

环烯醚萜类化合物治疗氧化应激诱发疾病的研究进展

王菲菲^{1,2}, 张聿梅^{1*}, 李静¹, 戴忠¹, 刘斌², 马双成^{1*} (1. 中国食品药品检定研究院, 北京 100050; 2. 北京中医药大学, 北京 100029)

摘要 目的: 综述环烯醚萜类化合物对氧化应激诱发的相关疾病可能的治疗机理。方法: 查阅、总结国内外发表的氧化应激诱导的相关疾病的成因和环烯醚萜类化合物调节相关疾病的可能机理的报道。结果: 氧化应激可以引起广泛的细胞内损伤, 从而诱发神经系统疾病、肿瘤和糖尿病等相关疾病。环烯醚萜类化合物可通过调节机体抗氧化应激的能力, 预防和减缓相关疾病的发生和发展。结论: 环烯醚萜类化合物降低机体氧化应激水平, 对于开发此类化合物的新药具有广泛前景。

关键词: 环烯醚萜; 氧化应激; 神经系统; 抑郁症; 肿瘤; 糖尿病; 信号通道

中图分类号: R285 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2018)08-1064-05

doi:10.16153/j.1002-7777.2018.08.009

Research Progress of Iridoid Compounds in the Treatment of Oxidative Stress-Induced Diseases

Wang Feifei^{1,2}, Zhang Yumei^{1*}, Li Jing¹, Dai Zhong¹, Liu bin², Ma shuangcheng^{1*} (1. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China; 2. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract Objective: To review the possible therapeutic mechanisms of iridoid compounds in the treatment of oxidative stress-induced diseases. **Methods:** The literatures on the causes of oxidative stress-induced diseases and the possible mechanisms of regulation of the diseases by iridoid compounds published at home and abroad were reviewed. **Results:** Oxidative stress can cause a wide range of intracellular damages which can induce nervous system diseases, tumors and diabetes, etc.. Iridoid compound could prevent and alleviate the occurrence and development of related diseases by regulating the ability to resist the oxidative stress. **Conclusion:** Iridoid compounds could reduce the level of oxidative stress and have promising prospects in the development of new drugs.

Keywords: iridoid; oxidative stress; nervous system; depression; tumor; diabetes; signal pathway

富含环烯醚萜类化合物的药用植物, 由于具有治疗抑郁症、焦虑症、乙型肝炎、肿瘤、糖尿病以及心血管疾病等而被广泛应用^[1-3]。据报道, 这些疾病与机体氧化应激水平有着密切关系; 氧化应激可以引起广泛的细胞内损伤, 从而诱发疾

病; 细胞内过多的活性氧自由基 (reactive oxygen species, ROS) 会引起细胞内蛋白质、细胞结构的改变以及DNA的氧化损伤^[4-5]。本文综述了氧化应激所诱发的相关疾病的作用机理, 以及环烯醚萜类化合物在治疗相关疾病中的应用。

作者简介: 王菲菲, 助理研究员; 研究方向: 中药化学; Tel: (010) 67095994; E-mail: sophice999@sina.com

通信作者: 张聿梅, 研究员; 研究方向: 中药质量控制研究; Tel: (010) 67095994; E-mail: Zhangyumei@nidfc.org.cn

马双成, 研究员; 研究方向: 中药质量控制研究; Tel: (010) 67095272; E-mail: masc@nidfc.org.cn

1 氧化应激的可能机理

氧化应激是指机体在受到各种可能的有害刺激时, 机体或者细胞内产生过量的自由基, 导致与抗氧化防御之间的严重失衡, 过量ROS的蓄积可引起细胞毒性反应, 导致组织损伤^[6]。ROS是活体系统产生的自由基中最重要的类型, 占人体内总自由基量的95%以上, 包括超氧阴离子($\cdot O_2^-$)、羟自由基($\cdot OH$)、氢化氧自由基($HO_2\cdot$)、烷氧基($RO\cdot$)、过氧自由基($ROO\cdot$)等^[7]。正常的生理浓度下, 内源性ROS作为第二信使, 在信号传递与调节细胞功能中发挥着重要的作用^[8]。ROS能够从基因和细胞水平上调控机体代谢, 参与细胞生长、分化、增殖、凋亡、消除炎症、分解毒物以及刺激巨噬细胞和粒性白细胞抵抗并杀死病原体等作用。在炎症、缺血-再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, IRI)和高氧等情况下, 体内ROS的产生与消除的动态平衡被打破, 产生氧化应激作用。 $\cdot O_2^-$ 和 $\cdot OH$ 参与脂质积累、DNA和蛋白质的变性。当氧化损伤的DNA和蛋白质积累超过了机体细胞修复和解毒机制的能力后, 一系列的疾病就随即产生^[9]。研究表明, 氧化应激与人体衰老、肿瘤、心脑血管疾病、糖尿病、阿尔茨海默病和帕金森氏病等多种疾病发生密切相关^[10]。

当氧化应激发生时, 生物体会生成大量的活性物质, 用于消除ROS的负面影响, 机体内的抗氧化防御系统由酶类抗氧化剂和非酶类抗氧化剂组成。酶类抗氧化剂包括超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidases, GPxs)。非酶类抗氧化剂包括维生素C、维生素E、谷胱甘肽、硫氧蛋白系统、硫辛酸、类胡萝卜素、黄酮化合物、尿酸、水杨酸盐、甘露糖醇、泛醌、胆红素、牛磺酸、瓜氨酸、精氨酸、甘氨酸、组氨酸、肌酸、肌肽、四氢生物蝶呤、肌醇六磷酸、茶多酚和硒等。机体通过调节各种抗氧化剂的活力及细胞内含量, 使ROS保持一定的水平, 防止ROS的过度累积所导致的机体损伤^[10]。当发生轻度氧化应激时, 生物体会通过激活Nrf2/Keap1系统来调节氧化应激。当体内ROS积累过多时, Nrf2与靶向基因结合, 促进抗氧化酶和其他抗氧化物的产生, 提高机体的抗氧化能力。当氧化应激过于严重时, 分别以NF- κ B、

AP-1和丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-activated protein kinase, MAPK)为中心的免疫调节系统参加反应, 并对机体氧化应激水平进行调节^[9]。

2 环烯醚萜类化合物降低机体氧化应激诱导疾病的实例

2.1 中枢神经系统损伤的相关疾病

中枢神经系统的再生和修复是一个多环节、多影响因素的复杂过程^[11]。其中, 脑组织由于具有较低的抗氧化剂含量、高密度膜不饱和脂肪酸、较高的氧化代谢率以及完整的神经元传递, 特别易于遭受活性氧介导的损伤^[6]。

据报道, 山茱萸环烯醚萜苷对试验性自身免疫性脑脊髓炎大鼠模型的神经功能障碍具有一定的治疗作用。给药后, NF- κ B表达量随着给药剂量的增加而减少, 从而降低脑损伤时脑内ROS浓度的积累^[11]。

栀子苷、去乙酰基车叶草苷酸甲酯和京尼平- β -D-龙胆双糖苷能够通过血脑屏障进入脑脊液, 推测其可能在脑脊液中发挥其生物学功能。栀子环烯醚萜类成分栀子苷对局灶性IRI具有明显的保护作用。栀子苷可通过提高IRI损伤神经细胞线粒体的活性, 减轻脑血管内皮细胞损伤, 抑制脑缺血后炎症因子和黏附分子的表达, 以对抗自由基和Ca²⁺超载引起的神经元损伤等途径, 阻止IRI损伤级免疫应激过程, 保护缺血脑组织^[12]。

2.2 抑郁症

抑郁症可导致神经细胞的凋亡、神经退行性改变、神经元可塑性改变。氧化应激和自由基增加在抑郁症中可能起着重要的作用^[13-21]。

蜘蛛香是我国传统的中药, 其主要成分为环烯醚萜类和挥发油, 其中环烯醚萜酯类化合物具有显著的抗抑郁作用。研究表明, 环烯醚萜酯类化合物可与细胞膜表面的 γ -氨基丁酸A受体(γ -aminobutyric acid A receptor, GABA(A)R)的苯并二氮草位点相互作用, 从而降低细胞内ROS水平。GABA是哺乳动物中枢神经系统中重要的抑制性神经传达物质, 其受体在神经细胞表面分布广泛。因此, 蜘蛛香中的环烯醚萜类化合物对于治疗神经系统疾病、促进睡眠等均有较好的疗效^[22-23]。

2.3 肿瘤

在细胞癌变的过程中, 活性氧和自由基均发挥着重要作用^[24]。肝细胞癌的发生与肝脏长期在氧

化应激为主的微环境中发生代谢紊乱、炎症反应持续等因素密切相关,其中线粒体功能失调、代谢通量改变、氧化应激产生和消除、Ca²⁺信号转导、细胞凋亡等,均在此过程中发挥重要作用^[25]。

近年来,环烯醚萜类化合物抗肿瘤的活性被广泛研究,对于富含环烯醚萜类化合物的缬草和草苈蓉等中药研究也较为广泛;缬草中的蜘蛛香具有很好的药效。缬草属的其它植物也富含环烯醚萜类化合物,它们在抗肿瘤等方面的功效也被广泛的研究。据报道,具有双烯键结构的环烯醚萜酯类化合物在抗肿瘤活性方面优于单烯键结构环烯醚萜酯类和苷类^[26]。环烯醚萜酯(如缬草三酯和乙炔缬草三酯类化合物)具有三元氧环,在反应中可能通过开环提供一个H质子,双烯结构也可以通过进一步电子云重排进一步提供H质子,从而发挥较强的体内抗氧化的作用^[27]。草苈蓉环烯醚萜苷能显著减轻移植瘤质量。同时,明显升高荷瘤小鼠的脾脏指数,升高血清 IL-2 水平和降低 TNF- α 水平,升高血清总抗氧化活力(T-AOC)并降低丙二醛(melondialdehyde, MDA)水平^[28]。

2.4 糖尿病

Shin等^[29]在临床检测中,对41例糖尿病患者和33例正常人的血浆进行比较,结果发现,糖尿病患者血浆中8-羟基脱氧鸟苷(8-hydroxy-2 deoxyguanosine, 8-OHdG)含量显著增高。血浆中8-OHdG作为DNA氧化损伤的生物学指标,在伴有微血管并发症的糖尿病患者中更为突出,表明糖尿病患者血浆内具有较高的氧化应激水平^[30]。

据报道,鸡矢藤能显著降低糖尿病小鼠的空腹血糖、降低肾脏组织中MDA和AGE含量、增强SOD和GSH-Px活性,有效改善肾小管空泡变性和肾小球萎缩。试验表明,鸡矢藤提取物能有效降低糖尿病肾病小鼠血糖,改善组织的氧化应激状态,对链脲佐菌素所致糖尿病小鼠的肾脏具有保护作用^[31]。秦艽、龙胆、栀子等传统中药材常用于II型糖尿病的治疗,其可能的机理为栀子苷、龙胆苦苷等环烯醚萜苷类化合物,可通过抑制肝细胞糖异生关键酶磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶与葡萄糖-6-磷酸酶的转录与表达来抑制肝细胞糖异生,从而起到降糖作用^[29]。金疮小草鲜汁可显著降低血清谷丙转氨酶活性和MDA含量,提高肝组织SOD活性。对于四氯甲烷所致小鼠急性肝损伤有保

护作用,其机制与抗脂质过氧化有关^[32]。

2.5 炎症性疾病

炎症反应是具有血管系统的活体组织对损伤因子所发生的防御反应。研究表明,环烯醚萜可通过抗氧化应激作用起到较强的抗炎作用,其中京尼平(栀子苷经 β -葡萄糖苷酶水解后的产物)通过抑制NF- κ B的活性,阻滞LPS引起的抑制剂蛋白 β (IKB- β)的降解,降低细胞内ROS水平,从而降低炎症反应^[33]。栀子苷及其代谢产物京尼平均为环烯醚萜苷类,具有抗炎、抗氧化作用,它能抑制二甲苯和角叉菜胶引起的小鼠耳壳肿胀和甲醛引起的足趾肿胀,抑制羟自由基引起的脂质过氧化,并通过拮抗GLP-1受体保护氧化应激损伤的PC12细胞。此外,栀子苷具有较强抗氧化能力及内皮细胞保护作用,减轻血管内皮细胞氧化损伤^[34]。秦艽总环烯醚萜苷能够抑制二甲苯导致小鼠耳廓肿胀、醋酸导致小鼠毛细血管通透性的增加等炎症形成,其机制可能与抑制炎症因子渗出(白细胞和肿瘤坏死因子)、消除自由基、SOD水平升高、MDA水平降低和抑制脂质过氧化有关^[35]。

2.6 其它氧化应激诱导的疾病

孙敏等^[36]从常用中药材西藏胡黄连中提取的有效部位,其中主要包括黄连苦苷(I-III)等环烯醚萜烯醚萜苷类化合物。结果表明,胡黄连总苷可以保护高糖诱导的肾小球系膜细胞氧化应激损伤。梓醇和毛蕊花糖苷为生地有效部位环烯醚萜苷类成分,具有清除自由基、抑制炎症因子的产生、降血糖、调节细胞功能等作用。陆春红等^[37]试验表明,该类成分可通过抑制氧化应激、调节内皮细胞分泌功能、抑制炎症因子及抗细胞粘连等保护血管内皮细胞。败酱草提取物可有效改善大鼠结肠组织学损伤,显著提高SOD水平,降低MDA水平^[38]。

3 结语

在生物体内,由于ROS和脂质过氧化物的大量积累,使得机体内氧化水平和抗氧化体系失衡并造成氧化应激的产生,从而引起机体多种组织和多种细胞的损伤,进而诱发多种疾病的发生和发展,严重威胁着人们的身体健康。

近年来,国内外科学家对天然产物抗氧化活性进行了深入和广泛地研究。富含环烯醚萜的植物在我国分布广泛,种类繁多,药用功效各有特色,大多对神经系统和肿瘤的防治有一定功效。其原因

可能与环烯醚萜类化合物的母核结构特点有关,但相关领域的研究目前还较为欠缺。本文综述了环烯醚萜类化合物对氧化应激所诱导的相关疾病的可能的治疗机理,部分环烯醚萜类化合物可通过血脑屏障,直接作用于疾病靶点,并通过与病灶组织细胞的相关因子的相互作用,降低细胞内氧化应激水平,起到缓解和治疗疾病的作用。天然药物的开发利用是靶向药物研究的主要方向之一,对相关化合物结构和功能进行深入研究,阐明其作用机理,研发出副作用小、效果明确的环烯醚萜类药物是新药开发的重要方向。

参考文献:

- [1] Zhong H, Xiao M, Zarkovic K, et al. Mitochondrial Control of Apoptosis through Modulation of Cardiolipin Oxidation in Hepatocellular Carcinoma: A Novel Link between Oxidative Stress and Cancer[J]. *Free Radical Biology & Medicine*, 2016, 102: 67-76.
- [2] Jugran A K, Bahukhandi A, Dhyani P, et al. Impact of Altitudes and Habitats on Valerenic Acid, Total Phenolics, Flavonoids, Tannins, and Antioxidant Activity of *Valeriana jatamansi*[J]. *Applied Biochemistry & Biotechnology*, 2016, 179 (6): 911-926.
- [3] Fern á ndez S, Wasowski C, Paladini A C, et al. Sedative and Sleep-enhancing Properties of Linarin, a Flavonoid-isolated from *Valeriana Officinalis*[J]. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 2004, 77 (2): 399-404.
- [4] Sangeetha P, Swamy Charan D, Sri Janaki K, et al. Amelioration of Gentamicin Induced Nephrotoxicity by Egg in Experimental Animals[J]. *Journal of Pharmacy Research*, 2012, 5 (5): 2636-2643.
- [5] Ohsawa I, Ishikawa M, Takahashi K, et al. Hydrogen Acts as a Therapeutic Antioxidant by Selectively Reducing Cytotoxic Oxygen Radicals[J]. *Nature Medicine*, 2007, 13 (6): 688.
- [6] 管莉萍, 刘存志. 氧化损伤标志物与中枢神经系统疾病[J]. *国际老年医学杂志*, 2011, 32 (3): 107-112.
- [7] 郁军超, 薛连璧. 机体ROS的产生及对生物大分子的毒性作用[J]. *山东医药*, 2012, 52 (8): 94-96.
- [8] 海春旭. ROS的生物学效应: 氧化应激损伤与信号因子作用[C]// 中国环境诱变剂学会学术交流会议. 第14届学术交流会议论文集. 2009: 99-103.
- [9] 刘春刚. 细脚拟青霉菌丝体水提物对氧化应激诱发疾病的药效学研究[D]. 吉林: 吉林大学, 2017.
- [10] 于扬. 重组人源GPx4及其模拟物的原核表达、结构与功能的研究[D]. 吉林: 吉林大学, 2013.
- [11] 陈永研. 山茱萸环烯醚萜苷对EAE大鼠炎症脱髓鞘的作用及其机制研究[D]. 河南: 郑州大学, 2013.
- [12] 张鹏, 孟硕, 李欣志, 等. 栀子环烯醚萜类通过犬血脑屏障后成分的检测[J]. *中国药房*, 2011, (47): 4419-4421.
- [13] 彭新贤. 浅谈抑郁症的发病机制及治疗进展[J]. *当代医药论丛*, 2014, (1): 13-14.
- [14] Gawryluk J W, Wang J F, Andrezza A C, et al. Decreased Levels of Glutathione, the Major Brain Antioxidant, in Post-mortem Prefrontal Cortex from Patients with Psychiatric Disorders [J]. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2011, 14 (1): 123-130.
- [15] Sarandol A, Sarandol E, Eker S S, et al. Major Depressive Disorder is Accompanied with Oxidative Stress: Short-term Antidepressant Treatment Does Not Alter Oxidative-antioxidative Systems[J]. *Human Psychopharmacology Clinical & Experimental*, 2007, 22 (2): 67-73.
- [16] 李生莹, 张小毅, 黄能慧, 等. 丹黄通络胶囊对小鼠抗应激作用的影响[J]. *新乡医学院学报*, 2007, 24 (4): 345-347.
- [17] 钟静玫, 郭强, 武绍远, 等. 抑郁症与氧化应激[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2011, 20 (7): 665-666.
- [18] 陈静, 秦炯, 刘晓燕, 等. 内质网应激反应介导反复高热惊厥大鼠海马神经元的凋亡[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2009, 24 (12): 893-896.
- [19] Heathengel H M, Shore G C. Mitochondrial Membrane Dynamics, Cristae Remodelling and Apoptosis[J]. *Biochimica Et Biophysica Acta Molecular Cell Research*, 2006, 1763 (6): 549-560.
- [20] Sims NRaHM. Mitochondria, Oxidative Metabolism and Cell Death in Stroke[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1802 (1): 80-91.
- [21] 杨利娟, 李昱颖, 曹瑾, 等. 氧化应激参与针刺调节抑郁症的机理研究[J]. *世界科学技术: 中医药现代化*, 2016, 18 (8): 1334-1341.
- [22] 李珍. 应激性抑郁样行为发生中海马GABA (A) 受体

- 对Glu能系统和GABA能系统的调节[D]. 陕西: 陕西师范大学, 2015.
- [23] Smet P A G M D, Keller K, Hänsel R, et al. Adverse Effects of Herbal Drugs[M]. Berlin: Springer Berlin Heidelberg, 1997.
- [24] 西川学, 秦丽娟. 氧化应激与癌症治疗[J]. 日本医学介绍, 2006, 27(12): 558-560.
- [25] 杨婕琳, 赵东强. 消化系统恶性肿瘤与氧化应激关系的研究进展[J]. 胃肠病学, 2015, 20(2): 113-115.
- [26] 薛存宽, 何学斌, 张书勤, 等. 缬草环烯醚萜抗肿瘤作用的实验研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2005, 14(15): 1969-1972.
- [27] Wang F, Zhang Y, Wu S, et al. Studies of the Structure-Antioxidant Activity Relationships and Antioxidant Activity Mechanism of Iridoid Valepotriates and Their Degradation Products [J]. Plos One, 2017, 12(12): e0189198.
- [28] 金爱花, 朴龙, 尹学哲, 等. 草苈蓉环烯醚萜苷对H22小鼠肝癌移植瘤的抑瘤作用[J]. 中草药, 2012, 43(2): 332-335.
- [29] Shin C S, Moon B S, Park K S, et al. Serum 8-Hydroxy-Guanine Levels are Increased in Diabetic Patients [J]. Diabetes Care, 2001, 24(4): 733-737.
- [30] 毛晓明, 刘志民. 氧化应激在糖尿病糖代谢中的作用[J]. 江苏医药, 2005, 31(3): 212-213.
- [31] 王绍军, 吴闯, 赵赶. 鸡矢藤提取物对STZ致糖尿病小鼠肾脏的氧化应激作用和晚期糖基化终产物的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(15): 1459-1462.
- [32] 梁澄照, 高卓维, 仇志坤, 等. 金疮小草鲜汁抗小鼠急性四氯化碳肝损伤的作用及机制[J]. 世界中西医结合杂志, 2017, 12(7): 944-947.
- [33] 董天骄, 崔元璐, 田俊生, 等. 天然环烯醚萜类化合物研究进展[J]. 中草药, 2011, 42(1): 185-194.
- [34] 丁嵩涛, 刘洪涛, 李文明, 等. 栀子苷对氧化应激损伤血管内皮细胞的保护作用[J]. 中国药理学通报, 2009, 25(6): 725-729.
- [35] 牛筛龙, 孙富增, 张兴耐. 秦艽总环烯醚萜苷的抗炎作用及其机制[J]. 药学实践杂志, 2013, 31(3): 198-200.
- [36] 孙敏, 樊宏伟, 马宏宇, 等. 胡黄连总苷对高糖诱导肾小球系膜细胞氧化应激的保护作用[J]. 药学报, 2007, 42(4): 381-385.
- [37] 陆春红, 许惠琴, 刘凯, 等. 生地环烯醚萜苷类成分对AGEs损伤HUV EC的保护作用[J]. 南京中医药大学学报, 2015, 31(1): 55-59.
- [38] 韩亮, 刘昌辉. 败酱草提取物对三硝基苯磺酸诱导的大鼠结肠炎的保护作用[J]. 广东药学院学报, 2013, 29(1): 73-75.

(收稿日期 2018年4月18日 编辑 范玉明)