

常春藤皂苷元药理作用研究进展

周心怡, 徐先祥*

华侨大学生物医学学院, 泉州 362021

摘要: 常春藤皂苷元是五环三萜类化合物, 本文对常春藤皂苷元所具有的抗炎、抗肿瘤、保护心血管系统、保肝、抗菌、抗抑郁等药理作用进行综述, 旨在为常春藤皂苷元的开发和利用提供参考。

关键词: 常春藤皂苷元; 药理作用; 综述

中图分类号: R961

文献标识码: A

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2017.S.035

Advances in Pharmacological Effects of Hederagenin

ZHOU Xin-yi, XU Xian-xiang*

School of Biomedical Science, Huaqiao University, Quanzhou 362021, China

Abstract: Hederagenin is a pentacyclotriterpenoid compound, this paper has reviewed the anti-inflammation, antitumor, protection of cardiovascular system, hepatoprotective, antibiosis, antidepressant, and other pharmacological effect of hederagenin, aims to provide reference for the development and application of hederagenin.

Key words: hederagenin; pharmacological effect; review

常春藤皂苷元 (Hederagenin, HG) 为五环三萜类化合物, 结构见图 1, 在常春藤、威灵仙、金银花、败酱草、续断、白头翁、七叶莲、藤梨根和预知子等多种中草药广泛分布, 常形成不同皂苷如 α -常春藤皂苷, 常春藤皂苷 B、C、D, 秋水仙常春藤皂苷 E、F 等存在于植物中。HG 及其皂苷具有多种药理作用而越来越受到重视, 本文对 HG 药理作用研究进展做一综述。

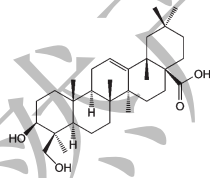


图 1 常春藤皂苷元 (HG) 的化学结构

Fig. 1 The chemical structures of Hederagenin (HG)

1 药理作用

1.1 抗炎作用

早在 20 世纪八十年代就有研究表明, HG 具有抗炎活性, 腹腔注射 100、200 mg/kg 的 HG 可明显

抑制角叉胶引起的大鼠足肿胀; 口服给予 50、100、200 mg/kg 的 HG, 21 天后观察其可抑制佐剂性关节炎大鼠足肿胀, 并且呈剂量依赖性^[1]。脂多糖 (LPS) 刺激的 RAW 264.7 细胞, HG (10、30、100 μ M) 可通过抑制核转录因子 (NF- κ B) 通路, 减少炎症介质 (NO, PGE2, TNF- α , IL-1 β 和 IL-6) 的产生, 降低 iNOS 和 COX-2 的 mRNA 的表达水平。连续四天给予小鼠 30 mg/kg HG 能抑制角叉菜胶引起的皮肤肿胀、炎症细胞浸润以及肥大细胞脱颗粒^[2]。HG 也可通过阻断激肽或其他炎症介质发挥其抗炎作用^[3]。

1.2 抗肿瘤作用

HG 对 P-388、L-1210、SNU-C5、HL-60、U-937 和 HepG-2 等多种肿瘤细胞有细胞毒活性, 半抑制浓度 (IC₅₀) 分别为 61.0、49.4、42.8、42.6、19.3、8.9 μ M, 其抗肿瘤活性与抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭转移以及诱导其凋亡有关^[4]。从异叶败酱中分离得到的三萜类化合物中, HG 得率较高、细胞毒性较强, 在 10 ~ 40 μ mol/L 浓度下, 对人早幼粒白血病细胞 HL-60 的增殖具有良好的抑制作用; 在 40 ~ 50 μ mol/L 浓度下, 对 HL-60 细胞具有致死作用^[5]。12.5、25、50 μ g/mL 浓度的 HG 作用于 LoVo 人结肠癌细胞, 作用时间越长, 细胞粘附能力越低; 并且相同浓度的 HG 作用于 LoVo 细胞 24 h 后, 侵袭细胞

收稿日期: 2017-04-24 接收日期: 2017-05-09

基金项目: 福建省科技计划重点项目 (2012Y0049); 华侨大学中青年教师科技创新资助计划 (ZQN-PY420)

* 通信作者 Tel: 86-595-22692300; E-mail: xuxianxiang@163.com

数均明显低于对照组^[6,7]。HG 抑制癌细胞侵袭转移机制可能与抑制上皮间质(EMT)途径有关,40、80 mg/L 浓度的 HG 可降低 EMT 标志分子 N-cadherin, Vimentin, Snai 及侵袭转移标志分子 STAT3, MMP-9, MMP-14 的表达,增强上皮细胞钙粘蛋白(E-cadherin)的表达,从而抑制转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)诱导的 SW480 细胞生长及侵袭转移^[8]。在体内抗肿瘤实验中,腹腔注射 99 % HG(45、135、405 mg/kg)、50 % HG(270 mg/kg),对人乳腺癌细胞 MCF-7 和肺癌 A549 裸鼠移植瘤的生长均具有显著性的抑制作用,并且抑癌率均大于 60%^[9]。

HG 的 C-28 的羧基容易酯化和酰胺化,部分 HG 酯化和酰胺化衍生物有中度至高水平的细胞毒性, HG 可用于开发新型抗肿瘤药物^[10]。并且用 HG 联合 5-氟尿嘧啶(5-FU)、奥沙利铂(Oxa)作用于人结肠癌 HT-29 细胞株可产生较好的协同效应,其协同作用机制可能与下调 HT-29 细胞的 TS、ER-CC1、BRCA1 基因表达水平,上调 OPRT 基因表达水平有关^[11]。采用化学共沉淀法制备转载 HG 的磁性纳米粒子,对乳腺癌细胞(MCF-7)、前列腺癌细胞(DU145)、神经母细胞瘤癌细胞(U87)、人类脑肿瘤细胞(SH-SY5Y)、以及人宫颈癌细胞(Hela)均具有细胞毒性, HG 可作为治疗癌症的化学预防性药物^[12]。

1.3 心血管保护作用

HG 能降低 TC、TG、LDL-C 水平,升高 HDL-C 水平,通过改善脂质代谢紊乱、脂质沉积,发挥对血管壁的保护作用,降低高胆固醇血症患者发生心血管疾病的风险。并且 HG 可抑制 NF- κ B 信号通路减少 IL-6, IFN- γ , TNF- α 等炎症因子的产生,降低血清中谷草转氨酶和谷丙转氨酶的含量,改善血液流变性,调节内皮功能,缩短平均动脉粥样硬化斑块面积,对动脉粥样硬化具有很好的预防作用^[13]。HG 对肾上腺素诱导的血小板聚集也有抑制作用(IC_{50} : 32.8 μ M),抑制水平与阿司匹林相当(IC_{50} : 57.0 μ M)^[14]。

1.4 肝保护作用

HG 对 CCl₄、乙酰氨基酚以及氯化铝诱导的小鼠急性肝炎无明显抑制作用,但皮下注射给予 α -常春藤皂苷(200 μ mol/kg)能显著抑制 CCl₄、乙酰氨基酚以及氯化铝诱导的小鼠急性肝炎,降低血清中谷丙转氨酶和山梨醇脱氢酶的水平,抑制作用优于熊果酸和齐墩果酸, HG 结构 3 位置的糖可能对肝保护作用起到重要的作用^[15]。在大鼠酒精性肝损

伤模型中,口服给予大鼠 50 mg/kg 的 HG,可以抑制血清中谷草转氨酶、谷丙转氨酶、总胆固醇以及甘油三酯水平增加,减少肝脏中脂质沉积;HG 抑制乙醇脱氢酶(ADH)mRNA 表达增加,增加乙醛脱氢酶(ALDH)mRNA 表达,从而减少有毒乙醛的产生,发挥肝保护作用;HG 激活 Akt 和 ERK 信号转导通路,降低凋亡相关蛋白 Bax 和 p53 的表达,通过抗细胞凋亡活性减轻乙醇诱导的肝损伤^[16]。

1.5 抗菌、抗病毒作用

从紫花苜蓿中分离得到的 HG 对稻瘟病菌的最小抑菌浓度大于 0.5 mg/mL,而 HG 的双糖链皂苷对稻瘟病菌的最小抑菌浓度在 0.125 ~ 0.5 mg/mL 之间,表现出明显的抗菌活性^[17]。在白色念珠菌感染小鼠的体内外抗真菌活性研究中,60 % 的常春藤皂苷 C(50 mg/Kg) 10 天内对小鼠有明显的抗真菌活性,抗菌效果接近于参考化合物(制霉菌素、两性霉素 B)。而 α -常春藤皂苷、常春藤皂苷 C(100 mg/kg) 在 10、15、25 天中能治愈所有白色念珠菌感染的小鼠^[18]。当常春藤皂苷 C-28 酯位水解成有游离羧基的单糖链常春藤皂苷类化合物,其对小孢子菌、白色念珠菌等真菌的生长抑制作用增强,表明常春藤皂苷类化合物的抗菌作用与其结构密切相关^[19]。常春藤皂苷元的衍生物在一定浓度下能抑制 Hep G2.2.15 细胞的细胞活性,对乙肝表面抗原(HBsAg)的分泌表达有一定的抑制作用,但其抗乙型肝炎病毒(HBV)活性机制还有待研究^[20]。

1.6 抗抑郁作用

抑郁症是一种复杂的精神障碍性疾病,预知子乙醇提取物(FAE)中 HG 的含量高达 70%, FAE(25 ~ 100 mg/kg)可以显著降低小鼠游泳和悬尾不动时间,降低慢性应激大鼠血浆促肾上腺皮质激素和血清皮质酮水平,具有一定的抗抑郁活性^[21]。FAE 与大鼠的单胺转运体有较好的亲和力,能显著抑制 5-羟色胺转运体,去甲肾上腺素转运体和多巴胺转运体的再摄取,该机制可能为预知子提取物抗抑郁作用机制之一^[22]。HG 在皮质酮诱导 PC12 细胞损伤模型中,可以提高海马超氧化物歧化酶(SOD)活性和降低丙二醛(MDA)含量,其抗抑郁机制可能与保护细胞以及抗氧化有关^[23]。

1.7 抗利什曼原虫作用

利什曼原虫是一种会引起利什曼病的寄生虫,主要宿主为脊椎动物,常见的感染对象包括蹄兔目、啮齿目、犬科、和人类,其生活史有前鞭毛体和无鞭

毛体两个时期。HG 对婴儿利什曼原虫和热带利什曼原虫有明显的抑制作用,1、5、10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的 HG 的钠盐对巨噬细胞内利什曼原虫前鞭毛体和无鞭毛体形式均有抑制作用^[24]。HG 对婴儿利什曼原虫无鞭毛体形式的半抑制浓度 (IC_{50}) 为 61.6 μM , 其对婴儿利什曼原虫寄生的宿主巨噬细胞 (DH82) 也具有一定的毒性, $\text{LD}_{50}/\text{IC}_{50}$ 为 10 μM , HG 的一些酰胺衍生物比 HG 有更高的选择性和更低的细胞毒性, HG 可用于治疗利什曼病药物的开发^[25]。

2 讨论

HG 常用于多种中药的含量测定, 近年来, 国内外对 HG 本身的药理活性研究越来越多, 研究显示 HG 活性显著可用于多种疾病的防治。此外, 以 HG 结构为母体制备多种衍生物, 在抗肿瘤、抗抑郁等方面显示良好的研究潜力。对 HG 的药理作用机制、构效关系、药物动力学的进一步研究, 将有助于更好认识相关中药的药效物质基础与临床应用。

参考文献

- 1 Takagi K, *et al.* Anti-inflammatory activities of hederagenin and crude saponin isolated from *Sapindus mukorossi* Gaertn. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 1980, 28:1183-1188.
- 2 Lee CW, *et al.* Hederagenin, a major component of *Clematis mandshurica*, Ruprecht root, attenuates inflammatory responses in RAW 264.7 cells and in mice. *Int Immunopharmacol*, 2015, 29:528-537.
- 3 Gülcin I, *et al.* Antioxidant activity of saponins isolated from ivy: α -hederin, hederasaponin-C, hederacolchiside-E and hederacolchiside-F. *Planta Med*, 2004, 70:561.
- 4 Lee KT, *et al.* Essential moiety for antimutagenic and cytotoxic activity of hederageninmonodesmosides and bisdesmosides isolated from the stem bark of *Kalopanax pictus*. *Planta Med*, 2000, 66:329-332.
- 5 Ding L (丁兰), *et al.* The effect of Hederagenin, a triterpenoid from *Patrinia heterophylla* Bunge, on the proliferation inhibition, cell cycle arrest and apoptosis of human promyelocytic leukemia HL-60 cells. *J Northwest Normal Univ, Nat Sci* (西北师范大学学报, 自科版), 2009, 45(1):88-93.
- 6 Liu BX (刘包欣子), *et al.* The Effect of hederagenin on the proliferation, adhesion, invasion and migration of human colon cancer cells lovo. *J Nangjing Univ Tradit Chin Med* (南京中医药大学学报), 2013, 29(1):44-47.
- 7 Liu BX, *et al.* Hederagenin from the leaves of ivy (*Hedera helix* L.) induces apoptosis in human LoVo colon cells through the mitochondrial pathway. *BMC Complement Altern Med*, 2014, 14(1):1-10.
- 8 Chen Y (陈彦), *et al.* Effects of hederagenin in suppressing epithelial-mesenchymal transition and invasion of colon cancer cells SW480. *Chin J Exp Tradit Med Form* (中国实验方剂学杂志), 2016:133-138.
- 9 Li XX (李欣欣), *et al.* Effect of hederagenin on the growth of human breast cancer MCF-7 and lung cancer A549 xenografts in nude mice. *Strait Pharm J* (海峡药学), 2016, 28(5):16-18.
- 10 Rodríguezhernández D, *et al.* Hederagenin as a triterpene template for the development of new antitumor compounds. *Eur J Med Chem*, 2015, 105:57-62.
- 11 Yin SY (殷淑媛), *et al.* Effect of hederagenin and 5-fluorouracil/oxaliplatin on the proliferation of human colon adenocarcinoma cell line HT-29. *J Tradit Chin Med* (中医杂志), 2015, 56:602-606.
- 12 Lee KJ, *et al.* Tumor-targeting hederagenin-loaded magnetic nanoparticles for anti-cancer drug delivery. *Adv Mater Lett*, 2016, 7:366-370.
- 13 Lu SH, *et al.* Experimental study of antiatherosclerosis effects with hederagenin in rats. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015(34):456354.
- 14 Jin JL, *et al.* Anti-platelet pentacyclitriterpenoids from leaves of *Campsis grandiflora*. *Arch Pharm Res*, 2004, 27(4):376-80.
- 15 Liu J, *et al.* The effects of 10 triterpenoid compounds on experimental liver injury in mice. *Fundam Appl Toxicol*, 1994, 22(1):34.
- 16 Kim GJ, *et al.* Hederagenin supplementation alleviates the pro-inflammatory and apoptotic response to alcohol in rats. *Nutrients*, 2017, 9(1).
- 17 Abbruscato P, *et al.* Triterpenoid glycosides from *medicago sativa* as antifungal agents against *pyricularia oryzae*. *J Agric Food Chem*, 2014, 62:11030-11036.
- 18 Timondavid P, *et al.* Research of antifungal activity from several active principle extracts from climbing ivy: *Hedera helix* L. *Ann Pharm Fr*, 1980, 38:545-552.
- 19 Lee MW, *et al.* Antifungal activity of modified hederagenin glycosides from the leaves of *kalopanax pictum* var. *chinense*. *Biol Pharm Bull*, 2001, 24:718-719.
- 20 Hong KW (洪开文), *et al.* Synthesis and *in vitro* anti-HBV activities of novel hederagenin derivatives. *Chin J Synth Chem* (合成化学), 2017, (01):18-25.
- 21 Zhou D, *et al.* Antidepressant effect of the extracts from *fructusakebiae*. *Pharmacol Biochem Behav*, 2010, 94:488-495.