

# 双氢青蒿素抗炎作用机制的研究进展<sup>△</sup>

张 然<sup>1,2\*</sup>, 杨 冰<sup>2,3,4</sup>, 李红珠<sup>5</sup>, 华 洁<sup>2,3,4</sup>, 周钰通<sup>2,3,4</sup>, 周福军<sup>2,3,4#</sup>, 张铁军<sup>2,3,4#</sup> (1.天津医科大学, 天津 300070; 2.天津药物研究院有限公司, 天津 300462; 3.天津市中药质量标志物重点实验室, 天津 300462; 4.释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300462; 5.天津药物研究院医药信息中心, 天津 300462)

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)09-1147-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.09.20

**摘要** 目的:探讨双氢青蒿素(DHA)的抗炎作用机制,为其进一步研究和应用提供参考。方法:分析DHA对炎症介质、信号通路、免疫细胞的作用,对其抗炎机制的研究进展进行总结。结果与结论:DHA的抗炎作用机制主要是通过调节炎症介质、免疫细胞以及多种信号通路来实现的。DHA可通过调节促炎细胞因子(如肿瘤坏死因子 $\alpha$ 、白细胞介素类)发挥抗炎作用;通过调节蛋白激酶(ERK)信号通路、核因子 $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)信号通路、腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)/沉默信息调节因子1(STRT1)信号通路、活性氧(ROS)-c-Jun N末端激酶1/2(JNK1/2)信号通路、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)/核糖体S6激酶1(S6K1)信号通路、磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)信号通路等,起到抗炎作用;通过调节免疫细胞(如巨噬细胞、淋巴细胞),防止炎症反应的发生。但DHA仍存在一些尚不明确的抗炎机制且缺乏相应的临床试验,应进行深入研究,推进其在临床上的应用。

**关键词** 双氢青蒿素;抗炎作用;作用机制;炎症介质;信号通路;免疫细胞

青蒿是菊科植物,为黄花蒿 *Artemisia annua* L.的干燥地上部分。青蒿素提取分离自中药黄花蒿,是一种抗疟药物,其疗效高、毒性较小<sup>[1]</sup>。双氢青蒿素(Dihydroartemisinin, DHA)是青蒿素的主要活性代谢产物,可由青蒿素经四氢硼钠还原而成,具有独特的过氧桥结构;其分子式为 $C_{12}H_{24}O_5$ ,分子量为284.35,标准命名为(3*R*, 5*a* *S*, 6*R*, 8*a* *S*, 9*R*, 12*S*, 12*a*, *R*)-八氢-3,6,9-三甲基-3,12-桥氧-12*H*-吡喃并[4,3-*j*]-1,2-苯并二氧七环-10(3*H*)-醇<sup>[2]</sup>。DHA具有吸收快、排泄和代谢迅速、分布广、高效、低毒等优点,其口服生物利用度较青蒿素大大提高,为青蒿素的10倍以上,抗疟作用为青蒿素的4~8倍<sup>[3]</sup>。此外,经研究发现,DHA还具有抗肿瘤、抗炎、抗寄生虫等多种药理作用<sup>[4]</sup>。

炎症反应是由活组织受损引起的,是高等生物进化的一种防御机制,其目的是定位并消除有害物质,去除受损的组织成分,使机体开始愈合;然而,当这种反应不断被触发,随着时间的推移,又会损害机体,引发严重的疾病,如肺损伤、癌症等<sup>[5]</sup>。大量研究表明,DHA对多种炎症具有良好的治疗作用,但其作用机制尚未明确。因此,为了更好地了解DHA的抗炎作用,本文对DHA抗炎机制的研究进展进行总结,旨在为DHA的进一步研

究和应用提供参考。

## 1 DHA对炎症介质的作用

炎症反应过程是通过释放细胞和介质来保护人体免受损害和疾病的侵袭,这些细胞和介质可以抵抗外来物质并有助于防止感染<sup>[6]</sup>。抑制炎症介质是治疗急性或慢性炎症性疾病的一种有效策略。

细胞因子作为细胞间相互作用的介质,在炎症性疾病的发生和维持中发挥着重要作用。迄今为止,DHA抗炎作用的研究大多集中于促炎细胞因子,包括肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素类(IL-1、IL-5、IL-6、IL-8、IL-17、IL-18、IL-22、IL-23)<sup>[6]</sup>。戴夕超等<sup>[7]</sup>采用 $\gamma$ 射线对SD大鼠单次全肺照射15 Gy以构建放射性肺损伤模型,对照射对照组大鼠给予等体积溶媒,对照射用组大鼠灌服DHA[剂量为60 mg/(kg·d)]进行干预。结果显示,照射用组大鼠血清、肺组织中TNF- $\alpha$ 表达水平低于照射对照组,表明DHA能降低放射性肺损伤模型大鼠的血清以及肺组织中TNF- $\alpha$ 表达,具有抑制炎症细胞渗出、抗肺纤维化、抗炎的作用。王亚明等<sup>[8]</sup>研究发现,DHA对四氯化碳( $CCl_4$ )诱导的肝纤维化模型小鼠的抗肝纤维化作用是通过降低肝组织中转化生长因子 $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)和TNF- $\alpha$ 的水平来实现的。吴莘等<sup>[9]</sup>构建了小鼠肾炎模型,经酶联免疫吸附试验(ELISA)检测发现,与正常对照组、脂多糖(LPS)组、LPS+肾匀浆组小鼠比较,治疗组小鼠予以腹腔注射10  $\mu$ L DHA(20 mg/kg)干预后其血清中炎症因子TNF- $\alpha$ 和IL-6水平明显下降,肾脏的病理损伤得以改善,表明DHA可起到抗炎作用。易剑峰<sup>[10]</sup>采用DHA联合布洛芬(2.24 mg/g DHA+0.05 mg/g 布洛芬)对佐剂性关节炎(AIA)模型大鼠进行治

<sup>△</sup> 基金项目:国家重大科技专项——重大新药创制(No.2017ZX-09101002-001-005)

\* 硕士研究生。研究方向:制剂研究与开发。E-mail:245871768@qq.com

#a 通信作者:研究员,硕士生导师,硕士。研究方向:制剂研究与开发。E-mail:zhoufj@tjipr.com

#b 通信作者:研究员,硕士生导师,博士。研究方向:中药新药、中药质量和中药大品种二次开发。E-mail:zhangtj@tjipr.com

疗,与布洛芬组(0.05 mg/g)比较,DHA联合布洛芬组大鼠关节滑膜的IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 的表达水平显著降低。刘江敏等<sup>[11]</sup>用0、50、100、200、400 mg/L的氧化苦参碱以及0、10、20、30、40 mg/L的DHA处理人角质形成细胞HaCaT,通过检测该细胞增殖及细胞因子的表达发现,随DHA作用时间和浓度的增加可越明显地抑制HaCaT细胞增殖,升高细胞中IL-4和IL-10的表达水平,并降低细胞中人干扰素 $\gamma$ 、IL-17、IL-23的表达水平,表明DHA影响HaCaT细胞炎症因子表达的作用机制可能是通过IL-23/IL-17轴来实现的。Lei等<sup>[12]</sup>研究发现,对葡聚糖硫酸钠(DSS)致炎性肠病(IBD)模型小鼠采用DHA(150 mg/kg)进行干预治疗,可改善小鼠的腹泻和血便症状;与DSS组比较,DHA干预能使小鼠血清中TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和IL-23表达水平以及肠道中TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和IL-6表达水平均显著降低,并能恢复其肠道上皮细胞黏附分子(EpCAM)和闭合蛋白(Claudins)的表达以及因DSS发生改变的肠道细菌数量,达到治疗IBD的目的。刘少敏<sup>[13]</sup>以DSS诱导构建IBD小鼠模型,并采取灌胃给药DHA(150 mg/kg)进行干预。结果显示,与DSS模型组小鼠比较,DHA治疗组小鼠的TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 表达水平显著降低,IL-6表达水平有下降趋势,表明DHA具有抗炎作用。李鹏飞等<sup>[14]</sup>采用超高分子量聚乙烯(UHMWPE)诱导小鼠巨噬细胞系RAW264.7细胞源性炎症因子释放,给予2.5、25、250  $\mu$ mol/L的DHA干预后发现,细胞培养上清液中TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 及IL-6的表达水平均降低,而IL-10释放均增加,并呈剂量依赖性。

巨噬细胞可通过过度产生炎症介质[包括一氧化氮(NO)和前列腺素E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)]在炎症中发挥重要作用<sup>[15]</sup>。炎症介质NO由诱导型一氧化氮合酶(iNOS)合成,是调节血管、神经和免疫系统生物活性的重要分子;然而,在感染过程中,其过度释放可导致靶组织的破坏<sup>[16]</sup>。Yin等<sup>[17]</sup>探讨了DHA对内皮细胞环氧化酶/PGE合成酶(PGES)/PGE<sub>2</sub>级联和合成的调节作用,并通过以10、20、50  $\mu$ mol/L的DHA处理小鼠主动脉内皮细胞后发现,DHA能减少内皮细胞中TNF- $\alpha$ 、PGE<sub>2</sub>的表达,并抑制TNF- $\alpha$ 或PGE<sub>2</sub>诱导的IL-6和IL-1 $\beta$ 的上调,提示DHA在治疗婴儿血管疾病方面具有潜力。喻婉莹等<sup>[18]</sup>研究发现,DHA对LPS诱导的巨噬细胞中TNF- $\alpha$ 、IL-6、NO的释放以及iNOS蛋白的表达具有抑制作用,从而发挥抗炎作用。

## 2 DHA对信号通路的作用

### 2.1 NF- $\kappa$ B信号通路

NF- $\kappa$ B/Rel家族成员作为二聚体转录因子,在调节细胞因子、生长因子和凋亡抑制剂的表达方面发挥着重要作用。NF- $\kappa$ B家族由5个相关转录因子组成,包括

Rel-C、NF- $\kappa$ B1(p50/p105)、NF- $\kappa$ B2(p52/p100)、Rel-A(p65)、Rel-B<sup>[19]</sup>。NF- $\kappa$ B的激活有两条信号途径,即经典(典型)途径和替代(非典型)途径。在经典途径中,NF- $\kappa$ B/Rel蛋白可被NF- $\kappa$ B抑制蛋白(I $\kappa$ B)结合和抑制。经典途径的激活影响多种生物学过程,包括免疫反应、炎症反应、应激反应、B细胞发育和淋巴器官生成<sup>[20-21]</sup>,而替代途径依赖于I $\kappa$ B激酶(IKK $\alpha$ )的激活<sup>[22]</sup>。隋晓梅等<sup>[23]</sup>建立Wistar大鼠放射性肺炎模型,对治疗组大鼠的双肺采用6MV-X线直线加速器单次照射15 Gy,并给予60 mg/(kg·d)的DHA灌胃治疗。结果显示,DHA可通过调控NF- $\kappa$ B信号通路,对大鼠肺组织中细胞因子TNF- $\alpha$ 、IL-6以及NF- $\kappa$ B的表达起到抑制作用,从而减轻炎症,达到治疗放射性肺炎的目的。Huang等<sup>[24]</sup>饲喂宫内发育迟缓(IUGR)断奶仔猪基础日粮加80 mg/kg DHA,结果显示,DHA可激活核因子E2相关因子2(Nrf2)对NF- $\kappa$ B途径产生抑制,从而抑制LPS诱导的仔猪体内炎症细胞浸润、髓过氧化物酶活性上升、氧化应激以及IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 和IL-6的产生,降低LPS诱导的炎症反应。Yang等<sup>[25]</sup>将大鼠分为生理盐水对照组(NS组)、博莱霉素组、地塞米松组和DHA-1、DHA-2、DHA-3组,博莱霉素组大鼠给予气管内滴注博莱霉素,NS组大鼠采用等量生理盐水代替博莱霉素,DHA-1、DHA-2、DHA-3组大鼠分别腹腔滴注DHA(25、50、100 mg/kg)并联合气管内滴注博莱霉素。结果显示,与博莱霉素组比较,DHA-1、DHA-2、DHA-3组大鼠肺内中性粒细胞和巨噬细胞的数量显著减少,肺组织中TGF- $\beta$ 1、TNF- $\alpha$ 、IL-1、 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -SMA)和NF- $\kappa$ B的表达水平及胶原合成水平均显著降低。Liu等<sup>[26]</sup>采用20 mg/(kg·d)的DHA预处理雄性C57BL/6小鼠2天,然后经腹腔注射LPS(10 mg/kg)构建脓毒性急性肾损伤(AKI)小鼠模型,结果显示,DHA可使小鼠的NF- $\kappa$ B信号通路失活,并抑制LPS激发的氧化应激反应。尤燕舞等<sup>[27]</sup>以MRL/lpr小鼠构建狼疮模型,对DHA治疗狼疮肾炎的作用机制进行了研究。该研究将模型小鼠分为正常对照组、DHA组、泼尼松组、DHA+泼尼松组,分别给予1 mL生理盐水、DHA 60 mg/(kg·d)、泼尼松9 mg/(kg·d)、DHA 60 mg/(kg·d)+泼尼松9 mg/(kg·d)灌胃。经反转录-聚合酶链式反应及免疫组织化学染色法检测发现,经DHA治疗后的小鼠肾皮质中不规则趋化因子(FKN)、NF- $\kappa$ B p65 mRNA和蛋白的表达水平均降低,与泼尼松治疗的效果相似,且两者联用效果更显著;其作用机制是通过NF- $\kappa$ B信号通路来调节FKN的表达。董妍君等<sup>[28]</sup>选择BXSB小鼠构建狼疮肾炎模型,通过免疫荧光检测发现,经低、中、高剂量(5、25、125 mg/kg)的DHA治疗后,小鼠肾组织中NF- $\kappa$ B活化及p65蛋白表达水平均有所下降,表明DHA

能调控NF- $\kappa$ B信号通路,并可有效抑制肾组织中多种免疫球蛋白(如IgG、IgA、IgM)及补体(如C3、C1q)的沉积。杜成成等<sup>[29]</sup>建立了AIA和胶原诱导性关节炎(CIA)大鼠模型,给予DHA 30 mg/(kg·d)干预;另外,体外培养RAW264.7巨噬细胞系,分别给予不同浓度(0.5、1、2、4、8  $\mu$ mol/L)DHA处理。结果显示,DHA能够使AIA/CIA模型大鼠的足肿胀度减轻,降低AIA模型大鼠脾脏指数和胸腺指数以及血清中IL-6水平,并降低关节炎评分指数;此外,DHA能抑制RAW264.7细胞活力以及NF- $\kappa$ B p65向细胞核内转位,其抗炎机制可能与NF- $\kappa$ B信号通路有关。

蛋白激酶B(Akt)能调控下游信号分子NF- $\kappa$ B的活性,研究发现,NF- $\kappa$ B表达的增强是通过活化后的Akt调控多种转录因子来实现的<sup>[30]</sup>。许赤多等<sup>[31]</sup>对DHA诱导人类风湿性关节炎(RA)滑膜细胞凋亡的信号机制进行研究,通过培养RA患者膝关节滑膜组织中关节滑膜细胞,并加入不同浓度(2.5、5、10  $\mu$ mol/L)的DHA进行处理。经流式细胞仪检测细胞凋亡、Western blot法半定量分析Akt活化以及电泳迁移率变动法检测NF- $\kappa$ B活性后,发现DHA能抑制NF- $\kappa$ B活化以及Akt 473位丝氨酸磷酸化,表明DHA可通过Akt/NF- $\kappa$ B信号通路诱导RA滑膜细胞凋亡,从而起到抗炎作用。

NF- $\kappa$ B是Toll样受体4(TLR4)信号通路中的下游信号分子之一,TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路的激活可通过控制多种细胞因子的表达在多种炎症疾病中发挥重要作用。覃万翔<sup>[32]</sup>等以LPS诱导BV-2小胶质细胞使其活化来构建神经炎症模型,并考察不同浓度(0.5、1、2、4  $\mu$ mol/L)DHA对BV-2细胞的作用。结果显示,DHA能抑制活化的BV-2细胞中iNOS、IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  mRNA的表达,使促炎因子IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 的释放以及TLR4蛋白和胞质内I $\kappa$ B $\alpha$ 的表达减少,抑制NF- $\kappa$ B的入核;其作用机制可能是通过调控TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路从而抑制促炎因子的释放,进而发挥抗炎作用。

丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)与多种细胞外刺激诱导炎症的信号级联有关,其中包括产生刺激性介质;MAPK家族由3个主要部分组成,包括细胞外信号调节激酶(ERK1/2或p42/p44)、c-Jun N端激酶(JNK/SAPK)和p38 MAPK<sup>[33]</sup>。活化的MAPK可结合和刺激其他激酶靶点,转移到细胞核内并激活促炎基因的转录,MAPK信号通路的下游部分之一即为NF- $\kappa$ B<sup>[33]</sup>。魏强等<sup>[34]</sup>研究了低、高剂量组[25、50 mg/(kg·d)]DHA对银屑病样模型小鼠皮肤炎症反应的作用及其机制。结果显示,DHA对小鼠红斑、银屑病和皮肤增厚产生了明显的抑制作用,并随剂量增大而加强;同时,DHA还能明显缩短钉状突起,减少炎症细胞的浸润。该研究还发现,DHA能降低小鼠皮损组织中IL-1 $\beta$ 、IL-18、IL-6以及CXC型趋化因子配

体1(CXCL-1)的表达水平,并抑制NF- $\kappa$ B(p65)和磷酸化p38 MAPK的表达,且呈剂量依赖性;其作用机制可能是通过MAPK/NF- $\kappa$ B信号通路,来抑制角质形成细胞的过度增殖及其所分泌的细胞因子。

## 2.2 ERK信号通路

ERK级联可被多种细胞外因子激活(如生长因子、激素和细胞应激),以诱导增殖和分化等细胞过程<sup>[35]</sup>。欧利等<sup>[36]</sup>使用甲型流感病毒吸附BEAS-2B细胞,分别加入低、中、高浓度(12.5、25、50  $\mu$ mol/L)的DHA,观察TNF- $\alpha$ 、IL-6的mRNA和蛋白以及磷酸化细胞外调节磷酸化蛋白激酶(p-ERK)蛋白表达水平的变化。结果显示,DHA可通过ERK信号通路抑制TNF- $\alpha$ 、IL-6 mRNA和TNF- $\alpha$ 、IL-6、p-ERK蛋白的表达,并呈剂量依赖性。Wei等<sup>[37]</sup>研究了DHA对卵清蛋白(OVA)诱导的哮喘模型小鼠体内炎症介质的调节作用,并以30 mg/kg剂量的DHA对小鼠灌胃给药,通过Western blot分析表明DHA能抑制p38 MAPK和ERK的激活。该研究还表明,DHA可通过抑制p38 MAPK和ERK途径来减轻OVA诱导的哮喘,提示DHA对过敏性炎症可能有治疗作用。

## 2.3 AMPK/SIRT1信号通路

腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)是一种重要的能量传感器,可参与多种细胞代谢过程:可激活AMPK,表现为AMPK磷酸化;可抑制脂肪生成,促进脂肪酸 $\beta$ -氧化,进而改善肝脏脂肪变性<sup>[38]</sup>。沉默信息调节因子1(SIRT1)是一种参与调节糖和脂代谢稳态的关键酶,具有调节细胞分化和凋亡等功能<sup>[38]</sup>。AMPK和SIRT1在生理和病理环境中可相互调节,并在生理和病理环境中预防炎症的发生<sup>[39]</sup>。Zhao等<sup>[40]</sup>在IUGR仔猪的日粮中添加80 mg/kg DHA,与未添加DHA的体质量正常的仔猪比较,IUGR仔猪AMPK/SIRT1信号通路的相关基因表达活性增加,且炎症因子TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6相关基因表达受到抑制。赵永伟等<sup>[41]</sup>探究了在基础日粮中添加80 mg/kg DHA对断奶仔猪肝脏炎症以及脂代谢的影响,结果显示,LPS诱导的肝脏炎症模型断奶仔猪经DHA治疗后其肝脏中TG、IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 、游离脂肪酸(NEFA)水平降低,脂肪酸合成酶(FAS)活力受到抑制,固醇调节元件结合蛋白1c(SREBP-1c)和乙酰辅酶A羧化酶 $\beta$ (ACC $\beta$ ) mRNA表达增加,而肉碱棕榈酰转移酶1(CPT-1)、SIRT1、AMP依赖的AMPK $\alpha$ 和硬脂酰辅酶A脱氢酶(SCD)mRNA表达减少,表明DHA能通过AMPK/SIRT1信号通路来减轻LPS诱导的肝脏炎症以及脂代谢异常。

## 2.4 ROS-JNK1/2信号通路

活性氧(ROS)是极端条件下的早期自噬诱导物,JNK1/2是ROS的下游信号分子,ROS能通过抑制JNK1/2的特异性磷酸酶来促进JNK1/2的活化<sup>[42]</sup>。Zhang等<sup>[42]</sup>构建了大鼠肝纤维化模型,分别给予剂量为3.5、7、14 mg/

kg的DHA进行干预治疗,结果显示,DHA能抑制大鼠的炎症反应,改善体内肝纤维化的炎性微环境,抑制炎症因子的产生和释放,保护肝脏免受 $\text{CCl}_4$ 损伤,其抗炎作用可能有助于其发挥抗纤维化作用。该研究还发现,DHA在大鼠肝纤维化中的抗炎作用是通过ROS-JNK1/2信号通路依赖性自噬实现。张自力<sup>[43]</sup>分离原代肝星状细胞(HSC)进行体外培养,采用血小板源性生长因子-BB(PDGF-BB)刺激使其活化,然后给予不同浓度(5、10、20  $\mu\text{mol/L}$ )的DHA进行处理。结果显示,DHA能抑制活化型HSC的合成以及炎症因子NF- $\kappa\text{B}$ 、TNF- $\alpha$ 、炎性小体NLRP3、IL-1 $\beta$ 、IL-4、IL-6、IL-8等的释放,该过程可能是通过调控ROS-JNK1/2信号通路,促进HSC的自噬,从而实现抗炎作用。

### 2.5 mTOR/S6K1信号通路

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)能调节核糖体S6激酶(如S6K1、S6K2)和真核起始因子4E(eIF4E)的活性,其中,mTOR/S6K1是一种重要的细胞生长协调通路,在哺乳动物体内起着自噬负调控的作用<sup>[44]</sup>。Xi等<sup>[45]</sup>研究发现,采用DHA(0~15  $\mu\text{mol/L}$ )处理IgA肾病(IgAN)人系膜细胞,可显著抑制细胞增殖,下调mTOR/S6K1信号通路的磷酸化水平,并增加自噬相关蛋白LC3B的表达,提示DHA在IgAN中具有抗炎和自噬促进作用。

### 2.6 PI3K/Akt信号通路

磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)/Akt信号通路可被多种细胞刺激或毒性损伤激活,调节细胞的转录、翻译、增殖、生长和存活等基本功能;PI3K催化细胞膜上磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸(PIP3)的生成,继而由PIP3充当第二信使,帮助激活Akt;Akt一旦激活,就可以通过磷酸化参与凋亡、蛋白质合成、代谢等来控制关键细胞过程<sup>[46]</sup>。Gao等<sup>[47]</sup>以LPS诱导构建了神经炎症小鼠模型,发现经DHA(40 mg/kg)干预后的模型小鼠比LPS组小鼠在行为学上有所改善,其胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、IL-1 $\beta$ 、IL-6、磷酸化PI3K(p-PI3K)/PI3K、TNF和磷酸化蛋白激酶B(p-Akt)/Akt的表达水平均降低。该研究表明,DHA能够使成年小鼠的PI3K/Akt信号通路失活,防止LPS致海马组织损伤(例如神经炎症介导的神经退行性疾病)。

### 3 DHA对免疫细胞的调节作用

免疫细胞包括淋巴细胞、单核/巨噬细胞、树突状细胞、肥大细胞、粒细胞等,其通过释放细胞因子并对其作出反应来相互交流;细胞因子作用于其他细胞,产生对外来入侵的免疫反应<sup>[48-49]</sup>。张杨等<sup>[50]</sup>使用大肠埃希菌(E-coli)诱导构建了ALI大鼠模型,治疗组大鼠采用低、中、高剂量(5、15、25 mg/kg)的DHA灌胃给药。结果显示,E-coli组大鼠巨噬细胞的极化以 $\text{M}_1$ 型为主,而治疗组大鼠巨噬细胞的极化发生逆转——以 $\text{M}_2$ 型为主;血

清及支气管肺泡灌洗液中IL-10水平上升,TNF- $\alpha$ 水平下降;肺泡巨噬细胞表型以重组人精氨酸酶1(Arg1)、IL-1受体拮抗剂(IL-1ra)mRNA的表达为主。该研究表明,DHA可以减轻ALI炎症,调控巨噬细胞的极化可能是其作用机制。闫思超<sup>[51]</sup>构建噁唑酮(OXA)和2,4,6-三硝基苯磺酸(TNBX)诱导的小鼠IBD模型,以地塞米松磷酸钠给药剂量为1 mg/(kg·d)注射作为阳性对照,考察不同剂量DHA[4、8、16 mg/(kg·d)]对其的影响。结果表明,DHA能减少模型小鼠结肠组织淋巴细胞的浸润,缩小结肠组织纤维化的面积,并调节 $\text{CD4}^+$ T细胞亚群平衡,从而缓解OXA和TNBX诱导的肠炎。Zhang等<sup>[52]</sup>研究发现,弓形虫感染后小鼠血清中IL-17A、TNF- $\alpha$ 、IL-22和IL-5水平显著升高,经DHA干预后可抑制上述细胞因子的表达,表明DHA可有效调节免疫反应,防止炎症反应的发生。该研究还发现,DHA可促进疟原虫感染时小鼠脾脏 $\text{CD8}^+$ T细胞的生成,增加小鼠脾脏和循环中的自然杀伤细胞和自然杀伤T细胞以及炎性细胞因子分泌,通过促进健康和感染小鼠的细胞免疫即 $\text{CD8}^+$ T细胞和Th细胞的增殖并且抑制B细胞反应来调节宿主的免疫应答,多途径发挥抗炎作用。

### 4 其他

Xu等<sup>[53]</sup>基于法尼醇X受体(FXR)作为治疗酒精性肝病(ALD)的潜在靶点,探究了DHA对ALD的影响及其作用机制。该研究通过构建酒精性肝损伤大鼠模型,采用7 mg/kg的DHA腹腔注射,并分别联合谷笛酮(10 mg/kg)和奥苯甲酸(30 mg/kg)进行治疗。结果表明,DHA能抑制酒精性肝损伤大鼠肝脏FXR的表达和活性,降低其谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)和乳酸脱氢酶(LD)的表达,起到了改善肝损伤以及抑制炎症基因表达和炎症细胞浸润的作用。

### 5 结语

青蒿素及其衍生物是防治疟疾最重要和最具有影响力的一类药物,是中医药献给世界的一份“礼物”<sup>[54]</sup>。DHA作为青蒿素重要的衍生物之一,其良好的抗疟作用已在临床上得到充分体现;此外,对于DHA其他的药理作用的研究,如抗肿瘤、抗炎、抗纤维化、抗红斑狼疮等已成为当今热点。研究表明,DHA能对多种炎症有治疗作用,如肺<sup>[7]</sup>、肝<sup>[41]</sup>和肾<sup>[9]</sup>相关炎症以及关节炎<sup>[10]</sup>、神经炎症<sup>[47]</sup>等。本文通过归纳大量研究认为,DHA能够通过不同的信号通路调节炎症因子的水平来起到抗炎作用,如ERK信号通路、NF- $\kappa\text{B}$ 信号通路、AMPK/STRT1信号通路、ROS-JNK1/2信号通路、mTOR/S6K1信号通路、PI3K/Akt信号通路等。虽然目前对DHA抗炎作用机制的研究达到了细胞水平,但有一些抗炎的作用机制尚不明确,仍停留在基础性研究阶段,尚未进行大量的临床

试验,DHA的临床治疗效果仍然是一个未知数。此外,对于DHA在抗炎方面能否具有高选择性以及较低的副作用也值得进一步研究。在今后的研究中,可对DHA在抗炎方面的作用机制进行深入研究,开发疗效高、选择性高、不良反应小、多途径的新型抗炎药,推进其在临床上的应用。

### 参考文献

- [1] 刘桂梅,蔡楠,谢静,等.青蒿素及其衍生物用于治疗新型冠状病毒肺炎的探讨[J].药物评价研究,2020,43(4):606-612.
- [2] SANDEEP C, NIRAJ K N, MOHIT K T, et al. New orally active diphenylmethyl-based ester analogues of dihydroartemisinin: synthesis and antimalarial assessment against multidrug-resistant *Plasmodium yoelii nigeriensis* in mice[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26(6):1536-1541.
- [3] 谢相红,闵瑶,刘璐,等.双氢青蒿素抗肿瘤作用机制的研究进展[J].吉林医药学院学报,2020,41(2):136-138.
- [4] 付岩松,李春宇,钟越,等.双氢青蒿素的研究进展[J].吉林医药学院学报,2018,39(4):292-294.
- [5] FERRERO-MILIANI L, NIELSEN O, ANDERSEN P, et al. Chronic inflammation: importance of NOD2 and NALP3 in interleukin-1 $\beta$  generation[J]. *Clin Exp Immunol*, 2007, 147(2):227-235.
- [6] KIDD B L, URBAN L A. Mechanisms of inflammatory pain[J]. *Br J Anaesth*, 2001, 87(1):3-11.
- [7] 戴夕超,杜秀平,张西志,等.双氢青蒿素对早期放射性肺损伤大鼠 TNF- $\alpha$  表达的影响[J].中华肿瘤防治杂志,2010,17(10):728-731.
- [8] 王亚明,王静,杨安,等.双氢青蒿素对肝纤维化小鼠 TGF- $\beta$ 1 和 TNF- $\alpha$  的影响[J].职业与健康,2020,36(9):1193-1196.
- [9] 吴莘,李启杰,夏增亮,等.小鼠肾炎模型的制备及双氢青蒿素对其炎症因子释放的影响[J].华西医学,2011,26(7):1028-1031.
- [10] 易剑峰.布洛芬与双氢青蒿素配伍对佐剂性关节炎大鼠关节滑膜 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  表达的影响[J].宜春学院学报,2009,31(2):63-64.
- [11] 刘江敏,金琳博,于然,等.双氢青蒿素和氧化苦参碱对 HaCaT 细胞增殖及细胞因子表达的影响[J].延边大学医学学报,2019,42(2):95-98.
- [12] LEI Z L, YANG Y H, LIU S M, et al. Dihydroartemisinin ameliorates dextran sulfate sodium induced inflammatory bowel diseases in mice[J]. *Bioorg Chem*, 2020, 100:103915.
- [13] 刘少敏. EpCAM 基因缺失诱发肝肠疾病及双氢青蒿素改善炎症性肠病的机制研究[D].广州:广东药科大学,2019.
- [14] 李鹏飞,曹晓瑞,杨重飞,等.二氢青蒿素对超高分子量聚乙烯颗粒诱导的巨噬细胞源性炎性因子释放的影响[J].现代生物学进展,2014,14(19):3601-3605.
- [15] 陈金龙,张月巧,袁娅,等.植物多糖通过 NF- $\kappa$ B 信号通路对巨噬细胞的免疫调节作用研究进展[J].食品科学,2015,36(23):288-294.
- [16] SIBI G, RABINA S. Inhibition of pro-inflammatory mediators and cytokines by *Chlorella vulgaris* extracts[J]. *Pharmacognosy Res*, 2016, 8(2):118-122.
- [17] YIN J, XIA W W, ZHANG Y, et al. Role of dihydroartemisinin in regulating prostaglandin E2 synthesis cascade and inflammation in endothelial cells[J]. *Heart Vessels*, 2018, 33(11):1411-1422.
- [18] 喻婉莹,阚伟娟,于鹏霞,等.青蒿素和二氢青蒿素的抗炎作用及机制[J].中国中药杂志,2012,37(17):2618-2621.
- [19] ZHAO N, WANG R, ZHOU L, et al. MicroRNA-26b suppresses the NF- $\kappa$ B signaling and enhances the chemosensitivity of hepatocellular carcinoma cells by targeting TAK1 and TAB3[J]. *Mol Cancer*, 2014, 13(2):35-46.
- [20] LV Y N, XU Q, MAO Y, et al. TRAF3 of blunt snout bream participates in host innate immune response to pathogenic bacteria via NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2020, 104:592-604.
- [21] BETH T C, FRANCES L B. The NF- $\kappa$ B signalling pathway regulates GLUT6 expression in endometrial cancer[J]. *Cell Signall*, 2020, 73:109688.
- [22] 蔡钰莹,齐雯丽,郑卫红.心肌缺血-再灌注损伤的促损伤性与保护性信号通路研究进展[J].生命的化学,2020,40(6):911-918.
- [23] 隋晓梅,朱勤伟,潘纪红,等.双氢青蒿素对大鼠放射性肺炎的治疗作用[J].潍坊医学院学报,2016,38(5):338-341.
- [24] HUANG X T, LIU W, ZHOU Y, et al. Dihydroartemisinin attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice by suppressing NF- $\kappa$ B signaling in an Nrf2-dependent manner[J]. *Int J Mol Med*, 2019, 44(6):2213-2222.
- [25] YANG D X, YUAN W D, LV C J, et al. Dihydroartemisinin suppresses inflammation and fibrosis in bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(2):1270-1281.
- [26] LIU X H, LU J D, LIAO Y J, et al. Dihydroartemisinin attenuates lipopolysaccharide-induced acute kidney injury by inhibiting inflammation and oxidative stress[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 117:109070.
- [27] 尤燕舞,廖品琥,杨发奋,等.双氢青蒿素对狼疮模型 MRL/lpr 小鼠肾皮质 Fractalkine 表达的调节作用研究[J].免疫学杂志,2014,30(7):617-622.
- [28] 董妍君,李卫东,屠呦呦,等.双氢青蒿素对 BXSB 小鼠狼疮肾炎的作用及机制研究[J].中国药理学通报,2003,19(10):1125-1128.

- [29] 杜成成,谭余庆,沈建英,等.双氢青蒿素对两种类风湿关节炎模型的影响及机制[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(10):48-56.
- [30] 王海燕,覃慧林,张永峰,等.木瓜三萜对佐剂性关节炎大鼠关节滑膜组织中Akt,NF- $\kappa$ B和促炎因子的表达影响[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(5):141-146.
- [31] 许赤多,刘纯,赵玲.二氢青蒿素通过Akt信号途径诱导类风湿关节炎滑膜细胞凋亡[J].中国医师杂志,2009,30(7):889-891.
- [32] 覃万翔.双氢青蒿素对LPS诱导的小胶质细胞炎症反应的抑制作用及机制研究[D].重庆:重庆医科大学,2018.
- [33] SUN P, ZHOU K W, WANG S, et al. Involvement of MAPK/NF- $\kappa$ B signaling in the activation of the cholinergic anti-inflammatory pathway in experimental colitis by chronic vagus nerve stimulation[J]. PLoS One, 2013, 8(8):e69424.
- [34] 魏强,金权鑫,金琳博,等.双氢青蒿素通过抑制角质形成细胞的增殖和促炎因子的产生改善小鼠银屑病样皮肤炎症[J].中国免疫学杂志,2020,36(5):543-548.
- [35] ARKUN Y, YASEMI M. Dynamics and control of the ERK signaling pathway: sensitivity, bistability, and oscillations[J]. PLoS One, 2018, 13(4):e0195513.
- [36] 欧利,秦克,杨子宵,等.双氢青蒿素对甲型流感病毒H1N1诱导人支气管上皮细胞TNF- $\alpha$ 和IL-6表达的影响及机制研究[J].四川大学学报(医学版),2020,51(2):171-177.
- [37] WEI M M, XIE X X, CHU X, et al. Dihydroartemisinin suppresses ovalbumin-induced airway inflammation in a mouse allergic asthma model[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2013, 35(3):382-389.
- [38] RUDERMAN N B, XU X J, NELSON L, et al. AMPK and SIRT1: a long-standing partnership[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2010, 298(4):E751-E760.
- [39] ZHU Y, LIU R, SHEN Z, et al. Combination of luteolin and lycopene effectively protect against the "two-hit" in NAFLD through Sirt1/AMPK signal pathway[J]. Life Sci, 2020, 256:117990.
- [40] ZHAO Y W, NIU Y, HE J T, et al. Effects of dietary dihydroartemisinin supplementation on growth performance, hepatic inflammation, and lipid metabolism in weaned piglets with intrauterine growth retardation[J]. Anim Sci J, 2020, 91(1):e13363.
- [41] 赵永伟,牛玉,何进田,等.双氢青蒿素对脂多糖诱导的断奶仔猪肝脏炎症以及脂代谢的影响[J].中国中药杂志,2020,45(1):202-208.
- [42] ZHANG Z L, GUO M, ZHAO S F, et al. ROS-JNK1/2-dependent activation of autophagy is required for the induction of anti-inflammatory effect of dihydroartemisinin in liver fibrosis[J]. Free Radic Biol Med, 2016, 101:272-283.
- [43] 张自力.双氢青蒿素调控肝星状细胞自噬与衰老发挥抗肝纤维化作用的分子机制研究[D].南京:南京中医药大学,2019.
- [44] HOLZ M K, BALLIF B A, GYGI S P, et al. mTOR and S6K1 mediate assembly of the translation preinitiation complex through dynamic protein interchange and ordered phosphorylation events[J]. Cell, 2005, 123(4):569-580.
- [45] XI M, LIU D, TANG X F, et al. Dihydroartemisinin inhibits the proliferation of IgAN mesangial cells through the mTOR signaling pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 80:106125.
- [46] LIU Y, ZHU J Q, JIN X H, et al. Up-regulation of miR-146b-3p protects septic mice with acute respiratory distress syndrome by inhibiting PI3K/AKT signaling pathway[J]. Springer US, 2020, 52(4):229-236.
- [47] GAO Y T, CUI M M, ZHONG S J, et al. Dihydroartemisinin ameliorates LPS-induced neuroinflammation by inhibiting the PI3K/AKT pathway[J]. Metab Brain Dis, 2020, 35(4):661-672.
- [48] 林颖韬,陈伶俐,胡雪峰.免疫细胞的种类、功能及相关疾病概述[J].生物学教学,2020,45(4):77-80.
- [49] 王玉亮,王峰,耿洁.细胞因子与细胞因子风暴[J].天津医药,2020,48(6):494-499.
- [50] 张杨,王荣丽.双氢青蒿素对急性肺损伤大鼠炎症机制的研究[J].临床肺科杂志,2020,25(6):828-833.
- [51] 闫思超.双氢青蒿素对小鼠炎症性肠病模型药效作用及调节Th/Treg平衡的机制研究[D].北京:中国中医科学院,2019.
- [52] ZHANG T, ZHANG Y W, JIANG N, et al. Dihydroartemisinin regulates the immune system by promotion of CD8<sup>+</sup>T lymphocytes and suppression of B cell responses[J]. Sci China Life Sci, 2020, 63(5):737-749.
- [53] XU W X, LU C F, YAO L, et al. Dihydroartemisinin protects against alcoholic liver injury through alleviating hepatocyte steatosis in a farnesoid X receptor-dependent manner[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2017, 315:23-34.
- [54] WANG J G, XU C C, WONG Y K, et al. Artemisinin, the magic drug discovered from traditional Chinese medicine[J]. Engineering, 2019, 5(1):32-39.

(收稿日期:2020-11-11 修回日期:2021-03-29)

(编辑:罗 瑞)