂 (如佛波酯 TAP、PMA)、癌基因 (如 v-src、ras)、一氧化氮 (NO)、视黄酸维甲酸、内皮素及脂氧酶代谢产物羟基二十碳四烯酸 (HETES) 等, 此外缺氧^[3]亦能诱导 COX-2 的表达。相反抗炎因子 (IL-4、IL-10、IL-13)、非甾体类抗炎药 (NSAIDs)、COX-2 抑制剂和免疫抑制剂糖皮质激素则能降低 COX-2 的水平^[4]。

COX-2 与炎症性疾病的关系非常密切, 各种炎症疾病和动物炎症模型的炎性渗出液中均发现 COX-2 mRNA 和蛋白表达的增强, 同时伴随 PGE₂、PGI₂ 代谢物和 TXA₂ 水平的提高。如在炎症肠病 (Inflammatory Bowel Disease, IBD) 患者结肠上皮细胞中发现 COX-2 蛋白呈阳性表达, 而在人体正常结肠上皮细胞中其表达则非常低^[5]。各类关节炎, 如类风湿性关节炎 (Rheumatoid Arthritis, RA)、骨关节炎 (Osteoarthritis, OA) 和牛皮癣性关节炎 (Psoriatic Arthritis, PA), Sidle 等^[6]采用免疫组化法检测患者滑膜组织 COX-2 的表达, 结果发现, 血管内皮细胞、滑膜细胞、软骨细胞、滑膜成纤维细胞均有 COX-2 的高表达, 研究提示, COX-2 可促进炎性关节病变。应用 COX-2 选择性抑制剂 (如罗非昔布), 治疗各种关节炎, 能明显改善患者症状与体征, 提高生活质量。大量动物实验亦表明 COX-2 与炎症关系密切^[7-9]。吴

氏等发现慢性支气管炎模型大鼠的肺组织 COX-2 mRNA 表达水平很高, 表明 COX-2 参与了慢性支气管炎的发生过程。Sellers 等发现正常狗角膜无 COX-2 表达, 但在狗角膜炎中可见角膜全层 (包括角膜上皮层, 基质层和内皮层) 的 COX-2 表达增强, 同时虹膜上皮和基质细胞以及小梁网细胞中亦可见 COX-2 表达增强。COX-2 基因敲除大鼠, 其胶原诱导的关节炎发病率和严重程度显著降低。另有研究发现在炎症反应不同时期 COX-2 的表达不同, 且作用不同^[10], 如角叉菜胶诱导的胸膜炎大鼠胸腔渗出液中, 白细胞 COX-2 蛋白表达存在两个高峰,

¹本课题得到四川省科技厅青年基金的资助。

分别在致炎后2 h和48 h, 且后者的表达量是前者的3.5倍, 但PGE₂合成的量却最低, 并伴随炎症症状的缓解。结果提示, COX-2在炎症早期的激活产生致炎物质促进炎症的发生发展, 而在后期的激活则产生抗炎前列腺素来缓解炎症。

2. 中药抗炎作用与 COX-2 的关系

目前国内外学者为了寻找疗效更好、不良反应更小的抗炎新药, 对传统医药中用于治疗炎症的植物类药进行了广泛深入的研究, 发现许多具有良好抗炎作用的中药可通过对COX-2的抑制来发挥抗炎效应。笔者通过文献整理, 发现单味中药、中药有效部位或有效成分主要从直接抑制COX-2的活性或抑制COX-2 mRNA及蛋白表达等方面来干扰其功能, 影响花生四烯酸代谢途径发挥良好的抗炎效应。

2.1 直接抑制 COX-2 活性

厚朴酚是厚朴中主要活性成分, 具有镇痛抗炎作用, 实验研究表明其能抑制钙离子载体A₂₃₁₈₇诱导的小鼠胸膜炎模型胸腔渗出液中PGE₂的生成, 提示厚朴酚具有抑制COX-2活性的作用^[11]。传统中药五加皮, 体外实验浓度为0.1、1、10g/L时可同时抑制小鼠巨噬细胞COX-1和COX-2的活性, 但等同剂量下, 对COX-2活性的抑制作用强于COX-1, 提示五加皮对COX-2的抑制具有一定的选择性, 并表现出一定量效关系^[12]。秦艽和桑寄生, 临床上治疗风湿性和类风湿性关节炎、风湿痹痛具有疗效好、副作用低的优点, 体外实验发现二者醇提物1、10 mg/ml剂量依赖性地对BALB/c小鼠巨噬细胞COX-2活性表现出抑制作用^[13]。青藤碱^[14]是从中药青风藤中提取的一种单体生物碱, 临床治疗类风湿性关节炎效果良好, 体外实验研究发现青藤碱在一定浓度范围内对COX-2酶活性呈选择性抑制作用, 且作用较强。

2.2 抑制 COX-2 蛋白及 mRNA 表达

青藤碱^[15]能明显抑制LPS诱导的PC-12细胞COX-2的蛋白表达, 且浓度越高抑制效应越明显。传统中药当归的主要成分之一-----阿魏酸钠, 灌肠给药可使乙酸性结肠炎模型大鼠升高的COX-2蛋白表达和PGE₂含量显著降低, 但对COX-1表达的抑制作用较弱, 提示阿魏酸钠能选择性地抑制COX-2蛋白表达和COX-2酶活性^[16]。银杏叶中的双黄酮类化合物银杏黄素(ginkgetin), 对用乙酸豆蔻佛波酯(TPA)多次处理所造成的小鼠背部皮肤炎症, 反复涂抹50~200μg银杏黄素, 可明显抑制COX-2的表达, 但对COX-1的表达无影响, 同时能抑制COX-2活性而减少PGE₂的生成^[17]。

植物中广泛存在的一大类多酚化合物-----原花青素, 具有抗炎等药理活性, 用LPS刺激的小鼠巨噬细胞株(RAW264.7细胞)对其抗炎机制进行研究, 发现原花青素不直接影响COX-2酶活性, 但抑制COX-2蛋白及mRNA的表达^[18]。姜黄素对三硝基苯磺酸(TNBS)诱导的肠炎模型大鼠肠黏膜COX-2蛋白及mRNA表达的升高有显著抑制作用^[19]。白藜芦醇是葡萄属植物产生的一种植物抗毒素, 属于多酚类物质, 体外实验显示, 白藜芦醇通过抑制蛋白激酶C(PKC)信号传导途径抑制佛波酯(PMA)介导的COX-2转录活性, 抑制COX-2 mRNA表达, 白藜芦醇亦能抑制COX-2蛋白表达^[20]。雷公藤的有效单体成分-----雷公藤内酯醇, 体外浓度大于20μg/L时能抑制类风湿性关节炎患者滑膜成纤维细胞COX-2蛋白及mRNA表达^[21]。

3. 结语

综上所述, 可以发现许多从传统中药中提取到的有效部位或有效成分, 其抗炎作用机制与选择性抑制 COX-2 有关, 体现在对 COX-2 活性的直接抑制作用, 或下调 COX-2 蛋白及

mRNA 的表达从而干扰其功能,并且避免了由抑制 COX-1 而引起的胃肠道等一系列副作用。基于以上阐述,笔者认为,以 COX-2 为靶点,建立相应的体内外筛选平台,不仅有利于探究人类炎症性疾病的发生机制,而且对筛选、开发传统中药,提高临床治疗效果都具有指导意义。

参考文献

- [1]WilliamsCS,DuboisRN.Prostaglandinendoperoxidesynthase:whytwoisoforms?[J].AmJPhysiol,1996,270(3pt1):G393-400.
- [2]SchneiderC,BoeglinWE,BrashAR.Humancylooxygenase-1andalternativesplicevariant:contrastsinexpressionofmRNA,protein,andcatalyticactivities[J].BiochemJ,2005,385:57-64.
- [3]柯金,龙星,刘羽,等.缺氧状态下人颞下颌关节滑膜成纤维细胞环氧合酶 2 的表达及意义[J].中华医学杂志,2005,85(25):1747-1751.
- [4]WilliamsCS,MannM,DuboisRN,etal.Theoleofcyclooxygenasesininflammation,cancer,anddevelopment[J].Oncogene,1999,18(55):7908-7916.
- [5]陆红,戈之铮,刘文忠,等.环氧合酶-2 蛋白在结肠疾病中的表达[J].胃肠病学,2000,5(3):158-160.
- [6]SiegleI,KleinT,BackmanJT,etal.Expressionofcyclooxygenase-1andcyclooxygenase-2inhumansynovialtissue:differential elevationofcyclooxygenase-2inflammatoryjointdiseases[J].ArthritisRheum,1998,41(1):122-129.
- [7]吴秀艳,王薇,符思,等.化痰方对慢性支气管炎大鼠核因子-kb 和环氧合酶-2mRNA 表达的影响[J].中华中医药杂志,2005,20(5):315-316.
- [8]SellersRS,SilvermanL,KhanKN.Cyclooxygenase-2expressioninthecorneaofdogswithkeratitis[J].VetPathol,2004,41(2):116-121.
- [9]MyersLK,KangAH,PosflehwaiteAE,etal.Thegeneticablationofcyclooxygenase-2preventsthedevelopmentofautoimmearthritis.ArthritisRheum,2000,43:2687-2693.
- [10]GilroyDW,Colville-NashPR,WillisD,etal.Induciblecyclooxygenasemayhaveanti-inflammatoryproperties.NatMed,1999,5:698-701.
- [11]WangJP,HoTF,ChangLC,etal.Anti-inflammatoryeffectofmagnolol,isolatedfrommagnoliaofficinalis,onA23187 2-inducedpleurisyinmice[J].JPharmPharmacol,1995,47(10):857-860.
- [12]邱建波,龙启才,姚美村.五加皮对环氧化酶的影响[J].中国中药杂志,2006,30(4):316-318.
- [13]龙启才,邱建波.威灵仙、秦艽、桑寄生醇提物体外对淋巴细胞和环氧酶的影响[J].中药药理与临床,2004,20(4):26-27.
- [14]王文君,王培训,李晓娟.青藤碱抗炎机理—青藤碱对人外周血单个核细胞环氧化酶活性及其基因表达的影响[J].中国中药杂志,2003,28(4):352-355.
- [15]陈炜,沈悦娣,赵光树,等.青藤碱对脂多糖诱导的神经细胞环氧化酶-2 表达的影响[J].中国中药杂志,2004,29(9):900-902.
- [16]刘少平,董卫国,吴东方,等.阿魏酸钠对结肠炎大鼠结肠组织一氧化氮合酶和环氧合酶的影响[J].中国药理学通报,2003,19(5):571-574.
- [17]KwakWJ,HanCK,SonKH,etal.EffectsofGinkgetinfromGinkgobilobaLeavesoncyclooxygenasesandinvivokin inflammation[J].PlantaMed,2002,68(4):316-321.
- [18]陈美璐,梁统,周克元,等.原花青素对脂多糖诱导 RAW264.7 细胞 COX-2 酶活性、mRNA 及蛋白表达的影响[J].药理学报,2005,40(5):406-409.
- [19]简燕婷,王继德,麦国丰,等.姜黄素对肠炎大鼠肠黏膜环氧合酶-2 的调控[J].第四军医大学学报,2005,26(6):521-524.
- [20]SubbaramalahK,DannenberAJ.Resveratrolinhibitstheexpressionofcyclooxygenase-2inmammaryepithelialcells[J].AdvExpMedBiol,2001,492:147-157.
- [21]邵雪婷,冯磊,姚航平,等.雷公藤内酯醇抑制滑膜成纤维细胞 COX-2 和 iNOS 表达[J].浙江大学学报(医学版),2004,33(2):160.

A brief introduction of the correlation between COX-2 and anti-inflammatory effect of traditional Chinese medicine

Zhao Lu, Zeng Nan

Department of Pharmacology, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, Sichuan (611137)

Abstract

This article introduces the recent study on the role of cyclooxygenase-2 (COX-2) in inflammatory diseases, then summarizes the recent study on the mechanism of anti-inflammatory effect of traditional Chinese medicine by inhibit the activity of COX-2 and expression of COX-2 mRNA and protein, which to provide information for research on anti-inflammatory mechanism of traditional Chinese medicine.

Keywords: COX-2; traditional Chinese medicine; anti-inflammatory effect

作者简介:

赵璐（1983—），女，四川省成都人，2005 级硕士研究生，研究方向：解表药抗炎作用方面研究；

曾南（1969—），女，四川省成都人，博士，教授，主要从事中药抗炎免疫方面研究，