

灯盏花乙素药理作用机制研究进展

葛文秀¹, 罗云², 谢学恒², 孙桂波², 于淼^{1*}, 孙晓波^{2*}

(1. 哈尔滨商业大学药学院, 药物工程技术研究中心, 哈尔滨 150076;

2. 中国医学科学院药用植物研究所, 北京 100193)

[摘要] 灯盏花乙素是从我国传统中药灯盏花中提取出来的黄酮类化合物。药理研究表明,灯盏花乙素具有抗炎、抗氧化、抗纤维化、抗肿瘤、改善心脑血管缺血等药理作用。近年来,随着对灯盏花乙素研究的不断深入,发现其能通过多靶点多途径抗肿瘤,抗人结直肠癌与调控 p53 途径, Hedgehog 通路, 促红细胞生成素生成肝癌相互作用体 B2(EphrinB2)有关;抗食管鳞癌与蛋白激酶 B1/蛋白激酶 B2(Akt1/Akt2)有关;抗肾癌和黑色素细胞瘤与磷酸酯酶与张力蛋白同源物(PTEN)和磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路有关;抗肺癌与 Akt/mTOR/4E 结合蛋白 1(4EBP1)及信号传导与转录激活因子(STAT3)信号通路有关;抗宫颈癌与丙酮酸激酶 2(PKM2)有关;抗乳腺癌与 Hippo/YAP 通路有关。同时,发现灯盏花乙素能通过调节糖代谢和脂质代谢防治糖尿病微血管病变、动脉粥样硬化和非酒精性脂肪肝,但作用机制研究不够深入。回顾文献,发现对灯盏花乙素抗肿瘤、动脉粥样硬化、糖尿病微血管病变、非酒精性脂肪肝、骨关节炎、骨质疏松方面的作用机制缺乏详细总结。该文就近 5 年来灯盏花乙素的药理作用及机制研究进展进行综述,并对其研究现状及未来方向提出建议,以期加快灯盏花乙素的药理机制的发现,促进其进一步开发利用提供科学依据。

[关键词] 灯盏乙素; 黄酮类; 抗炎; 抗氧化; 抗肿瘤; 分子机制

[中图分类号] R2-0;R289;G353.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)22-0193-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20202240

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200914.1439.005.html>

[网络出版日期] 2020-9-14 16:18

Research Progress on Pharmacological Mechanisms of Scutellarin

GE Wen-xiu¹, LUO Yun², XIE Xue-heng², SUN Gui-bo², YU Miao^{1*}, SUN Xiao-bo^{2*}

(1. School of Pharmacy, Engineering Research Center for Medicine, Harbin University of Commerce,

Harbin 150076, China; 2. Institute of Medicinal Plant Development,

Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100193, China)

[Abstract] Scutellarin is a flavonoid extracted from breviscapus, a traditional Chinese medicine. Pharmacological studies have shown that scutellarin has anti-inflammatory, antioxidant, anti-fibrosis, anti-tumor, improving cardiac and cerebral ischemia. In recent years, with the deepening of research on scutellarin, it was found that it could inhibit the tumor through multi-target and multi-pathway, and the anti-human colorectal cancer was related to the regulation of p53 pathway, Hedgehog pathway and erythropoietin generates liver cancer interactivator B2(EphrinB2).The anti-esophageal squamous cell carcinoma is related to protein kinaseB1 /protein kinaseB2(Akt1/Akt2).Anti-renal carcinoma and melanoma are associated with phosphatase and tension protein homologues (PTEN) and phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/Akt/mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway. Anti-lung cancer is related to Akt/mTOR/4E binding protein1(4EBP1) and signal transduction and

[收稿日期] 20200724(001)

[基金项目] 国家重点研发计划项目(2018YFC1707408);国家“重大新药创制”科技重大专项(2018ZX09711001-009)

[第一作者] 葛文秀,在读硕士,从事中药药理学研究,E-mail:1811833639@qq.com

[通信作者] *于淼,博士,副研究员,从事药物分子机制研究,E-mail:yumiao913@163.com;

*孙晓波,博士,教授,从事中药及复方药效物质基础及分子机制研究,E-mail:sun_xiaobo163@163.com

transcriptional activator(STAT3) signaling pathway. Anti-cervical cancer is related to pyruvate kinase 2(PKM2). Anti-breast cancer is associated with Hippo/YAP pathway. At the same time, scutellarin was found to prevent diabetic microangiopathy, atherosclerosis and non-alcoholic fatty liver disease by regulating glucose and lipid metabolism, but the mechanism of action was not well studied. A review of the literature found that scutellarin anti-tumor, atherosclerosis, diabetic microangiopathy, non-alcoholic fatty liver disease, osteoarthritis, osteoporosis mechanism of action lack of detailed summary. In this paper, the research progress of pharmacological action and mechanism of scutellarin in recent 5 years is reviewed, and Suggestions on its current research status and future direction are put forward, in order to speed up the discovery of pharmacological mechanism of scutellarin and provide scientific basis for its further development and utilization.

[Key words] scutellarin; flavonoid; anti-inflammatory; antioxidant; anti-tumor; molecular mechanism

灯盏花又名灯盏细辛,为菊科飞蓬属植物短茎飞蓬 *Erigeron breviscapus* 的干燥全草,是云南民间传统药材,其味辛、微苦,性温,具有散寒解表、祛风除湿、活血通络、消炎止痛的功效。灯盏花主要含有黄酮类、咖啡酰类、香豆素类、木脂素类、萜类等成分,其中以灯盏花乙素含量最高^[1]。2015年版《中国药典》(一部)规定干燥药材中灯盏花乙素含量不得低于0.3%。药理研究表明,灯盏花乙素具有抗炎、抗氧化、抗纤维化、抗肿瘤、改善心脑血管损伤、防治骨质疏松等生物活性。随着对灯盏花乙素药理作用研究的不断深入,不仅发现其能通过多靶点多途径抗肿瘤,还发现其具有抗动脉粥样硬化、阿尔兹海默症、糖尿病微血管病变以及骨关节炎等药理作用。近年来,其抗肿瘤作用机制成为研究热点,但在动脉粥样硬化、糖尿病微血管病变、非酒精性脂肪肝和骨关节炎等作用机制研究方面缺乏详细总结。该文对近5年来灯盏乙素的药理作用及作用机制进行归纳总结,分析目前的研究不足之处及日后研究方向,为加快其药理作用机制的探索与发现,开发和利用其药用价值提供一定的科学依据。

1 灯盏花乙素的理化性质

灯盏花乙素(Scutellarin, SCU)化学名为4,5,6-三羟基黄酮-7-葡萄糖苷酸(结构式见图1),黄色或黄色粉末状固体,具吸湿性、无臭无味、味微咸,分子式 $C_{21}H_{18}O_{12}$, 相对分子质量为462.35,熔点205~206 °C,沸点(891±65.0) °C,呈弱酸性,水溶性和脂溶性差,在水中溶解度仅 $0.16 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$,微溶于弱碱性溶液,溶于碱、冰乙酸和吡啶,化学稳定性受温度和pH影响。

2 灯盏花乙素的药理作用

2.1 抗氧化作用 灯盏花乙素主要通过清除氧自由基,提高抗氧化酶活性,减少氧化物产生,以及调

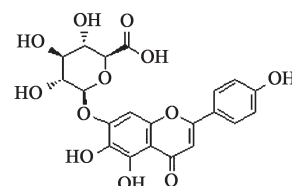


图1 灯盏花乙素结构

Fig. 1 Structure of scutellarin

控核因子E2相关因子2(Nrf2)发挥抗氧化作用。灯盏花乙素能有效清除1,1-二苯基-2-三硝基苯肼(DPPH),2,2'-联氨-双-(3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸(ABTS⁺),超氧阴离子(O²⁻)等多种自由基^[2],减轻自由基积累对机体造成的伤害。在H₂O₂诱导的小鼠视网膜色素细胞中,灯盏花乙素可提高超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物(GSH)活性,降低活性氧(ROS)和丙二醛(MDA)水平,从而减轻细胞氧化损伤^[3]。Nrf2是体内重要的抗氧化因子,其激活将促进抗氧化系统相关因子表达,发挥抗氧化作用。灯盏花乙素能上调Nrf2及其下游抗氧化因子血红素加氧酶-1(HO-1)表达,可能通过调控Nrf2/HO-1信号通路减轻糖尿病db/db小鼠肾脏的氧化损伤^[4]。

2.2 抗炎作用 近年来灯盏花乙素的抗炎作用不断被报道,其抗炎机制主要与抑制核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路和炎症小体NOD样受体家族3(NLRP3)活化有关。研究表明,在脂多糖(LPS)诱导的巨噬细胞RAW264.7中,灯盏花乙素能显著抑制NF- κ B转录活性,同时减少炎症因子一氧化氮(NO)生成,降低肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素-6(IL-6),白细胞介素-1 β (IL-1 β)的mRNA表达^[5]。此外,在LPS致敏的巨噬细胞J774A.1中,灯盏花乙素能通过调节蛋白激酶A(PKA)活性,抑制ATP诱导的炎症小体NLRP3活化,含半胱氨酸的蛋白水解酶-1(Caspase-1)激活,降低IL-1 β 和高速泳

动核框蛋白1(HMGB1)表达,抑制细胞炎症性死亡^[6]。

2.3 抗肿瘤作用 研究表明,灯盏花乙素对人结肠癌细胞SW620,HCT-116,LOVO,HT-29,RKO,食管鳞状细胞癌细胞KYSE30,KYE450,KYSE510,肾细胞癌细胞ACHN,786-O,肺癌细胞A549,黑色素细胞瘤细胞A375,乳腺癌细胞MCF-7,宫颈癌细胞Hela等多种肿瘤细胞具有良好的抑制作用,多呈现时间-剂量依赖性,且在血液和肝脏中无明显毒副作用。近年来,灯盏花乙素抗癌作用机制成为研究热点,新的作用靶点及通路不断被发现,为其早日应用于临床肿瘤治疗提供了科学依据。

2.3.1 抗人结肠癌活性 YANG等^[7]发现灯盏花乙素能剂量依赖性抑制人结肠癌细胞(HCT-116)的增殖,诱导其凋亡;进一步研究发现,灯盏花乙素抑制B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)表达,激活Bcl-2相关X蛋白(Bax)和Caspase-3的表达;此外,灯盏花乙素促进p53磷酸化,而使用p53抑制剂后促凋亡作用被消除。可见,灯盏花乙素是结肠直肠癌新的潜在抑制药物,其对结肠直肠癌的抑制作用可能与调控p53和Bcl-2/Bax的表达有关。EphrinB2可能通过调控血管内皮生长因子(VEGF)和基质金属蛋白酶-9(MMP-9)表达,促进结肠癌中肿瘤血管生成、侵袭、转移^[8]。ZHU等^[9]研究发现灯盏花乙素能靶向抑制EphrinB2表达,抑制结肠癌细胞(SW620,HCT-116,LOVO,HT-29)增殖、转移和血管生成。Hedgehog信号通路调控肿瘤干细胞的自我更新和分化,导致许多恶性肿瘤难以治愈,易复发。雷梅等^[10]研究发现灯盏花乙素能通过下调hedgehog信号通路活性抑制结肠肿瘤干细胞(HT-29CSC)在体内外的分化。XIONG等^[11]研究发现灯盏花乙素能抑制人结肠癌细胞(HCT-116,RKO)的增殖,诱导其凋亡;且能抑制细胞迁移、转移,对体内血常规各项无明显影响作用。

2.3.2 抗食管鳞状细胞癌活性 糖原合成激酶3 β (GSK3 β)是Akt下游蛋白,参与肿瘤细胞的增殖、存活、凋亡等过程,是重要的抑癌靶点。LIU等^[12]研究发现灯盏花乙素能抑制食管鳞癌细胞(KYSE30,KYE450,KYSE510)生长,并诱导其G₂期细胞周期阻滞,抑制体内肿瘤生长,作用机制可能与灯盏花乙素结合Akt1/Akt2并抑制其激活,从而调控GSK3 β 磷酸化活性有关。

2.3.3 抗肾癌、黑色素细胞瘤活性 灯盏花乙素能在体内外能剂量依赖性抑制肾癌细胞(ACHN,

786-O)增殖、迁移、侵袭,诱导其凋亡,细胞周期阻滞在G₀/G₁期,且无毒性。进一步研究发现,灯盏花乙素能显著降低细胞周期蛋白D₁(cyclinD₁),周期蛋白依赖性激酶(CDK1),Bcl-2,MMP-2,MMP-9等关键蛋白的表达,增强Bax,cleaved Caspase-3和p21表达。此外,灯盏花乙素能激活PTEN,降低其下游PI3K/Akt/mTOR通路活性^[13]。同样地,灯盏花乙素调控PI3K/Akt/mTOR通路中抑制黑色素细胞瘤的上皮-间质转化和血管生成^[14]。由此可见,PI3K/Akt/mTOR信号通路在肿瘤细胞生长、凋亡、细胞周期阻滞及血管生成中的重要作用,是重要的癌症治疗途径。

2.3.4 抗肺癌活性 已有文献报道灯盏花乙素与顺铂联合给药能促进肺癌细胞A549自噬和凋亡。CAO等^[15]又发现灯盏花乙素单给药也能剂量依赖性抑制A549细胞增殖,并使其G₀/G₁期细胞周期阻滞,诱导其凋亡。进一步研究发现,灯盏花乙素使cyclinD₁, cyclinE, Bcl-2表达明显升高,cleaved Caspase-3, Bax表达降低,p-Akt,p-mTOR,mTOR,Bcl-x1,STAT3和p-STAT3表达降低,4EBP1表达升高。可见,灯盏花乙素可能通过Akt/mTOR/4EBP1和STAT3通路抑制A549细胞增殖,促进其凋亡。

2.3.5 抗宫颈癌活性 PKM2是糖酵解过程关键酶,参与肿瘤细胞的增殖及代谢,抑制PKM2活性是目前癌症治疗的重要途径。研究发现,灯盏花乙素能选择性抑制PKM2,剂量依赖性降低宫颈癌细胞Hela细胞的糖酵解代谢,抑制Hela细胞增殖;同时,灯盏花乙素能诱导细胞凋亡,使G₂/M期细胞周期阻滞,与其激活有丝分裂原活化蛋白激酶激酶(MEK)表达,促进细胞外调节蛋白激酶(ERK)磷酸化,活化肽基脯氨酰顺反异构酶1(PIN1),使PKM2入核,降低CDK1,cyclinB表达;降低Bcl-2和Caspase-3表达,升高Bax表达有关^[16]。不仅在HeLa细胞中,灯盏花乙素抑制PKM2,在MCF-7,A549细胞中均有抑制效应,可见,PKM2可能是灯盏花乙素治疗多种癌症的靶点。

2.3.6 抗乳腺癌活性 灯盏花乙素在体内外人乳腺癌均有抑制作用。HIPPO/YAP信号通路是一种生长调控信号通路,调控肿瘤细胞增殖和凋亡。HOU等^[17]研究发现灯盏花乙素能抑制人乳腺癌细胞(MCF-7)增殖、侵袭,诱导其凋亡,可能与其调控HIPPO/YAP信号通路有关,这提示灯盏花乙素是一种潜在的乳腺癌抑制药物。灯盏花乙素的抗癌作用及机制总结见表1。

表1 灯盏花乙素的抗癌作用及机制

Table 1 Anti-cancer effect and mechanisms of scutellarin

| 药理作用 | 细胞/动物模型 | 给药剂量 | 作用机制/靶点 | 研究结果 |
|-----------|--------------------------------|--|-----------------------------|---|
| 抗人结肠癌活性 | HCT-116 | 10, 30, 100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ | p53途径 | 抑制细胞增殖, 诱导其凋亡; 抑制 Bcl-2 表达, 激活 Bax 和 Caspase-3 的表达; 促进 p53 磷酸化 ^[7] |
| | SW620, HCT-116, LOVO, HT-29/裸鼠 | 0.5, 1, 2 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ | ephrinb2 | 抑制肿瘤细胞在体内外生长、转移; 抑制肿瘤血管生成 ^[9] |
| | HT-29CSC/裸鼠 | 160, 80, 40 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ | hedgchog 信号通路 | 抑制细胞生长、转化与分化, 显著下调 Lgr5, c-Myc, CK20, Nanog 的 mRNA 水平和 c-Myc, Gli1, Lgr5 蛋白表达; 显著抑制裸鼠皮下 HT-29CSC 细胞分化成瘤, 并下调肿瘤组织中 CD133, Lgr5, Gli1, Ptch1, c-Myc, Ki-67, CK20, Nanog mRNA 表达和 c-Myc, Gli1, Lgr5, CD133, Ki-67 蛋白表达 ^[10] |
| 抗食管鳞状癌活性 | KYSE30, KYE450, KYSE510/小鼠 | 20, 40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ | Akt1/Akt2 | 抑制细胞生长, 并诱导其 G ₂ 期细胞周期阻滞, 并体内抑制肿瘤生长 ^[12] |
| 抗肾癌活性 | ACHN, 786-O | 30, 60, 90 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ | PTEN 及 PI3K/Akt/mTOR 信号通路 | 剂量依赖性抑制细胞增殖、迁移、侵袭, 诱导其凋亡, 细胞周期阻滞在 G ₀ /G ₁ 期, 体内也有抑制作用; 显著降低 cyclinD ₁ , CDK1, Bcl-2, MMP-2, MMP-9 等关键蛋白的表达, 增强 Bax, cleaved Caspase-3 和 p21 表达; 激活 PTEN, 降低其下游 PI3K/Akt/mTOR 信号通路活性 ^[13] |
| 抗黑色素细胞瘤活性 | A375 | 5, 10, 20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ | PI3K/Akt/mTOR 信号通路 | 剂量依赖性抑制细胞增殖, 并抑制其迁移、侵袭、黏附及 EMT 和血管形成过程; 能剂量依赖性降低 MMP-2, MMP-9 的酶活性, 并通过调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路中抑制 EMT 和血管生成 ^[14] |
| 抗肺癌活性 | A549 | 0, 200, 400, 600 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ | Akt/mTOR/4EBP1 和 STAT3 信号通路 | 剂量依赖性抑制细胞增殖, G ₀ /G ₁ 期细胞周期阻滞, 诱导其凋亡; 使 cyclinD ₁ , cyclinE, Bcl-2 表达降低, cleaved-Caspase-3, Bax 表达升高; 此外, pan-Akt, p-mTOR, mTOR, Bcl-x1, STAT3 和 p-STAT3 表达降低, 4EBP1 表达升高 ^[15] |
| 抗宫颈癌活性 | HeLa | 0~400 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ | PKM2, MEK/ERK/PIN1 信号通路 | 诱导细胞凋亡, G ₂ /M 期细胞周期阻滞; 激活 MERK 表达, 促进 ERK 磷酸化, PIN1 活化, PKM2 入核, 降低 CDK1, cyclinB 表达; Bcl-2 和 Caspase-3 表达降低, Bax 表达升高; 此外, 靶向抑制 PKM2 活性, 降低糖酵解通量 ^[16] |
| 抗乳腺癌活性 | MCF-7BALB/c 裸鼠 | 0~200 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ | HIPPO/YAP 信号通路 | 抑制细胞增殖、侵袭, 诱导细胞凋亡, 升高 p-YAP 表达, 降低 YAP 表达, 体外抑制肿瘤生长 ^[17] |

2.4 抗动脉粥样硬化作用 灯盏花乙素能改善动脉粥样硬化, 可能与其抗氧化、促进胆固醇转运及调控内皮细胞增殖、凋亡作用有关。研究表明, 灯盏花乙素能改善 DPPH 自由基引起的内皮功能障碍; 体外能逆转 ROS 水平及抗氧化酶活性的有害改变, 恢复 SOD, NADPH 氧化酶 4 (Nox4) 的蛋白及 mRNA 水平, 保护 H₂O₂ 诱导的人脐静脉内皮细胞氧化损伤。与正常组相比, 给药组小鼠血脂水平降

低, SOD 水平升高, NO 及 MDA 减少, 动脉粥样硬化斑块大小和数量显著降低, 炎性细胞浸润减少^[18]。此外, 胆固醇或胆固醇酯在巨噬细胞内聚集及泡沫化是动脉粥样硬化的重要原因, 因此促进胆固醇转运是抗动脉粥样硬化的机制之一。邱峰^[19]发现灯盏花乙素可能通过过氧化物酶体增殖物激活受体 α/γ (PPAR α/γ)/肝 X 受体 α (LXR α)/ATP 结合盒转运体 A1 (ABCA1) 通路调控 ABCA1 表达促进胆固

醇逆向转运从而抗动脉粥样硬化。FU等^[20]研究发现灯盏花乙素能降低炎症因子VCAM-1, ICAM-1, IL-6, TNF- α 水平, 升高IL-10的表达水平, 可能通过调控Hippo-FOXO3A和PI3K/Akt信号通路从而调控内皮细胞增殖, 抑制其凋亡, 防治动脉粥样硬化。

2.5 抗心肌缺血/再灌注损伤作用 通过建立心肌细胞缺氧复氧模型, 发现灯盏花乙素能剂量依赖性降低炎症因子TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8表达, 减少ROS和MDA生成, 提高SOD活性, 提高细胞活力及线粒体膜电位, 减轻心肌细胞损伤, 可能与其上调JAK/STAT3促生长信号通路抑制细胞凋亡及氧化应激有关。季宇彬等^[21]对灯盏花乙素在心肌缺血再灌注损伤中抗炎机制进行深入研究, 发现其能抑制NF- κ B核转位, 抑制炎症小体NLRP3活化, 从而降低细胞间黏附分子-1(ICAM-1), IL-1 β , IL-6, IL-18, TNF- α 等炎症因子水平, 可能通过抑制NF- κ B/NLRP3/IL-1 β 通路抑制心肌组织炎症损伤。之后此团队发现灯盏花乙素能显著活化Akt, 抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1(mTORC1)激活, 抑制NLRP3活化, 减少IL-1 β 产生, 减少细胞炎症性死亡^[22]。可见炎症小体NLRP3在心肌缺血病理机制中发挥重要作用, 是改善心肌缺血时炎症损伤的重要途径之一。此外, 灯盏花乙素能提高VEGF, 内皮性一氧化氮合酶(eNOS)表达, 促进缺血区域新生血管生成, 建立侧支循环, 保护血管内皮细胞损伤, 这可能是其对抗心肌缺血再灌注损伤的机制之一^[23]。

2.6 抗脑缺血再灌注损伤作用 NADPH氧化酶2(NOX2)在大脑星形胶质细胞中有表达, 能增加氧自由基, 加重脑缺血损伤。研究发现灯盏花乙素可降低星形胶质细胞中NOX2的表达, 减少ROS产生, 增加细胞存活率; 与对照组比较, 给药组大鼠脑梗死面积减小, Caspase-3表达降低, 细胞凋亡减少^[24]。小胶质细胞过度活化及炎症是脑缺血损伤病理机制之一。灯盏花乙素能抑制Akt/NF- κ B和p38/JNK信号通路激活, 降低NO, TNF- α , IL-1 β , IL-6, 诱导型一氧化氮合酶(iNOS)表达水平, 抑制小胶质细胞炎症, 改善脑缺血损伤^[25]。此外, 灯盏花乙素能升高脑组织中VEGF表达, 促进新生血管形成, 改善脑缺血再灌注损伤^[26]。

2.7 抗阿尔兹海默症作用 阿尔兹海默症是最常见的神经退行性疾病, 以淀粉样蛋白形成、神经原纤维变性和突触丢失为特征, 伴随氧化损伤、神经炎症, 常表现为认知功能障碍。以LPS诱导的认知功能障碍大鼠为研究对象, 发现灯盏花乙素能显著

改善其学习与记忆能力减退, 进一步研究发现, 灯盏花乙素降低海马区MDA含量, 提高SOD, 过氧化氢酶(CAT), 谷胱甘肽(GSH)活性; 降低海马核炎症因子NF- κ B, TNF- α , IL-6, Nrf2表达, 同时抑制Beclin-1, 蛋白轻链3(LC3) II, 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)和p62在内的自噬标记物的不适当表达^[27]。这说明灯盏花乙素改善认知功能障碍与其抗氧化、抗炎、抗自噬作用有关。此外, 灯盏花乙素能通过降低阿尔兹海默症小鼠脑组织中 β 淀粉样前体蛋白(APP), β 淀粉样前体蛋白裂解酶1(BACE1)的mRNA和蛋白表达, 升高BACE2蛋白表达, 干预APP代谢的 β 分泌酶途径抑制A β 生成^[28], 抑制其所致的神经细胞毒性。这提示灯盏花乙素有潜力成为治疗阿尔兹海默症的候选药物^[29]。

2.8 抗糖尿病微血管病变作用 灯盏花乙素对糖尿病微血管病变如糖尿病视网膜病(DR), 糖尿病肾病(DN)具有良好的治疗作用。高糖引起的组织局部炎症和氧化应激反应是糖尿病微血管并发症的病理机制之一。灯盏花乙素能降低糖尿病db/db小鼠血糖水平, 上调Nrf2表达, 并进而促进HO-1, SOD1/SOD2, CAT在肾脏表达。可见, 灯盏花乙素能降低db/db小鼠血糖水平, 但具体机制未知, 并可能通过Nrf2/HO-1信号通路抑制其肾脏氧化损伤^[4]。灯盏花乙素能抑制ERK1/2/NF- κ B信号通路, 激活Nrf2, 在体内外抑制小胶质细胞活化所致的血液-视网膜屏障损伤, 延缓DR进程^[30]。可见, Nrf2在糖尿病小鼠组织氧化损伤中具有重要作用, 也是SCU的作用靶点。此外, VEGF是视网膜新生血管生成、血管渗漏的主要原因, 是DR中抗血管生成的治疗靶点。口服灯盏花乙素能在体内外减轻高糖低氧所致的微血管功能障碍, 抑制血管新生, 可能与其抑制VEGF及其下游蛋白p-ERK, 磷酸化黏着斑激酶(p-FAK), 磷酸化酪氨酸蛋白激酶(p-Src)激活有关。可见灯盏花乙素是VEGF抑制剂, 有潜力成为糖尿病微血管病变的治疗药物^[31]。

2.9 抗骨关节炎作用 骨关节炎(OA)是一种以软骨破坏为特征的慢性炎症性退行性疾病。灯盏花乙素能通过调控NF- κ B和PI3K/Akt和Wnt/ β -链蛋白(β -catenin)和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)经典信号通路, 在体内外抑制OA。以TNF- α 诱导的软骨细胞炎症模型和前交叉韧带横断模型鼠为研究对象, 发现灯盏花乙素能在体内外抑制软骨细胞炎症和软骨退变, 降低炎症因子IL-1 β , 环氧酶(COX-2), IL-6以及骨变性相关蛋白MMP13, II型胶原与

研究比较多,发现的靶点及信号通路也较多;灯盏花乙素抗心脑血管缺血损伤、动脉粥样硬化、阿尔兹海默症、糖尿病微血管病变等主要与抗氧化和抗炎作用有关,更多作用靶点及信号通路有待进一步探索与发现。

灯盏花乙素药理作用机制众多,其各药理作用机制之间具有交叉性,对同一个靶点或通路表现为抑制或活化作用因病而异。目前对灯盏花乙素在心脑血管缺血损伤、动脉粥样硬化、阿尔兹海默症和糖尿病微血管病变的研究不充分,仅发现几个靶点或通路,不能从整体角度解释各个靶点、通路之间的相互作用关系,无法将之连成一个完整的作用机制网络。未来,可运用转录组学、基因组学和代谢组学等方法对灯盏花乙素进行深入研究,发现灯盏花乙素更多潜在靶点、信号通路。另外,针对灯盏花乙素水溶性差,口服制剂半衰期短,生物利用率低的问题,可对其结构进行化学修饰或改变剂型如壳聚糖衍生物、磷脂复合物固体分散体以及PEG修饰的前药。

总之,灯盏花乙素具有广阔的临床应用前景,是肿瘤、动脉粥样硬化、心脑血管缺血损伤、糖尿病微血管病变、非酒精性脂肪肝和骨质疏松等疾病的潜在治疗药物。

[参考文献]

[1] 薛雨晨,苏菊,姜丰,等. 灯盏花乙素缓释微球的制备及药剂学性能考察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(6): 7-12.

[2] LIU Q, LI X, OUYANG X, et al. Dual Effect of glucuronidation of a pyrogallol-type phytophenol antioxidant: a comparison between scutellarein and scutellarin[J]. *Molecules*, 2018, 23(12): 3225.

[3] HU X, WU X, ZHAO B, et al. Scutellarin protects human retinal pigment epithelial cells against hydrogen peroxide (H₂O₂)-induced oxidative damage[J]. *Cell Biosci*, 2019, doi: 10. 1186/s13578-019-0276-0.

[4] LIU Y, WANG J, ZHANG X, et al. Scutellarin exerts hypoglycemic and renal protective effects in db/db mice via the Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, doi: 10. 1155/2019/1354345.

[5] 魏静,陈景瑞,苗琳,等. 灯盏乙素对LPS诱导的RAW264. 7细胞炎症介质分泌的影响[J]. 天津中医药, 2016, 33(8): 487-490.

[6] 景艳芸,李陈广,颜亮,等. 灯盏花乙素对J774A. 1巨噬细胞中ATP诱导的炎症小体活化和细胞焦亡的影响[J]. 中国药理学通报, 2018, 34(2): 174-180.

[7] YANG N, ZHAO Y, WANG Z, et al. Scutellarin suppresses growth and causes apoptosis of human colorectal cancer cells by regulating the p53 pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(2): 929-935.

[8] 陈旺盛. EphrinB2对结肠癌SW480细胞生物学行为的影响及其机制研究[D]. 重庆:重庆医科大学, 2013.

[9] ZHU P T, MAO M, LIU Z G, et al. Scutellarin suppresses human colorectal cancer metastasis and angiogenesis by targeting ephrin2[J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(11): 5094-5104.

[10] 雷楠,熊思会,谭溧,等. 野黄芩苷通过hedgehog信号通路抑制结肠肿瘤干细胞分化的研究[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(7): 1676-1683.

[11] XIONG L L, DU R L, XUE L L, et al. Anti-colorectal cancer effects of scutellarin revealed by genomic and proteomic analysis[J]. *Chin Med*, 2020, 15(1): 28.

[12] LIU F, ZU X, XIE X, et al. Scutellarin suppresses patient-derived xenograft tumor growth by directly targeting Akt in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Prev Res*, 2019, 12(12): 849-860.

[13] DENG W, HAN W, FAN T, et al. Scutellarin inhibits human renal cancer cell proliferation and migration via upregulation of PTEN[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 107: 1505-1513.

[14] LI C, WANG Q, WANG X, et al. Scutellarin inhibits the invasive potential of malignant melanoma cells through the suppression epithelial-mesenchymal transition and angiogenesis via the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 858: 172463.

[15] CAO P, LIU B, DU F, et al. Scutellarin suppresses proliferation and promotes apoptosis in A549 lung adenocarcinoma cells via Akt/mTOR/4EBP1 and STAT3 pathways[J]. *Thorac Cancer*, 2019, 10(3): 492-500.

[16] YOU L, ZHU H, WANG C, et al. Scutellarin inhibits Hela cell growth and glycolysis by inhibiting the activity of pyruvate kinase M2[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2017, 27(24): 5404-5408.

[17] HOU L, CHEN L, FANG L. Scutellarin inhibits proliferation, invasion, and tumorigenicity in human breast cancer cells by regulating HIPPO-YAP signaling pathway[J]. *Med Sci Monitor*, 2017, 23: 5130-5138.

[18] MO J, YANG R, LI F, et al. Scutellarin protects against vascular endothelial dysfunction and prevents atherosclerosis via antioxidation[J]. *Phytomedicine*, 2018, 42: 66-74.

- [19] 邱峰. 灯盏花乙素通过PPAR α / γ -LXR α -ABCA1通路抗动脉粥样硬化作用机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2018.
- [20] FU Y, SUN S, SUN H, et al. Scutellarin exerts protective effects against atherosclerosis in rats by regulating the Hippo-FOXO3A and PI3K/Akt signaling pathways[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10): 18131-18145.
- [21] 季宇彬, 马晓玉, 陈荣昌, 等. 灯盏乙素对心肌缺血/再灌注损伤的保护作用及机制[J]. *中国药理学通报*, 2019, 35(5): 648-653.
- [22] XU L, CHEN R, MA X, et al. Scutellarin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury by suppressing NLRP3 inflammasome activation [J]. *Phytomedicine*, 2020, 68: 153169.
- [23] 华宝桐, 赵玲, 蔡红雁, 等. HCMEC细胞在灯盏花乙素及低能量震波联合作用下血管生成相关因子的研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2016, 43(10): 2155-2157.
- [24] 李岩. 灯盏花乙素调控NOX2治疗脑缺血再灌注损伤的作用机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2017.
- [25] YOU P, FU S, YU K, et al. Scutellarin suppresses neuroinflammation via the inhibition of the Akt/NF-kappaB and p38/JNK pathway in LPS-induced BV-2 microglial cells [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2018, 391(7): 743-751.
- [26] 王震雨, 张璐妮, 邵玉, 等. 野黄芩苷对脑缺血再灌注损伤的作用及其机制[J]. *中国实验诊断学*, 2019, 23(1): 133-134.
- [27] BALUCHNEJADMOJARAD T, ZEINALI H, ROGHANI M. Scutellarin alleviates lipopolysaccharide-induced cognitive deficits in the rat: insights into underlying mechanisms [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 54: 311-319.
- [28] 王豫君, 敖俊文, 郭莉莉, 等. 灯盏乙素对阿尔茨海默病小鼠脑组织 β 分泌酶途径相关蛋白表达的影响[J]. *山东医药*, 2018, 58(26): 5-8.
- [29] ZENG Y, CUI Y, GU J, et al. Scutellarin mitigates A β -induced neurotoxicity and improves behavior impairments in AD mice [J]. *Molecules*, 2018, 23(4): 869.
- [30] MEI X, ZHANG T, OUYANG H, et al. Scutellarin alleviates blood-retina-barrier oxidative stress injury initiated by activated microglia cells during the development of diabetic retinopathy [J]. *Biochem Pharmacol*, 2019, 159: 82-95.
- [31] LONG L, LI Y, YU S, et al. Scutellarin prevents angiogenesis in diabetic retinopathy by downregulating VEGF/ERK/FAK/Src pathway signaling [J]. *J Diabetes Res*, 2019, doi: org/10. 1155/2019/4875421.
- [32] WANG W, LI J, LI F, et al. Scutellarin suppresses cartilage destruction in osteoarthritis mouse model by inhibiting the NF- κ B and PI3K/Akt signaling pathways [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, doi: org/10. 1016/j. intimp. 2019. 105928.
- [33] LIU F, LI L, LU W, et al. Scutellarin ameliorates cartilage degeneration in osteoarthritis by inhibiting the Wnt/beta-catenin and MAPK signaling pathways [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, doi: org/10. 1016/j. intimp. 2019. 105954.
- [34] 赵晓丽, 陈金晶, 司书毅, 等. 野黄芩苷体外促成骨分化作用研究[J]. *中国医药生物技术*, 2016, 11(1): 27-31.
- [35] WANG J, ZHAO B, YANG S, et al. Scutellarin enhances osteoblast proliferation and function via NF- κ B-mediated CXCR4 induction [J]. *Gene*, 2018, 676: 29-36.
- [36] FAN H, MA X, LIN P, et al. Scutellarin prevents nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and Hyperlipidemia via PI3K/Akt-dependent activation of nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf2) in rats [J]. *Med Sci Monitor*, 2017, 23: 5599-5612.
- [37] 闫璐均, 方慧, 迟莉. 灯盏花乙素对肝星状细胞及TGF- β_1 /Smad信号通路的作用评价[J]. *环球中医药*, 2016, 9(11): 1314-1317.
- [38] 辛博, 陈力, 万丽丽, 等. 野黄芩苷对血管紧张素II诱导小鼠心肌纤维化的影响[J]. *中医药信息*, 2018, 35(4): 4-8.
- [39] YU X, ZHENG R, XIE J, et al. Biological evaluation and molecular docking of baicalin and scutellarin as *Helicobacter pylori* urease inhibitors [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 162: 69-78.

[责任编辑 孙丛丛]