

猪毛蒿化学成分及羟甲香豆素药理作用研究进展

胡悦¹, 孙敬蒙², 张炜煜^{1*}¹长春中医药大学药学院, 长春 130117; ²吉林大学第一医院, 长春 130021

摘要:猪毛蒿为菊科多年生草本植物, 具有药食同源功效。传统中医取其经干燥后的地上部分用于治疗疾病, 具有清热利湿、退黄、利胆护肝等功效。目前从猪毛蒿中分离鉴定出的化学成分可分为香豆素类、挥发油类、黄酮类和有机酸及脂肪酸类等。现代研究表明, 猪毛蒿中的羟甲香豆素具有广泛的药理活性, 具有利胆、解痉、镇痛、抗炎等药理作用, 还在抗肿瘤、抗肝纤维化以及治疗慢性粒细胞白血病等疾病方面发挥着重要的作用。本文主要对猪毛蒿的化学成分进行总结, 并对其活性成分羟甲香豆素药理作用进行综述, 以期对猪毛蒿及羟甲香豆素的深入研究、开发和临床应用提供参考。

关键词:猪毛蒿; 化学成分; 羟甲香豆素; 药理作用

中图分类号: R961

文献标识码: A

文章编号: 1001-6880(2021)9-1616-11

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2021.9.019

Research advance on the chemical constituents of *Artemisia scoparia* Waldst. et Kit. and the pharmacological effects of hymecromone

HU Yue¹, SUN Jing-meng², ZHANG Wei-yu^{1*}¹School of Pharmaceutical Sciences, Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117, China;²The First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China

Abstract: *Artemisia scoparia* Waldst. et Kit. is a perennial herb of the Compositae family, which has the same medicinal and food effects. In traditional Chinese medicine, the dried aerial parts are used to treat diseases, and have the effects of clearing heat and dampness, reducing jaundice, and protecting the liver. At present, the chemical components identified from *A. scoparia* can be divided into coumarins, volatile oils, flavonoids, organic acids and fatty acids. Modern studies have shown that the hymecromone in *A. scoparia* has a wide range of pharmacological activities. It has pharmacological effects such as choleric, antispasmodic, analgesic and anti-inflammatory. It is also anti-tumor, anti-liver fibrosis and treatment chronic myeloid leukemia and other diseases play an important role. This article mainly summarizes the chemical components of *A. scoparia* and summarizes the pharmacological effects of hymecromone, in order to provide references for the in-depth research, development and clinical application of *A. scoparia* and hymecromone.

Key words: *Artemisia scoparia* Waldst. et Kit.; chemical constituents; hymecromone; pharmacological effects

猪毛蒿 (*Artemisia scoparia* Waldst. et Kit.) 为菊科多年生草本植物, 在《神农本草经》和《本草纲目》中均有记载。味辛、苦, 性微寒, 归脾、胃、肝胆经。其功能广泛, 具有清热利湿、利胆护肝之功效^[1], 可食用亦可药用。药用可治疗湿热黄疸、湿疮瘙痒、传染性黄疸型肝炎等疾病, 具有较大的医药价值。

2006年, Dou等^[2]从猪毛蒿茎叶中提取得到具

有高效杀虫活性的物质, 鉴定为羟甲香豆素, 又名4-甲基伞形酮 (4-methylumbelliferone, 4-MU), 具有利胆, 杀虫等药理活性, 临床中现主要用于胆结石等胆道疾病。随着现代药理研究的不断深入, 发现4-MU具有抗肿瘤, 抗炎, 抑制表皮增生等新的药理活性。因此, 本文对猪毛蒿的化学成分及活性成分羟甲香豆素的药理作用进行归纳总结, 以期对猪毛蒿及其活性成分4-MU的研究和应用提供一定参考。

1 化学成分

猪毛蒿中含有多种化学成分, 可分为香豆素类、挥发油类、黄酮类、有机酸和脂肪酸类等。

收稿日期: 2020-07-20 接受日期: 2020-11-09

基金项目: 吉林省医药健康产业发展引导资金(20180311131YY)

* 通信作者 Tel: 86-013500881796; E-mail: weiyuzhang2003@126.com

1.1 香豆素类

猪毛蒿含有丰富的香豆素类化合物,其表现出来的利胆活性与其所含香豆素密切相关,其中羟甲

香豆素是最具代表性的化合物,具有多种药理作用,已作为治疗胆道疾病药物已批准上市。猪毛蒿中的香豆素类成分见表1和图1。

表1 猪毛蒿中的香豆素类成分

Table 1 Coumarins in *A. scoparia*

序号 No.	化合物 Compound	分子式 Molecular formula	参考文献 Reference
1	羟甲基香豆素 Hymecromone	C ₁₀ H ₈ O ₃	2
2	滨蒿内酯 6,7-Dimethylesculetin	C ₁₁ H ₁₀ O ₄	3,4
3	6-羟基-7-甲氧基香豆素 7-Methylesculetin	C ₁₀ H ₉ O ₄	4,6
4	东莨菪素 Scopoletin	C ₁₀ H ₈ O ₄	4,8
5	6-甲氧基香豆素-7-O-β-D-吡喃葡萄糖苷 Magnolioside	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	3
6	6,7-二羟基香豆素 6,7-Dihydroxycoumarin	C ₉ H ₆ O ₄	3,24
7	5,7-二甲氧基香豆素 5,7-Dimethoxycoumarin	C ₁₁ H ₁₀ O ₄	26
8	7-羟基-8-甲氧基香豆素 8-Methoxyumbelliferone	C ₁₀ H ₈ O ₄	26
9	7,8-二羟基香豆素 7,8-Dihydroxycoumarin	C ₉ H ₆ O ₄	27
10	8-甲氧基-6,7-亚甲二氧基香豆素 8-Methoxy-6,7-methylene dioxycoumarin	C ₁₁ H ₈ O ₅	10
11	5,8-二甲氧基-6,7-亚甲基二氧基香豆素 Artemicapin A	C ₁₂ H ₁₀ O ₆	10
12	7,8-二甲氧基-5,6-亚甲基二氧基香豆素 Sabandins B	C ₁₂ H ₁₀ O ₆	3,5
13	5,6-二甲氧基-7,8-亚甲基二氧基香豆素 Isosabandin	C ₁₂ H ₁₀ O ₆	3,6

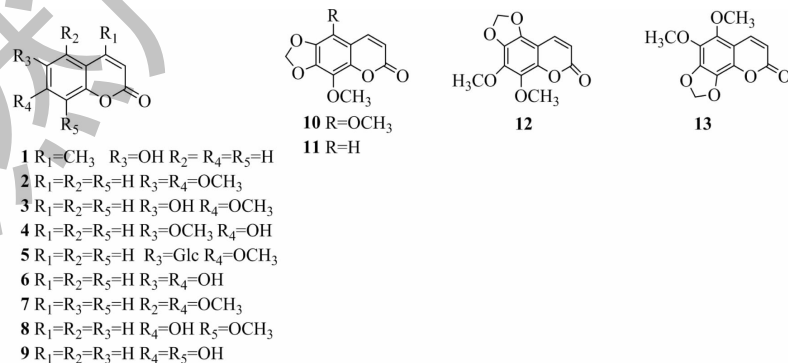


图1 猪毛蒿中的香豆素类成分结构

Fig. 1 Structures of coumarins identified from *A. scoparia*

1.2 挥发油类

猪毛蒿香气浓烈,含有多种挥发油成分,其化合

物组成主要为单萜烯、倍半萜烯、炔基化合物和其他含挥发成分化合物(见表2、图2)。

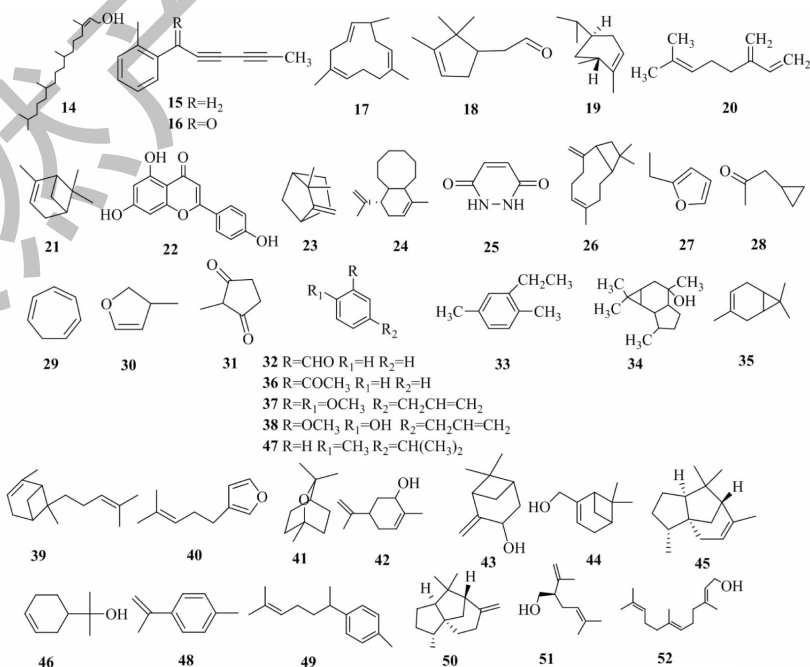
表2 猪毛蒿中的挥发油类成分

Table 2 Volatile oils in *A. scoparia*

序号 No.	化合物 Compound	分子式 Molecular formula	参考文献 Reference
14	叶绿醇 Phytol	C ₂₀ H ₄₀ O	13, 18
15	茵陈二炔 Capillen	C ₁₂ H ₁₀	9, 12
16	茵陈二炔酮 Capillincapillone	C ₁₂ H ₈ O	20
17	α-石竹萜烯 α-Caryophyllene	C ₁₅ H ₂₄	18
18	龙脑烯醛 Trimethyl	C ₁₀ H ₁₆ O	4
19	β-蒎烯 β-Pinene	C ₁₀ H ₁₆	11, 18
20	β-月桂烯 β-Myrcene	C ₁₀ H ₁₆	11
21	α-蒎烯 α-Pinene	C ₁₀ H ₁₆	11, 18
22	芹菜素 Apigenin	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	9
23	莰烯 Camphene	C ₁₀ H ₁₆	11, 18
24	(+)-柠檬烯(+)-Dipentene	C ₁₀ H ₁₆	9
25	1,8-桉叶素 1,8-Cineole	C ₁₀ H ₁₈ O	14
26	β-石竹萜烯 β-Caryophyllene	C ₁₅ H ₂₄	18
27	2-乙基呋喃 2-Ethylfuran	C ₆ H ₈ O	14
28	1-环丙基乙酮 1-Cyclopropylacetone	C ₅ H ₈ O	19
29	1,3,5-环庚三烯 1,3,5-Cycloheptatriene	C ₇ H ₈	23, 25
30	4-甲基-2,3-二氢呋喃 4-Methyl-2,3-dihydrofuran	C ₅ H ₉ O	4
31	2-甲基-1,3-环戊二酮 2-Methyl-1,3-cyclopentanedione	C ₆ H ₈ O ₂	19
32	苯甲醛 Benzaldehyde	C ₇ H ₆ O	14
33	1,4-二甲基-2-乙基苯 2-Ethyl-1,4-dimethylbenzene	C ₁₀ H ₁₄	16, 25
34	蓝桉醇 Globulol	C ₁₅ H ₂₆ O	13, 16
35	3-薷烯 3-Carene	C ₁₀ H ₁₆	13
36	苯乙酮 Acetophenone	C ₈ H ₈ O	19
37	甲基丁香酚 Methyleugenol	C ₁₁ H ₁₄ O ₂	15
38	丁香油酚 Eugenol	C ₁₀ H ₁₂ O ₂	11
39	2,6-二甲基-6-(4-甲基-3-戊烯基)双环[3.1.1]庚-2-烯 2,6-Dimethyl-6-(4-methyl-3-pentenyl)bicyclo[3.1.1]hept-2-ene	C ₁₅ H ₂₄	21
40	紫苏烯 Perillen	C ₁₀ H ₁₄ O	24
41	桉树醇 Cineole	C ₁₀ H ₁₈ O	18
42	香芹醇 Carveol	C ₁₀ H ₁₆ O	3, 20
43	松香芹醇 Pinocarveol	C ₁₀ H ₁₆ O	21, 22
44	桃金娘烯醇 Myrtenol	C ₁₀ H ₁₆ O	23
45	α-柏木烯 α-Cedrene	C ₁₅ H ₂₄	15
46	α-松油醇 α-Terpineol	C ₁₀ H ₁₈ O	23
47	对-聚伞花烯 P-Cymene	C ₁₀ H ₁₄	12
48	4-异丙烯基甲苯 Alpha	C ₁₀ H ₁₂	14
49	α-姜黄烯 α-Curcumene	C ₁₅ H ₂₂	15
50	β-柏木烯 β-Cedrene	C ₁₅ H ₂₄	11
51	薰衣草醇 Lavandulol	C ₁₀ H ₁₈ O	15, 25

续表 2 (Continued Tab. 2)

序号 No.	化合物 Compound	分子式 Molecular formula	参考文献 Reference
52	金合欢醇(E,E)-Farnesol	C ₁₅ H ₂₆ O	11
53	β -金合欢烯 β -Farnesene	C ₁₅ H ₂₄	15
54	橙花叔醇 Nerolidol	C ₁₅ H ₂₆ O	11, 25
55	萘 Naphthalene	C ₁₀ H ₈	9
56	芳樟醇 Linalool	C ₁₀ H ₁₈ O	12
57	大牛儿烯 DGERmacrene D	C ₁₅ H ₂₄	19
58	β -甜没药烯 β -Bisabolene	C ₁₅ H ₂₄	19
59	β -榄香烯 β -Elemene	C ₁₅ H ₂₄	19
60	α -葑澄茄烯 α -Cubebene	C ₁₅ H ₂₄	21
61	香树烯 Alloaromadendrene	C ₁₅ H ₂₄	18
62	α -衣兰油烯 α -Muurolene	C ₁₅ H ₂₄	19
63	樟脑 Camphor	C ₁₀ H ₁₆ O	18
64	冰片 Borneol	C ₁₀ H ₁₈ O	18
65	崖柏酮 Thujone	C ₁₀ H ₁₆ O	18
66	异丁香烯 Isocaryophyllene	C ₁₅ H ₂₄	27
67	正十七烷 N-Heptadecane	C ₁₇ H ₃₆	13, 18
68	正十九碳烷 N-Nonadecane	C ₁₉ H ₄₀	13, 18
69	9-甲基十九烷 9-Methylnonadecane	C ₂₀ H ₄₂	13, 18
70	正二十一碳烷 N-Heneicosane	C ₂₁ H ₄₄	13, 19
71	L-薄荷醇 L-Menthol	C ₁₀ H ₂₀ O	25
72	对-薄荷烯 P-Cyclohexene	C ₁₀ H ₁₈	18
73	异长叶烯酮 Isolongifolenone	C ₁₅ H ₂₂ O	18



续图 2 (Continued Fig. 2)

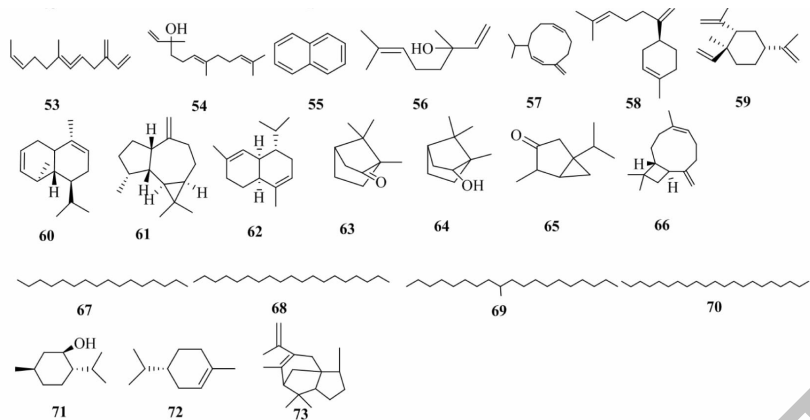


图2 猪毛蒿中的挥发油类成分结构

Fig. 2 Structures of volatile oils identified from *A. scoparia*

1.3 黄酮类

黄酮类化合物广泛存在于植物和浆果中,可有效清除体内的氧自由基,可作为抗氧化剂。研究发

现,猪毛蒿中含有黄酮类化合物,其具体化合物结构和名称见表3和图3。

表3 猪毛蒿中的黄酮类成分

Table 3 Flavonoids in *A. scoparia*

序号 No.	化合物 Compound	分子式 Molecular formula	参考文献 Reference
74	滨藜黄素 Cirsimaritin	$C_{17}H_{14}O_6$	16,24
75	金圣草素 Chrysoeriol	$C_{16}H_{12}O_6$	24
76	木犀草素 Luteolin	$C_{15}H_{10}O_6$	24
77	茵陈黄酮 Arcapillin	$C_{18}H_{16}O_8$	4
78	甲基条叶蒽素 Cirsilineol	$C_{18}H_{16}O_7$	27
79	泽兰黄素 Eupatrin	$C_{18}H_{16}O_7$	26
80	线蒽素 Cirsiliol	$C_{17}H_{14}O_7$	26
81	异泽兰黄素 Eupalitin	$C_{18}H_{16}O_7$	24
82	4-去甲泽兰黄醇素 Eupatolitin	$C_{17}H_{14}O_8$	22
83	异鼠李黄素 Isorhamnetin	$C_{16}H_{12}O_7$	6
84	异鼠李素-3-O-β-D-吡喃葡萄糖苷 Isorhamnetin-3-O-β-D-glucopyranoside	$C_{22}H_{22}O_{12}$	17
85	芦丁 Rutin	$C_{27}H_{30}O_{16}$	6
86	异鼠李素-3-O-半乳糖苷 Cacticin	$C_{22}H_{22}O_{12}$	4,24
87	金丝桃苷 Hyperin	$C_{21}H_{20}O_{12}$	6,9
88	槲皮素-7-O-α-D-吡喃葡萄糖苷 Quercetin-7-O-α-D-glucopyranoside	$C_{21}H_{20}O_{12}$	9,24
89	去甲氧基茵陈色原酮 Demethoxycapillarisin	$C_{15}H_{10}O_6$	10
90	华良姜素 Kumatakenin	$C_{17}H_{14}O_6$	8

1.4 有机酸和脂肪酸类

猪毛蒿中还含有一些有机酸、脂肪酸等化合物。这些物质的存在极大的提高了猪毛蒿的药用价值,其具体化合物结构和名称见表4和图4。

2 羟甲香豆素药理作用及作用机制

现代研究表明,4-MU 具有利胆、抗肿瘤、抗炎等药理作用,本文对4-MU 的药理作用及作用机制进行综述(见图5)。

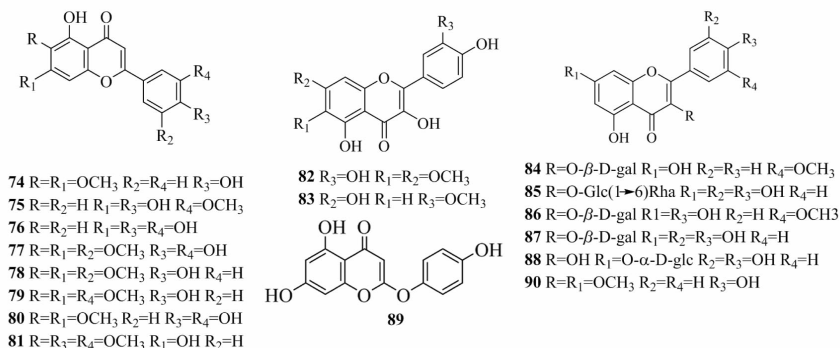


图3 猪毛蒿中黄酮类成分结构

Fig. 3 Structures of flavonoids identified from *A. scoparia*

表4 猪毛蒿中有机酸和脂肪酸类成分

Table 4 Organic acids and fatty acids in *A. scoparia*

序号 No.	化合物 Compound	分子式 Molecular formula	参考文献 Reference
91	棕榈酸 Palmitic acid	C ₁₆ H ₃₂ O ₂	24
92	壬二酸 Azelaic acid	C ₉ H ₁₆ O ₄	25
93	绿原酸丁酯 Chlorogenic acid butyl ester	C ₂₀ H ₂₆ O ₉	22
94	对羟基苯乙酮 <i>P</i> -Hydroxyacetophenone	C ₈ H ₈ O ₂	22
95	绿原酸 Chlorogenic acid	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	22
96	油酸 Oleic acid	C ₁₈ H ₃₄ O ₂	24
97	亚油酸 Linoleic acid	C ₁₈ H ₃₂ O ₂	24
98	水杨酸 Salicylic acid	C ₇ H ₆ O ₃	4
99	咖啡酸 Caffeic acid	C ₉ H ₈ O ₄	3
100	茵陈香豆酸 BCapillartemisin B	C ₁₉ H ₂₄ O ₄	3,4

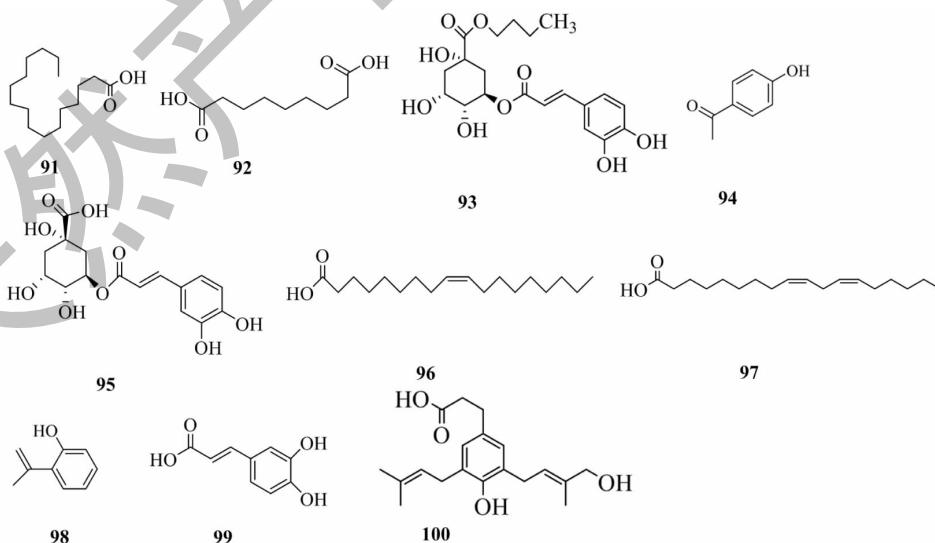


图4 猪毛蒿中有机酸和脂肪酸类成分结构

Fig. 4 Structures of organic acids and fatty acids identified from *A. scoparia*

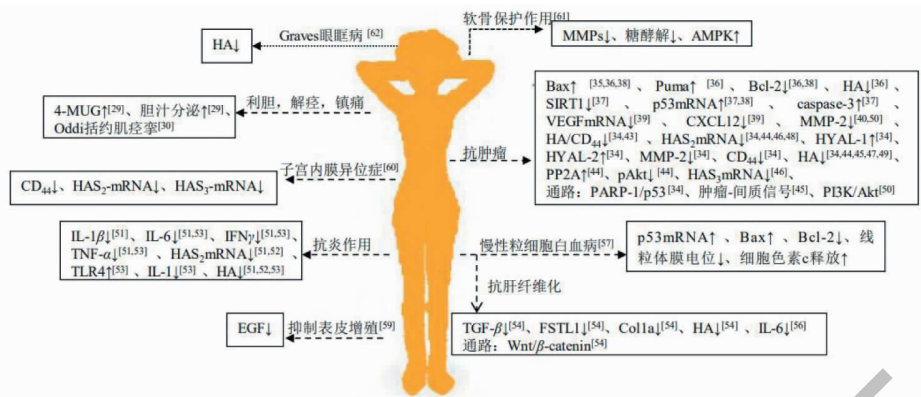


图5 羟甲香豆素的药理作用

Fig. 5 Pharmacological effects of hymecromone

2.1 利胆、解痉和镇痛作用

4-MU 为香豆素衍生物,可加强胆囊收缩,促进胆汁分泌,具有明显的利胆作用^[28],作为新型利胆药已批准上市。其利胆机制可能是 4-MU 在肝脏二次代谢为羟甲香豆素葡萄糖苷酸(4-MUG),4-MUG 可作为有机阴离子随 Na^+ 、 K^+ 分泌到胆道系统,在胆道内形成较高的药物浓度,以促进胆汁的分泌,胆汁分泌量与 4-MU 及 4-MUG 呈剂量依赖性^[29]。

Moradi 等^[30]发现 4-MU 对乙酰胆碱和氯化钡所引起的十二指肠收缩现象具有较强的解痉功效。Liu 等^[31]将羟甲香豆素片用于胆道系统感染患者 165 例,临床总有效率达到 92.7%,显效率为 48.5%,4-MU 有解除胆道口括约肌痉挛,对胆总管结石有一定排石效果。

研究发现,4-MU 还具有一定的镇痛作用,且效果强于阿托品^[32]。Abate 等^[33]采用规格为 300 mg 的 4-MU 片治疗由胆管运动障碍引起的胆源性消化不良症,结果显示,88.5% 的患者服用后认为具有较强的镇痛作用。

2.2 抗肿瘤作用

2.2.1 诱导肿瘤细胞凋亡

研究发现,4-MU 抑制肿瘤细胞的增殖与诱导癌细胞凋亡有关。细胞凋亡是为适应更好的生存环境,细胞由基因控制而发生的主动的且有序的死亡。Theodoros 等^[34]研究发现 4-MU 通过促使人乳腺癌 $\text{ER}\alpha^+$ MCF-7 细胞凋亡而发挥抗癌作用,其作用机制可能为,4-MU 通过影响 PARP-1/p53 信号通路以诱导癌细胞凋亡。另有研究证明 4-MU 通过增加凋亡蛋白 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)和相关蛋白分子的表达可诱导犬乳腺肿瘤 CF33 细胞凋亡,抑制细胞

增殖^[35]。Caecilia 等^[36]研究发现,4-MU 可通过影响凋亡相关蛋白的表达等机制诱导肝癌细胞凋亡,抑制癌细胞增殖。研究者发现 4-MU 可下调 HBV-TG 小鼠体内成纤维细胞特异性蛋白 1(Fsp1) 的表达,降低 HA 的含量。在体外实验中通过 qRT-PCR 和 Western blot 证实了 4-MU 通过介导 p53 上调凋亡调节因子 Puma 和 Bax,抑制抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达诱导肝癌 Huh7 细胞凋亡。Qin 等^[37]发现 4-MU 通过抑制透明质酸的合成,抑制沉默信号调节因子 1(SIRT1) 的表达,刺激下游信号因子 p53 和 caspase-3 的表达,触发少突胶质瘤细胞的凋亡机制。Ban 等^[38]研究发现 4-MU 增加 p53 mRNA 表达,激活 Bax 的表达并抑制 Bcl-2 表达,改变线粒体膜通透性,导致细胞色素 c 释放,诱导人慢性粒细胞白血病 K562 细胞发生 caspase 依赖的细胞凋亡。综合以上可知,4-MU 在诱导癌细胞凋亡过程中抑癌基因 p53 起着关键性的作用,p53 介导的细胞信号转导途径在调节细胞正常生命活动中起重要作用。

2.2.2 抗血管生成

血管生成对肿瘤的发展至关重要,被认为是癌症的标志之一。4-MU 可以通过下调血管相关因子抑制肿瘤血管新生,Piccioni 等^[39]通过免疫组化法检测了经不同浓度 4-MU 处理的体外培养的人肝癌 Kupffer 和 Hepa 129 细胞株,结果显示,细胞内的 VEGF-mRNA 表达水平显著下降,提示这可能是 4-MU 抑制肿瘤新生血管形成的机制之一。García 等^[40]使用 4-MU 对体外培养的人脐静脉内皮细胞 RF24 和微血管内皮细胞 HMEC 进行干预,MTT 法检测显示两种细胞株存活率明显降低。研究发现 4-MU 改变了基质金属蛋白酶 2(MMP-2) 的表达,影

响了细胞周期分布,但 4-MU 如何影响内皮细胞的一系列行为仍待进一步研究。

2.2.3 抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭

肿瘤细胞的侵袭转移是一个多基因参与、多因素影响的复杂过程。研究证实透明质酸(HA)可促进癌细胞的迁移和侵袭^[41]。在体外培养的人皮肤成纤维细胞及以往研究中,已经发现了 4-MU 可以抑制 HA 的合成,可作为 HA 合成抑制剂^[42]。4-MU 可通过调节 HA 和 HA 受体 CD44 的相互作用,从而触发一系列的信号传导,影响细胞侵袭和转移能力。Theodoros 等^[34]研究发现 4-MU 可通过抑制 HA/CD44 相互作用抑制乳腺癌 MDA-MB-231 细胞向癌细胞周围组织侵袭和迁移能力。其作用机制为,4-MU 抑制透明质酸合成酶 2(HAS₂mRNA)活性,增加透明质酸降解酶(HYAL-1、HYAL-2)的表达,降低 MMP-2 含量和 CD44 的表达,从而抑制 HA 在细胞外基质和胞内的合成和沉积及细胞迁移能力。Hayato 等^[43]也证明,4-MU 通过抑制了 HA/CD44 的相互作用,降低 HA 的积累,有效治疗胰腺癌。证明 HA/CD44 相互作用是肿瘤侵袭和转移中的关键性标志。4-MU 也可通过中性鞘磷脂酶 2/神经酰胺调控来抑制 HA 合成以减少癌细胞迁移能力^[44]。研究人员将含有大量 HA 的少突胶质瘤 G26-24 细胞经 4-MU 处理后,发现 4-MU 激活中性鞘磷脂酶 2 表达,提高神经酰胺的表达,进而激活神经酰胺介导的蛋白磷酸酶 2(PP2A),降低蛋白激酶 B(Akt)磷酸化、HAS₂mRNA 活性,从而抑制 HA 生成,减少 G26-24 的迁移和侵袭力。4-MU 还可通过抑制肿瘤-间质信号通路,降低胰腺导管腺癌细胞细胞的 HA 生成和细胞迁移^[45]。4-MU 还具有抑制恶性周围神经鞘肿瘤^[46],黑色素瘤^[47],直肠癌^[48],胰腺癌^[49],胶质瘤^[50]等细胞的迁移和侵袭等能力。

2.3 抗炎作用

脂多糖(Lipopolysaccharid, LPS)可诱导细胞产生各种炎症因子,释放活性氧,造成炎症。文献报道,4-MU 可治疗由 LPS 诱导的肺炎。McKallip 等^[51]研究发现 4-MU 可通过抑制炎症因子 IL-1 β , IL-6, IFN γ 和 TNF- α 的增加,减少 HAS₂mRNA 的表达以降低肺通透性,从而减轻由 LPS 诱导的肺炎。此前研究发现 4-MU 可治疗由葡萄球菌肠毒素 B 诱导的肺部炎症^[52]。Li 等^[53]用外源性 LPS 刺激角膜成纤维细胞建立体外角膜基质细胞炎症损伤模型发现,4-MU 可能通过抑制由 LPS 刺激而导致 Toll 样

受体 4(TLR4)的活化,从而减少炎症细胞因子 IL-1、IL-6、IL-8、TNF- α 的释放以及具有致炎作用的内源性 HA 的合成来减轻炎症反应。

2.4 抗肝纤维化作用

4-MU 对早期肝纤维化有抑制作用。Irina 等^[54]利用 NGS 转录组、Q-PCR 和免疫组化分析等技术发现 4-MU 可减少 HA 沉积以减轻纤维形成。其作用机制可能为 4-MU 阻断 CCl₄ 激活的转化生长因子- β (TGF- β)和 Wnt/ β -catenin 信号通路以抑制卵泡抑素样蛋白 1(FSTL1)的表达,以减轻 CCl₄ 诱导的肝纤维化。据文献报道,IL-6 是肝癌细胞发展的关键细胞因子^[55],其含量增高可诱发肝纤维化, Piccioni 等^[56]研究发现 4-MU 可通过下调 IL-6 水平以减轻肝纤维化。

2.5 其他作用

羟甲香豆素药理活性非常广泛,也可用于白血病治疗、子宫内膜异位症以及抑制表皮细胞过度增殖等疾病。

Ban 等^[57]研究发现 4-MU 可诱导人慢性粒细胞白血病 K562 细胞凋亡。4-MU 通过增加 p53mRNA 表达,激活促凋亡因子 Bax 的表达并抑制抗凋亡因子 Bcl-2 表达,从而降低线粒体膜电位,导致细胞色素 c 释放,发挥细胞凋亡作用。4-MU 具有治疗人慢性粒细胞白血病的能力。

Rilla 等^[58]发现 4-MU 通过下调含有表皮细胞生长因子(EGF)的表皮角质形成细胞中 HA 积累,抑制大鼠表皮角化细胞迁移,有效防止表皮过度增殖。EGF 是表皮 HA 合成的特异性上调因子,可刺激角质形成细胞增殖并增加 HA 含量,影响表皮生长速率^[59]。其作用机制尚不明确。因此,4-MU 可作为一种潜在的用于治疗过度的表皮活化的药物。

据报道,4-MU 对于治疗子宫内膜异位症的治疗可能有极大潜力,HA 及其受体是子宫内膜异位症的关键分子。McLaughlin 等^[60]研究发现 4-MU 可通过阻断 HA/CD₄₄之间的相互作用并抑制下游信号传导,降低子宫内膜上皮细胞和间质细胞的 CD₄₄、HAS₂mRNA 和 HAS₃mRNA 表达,从而降低子宫内膜细胞对腹膜间皮细胞的黏附、迁移和侵袭。

4-MU 还具有软骨保护作用^[61],以及治疗 Graves 眼眶病^[62]等疾病的作用。

3 展望

现如今,随着医学科学研究的发展和化学研究的深入,传统中药被发现具有许多新的药理活性。

猪毛蒿作为我国使用历史悠久的传统中草药,具有丰富的临床应用基础及利胆、解痉等广泛药理作用。本文是通过阅读关于猪毛蒿的化学成分及活性成分4-MU的药理方面的国内外文献,对猪毛蒿化学成分及4-MU药理活性进行了综述,发现猪毛蒿含有香豆素类、挥发油类、黄酮类、有机酸和脂肪酸类。猪毛蒿含有多种有效成分且活性成分4-MU的作用机制在体内外上均得到研究,这为4-MU的临床应用提供了理论依据,也为猪毛蒿的进一步研究与发展应用奠定基础。但综述过程中发现仍有以下不足之处,到目前为止国内外对猪毛蒿的成分分析中还有很多成分需要进一步研究。对于4-MU研究仍然停留在实验室基础研究阶段,涉及初步药效学、药动学特性和安全性等成药性评价方面的研究报道较少。应对其进行进一步研究。

参考文献

- Farsanipour A, et al. Effect of chitosan-whey protein isolated coatings incorporated with tarragon *Artemisia dracunculoides* essential oil on the quality of *Scomberoides commersonianus* fillets at refrigerated condition [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 20:155.
- Dou CN. Isolation, purification and structure identification of the active ingredients of Yinchen mite [D]. Northwest A&F University (西北农林科技大学), 2007.
- Cao JH. Research progress in the chemical constituents and pharmacological effects of Yinchen [J]. *J Shenyang Pharm Univ (沈阳药科大学学报)*, 2013, 30:489-494.
- Xie T, et al. Research progress on the chemical constituents and pharmacological effects of Yinchen [J]. *Strait Pharm (海峡药学)*, 2004, 24:8-13.
- Muhammad SA, et al. Structural distinction between sabinins A and B from *Artemisia scoparia* Waldst. (Asteraceae) [J]. *Nat Prod Res*, 2003, 17:289-294.
- Xie T, et al. Study on the chemical constituents of *Artemisia esculenta* [J]. *J Chin Pharm Univ (中国药科大学学报)*, 2004:15-17.
- Li YY, et al. Study on the absorption mechanism of 6,7-dimethoxycoumarin from Yinchen in MDCK model [J]. *J Anhui Med Univ (安徽医科大学学报)*, 2015, 50:973-977.
- Lin S, et al. Study on the chemical constituents of *Artemisia esculenta* (III) [J]. *China J Chin Mater Med (中国中药杂志)*, 2004, 50:49-51.
- Ouyang WZ, et al. UHPLC-LTQ-Orbitrap rapid identification of chemical constituents in the extracts of *Cymbidium chinense* [J]. *Chin J Chin Mater Med (中国中药杂志)*, 2017, 42:523-530.
- Luo QH, et al. The chemical constituents of *Artemisia esculenta* [J]. *J Shenyang Pharm Univ (沈阳药科大学学报)*, 2006, 8:492-494.
- Zhang JL, et al. Study on the chemical constituents of the volatile oil of *Artemisia scoparia* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs (中草药)*, 1991, 22:561-562.
- Masuda Y, et al. Capillin, a major constituent of *Artemisia capillaris* Thunb. flower essential oil, induces apoptosis through the mitochondrial pathway in human leukemia HL-60 cells [J]. *Pubmed*, 2015, 22:61-72.
- Wu HM, et al. Changes of chemical composition of *Artemisia scoparia* before and after different processing methods [J]. *J Anhui Agr Sci (安徽农业科学)*, 2017, 45:111-115.
- Zhigzhitzhapova SV, et al. Composition of essential oil of *Artemisia scoparia* Waldst. et Kit. from Buryatia and Mongolia [J]. *Pleiades Publishing*, 2016, 42:151-158.
- Huang X, et al. Chemical composition and antifungal activity of essential oils from three *Artemisia* species against *Alternaria solani* [J]. *J Essent Oil-Bear Plants*, 2019, 22:111-122.
- Gordana SS, et al. The first report on chemical composition and antimicrobial activity of *Artemisia scoparia* Waldst. et Kit. extracts [J]. *Nat Prod Commun*, 2020, 15:211-223.
- Reema Y, et al. Biosynthesis of anti-leishmanial natural products in callus cultures of *Artemisia scoparia* [J]. *Artif Cells Nanomed, Biotechnol*, 2019, 47:28-39.
- Dong Y, et al. Gas Chromatography-Mass spectrometry study on the chemical constituents of the volatile oil from *Artemisia halodendron* [J]. *Chin Pat Med (中成药)*, 2006, 11:1641-1644.
- Xiong YK, et al. GC-MS combined with principal component analysis to compare the chemical composition of the volatile oil before and after drying of Yinchen [J]. *Jiangxi Tradit Chin Med (江西中医药)*, 2018, 49:64-68.
- Chang L, et al. Identification of volatile oil components and study on antioxidant activity [J]. *Res Dev Markt (资源开发与市场)*, 2013, 29:469-471.
- Jiang S, et al. Antioxidant activities and essential oil composition of *Herba Artemisiae Scopariae* from China [J]. *J Oleo Sci*, 2012, 61:331-340.
- Mairdan TM, et al. Study on the chemical constituents of *Artemisia esculenta* [J]. *Chin Natl Folk Med (中国民族民间医药)*, 2017, 26:15-16.
- Borjigidai A, et al. Investigation on the resources of the genus *Artemisia* in Inner Mongolia and its application in traditional Chinese medicine and Mongolian medicine [J]. *Liaoning J*

- Tradit Chin Med(辽宁中医杂志),2013,40:770-774.
- 24 Tian XH. Study on the anti-inflammatory chemical components of *Artemisia scoparium*[D]. Beijing Univ Chem Technol(北京化工大学),2016.
- 25 Sharopov FS, et al. The essential oil of *Artemisia scoparia* from Tajikistan is dominated by phenyldiacetylenes[J]. Nat Prod Commun,2011,6:1142-1151.
- 26 Tan XJ, et al. Simultaneous determination of 13 bioactive compounds in Herba Artemisiae Scoparia from different harvest seasons by HPLC-DAD[J]. J Pharm Biomed Anal, 2008,47:4-5.
- 27 Liu HL, et al. Comparative study on the chemical constituents of the volatile oil of *Artemisia argyi* and *Artemisia scoparia* [J]. Lishizhen Med Mater Med Res(时珍国医国药), 2007,4:832-833.
- 28 Hoffmann RM, et al. Bile acid-independent effect of hymecromone on bile secretion and common bile duct motility[J]. Dtsch Med Wochenschr,2005,130:298-310.
- 29 Ratna S, et al. Futile cycling between 4-methylumbelliferone and its conjugates in perfused rat liver[J]. Hepatology, 1993,17:100-107.
- 30 Alireza M, et al. Synthesis, docking study, and biological evaluation of novel umbelliferone/hymecromone derivatives as acetylcholinesterase/butyrylcholinesterase inhibitors[J]. Med Chem Res,2018,27:42-51.
- 31 Liu BS. Observation on the curative effect of self-made Shugan Lidan Decoction on the syndrome after cholecystectomy [J]. Beijing J Tradit Chin Medi(北京中医药),2009,28:550-552.
- 32 Wang SH, et al. Improvement of synthetic process of hydroxycoumarin[J]. Heilongjiang Med Sci(黑龙江医药科学), 1999,23:41.
- 33 Abate A, et al. Hymecromone in the treatment of motor disorders of the bile ducts: a multicenter, double-blind, placebo-controlled clinical study[J]. Drugs Exp Clin Res,2001,27:245-250.
- 34 Theodoros TK, et al. Tumor-suppressive functions of 4-MU on breast cancer cells of different ER status: regulation of hyaluronan/HAS2/CD44 and specific matrix effectors[J]. Matrix Biol,2019,12:78-79.
- 35 Saito T, et al. The hyaluronan synthesis inhibitor 4-methylumbelliferone exhibits antitumor effects against mesenchymal-like canine mammary tumor cells[J]. Oncol Lett,2013,5:38-51.
- 36 Caecilia HCS, et al. Hyaluronic acid inhibition by 4-methylumbelliferone reduces the expression of cancer stem cells markers during hepatocarcinogenesis[J]. Sci Rep,2019,9:143-156.
- 37 Qin JD, et al. The hyaluronic acid inhibitor 4-methylumbelliferone is an NSMase2 activator—role of Ceramide in MU anti-tumor activity[J]. Biochim Biophys Acta,2016,1861:188-201.
- 38 Ban H, et al. Hyaluronic acid inhibitor 4-methylumbelliferone activates the intrinsic apoptosis pathway in K562 chronic myelogenous leukemia cells[J]. Anticancer Res,2015,35:112-130.
- 39 Flavia P, et al. 4-Methylumbelliferone inhibits hepatocellular carcinoma growth by decreasing IL-6 production and angiogenesis[J]. Glycobiology,2015,25:233-252.
- 40 García-Vilas JA, et al. 4-Methylumbelliferone inhibits angiogenesis *in vitro* and *in vivo*[J]. J Agr Food Chem,2013,61:17-24.
- 41 Carla NO, et al. The hyaluronan synthesis inhibitor 4-methylumbelliferone inhibits cell proliferation and wound healing on *in vitro* endometriosis models[J]. Placenta,2019,83:632-639.
- 42 Ikuko K, et al. Inhibition of hyaluronan synthesis in streptococcus equi FM100 by 4-methylumbelliferone[J]. Eur J Biochem,2002,269:534-545.
- 43 Hayato N, et al. 4-Methylumbelliferone suppresses hyaluronan synthesis and tumor progression in SCID mice intra-abdominally inoculated with pancreatic cancer cells[J]. Pancreas, 2017,46:165-183.
- 44 Qin J, et al. The hyaluronic acid inhibitor 4-methylumbelliferone is an NSMase2 activator—role of Ceramide in MU anti-tumor activity[J]. Biochim Biophys Acta,2016,1861:965-977.
- 45 Cheng XB, et al. 4-Methylumbelliferone inhibits enhanced hyaluronan synthesis and cell migration in pancreatic cancer cells in response to tumor-stromal interactions[J]. Oncol Lett,2018,15:86-99.
- 46 Kunihiro I, et al. Antitumor effects of 4-methylumbelliferone, a hyaluronan synthesis inhibitor, on malignant peripheral nerve sheath tumor[J]. Int J Cancer,2017,140:1088-1094.
- 47 Edward M, et al. 4-Methylumbelliferone inhibits tumour cell growth and the activation of stromal hyaluronan synthesis by melanoma cell-derived factors[J]. Br J Dermatol,2010,162:785-799.
- 48 Malvicini M, et al. Tumor microenvironment remodeling by 4-methylumbelliferone boosts the antitumor effect of combined immunotherapy in murine colorectal carcinoma[J]. J Am Soc Gene Ther,2015,23:332-340.