

改善急性肺损伤的中药有效成分研究进展^Δ

王秀枝^{1*}, 王迪¹, 迟戈夫², 樊志菲¹, 于丽君^{1#} (1. 内蒙古民族大学药物化学与药理学研究所, 内蒙古通辽 028000; 2. 内蒙古民族大学附属医院, 内蒙古通辽 028000)

中图分类号 R287; R563 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)34-4868-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.34.36

摘要 目的: 为开发治疗急性肺损伤的有效中药及研究其改善机制提供参考。方法: 以“中药”“有效成分”“脂多糖”“急性肺损伤”“Protective effect”“Lipopolysaccharide”“Acute lung injury”等为关键词, 组合查询2000年8月—2016年5月在PubMed、中国知网、万方等数据库中的相关文献, 就中药有效成分对脂多糖致急性肺损伤改善作用的研究进行综述。结果与结论: 共检索到相关文献134篇, 其中有效文献55篇。黄酮类中的黄芩苷、黄芩素、葛根素以及槲皮素、多酚类中的姜黄素、白藜芦醇、表没食子儿茶素没食子酸酯、原花青素、生物碱类中的山莨菪碱、黄连素和胡椒碱、皂苷类中的七叶皂苷、积雪草苷以及苯乙醇类中的红景天苷、联苯酚类中的厚朴酚、单萜类中的芍药苷、苯乙醇苷类中的连翘酯苷A等化合物对脂多糖致急性肺损伤也有改善作用。目前关于中药有效成分对脂多糖致急性肺损伤的改善作用的机制研究还非常有限, 大多数停留在对炎症因子、自由基、炎性细胞浸润的水平, 深层次研究较少。今后需要从抑制相关基因的活化及蛋白质的表达、阻断信号通路、抑制炎症细胞的过度活化等多方面来研究中药有效成分改善急性肺损伤的机制。

关键词 中药; 有效成分; 急性肺损伤; 脂多糖

急性肺损伤(ALI)是一种因各种直接或间接因素所致的肺泡上皮细胞及毛细血管内皮细胞损伤、肺泡-毛细血管通透性增加、中性粒细胞大量浸润诱发的急性炎症反应。ALI的最终严重阶段被定义为急性呼吸窘迫综合征(ARDS)^[1]。ALI是临床常见的疾病, 感染、脓毒血症等多种病因均可诱发ALI/ARDS^[2], 其中细菌感染是最常见且最主要的原因。脂多糖(LPS)是革兰阴性菌细胞壁的主要成分, 能够诱发ALI^[3]。临床上使用的一些药物如糖皮质激素等对ALI有一定治疗作用, 但同时存在各种副作用, 达不到满意的效果^[4]。

随着中药及其有效成分抗炎免疫机制的研究进展, 越来越多的中药应用于临床, 成为继非甾体类抗炎药和肾上腺皮质激素类抗炎药之后的又一类应用广泛的抗炎药物^[5]。笔者以“中药”“有效成分”“脂多糖”“急性肺损伤”“Protective effect”“Lipopolysaccharide”“Acute lung injury”等为关键词, 组合查询2000年8月—2016年5月在PubMed、中国知网、万方等数据库中的相关文献。结果, 共检索到相关文献134篇, 其中有效文献55篇。现就中药有效成分对LPS致ALI改善作用的研究进行综述, 以期对开发治疗ALI的有效中药及研究其改善机制提供参考。

1 黄酮类

黄酮类化合物是一类广泛存在于自然界的植物次生代谢产物, 具有抗炎镇痛^[6]、抗癌、抗氧化^[7]、降血糖^[8]等多种多样的生理功能, 而且在治疗LPS诱发的ALI疾病中发挥了较强的作用^[9]。黄酮类化合物种类较多, 主要有黄芩苷、黄芩素、葛根素以及槲皮素, 结构式见图1、图2。

黄芩苷是中药黄芩的主要活性成分, 具有抗炎作用。Huang KL等^[10]报道, 在LPS滴鼻前1 h和LPS滴鼻后30 min分别给予黄芩苷20 mg/kg, 结果发现黄芩苷能够通过降低肺泡灌洗液(BALF)中蛋白含量、乳酸脱氢酶(LDH)活性和减少中性粒细胞浸润, 进而对LPS诱导的ALI发挥一定的治疗作用。

^Δ 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No.81360656); 内蒙古自治区自然科学基金项目(No.2016MS0813)

* 硕士研究生。研究方向: 民族药药理学。E-mail: wxz948788227@163.com

通信作者: 教授。研究方向: 蒙药药理学。E-mail: tl_ylj@163.com

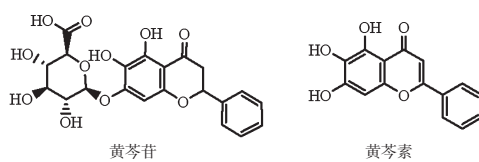


图1 黄芩苷和黄芩素的结构式



图2 葛根素和槲皮素的结构式

Ding XM等^[11]研究发现, 黄芩苷发挥其改善作用可能是通过抑制CX3CL1-CX3CR1 axis和核因子(NF)-κB信号通路的活化, 进而对LPS致ALI起到改善作用。潘永利^[12]通过体内实验证明, 黄芩苷可降低大鼠肺组织髓过氧化物酶(MPO)和环氧合酶2(COX-2)活性, 减少血清中白细胞介素(IL)-1β、IL-8和肿瘤坏死因子α(TNF-α)的表达, 提示黄芩苷对ALI的改善机制可能依赖于抗炎作用。综上, 黄芩苷对LPS致ALI具有一定的改善作用, 但其具体的改善机制还有待进一步的研究。

黄芩素, 化学名称为5,6,7-三羟基黄酮, 是黄芩中含量最高的黄酮类化合物之一, 具有抗炎、抗氧化、解热、镇痛、抗肿瘤等作用^[13]。最新研究发现, 长期给小鼠口服黄芩素能缓解突触功能的中断和认知障碍, 进而降低阿尔茨海默病(AD)的发病率^[14]。Tsai CL等^[15]采用给大鼠注射黄芩素研究其对LPS致ALI的作用, 结果发现黄芩素显著降低BALF中IL-1β、TNF-α、IL-6、硝酸盐和亚硝酸盐的含量, 且LPS诱导的炎性细胞浸润、MPO活性、超氧阴离子自由基的形成和诱导型一氧化氮合酶在肺部的表达均减弱; 而且黄芩素在LPS诱导的ALI中可增强Nrf2/HO-1级联, 从而抑制NF-κB活化。由此可知, 黄芩素对ALI的作用机制可能是抑制NF-κB介导的炎症反应和Nrf2/HO-1途径, 从而对ALI起到一定的改善作用。目前关于黄芩素对LPS诱发的ALI的作用报道较少, 需进一步研究。

葛根素是葛根的有效成分, 具有抗氧自由基、抗神经细胞

凋亡、抑制炎症反应的作用^[16]。李佳欢等^[17]通过给大鼠 ip LPS 复制 ALI 模型来观察葛根素对于 LPS 导致的 ALI 的作用,病理结果显示葛根素+LPS 组较 LPS 组损伤明显减轻,肺组织结构趋于正常;肺水参数结果显示,葛根素能明显降低小鼠肺干湿比(W/D),提示葛根素能减轻肺水肿;而且葛根素+LPS 组水通道蛋白(AQP-1)表达较 LPS 组明显增加,表明葛根素可能通过调节 AQP-1 从而达到减轻肺水肿及改善肺损伤的作用。

槲皮素是一种多羟基黄酮类化合物,具有清除自由基、抗氧化、抗炎、抗菌等药理作用^[18]。槲皮素具有明确的抗肿瘤作用,对乳腺癌、前列腺癌等都有预防作用和一定的治疗作用;而且一定浓度的槲皮素能诱导人结肠癌细胞 SW480 中 Bcl-2 和 C-myc 基因的表达下调,进而对细胞增殖起到抑制作用^[19]。人们在研究槲皮素对 LPS 诱导的 ALI 的作用时发现,槲皮素可抑制 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和一氧化氮(NO)的表达而增加 IL-10 的表达。此外,槲皮素显著降低 COX-2、高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)和诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的表达以及 NF- κ B 和 HO-1 的磷酸化而发挥其对 LPS 诱导的 ALI 的改善作用^[20-21]。其作用机制可能是抑制炎症细胞浸润和氧化应激的发生^[22],明确的作用机制仍有待于进一步研究。

2 多酚类

多酚类化合物是分子中具有多个羟基酚类植物成分的总体称,具有抗氧化、强化血管壁、促进胃肠消化、降血脂、防动脉硬化等作用^[23],主要包括姜黄素、白藜芦醇、表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)、原花青素等,结构式见图3、图4。

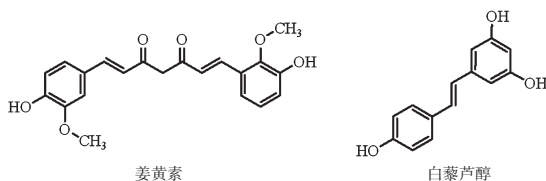


图3 姜黄素和白藜芦醇的结构式

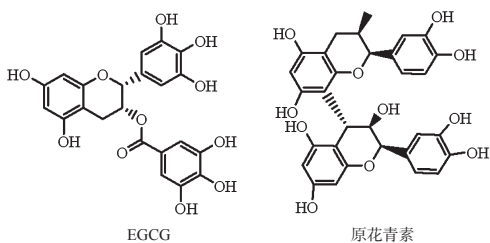


图4 EGCG和原花青素的结构式

姜黄素是从姜科植物的根茎中提取的一种天然有效成分,具有抗氧化、抗肿瘤、抗炎等药理作用。罗丽丹等^[24]通过观察姜黄素对 LPS 诱导大鼠 ALI 的改善作用时发现,不同剂量姜黄素的 BALF 中蛋白质含量和 TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子表达减少,肺通气功能改善。这表明姜黄素对 LPS 诱导的 ALI 具有改善作用,且这种作用主要是通过抗炎介导的。此外,姜黄素对于 LPS 致 ALI 引起的氧化应激反应具有一定的调节作用,故可作为一种新的治疗手段应用于 ALI^[25],但其作用效果有待于更进一步考察。

白藜芦醇为虎杖根茎提取物,具有抗肿瘤、抗氧化、抗炎等生物学活性^[26]。Cao Q 等^[27]通过体内试验研究白藜芦醇对 LPS 诱发 ALI 的作用中发现,白藜芦醇能显著地减少炎症因子的表达,减轻肺水肿,降低肺 W/D,进一步抑制 NF- κ B 的磷酸化水平,表明白藜芦醇对 ALI 有一定的改善作用。进一步试验表明,白藜芦醇对 LPS 致 ALI 的作用是通过去乙酰化酶 1(Sirt1)^[28]和 myd88-TLR4 信号通路来实现的^[29]。

EGCG 是茶叶特有的儿茶素,具有抗氧化、抗肿瘤、抗炎、

降血脂等药理活性^[30]。Bae HB 等^[31]采用了体外和体内共同实验证明了其对 LPS 致 ALI 的改善作用:EGCG 在体外和体内均可通过抑制细胞外信号调节激酶 1/2(ERK1/2)和 c-Jun N 端激酶(JNK)的磷酸化来减少 TNF- α 和巨噬细胞炎症蛋白 2(MIP-2)的表达从而发挥其作用。Liu W 等^[32]发现,EGCG 能够通过调控 JAK/STAT1 和 STAT1-caspase-3/p21 信号通路来调节 ALI。

原花青素是一类黄酮单体及其聚合体的多酚化合物,具有抗炎、抗氧化及阻断各种信号转导通路的作用^[33]。原花青素可降低大鼠肺组织 W/D、肺组织和血清中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 MPO 水平,同时也显著减轻大鼠肺组织丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)磷酸化水平及 NF- κ B 的 DNA 结合活性,提示原花青素可能通过阻断 MAPKs 的激活及抑制 NF- κ B 的 DNA 结合活性,从而对 LPS 所致 ALI 大鼠有保护作用^[34]。

3 生物碱类

生物碱是一类结构类型复杂,广泛存在于植物、动物、微生物等生物体内的重要天然产物^[35]。生物碱具有抗炎、抗病毒、抗菌作用,而且在心血管和神经系统方面也有一定的作用^[36]。生物碱类化合物主要包括山莨菪碱、黄连素和胡椒碱等,结构式见图5。

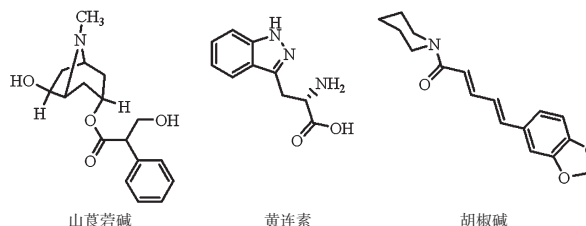


图5 山莨菪碱、黄连素和胡椒碱的结构式

山莨菪碱是从唐古特山莨菪根中提取的一种生物碱,具有抗心律失常、止痛、解痉、抗溃疡等作用^[37]。简文等^[38]研究发现,成年家兔经 LPS 作用后立即 ip 山莨菪碱 2 mg/kg,随后以 1 mg/kg 分别维持 1、2、3、4 h,结果显示山莨菪碱能通过抑制肺泡巨噬细胞中 NF- κ B 的活化,下调 TNF- α 基因的转录及蛋白质的合成,从源头阻遏了炎症细胞因子的瀑布样链锁反应,达到对 ALI 的治疗作用。You QH 等^[39]采用 iv LPS 复制 ALI 模型后给予山莨菪碱的方法对山莨菪碱的抗 ALI 作用进行了研究,结果显示山莨菪碱可通过抑制 IL-17F 的表达进而对 ALI 起到一定的改善作用。

黄连素是一种重要的生物碱,具有抗心力衰竭、抗心律失常、抗炎等作用。有文献报道,黄连素可通过抑制 TNF- α 的产生和细胞内磷脂酶 A₂ 的表达从而减轻 LPS 诱导的 ALI 的损伤^[40]。

胡椒碱,又称(E,E)-1-[5-(1,3-苯并二氧戊环-5-基)-1-氧代-2,4-戊二烯基]-哌啶,是胡椒中主要的活性化学物质。胡椒碱能够通过调节 NF- κ B 信号通路,减少 LPS 引起的白细胞聚集,抑制 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 高表达,从而对 LPS 致 ALI 起到一定的改善作用^[41]。

4 皂苷类

皂苷是苷元为三萜或螺旋甾烷类化合物的一类糖苷,主要分布于陆地高等植物中,也少量存在于海星和海参等海洋生物中。皂苷类主要包括七叶皂苷、积雪草苷等,结构式见图6。

七叶皂苷是从娑罗子中分离出来的重要成分^[42]。Xin W 等^[43]给予七叶素后 iv LPS,通过对 TNF- α 、IL-1 β 、NO 和 MPO 等各种指标进行检测发现,在 LPS 诱导前用七叶素干预后,降低了 ALI 的死亡率,下调炎症介质,提高了内源性抗氧化能力,说明七叶素具有抑制 LPS 诱导的炎症反应而对 ALI 起改善作用,其作用机制可能是加强内源性抗氧化能力。

积雪草苷为积雪草提取物三萜皂苷的主要成分之一^[44]。

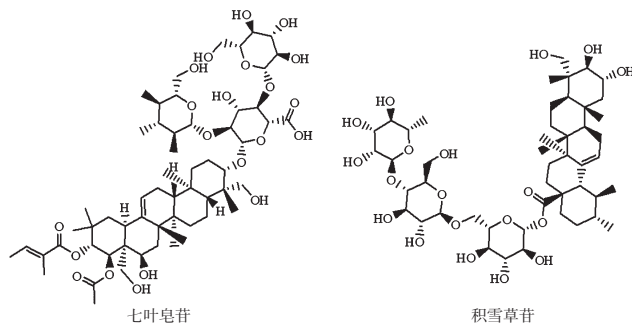


图6 七叶皂苷和积雪草苷的结构式

章卓等^[45]通过积雪草苷对LPS诱导ALI COX-2/前列腺素E2 (PGE2)影响研究中发现,积雪草苷各组呈剂量依赖性抑制COX-2/PGE2表达,提示积雪草苷对LPS致ALI改善效应可能与抑制COX-2/PGE2有关。Qiu J等^[46]研究积雪草苷对LPS致ALI的作用中发现,积雪草苷可能是通过抑制NF- κ B P65的磷酸化和NF- κ B抑制剂的降解来发挥其对ALI的改善作用。

5 其他类

除了上述所说的几类中药成分外,还有其他中药有效成分对LPS诱导的ALI具有改善作用,本文重点介绍以下几个。

红景天苷是从藏药红景天分离的一种苯乙醇类化合物,具有抗炎、抗缺氧、抗肿瘤及抗肝纤维化等作用。Guan S等^[47]通过给予120 mg/kg红景天苷研究发现,其可通过降低W/D、MPO活性和蛋白质浓度以及抑制TNF- α 、IL-6和IL-1 β 表达,进而对LPS诱导的ALI小鼠起到保护作用。有文献报道,经红景天苷干预ALI后,肺泡腔及支气管腔炎细胞及渗出物明显减少,肺含水量减少,BALF中蛋白含量减少,肺组织匀浆中TNF- α 、IL-6、LDH和MPO的含量显著减少,IL-10含量显著增加,其机制可能是通过抑制TNF- α 、IL-6、IL-10、LDH和MPO的表达来发挥作用^[48]。

厚朴酚属于联苯酚类化合物,是厚朴提取物重要的单体成分之一,具有抗氧化、抗菌、抗病毒、抗肿瘤等多种药理学作用^[49]。有研究发现,厚朴酚是通过抑制NF- κ B信号通路来发挥抗炎作用^[50]。Fu Y等^[51]通过LPS诱导ALI研究中发现,厚朴酚干预后,肺损伤程度减轻,肺W/D降低,促炎细胞因子和炎症巨噬细胞生成减少,MPO活性降低,磷酸化NF- κ B蛋白和Toll样受体4(TLR4)的表达减少。其对ALI起改善作用可能是通过下调TLR4的表达,从而导致磷酸化NF- κ B蛋白和促炎因子在肺的生成减少来实现的。红景天苷和厚朴酚的结构式见图7。

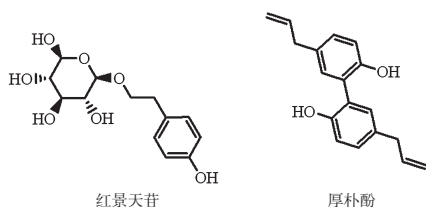


图7 红景天苷和厚朴酚的结构式

芍药苷是毛茛科植物芍药根中的一种单萜类糖苷化合物,具有抗自由基损伤、抗氧化、抗血小板聚集、抗惊厥等多种生物学效应,并且毒副作用较小^[52]。有文献报道,小鼠连续3 d ip芍药苷(20 mg/kg),于第3天给药1 h后经LPS刺激,结果发现芍药苷通过抑制肺组织中中性粒细胞浸润,降低MPO和细胞内磷脂酶A₂(cPLA₂)活性,从而减轻小鼠内毒素性肺损伤^[53]。Zhou H等^[54]通过研究芍药苷对LPS诱导的ALI的改善作用的研究中发现,芍药苷能够减轻LPS引起的ALI,其作用机制可能是下调肺组织中p38、JNK和ERK的磷酸化来减少LPS引起的ALI。

连翘酯苷A属于苯乙醇苷类化合物,为中药连翘的主要活性成分,具有抗菌、抗病毒、免疫调节、清热解毒等功效。周林等^[55]通过研究连翘酯苷A对LPS诱发的ALI小鼠保护作用实验发现,连翘酯苷A用药各组血浆内毒素含量明显下降,肺组织病理损伤不同程度地减轻,小鼠TLR4 mRNA和蛋白的表达明显下调,NF- κ B蛋白的表达也显著降低,血清中TNF- α 的含量降低,这说明连翘酯苷A对LPS诱发的ALI小鼠起保护作用,其机制可能与其抑制LPS-TLR4-MyD88-NF- κ B信号通路有关。芍药苷和连翘酯苷A的结构式见图8。

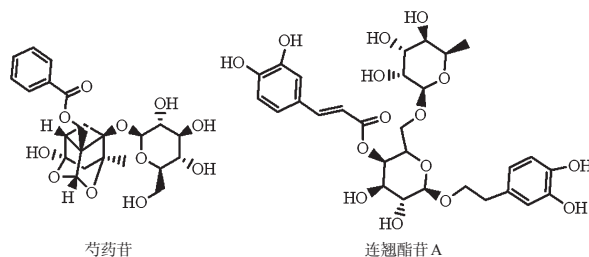


图8 芍药苷和连翘酯苷A的结构式

6 结语

近年来,随着对ALI发病机制研究的不断深入,寻找治疗ALI的有效药物十分重要。中药中,如黄酮类、皂苷类、多酚类、生物碱类等在治疗ALI方面有显著的效果,可再进行深入研究。中药有效成分治疗ALI常常是多靶点、多途径、多机制发挥作用,但是目前对于其作用机制的研究还非常有限,大多数停留在对炎症因子、自由基、炎性细胞浸润的水平,深层次的研究较少。ALI是一种病理机制复杂的疾病,今后需要从抑制相关基因的活化及蛋白质的表达,阻断信号通路,抑制炎症细胞的过度活化等多个方面研究中药有效成分改善ALI的机制,以期治疗ALI提供有效的药物,从而降低ALI的病死率。

参考文献

- [1] Liang D, Sun Y, Shen Y, et al. Shikonin exerts anti-inflammatory effects in a murine model of lipopolysaccharide-induced acute lung injury by inhibiting the nuclear factor-kappa B signaling pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2013, 16(4):475.
- [2] Bai GZ, Yu HT, Ni YF, et al. Shikonin attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice[J]. *J Surg Res*, 2013, 182(2):303.
- [3] 黄继义, 刘才文, 林建东, 等. 内毒素急性肺损伤TLR4-LPS信号传导对NF- κ B活性的影响[J]. *临床肺科杂志*, 2014, 19(2):223.
- [4] Jain R, DalNogare A. Pharmacological therapy for acute respiratory distress syndrome[J]. *Mayo Clin Proc*, 2006, 81(2):205.
- [5] 贾琦, 雒江菡, 高原, 等. 中药有效成分抗炎、抗肿瘤的研究进展[J]. *黑龙江医药*, 2014, 27(1):46.
- [6] Chen H, Pu J, Liu D, et al. Anti-inflammatory and antinociceptive properties of flavonoids from the fruits of black mulberry (*Morus nigra* L.)[J]. *PLoS One*, 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0153080.
- [7] Badmus JA, Ekpo OE, Rautenbach F, et al. Isolation and antioxidant activity of flavonoids from *Holarrhena floribunda* (G. don) leaves[J]. *Acta Biochim Pol*, 2016, 63(2):353.
- [8] Sheliya MA, Rayhana B, Ali A, et al. Inhibition of α -glucosidase by new prenylated flavonoids from *euphorbia hirsuta* L.

- ta L. herb[J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, doi: 10.1016/j.jep.2015.10.018.
- [9] Chu CJ, Xu NY, Li XL, *et al.* Rabdosisia japonica var. glaucocalyx flavonoids fraction attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, doi:10.1155/2014/894515.
- [10] Huang KL, Chen CS, Hsu CW, *et al.* Therapeutic effects of baicalin on lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats[J]. *Am J Chin Med*, 2008, 36(2):301.
- [11] Ding XM, Pan L, Wang Y, *et al.* Baicalin exerts protective effects against lipopolysaccharide-induced acute lung injury by regulating the crosstalk between the CX3CL1-CX3CR1 axis and NF- κ B pathway in CX3CL1-knockout mice[J]. *Int J Mol Med*, 2016, 37(3):703.
- [12] 潘永利,黄芩苷对急性肺损伤大鼠的保护作用[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(3):238.
- [13] 辛文好,宋俊科,何国荣,等.黄芩素和黄芩苷的药理作用及机制研究进展[J].中国新药杂志,2013,22(6):647.
- [14] Gu XH, Xu LJ, Liu ZQ, *et al.* The flavonoid baicalein rescues synaptic plasticity and memory deficits in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Behav Brain Res*, 2016, doi:10.1016/j.bbr.2016.05.052.
- [15] Tsai CL, Lin YC, Wang HM, *et al.* Baicalein, an active component of scutellaria baicalensis, protects against lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 153(1):197.
- [16] 朱爱江,方步武.中药单体抗炎作用的研究近况[J].广州医药,2007,38(4):3.
- [17] 李佳欢,傅涛,蔡克银.葛根素对脂多糖导致的大鼠急性肺损伤组织中水通道蛋白-1的影响[J].现代生物医学进展,2010,10(12):2253.
- [18] 孙涓,余世春.槲皮素的研究进展[J].现代中药研究与实践,2011,25(3):85.
- [19] 罗辉燕,冯冬冬,于伟娜,等.槲皮素对结肠直肠癌细胞SW480增殖与Bcl-2、C-myc表达的影响[J].中国药房,2014,25(11):987.
- [20] Wang L, Chen J, Wang B, *et al.* Protective effect of quercetin on lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice by inhibiting inflammatory cell influx[J]. *Exp Biol Med*, 2014, 239(12):1653.
- [21] Takashima K, Matsushima M, Hashimoto K, *et al.* Protective effects of intratracheally administered quercetin on lipopolysaccharide-induced acute lung injury[J]. *Respir Res*, 2014, 15(1):150.
- [22] Huang R, Zhong T, Wu H. Quercetin protects against lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats through suppression of inflammation and oxidative stress[J]. *Arch Med Sci*, 2015, 11(2):427.
- [23] 左玉.多酚类化合物研究进展[J].粮食与油脂,2013,26(4):6.
- [24] 罗丽丹,喻红,欧阳昌汉.姜黄素对脂多糖诱导大鼠急性肺损伤的保护作用[J].咸宁学院学报:医学版,2011,25(6):468.
- [25] Kumari A, Tyagi N, Dash D, *et al.* Intranasal curcumin ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice[J]. *Inflammation*, 2015, 38(3):1103.
- [26] 王铮,马清涌,任雷,等.白藜芦醇对重症急性胰腺炎急性肺损伤作用的实验研究[J].四川大学学报:医学版,2006,37(6):904.
- [27] Cao Q, Jing C, Tang X, *et al.* Protective effect of resveratrol on acute lung injury induced by lipopolysaccharide in mice[J]. *Anat Rec: Hoboken*, 2011, 294(3):527.
- [28] Li T, Zhang J, Feng J, *et al.* Resveratrol reduces acute lung injury in a LPS induced sepsis mouse model via activation of Sirt1[J]. *Mol Med Rep*, 2013, 7(6):1889.
- [29] Zhang Z, Chen N, Liu JB, *et al.* Protective effect of resveratrol against acute lung injury induced by lipopolysaccharide via inhibiting the myd88 dependent Toll-like receptor 4 signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(1):101.
- [30] 仇燕嵘,李楠,韩国柱,等.表没食子儿茶素没食子酸酯的研究进展[J].中草药,2006,37(2):303.
- [31] Bae HB, Li M, Kim JP, *et al.* The effect of epigallocatechin gallate on lipopolysaccharide-induced acute lung injury in a murine model[J]. *Inflammation*, 2010, 33(2):82.
- [32] Liu W, Dong M, Bo L, *et al.* Epigallocatechin-3-gallate ameliorates seawater aspiration-induced acute lung injury via regulating inflammatory cytokines and inhibiting JAK/STAT1 pathway in rats[J]. *Mediators Inflamm*, 2014, doi:10.1155/2014/612593.
- [33] Keen CL, Holt RR, Oteiza PI, *et al.* Cocoa antioxidants and cardiovascular health[J]. *Am J Clin Nutr*, 2005, 81(1 Suppl):298.
- [34] 陈向东,王占海,沈凌鸿,等.原花青素对大鼠急性肺损伤伴肾功能损害的拮抗作用[J].中国中西医结合急救杂志,2007,14(2):99.
- [35] 徐智,吴德玲,张伟,等.生物碱类化合物的研究进展[J].广东化工,2014,41(17):84.
- [36] 蒙其森,梁洁,吴桂凡,等.生物碱类化合物药理作用研究进展[J].时珍国医国药,2003,14(11):700.
- [37] 孙凯,杨丽敏.山萘碱的药理和临床研究进展[J].世界临床药物,2010,31(3):182.
- [38] 简文,尹文,戚好文,等.山萘碱干预急性肺损伤家兔肺泡巨噬细胞中核因子 κ B和肿瘤坏死因子 α mRNA的表达[J].中国临床康复,2006,10(40):94.
- [39] You QH, Zhang D, Niu CC, *et al.* Expression of IL-17A and IL-17F in lipopolysaccharide-induced acute lung injury and the counteraction of anisodamine or methylprednisolone[J]. *Cytokine*, 2014, 66(1):78.
- [40] Zhang HQ, Wang HD, Lu DX, *et al.* Berberine inhibits cytosolic phospholipase A₂ and protects against LPS-induced lung injury and lethality independent of the α_2 -adrenergic receptor in mice[J]. *Shock*, 2008, 29(5):617.
- [41] Bae GS, Kim MS, Jung WS, *et al.* Inhibition of lipopolysaccharide-induced inflammatory responses by piperine[J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 642(1/2/3):154.
- [42] 田晓丽.七叶皂苷的药理学研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2009,11(5):76.
- [43] Xin W, Zhang L, Fan H, *et al.* Escin attenuates acute lung injury induced by endotoxin in mice[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2011, 42(1/2):73.
- [44] 肖隽,车镇涛,毕开顺.柱前衍生化HPLC法测定积雪草

黄酮类化合物金属配合物研究进展^Δ

李海霞*, 郭芳(海南医学院药学院分析化学及无机化学教研室, 海口 571199)

中图分类号 R914.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)34-4872-05

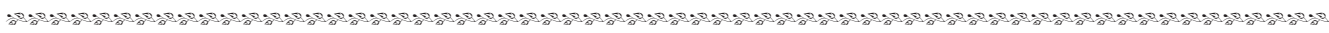
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.34.37

摘要 目的:为研究黄酮类化合物金属配合物新药结构和性质提供理论依据。方法:以“木犀草素”“黄芩素”“芦丁”“槲皮素”“二氢杨梅素”“查尔酮”“根皮素”“染料木素”“大豆异黄酮”“配合物”“生物活性”“Luteolin”“Rutin”“Flavonoid”“Synthesis”“Complex”等为关键词,利用直接法、追溯法、综合法等文献检索方法,组合查询2012年1月—2016年3月在Sci、PubMed、SpringerLink、中国知网、维普等数据库中的相关文献,对黄酮类化合物不同结构类型金属配合物的合成、表征方法及生物活性进行综述。结果:共检索到相关文献150篇,其中有效文献53篇。合成配合物药物的金属离子主要集中在铜、锌、镍、钴及稀土元素,特别是生物体所需的微量金属元素。黄酮类化合物包括黄酮类、黄酮醇类、二氢黄酮醇类、查尔酮类、二氢查尔酮类、异黄酮类、花色素类等,其金属配合物的合成以直接加热合成法,或先拼接合成黄酮类有机衍生物,再加热合成黄酮类衍生物金属配合物为主。采用核磁共振氢谱、核磁共振碳谱、质谱、紫外光谱、红外光谱、热重差热分析、元素分析等方法来表征,以推测配合物的结构。黄酮类化合物金属配合物具有抗菌、抗癌、抗氧化等生物活性,相比黄酮类配体活性增强。结论:黄酮类化合物金属配合物是一类具有广泛生物活性的分子,对其结构进行优化,研究生物活性及作用机制,有望筛选出高效、低毒的候选药物。修饰黄酮类化合物,引入活性基团如糖基、磺酸基、席夫碱等以合成新型多功能的金属配合物,对于开发黄酮新药具有重要意义。

关键词 黄酮类化合物;金属配合物;生物活性;合成;表征

1913年,阿尔弗雷德·沃纳获得了诺贝尔化学奖,他的研究成果对配位化学的发展是非常重要的,建立了一个强大的无机与有机化学之间的桥梁^[1]。配位化学近年来发展迅速,在各个研究领域发挥着越来越大的作用,与无机、有机、原子簇化学及分子生物学等都有很大重叠。通过制得中药活性成分的金属离子配合物以期获得高效、低毒创新药物是近十年药物和化学研究的热点和重点^[2-3]。黄酮类化合物是许多常用中草药的有效成分,选择活性天然黄酮类化合物为先导物,进行结构修饰,有望成为新药开发的资源^[2-4]。黄酮类化合物类型多样,包括黄酮类、黄酮醇类、二氢黄酮醇类、查尔酮类、二氢查尔酮类、异黄酮类、花色素类等。在黄酮类化合物研究中,

研究比较多的有橙皮素、槲皮素、二氢杨梅素、芦丁、桑色素等。黄酮类化合物生物活性主要表现为抗菌、抗氧化、抗癌、镇静、抗心血管疾病、降血脂等作用;但其生物活性也存在不足,如作用点较多、选择性不强、稳定性和药理效应较弱等,这些缺点限制了有关新药开发^[3,5-6]。笔者以“木犀草素”“黄芩素”“芦丁”“槲皮素”“二氢杨梅素”“查尔酮”“根皮素”“染料木素”“大豆异黄酮”“配合物”“生物活性”“Luteolin”“Rutin”“Flavonoid”“Synthesis”“Complex”等为关键词,利用直接法、追溯法、综合法等文献检索方法,组合查询2012年1月—2016年3月在Sci、PubMed、SpringerLink、中国知网、维普等数据库中的相关文献。结果,共检索到相关文献150篇,其中有效文献53



及三金片中积雪草苷的含量[J].药学学报,2000,35(8):605.

[45] 章卓,刘明华,万敬员,等.积雪草苷对LPS诱导急性肺损伤COX-2/PGE2影响研究[J].中成药,2008,30(12):1838.

[46] Qiu J, Yu L, Zhang X, *et al.* Asiaticoside attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via down-regulation of NF- κ B signaling pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 26(1):181.

[47] Guan S, Xiong Y, Song B, *et al.* Protective effects of salidroside from *Rhodiola rosea* on LPS-induced acute lung injury in mice[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2012, 34(4):667.

[48] 李莺,武蕾,赵辉,等.红景天苷对脂多糖所致急性肺损伤治疗作用的研究[J].心脏杂志,2011,23(3):322.

[49] 王海曼,张淑文.厚朴酚药理作用的研究进展[J].北京中医药,2009,28(7):562.

[50] Li MH, Kothandan G, Cho SJ, *et al.* Magnolol inhibits LPS-induced NF- κ B/Rel activation by blocking p38 kinase in murine macrophages[J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2010, 14(6):353.

[51] Fu Y, Liu B, Feng X, *et al.* The effect of magnolol on the toll-like receptor 4/nuclear factor kappa B signaling pathway in lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice[J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 689(1/2/3):255.

[52] 郑世存,李晓宇,欧阳兵,等.芍药苷药理作用研究新进展[J].中国药物警戒,2012,9(2):100.

[53] 张斌,李红梅,王媛,等.芍药苷减轻小鼠LPS性急性肺损伤的作用机制研究[J].中国病理生理杂志,2011,27(10):1956.

[54] Zhou H, Bian D, Jiao X, *et al.* Paeoniflorin protects against lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice by alleviating inflammatory cell infiltration and microvascular permeability[J]. *Inflamm Res*, 2011, 60(10):981.

[55] 周林,杨慧,艾有生,等.连翘酯苷A对脂多糖诱发的小鼠急性肺损伤的保护作用[J].细胞与分子免疫学杂志,2014,30(2):151.

^Δ 基金项目:海南省自然科学基金资助项目(No.214032);海南省大学生创新创业训练计划项目(No.20140117);海南医学院大学生创新创业训练计划项目(No.HYCX2014034)

* 副教授。研究方向:天然药物配合物。电话:0898-66972095。E-mail:lihx0801@163.com

(收稿日期:2016-03-19 修回日期:2016-07-09)
(编辑:余庆华)