

穿心莲内酯药理作用及机制研究进展

秦慧真^{1,2}, 林思^{1,2}, 邓玲玉^{1,2}, 谢凤凤^{1,2}, 张森^{1,2}, 朱华^{1,2*}, 陈龙^{1*}

(1. 广西中医药大学, 南宁 530200; 2. 广西中医药大学, 广西壮瑶药重点实验室, 南宁 530200)

[摘要] 穿心莲内酯是从传统中药穿心莲中提取出来的二萜内酯类化合物,是穿心莲发挥药理药效作用的重要物质基础。现代药理研究表明,穿心莲内酯具有抗炎、抑菌、抗病毒、抗肿瘤、保肝利胆、保护心血管系统与神经系统等多种药理活性。穿心莲内酯具有显著的抗炎活性,其抗炎作用涉及多个炎症相关靶点,可通过抑制核转录因子- κ B(NF- κ B)、信号转导和转录激活因子3(STAT3)等信号通路的表达和激活,减少其下游炎症介质合成与释放、调节氧化应激和免疫反应等多种途径来实现对各种炎症性疾病的抗炎作用。同时,穿心莲内酯对多种肿瘤细胞均有抑制作用,可通过抑制肿瘤细胞增殖,阻滞细胞周期,诱导肿瘤细胞凋亡发挥抗肿瘤活性。其抗肿瘤机制涉及Notch、磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)、NF- κ B、分泌型糖蛋白/ β -连环蛋白(Wnt/ β -catenin)等细胞信号通路,能够通过调控不同的信号通路从而达到抑制肿瘤的效果。此外,穿心莲内酯还可通过调控糖代谢从而改善糖尿病的发展。在查阅穿心莲内酯相关文献时,笔者发现穿心莲内酯往往通过多途径,多靶点调控发挥药理作用,但大部分的研究并未明确其发挥药效的具体靶点,有待后续深入研究。本文就穿心莲内酯近3年药理作用及机制的相关研究进行归纳总结,并就其研究现状存在的不足提出相关建议,以期为其进一步深入研究及开发利用提供一定有益参考。

[关键词] 穿心莲内酯; 抗炎; 抗肿瘤; 药理作用; 信号通路; 分子机制

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)06-0272-11

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20220306

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20211224.1404.006.html>

[网络出版日期] 2021-12-27 9:50

Pharmacological Effect and Mechanism of Andrographolide: A Review

QIN Hui-zhen^{1,2}, LIN Si^{1,2}, DENG Ling-yu^{1,2}, XIE Feng-feng^{1,2}, ZHANG Miao^{1,2},
ZHU Hua^{1,2*}, CHEN Long^{1*}

(1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China; 2. Guangxi Key Laboratory of Zhuang and Yao Ethnic Medicine, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China)

[Abstract] Andrographolide, a diterpene lactone, is the important material basis for the pharmacological effect of the Chinese medicinal *Andrographis paniculata* (Burm. f.) Nees. Modern pharmacological research has shown that andrographolide has many pharmacological activities such as anti-inflammation, bacteriostat, anti-virus, anti-tumor, protecting liver, promoting the function of gallbladder, and protecting the cardiovascular system and nervous system. It has significant anti-inflammatory activity which involves multiple targets. To be specific, it can inhibit nuclear factor- κ B (NF- κ B), signal transduction and activator of transcription 3 (STAT3), and other signaling pathways, reduce the synthesis and release of downstream inflammatory mediators, and regulate oxidative stress and immune response to achieve anti-inflammatory effect on various

[收稿日期] 2021-10-13

[基金项目] 广西壮瑶药重点实验室项目(桂科基字[2014]32号);广西壮瑶药协同创新中心项目(桂教科研[2013]20号);广西第八批特聘专家项目(壮瑶药质量标准研究,桂人才通字[2019]13号);广西一流学科中药学(民族药学)(桂教科研[2018]12号)

[第一作者] 秦慧真,在读硕士,从事中药鉴定研究,E-mail:1311964556@qq.com

[通信作者] *朱华,博士,教授,从事中药品种、质量及资源开发研究,E-mail:zhuhuagx@163.com;

*陈龙,硕士,助理研究员,从事中药品质评价与药用资源开发研究,E-mail:390508271@qq.com

inflammatory diseases. At the same time, it suppresses a variety of tumor cells by inhibiting tumor cell proliferation, blocking cell cycle, and inducing tumor cell apoptosis. Its anti-tumor mechanism involves cellular signaling pathways such as Notch, phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B (PI3K/Akt), NF- κ B, and secreted glycoprotein/ β -catenin (Wnt/ β -catenin). In addition, it can also alleviate diabetes by regulating glucose metabolism. According to related research, it often exerts pharmacological effects through multiple pathways and multiple targets, but the specific targets are unclear. Therefore, this article summarizes the relevant studies on the pharmacological effects and mechanisms of andrographolide in the past three years and puts forward the future research directions, which is expected to serve as a reference for the further in-depth research and development and utilization of andrographolide.

[Keywords] andrographolide; anti-inflammation; anti-tumor; pharmacological effect; signaling pathways; molecular mechanism

穿心莲内酯(AG)是存在于中药穿心莲中的一种二萜内酯类成分,结构式见图1。其分子式为 $C_{20}H_{30}O_5$,相对分子质量350.449,为无色结晶性粉末,味苦,水溶性差。药理研究表明,AG具有抗炎、抗菌、抗病毒、调节免疫等生物活性。随着国内外对AG的不断深入研究,发现其可通过调控多条信号通路以及调节凋亡相关蛋白的表达来抑制肿瘤细胞增殖,促进肿瘤细胞凋亡,从而发挥其广谱抗肿瘤活性。AG还能保肝护肺,对肝损伤、肺损伤以及肺纤维化具有显著改善作用。此外,AG可调节糖代谢,降低血糖,具有一定抗糖尿病活性,还能通过抗炎、抗氧化等降低炎症反应,减少氧化应激,保护神经系统;AG还能降压调脂,抗心律失常,抗心肌缺血,对心脑血管系统具有保护作用,表明AG在预防和治疗肿瘤、糖尿病、神经系统疾病、心脑血管疾病等重大疾病方面有着巨大的应用前景。目前,AG药理作用的研究领域被广大学者不断拓宽,其更多的药理活性,比如治疗骨质疏松,调节免疫等,也被报道出来,这充分体现了其在治疗疾病方面的广泛用途。AG抗肿瘤作用及机制是研究的重点,但有关其对神经系统和心血管系统相关作用及机制的研究也日益增多。本文对近3年有关AG药理作用及机制的研究进行归纳总结,旨在明确其相关药理作用的机制与目前研究存在的不足,为其后续深入研究以及药用价值的开发利用提供相应参考信息。

1 抗炎作用

细胞因子作为细胞间相互作用的介质,在炎症性疾病的发生和维持中发挥着重要作用,而抑制炎症介质是治疗急性或慢性炎症性疾病的一种有效策略。AG通过多途径、多靶点发挥抗炎作用,包括调节炎症介质合成与释放发挥抗炎作用,如肿瘤坏

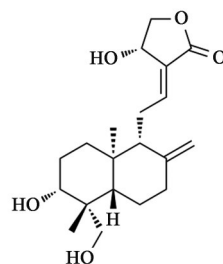


图1 穿心莲内酯结构

Fig. 1 Structure of Andrographolide

死因子- α (TNF- α)及白细胞介素类;通过调节核转录因子- κ B(NF- κ B)、Toll样受体4(TLR4)、沉默信息调节因子1(SIRT1)/胞外调节激酶(ERK)等信号通路的表达和激活,多途径、多靶点实现对各种炎症性疾病的治疗作用。据文献报道,在完全弗式佐剂诱导的足肿胀急性炎症模型中,AG可改善实验小鼠的炎性肿胀程度,通过抑制Janus酪氨酸蛋白激酶2(JAK2)/信号转导和转录激活因子3(STAT3)信号通路抑制炎症介质和促炎细胞因子的产生,起到抗炎作用^[1-2]。AG能过阻断辅助性T细胞17(Th17)调控的细胞因子和抑制Janus酪氨酸蛋白激酶1(JAK1)/STAT3信号通路的表达对卵清蛋白(OVA)诱导的哮喘炎症模型小鼠的肺组织中中性粒细胞浸润的气道炎症反应有所减轻,从而达到治疗效果^[3]。吴斐等^[4]探究AG联合氨苄青霉素(AMP)对奈瑟球菌感染脑膜炎大鼠的治疗作用及其相关机制,结果提示,AG联合AMP能够降低奈瑟球菌感染脑膜炎大鼠病死率,改善神经症状,抑制脑组织水肿。其机制可能与抑制内毒素血症和NF- κ B炎症通路有关。

尿酸单钠(MSU)是NOD样受体热蛋白结构域3(NLRP3)炎症体的激活剂之一。NLRP3炎症小体激活后可释放大量的白细胞介素(IL)-1 β ,导致许多炎

症性疾病的发生。对MSU诱导的关节炎小鼠给予AG处理,可减轻小鼠膝关节单核细胞浸润及IL-1 β 的释放^[5]。此外,miR-27-3p/基质金属蛋白酶(MMP)-13信号轴可能是治疗和预防性关节炎发展的另一潜在靶点,AG通过miR-27-3p信号转导调控MMP-13来减轻软骨损伤,预防和促进关节软骨合成代谢^[6]。KIM等^[7]发现AG可通过激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)信号通路来改善小鼠急性结肠炎,且AG治疗组的疾病活动指数(DAI)评分显著降低,结肠缩短情况显著改善。同年,ZHANG等^[8]也发现AG通过减少IL-4/IL-13与IL-4受体(IL-4R)的特异性结合,抑制磷酸化信号转导和转录激活因子6(p-STAT6)的磷酸化,阻断信号转导,从而改善恶唑酮(OXZ)所致大鼠溃疡性结肠炎。

TLR4/NF- κ B通路的激活也会引起大量的炎症因子释放,引起机体过度的炎症反应,聚集大量巨噬细胞和中性粒细胞至肺引起肺损伤。盘爱花等^[9]探究AG对脑梗死合并细菌性肺炎模型大鼠肺组织炎症的影响,结果显示,其能降低机体的炎症因子水平,减轻肺组织损伤,作用机制为抑制TLR4/NF- κ B信号通路。在雷伯杆菌所致肺炎大鼠模型中,AG具有恢复肺脏病理损伤及调节免疫功能紊乱的能力,其机制也与抑制TLR4/NF- κ B信号通路有关^[10]。杨敏华等^[11]发现模型大鼠灌服AG后可改善其心、肺组织病理损伤,减轻炎症反应,通过介导高迁移率族蛋白B1(HMGB1)/TLR4/NF- κ B信号通路,降低血清中炎症因子TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、巨噬细胞炎症蛋白-2(MIP-2)及心、肺组织中HMGB1,TLR4和磷酸化核转录因子- κ B p65(p-NF- κ B p65)/NF- κ B p65蛋白表达水平。有研究采用佛波酯致健康人外周血中性粒细胞死亡,观察各组中性粒细胞胞外诱捕网(NETs)形成情况及细胞内的活性氧(ROS)水平^[12]。结果发现,AG可通过降低中性粒细胞ROS的水平抑制NETs产生,提示AG可用于NETs相关的多种炎症性疾病的治疗。体外实验表明,AG能通过激活核因子E₂相关因子2(Nrf2)信号通路的活性,减轻脂多糖(LPS)诱导的牛子宫内膜上皮细胞(BEEC)的炎症反应^[13]。此外,AG可通过抑制Notch信号受体1(Notch1)/蛋白激酶B(Akt)/NF- κ B信号通路辅助治疗结核分枝杆菌感染引起的炎症反应^[14];可通过抑制SIRT1/ERK信号通路,抑制巨噬细胞线粒体功能障碍、炎症和氧化应激来预防慢性阻塞性肺疾病^[15];还能通过抑制磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/Akt通路,影响自身免疫性心肌炎的发生

于发展^[16]。由此可见,AG发挥抗炎作用的机制主要包括,抑制中性粒细胞、巨噬细胞等炎症细胞的活性或抑制炎症介质表达从而发挥抗炎作用,有效抑制应激性心肺损伤、肺炎、哮喘炎症、结肠炎、心肌炎、关节炎等动物模型的炎症反应。

2 抑菌、抗病毒

实验表明,AG能干预金黄色葡萄球菌氨基酸及葡萄糖的代谢,通过提高细菌对环境的营养物质摄入降低其致病性,间接发挥降低细菌毒力的作用^[17],与抗生素头孢西丁联合使用,能增强对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的抑制作用,其作用可能与抑制MRSA细菌生物膜有关^[18]。在抗病毒方面,AG能够抑制基孔肯雅病毒(CHIKV)诱导的内质网应激和细胞凋亡,表现为下调半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶(Caspase)-1、Caspase-3和多聚二磷酸腺苷核糖聚合酶(PARP)蛋白的表达及细胞因子IL-1 β 、IL-6和 γ 干扰素(IFN- γ)的表达^[19]。还有学者根据AG在解热抗炎、抗氧化、抗病毒和内质网应激调节方面的特性,对AG和SARS-CoV2结合位点进行对接计算,预测AG与褪黑素联合疗法可能对新冠肺炎具有潜在的实用价值^[20]。

3 抗肿瘤作用

AG是穿心莲中发挥抗肿瘤作用的主要成分之一,其抗肿瘤作用涉及一系列基因的激活、表达以及调控。AG通过参与抑制细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、阻滞细胞周期等过程,对人肺癌细胞、人大肠癌、人骨肉瘤细胞等多种肿瘤细胞都具有抑制作用。AG抗肿瘤作用及具体机制总结如下,见表1。

4 神经系统保护作用

AG参与阿尔茨海默病(AD)发生过程多个关键环节的调控,其作用机制涉及活化小胶质细胞,抑制炎症因子的表达及调控NF- κ B,MAPK信号通路和Tau蛋白的磷酸化等。一方面,AG能够降低乙酰胆碱酯酶(AChE), β 淀粉样蛋白1-42(A β ₁₋₄₂)和p-tau水平,通过抗炎、抗氧化及调节神经递质途径有效应对链脲佐菌素(STZ)所致AD大鼠,从而发挥神经保护作用^[49]。另一方面,AG可显著降低大鼠脑内总A β 负荷、IL-6、4-羟基壬烯醛和N-酪氨酸加合物的表达水平^[50],降低APP/PS1小鼠Toll样受体2(TLR2),白细胞分化抗原14(CD14),趋化因子3(CCL3)和Toll样受体1(TLR1)的表达,缓解AD症状降低神经炎症^[51]。童骄等^[52]临床研究发现,AG可改善AD患者的认知能力和生活能力,通过下调血清中IL-1 β ,IL-6及TNF- α 水平来减轻炎症

表1 穿心莲内酯的抗肿瘤作用及其作用机制

Table 1 Antitumor effect and mechanism of Andrographolide

药理作用	细胞/动物模型	作用机制/靶点	研究结果
抗人前列腺癌活性	PC-3, C4-2B	抑制 Notch 信号通路	抑制癌细胞的迁移、侵袭和黏附能力,影响其细胞周期 G ₁ /S 期分布,降低 Noth1, 发状分裂相关增强子 1(Hes1)、MMP-2、MMP-9 及细胞间黏附分子-1(ICAM-1)的表达 ^[21]
	PC-3	上调微小核糖核酸 206(miR-206)	抑制增殖并诱导细胞发生凋亡,降低斯钙素(STC)2 表达水平 ^[22]
	PC-3/22RV1, SCID 鼠	-	抑制细胞增殖、迁移,诱导其 G ₁ /G ₀ 期细胞周期阻滞,并抑制体内肿瘤细胞生长、扩散 ^[23]
抗乳腺癌活性	MCF-7, MMTV-PyMT 小鼠	抑制 NF-κB/微小 RNA-21-5p (MIR-21-5P)/程序性细胞凋亡因子 4(PDCD4) 信号通路	抑制小鼠肿瘤生长和转移,抑制 MCF-7 乳腺癌细胞的体外增殖、迁移和侵袭 ^[24]
	MDA-MB-231	NF-κB 信号	通过上调基质金属蛋白酶抑制剂 1(TIMPI),降低 MMP-7 的表达来阻断乳腺癌的侵袭 ^[25]
	MCF-7	p53 与活性氧通路	AG 与丹参酮 II _A 联合应用对肿瘤细胞有明显的协同抗肿瘤作用,其机制是通过 p53 与活性氧通路的相互作用对癌细胞产生凋亡作用 ^[26]
抗宫颈癌活性	HeLa/临床病例肿瘤组织	-	剂量依赖性抑制细胞增殖,促进细胞凋亡,诱导细胞周期阻滞于 G ₁ /S 期;显著减低诱导型一氧化氮合成酶(iNOS)的表达 ^[27]
	SiHa	抑制分泌型糖蛋白/β-连环蛋白(Wnt/β-catenin) 信号通路	抑制细胞增殖、促进凋亡,细胞周期的阻滞在 G ₀ /G ₁ 期;下调 β-catenin、细胞周期蛋白 D ₁ (Cyclin D ₁) 及 C-核蛋白类基因(C-myc) 表达水平 ^[28]
	Hela	-	增加上皮细胞钙黏蛋白(E-cadherin) 及抑制血管内皮生长因子(VEGF)、Ras 相关的 C3 肉毒素底物 1(Rac1) 蛋白表达量抑制宫颈癌细胞的迁移 ^[29]
	U14 荷瘤小鼠	-	高、低剂量组能抑制宫颈癌 U14 荷瘤小鼠的肿瘤生长,其机制与提高小鼠免疫力及促进凋亡作用有关 ^[30]
抗大肠癌活性	T84、Colo 205、HT-29 和 DLD-1	肌醇依赖酶-1(IRE-1)/X 盒结合蛋白-1(XBP-1)/增强子结合蛋白同源蛋白(CHOP) 信号通路	AG 与褪黑素协同治疗可抑制癌细胞集落形成,凋亡信号分子 B 细胞淋巴瘤-2(Bcl-2) 相关 X 蛋白(Bax)、XBP-1 和 CHOP 显著增加,诱导细胞发生凋亡;此外,切割型半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶-3(cleaved Caspase-3)、IRE-1、活化转录因子-6(ATF-6) 和内质网应激蛋白水平显著升高 ^[31]
抗结肠癌活性	SW-480	抑制 Notch 信号通路	增加结肠癌细胞早期和晚期的凋亡细胞,诱导 G ₀ /G ₁ 期细胞周期阻滞;上调促凋亡蛋白 Bax 和下调抗凋亡基因 Bcl-2 ^[32]
	HCT-116	抑制 Hedgehog 信号通路	抑制作用呈剂量和时间依赖性,且诱导细胞周期阻滞于 G ₂ /M 期 ^[33]
	DLD1	-	通过核固缩、磷脂酰丝氨酸外化和 Caspase-3 激活诱导结肠癌细胞凋亡,协同抗肿瘤药物发挥抗肿瘤作用 ^[34]
抗胶质瘤活性	U87-MG	JAK2/STAT3 信号通路	通过上调凋亡相关蛋白 Caspase-3、Bax 和 PARP 的表达,下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达,抑制 U87-MG 细胞生长、迁移及凋亡 ^[35-36]
抗肝癌活性	HePG2	抑制 PI3K/Akt 通路	抑制人肝癌细胞增殖并诱导其发生凋亡 ^[37]
	MHCC97H	抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)/p70 核糖体蛋白 S6 激酶(p70S6K) 信号通路	剂量-时间依赖性抑制细胞增殖,细胞周期阻滞 G ₂ /M 期;细胞周期蛋白 B ₁ (Cyclin B ₁), 细胞周期蛋白依赖性激酶 1(CDK1)、Bcl-2 表达降低, Bax、cleaved Caspase-3 表达升高 ^[38]
抗肺癌活性	A549	抑制 NF-κB 信号通路	通过下调 MMP-9、波形蛋白(Vimentin)、磷酸化 NF-κB 抑制剂 α(p-IκBα) 表达,上调 E-cadherin 和 IκBα 蛋白表达而抑制 IL-6 诱导的非小细胞肺癌细胞侵袭转移 ^[39]
抗鼻咽癌活性	C666-1	激活去乙酰化酶 3(SIRT3)/p53 信号	通过影响 SIRT3 的蛋白表达调控其下游凋亡相关蛋白 p53 的水平进而诱导细胞凋亡 ^[40]
抗骨肉瘤活性	HOS、U2OS、SAOS-2、MG-63	激活 ROS/c-Jun 氨基末端激酶(JNK) 信号通路	AG 通过调节诱导 G ₂ /M 期阻滞,促进骨肉瘤细胞凋亡 ^[41]
	143B	抑制 Wnt 信号通路	降低增殖细胞核抗原(PCNA) 的水平抑制骨肉瘤 143B 细胞的增殖;通过逆转骨肉瘤 143B 细胞上皮-间充质细胞转化(EMT) 进程从而抑制其迁移和侵袭能力,并促进其凋亡 ^[42]
	HOS	-	抑制细胞的增殖、侵袭和迁移能力及阻滞其细胞周期于 S 期至 G ₂ 期 ^[43]

续表 1

药理作用	细胞/动物模型	作用机制/靶点	研究结果
抗胆管癌活性	HuCCA-1, KKU-100, KKUM213, RMCCA-1	p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)信号通路	IC ₅₀ 分别为 121、137、134 和 134 μmol·L ⁻¹ , AG 可降低细胞的存活率, 抑制迁移、侵袭, 并可诱导细胞凋亡 ^[44]
抗食管癌活性	ECA-109	NF-κB 信号通路	AG 能够提高食管癌细胞的放射敏感性, 机制可能与增加癌细胞的凋亡率和调节细胞内的 NF-κB 的表达有关 ^[45]
抗人喉癌活性	Hep-2	PI3K/Akt 信号通路	AG 通过增加活性氧水平, 调节 PI3K/Akt 信号通路, 使人喉癌 Hep-2 细胞对卡铂诱导的细胞凋亡产生敏感性 ^[46]
抗膀胱癌活性	T24	NF-κB 信号通路	AG 和肿瘤坏死因子相关凋亡配体 (TRAIL) 联合治疗可延缓 T24 细胞的生长、抑制增殖、减少集落形成、抑制迁移, 并促进 Caspases 介导的凋亡 ^[47]
抗人源急性淋巴细胞白血病细胞活性	CEM-C1/裸鼠	-	抑制 CEM-C1 细胞的生长, 细胞周期被阻滞在 G ₂ 期, 并诱导其发生凋亡; 体内可减缓裸鼠肿瘤生长及瘤体质量, 提高鼠肿瘤组织中 cleaved Caspase-3 的水平 ^[48]

反应, 与前期动物体内实验结果基本一致。同时, 脑葡萄糖低代谢也是许多神经退行性疾病的共同病理生理特征。有文献报道, AG 可恢复大鼠海马神经元对葡萄糖的摄取, 通过介导 AMPK 活性促进神经元中葡萄糖转运蛋白 (GLUT)3 和 GLUT4 的表达, 以加速糖酵解来增强神经元对葡萄糖的摄取和代谢, 实现神经系统保护作用^[53]。

WANG 等^[54]通过观察 AG 对慢性脑低灌注 (CCH) 诱导的海马神经元损伤和认知功能的影响, 发现 AG 治疗能减少 TNF-α, IL-1β 和 Caspase-3 等炎症介质的表达, 改善学习记忆功能, 机制可能与激活脑源性神经营养因子 (BDNF)/络氨酸激酶 B (TrkB) 信号通路有关。另一项研究发现 AG 对 CCH 大鼠海马神经元损伤的保护作用可能与人第 10 号染色体同源丢失性磷酸酶-张力蛋白 (PTEN)/Akt 信号通路有关^[55]。此外, AG 还具有抗抑郁作用, 可改善长期暴露在各种不可预测的压力源环境下抑郁模型小鼠的精神状态, 其通过促进海马 BDNF 信号通路达到抗抑郁作用^[56-57]。综上, AG 可调控神经系统疾病发展中的多种信号转导过程, 通过减轻炎症、氧化应激、细胞凋亡等途径表现出神经保护能力。另外, AG 还能抑制神经元损伤以及抗凋亡, 营养神经元, 促使神经元修复, 起到神经保护作用。

5 糖代谢

糖尿病是一种以高血糖为主要表现特征的常见代谢性疾病, 控制血糖在一定范围对糖尿病的代谢管理具有重大意义。研究表明, AG 具有一定的糖代谢调节能力, 表现为降低 Wistar 大鼠血清中高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 含量, 升高低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)/HDL-C^[58], 与没食子酸联合使

用, 对 STZ 诱导的糖尿病模型大鼠表现出较好的协同降血糖作用^[59]。2 型糖尿病 (T2DM) 的发生与肠屏障功能障碍密切相关。SU 等^[60]体外实验发现, AG 可通过增强肠道屏障功能和增加粘液隐球菌的微生物种类而发挥降糖作用, 此外, 以纳米为载体研制的 AG 自纳米乳化给药可降低血糖、促进胰岛 β 细胞增殖、抑制脂肪细胞脂质生成而提高其抗糖尿病活性^[61]。糖尿病肾病 (DN) 是糖尿病最严重的并发症之一, 在高糖诱导的肾小管 HK-2 细胞损伤模型中, AG 干预可有效抑制 HK-2 细胞凋亡、EMT 和胶原的沉积; 进一步体内实验验证 AG 可通过抑制糖尿病小鼠线粒体功能障碍和 NLRP3 炎症体激活, 来防止糖尿病小鼠肾小管损伤发展, 发挥保护作用^[62]。可见, AG 具有明显的调节糖代谢的作用, 其作用机理与降低肠道通透性、抑制炎症反应有关, 通过改善肠道菌群结构, 维持脂质代谢、脂蛋白密度的平衡。

6 保肝、护肺作用

多项研究报道了 AG 对肺组织的保护作用。利用博莱霉素 (BLM) 诱导大鼠肺纤维化模型, AG 通过调控转化生长因子-β₁ (TGF-β₁) 介导的 Smad 依赖性和非依赖性通路活性, 抑制肺成纤维细胞增殖、分化以及 ECM 沉积, 改善肺组织的纤维化^[63]。且能通过介导 Akt/mTOR 信号通路, 下调肺纤维化大鼠肺组织中 NLRP3 和 Caspase-1 表达水平, 抑制体内 NLRP3 炎症体的激活^[64]。同时, AG 能显著减轻肺组织的肺水肿、肺泡壁增厚等炎症性病变, 减少炎症细胞浸润及促炎因子 (IL-1β, IL-6) 的分泌, 对不同类型的肺损伤均表现出较好的改善作用^[65-66]。

罗沙沙等^[67]实验发现甲氨蝶呤与 AG 二者间存

在拮抗关系,与AG联合使用能降低大鼠血清中天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)含量,从而减轻甲氨蝶呤引起的肝损伤。AG对镉致急性肝损伤表现出一定的改善作用,具体表现为降低小鼠血清中ALT、AST水平及TNF- α , IL-1 β , IL-6含量,提高肝脏中谷胱甘肽(GSH)、超氧化物歧化酶(SOD)活力^[68]。另有研究发现,AG对乙醇诱导的酒精性肝病(ALD)模型具有改善作用,药物治疗后可改善血清氨基转移酶、肝功能、脂质积累和肝脏活性氧水平,减轻ALD小鼠的肝脏病理损伤和氧化应激,其机制与降低NF- κ B和TNF- α 的表达有关^[69]。由此可知,AG对肝肺受损组织的保护作用通过不同的机制来实现,可能通过抑制TLR4/NF- κ B及NLRP3炎性小体通路减少炎症介质的表达、改善体内生化指标水平有关。

7 治疗心血管疾病

有研究表明,AG类具有抗心律失常、降压调脂、抗心肌缺血及缺血再灌注损伤作用、抗动脉粥样硬化和预防血管形成术后狭窄以及改善血液流变性等作用^[70]。谢赛阳等^[71]观察发现AG预处理可缓解心肌细胞肥大症状,抑制心房利尿钠肽(ANP)、B型钠尿肽(BNP)、 β -重链肌球蛋白(β -MHC)等肥大标志物mRNA的表达水平,其作用机制可能与激活Nrf2/血红素加氧酶-1(HO-1)信号通路相关。其次,在氯仿、肾上腺素、氯化钙、乌头碱等药物诱发的多种心律失常大鼠模型中,AG能显著降低血清中乳酸脱氢酶(LDH)、Ca²⁺水平起到对抗不同原因引起的心律失常^[72]。还可抑制L型Ca²⁺的释放和增加心脏瞬时外向K⁺电流实现对心肌梗死大鼠的保护作用,通过激活Nrf₂信号通路保护心肌梗死后不良心脏重构^[73-74]。这些研究说明AG缓解多种心脏异常现象(心肌肥大、心律失常、心肌梗死等)与激活Nrf₂信号通路,抑制肥大标志物、Ca²⁺表达有关。国内学者通过研究发现,AG对心肌缺血再灌注损伤(MIRI)模型大鼠具有保护作用,可能与抑制心肌细胞凋亡,降低血脂相关因子[甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、LDL-C]及抑制炎症因子(IL-6、TNF- α 、IL-1)有关^[75-76]。通过模拟脑缺血再灌注损伤(CIRI)动物模型,结果表明,AG发挥CIRI保护作用的原因可能与其降低神经炎症反应和细胞凋亡有关^[77]。同时,AG还能通过调节过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)和NF- κ B信号通路保护冠心病大鼠内皮功能障碍^[78]。抑制细胞凋亡,调节血清血脂水平改善血流动力学,抑制氧化

炎症因子表达等在缓解心血管疾病的病理进程中发挥着重要作用。AG的药理作用图见图2。

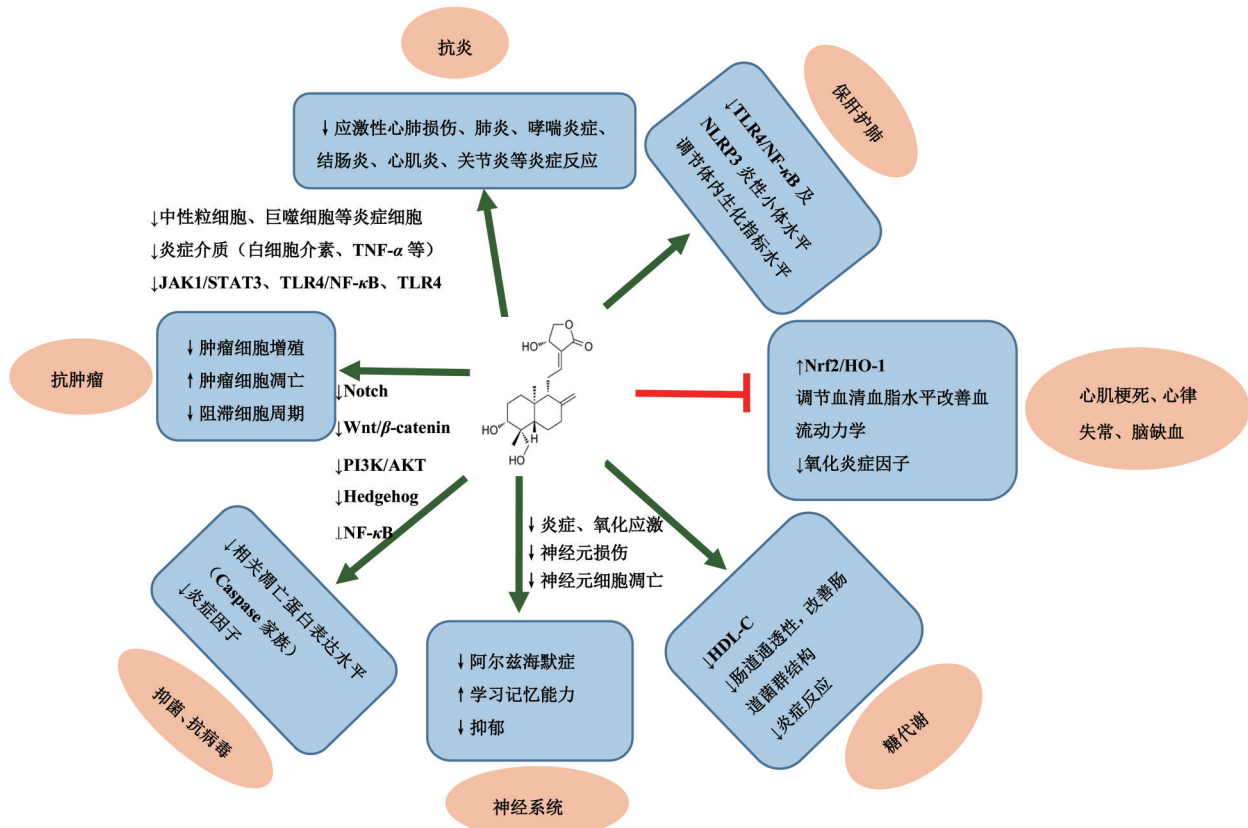
8 其他作用

AG对骨质疏松症也表现出较好的治疗作用,AG能促进骨形成,增加成骨细胞分化,其相关机制与胫骨平台骨保护素(OPG)/核转录因子- κ B受体激活因子配体(RANKL)信号通路有关^[79]。另一方面^[80],AG可通过促进骨髓间充质干细胞(BMSCs)中runt相关转录因子2(Runx2),骨桥蛋白(Opn)和I型胶原(Col-1)的表达。此外,AG可通过调控调节转化生长因子 β (TGF- β)/Smad信号通路剂量依赖性降低TGF- β ₁,结缔组织生长因子(CTGF)含量,抑制炎症因子IL-1 β ,TNF- α 表达,对大鼠腹腔粘连具有良好的抑制作用^[81]。AG还具有免疫调节的功能,通过发挥抗炎及免疫调控作用减轻重症肠道病毒71(EV71)感染小鼠脑组织病理损伤,提高小鼠非特异性免疫并改善肠道菌群环境^[82-83]。AG具有抗疟原虫的潜能,对恶性疟原虫3D7具有较强的抗疟活性,可能通过抑制糖原激酶3 β (GSK3 β)的表达及抑制NF- κ B的活性实现^[84],并通过增强氯喹对疟原虫血球蛋白形成的抑制作用加以逆转氯喹耐药性^[85]。

9 结语与展望

综上所述,AG的药理作用包括抗炎、抗病毒、抗肿瘤、保护神经系统及保肝护肝等方面,基本体现了中药穿心莲清热解毒、凉血消肿的功效主治。除此之外,AG还具有保护心血管系统、调节免疫等药理作用,其主要作用机制与抗炎和抗氧化密切相关,更多作用机制、作用靶点还需进一步研究发现。此外,AG对神经系统、心血管系统作用的相关研究多数停留在实验室阶段,限于细胞和动物模型,且大多药理作用还未得到临床研究的数据支持,阐明AG在体内的吸收、分布及代谢过程,经过何种途径作用于靶器官发挥疗效,有待广大学者后续深入研究。

经过文献梳理整合发现,穿心莲内酯作为穿心莲的主要有效成分,可以单味或中西药联合应用于多种疾病,协同增加治疗效果。目前对AG抗肿瘤作用的研究较为集中,且抗肿瘤作用涉及多个信号通路及作用靶点,是一种多靶点、多途径的抗肿瘤药物。但大部分抗肿瘤研究仍停留在细胞水平的体外研究,或仅关注其对某个信号通路的研究,不能从整体角度解释各个靶点、各通路之间的作用关系。笔者认为未来对AG的研究应注重整体观的研



注:箭头表示促进作用,T(⊥)表示抑制作用;↑表示上调或促进,↓表示下调或抑制

图2 AG的药理作用图

Fig. 2 Pharmacological actions diagram of AG

究思路,多应用网络药理学、大数据分析、基因组学等技术全面揭示其作用机制和作用靶点,并可通过裸鼠等动物建立相应移植瘤模型,体内验证其作用机制和作用靶点,使其更具说服力。

AG对细菌性上呼吸道感染表现出独特的治疗优势,其对金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌等临床常见致病菌都有较好的抑制作用,被誉为“天然抗生素药物”^[86]。在AG的基础上物制成的多种制剂适用于治疗感染性疾病和各种炎症,已被广泛应用于临床,如穿琥宁、炎琥宁、喜炎平、莲必治注射液,但有关这4种穿心莲内酯注射液发生不良反应的病例报告时有发生,严重者可致患者死亡^[87]。因此,增加穿心莲内酯中药注射液的安全性至关重要,对于AG今后的开发更要重视其安全性,加强其毒理和安全性实验研究,包括体外实验、体内实验及临床试验等,并对其进行安全性评价,加强用药安全,尽可能避免不良反应及其毒副作用事件的发生。由于代谢产物和组织蓄积性与安全性密切相关,药物代谢和组织分布也是安全性研究的重点工作。此外,AG注射液的一些作用机制尚未清楚,需要进

一步从分子、细胞水平方面着手进行相关研究,明确其相关机制,促进其全面开发与利用。

另外,AG溶解性差、生物利用度低,一定程度上限制了其药理作用的发挥,针对该问题国内外学者陆续开始对AG新剂型展开研究,成功研制出微乳、微球、脂质体、胶束和纳米粒等多种新型纳米剂型酯新剂型^[88]。基于此,广大学者今后可对其进行结构修饰、合成其他衍生物及药物制剂新技术等方面的研究,改善其药学特性,提高其生物利用度,增强临床疗效,丰富给药途径,充分发挥药理作用。总之,AG具有广泛的药理作用和广阔的开发前景,是治疗肿瘤、上呼吸道感染、糖尿病、心血管疾病等多种疾病的潜在治疗药物。

[参考文献]

[1] GUPTA S, MISHRA K P, KUMAR B, et al. Andrographolide attenuates complete freund's adjuvant induced arthritis via suppression of inflammatory mediators and pro-inflammatory cytokines [J]. J Ethnopharmacol, 2020, 261: 113022.
[2] 石欢, 曾有桂, 牛一桐, 等. 穿心莲内酯调控 JAK2/

- STAT3信号通路对佐剂诱导的小鼠脚掌炎性肿胀的抗炎作用[J]. 广西医科大学学报, 2020, 37(2): 172-176.
- [3] YU Q, SHI Y J, SHU C, et al. Andrographolide inhibition of Th17-regulated cytokines and JAK1/STAT3 signaling in OVA-stimulated asthma in mice [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021:6862073.
- [4] 吴斐,刘新平. 穿心莲内酯联合氨苄青霉素对奈瑟球菌感染脑膜炎大鼠治疗作用的研究[J]. 医学研究杂志, 2020, 49(12):109-113.
- [5] LO C W, LII C K, HONG J J, et al. Andrographolide inhibits IL-1 β release in bone marrow-derived macrophages and monocyte infiltration in mouse knee joints induced by monosodium urate [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2021, 410: 115341.
- [6] CHEN S, LUO Z, CHEN X. Andrographolide mitigates cartilage damage via miR-27-3p-modulated matrix metalloproteinase13 repression [J]. J Gene Med, 2020, 22(8):e3187.
- [7] KIM N, LERTNIMITPHUN P, JIANG Y, et al. Andrographolide inhibits inflammatory responses in LPS-stimulated macrophages and murine acute colitis through activating AMPK [J]. Biochem Pharmacol, 2019, 170:113646.
- [8] ZHANG L H, CAO N, WANG Y W, et al. Improvement of oxazolone-induced ulcerative colitis in rats using andrographolide [J]. Molecules, 2019, 25(1):76.
- [9] 盘爱花,邝小玲,陈永敏,等. 穿心莲内酯对脑梗死合并细菌性肺炎大鼠模型肺组织炎症和神经功能的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(7):961-966.
- [10] 亢瑞娜,何国莉,黄靓妹,等. 穿心莲内酯对克雷伯杆菌肺炎大鼠肺脏病理损伤、免疫功能紊乱及TLR4/NF- κ B信号通路的调节作用[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(12):1453-1456.
- [11] 杨敏华,姚友杰,王娟,等. 穿心莲内酯对脓毒症大鼠急性心肺组织损伤和炎症反应的影响[J]. 医药导报, 2021, 40(4):454-460.
- [12] 接红宇,宋睿,张晓明,等. 穿心莲内酯抑制中性粒细胞胞外诱捕网的机制研究[J]. 热带医学杂志, 2020, 20(7):862-864.
- [13] FU K Q, CHEN H, WANG Z Z, et al. Andrographolide attenuates inflammatory response induced by LPS via activating Nrf2 signaling pathway in bovine endometrial epithelial cells [J]. Res Vet Sci, 2021, 134: 36-41.
- [14] HE W G, SUN J X, ZHANG Q W, et al. Andrographolide exerts anti-inflammatory effects in *Mycobacterium tuberculosis*-infected macrophages by regulating the Notch1/Akt/NF- κ B axis [J]. J Leukocyte Biol, 2020, 108(6):1747-1764.
- [15] ZHANG X F, DING M J, CHENG C, et al. Andrographolide attenuates oxidative stress injury in cigarette smoke extract exposed macrophages through inhibiting SIRT1/ERK signaling [J]. Int Immunopharmacol, 2020, 81:106230.
- [16] ZHANG Q, HU L Q, LI H Q, et al. Beneficial effects of andrographolide in a rat model of autoimmune myocarditis and its effects on PI3K/Akt pathway [J]. Korean J Physiol Pharmacol, 2019, 23(2):103-111.
- [17] 金典,陈思敏,王丽娟,等. 穿心莲内酯对金黄色葡萄球菌氨基酸及糖代谢的影响研究[J]. 中药药理与临床, 2019, 35(1):39-42.
- [18] 张璐璐,包梅,杨伟峰,等. 穿心莲内酯联合头孢西丁对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的协同抑制作用[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2020, 22(7):2556-2562.
- [19] BHUVNESH K R, KAMLA P M, LILLY G, et al. Andrographolide mitigates unfolded protein response pathway and apoptosis involved in chikungunya virus infection [J]. Comb Chem High T Scr, 2021, 24(6): 849-859.
- [20] BANERJEE A, CZINN S J, REITER R J, et al. Crosstalk between endoplasmic reticulum stress and anti-viral activities: a novel therapeutic target for COVID-19 [J]. Life Sci, 2020, 255:117842.
- [21] 钟少文,王斌,黄帅,等. 穿心莲内酯通过Notch信号通路抑制前列腺癌骨转移细胞体外生物学行为的研究[J]. 暨南大学学报:自然科学与医学版, 2021, 42(4):423-431.
- [22] 郝丹,岳磊,黄金明. 穿心莲内酯通过调控miR-206/STC2抑制前列腺癌细胞增殖并诱导凋亡的机制[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(19):4802-4807.
- [23] FORESTIER-ROMÁN I S, LÓPEZ-RIVAS A, SÁNCHEZ-VÁZQUEZ M M, et al. Andrographolide induces DNA damage in prostate cancer cells [J]. Oncotarget, 2019, 10(10):1085-1101.
- [24] LI J C, HUANG L X, HE Z N, et al. Andrographolide suppresses the growth and metastasis of luminal-like breast cancer by inhibiting the NF- κ B/miR-21-5p/PDCD4 signaling pathway [J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9:643525.
- [25] BEESETTI S L, JAYADEV M, SUBHASHINI G V, et al. Andrographolide as a therapeutic agent against breast and ovarian cancers [J]. Open Life Sci, 2019, 14

- (1):462-469.
- [26] LI Y X, JIANG B, WANG R Y, et al. Synergistic effects of tanshinone II_A and andrographolide on the apoptosis of cancer cells via crosstalk between p53 and reactive oxygen species pathways[J]. *Pharmacol Rep*, 2020, 72(1):400-417.
- [27] PASHA A, KUMBHAKAR D V, DONETI R, et al. Inhibition of inducible nitric oxide synthase (iNOS) by andrographolide and evaluation of Its antiproliferative and proapoptotic effects on cervical cancer [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6692628.
- [28] 魏东艳,魏冬梅,滕利. 穿心莲内酯对人宫颈癌 SiHa 细胞增殖、凋亡及细胞周期的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(14):3341-3344.
- [29] 王忠玲,唐文哲,林芳荣. 穿心莲内酯抑制宫颈癌 Hela 细胞生长和迁徙的研究[J]. *中国药师*, 2019, 22(4):614-618.
- [30] 魏东艳,魏冬梅,滕利. 穿心莲内酯对宫颈癌 U14 荷瘤小鼠抗肿瘤作用的影响[J]. *中成药*, 2020, 42(2): 477-480.
- [31] SHARDA N, IKUSE T, HILL E, et al. Impact of andrographolide and melatonin combinatorial drug therapy on metastatic colon cancer cells and organoids [J]. *Clin Med Insights-on*, 2021, doi: 10.1177/11795549211012672.
- [32] KHAN I, MAHFOOZ S, SAEED M, et al. Andrographolide inhibits proliferation of colon cancer SW-480 cells; downregulating notch signaling pathway [J]. *Anti-Cancer Agent Me*, 2021, 21(4):487-497.
- [33] KHAN I, MAHFOOZ S, FAISAL M, et al. Andrographolide induces apoptosis and cell cycle arrest through inhibition of aberrant hedgehog signaling pathway in colon cancer cells [J]. *Nutr Cancer*, 2020; 11-19.
- [34] KHAN I, MAHFOOZ S A, ANSARI I A. Antiproliferative and apoptotic properties of andrographolide against human colon cancer DLD1 cell line [J]. *Endocr Metab Immune*, 2020, 20(6): 930-942.
- [35] 黄桔,李晓文,蒋艳平,等. 穿心莲内酯对人胶质瘤细胞 U87-MG 的生长抑制及凋亡诱导作用的研究[J]. *右江民族医学院学报*, 2020, 42(6):685-689.
- [36] CHIU S P, BATSAIKHAN B, HUANG H M, et al. Application of electric cell-substrate impedance sensing to investigate the cytotoxic effects of andrographolide on U-87 MG glioblastoma cell migration and apoptosis [J]. *Sensors (Basel, Switzerland)*, 2019, 19(10):2275.
- [37] 范羿,周宇,高伟,等. 穿心莲内酯通过抑制 PI3K/Akt 通路对人肝癌 HEPG2 细胞凋亡的影响[J]. *肿瘤学杂志*, 2020, 26(6):496-500.
- [38] 刘红英,王协奇,袁丽娜,等. 穿心莲内酯对人肝癌细胞 MHCC97H 增殖的影响及其机制研究[J]. *广州中医药大学学报*, 2019, 36(3):395-402.
- [39] 杨金华,刘向前,赵天增. 穿心莲内酯对 IL-6 诱导的非小细胞肺癌细胞侵袭转移的影响及机制[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(17):4297-4301.
- [40] 周颖,李洪水,王宸,等. 穿心莲内酯通过影响 SIRT3-p53 信号通路诱导鼻咽癌 C666-1 细胞凋亡的机制研究[J]. *南开大学学报:自然科学版*, 2020, 53(1): 106-112.
- [41] WANG S D, LI H Y, CHEN S, et al. Andrographolide induces apoptosis in human osteosarcoma cells via the ROS/JNK pathway[J]. *Int J Oncol*, 2020, 56(6): 1417-1428.
- [42] 黄华坤,袁晓慧,张平,等. 穿心莲内酯对骨肉瘤 143B 细胞的抑制作用及其机制[J]. *中国病理生理杂志*, 2020, 36(4):628-636.
- [43] 张希劲,刘小强,高钿,等. 穿心莲内酯对人骨肉瘤细胞的作用及机制[J]. *青岛大学学报:医学版*, 2020, 56(4):451-454.
- [44] PEARNIGAM P, KUMKATE S, OKADA S, et al. Andrographolide inhibits cholangiocarcinoma cell migration by down-regulation of Claudin-1 via the p-38 signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:827.
- [45] 康亚辉,葛宁,洪福,等. 穿心莲内酯对食管癌细胞的放射增敏作用[J]. *安徽医药*, 2019, 23(12): 2517-2521.
- [46] MAO W J, HE P J, WANG W C, et al. Andrographolide sensitizes Hep-2 human laryngeal cancer cells to carboplatin-induced apoptosis by increasing reactive oxygen species levels [J]. *Anti-Cancer Drugs*, 2019, 30(7):e0774.
- [47] DENG Y Y, BI R, GUO H R, et al. Andrographolide enhances TRAIL-induced apoptosis via p53 -mediated death receptors up-regulation and suppression of the NF- κ B pathway in bladder cancer cells [J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(3):688-700.
- [48] 李晓文,周越菡,邓健志,等. 穿心莲内酯对急性淋巴细胞白血病细胞的生长抑制及凋亡诱导作用[J]. *中国病理生理杂志*, 2020, 36(6):977-984.
- [49] PATEL R, KAUR K, SINGH S. Protective effect of andrographolide against STZ induced Alzheimer's disease in experimental rats: possible neuromodulation

- and β (1-42) analysis [J]. *Inflammopharmacology*, 2021, 29(4):1157-1168.
- [50] LINDSAY C B, ZOLEZZI J M, RIVERA D S, et al. Andrographolide reduces neuroinflammation and oxidative stress in aged octodon degus [J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(2):1131-1145.
- [51] ZHANG J W, ZHENG Y L, ZHAO Y, et al. Andrographolide ameliorates neuroinflammation in APP/PS1 transgenic mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 96:107808.
- [52] 童骄,葛资宇,蒋黎. 穿心莲内酯对阿尔茨海默病患者血清IL-1 β 、IL-6及TNF- α 表达的影响[J]. *临床合理用药杂志*, 2020, 13(26):68-69.
- [53] GHERARDELLI C, CISTERNAS P, GUTIÉRREZ J, et al. Andrographolide restores glucose uptake in rat hippocampal neurons [J]. *J Neurochem*, 2021, 157(4):1222-1233.
- [54] WANG D P, YIN H, LIN Q, et al. Andrographolide enhances hippocampal BDNF signaling and suppresses neuronal apoptosis, astroglial activation, neuroinflammation, and spatial memory deficits in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2019, 392(10):1277-1284.
- [55] WANG D P, CHEN S H, WANG D, et al. Neuroprotective effects of andrographolide on chronic cerebral hypoperfusion-induced hippocampal neuronal damage in rats possibly via PTEN/Akt signaling pathway [J]. *Acta Histochem*, 2020, 122(3):151514.
- [56] GENG J, LIU J, YUAN X, et al. Andrographolide triggers autophagy-mediated inflammation inhibition and attenuates chronic unpredictable mild stress (CUMS)-induced depressive-like behavior in mice [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2019, 379:114688.
- [57] ZHANG J J, GAO T T, WANG Y, et al. Andrographolide exerts significant antidepressant-like effects involving the hippocampal BDNF system in mice [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2019, 22(9):585-600.
- [58] ALIPANAH-MOGHADAM R, MEHRI A, MANAFI F, et al. Andrographolide, a novel inducer of apelin gene expression [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 280:114487.
- [59] WONG T S, ISMAIL H F, HASHIM Z, et al. Synergistic antihyperglycaemic effect of combination therapy with gallic acid and andrographolide in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 2019, 18:101048.
- [60] SU H M, MO J L, NI J D, et al. Andrographolide exerts antihyperglycemic effect through strengthening intestinal barrier function and increasing microbial composition of *Akkermansia muciniphila* [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020:6538930.
- [61] SYUKRI Y, TAHER M, MARTIEN R, et al. Self-nanoemulsifying delivery of andrographolide: ameliorating islet beta cells and inhibiting adipocyte differentiation [J]. *Adv Pharm Bull*, 2021, 11(1):171-180.
- [62] LIU W W, LIANG L M, ZHANG Q, et al. Effects of andrographolide on renal tubulointerstitial injury and fibrosis. Evidence of its mechanism of action [J]. *Phytomedicine*, 2021, 91:153650.
- [63] LI J P, FENG M X, SUN R T, et al. Andrographolide ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis by suppressing cell proliferation and myofibroblast differentiation of fibroblasts via the TGF- β ₁-mediated Smad-dependent and -independent pathways [J]. *Toxicol Lett*, 2020, 321:103-113.
- [64] LI J P, YANG X H, YANG P H, et al. Andrographolide alleviates bleomycin-induced NLRP3 inflammasome activation and epithelial-mesenchymal transition in lung epithelial cells by suppressing Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(9):764.
- [65] 李学勤,郝长锁,付迎新. 穿心莲内酯对LPS吸入性肺炎新生大鼠NLRP3、ASC及caspase-1表达的影响[J]. *重庆医学*, 2020, 49(13):2071-2076, 2081.
- [66] GAO J, PENG S, SHAN X N, et al. Inhibition of AIM2 inflammasome-mediated pyroptosis by Andrographolide contributes to amelioration of radiation-induced lung inflammation and fibrosis [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(12):957.
- [67] 罗沙沙,李芬芬,谢小倩,等. 穿心莲内酯联合甲氨蝶呤对类风湿关节炎大鼠抗炎及保肝效果观察[J]. *郑州大学学报:医学版*, 2020, 55(4):472-475.
- [68] 何亚兰,朱耀辉,陈超,等. 穿心莲内酯对辐致小鼠急性肝损伤的改善作用[J]. *安徽科技学院学报*, 2019, 33(3):5-9.
- [69] SONG Y, WU X Q, YANG D, et al. Protective effect of andrographolide on alleviating chronic alcoholic liver disease in mice by inhibiting nuclear factor kappa B and tumor necrosis factor alpha activation [J]. *J Med Food*, 2020, 23(4):409-415.
- [70] 杨雪松,高慧媛,张又夕,等. 穿心莲内酯药理作用的研究进展[J]. *热带医学杂志*, 2019, 19(4):518-522.
- [71] 谢赛阳,邓伟,唐其柱. 穿心莲内酯对苯肾上腺素诱

- 导的H9C2细胞肥大和氧化应激的作用及机制[J]. 中国药师, 2019, 22(10): 1769-1775.
- [72] 曾雪亮, 李蓓, 曾韬慧, 等. 穿心莲内酯抗心律失常作用及机制研究[J]. 中国医学创新, 2021, 18(15): 7-10.
- [73] ELASORU S E, RHANA P, DE OLIVEIRA BARRETO T, et al. Andrographolide protects against isoproterenol-induced myocardial infarction in rats through inhibition of L-type Ca^{2+} and increase of cardiac transient outward K^{+} currents [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 906: 174194.
- [74] XIE S Y, DENG W, CHEN J J, et al. Andrographolide protects against adverse cardiac remodeling after myocardial infarction through enhancing Nrf2 signaling pathway [J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(1): 12-26.
- [75] 吕俊林, 吕建瑞, 贺进进, 等. 穿心莲内酯对心肌缺血再灌注损伤大鼠炎症的影响[J]. 湖北中医药大学学报, 2020, 22(2): 21-25.
- [76] 杨毅猛, 田俊斌, 马磊. 穿心莲内酯对高脂血症大鼠心肌缺血再灌注损伤保护作用研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(6): 29-33.
- [77] LI Y, XIANG L L, MIAO J X, et al. Protective effects of andrographolide against cerebral ischemia-reperfusion injury in mice [J]. *Int J Mol Med*, 2021, 48(4): 186.
- [78] SHU J, HUANG R Z, TIAN Y, et al. Andrographolide protects against endothelial dysfunction and inflammatory response in rats with coronary heart disease by regulating PPAR and NF- κ B signaling pathways [J]. *Ann Palliat Med*, 2020, 9(4): 1965-1975.
- [79] TANTIKANLAYAPORN D, WICHIT P, SUKSEN K, et al. Andrographolide modulates OPG/RANKL axis to promote osteoblastic differentiation in MC3T3-E1 cells and protects bone loss during estrogen deficiency in rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 131: 110763.
- [80] 丁丁, 车千红, 徐樱溪, 等. 穿心莲内酯通过抑制TNF- α 活化的NF- κ B信号途径保护和促进成骨分化[J]. 解剖科学进展, 2019, 25(3): 316-319.
- [81] 瞿慧, 周继法. 穿心莲内酯对大鼠腹腔粘连的抑制作用及其可能机制[J]. 广西医学, 2020, 42(6): 715-720.
- [82] 樊成红, 张晓延. 穿心莲内酯对氢化可的松诱导的免疫抑制小鼠免疫功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(22): 5585-5589.
- [83] 林克武, 徐志伟. 穿心莲内酯对肠道病毒71感染小鼠免疫功能及肠道菌群的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(20): 2602-2604.
- [84] HASSAN W R M, BASIR R, ALI A H, et al. Antimalarial and cytokine-modulating effects of andrographolide in a murine model of malarial infection [J]. *Trop Biomed*, 2019, 36(3): 776-791.
- [85] IBRAHEEM Z O, MAJID R A, SIDEK H M, et al. *In vitro* antiplasmodium and chloroquine resistance reversal effects of andrographolide [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 7967980.
- [86] 母育成, 邢相宜, 晏子俊, 等. 穿心莲内酯的抗菌作用研究进展[J]. 贵州中医药大学学报, 2021, 43(1): 85-89.
- [87] 向东, 汪梦蝶, 王文清, 等. 4种穿心莲内酯中药注射液不良反应分析及原因探索[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(12): 2350-2355.
- [88] 许杜娟, 刘萌芽, 刘改枝, 等. 穿心莲内酯新剂型研究进展[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(13): 1207-1212.

[责任编辑 周冰冰]