

土大黄苷的药理作用及机制研究进展[△]

辛杰^{1,2*},王振^{1,2},陈敏^{1,2},林祥杰^{1,2},张波^{1,2#}(1.临沂大学药学院,山东临沂 276005;2.山东省鲁南中药材工程技术研究中心,山东临沂 276005)

中图分类号 R285.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)11-1386-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.11.18

摘要 目的:了解土大黄苷的药理活性及其作用机制,以期为其相关新药开发及临床应用提供参考。方法:以“土大黄苷”“丹叶大黄素”“药理活性”“药理作用”“作用机制”“Rhaponticin”“Rhapontin”“Rhapontigenin”“Pharmacological activity”“Mechanism”等为关键词,在中国知网、万方数据、维普网、ScienceDirect、PubMed、Web of Science等数据库中组合查询2000年1月—2020年1月发表的相关文献,对土大黄苷的药理活性及其作用机制进行总结归纳。结果与结论:共检索到相关文献173篇,其中有效文献36篇。土大黄苷的药理作用十分丰富,包括抗肿瘤(作用机制与抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞转移和血管生成、抑制脂肪酸合成酶活性及表达有关)、抗炎(作用机制与抑制炎症因子表达、炎症介质产生有关)、抗氧化(作用机制与清除自由基和激活过氧化氢酶有关)、抗肺纤维化(作用机制与抑制原代肺纤维细胞变异及肺部炎症因子表达、减少胶原蛋白沉积有关)、抗血栓(作用机制与抗血小板凝集有关)、降血糖(作用机制与增强胰岛素功能有关)、抗阿尔茨海默病(作用机制与抑制细胞外 β 淀粉样蛋白1~42沉积和单胺氧化酶活性有关)等。另一方面,土大黄苷经肠道代谢后的产物丹叶大黄素在抗炎、抗血栓等方面也具有较好的活性,提示土大黄苷是一个良好的先导化合物,后续可深入研究土大黄苷及代谢产物的药理活性和作用机制,并开发土大黄苷相关制剂,为其新药开发及临床应用提供参考。

关键词 土大黄苷;丹叶大黄素;药理作用;作用机制

土大黄苷为二苯乙烯类衍生物,化学名为3-羟基-5-[(1E)-2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)乙烯基]苯基- β -D-葡萄糖苷,广泛存在于蓼科大黄属植物中^[1]。土大黄苷药理活性丰富,可与人血清白蛋白结合,从而被运载至靶位发挥药效^[2];另外,土大黄苷还可经肠胃吸收并经人体肠道微生物菌群作用生成代谢产物丹叶大黄素,进而

通过丹叶大黄素发挥更多生物活性^[3]。由此可知,土大黄苷是一种极具潜力的新药开发先导化合物。基于此,笔者以“土大黄苷”“丹叶大黄素”“药理活性”“药理作用”“作用机制”“Rhaponticin”“Rhapontin”“Rhapontigenin”“Pharmacological activity”“Mechanism”等为关键词,在中国知网、万方数据、维普网、ScienceDirect、PubMed、

[6] MARTA U, JASON AR, JORDI R, et al. The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2011, 50(2): 99-110.

[7] 国家卫生和计划生育委员会.关于印发抗菌药物临床应用指导原则(2015年版)的通知[Z]. 2015-07-24.

[8] 陈灿,应颖秋,闫盈盈,等.碳青霉烯类抗菌药物延长或持续输注治疗严重感染的疗效及安全性的系统评价[J]. *中国医院药学杂志*, 2017, 37(16): 1622-1628.

[9] 何锦妍,李海珊,蔡艳芳.多索茶碱与喹诺酮类药物联合应用的药动学与不良反应分析[J]. *临床合理用药杂志*, 2019, 12(1A): 87-88.

[10] 杨霞,魏春燕,徐珺.重症血流感染患者药学监护[J]. *医药导报*, 2019, 38(1): 103-106.

[11] 国务院办公厅.国务院办公厅关于加强三级公立医院绩效考核工作的意见[Z]. 2019-01-30.

[12] 钟雪梅,刘海露,张兰.临床药师干预抗菌药物不合理使用效果分析[J]. *中国医药导报*, 2016, 13(35): 173-176.

[13] DALTON K, BYRNE S. Role of the pharmacist in reducing healthcare costs: current insights[J]. *Integr Pharm Respract*, 2017. DOI: 10.2147/IPRP.S108047.

[14] 陈太平,吴冬妮,陈曙东,等.药物经济学的评价方法及应用情况[J]. *东南国防医药*, 2015, 17(6): 626-628.

[15] 国家卫生健康委员会,国家中医药管理局.关于加快药学服务高质量发展的意见[Z]. 2018-11-21.

[16] 于丽,赵智峰,李晋宝.临床药师参与436例次临床会诊情况分析[J]. *中国药房*, 2016, 27(17): 2433-2435.

[17] 苏丹,徐姗,王君萍.临床药师参与358例会诊的实践与分析[J]. *中国药房*, 2016, 27(11): 1571-1573.

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81803674, No.81803651);中央本级重大增减支项目——名贵中药资源可持续利用能力建设(No.2060302)

* 讲师,博士。研究方向:中药资源与鉴定。电话:0539-7258639。E-mail: xinjiezhongyao@126.com

通信作者:教授,博士。研究方向:中药质量控制与品质评价。电话:0539-7258639。E-mail: zhangboyxy@lyu.edu.cn

(收稿日期:2020-01-07 修回日期:2020-03-25)

(编辑:刘明伟)

Web of Science 等数据库中组合查询 2000 年 1 月—2020 年 1 月发表的相关文献。结果,共检索到相关文献 173 篇,其中有效文献 36 篇。现对土大黄苷的药理作用及机制进行总结归纳,以期对土大黄苷相关的新药开发及临床应用提供参考。

1 土大黄苷的药理作用及机制

1.1 抗肿瘤作用及机制

土大黄苷对肝癌、乳腺癌、肺腺癌、人口腔表皮样癌、人前列腺癌、胃癌等多种癌细胞均具有抗肿瘤活性,主要作用机制包括抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞转移和血管生成、抑制肿瘤细胞脂肪酸合成酶活性及表达等多种途径。

1.1.1 抑制肿瘤细胞增殖 时小燕等^[4]利用不同浓度的土大黄苷溶液(100~250 $\mu\text{mol/L}$)处理人肝癌 SMMC-7721 细胞 12~48 h 后,分别观察细胞形态并检测肝癌细胞的增殖抑制率、超氧化物歧化酶(SOD)活性。结果表明,土大黄苷在 100~250 $\mu\text{mol/L}$ 范围内可显著抑制肝癌细胞增殖,且呈现出浓度和时间依赖性;此外,土大黄苷对肝癌细胞的抑制作用与 SOD 活性成正相关,说明土大黄苷对肝癌增殖抑制机制可能与增强 SOD 活性有关。

赵素容等^[5]以乳腺癌 SK-BR-3 细胞为研究对象,使用不同浓度土大黄苷溶液(50~600 $\mu\text{mol/L}$)处理细胞 72 h 后发现,不同浓度土大黄苷对 SK-BR-3 细胞均有增殖抑制作用,且具有时间和浓度依赖性;另外,磷酸化蛋白激酶 B(p-Akt)蛋白的表达水平随土大黄苷的浓度增加而减少,提示土大黄苷抑制乳腺癌细胞增殖的作用机制可能与抑制 p-Akt 蛋白的表达有关。

1.1.2 诱导肿瘤细胞凋亡 赵素容等^[6]采用 Annexin V-FITC/PI 双染色法考察了土大黄苷对 SK-BR-3 细胞凋亡的影响。结果表明,土大黄苷在 100~400 $\mu\text{mol/L}$ 范围内可显著诱导 SK-BR-3 细胞凋亡,其机制可能包括抑制 B 淋巴细胞瘤 2(Bcl-2)蛋白表达,促进凋亡前体蛋白(Bax 蛋白)表达以及激活胱天蛋白酶 3(Caspase-3)等多个方面的协同作用。

Hiroshige H 等^[7]使用不同浓度土大黄苷(50~200 $\mu\text{mol/L}$)溶液处理人胃癌 KATO III 细胞 3 d 后发现,细胞微观形态发生了显著变化且细胞基因组 DNA 裂解为寡核苷酸碎片,说明土大黄苷可诱导 KATO III 细胞凋亡;当向土大黄苷处理组添加抗氧化剂(*N*-乙酰-*L*-半胱氨酸,5 mmol/L)后发现,土大黄苷对该细胞的诱导凋亡效果消失,说明其诱导细胞凋亡的机制与活性氧有关。

1.1.3 抑制肿瘤细胞转移和血管生成 癌细胞转移是恶性肿瘤的先兆,也是导致癌症高病死率的重要因素之一^[8]。Kim A 等^[9]通过划痕迁移(侵袭)试验、转板迁移(侵袭)试验和 3D 球形细胞侵袭试验发现,不同浓度土大黄苷(25~100 $\mu\text{mol/L}$)可通过抑制缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α)信号通路进而有效抑制人乳腺癌 MDA-

MB231 细胞的群落形成、转移和组织入侵;同时,经人脐静脉内皮细胞(HUVEC)试验和鸡胚尿囊膜试验发现,土大黄苷可通过抑制血管生成因子(VEGF)表达从而有效抑制血管网络生成,提示土大黄苷可通过抑制原发肿瘤细胞扩散和组织入侵,从而控制恶性肿瘤发展。

1.1.4 抑制脂肪酸合成酶活性及表达 脂肪酸合成酶(FAS)是催化合成长链脂肪酸的关键酶,相关研究发现,在多种肿瘤细胞中 FAS 表达量明显增高,但正常细胞中却未见此变化,提示 FAS 抑制剂可作为抗肿瘤药物的新药研发方向之一^[10]。Li P 等^[11]通过细胞外试验研究发现,土大黄苷可抑制 FAS 活性,其半数抑制浓度(IC₅₀)为 73.2 $\mu\text{mol/L}$;进一步使用不同浓度土大黄苷(100~400 $\mu\text{mol/L}$)处理人乳腺癌 MCF-7 细胞 24 h 后发现,土大黄苷浓度为 100 $\mu\text{mol/L}$ 时即可显著抑制细胞内 FAS 活性;同时,免疫印迹试验结果显示,土大黄苷可抑制 FAS 的表达,且呈浓度依赖性。

1.2 抗炎作用及机制

土大黄苷具有一定的抗炎活性,其主要作用机制包括抑制炎症因子表达和减少炎症介质产生。

1.2.1 抑制炎症因子表达 溃疡性结肠炎是一种慢性、易反复的炎症性肠病,其发病机制尚不完全明确,但肠上皮屏障的破坏和持续产生的促炎性细胞因子已证实是其发病的重要因素^[12]。相关研究发现,土大黄苷(100 mg/kg)可显著降低葡聚糖硫酸钠诱导的急性胃肠炎模型小鼠的疾病活动指数,同时保护肠黏膜细胞和结肠组织,抑制髓过氧化物酶(MPO)活性,还可显著降低多种炎症因子[肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 1 β (IL-1 β)、IL-8、IL-10]水平,抑制致炎因子 IL-1 β 、转化生长因子 β (TGF- β)的 mRNA 表达;土大黄苷可显著抑制 NLRP3 炎性小体活性,抑制 Caspase-1 和环氧合酶 2 的表达;此外,土大黄苷还可通过抑制肠上皮细胞凋亡、调节肠道紧密连接蛋白,从而发挥抗结肠炎的作用^[13]。

脂氧合酶(LOX)是不饱和脂肪酸代谢的关键酶类,可刺激炎症因子的产生,参与多种炎症反应过程^[14]。Ngoc TM 等^[15]通过体外试验证实,土大黄苷可与亚油酸在 LOX 的活性部位产生竞争性结合,从而抑制 LOX 活性,提示土大黄苷可通过抑制 LOX 活性发挥抗炎活性。

1.2.2 抑制炎症介质产生 一氧化氮(NO)是由 NO 合酶(NOS)氧化 *L*-精氨酸生成的炎症介质,其过量表达在炎症反应中发挥了重要作用^[16]。相关研究发现,土大黄苷和丹叶大黄素均可抑制脂多糖诱导的小鼠腹膜浆细胞、骨髓造血细胞和贴壁细胞中 NO 的产生,且丹叶大黄素抑制效果优于土大黄苷;免疫印迹法检测结果显示,丹叶大黄素(100 μmol)可完全抑制诱导型 NOS(iNOS)的表达^[17]。Wei WC 等^[13]在土大黄苷治疗葡聚糖硫酸钠诱导的急性胃肠炎模型小鼠研究中发现,土大黄苷亦可以抑制 iNOS 的表达。以上研究表明,土大黄苷和丹叶大

黄素均可通过抑制 iNOS 的表达从而减少 NO 的产生,以发挥抗炎活性,提示土大黄苷可通过其代谢产物丹叶大黄素更好地发挥抑制炎症介质分泌作用。

1.3 抗氧化作用及机制

Yong Y 等^[18]通过氧自由基吸收能力试验发现,土大黄苷具有较强的抗氧化能力。Hisashi M 等^[19]通过自由基清除试验发现,土大黄苷具有较强的清除 1,1-二苯基-2-三硝基苯肼(DPPH)自由基的能力;还可抑制兔血红细胞膜的脂质过氧化。

Zhang R 等^[20]以仓鼠肺成纤维细胞 V79-4 为研究对象,通过 H₂O₂ 处理 V79-4 细胞后发现,土大黄苷对细胞内过氧化物、DPPH 自由基和 H₂O₂ 等均具有较好的清除能力,其作用机制与激活 H₂O₂ 酶有关。

1.4 抗肺纤维化作用及机制

肺纤维化是以成纤维细胞增殖及大量细胞外基质聚集并伴炎症损伤、组织结构破坏为特征的一大类肺疾病的终末期改变^[21]。土大黄苷可通过抑制原代肺纤维细胞(PLFs)变异、改善肺部炎症、减少胶原蛋白沉积等途径发挥抗肺纤维化活性。

1.4.1 抑制 PLFs 变异 小鼠 PLFs 体外研究发现,土大黄苷(5 μmol/L)可有效减少 TGF-β 诱导的 PLFs 向成纤维细胞变异;免疫印迹法检测结果显示,土大黄苷可显著抑制 TGF-β 诱导的 α-平滑肌肌动蛋白(α-SMA)和 I 型胶原蛋白(Col I)的表达量,同时促进腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)表达;但向 PLFs 中加入 AMPK 抑制剂后,土大黄苷对细胞变异的抑制作用即被阻断^[22]。这提示土大黄苷抑制 PLFs 向成纤维细胞变异作用与激活 AMPK 活性有关。

1.4.2 抑制肺部炎症因子表达 Tao L 等^[22]通过博莱霉素诱导肺纤维化模型小鼠,然后用不同剂量土大黄苷(25~100 mg/kg)连续灌胃给药 14 d 后发现,土大黄苷可显著改善博莱霉素引起的小鼠体质量减轻,提高小鼠存活率和肺指数从而抑制肺纤维化发展;通过检测小鼠气管肺泡灌洗液中炎症相关因子水平发现,土大黄苷可显著抑制小鼠肺细胞中 TGF-β₁、IL-1β、IL-6、TNF-α 等炎症因子的分泌;此外,土大黄苷还可抑制 MPO 活性、抑制博莱霉素引起的 HIF-1α 过表达。这说明土大黄苷可显著抑制小鼠肺部炎症反应。

1.4.3 减少胶原蛋白沉积 赖氨酰氧化酶(Lox)可在细胞外基质氧化胶原蛋白和弹性蛋白上的特殊氨基酸残基,使胶原蛋白和弹性蛋白形成共价键,在创伤修复方面发挥重要作用^[23]。相关研究发现,土大黄苷可抑制 TGF-β 诱导的 PLFs 细胞中 Lox2 的表达上调;在博莱霉素诱导的肺纤维化模型小鼠中,土大黄苷还可以抑制 Lox2 mRNA 及蛋白的表达,同时降低 α-SMA 和 Col I 等胶原蛋白沉积^[22]。

1.5 抗血栓作用及机制

血栓是血流在心血管系统血管内面剥落处或修补

处的表面所形成的小块,其形成的根本因素是血液凝固和血小板黏附聚集,目前的抗血栓药物也主要以抗凝血药和抗血小板药为主^[24]。

Park EK 等^[25]向人离体血液中分别加入氯化钙、凝血激素和牛凝血酶等促使凝血,然后分别监测凝血时间、血液活化部分凝血活酶时间、前凝血酶时间和凝血酶时间等凝血指标,结果发现,土大黄苷和丹叶大黄素均无抗凝血作用。该项目研究者又以离体大鼠血小板为研究对象,以腺苷二磷酸(ADP)和胶原蛋白作为促凝剂诱导大鼠血小板聚集以考察土大黄苷和丹叶大黄素的抗血小板凝集活性。浊度分析试验结果显示,土大黄苷和丹叶大黄素均可显著抑制 ADP 和胶原蛋白引起的大鼠血小板凝集,且两者对 ADP 的抑制效果均强于对胶原蛋白。研究者进一步进行动物实验,分别通过灌胃给药(土大黄苷,25~50 mg/kg)和腹腔注射给药(丹叶大黄素,5 mg/kg)方式处理大鼠 3 h 后,采集大鼠血小板并分别利用 ADP 和胶原蛋白诱导血小板凝集。结果显示,土大黄苷可有效抑制 ADP 引起的血小板凝集但对胶原蛋白促凝无抑制作用;丹叶大黄素对 ADP 和胶原蛋白引起的血小板凝集均有抑制效果,且对两者的抑制效果相当。最后,通过血栓模型小鼠研究发现,土大黄苷和丹叶大黄素均可显著降低小鼠病死率,且两者的治疗效果与阿司匹林相当。

Aburjai TA^[26]通过向富含血小板的人血清中加入不同浓度的土大黄苷溶液共培养 3 min,然后分别加入胶原蛋白和 ADP 以诱导血小板发生凝集反应,结果发现,土大黄苷可显著抑制胶原蛋白引起的血小板凝集,但对 ADP 引起的血小板凝集的抑制作用偏弱。

1.6 抗过敏作用及机制

Park EK 等^[25]通过灌胃和腹腔注射 2 种不同给药方式研究土大黄苷对免疫球蛋白 E(IgE)介导的小鼠抗皮肤过敏反应发现,土大黄苷(100 mg/kg)经口服给药抑制率可达 53%,但土大黄苷腹腔注射给药抑制率仅为 18%;提示土大黄苷经口服给药方式可有效发挥抗过敏作用,但作用机制还有待进一步研究。

1.7 降血糖作用及机制

胰岛素与细胞糖吸收能力具有剂量依赖性,当糖浓度达到一定量时,胰岛素将不再提高葡萄糖的吸收^[27]。Choi SB 等^[28]向 3T3-L1 脂肪细胞培养液中分别加入 0.2、10 nmol/L 胰岛素,然后加入土大黄苷观察细胞糖摄取情况后,发现,土大黄苷可显著提高细胞糖摄取量;继而研究土大黄苷对 3T3-L1 脂肪细胞中三酰甘油(TG)累积的影响后发现,土大黄苷(50 μmol/L)可提高细胞液中 TG 的含量,且效果与胰岛素增敏剂吡格列酮类似;此外,利用 Min6 细胞研究土大黄苷对胰岛素分泌的影响发现,土大黄苷在低糖或高糖基质中均不会增强胰岛素分泌;在 α-葡萄糖淀粉酶体外抑制试验中发现,土大黄苷对 α-葡萄糖淀粉酶活性无抑制作用。以上结果提示,

土大黄苷降血糖作用机制主要是增强胰岛素功能。

Chen J等^[29]对KK/Ay糖尿病模型小鼠灌胃给药土大黄苷(125 mg/kg)后,考察小鼠血糖和糖耐受情况,并分析多种生理生化指标。结果显示,土大黄苷可显著降低小鼠血糖浓度,增强糖耐受能力;各项生理指标如血清胰岛素浓度、TG、低密度脂蛋白(LDL)、胆固醇(CHO)、非酯化脂肪酸(NEFA)水平等均显著降低,仅高密度脂蛋白(HDL)水平升高;乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶(CK)、天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)等血清酶活性均显著减弱。其中,TG和NEFA具有胰岛素耐受性,但给予土大黄苷后小鼠血清中TG、NEFA以及胰岛素水平均显著降低,提示土大黄苷降血糖作用与胰岛素增敏作用有关。此外,灌胃给予土大黄苷还会引起小鼠肝糖原水平升高和TG水平降低,减轻肝细胞的纤维化和脂肪变性。可见,土大黄苷在2型糖尿病及其并发症的治疗中具有较好的开发应用前景。

1.8 抗阿尔茨海默病及作用机制

土大黄苷可通过抑制细胞外 β 淀粉样蛋白1~42(A β 1~42)沉积和单胺氧化酶(MAO)活性等途径发挥抗阿尔茨海默病的作用。

1.8.1 抑制A β 1~42沉积 A β 1~42具有神经毒性,可引起细胞凋亡,A β 1~42沉积是阿尔茨海默病的发病机制之一。相关研究发现,土大黄苷(20 μ mol/L)可显著抑制由A β 1~42引起的人神经母细胞瘤IMR-32细胞凋亡,且当土大黄苷浓度达到30 μ mol/L时,效果最佳^[30]。

1.8.2 抑制MAO活性 MAO广泛存在于生物组织线粒体外膜中,发挥外生和内源胺类的氧化脱氨基作用,而MAO抑制剂常用于抑郁、焦虑和阿尔茨海默病的治疗^[31]。Wei B等^[32]首先从大鼠肝组织匀浆液中提取MAO,然后通过体外酶活性试验发现,土大黄苷对MAO活性具有一定抑制作用,提示土大黄苷具有潜在的抗阿尔茨海默病作用。

1.9 抗 β -地中海贫血及作用机制

铁调素是一种由肝细胞分泌的多肽,可起到调控全身铁代谢的作用, β -地中海贫血的病理过程中具有低铁调素现象,因此增加铁调素表达可作为治疗 β -地中海贫血的有效靶点^[33]。张森等^[34]以含有土大黄苷(5 μ mol/L)的细胞培养液分别处理人肝癌HepG2细胞、SMMC-7721细胞和小鼠肝癌Hepa1-6细胞24 h后发现,土大黄苷可有效增加这3种肝癌细胞中铁调素的含量,并可显著提高人源性肝癌细胞中铁调素mRNA的表达量,提示土大黄苷对 β -地中海贫血的治疗具有潜在的开发利用价值。

1.10 抗结核分枝杆菌及作用机制

结核病是由结核分枝杆菌引起的慢性传染病,易产生耐药性^[35]。Smolarz HD等^[36]从土大黄中分离得到8种化合物,其中6种(土大黄苷、去氧土大黄苷、白藜芦醇、芦荟大黄素、大黄酚、芦荟苷)具有一定的抗结核分枝杆

菌作用,且土大黄苷对结核分枝杆菌H37Ra和牛分枝杆菌的最低抑菌浓度均为128 μ g/mL,最低杀菌浓度均为256 μ g/mL,是链霉素抑菌效果的1/8~1/4。

2 结语

土大黄苷药理作用十分丰富,包括抗肿瘤、抗炎、抗氧化、抗肺纤维化、抗血栓、抗过敏、降血糖、抗阿尔茨海默病、抗 β -地中海贫血、抗结核分枝杆菌等。关于其药理活性对应的作用机制大多已有较全面的研究,如抗肿瘤活性作用机制包括抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞转移和血管生成、抑制脂肪酸合成酶活性及表达等;抗炎作用机制包括抑制炎症因子表达和减少炎症介质产生;抗氧化作用机制包括清除自由基和激活H₂O₂酶活性;抗肺纤维化作用机制包括抑制PLFs变异及肺部炎症因子表达、减少胶原蛋白沉积等;抗血栓作用机制为抗血小板凝集;降血糖作用机制为增强胰岛素功能;抗阿尔茨海默病作用机制为抑制细胞外A β 1~42沉积和MAO活性;抗 β -地中海贫血作用机制为提高铁调素表达量等。另一方面,土大黄苷经肠道代谢后的产物丹叶大黄素在抗炎、抗血栓等方面也具有良好的活性,提示土大黄苷是一个良好的先导化合物,后续可深入研究土大黄苷及其代谢产物的药理活性和作用机制,并开发土大黄苷相关制剂,为其新药开发及临床应用提供参考。

参考文献

- [1] 徐颖,郭增军,谭林.土大黄苷研究进展[J].中国现代应用药学杂志,2009,26(7):549-552.
- [2] 郭明,徐兴涛,吴志武.中药活性成分土大黄苷与人血清白蛋白的结合反应机制研究[J].药学学报,2011,46(9):1084-1092.
- [3] KIM DH, PARK EK, BAE EA, et al. Metabolism of rhaponticin and chrysophanol 8-O-beta-D-glucopyranoside from the Rhizome of *Rheum undulatum* by human intestinal bacteria and their anti-allergic actions[J]. *Biol Pharm Bull*, 2000, 23(7): 830-833.
- [4] 时小燕,赵玮,王天晓,等.土大黄苷对人肝癌细胞SMMC-7721增殖和分化的影响[J].中国医疗前沿,2012,7(1):11-13.
- [5] 赵素容,段海峰,许尹,等.土大黄苷对乳腺癌细胞SK-BR-3增殖的影响[J].军事医学科学院院刊,2010,34(5):444-446.
- [6] 赵素容,刘浩,梁颖,等.土大黄苷对人乳腺癌细胞SK-BR-3凋亡的影响[J].蚌埠医学院学报,2012,37(7):845-847.
- [7] HIROSHIGE H, KEIJI T, TOSHIKI I, et al. Induction of apoptosis by rhapontin having stilbene moiety, a component of rhubarb (*Rheum officinale* Baillon) in human stomach cancer KATO III cells[J]. *Oncology Rep*, 2007, 18(2):347-351.
- [8] VALASTYAN S, WEINBERG RA. Tumor metastasis: mo-

- lecular insights and evolving paradigms[J]. *Cell*, 2011, 147(2):275-292.
- [9] KIM A, MA J. Rhaponticin decreases the metastatic and angiogenic abilities of cancer cells via suppression of the HIF-1 α pathway[J]. *Int J Oncology*, 2018. DOI: 10.3892/ijo.2018.4479.
- [10] FRANCIS PK. Fatty-acid synthase and human cancer: new perspectives on its role in tumor biology[J]. *Nutrition*, 2000, 16(3):202-208.
- [11] LI P, TIAN W, WANG X, et al. Inhibitory effect of desoxyrhaponticin and rhaponticin, two natural stilbene glycosides from the Tibetan nutritional food *Rheum tanguticum* Maxim. ex Balf., on fatty acid synthase and human breast cancer cells[J]. *Food Func*, 2014, 5(2):251-256.
- [12] LEBEER S, VANDERLEYDEN J, DE KSCJ. Host interactions of probiotic bacterial surface molecules: comparison with commensals and pathogens[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2010, 8(3):171-183.
- [13] WEI WC, WANG L, ZHOU K, et al. Rhapontin ameliorates colonic epithelial dysfunction in experimental colitis through SIRT1 signaling[J]. *Int Immunopharmacol*, 2017. DOI: 10.1016/j.intimp.2016.11.024.
- [14] 崔丽丽, 杨蕊, 王立娜, 等. 12/15-脂氧合酶及研究进展[J]. *临床荟萃*, 2009, 24(13):1182-1185.
- [15] NGOC TM, MINH PTH, HUNG TM, et al. Lipoxygenase inhibitory constituents from rhubarb[J]. *Arch Pharm Res*, 2008, 31(5):598-605.
- [16] 王强, 廖清奎. 一氧化氮在炎症反应中的作用[J]. *医学综述*, 2002, 8(4):198-200.
- [17] HISASHI M, TADASHI K, TOSHIO M, et al. Effects of stilbene constituents from rhubarb on nitric oxide production in lipopolysaccharide-activated macrophages[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2000, 10(4):323-327.
- [18] YONG Y, SALEEM A, GUERRERO-ANALCO J, et al. *Larix laricina* bark, a traditional medicine used by the Cree of Eeyou Istchee: antioxidant constituents and in vitro permeability across Caco-2 cell monolayers[J]. *J Ethnopharm*, 2016. DOI: 10.1016/j.jep.2016.10.054.
- [19] HISASHI M, TOSHIO M, IWAO T, et al. Antioxidant constituents from rhubarb: structural requirements of stilbenes for the activity and structures of two new anthraquinone glucosides[J]. *Bioorg Med Chem*, 2001, 9(1):41-50.
- [20] ZHANG R, KANG KA, PIAO MJ, et al. Rhapontigenin from *Rheum undulatum* protects against oxidative-stress-induced cell damage through antioxidant activity[J]. *J Toxicol Env Heal A*, 2007, 70(13):1155-1166.
- [21] 赵晨宇, 尹雯, 李志勇, 等. 肺纤维化的临床药物治疗新进展[J]. *中国药房*, 2014, 25(10):928-932.
- [22] TAO L, CAO J, WEI W, et al. Protective role of rhapontin in experimental pulmonary fibrosis in vitro and in vivo[J]. *Int Immunopharmacol*, 2017. DOI: 10.1016/j.intimp.2017.03.020.
- [23] CHEN M, CHEUNG FWK, CHAN MH, et al. Protective roles of cordyceps on lung fibrosis in cellular and rat models[J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 143(2):448-454.
- [24] 朱文婷. 抗血栓药物研究进展[J]. *中国临床药学杂志*, 2018, 27(5):365-370.
- [25] PARK EK, CHOO MK, YOON HK, et al. Antithrombotic and antiallergic activities of rhaponticin from *Rhei Rhizoma* are activated by human intestinal bacteria[J]. *Arch Pharm Res*, 2002, 25(4):528-533.
- [26] ABURJAI TA. Anti-platelet stilbenes from aerial parts of *Rheum palaestinum*[J]. *Phytochem*, 2000, 55(5):407-410.
- [27] 张怀民, 傅秀慧, 郑海洲. 中药活性成分治疗2型糖尿病及其并发症作用机制的研究进展[J]. *中国药房*, 2016, 27(22):3151-3153.
- [28] CHOI SB, KO BS, PARK SK, et al. Insulin sensitizing and alpha-glucoamylase inhibitory action of sennosides, rheins and rhaponticin in *Rhei Rhizoma*[J]. *Life Sci*, 2006, 78(9):934-942.
- [29] CHEN J, MA M, Lu Y, et al. Rhaponticin from rhubarb rhizomes alleviates liver steatosis and improves blood glucose and lipid profiles in KK/Ay diabetic mice[J]. *Planta Med*, 2009, 75(5):472-477.
- [30] MISITI F, SAMPAOLESE B, MEZZOGORI D, et al. Protective effect of rhubarb derivatives on amyloid beta (1-42) peptide-induced apoptosis in IMR-32 cells: a case of nutrigenomic[J]. *Brain Res Bull*, 2006, 71(1/2/3):29-36.
- [31] FERNANDEZ HH, CHEN JJ. Monamine oxidase inhibitors: current and emerging agents for parkinson disease[J]. *Clin Neuropharmacol*, 2007, 30(3):150-168.
- [32] WEI B, YANG ZD, SHI DF, et al. Inhibition of monoamine oxidase by stilbenes from *Rheum palmatum*[J]. *Iran J Pharm Res*, 2016, 15(4):885-892.
- [33] 任峰, 肖莉, 李健, 等. 铁调素与地中海贫血研究进展[J]. *新乡医学院学报*, 2016, 33(4):329-331.
- [34] 张森, 郭春雨, 孙明月, 等. 土大黄苷、胡黄连苷 II 对肝癌细胞 Hcpidin 表达的影响[J]. *山西大学学报(自然科学版)*, 2015, 38(4):715-720.
- [35] 安婷婷, 周蕾, 蒋昌河, 等. 抗结核分枝杆菌化合物结构特征及体外活性的研究进展[J]. *中国药房*, 2019, 30(17):2424-2430.
- [36] SMOLARZ HD, SWATKO-OSSOR M, GINALSKA G, et al. Antimycobacterial effect of extract and its components from *Rheum rhaponticum*[J]. *J AOAC Int*, 2013, 96(1):155-160.

(收稿日期:2020-03-07 修回日期:2020-04-17)

(编辑:唐晓莲)