

# 荭草苷的药理作用机制研究

万思琦 刘立亚 刘梦思 黄秀兰

**摘要** 荭草苷是一种黄酮类单体化合物,主要存在于竹叶、圣罗勒、乌蕨、金莲花等多种药用植物中。本文全面综述了荭草苷的现代药理研究作用,包括保护心血管、抗衰老、抗肿瘤、抗炎、镇痛、抗病毒、抗菌等,为荭草苷的进一步开发应用提供理论依据。

**关键词** 荭草苷 心血管保护 抗衰老 抗氧化

中图分类号 R285

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.06.043

荭草苷(orientin)是一种黄酮类单体化合物,其分子式为 $C_{21}H_{20}O_{11}$ ,分子量为448.38,其分子式如图1。荭草苷主要存在于刚竹属竹叶(*Phyllostachys nigra*)、圣罗勒(*Ocimum sanctum*)、乌蕨[*Sphenomeris chinensis*(L.)Maxon]、金莲花(*Trollius chinensis*Bunge)和西番莲(*Passiflora*)等药用植物中。已有临床研究证实以荭草苷为主要成分的荭草复方冻干粉制剂具有治疗冠心病、心绞痛、心血瘀阻证的作用<sup>[1]</sup>,可以预示其将在心血管疾病中发挥较大的药用价值。本文全面综述了荭草苷的现代药理研究作用,包括保护心血管、抗衰老、抗肿瘤、抗炎、镇痛、抗病毒、抗菌等,为荭草苷的进一步开发应用提供理论依据。

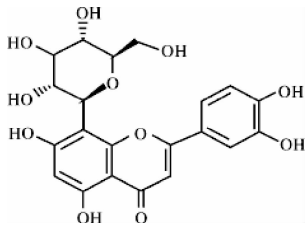


图1 荭草苷结构式

## 一、保护心血管

1. 心肌保护作用:近年来,多个课题组对荭草苷的心肌保护作用机制进行了深入研究。Fu等<sup>[2]</sup>分别通过心肌缺血再灌注在体及离体实验,发现荭草苷可抑制促凋亡蛋白Bax、细胞色素C(cytochrome C, Cyt-C)及caspase-3的表达,促进抗凋亡基因bcl-

2的表达,推断荭草苷通过阻止线粒体细胞凋亡途径激活来抑制心肌缺血/再灌注和缺氧/复氧诱导的细胞凋亡。而卢娜等<sup>[3]</sup>通过建立H9c2心肌细胞缺氧/复氧模型也证明了荭草苷的心肌保护作用,并推测荭草苷是通过抑制 $PI_3K/Akt$ 通路及mPTP的开放,维持线粒体功能稳定,从而抑制心肌细胞凋亡。近年来本课题组研究发现,荭草苷对心肌缺血具有预防性和治疗性的双重保护作用。在异丙肾上腺素诱导的大鼠急性心肌梗死模型中,荭草苷预处理后可明显降低血清中乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)活性,增加超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD),谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)活性,使心肌组织内cGMP水平升高,说明荭草苷能预防毒性心肌损害,降低心肌梗死程度,且可能是通过NO-cGMP信号通路实现的<sup>[4]</sup>。进一步实验研究表明,荭草苷的抗心肌缺血再灌注损伤作用与细胞自噬密切相关。在营养缺乏等因素刺激下,细胞自噬被激活,适度自噬可保护细胞免于凋亡和坏死的危险,但自噬过度将会加重细胞损伤甚至导致细胞死亡。体外实验研究发现,荭草苷不仅能通过AMPK-mTORC1信号通路诱导心肌细胞适度自噬,还能通过调节磷酸化增强Beclin 1和Bcl-2的相互作用,进而抑制Beclin-1介导的心肌细胞过度自噬<sup>[5]</sup>。而笔者的体内实验研究发现,荭草苷是通过抑制细胞自噬达到心肌保护的效果,荭草苷预处理对通过结扎左冠状动脉前降支建立的缺血/再灌注损伤模型大鼠具有明显的心肌保护作用,实验结果提示荭草苷可能是通过激活 $PI_3K-Akt-mTOR$ 信号通路,进而抑制细胞过度自噬<sup>[6]</sup>。因此,荭草苷能通过不同信号通路适度调控

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81173656,81470182)

作者单位:100081 北京,中央民族大学药学院(万思琦、刘梦思、黄秀兰),生命与环境科学学院(刘立亚)

通讯作者:黄秀兰,教授,博士生导师,电子信箱:hxlcn@126.com

自噬,随着实验模型、实验环境以及给药方式和剂量的不同,苾草苷表现出对自噬不同的调控效果,但最终都达到保护心肌的目的。

2. 抗血管炎症:动脉管壁持久的慢性炎症是许多心血管疾病及其并发症的病理基础,控制血管炎症成为减少心血管疾病病死率的研究重点。高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box - 1 protein, HMGB1) 是一种重要的血管炎性介质和致炎细胞因子。在多种炎症病理中, HMGB1 能增强炎症反应强度,延长炎症病理过程,起到信号转导和放大的作用。Yoo 等<sup>[7]</sup>发现苾草苷能抑制脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的脐静脉内皮细胞 HMGB1 水平增高,抑制 HMGB1 介导的细胞骨架重排及脓毒症小鼠白细胞的迁移。另有体内外研究表明,苾草苷能通过保护血管屏障来抑制 LPS 诱导的炎症反应,抑制细胞黏附分子 (cell adhesion molecule, CAM) 的表达、单核细胞的迁移、LPS 诱导的屏障破坏及内皮蛋白 C 受体的脱落,同时还可抑制 LPS 诱导的通透性增高、白细胞迁移、肿瘤坏死因子 (tumour necrosis factor -  $\alpha$ , TNF -  $\alpha$ ) 水平、白细胞介素 - 6 (interleukin - 6, IL - 6) 水平、核因子 -  $\kappa$ B (nuclear factor -  $\kappa$ B, NF -  $\kappa$ B) 水平以及细胞外信号调节激酶 ERK 的 1/2 水平<sup>[8]</sup>。在血管炎症引发的动脉粥样硬化发展进程中,糖尿病是主要并发症。Kwak 等<sup>[9]</sup>发现使用苾草苷治疗能够抑制高糖引起的人脐静脉内皮细胞中 CAM、活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 和 NF -  $\kappa$ B 水平增高。

## 二、抗衰老

机体衰老或阿尔茨海默症等生理病理过程与自由基息息相关,当体内的自由基产生过多或清除过慢时就会攻击细胞,会使器官损伤,加速机体衰老。一系列实验研究表明苾草苷具有清除自由基的能力。杨国栋等<sup>[10]</sup>利用分光光度法,通过邻苯三酚自氧化体系、 $H_2O_2/Fe$  体系、二苯代苦味肼基自由基 (1,1 - Diphenyl - 2 - picrylhydrazyl radical 2,2 - Diphenyl - 1 - (2,4,6 - trinitrophenyl) hydrazyl, DPPH) 体系,对金莲花有效成分单体苾草苷的消除自由基能力进行研究,结果证明苾草苷对超氧阴离子、羟基自由基、DPPH 自由基具有良好的清除效果,并在 2.0 ~ 12.0  $\mu$ g/ml 浓度范围内有一定的量效关系。另外,内源性清除自由基的相关酶以及自由基引起的氧化损伤终产物也是衰老研究中重要的研究指标。袁丹华等<sup>[11]</sup>给小鼠注射 D - 半乳糖诱导其自由基产生过多,抗氧化能力减弱,造成亚急性衰老小鼠模型,通过

检测小鼠肾、肝、脑中 SOD、过氧化氢酶 (catalase, CAT)、GSH - Px 及氧化损伤终产物丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 含量,发现苾草苷组小鼠肾、肝、脑中 SOD、CAT、GSH - Px 的活性均显著升高,MDA 含量显著降低,提示苾草苷可能通过清除体内氧自由基,激活抗氧化酶系的防御系统来延缓衰老。

## 三、抗肿瘤

现代药理学研究表明,苾草苷能诱导多种肿瘤细胞凋亡<sup>[12,13]</sup>。体外研究发现,苾草苷能显著抑制食管癌 EC - 109 细胞增殖,且通过上调 p53 和下调 bcl - 2 的基因表达水平诱导 EC - 109 细胞早期凋亡,其抑制凋亡细胞数随着药物浓度增大而逐渐增多<sup>[12]</sup>。Guo 等<sup>[13]</sup>发现苾草苷对宫颈癌 HeLa 细胞具有一定抑制效果,且主要发生在 G<sub>1</sub>/S 的过渡期,通过抑制 DNA 的合成使 DNA 的受损程度达到触发 caspase 凋亡途径的阈值;同时苾草苷可刺激 HeLa 细胞发生凋亡,其机制可能与上调促凋亡蛋白 Bax 的表达、下调抗凋亡蛋白 Bcl - 2 的表达量有关。但也有实验研究表明,苾草苷对肝癌细胞系 HepG<sub>2</sub> 并未显示出细胞毒性<sup>[14]</sup>。

## 四、抗病毒、抗菌

苾草苷是金莲花正丁醇萃取物之一,临床实践表明金莲花对急性阑尾炎、痢疾、上呼吸道感染及绿脓杆菌感染等炎症疾病有较好的疗效。体外实验研究表明,苾草苷预处理后观察加入副流感 3 型病毒 (parainfluenza type 3, para 3) 的人类表皮癌细胞系中 HEp - 2 细胞病变程度,结果表明苾草苷对 para 3 具有较强的抑制作用,其 IC<sub>50</sub> 为 11.7  $\mu$ g/ml,治疗指数 TI 为 32.1<sup>[15]</sup>。Boominathan 等<sup>[16]</sup>在 Hep - 2 细胞系中繁殖不同滴度 (1, 10, 100 TCID<sub>50</sub>) 的单纯疱疹 2 型病毒 (HSV - 2),发现黄酮类混合物 (包括苾草苷、芦丁、槲皮素和山奈黄酮醇等) 在最大无毒剂量 (0.048  $\mu$ g/ml) 时可显著抑制不同病毒效价 HSV - 2 的繁殖,而苾草苷单体对 HSV - 2 的作用需进一步研究。

此外,实验研究表明金莲花来源的苾草苷对金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌的抑制效果强,且其抗菌效果高于金莲花总黄酮以及金莲花中另一种黄酮类单体牡荆苷<sup>[17]</sup>。Ali 等<sup>[18]</sup>研究也发现,圣罗勒中的黄酮类混合物——苾草苷和巢菜素能协同抑制大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、科氏葡萄球菌、肺炎克雷伯菌和变形杆菌的生长。

## 五、抗炎、镇痛作用

实验研究证实苾草苷具有良好的抗炎、镇痛作

用。梁生林等<sup>[19]</sup>发现荳蔻水提物和醇提物(包括荳蔻苷)可显著抑制大鼠肉芽肿增生,延长热板法所致小鼠的痛阈值。另有体外实验研究表明,荳蔻苷除了能抑制 LPS 诱导的炎性介质的生成,还能显著抑制环氧合酶-2(COX-2)及一氧化氮合酶(iNOS)的表达,从而改善 LPS 引起的炎性反应,其机制可能是抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路以及 NLRP3 的炎症活性<sup>[20]</sup>。Silva 等<sup>[21]</sup>将荳蔻苷与典型抗炎镇痛药对比发现,荳蔻苷的镇痛效果是典型镇痛药阿司匹林的 20 倍,是常见抗炎药吲哚美辛的 3.5 倍以上,认为荳蔻苷可能成为治疗疼痛的新型高效药物。

## 六、神经保护作用

氧化应激反应被广泛认为是神经系统疾病的致病机制之一,已有体内外研究表明,抗氧化性显著的黄酮类化合物对于神经系统疾病有重要的保护作用。Law 等<sup>[22]</sup>用荳蔻苷预处理可明显减少过氧化氢诱导的神经 SH-SY5Y 细胞的凋亡率,且其机制可能与调控细胞内半胱天冬酶活性有关。另有实验研究发现,荳蔻苷对  $\text{A}\beta_{1-42}$  诱导的阿尔兹海默症(Alzheimer's disease, AD)小鼠具有保护作用,实验结果显示荳蔻苷能显著降低氧化应激生理标志物水平,如 3-硝基酪氨酸、4-羟基壬烯醛、8-羟基脱氧鸟苷、ROS 等,且能诱导转录因子 Nrf2 的核转位、激活 HO-1 的表达,并推测荳蔻苷保护 AD 小鼠是通过氧化还原反应信号通路中的 Nrf2/HO-1 通道实现的<sup>[23]</sup>。此外,荳蔻苷还表现出抗抑郁的功效。慢性抑郁(chronic unpredictable mild stress, CUMS)小鼠在口服荳蔻苷 3 周后中枢氧化性应激会增强,血清素和去甲肾上腺素增多,且 CUMS 导致的抑郁行为明显减少<sup>[24]</sup>。

## 七、展望

近年来荳蔻苷的药理作用机制研究逐渐增多,特别在心脑血管方面的机制研究已深入到细胞分子水平。荳蔻苷体内药物代谢动力学研究表明,荳蔻苷在大鼠或兔体内能快速地从血液分布到各个组织器官中,消除较快,没有蓄积中毒现象;其主要分布于肝、肾、脑组织,血中浓度很低,说明其难以通过血-脑脊液屏障,增加了研究难度<sup>[25]</sup>。一方面,目前荳蔻苷的多种药效确切机制及具体通路还需进一步阐明,如炎性介质方面;另一方面,荳蔻苷的研究局限于体外研究及临床前的研究,临床研究甚微。因此,在今后的研究中,应着重于其药理作用机制的阐明、药代动力学特别是其在人体内组织分布以及临床应用研究等,为荳蔻苷进一步开发利用奠定坚实基础。

## 参考文献

- 1 荣华, 李大锋. 复方荳蔻冻干粉剂治疗冠心病心绞痛(心血瘀阻证)临床研究[J]. 湖北中医杂志, 2008, 30(3):14-15
- 2 Fu XC, Wang MW, Li SP, et al. Anti-apoptotic effect and the mechanism of orientin on ischaemic/reperfused myocardium. [J]. J Asian Nat Products Res, 2006, 8(3):265-272
- 3 卢娜. 荳蔻素对缺血再灌注损伤心肌细胞的保护作用及相关机制研究[D]. 杭州:浙江大学, 2011
- 4 黄秀兰, 刘丹妮, 刘立亚, 等. 荳蔻苷对大鼠急性心肌梗死的保护作用及机制研究[J]. 药物评价研究, 2012, 35(6):412-416
- 5 Liu LY, Wu YX, Huang XL. Orientin protects myocardial cells against hypoxia-reoxygenation injury through induction of autophagy [J]. Eur J Pharmacol, 2016, 776:90-98
- 6 吴宥熹, 徐俊, 刘立亚, 等. PI<sub>3</sub>K-Akt-mTOR 信号通路介导的细胞自噬在荳蔻苷抗大鼠心肌缺血再灌注损伤中的作用研究[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(1):21-24
- 7 Yoo H, Ku SK, Lee T, et al. Orientin inhibits HMGB1-Induced inflammatory responses in HUVECs and in murine Polymicrobial Sepsis [J]. Inflammation, 2014, 37(5):1705-1717
- 8 Lee W, Ku SK, Bae JS. Vascular barrier protective effects of orientin and isorientin in LPS-induced inflammation in vitro, and in vivo [J]. Vascular Pharmacol, 2014, 62(1):3-14
- 9 Kwak S, Ku SK, Bae JS. Fisetin inhibits high-glucose-induced vascular inflammation in vitro and in vivo [J]. Inflamm Res, 2014, 37(6):2164-2173
- 10 杨国栋. 金莲花中荳蔻苷和牡荆苷对 D-半乳糖致衰老小鼠抗氧化作用研究[D]. 张家口:河北北方学院, 2011
- 11 袁丹华, 屈海琪, 蒋伟, 等. 金莲花中荳蔻苷和牡荆苷对 D-半乳糖致衰老小鼠肝、肾、脑组织的抗氧化作用[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(9):1875-1877
- 12 An F, Wang S, Tian QQ, et al. Effects of orientin and vitexin from *Trollius chinensis* on the growth and apoptosis of esophageal cancer EC-109 cells [J]. Oncol Lett, 2015, 10(4):2627-2633
- 13 Guo Q, Tian X, Yang A, et al. Orientin in *Trollius chinensis*, Bunge inhibits proliferation of HeLa human cervical carcinoma cells by induction of apoptosis [J]. Chemical Monthly, 2014, 145(1):229-233
- 14 Khan F, Sharma P, Prakash O, et al. Structure-activity relationship studies on Holy Basil (*Ocimum sanctum* L.) based flavonoid orientin and its analogue for cytotoxic activity in liver cancer cell line HepG<sub>2</sub> [J]. Combinatorial Chem High Throughput Screen, 2016, 19(8):656-666
- 15 Yang YT. Antiviral activities of flavonoids and organic acid from *Trollius chinensis* Bunge [J]. J Ethnopharmacol, 2002, 79(3):365-368
- 16 Boominathan SP, Sarangan G, Srikakelapu S, et al. Antiviral activity of bioassay guided fractionation of *Plumbago zeylanica* roots against herpes simplex virus type 2 [J]. World J Pharmacy Pharmaceut Sci, 2014, 3(12):1003-1017
- 17 林秋风, 冯顺卿, 李药兰, 等. 金莲花抑菌抗病毒活性成分的初步研究[J]. 浙江大学学报理学报, 2004, 31(4):412-415
- 18 Ali H, Dixit S. In vitro, antimicrobial activity of flavanoids of *Oci-*

- mum sanctum, with synergistic effect of their combined form[J]. Asian Pac J Trop Dis, 2012, 2(1):396-398
- 19 梁生林, 梁琼, 钟卫华, 等. 荜草提取物抗炎镇痛作用实验研究[J]. 中草药, 2014, 45(21):3131-3135
- 20 Xiao Q, Qu Z, Ying Z, et al. Orientin ameliorates LPS-induced inflammatory responses through the inhibitory of the NF- $\kappa$ B pathway and NLRP3 inflammasome[J]. Evidence-based Complement Alternative Med, 2017, 2017(7):2495-2496
- 21 Silva RZD, Yunes RA, Souza MMD, et al. Antinociceptive properties of conocarpan and orientin obtained from Piper solmsianum C. DC. var. solmsianum (piperaceae)[J]. J Na Med, 2010, 64(4):402-408
- 22 Law BN, Ling AP, Koh RY, et al. Neuroprotective effects of orientin on hydrogen peroxide-induced apoptosis in SHSY5Y cells[J]. Mol Med Rep, 2014, 9(3):947-954
- 23 Yu L, Wang S, Chen X, et al. Orientin alleviates cognitive deficits and oxidative stress in Abeta1-42-induced mouse model of Alzheimer's disease[J]. Life Sci, 2015, 121(2015):104-109
- 24 Liu Y, Lan N, Ren J, et al. Orientin improves depression-like behavior and BDNF in chronic stressed mice[J]. Mol Nutr Food Res, 2015, 59(6):1130-1142
- 25 Tan XH, Cai-Hong QU, Wang SH, et al. Pharmacokinetics and tissue distribution of orientin from *Trollius chinensis* in rabbits[J]. Chinese Herbal Med, 2013, 5(2):116-120

(收稿日期:2017-09-11)

(修回日期:2017-09-28)

## 病理性哭笑的发病机制及临床诊治进展

金平 王共强 林康 杨任民

**摘要** 病理性哭笑(pathological laughing and crying, PLC)可引起患者的严重窘迫、尴尬、社会残疾,临床上可出现在多种神经系统疾病中,严重影响患者生活质量、疾病康复、社会职业功能。PLC临床发作具有情境不匹配、无因果、刻板性3个特点。其发病机制涉及的神经解剖存在多种假设,涉及的神经递质有5-羟色胺、多巴胺、谷氨酸等,此为选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)等治疗提供了一个突破口。临床上准确及时的诊断和治疗 PLC 对患者基础神经系统疾病的预后有着重要影响,因此 PLC 的识别与管理十分必要。

**关键词** 病理性哭笑 神经机制 临床评估 进展

**中图分类号** R74 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.06.044

临床上可以见到部分脑损伤患者会出现发作性的、无法随意控制的、与所处情境或诱发因素不符的哭和(或)笑现象,即所谓的病理性哭笑(pathological laughing and crying, PLC)。1872年 Darwin 第1次描述了这种不自觉的笑声和哭泣症状,1911年 Oppenheim 首先使用假性延髓情绪(pseudobulbar affect, PBA)来描述“痉挛性爆发的笑声或哭泣”,后来有些学者用 PBA 来称呼这种“强哭强笑”的现象,而亦有部分学者使用 PBA 来指 PLC 和情绪不稳定(emotional lability, EL)的综合征, Cummings 用非自愿情绪表达障碍(involutionary emotional expression disorder, IEED)作为 PLC 和 EL 的统称<sup>[1]</sup>。可见 PLC 的术语

表达多种多样,如情绪不稳定、情绪失调、病态笑声和哭泣、情绪失禁等<sup>[2]</sup>。

PLC 是一种情绪表达障碍,而不是情感紊乱,它与心理疾病的鉴别点为后者哭笑与悲伤或高兴相关,正常哭笑则与刺激因素一致<sup>[3]</sup>。PLC 临床表现至少有的3个特点:①刺激通常不够强度或不适当的情绪触发笑声或哭泣的反应(例如悲伤的刺激触发笑);②笑和(或)哭泣往往是独立于或不总是对应于在笑和(或)哭泣行为之前的患者的心情;③笑和(或)哭泣的行为是刻板的,每次都显示相同的反应,而和刺激无关<sup>[1]</sup>。除了这3个特点,PLC 需要每次发生笑和(或)哭泣行为表现出至少一个以下刻板的功能,即无论何种刺激,每一次都具有相同的强度、相同的持续时间或相同的频率。

PLC 由于频繁地突然出现哭或笑干扰了患者的正常生活和社会交往,使许多患者和其家人都陷入尴尬和痛苦的境地,导致他们受到社会活动的限制,生活质量低下,这对已经受严重神经障碍影响的患者造

基金项目:国家临床重点专科建设开放基金重点项目(2014lckf02004)

作者单位:230038 合肥,安徽中医药大学研究生院(金平、林康);230061 合肥,安徽中医药大学神经病学研究所(王共强、杨任民)

通讯作者:王共强,主任医师,副教授,硕士生导师,电子邮箱:wqg616@163.com