

白杨素研究进展

张秀娟*, 何春阳, 李磊, 赵晋彤

哈尔滨商业大学药学院, 哈尔滨 150076

摘要: 白杨素是一种存在于蘑菇和蜂蜜中的天然黄酮类化合物, 在中草药中广泛使用。白杨素药理作用广泛, 对炎症、动脉粥样硬化、糖尿病和癌症等都有一定的预防和治疗作用。但是白杨素溶解性差, 在体内吸收少。纳米微粒作为传导或输送药物的载体, 可将药物封装于其中, 从而达到调节释药速度, 增加生物膜的通透性, 改变药物在体内的分布, 提高药物生物利用度的作用。

关键词: 白杨素; 药理作用; 纳米微粒

中图分类号: R961.1

文献标识码: A

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2017.S.042

Research Progress of Chrysin

ZHANG Xiu-juan*, HE Chun-yang, LI Lei, ZHAO Jin-tong

Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China

Abstract: Chrysin is a natural flavonoid that is found in mushrooms and honey, and is widely used in Chinese herbal medicine. It exists pharmacological effects, such as anti-inflammation, antatherosclerosis, diabetes and cancer etc. However, the solubility of chrysin is poor, absorption is limited *in vivo*. The nanoparticles can be used as carrier for drug delivery. The drug can be encapsulated in it, so as to regulate the release rate, increase the permeability of bio-membrane, change the distribution of drugs *in vivo* and improve the bioavailability of drugs.

Key words: Chrysin; pharmacological action; nanometer particle

白杨素(Chrysin)是一种天然黄酮类化合物, 已被证实具有多种药理作用, 如抗氧化^[1]、保持并提高血清游离睾酮水平^[2]、抗焦虑^[3]、抗肿瘤^[4,5]等。然而, 白杨素水溶性较差, 肠道吸收少, 在体内其5,7位羟基易被糖基化代谢导致活性降低, 极大限制了白杨素的应用。

除白杨素外, 还有很多药物由于它们溶解性差, 在体内难以吸收而受到限制。因此, 在人们不断地探索中, 试图通过改变药物剂型, 增加溶解性, 进而提高疗效, 这一具有创新性的研究思路随着纳米材料和纳米技术的出现成为可能。

在众多黄酮类化合物当中, 白杨素被提取和分离到纯品的时间较早, 在多年的研究中发现有白杨素的生物活性有很多, 但是白杨素的结构比较特殊, 非极性的苯环加上极性很强的羟基使得白杨素处于极性和非极性之间, 难以溶解, 大大限制了白杨素的给药途径和生物活性。导致白杨素的靶向性不强,

不能定向的解决实际问题。因此, 在近年的研究当中各界学者都在尝试找到与白杨素结构相类似的天然产物, 在不改变活性或者活性增强的基础上能够解决上述问题。

1 白杨素的生物活性

1.1 对癌症的影响

白杨素对多种肿瘤细胞均有抗肿瘤活性。白杨素抗肿瘤的作用机制包括抑制 PI3K/Akt, 激活 caspase-3 和 caspase-8 等。白杨素能增加宫颈癌的 PARP 水平。白杨素通过增加芳香烃受体激活 TNF- α 和 TNF- β 通路抑制结肠癌细胞的增殖。白杨素, 作为一个 HDAC 抑制剂, 通过诱导 p21 细胞周期并抑制细胞增殖。其抗肿瘤作用主要表现在抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡、逆转肿瘤细胞多药耐药和抗基因突变作用等方面^[6,9]。

1.2 对动脉粥样硬化的影响

动脉粥样硬化和高脂血症是影响冠心病的主要危险因素。动脉粥样硬化症是炎性细胞、平滑肌细胞和结缔组织聚集在动脉壁形成的炎性脂质斑块。动脉粥样硬化形成的主要因素是血浆脂蛋白氧化代

谢低密度脂蛋白氧化产生活性氧(ROS),ROS在动脉粥样硬化的发病中发挥核心作用,过量的ROS能损伤内皮细胞。最初,活性氧是氧化磷酸化的中间产物,并被足够的超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)和过氧化氢酶(CAT)清除。然而,氧化应激酶诱导的ROS积累和损害时这些酶将被耗尽。白杨素可以消除ROS增加SOD、GPx和CAT含量。此外,白杨素能降低胆固醇和TNF- β 诱导的粘附因子的表达。这些表明,白杨素可以防止动脉粥样硬化的发生。

1.3 对糖尿病的影响

糖尿病是一种生活方式疾病,主要表现为血液中的高血糖水平。糖尿病引发的并发症会降低病人的生活质量,甚至会导致死亡。研究表明,白杨素对糖尿病小鼠有降血糖的作用。白杨素作为黄酮类化合物,降血糖作用主要是通过抗氧化、抑制 α -葡萄糖苷酶和类胰岛素、抑制小肠对糖的吸收、抗病毒感染、降低丙二醛、SOD改善认知功能障碍和肾功能损坏等。白杨素能够降低有链脲菌素诱导的糖尿病大鼠的总胆固醇和低密度脂蛋白和甘油三酯的含量影响 β 细胞功能;促进周围细胞、组织及靶器官对糖的利用;抗炎、增强免疫功能;抑制醛糖还原酶;改善微循环等作用起到降糖作用^[10-12]。

1.4 对艾滋病的影响

白杨素是已知的蛋白激酶-II抑制剂,通过抑制蛋白激酶-II参与HIV-1的转录和抑制HIV病毒复制的H9细胞表达。白杨素抑制肿瘤坏死因子- α 或PMA治疗HIV ach-2细胞表达(PMA)。因此,白杨素具有抗艾滋病的活性。

1.5 对衰老的影响

自由基与人的生理(衰老)、病理密切相关。许多致癌因子导致自由基在体内聚集,引起脂质细胞过氧化,使细胞DNA解链断裂,从而引起疾病。白杨素是通过苯环羟基与金属离子络合来清除自由基的。游离在人体内的过渡金属离子通过催化活性氧自由基的产生间接参与了氧化反应,导致机体的病变。白杨素通过与这些金属离子的多价整合阻止了自由基的生成,从而实现了抗氧化目的^[13-15]。

1.6 对炎症反应的影响

炎症是机体对感染、生理应激、药物等所引发的防御反应,同时激活机体的免疫系统。急性炎症介质包括花生四烯酸、血小板激活因子、前列腺素、白三烯、组胺等。白杨素通过抑制环氧化酶-2(COX-

2)、前列腺素-E2、组胺、肿瘤坏死因子、白细胞介素(IL-1、IL-2、IL-6和IL-12)和过氧化物激活酶(PPAR)等来减轻炎症反应。研究表明白杨素对炎症性疾病有很好的治疗作用,当急性炎症不消除时,炎症细胞持续存在,慢性炎症会促进器官功能障碍。炎症性疾病包括帕金森病、癌症、脑缺血、过敏和自身免疫性神经炎。白杨素的抗炎机制可以防止炎症相关疾病的发生。

2 纳米微粒概述

2.1 纳米微粒制备方法

纳米微粒是粒径在10~1000 nm之间的药物载体粒子,可用于包裹药物,可被组织或细胞吸收,从而达到靶向给药的目的。常用的纳米微粒制备方法有溶剂蒸发法、聚合法、盐析法、喷雾干燥法等。溶剂蒸发法是常用的制备聚乳酸纳米微粒的方法,主要是在乳化剂的帮助下,在适当的温度和搅拌的条件下制备出水溶性或非水溶性的聚乳酸纳米微粒。聚合法是将单体溶于含有乳化剂的水相中,并在剧烈的搅拌下形成小液滴,再加引发剂在水中引发聚和形成纳米粒子。盐析法是利用高分子在溶剂中的可逆膨胀原理,在溶解剂中加入盐类,改变溶液中的电荷和离子强度等因素,使聚合物凝聚来制备纳米微粒^[16,17]。喷雾干燥法可一步成囊,已成功用于白蛋白微球的制备,该法简便快捷,是纳米粒制备工业化最有希望的途径之一。

2.2 纳米微粒载体材料

纳米载体材料通常分为天然高分子聚合物材料和合成高分子聚合物材料,天然高分子材料在自然界中分布广泛,使用方便,无毒副作用,具备良好的生物相容性,可降解。

2.2.1 聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)

PLGA是羟基乙酸与乳酸的聚合物,是由FDA批准的生物可降解的聚合物纳米颗粒之一,因为其水解为天然单体代谢物,乙酸和乳酸^[18-20]。因此,抗肿瘤药物如白杨素包裹在生物可降解的PLGA纳米粒子中可能比白杨素的结构改造优点多。

2.2.2 多糖类

壳聚糖是天然多糖中唯一一种碱性多糖,是由葡萄糖胺和N-乙酰基葡萄糖胺构成的生物共聚物,具有良好的生物亲和性和可吸收性且具有多种生物活性。用壳聚糖制备的靶向制剂能增加药物的吸收、提高药物的生物利用度、降低药物毒副作用等特点。

3 白杨素纳米微粒的研究

虽然白杨素的生物活性是多种多样的,但其药物的应用是有限的。其中的一个原因就是白杨素的溶解性差,代谢和排泄快。因此需要增强白杨素的生物利用度。纳米级天然产物正在成为一种好的策略。纳米级改性增加了表面积与体积的比率,因此可以提高溶解度。

为了增加白杨素的溶解性可以利用药物传递系统(DDS),DDS已经用于溶解药物或改变药物的性质。此外,DDS可用于在靶位点(例如,肿瘤)处累积包封的药物。纳米载体包裹药物到达,并通过增强的渗透性和保留(EPR)效应在肿瘤组织中比正常组织中积累更多^[21]。一般来说,这被称为被动靶向。最近,研究人员关注操作纳米载体以控制在所需靶位点的药物释放。除了肿瘤微环境外,还利用肿瘤特异性抗体或配体,以实现药物的主动靶向递送。最终,DDS增强药物在靶位点的最终浓度并提高药物生物利用度。DDS作为药物传递系统应用于传染病以及癌症治疗^[22]。据报道,白杨素的DDS可以利用脂质体^[23],胶束^[24]和纳米颗粒^[25-27]作为载体。

纳米载体材料主要有聚-己内酯(PCL),聚乳酸-乙醇酸(PLGA)和聚乙二醇(PEG)制备作为纳米药物的包含晶体的聚合物。通过改善药物加载含量,白杨素修饰聚合物增加化疗疗效。白杨素与PEG-PCL相互作用并形成由单层组成的聚合物胶束。随着白杨素的溶解,胶束增强阿霉素诱导的细胞毒性。此外,白杨素与甲氧基PEG(mPEG)的末端基团结合,并且阿霉素形成mPEG-结合物。在用白杨素修饰的胶束中,mPEG-PCL-白杨素胶束被优化,以最大限度地发挥体外抗癌作用^[28]。目前白杨素已在尝试被用来提高在各种癌细胞株中的化疗疗效。

为了降低毒性,理想的载体在体内应可降解。PLGA-PEG是FDA批准的聚合物。研究表明,包封在PLGA-PEG中的白杨素在乳腺癌T47D细胞中溶解度和细胞毒性增加。在T47D细胞中PLGA-PEG与白杨素和纯白杨素的IC50分别为44.8和46.7 M。此外,包封在PLGA-PEG中的白杨素能降低细胞周期蛋白D1(一种原癌基因),比纯白杨素效果好。在Zarghami等人的研究^[28]中,PLBR-PEG中的姜黄素也通过减少细胞周期蛋白D1表达来抑制乳

腺癌细胞的增殖。这种技术的结果表明,通过PLGA-PEG改善了白杨素的生物利用度。

到目前为止,白杨素在大多数研究中已经被修饰用于抗癌治疗,但是包裹白杨素的各种纳米颗粒也具有用于其它应用的潜力。例如,PLGA-honeybee是一种白杨素和其他成分的复合物,用于预防鼠伤寒沙门氏菌感染。

4 前景与展望

从20世纪80年代起,人们便开始了白杨素的结构修饰及衍生物的化学合成研究。白杨素是一类天然物质,具有广泛的药理活性。虽然白杨素具有抗氧化、抗病毒、抗高血压、抗肿瘤、抗过敏等作用,但因其肠道吸收甚少和5,7位羟基被迅速羰基化代谢导致活性降低的原因,从而影响了白杨素的临床应用。白杨素纳米微粒能提高药物的口服生物利用度,减少药物的用量和进行靶向给药。相信随着对白杨素的进一步研究,白杨素纳米微粒也将有着广泛的应用前景。

参考文献

- 1 Guo X, *et al.* Chemical compositions and antioxidant activities of water extracts of Chinese propolis. *J Agric Food Chem*, 2011, 59: 12610-12616.
- 2 Shi J(史娟), *et al.* Progress in study of chrysin and sulfonate complex. *J. Shanxi Univ Technol, Nat Sci*(陕西理工学院, 自科版), 2010, 26(3): 67-72.
- 3 Jana K, *et al.* Chrysin, a natural flavonoid enhances steroidogenesis and steroidogenic acute regulatory protein gene expression in mouse Leydig cells. *J Endocrinol*, 2008, 197: 315-323.
- 4 Wu SH(伍石华). Study on the Antitumor Effect of Chrysin and Its Mechanism. *J. Hunan Nor Univ, Med Sci*(湖南师范大学学报, 医学版), 2006, 3(4): 78-81.
- 5 Yao XS(姚新生). *Medicinal Chemistry of Natural Products* (天然药物化学). Beijing: People's Medical Publishing House, 1992. 192.
- 6 Kang Y(康颖), *et al.* Chrysin inhibiting proliferation and inducing apoptosis in gastric cancer SGC-7901 cells. *J Nanhua Univ*(南华大学学报), 2009, 37: 170-172.
- 7 Lee SJ, *et al.* Chrysin inhibited stem cell factor (SCF)/c-Kit complex induced cell proliferation in human myeloid leukemia cells. *Biochem Pharm*, 2007, 74: 215-225.
- 8 Zou XQ(邹晓青), *et al.* The antitumor effect of 6,8-ditrifluoromethyl-5-hydroxyl-7-ac-eoxy-1-7-acetoxy chrysin. *Chin*

- Pharm Bull*(中国药理学通报),2004,20:453-457.
- 9 Comte G, *et al.* C-isoprenylation of flavonoids enhances binding affinity toward P-glycoprotein and modulation of cancer cell chemoresistance. *J Med Chem*,2001,44:763-768.
 - 10 He XY(何晓英), *et al.* Natural plant flavonoids on the pharmacological effects of diabetes and traditional Chinese medicine. *Med Recapitulate*(医学综述),2003,9:629-630.
 - 11 Fang F(方芳). Flavonoid natural medicine effective component research progress the treatment of diabetes and its complications. *J. Graduates Sun YAT-SEN Univ, Nat Sci, Med*(中山大学研究生学刊,自科、医学版),2007,28(1):39-44.
 - 12 Jiao JJ(焦晶晶), *et al.* Advancement of flavonoids on prevention and cure of diabetes and diabetic complications. *Chin Pharm J*(中国药理学杂志),2006,41:481-484.
 - 13 Halliwell BA, *et al.* Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochem J*. 1984,219:1-14.
 - 14 Minotti G, *et al.* The role of iron in oxygen radical mediated lipid peroxidation. *Chem Biol Interact*,1989,71:1-19.
 - 15 Narumi S, *et al.* Anti- and pro-oxidative effects of flavonoids on metal induced lipid hydroperoxide-dependent lipid peroxidation in cultured hepatocytes loaded with a linolenic acid. *FRBM*,1999,27:1313-1323.
 - 16 Allemann E, *et al.* *Int J Pharm*,1992,87:247-253.
 - 17 Allemann E, *et al.* *Pharm Res*,1993,10:1732-1737.
 - 18 Chen HL(陈红丽). The study of PLGA nanoparticle surface modified with chitosan as protein drug carriers. *Jour Funct Mater*(功能材料). 2011,2(42).
 - 19 Xu ZS(徐祖顺). *et al.* Progress in preparation of polymeric nanospheres by emulsion polymerization. *Petro Tech*(石油化工). 2011,40(2):25-32.
 - 20 Shen ZY(沈正荣), *et al.* Preparation of poly(lactic acid) microspheres containing 5-fluorouracil and tests of drug release. *Chin J Pharms*(中国医药工业杂志),1995,26:306-308.
 - 21 Matsumura Y, *et al.* A new concept for macro-molecular therapeutics in cancer chemotherapy: mechanism of tumor tropic accumulation of proteins and the antitumor agent smancs. *Cancer Res*,1986,46:6387-6392.
 - 22 Bell IR, *et al.* Advances in integrative nanomedicine for improving infectious disease treatment in public health. *EU-JIM*,2013,6:126-140.
 - 23 Kasala ER, *et al.* Chemopreventive and therapeutic potential of chrysin in cancer: mechanistic perspectives. *Toxicol Letters*,2015,23:214-225.
 - 24 Liang Y, *et al.* Terminal modification of polymeric micelles with conjugated moieties for efficient anticancer drug delivery. *Biomaterials*,2015,71:1-10.
 - 25 Zheng H, *et al.* Nanoparticles generated by PEG-Chrysin conjugates for efficient anticancer drug delivery. *Eur J Pharm Biopharm*,2014,87:454-460.
 - 26 Anari E, *et al.* Chrysin-loaded PLGA-PEG nanoparticles designed for enhanced effect on the breast cancer cell line. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*,2016,44:1410-1416.
 - 27 Mohammadinejad S, *et al.* Preparation and evaluation of chrysin encapsulated in PLGA-PEG nanoparticles in the T47-D breast cancer cell line. *APJCP*,2015,16:3753-3758.
 - 28 Liang Y, *et al.* Chain length effect on drug delivery of chrysin modified mPEG-PCL micelles. *RSC Advances*, 2015, 73: 59014-59021.
 - 29 Zarghami N, *et al.* Synergistic effects of chrysin-curcumin loaded in PLGA-PEG nanoparticles on inhibiting breast cancer cell line growth. *IJME*,2015,2(12):13-14.
-
- (上接第 312 页)
- 18 Tang WJ(汤文杰), Kong XF(孔祥峰), Yang F(杨峰), *et al.* Nutritional values in seventeen Chinese herbal medicines. *Nat Prod Res Dev*(天然产物研究与开发),2010,22:867-872.
 - 19 Tan BE, Li XG, Kong XF, *et al.* Dietary L-arginine supplementation enhances the immune status in early-weaned piglets. *Amino Acids*,2009,37:323-331.
 - 20 Zheng L, Wei H, Cheng CS, *et al.* Supplementation of branched-chain amino acids to a reduced-protein diet improves growth performance in piglets: involvement of increased feed intake and direct muscle growth-promoting effect. *Br J Nutr*,2016,115:2236-2245.
 - 21 Kong XF(孔祥峰), Yin YL(印遇龙), Wu GY(伍国耀). The progress of pig functional amino acids nutrition. *Chin J Anim Nutr*(动物营养学报),2009,21(1):1-7.