

玄参主要成分生物活性研究进展^Δ

杜晓煌^{1*}, 方勇飞¹, 李 莉², 卓凤萍³, 傅 亚^{3#}(1.第三军医大学第一附属医院, 重庆 400038; 2.西南大学药学院, 重庆 400715; 3.重庆科技学院化学化工学院, 重庆 411331)

中图分类号 R284.2; R971.7 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)15-2158-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.15.53

摘要 目的:为玄参的进一步研究及应用提供参考依据。方法:归纳玄参主要成分生物活性的研究成果,进行分类和综述。结果与结论:玄参主要活性成分包括环烯醚萜类(如哈巴苷、哈巴俄苷、桃叶珊瑚苷、京尼平苷、Scropolioside A等)和苯丙素苷类(如安格洛苷C、类叶升麻苷等)。其具有多种生物活性,尤其在抗炎与治疗神经退行性疾病、糖尿病等方面的研究较多。

关键词 玄参;成分;生物活性;研究进展

玄参是著名传统中药,始载于《神农本草经》,列为中品。该药主要分布在我国浙江、四川、重庆、湖北、贵州、河南等地,具有凉血滋阴、泻火解毒的功效,用于治疗热病伤阴、津伤便秘、目赤、咽痛等症。玄参药材所含化学成分较为复杂,目前较为深入的生物活性研究建立在其主要活性成分的基础上。因此,本文将对玄参主要成分生物活性的研究进展进行综述,以供参考。

1 主要化学成分^[1-2]

玄参主要含环烯醚萜类、苯丙素苷类、植物甾醇、有机酸类、黄酮类、三萜皂苷、挥发油、糖类、生物碱及微量的单萜和二萜等成分。其中,环烯醚萜类和苯丙素苷类被证实是玄参主要活性成分。玄参的环烯醚萜类成分分为4类:环戊烷型,如哈巴苷(Harpagide)、哈巴俄苷(Harpagoside)等;环戊烯型,如桃叶珊瑚苷(Aucubin)、京尼平苷(Geniposide)和Scrophulninoside A等;环氧环戊烷型,如6-O-甲基梓醇(6-methylcatalpol)、Scropolioside A与B等;变异环烯醚萜,如玄参苷元(Ningpogoside)、玄参苷A(Ningpogoside A)与玄参苷B(Ningpogoside B)等。此外,苯丙素苷类成分是玄参中含量较高的水溶性成分,包括安格洛苷C(Agroside C)、肉苁蓉苷D(Cistanoside D)、类叶升麻苷(Aeteoside)等。

2 主要成分生物活性

2.1 抗炎

哈巴俄苷可抑制人肝癌细胞(HepG2)由脂多糖(LPS)诱导的环氧化酶2(COX-2)表达增高,原因与抑制核转录因子Kappa B(NF-κB)核转移和NF-κB抑制蛋白激酶α(IκBα)降解有关。并且,哈巴俄苷能抑制RAW 264.7细胞上LPS诱导的NF-κB报告基因表达活性,表明哈巴俄苷可直接干扰转录基因激活^[3]。Boeckenholt C等^[4]研究了哈巴俄苷与水飞蓟素对呼吸道炎症的作用,发现二者均可减少人支气管上皮细胞(BEAS-2B)炎症因子释放,但只有水飞蓟素可增加纤毛摆动频率与黏膜纤毛清除率。Jeong HJ等^[5]研究表明,桃叶珊瑚苷可抑制抗原刺激的肥大细胞产生肿瘤坏死因子α(TNF-α)和白介素6(IL-6),并可抑制抗原NF-κB亚型p65的核转移和IκBα

降解,从而认为这可能是桃叶珊瑚苷抑制过敏性炎症的作用机制。京尼平苷能减少脑缺血大鼠梗死面积,抑制缺血半影区小胶质细胞的激活。体外试验表明,京尼平苷可增加糖皮质激素剥夺损伤原代胶质细胞的存活率,抑制炎症介质的释放,降低Toll样受体4(TLR4)的表达;此外,还可抑制NF-κB亚型p65的核转移,降低细胞外调节蛋白激酶(ERK)、IκB和促分裂素原活化蛋白激酶p38(MAPK p38)的磷酸化^[6]。Bas E等^[7]研究发现,Scropolioside A能作为抗炎剂而对治疗皮肤迟发型超敏反应有效,其不仅能降低一氧化氮合成酶2(NOS-2)与COX-2等促炎症反应酶表达,还能通过抑制NF-κB从而减少IL-1β、IL-2、IL-4、TNF-α以及干扰素γ(INF-γ)等炎症因子的释放,由此导致T细胞的细胞周期改变,停滞于S期,而最终致淋巴细胞生理与病理作用减弱。另有研究发现,Scropolioside B可通过调控NF-κB炎症小体而抑制IL-1β与细胞因子表达,发挥抗类风湿性关节炎和动脉粥样硬化作用^[8]。

目前,也存在着与上述研究不同的研究结果。有些研究者发现上述环烯醚萜类化合物本身没有抗炎活性,而其经β-葡萄糖苷酶水解后的产物具有活性。Zhang L等^[9]研究发现,哈巴苷与哈巴俄苷在体外并不具有抑制COX-1/2、TNF-α释放以及NO生成的活性。然而,二者经β-葡萄糖苷酶水解后的产物对COX-2具有显著抑制活性。通过进行分子建模对接发现,二者的水解产物可经疏水和氢键作用锚定于COX-2的活性位点。Park KS等^[10]研究发现,桃叶珊瑚苷、京尼平苷等环烯醚萜类化合物本身未表现出抗炎活性,而经β-葡萄糖苷酶水解后才具抗炎活性。桃叶珊瑚苷水解产物具有中等COX-2抑制作用、较弱的COX-1抑制作用;京尼平苷水解产物具有较强的COX-1抑制作用。桃叶珊瑚苷与京尼平苷水解产物均可抑制TNF-α形成,但后者作用较弱。同时,桃叶珊瑚苷水解产物还能抑制NO产生。Park KS等^[11]还发现,桃叶珊瑚苷经β-葡萄糖苷酶水解后,可抑制RAW 264.7细胞TNF-α的形成,同时还可以抑制IκBα的降解与NF-κB的核转移。

2.2 治疗神经退行性疾病

哈巴俄苷能显著减少中脑神经元酪氨酸羟化酶(TH)阳性神经元丢失与减轻神经突触变短。哈巴俄苷可增强1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)损伤小鼠的运动能力,增加黑质致密部位TH阳性神经元数量与纹状体多巴胺转运蛋白(DAT)密度,还能显著提高胶质源性神经营养因子(GDNF)水平,而这些作用可被RET基因抑制剂吡唑并嘧啶1(PP1)或GDNF抗体所阻滞,提示其机制与提高GDNF有关^[12]。哈巴苷

Δ 基金项目:国家科技支撑计划(No.2011BAI13B03)

* 硕士研究生。研究方向:中医药化学。E-mail: duxiaohuang@163.com

通信作者:教授,博士。研究方向:天然产物、生物材料。E-mail: cqfuya@163.com

能显著降低天门冬氨酸(NMDA)或红藻氨酸(Kainic acid)对大鼠皮质神经元的神经毒性,且预处理和后处理方式均有效果。哈巴昔还能显著防止内源性抗氧化物谷胱甘肽的减少,并减少细胞内NO与过氧化物的产生。这表明,哈巴昔的神经保护作用与其对抗氧化系统和谷氨酸能受体作用有关^[13]。Kim SR等^[14]研究证实,哈巴俄昔与哈巴昔对谷氨酸诱导的大鼠皮质神经元细胞毒性均具保护作用。哈巴俄昔能显著改善经东莨菪碱处理的失忆小鼠的认知能力,其机制与多奈哌齐一样,与其抑制皮层和海马乙酰胆碱酯酶的活性,增强谷胱甘肽还原酶、超氧化物歧化酶的活性等作用有关^[15]。桃叶珊瑚昔可降低H₂O₂诱导的大鼠肾上腺髓质嗜铬瘤(PC12)细胞凋亡,作用机制与调节内源性抗氧化还原平衡有关^[16],还可能与提高B淋巴细胞瘤-2基因(Bcl-2)蛋白表达、降低Bcl-2相关X蛋白(Bax)表达以及抑制胱天蛋白酶3(Caspase-3)信号的激活等作用有关^[17]。Kim YM等^[18]发现,桃叶珊瑚昔可促进大鼠胚胎海马神经干细胞向神经元分化以及轴突生长。京尼平昔被证实是胰高血糖素样肽1(GLP-1)受体激动药,能诱导PC12细胞神经分化,其机制与激活MAPK通路有关^[19]。同时,京尼平昔可减轻PC12细胞所受H₂O₂氧化损伤,作用与增加抗氧化蛋白Bcl-2与血红素加氧酶1(HO-1)表达有关,激活机制可能为经MAPK通路激活转录因子p90RSK^[20]。此外,京尼平昔还可通过激活GLP-1受体,抑制β-淀粉样蛋白(Aβ)诱导的原代神经元神经毒性,机制为促进诱导Aβ降解的主要蛋白酶——胰岛素降解酶的表达^[21]。Gao C等^[22]研究发现,京尼平昔可减轻链脲佐菌素(STZ)所致葡萄糖大鼠的学习记忆障碍,减少Tau蛋白磷酸化和细胞凋亡,可能与调控糖原合成激酶3β(GSK3β)信号通路有关。甲醛可诱导Tau蛋白与Aβ的错误折叠和聚集,而呈现出阿尔茨海默症的典型病理特征。Sun P等^[23]研究发现,京尼平昔可保护人神经母细胞瘤细胞(SH-SY5Y)所受的甲醛损伤,机制与调控Bcl-2、p53、Caspase-3和Caspase-9表达及提高细胞内超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶活性有关。Lv C等^[24]研究证实,京尼平昔可抑制阿尔茨海默症小鼠由Aβ₁₋₄₂所引起的炎症,减轻淀粉样蛋白毒性,增加学习记忆功能。

2.3 治疗糖尿病

桃叶珊瑚昔可有效地控制STZ诱导的1型糖尿病大鼠的血糖水平,预防并发症出现,改善其生存质量,还能显著保护糖尿病脑病大鼠海马神经元,有效改善其行为能力。而且,对短期(造模后15 d)与长期(造模后65 d)糖尿病脑病均有效^[25]。桃叶珊瑚昔还能减少糖尿病脑病大鼠海马神经元丢失,降低过氧化脂质水平与NOS活性,增强抗氧化酶活性,显示出对糖尿病脑病大鼠的神经元保护作用^[26]。桃叶珊瑚昔可保护糖尿病脑病大鼠海马CA1区神经元,减少细胞凋亡,其机制可能与调控Bcl-2与Bax基因表达有关^[27]。桃叶珊瑚昔能降低糖尿病大鼠血糖水平与肝和肾的脂质过氧化水平,增加抗氧化酶活性,同时还能减轻胰腺损伤,增加免疫活性β细胞数目^[28]。京尼平昔能显著降低2型糖尿病小鼠血糖、胰岛素和甘油三酸酯水平,实验表明其机制可能为降低肝糖原磷酸化酶与葡萄糖-6-磷酸酯酶表达以及抑制相应酶活性^[29]。此外,京尼平昔可调控由高浓度葡萄糖引起的β细胞胰岛素分泌紊乱,可能机制为控制丙酮酸羧化酶介导的葡萄糖代谢^[30]。

2.4 保肝

京尼平昔对实验性大鼠非酒精性脂肪肝具有保护作用,其机制可能与抗氧化、调控脂肪细胞因子释放以及过氧化物酶体增殖物激活受体α(PPARα)表达有关^[31]。同时,京尼平昔还可保护小鼠肝脏的缺血再灌注损伤,与抗氧化和降低细胞凋亡有关^[32]。

2.5 抗肿瘤

桃叶珊瑚昔能抑制人非小细胞肺癌A549细胞增殖,诱导凋亡。进一步研究显示,桃叶珊瑚昔在G₀/G₁期抑制细胞周期进程,可能机制为p53介导的诱导p21表达。其诱导凋亡还与增强细胞凋亡受体(Fas)和其两个配体(膜结合与溶解Fas配体)结合的作用有关^[33]。

2.6 抗氧化

玄参内的苯丙素苷类化合物安格洛昔C和类叶升麻昔可促进脱氧腺嘌呤核苷酸(dAMP)及脱氧鸟嘌呤核苷酸(dGMP)的氧化羟基加合物修复,从而发挥抗氧化效应^[34]。

3 结语

综上所述,玄参含有的化学成分复杂,目前在药理作用方面研究较多都是其主要成分类别的代表性化合物,包括哈巴昔、哈巴俄昔、桃叶珊瑚昔、京尼平昔、Scropolioside A等。玄参主要成分的生物活性研究涉及到多方面,尤其是在抗炎及治疗神经退行性疾病、糖尿病方面的研究较多。

参考文献

- [1] 谢小艳,夏春森.中药玄参的化学成分及药理研究进展[J].亚太传统医药,2010,6(5):121.
- [2] 胡瑛瑛,黄真.玄参的化学成分及药理作用研究进展[J].浙江中医药大学学报,2008,32(2):268.
- [3] Huang TH, Tran VH, Duke RK, et al. Harpagoside suppresses lipopolysaccharide-induced iNOS and COX-2 expression through inhibition of NF-kappa B activation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2006, 104(1/2):149.
- [4] Boeckenholt C, Begrow F, Verspohl EJ. Effect of silymarin and harpagoside on inflammation reaction of BE-AS-2B cells, on ciliary beat frequency (CBF) of trachea explants and on mucociliary clearance (MCC) [J]. *Planta Med*, 2012, 78(8):761.
- [5] Jeong HJ, Koo HN, Na HJ, et al. Inhibition of TNF-alpha and IL-6 production by aucubin through blockade of NF-kappaB activation RBL-2H3 mast cells [J]. *Cytokine*, 2002, 18(5):252.
- [6] Wang J, Hou J, Zhang P, et al. Geniposide reduces inflammatory responses of oxygen-glucose deprived rat microglial cells via inhibition of the TLR4 signaling pathway [J]. *Neurochem Res*, 2012, 37(10):2235.
- [7] Bas E, Recio MC, Manez S, et al. New insight into the inhibition of the inflammatory response to experimental delayed-type hypersensitivity reactions in mice by scropolioside A [J]. *Eur J Pharmacol*, 2007, 555(2/3):199.
- [8] Zhu T, Zhang L, Ling S, et al. Scropolioside B inhibits IL-1beta and cytokines expression through NF-kappaB and inflammasome NLRP3 pathways [J]. *Mediators Inflamm*, 2014;819053. doi:10.1155/2014/819053.
- [9] Zhang L, Feng L, Jia Q, et al. Effects of beta-glucosi-

- dase hydrolyzed products of harpagide and harpagoside on cyclooxygenase-2 (COX-2) in vitro [J]. *Bioorg Med Chem*, 2011, 19(16):4 882.
- [10] Park KS, Kim BH, Chang IM. Inhibitory potencies of several iridoids on cyclooxygenase-1, cyclooxygenase-2 enzymes activities, tumor necrosis factor-alpha and nitric oxide production in vitro [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2010, 7(1):41.
- [11] Park KS, Chang IM. Anti-inflammatory activity of aucubin by inhibition of tumor necrosis factor-alpha production in RAW 264.7 cells [J]. *Planta Med*, 2004, 70(8):778.
- [12] Sun X, Xiong Z, Zhang Y, et al. Harpagoside attenuates MPTP/MPP(+) induced dopaminergic neurodegeneration and movement disorder via elevating glial cell line-derived neurotrophic factor [J]. *J Neurochem*, 2012, 120(6):1 072.
- [13] Kim SR, Koo KA, Sung SH, et al. Iridoids from scrophularia buergeriana attenuate glutamate-induced neurotoxicity in rat cortical cultures [J]. *J Neurosci Res*, 2003, 74(6):948.
- [14] Kim SR, Lee KY, Koo KA, et al. Four new neuroprotective iridoid glycosides from scrophularia buergeriana roots [J]. *J Nat Prod*, 2002, 65(11):1 696.
- [15] Jeong EJ, Lee KY, Kim SH, et al. Cognitive-enhancing and antioxidant activities of iridoid glycosides from scrophularia buergeriana in scopolamine-treated mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 588(1):78.
- [16] Xue HY, Gao GZ, Lin QY, et al. Protective effects of aucubin on H(2)O(2)-induced apoptosis in PC12 cells [J]. *Phytother Res*, 2012, 26(3):369.
- [17] Xue HY, Niu DY, Gao GZ, et al. Aucubin modulates Bcl-2 family proteins expression and inhibits caspases cascade in H(2)O(2)-induced PC12 cells [J]. *Mol Biol Rep*, 2011, 38(5):3 561.
- [18] Kim YM, Sim UC, Shin Y, et al. Aucubin promotes neurite outgrowth in neural stem cells and axonal regeneration in sciatic nerves [J]. *Exp Neurobiol*, 2014, 23(3):238.
- [19] Liu J, Zheng X, Yin F, et al. Neurotrophic property of geniposide for inducing the neuronal differentiation of PC12 cells [J]. *Int J Dev Neurosci*, 2006, 24(7):419.
- [20] Liu J, Yin F, Zheng X, et al. Geniposide, a novel agonist for GLP-1 receptor, prevents PC12 cells from oxidative damage via MAP kinase pathway [J]. *Neurochem Int*, 2007, 51(6/7):361.
- [21] Yin F, Zhang Y, Guo L, et al. Geniposide regulates insulin-degrading enzyme expression to inhibit the cytotoxicity of Aβ₁₋₄₂ in cortical neurons [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2012, 11(8):1 045.
- [22] Gao C, Liu Y, Jiang Y, et al. Geniposide ameliorates learning memory deficits, reduces tau phosphorylation and decreases apoptosis via GSK3β pathway in streptozotocin-induced alzheimer rat model [J]. *Brain Pathol*, 2014, 24(3):261.
- [23] Sun P, Chen JY, Li J, et al. The protective effect of geniposide on human neuroblastoma cells in the presence of formaldehyde [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2013, 13:152.
- [24] Lv C, Wang L, Liu X, et al. Multi-faced neuroprotective effects of geniposide depending on the RAGE-mediated signaling in an Alzheimer mouse model [J]. *Neuropharmacology*, 2015, 89:175.
- [25] Xue HY, Lu YN, Fang XM, et al. Neuroprotective properties of aucubin in diabetic rats and diabetic encephalopathy rats [J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(10):9 311.
- [26] Xue HY, Jin L, Jin LJ, et al. Aucubin prevents loss of hippocampal neurons and regulates antioxidative activity in diabetic encephalopathy rats [J]. *Phytother Res*, 2009, 23(7):980.
- [27] Xue H, Jin L, Zhang P, et al. Neuroprotection of aucubin in primary diabetic encephalopathy [J]. *Sci China C Life Sci*, 2008, 51(6):495.
- [28] Jin L, Xue HY, Jin LJ, et al. Antioxidant and pancreas-protective effect of aucubin on rats with streptozotocin-induced diabetes [J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 582(1/3):162.
- [29] Wu SY, Wang GF, Liu ZQ, et al. Effect of geniposide, a hypoglycemic glucoside, on hepatic regulating enzymes in diabetic mice induced by a high-fat diet and streptozotocin [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2009, 30(2):202.
- [30] Liu J, Guo L, Yin F, et al. Geniposide regulates glucose-stimulated insulin secretion possibly through controlling glucose metabolism in INS-1 cells [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10):e78 315.
- [31] Ma T, Huang C, Zong G, et al. Hepatoprotective effects of geniposide in a rat model of nonalcoholic steatohepatitis [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2011, 63(4):587.
- [32] Kim J, Kim HY, Lee SM. Protective effects of geniposide and genipin against hepatic ischemia/reperfusion injury in mice [J]. *Biomol Ther:Seoul*, 2013, 21(2):132.
- [33] Hung JY, Yang CJ, Tsai YM, et al. Antiproliferative activity of aucubin is through cell cycle arrest and apoptosis in human non-small cell lung cancer A549 cells [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2008, 35(9):995.
- [34] Li YM, Han ZH, Jiang SH, et al. Fast repairing of oxidized OH radical adducts of dAMP and dGMP by phenylpropanoid glycosides from scrophularia ningpoensis hemsl [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2000, 21(12):1 125.

(收稿日期:2014-05-15 修回日期:2015-01-08)

(编辑:周 箐)