

羟基积雪草苷药理作用的研究进展

侯文爽, 曹井龙, 刘健, 薛慧, 李艳楠, 金成浩*

黑龙江八一农垦大学生命科学技术学院 黑龙江大庆

【摘要】羟基积雪草苷是从传统中药积雪草中提取的天然活性成分。近年来大量文献报道, 羟基积雪草苷具有多种生物活性, 如抗癌、抗炎、抑菌、防治心血管疾病、防治神经受损、防治内脏受损及治疗关节炎等多种药理作用。本文对羟基积雪草苷的药理作用及其机制的相关研究进展进行综述, 为羟基积雪草苷的进一步研究及药物开发提供理论基础。

【关键词】羟基积雪草苷; 药理作用; 抗炎; 抑菌; 抗癌; 关节炎

【基金项目】中央支持地方高校改革发展基金人才培养项目(2020GSP16)

【收稿日期】2023 年 1 月 7 日 **【出刊日期】**2023 年 2 月 15 日 **【DOI】**10.12208/j.imrf.20230016

Progress in the pharmacological effects of Madecassoside

Wenshuang Hou, Jinglong Cao, Jian Liu, Hui Xue, Yannan Li, Chenghao Jin*

College of Life Science & Technology, Heilongjiang Bayi Agricultural University, Daqing

【Abstract】 Madecassoside is a natural active component extracted from the traditional Chinese medicine Centella. In recent years, a large number of literatures have reported that madecassoside has anti-cancer, anti-inflammatory and anti-bacterial activities, and can prevent and treat cardiovascular, neurological, visceral and arthritis diseases. This paper summarizes the pharmacological effects and mechanism of madecassoside to provide a theoretical basis for further research and drug development.

【Keywords】 Madecassoside; pharmacological effects; anti-inflammation; anti-bacteria; anti-cancer; arthritis

引言

积雪草始载于《神农本草经》, 列为中品, 别名落得打、大叶金钱草、马蹄草等, 为伞形科多年生草本植物, 具有解毒消肿、活血止血等多重功效^[1]。羟基积雪草苷是积雪草的主要活性成分, 分子式为 $C_{48}H_{78}O_2$, 分子量为 975.13, 外观为白色结晶。大量研究报道, 羟基积雪草苷在生物医药领域中具有多种生物学活性, 包括抗癌、抗炎、抑菌、改善关节炎及保护内脏等药理作用。本文将对羟基积雪草苷的药理作用及其分子机制进行综述, 为羟基积雪草苷的进一步深入研究和新药开发提供理论依据。

1 羟基积雪草苷的抗癌作用

癌症(Cancer)是机体在各种因素的长期影响下, 致癌因子过度分泌, 导致正常细胞发生突变,

进一步演变成癌细胞并大量增殖后形成的一种疾病。目前常用的抗肿瘤药物具有诸多毒副作用和不良反应, 严重降低癌症患者的生活质量和生存率。因此寻找一种高效、安全、价廉的天然抗癌药物已成为抗癌新药研发亟待解决的问题。目前中草药的抗肿瘤作用及其机制的研究已成为国内外研究的热点。羟基积雪草苷是传统中药积雪草的主要活性物质, 其抗癌效果备受关注。Li 等^[2]研究发现, 羟基积雪草苷可通过调控相应受体 cMET 的磷酸化、信号调节激酶 1/2 (ERK1/2) 的磷酸化、蛋白激酶 C (PKC) 的活性、环氧合酶-2 (COX-2) 及前列腺素 E2 (PGE2) 的表达水平, 抑制肝癌 HepG2、SMMC-77 细胞的增殖、侵袭能力。江彬等^[3]研究发现, 对宫颈癌 C-33A/CaSki 细胞处理羟基积雪草苷后, 促凋亡蛋白 Bax 的表达水平升高, 同时抑调

第一作者简介: 侯文爽(1999-)女, 汉族, 硕士, 主要从事抗癌中草药活性物质药理研究。

*通讯作者: 金成浩(1977-)男, 朝鲜族, 教授, 博导, 主要从事抗癌药物制备工艺及其药理活性研究。

亡蛋白 B 淋巴细胞瘤-2 基因 (Bcl-2)、重组人 B 细胞淋巴瘤因子 x1 (Bcl-x1) 的表达水平降低, 说明羟基积雪草苷通过调控凋亡相关蛋白的表达水平诱导人宫颈癌 C-33A/CaSki 细胞的凋亡。以上结果表明, 羟基积雪草苷可通过抑制癌细胞的增殖、侵袭以及诱导癌细胞发生凋亡等途径发挥抗癌作用。

2 羟基积雪草苷的抗炎、抑菌作用

皮肤由表皮和真皮构成, 具有保护身体和防止细菌入侵的作用, 是人体重要的保护屏障。近年来大量研究表明, 羟基积雪草苷在保湿、抗氧化、抑菌、消炎及促进伤口愈合等方面具有显著的治疗作用, 广泛应用于感染性伤口、烧伤及肥厚性疤痕等皮肤疾病的治疗。Jung 等^[4]研究发现, 羟基积雪草苷可通过抑制角质细胞中 PGE2 和前列腺素 F2 α (PGF2 α) 的产生, 降低 COX-2 与过氧化物酶体增殖因子活化受体 (PAR-2) 的表达水平, 进而减弱紫外线诱导的黑色素指数与吞噬作用, 最终遏制黑色素的合成和沉着, 说明羟基积雪草苷可改善皮肤黑色素沉淀的情况。Song 等^[5]通过蛋白质免疫印迹分析结果发现, 对人耳垂瘢痕疙瘩细胞处理羟基积雪草苷(10、30、100 $\mu\text{mol/L}$)后, 耳垂瘢痕疙瘩细胞中的丝切蛋白 (cofilin)、p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 MAPK)、磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (PI3K) 及丝氨酸激酶 (AKT) 的磷酸化水平显著降低, 但对基质金属蛋白酶 13 (MMP-13)、ERK1/2 磷酸化的影响较小, 说明羟基积雪草苷对瘢痕疙瘩具有良好的改善作用。Hou 等^[6]研究发现, 对烧伤模型大鼠的烧伤创面处理羟基积雪草苷 (0.5 g/L) 后, 大鼠烧伤创面处伤口逐渐收缩, 最终结痂脱落。以上结果表明, 羟基积雪草苷具有良好的抑菌、消炎及促进伤口愈合等多种活性。

3 羟基积雪草苷对心脑血管的保护作用

心脑血管疾病 (Heart and cerebral vessels) 是心脏血管和脑血管疾病的统称, 是由高脂血症、血液黏稠、动脉粥样硬化、高血压等所导致的心脏、大脑及全身组织发生的缺血性或出血性疾病, 严重危害人类的健康和生命。近年来大量研究表明, 羟基积雪草苷在心血管疾病方面具有明显的防治效果。白纪红等^[7]研究发现, 对高血压模型大鼠羟基积雪草苷处理后, 高血压模型大鼠的收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP)、平均动脉压 (MAP) 及心率 (HR)

显著降低, 但对正常大鼠血压及心率无明显影响。Cao 等^[8]研究发现, 羟基积雪草苷(20 mg/kg)可抑制大鼠心肌细胞内肿瘤坏死因子的产生, 延缓平均动脉血压的下降, 说明羟基积雪草苷具有良好的降血压作用。李桂桂等^[9]研究发现, 对缺血再灌注损伤 (MIRI) 模型大兔处理羟基积雪草苷后, 缺血再灌注损伤 (MIRI) 模型大兔血清中 C 反应蛋白 (CRP) 的表达水平显著降低, 超氧化物歧化酶 (SOD) 活性升高, Bcl-2 表达水平升高, 丙二醛 (MDA) 含量降低, 进而抑制 MIRI 引起的心肌细胞凋亡, 最终对心肌缺血再灌注损伤发挥预防和保护作用。以上结果表明, 羟基积雪草苷具有扩张冠脉与保护血管内皮细胞的作用。

4 羟基积雪草苷对神经的保护作用

神经系统 (Nervous system) 是机体器官活动的调节中心, 随着社会人口老龄化现象加重, 神经系统疾病的发病率呈逐年上升的趋势。当神经系统发生退行性变化时, 会出现炎症反应, 过度的神经炎症会对周围组织造成更大的损伤。近年来大量研究表明, 羟基积雪草苷在抑制炎症反应、保护神经细胞及改善神经功能障碍等方面具有显著的疗效。张思思等^[10]研究发现, 对 LPS 诱导的小胶质细胞处理羟基积雪草苷 48 h 后, 小胶质细胞中促炎因子 TNF- α 与白细胞介素-6(IL-6)的表达水平显著降低, 并将小胶质细胞周期阻滞在 G2 期,进而抑制小胶质细胞的增殖。Du 等^[11]研究发现, 对神经元细胞处理羟基积雪草苷 24 h 后, 细胞活力增加, A β 25-35 诱导的神经细胞中的乳酸脱氢酶渗漏减少。此外, 通过蛋白质免疫印迹实验研究发现, 羟基积雪草苷可以阻断从轻链 3-I (LC3-I) 到轻链 3-II (LC3-II) 的转化, 降低 Beclin-1 的表达水平, 并增加抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达水平, 说明羟基积雪草苷通过阻止 A β 25-35 引起的炎症反应与自噬作用保护神经细胞。贾颜锋等人^[12]研究发现, 羟基积雪草苷可通过抑制兴奋性神经毒损伤的重要诱导分子 (NR2B) 的活化, 减轻皮层区神经元的凋亡。以上结果表明, 羟基积雪草苷具有抑制炎症反应、保护神经细胞及改善神经功能障碍的作用。

5 羟基积雪草苷对类风湿性关节炎的治疗作用

类风湿性关节炎 (Rheumatoid Arthritis) 是一种以慢性、对称性、多滑膜关节炎和关节外病变为主

要临床表现的自身免疫疾病。滑膜炎持久反复发作, 可导致关节内软骨和骨的破坏, 关节功能障碍, 甚至残废, 严重影响患者生活质量。近年来大量研究表明, 羟基积雪草苷在改善类风湿性关节炎方面具有良好的药理活性。王亭等^[13]研究发现, 对以胶原蛋白诱导的关节炎模型大鼠中的小肠上皮细胞处理羟基积雪草苷后, 小肠上皮细胞中分泌型免疫球蛋白及干扰素- γ 的表达水平下降, 小肠上皮内 T 细胞中 CD^{4+} 与 CD^{8+} 的比值降低, 小肠组织中 $CD80$ 、 $CD86$ 、 $IL-6$ 及白细胞介素-12 ($IL-12$) mRNA 的表达水平下降, 进而抑制关节炎模型大鼠肠道黏膜的免疫应答, 最终形成肠道黏膜的免疫耐受。Yu 等^[14]研究发现, 对大鼠原代成纤维细胞样滑膜细胞 (FLS) 处理羟基积雪草苷后, FLS 中 MMP-13 的表达水平降低, 阻碍 MMP-13 的转录过程, 进而抑制 FLS 迁移和侵袭。进一步研究发现, 羟基积雪草苷可降低大鼠 FLS 中 NF- κ B 的易位与磷酸化水平, 说明羟基积雪草苷可通过调控 NF- κ B/MMP-13 通路发挥防治类风湿关节炎的作用。张利等^[15]研究发现, 对关节炎模型大鼠处理羟基积雪草苷后, 关节炎模型大鼠 FLS 中炎症因子 IL-6 的分泌减少, 同时 ERK、p38、PKC 及白介素-1 β ($IL-1\beta$) 引起的反应元件结合蛋白 (CREB) 的磷酸化水平降低, 进而关节炎大鼠 FLS 的活化被抑制。以上研究结果表明, 羟基积雪草苷具有良好的改善类风湿关节炎的作用。

6 羟基积雪草苷对内脏的保护作用

内脏是给机体提供能量、维持生命体征及生命繁衍的重要系统。担负人体的循环、吸收、排泄及生殖等功能, 对身体健康与功能正常起着重要的作用。内脏损伤主要包括气管损伤、心脏损伤、胃部损伤、肝脏损伤及肾脏损伤等。近年来大量研究表明, 羟基积雪草苷在保护内脏的方面具有良好的效果。

Wang 等^[16]研究发现, 羟基积雪草苷通过降低 TNF- α 、 $IL-1\beta$ 及 $IL-6$ 等炎性细胞因子的表达水平, 恢复抗氧化酶 (超氧化物歧化酶、过氧化氢酶及谷胱甘肽过氧化物酶) 的蛋白活性, 进而减轻 LPS/D-Galn 诱导的肝损伤。另一方面, 羟基积雪草苷通过降低 p38、MAPK、NF- κ B 的磷酸化及下调诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 与 COX-2 的 LPS 刺激性蛋白水平, 改善小鼠急性肝功能的衰竭程度。Su 等^[17]研究发现, 对人肾小管上皮细胞 (HK-2) 处理

羟基积雪草苷 24 h 后, 羟基积雪草苷可通过恢复抗氧化酶活性, 降低 Bax、磷酸化 ERK1/2、NF- κ B 以及 iNOS 的表达水平, 升高 Bcl-2 蛋白的表达水平, 并降低半胱氨酸蛋白酶-3 (caspase-3) 的表达水平, 说明羟基积雪草苷对阿霉素诱导的细胞凋亡及炎症反应具有显著的抑制作用。Lu 等^[18]研究发现, 羟基积雪草苷可上调人类生长因子受体 (HGF) 在结肠组织中的表达水平。进一步研究发现, 羟基积雪草苷还可通过降低金属蛋白酶组织抑制剂 1 的表达水平, 提高肺纤维化小鼠肺组织中基质金属蛋白酶 1 与金属蛋白酶组织抑制剂 1 的比率, 最终通过抑制细胞外基质沉积, 改善小鼠肺纤维化。以上研究结果表明, 羟基积雪草苷对内脏损伤具有良好的缓解、治疗作用。

7 羟基积雪草苷对脊髓损伤的治疗作用

急性脊髓损伤是一种严重危害人类健康的疾病, 其中自由基及脂质过氧化反应是引起继发损伤的主要原因, 而 MDA 和 SOD 是反映氧自由基及引发脂质过氧化反应程度的重要指标。赵刚等^[19]对急性脊髓损伤模型大鼠处理羟基积雪草苷后发现, 羟基积雪草苷可提高急性脊髓损伤模型大鼠行为学评分指数, 改善病理损伤, 降低 MDA 含量, 并提高 SOD 活性及增加神经元特异性烯醇化酶 (NSE) 表达水平, 进而减轻模型大鼠的急性脊髓损伤。研究结果表明, 羟基积雪草苷对脊髓损伤有明显的修复作用。

8 结语及展望

羟基积雪草苷作为纯天然中草药积雪草的三萜皂苷类提取物及含量最高的次生代谢产物, 在抗癌、抗炎、抑菌等方面具有良好的药理活性, 具有极高的商业价值与开发潜力。虽然目前对羟基积雪草苷的研究报道较多, 但大多停留于药理作用表征分析上, 缺乏全面、系统的作用分子机制研究以及临床应用相关研究。因此, 需要运用生物学、中医学、药理学、基础医学及临床医学等多学科知识, 在分子、细胞、动物水平上开展更深入的基础研究和应用研究, 以期对羟基积雪草苷在药物开发和临床应用提供理论依据。

参考文献

- [1] 戴卫波, 梅全喜, 孔祥廉. 积雪草的化学成分与药理作

- 用研究进展[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(6): 1566-1568.
- [2] Li Z, You K, Li J, et al. Madecassoside suppresses proliferation and invasiveness of HGF-induced human hepatocellular carcinoma cells via PKC-cMET-ERK1/2-COX-2-PGE2 pathway[J]. *Int Immunopharmacol.* 2016; 33: 24-32.
- [3] 江彬, 周倩, 卢柳媚, 等. 羟基积雪草苷对人宫颈癌细胞 C-33A/CaSki 细胞凋亡的影响[J]. *中医临床研究*, 2019, 11(21): 78-80.
- [4] Jung E, Lee JA, Shin S, et al. Madecassoside inhibits melanin synthesis by blocking ultraviolet-induced inflammation[J]. *Molecules.* 2013; 18(12): 15724-36.
- [5] Song J, Xu H, Lu Q, et al. Madecassoside suppresses migration of fibroblasts from keloids: involvement of p38 kinase and PI3K signaling pathways[J]. *Burns.* 2012; 38(5): 677-84.
- [6] Hou Q, Li M, Lu YH, et al. Burn wound healing properties of asiaticoside and madecassoside[J]. *Exp Ther Med.* 2016; 12(3): 1269-1274.
- [7] 白纪红, 赵日红, 吕秋军, 等. 羟基积雪草苷的抗高血压作用及其特点研究[J]. *中药药理与临床*, 2010; 26(1): 18-21.
- [8] Cao W, Li XQ, Zhang XN, et al. Madecassoside suppresses LPS-induced TNF- α production in cardiomyocytes through inhibition of ERK, p38, and NF- κ B activity[J]. *Int Immunopharmacol.* 2010; 10(7): 723-9.
- [9] 李桂桂, 卞广兴, 任建平, 等. 羟基积雪草苷对兔心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J]. *药科学报*, 2007, (05): 475-480.
- [10] 张思思, 蔡江晖, 万敬员, 等. 羟基积雪草苷对 LPS 诱导小胶质细胞增殖的抑制作用及机制研究[J]. *中国病理生理杂志*, 2015; 31(3): 428-434.
- [11] Du B, Zhang Z, Li N. Madecassoside prevents Abeta(25-35)-induced inflammatory responses and autophagy in neuronal cells through the class III PI3K/Beclin-1/Bcl-2 pathway[J]. *Int Immunopharmacol.* 2014; 20(1): 221-8.
- [12] 贾颜锋, 陈伟. 羟基积雪草苷对大鼠创伤性颅脑损伤后神经功能障碍的改善作用及机制研究[J]. *创伤外科杂志*. 2021; 23(07): 546-550.
- [13] 王亭, 魏志凤, 窦艳依, 等. 羟基积雪草苷对胶原关节炎大鼠肠道黏膜免疫的影响[J]. *中药材*. 2015; 38(2): 333-338.
- [14] Yu WG, Shen Y, Wu JZ, et al. Madecassoside impedes invasion of rheumatoid fibroblast-like synoviocyte from adjuvant arthritis rats via inhibition of NF- κ B-mediated matrix metalloproteinase-13 expression[J]. *Chinese Journal of Natural Medicines.* 2018; 16(5): 330-338.
- [15] 张利, 孙胜禄, 范海波, 等. 羟基积雪草苷对佐剂关节炎大鼠滑膜成纤维细胞活化的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*. 2014; 20(8): 173-177.
- [16] Wang W, Wu L, Li Q, et al. Madecassoside prevents acute liver failure in LPS/D-GalN-induced mice by inhibiting p38/NF- κ B and activating Nrf2/HO-1 signaling[J]. *Biomed Pharmacother.* 2018; 103: 1137-1145.
- [17] Su Z, Ye J, Qin Z, et al. Protective effects of madecassoside against Doxorubicin induced nephrotoxicity in vivo and in vitro[J]. *Sci Rep.* 2015; 5: 18314.
- [18] Lu GX, Bian DF, Ji Y, et al. Madecassoside ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice by down-regulating collagen deposition[J]. *Phytother Res.* 2014; 28(8): 1224-31.
- [19] 赵刚, 刘颖菊, 白洁如, 等. 羟基积雪草苷对急性脊髓损伤大鼠的保护作用[J]. *时珍国医国药*. 2011; 22(9): 2129-2131.

版权声明: ©2023 作者与开放获取期刊研究中心(OAJRC)所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS