



补骨脂二氢黄酮甲醚的药理活性及肝毒性研究进展

周容睿, 魏艳平, 陈威, 丁倩倩, 王金鑫, 祖先鹏

Progress on pharmacological activities and hepatotoxicity of bavachinin

ZHOU Rongrui, WEI Yanping, CHEN Wei, DING Qianqian, WANG Jinxin, ZU Xianpeng

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202204031>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

知母皂苷成分的药理活性及作用机制研究进展

Progress on pharmacological activities and mechanism of Anemarrhena saponin

药学实践与服务. 2018, 36(1): 24-29 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.01.005

多肽类化合物在颅脑创伤中的研究进展

Research progress of peptide compounds in traumatic brain injury

药学实践与服务. 2017, 35(6): 495-498,529 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.06.004

双氢青蒿素抗癌药理作用机制的研究进展

Research progress on anti-tumor mechanisms of dihydroartemisinin

药学实践与服务. 2019, 37(3): 206-211,278 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.03.003

基于抗氧化和抗炎生物效应的生脉注射液质量评价

Quality control and evaluation of Shengmai injection based on anti-oxidant and anti-inflammatory biological effects

药学实践与服务. 2020, 38(2): 143-147 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.201906029

豆豉姜活性成分9,9'-O-二-(E)-阿魏酰基-内消旋-5,5'-二甲氧基开环异落叶松树脂酚(LCA)抗炎作用研究

Anti-inflammatory study on 9,9'-O-di-(E)-feruloyl-meso-5,5'-dimethoxysecoisolariciresinol (LCA), an active ingredient in *Litsea cubeba* (Lour.) Pers

药学实践与服务. 2020, 38(3): 216-220 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.201912159

赤芍的药理作用研究进展

Review of pharmacological effects of *Paeoniae Radix Rubra*

药学实践与服务. 2021, 39(2): 97-101 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202006087



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 综述 ·

补骨脂二氢黄酮甲醚的药理活性及肝毒性研究进展

周容睿^{1a}, 魏艳平², 陈威^{1b}, 丁倩倩³, 王金鑫^{1a}, 祖先鹏^{1b} (1. 海军军医大学: a. 基础医学院; b. 药理学系, 上海 200433; 2. 山东中医药大学药学院, 山东 济南 250355; 3. 安徽中医药大学药学院, 安徽 合肥 230021)

[摘要] 补骨脂二氢黄酮甲醚是来源于豆科补骨脂属植物补骨脂 *Psoralea corylifolia* L. 干燥成熟果实的二氢黄酮类成分, 具有抗肿瘤、抗病毒、抗糖尿病、抗炎及神经保护等药理活性, 有着良好的临床应用潜力。随着临床上对补骨脂用药安全的持续关注, 补骨脂二氢黄酮甲醚已被证实会造成肝细胞损伤。本文综述了近 20 年来关于补骨脂二氢黄酮甲醚的药理活性及肝毒性研究概况, 为补骨脂二氢黄酮甲醚的后续研究和临床应用提供参考。

[关键词] 补骨脂二氢黄酮甲醚; 药理作用; 抗肿瘤; 抗病毒; 抗糖尿病; 神经保护; 抗炎; 肝毒性

[文章编号] 2097-2024(2023)08-0465-07 **[DOI]** 10.12206/j.issn.2097-2024.202204031

Progress on pharmacological activities and hepatotoxicity of bavachinin

ZHOU Rongrui^{1a}, WEI Yanping², CHEN Wei^{1b}, DING Qianqian³, WANG Jinxin^{1a}, ZU Xianpeng^{1b} (1a. Basic Medicine School; 1b. School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China; 2. School of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 3. School of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China)

[Abstract] Bavachinin is a dihydroflavone isolated from dried ripe fruits of *Psoralea corylifolia* L., which has various pharmacological activities, such as anti-tumor, anti-virus, anti-diabetes, anti-inflammatory and neuroprotective, and good potential in clinical applications. With the increasing concern about the safety of *P. corylifolia* applications in clinical, the bavachinin has been found to be one of the main components causing liver injury. In this paper, the pharmacological activities and hepatotoxicity of bavachinin in the recent 20 years were reviewed, in order to provide reference for the further study and clinical application.

[Key words] bavachinin; pharmacological activity; anti-tumor; anti-virus; anti-diabetes; neuroprotective; anti-inflammatory; liver toxicity

补骨脂是豆科补骨脂属植物补骨脂 *Psoralea corylifolia* L. 的干燥成熟果实, 呈扁椭圆形, 主要产地包括西双版纳、四川等地, 印度、缅甸也有分布。其性味苦、辛、温, 归肾、脾经, 具有温肾助阳, 温脾止泻等功效^[1], 外用可消风祛斑, 民间常用于治疗白癜风^[2]。补骨脂还是经典方剂四神丸、二神丸等的主要组成。目前从补骨脂中分离出化合物为香豆素类、黄酮类及单萜酚类三大类^[1-2]。补骨脂二氢黄酮甲醚是二氢黄酮类化合物, 具有抗肿瘤、抗病毒、抗哮喘、神经保护等药理活性^[3]。近年来, 中药用药的安全性越来越受到人们关注, 补骨脂二氢黄酮甲醚已被证实长期使用会引起严重肝损伤。本文主要从补骨脂二氢黄酮甲醚的药理作用和肝毒性方面进行总结, 以为补骨脂二氢黄酮甲醚的进一步研究和临床合理使用提供参考。

1 药理作用

1.1 抗肿瘤

补骨脂二氢黄酮甲醚通过抑制肿瘤细胞增殖、抗淋巴管生成、诱导肿瘤细胞凋亡、逆转多药耐药等多个作用环节抑制乳腺癌、肺癌、胃癌等肿瘤细胞。DNA 聚合酶在有丝分裂过程中参与 DNA 复制、转录及重组, 是癌症化疗药物的重要靶点, 而补骨脂二氢黄酮甲醚对 DNA 聚合酶具有明显的抑制作用^[4]。普遍认为, 雌激素及其受体在乳腺癌的发生发展中发挥了重要作用, 而芳香化酶 (AR) 作为一种限速酶在雄激素转化为雌激素过程中也有重要作用, 它在卵巢、胎盘、乳腺组织中高水平表达, 特别是在肿瘤部位和周围的区域高表达。补骨脂二氢黄酮甲醚可以抑制 AR 活性从而减少雌激素依赖性肿瘤生长^[5]。此外, 体外抗增殖实验表明, 补骨脂二氢黄酮甲醚对于人肝癌细胞 HepG2、Hep3B、人结肠腺癌细胞 Caco-2、人结肠癌细胞 HT-29 均有抗增殖作用, IC₅₀ 分别为 11.32±0.69 μmol/L、3.02±

[作者简介] 周容睿, 本科生, E-mail: Zhourr9414@163.com

[通信作者] 王金鑫, 讲师, 研究方向: 天然药物化学, Email: jxwang2013@126.com; 祖先鹏, 副教授, 研究方向: 中药药效物质基础与系统生物学研究, Email: zuxianpeng@163.com

0.53 $\mu\text{mol/L}$ 、55.94 \pm 4.9 $\mu\text{mol/L}$ 、39.7 \pm 2.3 $\mu\text{mol/L}$ ^[6-7]。补骨脂二氢黄酮甲醚的抗肿瘤作用及机制见表1。

表1 补骨脂二氢黄酮甲醚的抗肿瘤作用及机制

药理作用	作用机制	模型	文献
抑制肿瘤血管生成	促进缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)的降解作用,抑制肿瘤血管生成	KB癌细胞(HeLa细胞衍生物) HOS人骨肉瘤细胞	[8]
抗淋巴管生成	抑制TR-LE细胞增殖和毛细血管样管形成	TR-LE细胞	[9]
抑制肿瘤细胞增殖	通过激活ATM/ATR-CHK2/CHK1信号通路,诱导DNA损伤和细胞周期阻滞于G2/M期	SCLC细胞株(H1688)	[10]
	通过p38-MAPK介导的p21Waf1/cip1信号通路诱导细胞周期阻滞G2/M期	NSCLS细胞系(A549、H23、HCC827)	[11]
	抑制IL-6和STAT3通路	Hep3B细胞	[6]
诱导肿瘤细胞凋亡	剂量相关性上调Fas、FasL、caspase-8和caspase-3表达	SCLC细胞株(H1688)	[10]
	上调促凋亡基因p53、caspase-3、caspase-8和caspase-9表达	MCF-7细胞	[12]
	激活PPAR γ , ROS水平升高	NSCLC细胞系(A549)	[13]
	激活细胞凋亡相关p53、Bcl2、BAX信号通路	DMH+DSS诱导的大鼠结肠癌模型	[14]
逆转多药耐药	下调MDR1和ABCG2基因表达,减少药物外排	胃癌耐药细胞系(EPG85.257RDB) 乳腺癌耐药细胞系(MCF7/MX)	[15] [16]
免疫作用	诱导 $\gamma\delta$ T细胞增殖	胃癌细胞(SGCA99)	[17]

注: SCLC: 小细胞肺癌; NSCLC: 非小细胞肺癌; DMH: 二甲胂; DSS: 葡聚糖硫酸钠

1.2 抗菌、抗病毒

木瓜蛋白酶(PLpro)是冠状病毒成熟和复制环节不可或缺的蛋白酶。补骨脂二氢黄酮甲醚通过结合PLpro上关键氨基酸残基抑制冠状病毒的木瓜蛋白酶样蛋白酶活性,从而阻止病毒复制、逃避宿主先天免疫反应,可能成为治疗冠状病毒的候选药物^[18]。Yoon等^[19]发现,在vero细胞中,天然补骨脂二氢黄酮甲醚和人工合成的外消旋体均有良好的抗MERS-COV活性,IC₅₀为6.6 $\mu\text{mol/L}$ 。此外,Zhao等^[20]通过一种新型神经氨酸酶固定化毛细管微反应器发现补骨脂二氢黄酮甲醚具有剂量依赖性抑制神经氨酸酶的作用。

补骨脂二氢黄酮甲醚对金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus* ATCC 25923)和表皮葡萄球菌(*S. epidermidis* ATCC 12228)具有较强的抑菌活性^[21]。在浓度为10 $\mu\text{g/ml}$,补骨脂二氢黄酮甲醚对金黄色葡萄球菌有抑菌圈(8 mm),但对耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌(MRSA)和 β -内酰胺酶阳性的金黄色葡萄球菌(*Beta lactamase positive S. aureus*)无抑制作用^[22]。Cui等^[23]研究也发现,补骨脂二氢黄酮甲醚在浓度为32 $\mu\text{g/ml}$ 时对MRSA(OM481、OM584)仍无抑制活性,这提示补骨脂二氢黄酮甲醚可能对耐药性菌不敏感。

1.3 抗糖尿病

过氧化物酶体增殖物激活受体(PPARs)是核受体超家族的一种,作为配体诱导的转录因子,控

制多个靶基因的表达。PPAR共有 α 、 β/δ 和 γ 三种亚型。PPAR γ 是脂肪细胞分化的主要调节因子,在糖脂代谢中发挥重要作用。体外实验证明,补骨脂二氢黄酮甲醚通过激活PPAR γ ,调节糖代谢^[24]。同时补骨脂二氢黄酮甲醚作为一种天然的泛过氧化物酶体增殖物受体激活剂,通过调节PPAR等相关基因表达增强了葡萄糖的转运和利用,降低血糖水平,减轻药物肝毒性,提高胰岛素敏感性,调节脂质代谢^[25]。与噻唑烷二酮类降糖药物和贝特类调血脂药物合用,可以放大胰岛素增敏作用,降低肝毒性并在不影响食物摄入量的条件下减轻药物引起的体质量增加,这种联合用药可以作为代谢综合征和2型糖尿病的辅助治疗药物提高疗效和降低毒性^[26]。天然的补骨脂二氢黄酮甲醚是R/S构型的混合物,通过超临界流体色谱法分离得到R、S两种对映体,并且发现它们具有相似的PPAR γ 激动剂活性^[27]。Du等^[28]还对补骨脂二氢黄酮甲醚的构效关系进行了研究,总结了补骨脂二氢黄酮甲醚的活性必需结构。

1.4 神经保护作用

神经炎症会导致并加速成人及儿童的许多神经退行性疾病,主要是造成中枢神经系统细胞内的稳态紊乱,比如铁的积累通过增强小胶质细胞的促炎活性、改变线粒体功能和诱导活性氧的产生而促进疾病进展,这在阿尔茨海默病(AD)和帕金森病(PD)等中枢神经系统疾病中得到证实^[29]。补骨脂

二氢黄酮甲醚抑制 BV-2 小胶质细胞中脂多糖 (LPS) 诱导的 NO、TNF- α 、IL-6 生成, 对 H₂O₂ 诱导的神经细胞 (HT-22 小鼠海马细胞) 损伤起到保护作用, 可以作为退行性神经疾病的潜在药物^[30]。

AD 的发病机制尚不明确, 目前认为与 β -淀粉样堆积有关, 称为“淀粉样蛋白级联假说”, 即淀粉样前体蛋白 APP 经 β -分泌酶等切割产生 β -淀粉样蛋白 (A β), A β 聚集形成淀粉样斑块, 同时诱发下级事件, 如蛋白 Tau 过度磷酸化、氧化应激, 进而导致细胞损伤及神经递质缺失^[31]。有研究表明, 膳食中添加补骨脂果实中提取的总异戊二烯基黄酮可有效预防与年龄相关的 AD 小鼠的认知缺陷, 其中补骨脂二氢黄酮甲醚和补骨脂乙素通过抑制 A β 聚集减少神经损伤^[32]。杨柳等^[33] 研究表明补骨脂二氢黄酮甲醚提高超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶活性, 降低丙二醛水平, 减少由于氧化应激引起的神经元损伤, 降低炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 含量, 减少白细胞聚集引起炎症反应, 能有效抑制 A β 诱导的 PC12 细胞损伤, 发挥对神经细胞的保护作用。此外, 补骨脂二氢黄酮甲醚能够抑制 A β 纤维化, 高浓度下使 A β 42 生成大的“非途径”聚集体, 显著降低 A β 42 诱导的 SH-SY5Y 人神经母细胞瘤细胞毒性, 其机制可能与药物直接结合 A β 淀粉样变区, 诱导 A β 构象变化, 抑制“通路”聚集有关^[34]。BACE-1 是导致 A β 聚集的关键酶, 体外研究证明补骨脂二氢黄酮甲醚能抑制杆状病毒中 BACE-1 的表达, IC₅₀ 为 3.8 \pm 0.2 μ mol/L^[35]。

PD 的主要病理特征为在 SNpc 神经元中, 多巴胺水平减少、多巴胺能神经元损失和神经元胞质内包涵体“路易小体”的产生。单胺氧化酶-B (MAO-B) 是调节多巴胺重要代谢酶, 有临床试验证明, 单胺氧化酶-B 抑制剂作为早期 PD 的单一治疗和晚期 PD 左旋多巴的辅助治疗都是有效的^[36]。补骨脂二氢黄酮甲醚可竞争抑制人单胺氧化酶-B, 分子对接结果显示 7 位 C 上的甲氧基在特异性抑制中起到关键作用, 可用于 PD 的治疗^[37]。

1.5 雌激素样作用

植物雌激素的化学结构与哺乳动物雌激素类似, 可以结合雌激素受体, 影响特定基因表达^[38]。雌激素经典的核受体分为 ER- α 和 ER- β 两类, ER- α 主要促进细胞增殖而 ER- β 使细胞凋亡。补骨脂二氢黄酮甲醚对 ER- α 有微弱的抑制作用, IC₅₀ 为 1.11 \times 10⁻⁴ mol/L, 而对 ER- β 没有抑制活性^[39]。绝经后骨质疏松症 (PMOP) 指绝经后女性雌激素水平下降、骨稳态改变的一种代谢性疾病。有研究发

现植物雌激素可用于改善围绝经期的女性骨质疏松, 减少 PMOP 患者的雌激素用量, 提高生活质量^[40]。这提示补骨脂二氢黄酮甲醚作为一种植物雌激素, 可用于治疗 ER 异常表达引起的骨质疏松。

1.6 抗色素沉着

黄褐斑是一种色素沉着病, 与黑素细胞合成过量黑素蓄积于皮肤有关, 机体内雌激素参与黑素形成, 可影响黑素细胞增殖、黑素合成中限速酶酪氨酸酶 (TYR) 活性, 从而影响黑素合成, 导致色素沉着。补骨脂二氢黄酮甲醚能够下调人黑素瘤细胞 (A375 细胞) 中 TYR、TRP-1、TRP-2 的 mRNA 表达, 进而抑制黑素形成^[41]。与雌激素受体结合, 通过第二信使激活 ERK、JNK 信号通路, 而减少相关 mRNA 的表达, 抑制 TYR 活性, 减少细胞中黑素含量, 用于治疗色素沉着^[42]。

1.7 抗炎

白细胞介素-6 (IL-6) 是一种多功能的细胞因子, 通过不同的信号传导通路激活各种生化功能。IL-6 的失调在慢性炎症和自身免疫发挥病理作用。STAT-3 被发现是 IL-6 激活的急性期反应因子 (APRF) 复合物的组成部分, 共同参与炎症反应^[43]。在 Hep3B 细胞中, 补骨脂二氢黄酮甲醚抑制 IL-6 诱导的 STAT3 依赖的启动子活性并且抑制其磷酸化, 已知 STAT3 通过两个单体之间的 SH2 结构域磷酸化相互作用形成同型二聚体是功能激活的关键^[6]。Matsuda 等^[44] 发现, 补骨脂二氢黄酮甲醚在 26 μ mol/L 浓度下能够抑制 LPS 诱导的小鼠巨噬细胞中 NO 的生成, 这些发现提示补骨脂二氢黄酮甲醚可作为先导化合物用于开发治疗炎症性疾病的药物。

1.8 抗哮喘

补骨脂二氢黄酮甲醚有免疫调节活性, 在具有正常免疫功能的小鼠体内, 可增强绵羊红细胞 (SRBC) 诱导的初次和二次体液免疫, 轻微降低 SRBC 诱导的迟发型超敏反应^[45]。哮喘是一种慢性气道炎症性疾病, 常与气道高反应性、可变气流阻塞有关。根据世界卫生组织的数据, 现有患哮喘患者的数量为 3 亿, 预计到 2025 年将增加到 4 亿^[46]。研究发现, 哮喘与 2 型辅助 T 细胞 (Th2) 的免疫反应有关, Th2 细胞产生的细胞因子包括白介素 IL-4、IL-5、IL-9、IL-13 和 IL-33, 这些细胞因子驱动嗜酸性炎症和组织损伤, 导致气道高反应性和气道浸润^[47]。因此, 阻断 Th2 细胞因子已成为治疗哮喘的新策略。补骨脂二氢黄酮甲醚能显著抑制细胞因子 IL-4、

IL-5、IL-13 的产生, 阻断卵清蛋白致敏的动物哮喘模型中的炎症反应^[47]。锌指转录因子 GATA-3 不仅是 Th2 细胞分化的主调控因子控制相关白介素的表达, 还是过敏性炎症的关键转录因子, 因此它成为一个对抗炎症的抑制靶点^[48]。最近研究发现, 补骨脂二氢黄酮甲醚通过降低 GATA-3 mRNA 的稳定性, 选择性抑制 GATA-3 的表达^[47]。然而, 补骨脂二氢黄酮甲醚的水溶性极低 (<30 ng/ml), 限制了其临床应用。Wang 等^[49] 制备了一种装载补骨脂二氢黄酮甲醚的纳米颗粒 (PEG5000-PLGA NPs), 这些纳米颗粒的生物相容性好, 并对有炎症的肺组织表现出特异性的靶向能力, 在小鼠过敏性哮喘模型中表现出非常好的抗哮喘治疗效果。

1.9 抑制人羧酸酯酶

羧酸酯酶 (CEs) 是 α/β 水解酶折叠酶的一个保守的多基因家族, 广泛分布于哺乳动物多种组织中。CEs 负责多种内源性和外源性物质的水解, 包括脂肪酸酯、环境毒素和含酯药物等, 是哺乳动物重要的 I 相代谢酶^[50]。人体内 CE 主要分为两类, 人羧酸酯酶 1 (hCE1) 和人羧酸酯酶 2 (hCE2)。hCE1 主要在肝脏中表达, 参与肝内物质代谢如药物的生物转化、调节脂质代谢、参与体内胆固醇的转运代谢等。研究表明, 补骨脂二氢黄酮甲醚竞争性抑制 hCE1 活性^[51], 减少了心血管药物氯吡格雷水解, 提高氯吡格雷的疗效, 这提示补骨脂二氢黄酮甲醚可作为辅助药物, 降低治疗药物副作用^[52]。hCE2 主要在胃肠道和肿瘤组织中表达, 在肝脏中表达相对较低, 因此对口服药物的生物利用以及酯类抗癌药物的治疗起着重要作用。Li 等^[53] 发现, 补骨脂二氢黄酮甲醚是 hCE2 的天然抑制剂, 通过非竞争性抑制 hCE2 活性, IC_{50} 为 4.31 $\mu\text{mol/L}$, 在缓解化疗药物所致的胃肠道副作用方面具有良好的应用前景。

1.10 其他作用

研究发现, 补骨脂二氢黄酮甲醚通过抑制人单核细胞中 IL-1 诱导的组织因子的表达从而减缓血液凝固, 减少血栓形成^[54]。陈瑞战等^[55] 通过二苯基三硝基苯肼法发现, 补骨脂二氢黄酮甲醚具有抗氧化活性, 但活性较弱。补骨脂提取物 (PCE) 主要通过 NO/cGMP 通路介导的内皮依赖性发挥血管舒张作用, 补骨脂二氢黄酮甲醚可能与 PCE 中的补骨脂酚产生协同作用, 增强 PCE 的血管平滑肌放松作用^[56]。此外, Dong 等^[57] 报道, 补骨脂二氢黄酮甲醚未来可能成为代替他汀类药物治疗非酒精性脂肪性肝病的潜在药物, 通过抑制 Akt/mTOR/

SPEBP 通路抑制 FDFT1 的转录及翻译, 抑制胆固醇合成的关键因子角鲨烯合成酶, 进而抑制胆固醇合成。

2 肝毒性机制

肝脏是机体的物质代谢中枢, 不仅是糖、脂肪、蛋白质的代谢中心, 还具有生物转化功能, 进入体内的非营养物质比如药物经生物转化可增加水溶性, 使其易于从胆汁或者尿液中排出。药物性肝损伤 (DILI) 是指在药物使用过程中, 由于药物或其代谢产物所导致的肝细胞损害或特殊体质对药物及其代谢产物超敏感性或耐受性降低所致的疾病。现已发现补骨脂二氢黄酮甲醚具有肝细胞毒性, 不利于新药的开发, 因此明确其肝毒性机制非常重要。

DILI 能改变肝重要细胞器——线粒体的功能和能量状态, 因此线粒体被认为是介导肝细胞损伤和凋亡的中心环节, 介导肝细胞死亡的多种途径^[58]。补骨脂二氢黄酮甲醚作用于 HepaRG 细胞, Bax/Bcl2 蛋白比值、caspase-3 活性增强, 线粒体膜通道开放孔打开, 伴随线粒体膜电位、ATP 水平下降、细胞色素 C 活性增强, 诱导细胞凋亡和坏死^[59]。Wang 等^[60] 发现, 补骨脂二氢黄酮甲醚通过激活 p38/JNK MAPK 信号通路, 在不同时间段内刺激 ROS 生成, 包括早期 p38 的激活刺激 ROS 产生以及后期 JNK 激活维持生成 ROS, 进而诱导 HepaRG 细胞死亡。最新研究发现, 补骨脂二氢黄酮甲醚提高 ROS 水平, 会伴随线粒体膜电位降低, 推测 ROS 异常增加引起的线粒体损伤可以诱导肝细胞凋亡和坏死, 同时通过破坏 L02 和 HepG2 细胞中脂质合成和代谢之间的平衡, 造成肝细胞中脂质积累^[61]。Label-free 高通量蛋白质组学分析技术发现, 补骨脂二氢黄酮甲醚可诱导 HepaRG 细胞蛋白表达差异化, 表达差异的蛋白涉及 30 条信号通路, 多数差异蛋白与氨基酸降解途径相关, 推测补骨脂二氢黄酮甲醚通过影响细胞代谢通路的基因表达而诱导肝毒性^[62]。

人尿苷 5'-二磷酸-葡萄糖醛酸转移酶 1A1 (UGT1A1) 负责胆红素的代谢消除, 补骨脂二氢黄酮甲醚是 UGT1A1 的天然抑制剂 (IC_{50} 为 1.27 $\mu\text{mol/L}$), 可能会造成胆红素升高, 诱发急性肝损伤^[63]。CYP1A1 是一种只要分布于肝脏的细胞色素 P450 酶, 它通过结构中血红素的铁离子传递电子, 在维持雌激素的稳态中发挥重要作用, 雌激素过多在肝脏内蓄积后常引起胆汁淤积^[64]。研究表明, 补骨脂二氢黄酮

甲醚对 CYP1A1 表现也出较强的抑制活性, IC₅₀ 为 4.07±0.85 μmol/L^[65]。

3 结语

补骨脂二氢黄酮甲醚具有抗肿瘤、抗菌抗病毒、抗糖尿病及抗哮喘等药理活性。同时,补骨脂二氢黄酮甲醚因其药理活性的多样性可以多靶点、多条通路相互关联、共同发挥治疗作用。因此,需要加强对补骨脂二氢黄酮甲醚药理作用机制的探索,以便更好的服务于临床。

补骨脂及其制剂的用药安全性越来越受到关注。补骨脂作为驱白巴布期片的主要成分被报道具有潜在的肝毒性,并且已引起一例患者死亡^[66]。研究发现,补骨脂中补骨脂素、异补骨脂素、补骨脂酚和补骨脂二氢黄酮甲醚均具有肝毒性。补骨脂二氢黄酮甲醚通过影响线粒体功能、脂质积累等途径造成肝损伤。建议在使用药物时注意平衡药效和不良反应,尽量在最大程度地发挥其药理作用的同时又减少不良反应的发生。

此外,目前对于补骨脂二氢黄酮甲醚的研究多是体内和体外的研究,临床试验少。因此,应该加强对补骨脂二氢黄酮甲醚临床药理学和用药安全性研究,进一步阐明其作用机制,更好地服务于临床。

【参考文献】

- [1] 鲁亚奇, 张晓, 王金金, 等. 补骨脂化学成分及药理作用研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(3): 180-189.
- [2] ALAM F, KHAN G N, BIN ASAD M H H. *Psoralea corylifolia* L: Ethnobotanical, biological, and chemical aspects: a review[J]. *Phytother Res*, 2018, 32(4): 597-615.
- [3] BHALLA V K, NAYAK U R, DEV S. Some new flavonoids from[J]. *Tetrahedron Lett*, 1968, 9(20): 2401-2406.
- [4] ZAFAR S K, IQBAL S, MUMTAZ M, et al. Inhibitory mechanism exhibited by phenol-based natural products against DNA polymerase α from *Psoralea corylifolia* by molecular docking [J]. *J Chem Soc Pak*, 2018, 40(6): 1093-1102.
- [5] ZHAO H Y, CHEN Z L. Screening of aromatase inhibitors in traditional Chinese medicines by electrophoretically mediated microanalysis in a partially filled capillary[J]. *J Sep Sci*, 2013, 36(16): 2691-2697.
- [6] LEE S W, YUN B R, KIM M H, et al. Phenolic compounds isolated from *Psoralea corylifolia* inhibit IL-6-induced STAT3 activation[J]. *Planta Med*, 2012, 78(9): 903-906.
- [7] KUNTZ S, WENZEL U, DANIEL H. Comparative analysis of the effects of flavonoids on proliferation, cytotoxicity, and apoptosis in human colon cancer cell lines[J]. *Eur J Nutr*, 1999, 38(3): 133-142.
- [8] NEPAL M, ChOI H J, ChOI B Y, et al. Anti-angiogenic and anti-tumor activity of Bavachinin by targeting hypoxia-inducible factor-1 α [J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 691(1-3): 28-37.
- [9] JEONG D, WATARI K, SHIROUZU T, et al. Studies on lymphangiogenesis inhibitors from Korean and Japanese crude drugs[J]. *Biol Pharm Bull*, 2013, 36(1): 152-157.
- [10] HUNG S Y, LIN S C, WANG S Z, et al. Bavachinin induces G2/M cell cycle arrest and apoptosis via the ATM/ATR signaling pathway in human small cell lung cancer and shows an anti-tumor effect in the xenograft model[J]. *J Agric Food Chem*, 2021, 69(22): 6260-6270.
- [11] PAI J T, HSU M W, LEU Y L, et al. Induction of G2/M cell cycle arrest via p38/p21^{Waf1/Cip1}-dependent signaling pathway activation by bavachinin in non-small-cell lung cancer cells[J]. *Molecules*, 2021, 26(17): 5161.
- [12] FARAJZADEH M, Dehkordi. Deciphering the DNA-binding affinity, cytotoxicity and apoptosis induce as the anticancer mechanism of Bavachinin: an experimental and computational investigation[J]. *J Mol Liq*, 2021, 341: 117373.
- [13] GE L N, YAN L, LI C, et al. Bavachinin exhibits antitumor activity against non-small cell lung cancer by targeting PPAR γ [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(3): 2805-2811.
- [14] ZHAO C, GHOSH B, CHAKRABORTY T, et al. Bavachinin mitigates DMH induced colon cancer in rats by altering p53/Bcl2/BAX signaling associated with apoptosis[J]. *Biotech Histochem*, 2021, 96(3): 179-190.
- [15] DARZI S, MIRZAEI S A, ELAHIAN F, et al. Improvement of cytotoxicity of mitoxantrone and daunorubicin by candidone, tephrosin, and bavachinin[J]. *Mol Biol Rep*, 2021, 48(11): 7105-7111.
- [16] DARZI S, MIRZAEI S A, ELAHIAN F, et al. Enhancing the therapeutic efficacy of daunorubicin and mitoxantrone with bavachinin, candidone, and tephrosin[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 3291737.
- [17] 丁钦, 吴克俭, 郑璐, 等. 补骨脂二氢黄酮甲醚调控 Gamma delta T 细胞消减胃癌 SGC-7901 研究 [J]. *世界中医药*, 2020, 15(20): 3040-3045.
- [18] BILEŞIKLER K, BAKIŞ O. An overview on flavonoids as potential antiviral strategies against coronavirus infections[J]. *Gazi Med J*, 2020, 31(3A): 478-484.
- [19] YOON J H, LEE J, LEE J Y, et al. Study on the 2-phenylchroman-4-one derivatives and their anti-MERS-CoV activities[J]. *Bull Korean Chem Soc*, 2019, 40(9): 906-909.
- [20] ZHAO H, CHEN Z. Screening of neuraminidase inhibitors from traditional Chinese medicines by integrating capillary electrophoresis with immobilized enzyme microreactor[J]. *J Chromatogr A*, 2014, 1340: 139-145.
- [21] Yin S, Fan C Q, Wang Y, et al. Antibacterial prenylflavone derivatives from *Psoralea corylifolia*, and their structure-activity relationship study[J]. *Bioorg Med Chem*, 2004, 12(16): 4387-4392.
- [22] 王天晓, 尹震花, 张伟, 等. 补骨脂抗氧化、抑制 α -葡萄糖苷酶和抗菌活性成分研究 [J]. *中国中药杂志*, 2013, 38(14): 2328-2333.

- [23] CUI Y M, TANIGUCHI S, KURODA T, et al. Constituents of *Psoralea corylifolia* fruits and their effects on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*[J]. *Molecules*, 2015, 20(7): 12500-12511.
- [24] MA S, HUANG Y, ZHAO Y, et al. Prenylflavone derivatives from the seeds of *Psoralea corylifolia* exhibited PPAR- γ agonist activity[J]. *Phytochem Lett*, 2016, 16: 213-218.
- [25] FENG L, LUO H, XU Z J, et al. Bavachinin, as a novel natural pan-PPAR agonist, exhibits unique synergistic effects with synthetic PPAR- γ and PPAR- α agonists on carbohydrate and lipid metabolism in db/db and diet-induced obese mice[J]. *Diabetologia*, 2016, 59(6): 1276-1286.
- [26] FENG L, LU S, ZHENG Z, et al. Identification of an allosteric hotspot for additive activation of PPAR γ in antidiabetic effects[J]. *Sci Bull*, 2021, 66(15): 1559-1570.
- [27] DU G, FENG L, YANG Z, et al. Separation and peroxisome proliferator-activated receptor- γ agonist activity evaluation of synthetic racemic bavachinin enantiomers[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2015, 25(12): 2579-2583.
- [28] DU D G, ZHAO D Y, FENG D L, et al. Design synthesis and structure-activity relationships of bavachinin analogues as peroxisome proliferator-activated receptor γ agonists[J]. *ChemMedChem*, 2017, 12(2): 183-193.
- [29] LYMAN M, LLOYD D G, JI X M, et al. Neuroinflammation: the role and consequences[J]. *Neurosci Res*, 2014, 79: 1-12.
- [30] KIM Y J, LIM H S, LEE J, et al. Quantitative analysis of *Psoralea corylifolia* linne and its neuroprotective and anti-neuroinflammatory effects in HT22 hippocampal cells and BV-2 microglia[J]. *Molecules*, 2016, 21(8): 1076.
- [31] SORIA LOPEZ J A, GONZÁLEZ H M, LÉGER G C. Alzheimer's disease[J]. *Handb Clin Neurol*, 2019, 167: 231-255.
- [32] CHEN Z J, YANG Y F, ZHANG Y T, et al. Dietary total prenylflavonoids from the fruits of *Psoralea corylifolia* L. prevents age-related cognitive deficits and down-regulates alzheimer's markers in SAMP8 mice[J]. *Molecules*, 2018, 23(1): 196.
- [33] 杨柳, 李爽, 王业秋, 等. 补骨脂二氢黄酮甲醚对 A β 诱导 PC12 细胞损伤的保护作用及机制研究 [J]. *中药新药与临床药理*, 2021, 32(1): 68-72.
- [34] CHEN X, YANG Y, ZHANG Y. Isobavachalcone and bavachinin from *Psoraleae Fructus* modulate A β 42 aggregation process through different mechanisms in vitro[J]. *FEBS Lett*, 2013, 587(18): 2930-2935.
- [35] CHOI Y H, YON G H, HONG K S, et al. *In vitro* BACE-1 inhibitory phenolic components from the seeds of *Psoralea corylifolia*[J]. *Planta Med*, 2008, 74(11): 1405-1408.
- [36] Thomas T. Monoamine oxidase-B inhibitors in the treatment of Alzheimers disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2000, 21(2): 343-348.
- [37] ZARMOUH N O, MAZZIO E A, ELSHAMI F M, et al. Evaluation of the inhibitory effects of bavachinin and bavachin on human monoamine oxidases A and B[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 852194.
- [38] SIROTKIN A V, HARRATH A H. Phytoestrogens and their effects[J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 741: 230-236.
- [39] LIM S H, HA TY, AHN J, et al. Estrogenic activities of *Psoralea corylifolia* L. seed extracts and main constituents[J]. *Phytomedicine*, 2011, 18(5): 425-430.
- [40] 蔡心银, 张紫佳. 植物雌激素药理作用及相关中药的研究进展 [J]. *现代中药研究与实践*, 2020, 34(2): 75-78, 86.
- [41] 刘国良, 李建民, 姚远, 等. 补骨脂二氢黄酮甲醚对 A375 细胞黑素合成的影响 [J]. *中医药学报*, 2015, 43(6): 9-12.
- [42] 刘国良, 于英君, 姚远, 等. 补骨脂二氢黄酮甲醚对 A375 细胞黑素合成及 ER/MAPK 信号通路的影响 [J]. *中国医药导报*, 2015, 12(36): 4-8, 20.
- [43] HILLMER E J, ZHANG H Y, LI H S, et al. STAT3 signaling in immunity[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2016, 31: 1-15.
- [44] MATSUDA H, KIYOHARA S, SUGIMOTO S, et al. Bioactive constituents from Chinese natural medicines XXXIII Inhibitors from the seeds of *Psoralea corylifolia* on production of nitric oxide in lipopolysaccharide-activated macrophages[J]. *Biol Pharm Bull*, 2009, 32(1): 147-149.
- [45] SHARMA M L, SINGH B, CHANDAN B K, et al. Actions of some flavonoids on specific and non-specific immune mechanisms[J]. *Phytomedicine*, 1996, 3(2): 191-195.
- [46] PAWANKAR R, CANONICA G W, HOLGATE S T, et al. Allergic diseases and asthma: a major global health concern[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2012, 12(1): 39-41.
- [47] CHEN X, WEN T, WEI J, et al. Treatment of allergic inflammation and hyperresponsiveness by a simple compound, Bavachinin, isolated from Chinese herbs[J]. *Cell Mol Immunol*, 2013, 10(6): 497-505.
- [48] TINDEMANS I, SERAFINI N, DI SANTO J P, et al. GATA-3 function in innate and adaptive immunity[J]. *Immunity*, 2014, 41(2): 191-206.
- [49] WANG K, FENG Y P, LI S, et al. Oral delivery of bavachinin-loaded PEG-PLGA nanoparticles for asthma treatment in a murine model[J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2018, 14(10): 1806-1815.
- [50] SATOH T, HOSOKAWA M. Structure function and regulation of carboxylesterases[J]. *Chem Biol Interact*, 2006, 162(3): 195-211.
- [51] SUN D X, GE G B, DONG P P, et al. Inhibition behavior of fructus psoraleae's ingredients towards human carboxylesterase 1 (hCES1)[J]. *Xenobiotica*, 2016, 46(6): 503-510.
- [52] ZHU X H. Species difference for herb-drug interaction between *Fructus psoralea* and cardiovascular drug clopidogrel[J]. *Lat Am J Pharm*, 2016, 35(6): 1473-1475.
- [53] LI Y G, HOU J, LI S Y, et al. *Fructus Psoraleae* contains natural compounds with potent inhibitory effects towards human carboxylesterase 2[J]. *Fitoterapia*, 2015, 101: 99-106.
- [54] LALE A, HERBERT J M, AUGEREAU J M, et al. Ability of different flavonoids to inhibit the procoagulant activity of adherent human monocytes[J]. *J Nat Prod*, 1996, 59(3): 273-276.
- [55] 陈瑞战, 杨思敏, 刘志强, 等. HPLC-ESI-MS 快速筛选并鉴定补骨脂甲醇提取物中的抗氧化活性成分 [J]. *分子科学学报*, 2014, 30(2): 142-146.
- [56] KASSAHUN GEBREMESKEL A, DARSHANA

- WIJERATHNE T, KIM J H, et al. *Psoralea corylifolia* extract induces vasodilation in rat arteries through both endothelium-dependent and-independent mechanisms involving inhibition of TRPC3 channel activity and elaboration of prostaglandin[J]. *Pharm Biol*, 2017, 55(1): 2136-2144.
- [57] DONG X, ZHU Y, WANG S, et al. Bavachinin inhibits cholesterol synthesis enzyme FDFT1 expression via AKT/mTOR/SREBP-2 pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 88: 106865.
- [58] DRAGOVIC S, VERMEULEN N P E, GERETS H H, et al. Evidence-based selection of training compounds for use in the mechanism-based integrated prediction of drug-induced liver injury in man[J]. *Arch Toxicol*, 2016, 90(12): 2979-3003.
- [59] 季宇彬, 王敏, 王姗, 等. 补骨脂二氢黄酮甲醚诱导 HepaRG 细胞损伤机制探讨 [J]. *中国药理学通报*, 2018, 34(4): 544-550.
- [60] WANG S, WANG M, WANG M, et al. Bavachinin induces oxidative damage in HepaRG cells through p38/JNK MAPK pathways[J]. *Toxins*, 2018, 10(4): 154.
- [61] GUO Z J, LI P, WANG C G, et al. Five constituents contributed to the *Psoraleae Fructus*-induced hepatotoxicity via mitochondrial dysfunction and apoptosis[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 682823.
- [62] 朱月, 王姗, 徐丽娇, 等. 基于 Label-free 技术分析补骨脂二氢黄酮甲醚的肝毒性作用机制 [J]. *大理大学学报*, 2020, 5(4): 1-6.
- [63] WANG X X, LV X, LI S Y, et al. Identification and characterization of naturally occurring inhibitors against UDP-glucuronosyltransferase 1A1 in *Fructus Psoraleae* (Bu-gu-Zhi)[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2015, 289(1): 70-78.
- [64] ZECCA E, DE LUCA D, BARONI S, et al. Bile acid-induced lung injury in newborn infants: a bronchoalveolar lavage fluid study[J]. *Pediatrics*, 2008, 121(1): e146-e149.
- [65] 秦子飞, 王培乐, 邢晗, 等. 补骨脂富含的异戊烯基成分对 CYP1A1 活性的影响及分子对接验证 [J]. *南京中医药大学学报*, 2021, 37(5): 750-759.
- [66] LI A, GAO M H, ZHAO N, et al. Acute liver failure associated with *Fructus Psoraleae*: a case report and literature review[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2019, 19(1): 84.
- [收稿日期] 2022-04-08 [修回日期] 2022-08-23
[本文编辑] 费永和

(上接第 464 页)

- [45] WANG S S, WANG S J, WANG X N, et al. Effects of icariin on modulating gut microbiota and regulating metabolite alterations to prevent bone loss in ovariectomized rat model[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 874849.
- [46] 郭鱼波, 马如风, 王丽丽, 等. 女贞子治疗骨质疏松作用及其机制的研究进展[J]. *中草药*, 2016, 47(5): 851-856.
- [47] CHEN B B, WEI J P, ZHU R Y, et al. Fructus Ligustri Lucidi aqueous extract promotes calcium balance and short-chain fatty acids production in ovariectomized rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 279: 114348.
- [48] 高宏伟, 李玉萍, 李守超. 杜仲的化学成分及药理作用研究进展[J]. *中医药信息*, 2021, 38(6): 73-81.
- [49] ZHAO X, WANG Y J, NIE Z Y, et al. *Eucommia ulmoides* leaf extract alters gut microbiota composition, enhances short-chain fatty acids production, and ameliorates osteoporosis in the senescence-accelerated mouse P6 (SAMP6) model[J]. *Food Sci Nutr*, 2020, 8(9): 4897-4906.
- [50] LIU J S, LIU J, LIU L, et al. The gut microbiota alteration and the key bacteria in *Astragalus* polysaccharides (APS)-improved osteoporosis[J]. *Food Res Int*, 2020, 138(Pt B): 109811.
- [51] VILLA J K D, DIAZ M A N, PIZZIOLO V R, et al. Effect of vitamin K in bone metabolism and vascular calcification: a review of mechanisms of action and evidences[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2017, 57(18): 3959-3970.
- [52] VAN WIJNGAARDEN J P, DOETS E L, SZCZECIŃSKA A, et al. Vitamin B12, folate, homocysteine, and bone health in adults and elderly people: a systematic review with meta-analyses[J]. *J Nutr Metab*, 2013, 2013: 486186.
- [53] TANG X Y, GAO M X, XIAO H H, et al. Effects of Xian-Ling-Gu-Bao capsule on the gut microbiota in ovariectomized rats: metabolism and modulation[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2021, 1176: 122771.
- [54] 熊梦欣. 基于丁酸介导的AMPK/mTOR/ULK1信号通路探讨补肾化痰方防治绝经后骨质疏松症的机制研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2022.
- [55] SUN P, ZHANG C T, HUANG Y M, et al. Jiangu Granule ameliorated OVX rats bone loss by modulating gut microbiota-SCFAs-Treg/Th17 axis[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2022, 150: 112975.
- [56] 王雅婷, 兰丽珍. 葛根芩连汤治疗糖尿病骨质疏松大鼠的效果及机制[J]. *世界中医药*, 2020, 15(12): 1724-1728.
- [57] 王芬, 吴丽丽, 焦婷婷, 等. 葛根芩连汤对KKAY糖尿病小鼠肠道菌群结构的影响[J]. *吉林中医药*, 2021, 41(12): 1641-1646.
- [58] TIAN J X, BAI B B, GAO Z Z, et al. Alleviation effects of GQD, a traditional Chinese medicine formula, on diabetes rats linked to modulation of the gut microbiome[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 740236.
- [收稿日期] 2022-04-13 [修回日期] 2022-12-29
[本文编辑] 陈盛新