

灯盏花乙素药理作用研究进展

石美娜¹⁾ 综述 杨为民¹⁾, 刘璇²⁾ 审校

(1) 昆明医科大学药学院暨云南省天然药物药理重点实验室, 云南昆明 650031; 2) 上海中药现代化研究中心, 中国科学院上海药物研究所, 上海 201203)

[摘要] 灯盏花乙素 (Scutellarin) 是从灯盏花中提取的主要成分, 可用于治疗心脑血管的损伤. 灯盏花乙素对血管生成和肿瘤细胞及其内皮细胞的有一定的作用, 对氧化应激诱导的细胞凋亡都有显著的影响, 通过抑制 PKC 的亚型易位来治疗糖尿病相关疾病.

[关键词] 灯盏花乙素; 药理作用; 心脑血管; 肿瘤

[中图分类号] R542.2+2; R-332 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2013) 09-0151-04

Research Progress of Scutellarin Pharmacological Study

SHI Mei-na¹⁾, YANG Wei-min¹⁾, LIU Xuan²⁾

(1) Yunnan Key Laboratory of Pharmacology for Natural Products, Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650031; 2) Shanghai Research Center for Modernization of Traditional Chinese Medicine, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China)

[Abstract] Scutellarin (SCU), the main bioactive component of *Erigeron breviscapus*, has been shown to offer beneficial effects on cardiovascular and cerebrovascular functions. SCU effects on angiogenesis and cancer cells and endothelial cells, and it also shows the effect on oxidative stress-induced cell apoptosis. SCU inhibits the translocation of PKC in vivo and in vitro, and may have value as a drug in the treatment of diabetic complications. We reviewed SCU pharmacological research progress in the present paper.

[Key words] Scutellarin; Pharmacological study; Cardiovascular and cerebrovascular; Cancer

灯盏花又名灯盏细辛、东菊, 是菊科植物短葶飞蓬 *Erigeron breviscapus* (Vant.) Hand-Mazz 的干燥全草, 主要分布于我国西南地区, 尤以云南较多.

灯盏花性寒、微苦、甘温辛, 具有散寒解表、活血舒筋、止痛、消积的功效. 可用于治疗感冒头痛鼻塞、风湿痹痛、瘫痪、急性胃炎、小儿疳积、跌打损伤. 《广西药植名录》: “治小儿头疮.” 《云南中草药》: “发表散寒, 健脾消积, 消炎止痛.” 《云南中草药选》: “散寒解表, 止痛, 舒筋活血. 治牙痛, 急性胃炎, 高热, 跌打损伤, 风湿痛, 胸痛, 疟疾, 小儿麻痹后遗症,

脑炎后遗症之瘫痪, 血吸虫病.” 目前灯盏花注射液在临床上 2 除主要用于心脑血管系统疾病外, 在糖尿病、肾病、颈性眩晕、老年性疾病的治疗上也有较好的疗效.

灯盏花乙素 (Scutellarin, SCU) 是从灯盏花中提取的一种黄酮类化合物, 其化学结构 (图 1) 最早在 1901 年被 Guido Goldschmiedt 鉴定, 并进行了相关研究. 灯盏花乙素可以利用大孔树脂等方法从天然物质灯盏花中提取^[1]. 对灯盏花乙素进行急性毒性的安全评估, 通过对小鼠在不同剂量的给药情况进行检测, 结果显示最大耐受剂量超过 10 g/kg. 对于亚急毒性的研究中, 通过口服给药 30

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (30960450, 81173110); 云南省科技厅应用基础重点资助项目 (2011FA022); 联合专项资助项目 (2008CD054)

[作者简介] 石美娜 (1986~), 女, 黑龙江哈尔滨市人, 在读硕士研究生, 主要从事心脑血管药理研究工作.

[通讯作者] 杨为民. E-mail: ywmbessie@yeah.net

天为一周期进行检测, 灯盏花乙素在啮齿动物的毒性最小剂量为 100 and 500 mg/kg^[2].

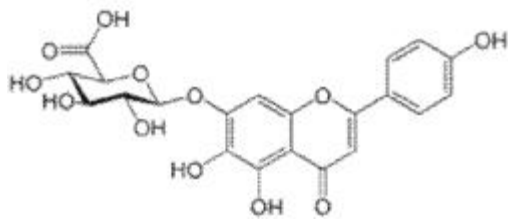


图 1 灯盏花乙素分子结构

灯盏花乙素可以调节心脑血管功能, 对心绞痛、心肌梗死、中风、脑血栓以及与血管内皮细胞相关的功能性障碍等疾病有保护效应. 近年来灯盏花乙素对血管机能的影响已有较多报道, 研究表明, 灯盏花乙素可以减轻心脑血管缺血再灌注损伤^[3-4]、抵抗氧化应激^[5-6]、调节钙离子^[7]、抗癌^[8,9]等作用. 同时, 灯盏花乙素也可保护神经系统^[4,10]. 本文着重就近年来灯盏花乙素在心肌保护及血管生成等方面的研究进展进行综述.

2 灯盏花乙素的心肌保护作用

心肌损伤多是由于心肌缺血再灌注引起的损伤, 心肌缺血再灌注可引起氧化应激、钙超载以及代谢异常, 同时血管内皮细胞功能紊乱, 激活凋亡因子, 增加血管紧张素, 调控 NO 和中性粒细胞等.

研究表明, 灯盏花乙素通过抑制转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β 1)、分裂原激活的蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, p38-MAPK) 以及细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular-signal regulated kinase, ERK1/2) 的激活表达, 减轻梗塞模型大鼠的间质性纤维化和心脏功能障碍, 由于间质纤维化在慢性心肌缺血和抗纤维化后的心力衰竭中起重要作用, 因此 SCU 对于心肌缺血造成的心力衰竭具有很好的疗效. 研究证明长期使用灯盏花乙素通过抑制间质纤维化, 通过抑制纤维连接蛋白 (FN1, fibronectin 1)、TGF- β 1 的表达和 p38-MAPK、ERK1/2 的磷酸化, 可以改善心肌梗死小鼠的心脏功能^[11].

灯盏花乙素还可以通过抑制钙离子调节的钙调磷酸酶和钙蛋白激酶的信号通路起到抑制心肌肥大的作用. 研究发现 SCU 可以显著性抑制由苯肾上腺素引起的新生心肌细胞肥厚增生, 同时降低 β -肌球蛋白链和心房钠尿肽的表达, 而这两个蛋白是

心肌肥厚的标志. 苯肾上腺素和主动脉结扎引起心肌肥大可以导致细胞内钙离子增加, 而 SCU 可以显著抑制钙的下调感受器, 即钙调磷酸酶和磷酸化的钙调蛋白激酶 II 的表达, 这进一步表明了灯盏花乙素对心脑血管疾病的治疗效果^[7].

研究显示灯盏花乙素有抗局部缺血效应. 对大鼠结扎左前降支的动脉可以诱发急性心肌梗死, 脑动脉闭塞引发了局灶性脑缺血, 已经研究证明灯盏花乙素可以显著性的减小大鼠的心肌梗死面积. 与对照组相比, SCU 也可以减少心肌梗死大鼠的心肌细胞凋亡^[12].

3 灯盏花乙素对血管生成的影响

血管生成在生理和病理过程中具有重要作用, 血管生成可以提供组织修复和再生所需的氧气、营养物以及各种生长因子, 可以修复组织缺血造成的损伤, 但血管生成因子刺激过大会产生副作用. 血管生成在缺血性心脏疾病、糖尿病慢性炎症和肿瘤等疾病中有重要的作用.

研究显示在人脐静脉内皮细胞上检测了灯盏花乙素对血管生成的影响. 通过 MTT 检测法, 发现 SCU 对人脐静脉内皮细胞有促增殖作用; 通过伤口愈合实验证明 SCU 对内皮细胞有促迁移作用, 小室入侵实验也验证了 SCU 使得侵入细胞的数量增加. SCU 也可以促进静脉内皮细胞毛细血管的形成, 显著上调血小板内皮粘附分子-1. 通过检测血管生成因子与细胞迁移和入侵的相关性, 证明 SCU 有促进血管生成的作用. SCU 还可以强烈诱导基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMP-2) 的活化表达. 这些结果表明灯盏花乙素可以促进血管生成, 适用于那些以促进血管生成作为治疗基础的疾病的治疗, 比如局部缺血性心血管疾病的治疗^[13].

4 灯盏花乙素对脑的保护作用

研究显示灯盏花乙素可以通过抗氧化活性减弱脑缺血再灌注的大鼠肝细胞损伤^[3]. SCU 也对脑缺血再灌注伴随的神经损伤有保护作用. TTC 染色检测脑缺血再灌注损伤的梗死面积, 通过 Longa's 的评分检测神经功能的损伤发现, SCU 可以显著减小梗死面积和神经损伤. 用埃文斯蓝的含量检测血脑屏障的通透性发现 SCU 可降低血脑屏障的通透性. SCU 对脑损伤的保护效应主要是通过调节一氧化氮合酶的亚型和血管生成因子的表达来实现的

^[9]. 研究表明 SCU 在大鼠瞬时脑缺血时可以通过抑制聚 ADP 核糖聚合酶 (Poly (ADP-ribose) polymerase, PARP) 依赖的线粒体功能障碍和细胞凋亡诱导因子 (apoptosis inducing factor, AIF 凋亡诱导因子的易位, 减轻脑损伤, 发挥神经保护效应^[14].

5 灯盏花乙素抗氧化应激

过氧化氢可以引起活性氧和丙二醛的堆积以及脂质过氧化作用的产生, 灯盏花乙素可以使其显著减少, 也可以降低细胞损伤, 减少由于过氧化氢增加而引起的细胞凋亡^[6].

6 灯盏花乙素对肿瘤细胞的影响

灯盏花乙素是一个特异的敏化剂, 可以增加白藜芦醇和 5- 氟尿嘧啶对 caspase-6 的诱导, 诱发人大肠癌细胞凋亡^[9]. L.X. Wang 等研究证明 CoCl₂ 处理的 PC1 细胞会诱发半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 caspase-3 的活性增加, Bcl-XL 的表达减少, p38-MAPK 的磷酸化, 诱导细胞凋亡, 而 SCU 的处理可以保护细胞, 降低其凋亡率^[15]. H. Li 等研究表明灯盏花乙素也可以抑制口腔鳞状细胞癌的增殖和迁移, 其抑制作用与上调 E- 钙粘蛋白和下调 $\alpha 5 \beta 6$ 整合素密切相关^[16].

7 灯盏花乙素与内皮细胞的关系

研究显示在小鼠的胸主动脉环进行 SCU 的活化血管的实验, SCU 可以诱导松弛由于去甲肾上腺素引起收缩作用, 并呈剂量依赖性. 其去除内皮时可以使松弛作用减少, 也可通过一氧化氮合酶抑制剂或可溶性的鸟苷酸环化酶抑制剂进行作用. 过氧化氢酶可以增加主动脉的收缩和抑制 SCU 最低浓度引起的松弛作用. 300 和 1 000 μM 的 SCU 可以显著性地抑制由苯肾上腺素引起的剂量依赖的收缩性. SCU 对小鼠胸主动脉松弛是依赖内皮细胞的, 并涉及到 NO 和过氧化氢酶敏感性的增加, 灯盏花乙素对苯肾上腺素引起的收缩进行抑制时并不影响胸主动脉肌球蛋白氢链 20 磷酸化的改变^[17,18].

8 灯盏花乙素的其他作用

灯盏花乙素可以拮抗硒引起的肝脏损伤. SCU 可以保护伴刀豆凝集素 A 在小鼠体内诱导的免疫学肝脏损伤, 这主要是通过通过对细胞核因子 (NF-kappaB) - 肿瘤坏死因子 (TNF-alpha) - 诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 转导通路进行抑制所产生的^[19]. Hanqing C SCU 在小鼠肠胃外溶解后可以对急性胰腺炎和多重器官损伤起到保护效应^[20]. S Wang 研究证明 SCU 的抗炎作用及神经保护机制, 尤其是其在小胶质细胞内的抗炎作用, 是由于 SCU 抑制脂多糖诱导的促炎介质, 因此 SCU 可用于治疗小胶质细胞调节的神经炎症^[10]. 灯盏花乙素通过抑制中性粒细胞弹性蛋白酶产生黏液, 通过抑制 PKC-ERK 信号通路, 对慢性炎症性肺疾病的治疗有利^[21]. 研究显示 SCU 能减少动脉粥样硬化老鼠的胆固醇, 可治高胆固醇血症^[22]. 研究表明灯盏花乙素可以使 PKC 在体外和体内易位, SCU 通过抑制 PKC 的亚型易位来治疗糖尿病相关疾病^[23].

10 结语与展望

灯盏花素作为中国的传统药物, 自 70 年代以来已经在临床上广泛用于治疗心脑血管疾病. 尽管人们目前对于灯盏花的化学组成已经有了比较全面的了解, 但对其药理作用的研究还不够完善, 特别是在细胞水平和分子水平上对其作用机制的研究尚待进一步深入.

[参考文献]

- [1] GAO M, HUANG W, LIU C Z. Separation of scutellarin from crude extracts of *Erigeron breviscapus* (vant.) Hand. Mazz. by macroporous resins, M [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2007, 858 (1-2): 22-26.
- [2] LI X, WANG L, LI Y, et al. Acute and subacute toxicological evaluation of scutellarin in rodents [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2011, 60(1): 106-111.
- [3] YANG X F, HE W, LU W H, et al. Effects of scutellarin on liver function after brain ischemia/reperfusion in rats [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2003, 24(11): 1118-1124.
- [4] HU X M, ZHOU M M, ZENG F D. Neuroprotective effects of scutellarin on rat neuronal damage induced by cerebral ischemia/reperfusion [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2005, 26(12): 1454-1459.
- [5] LIU H, LYANG X, WANG Y, et al. Protective effects of scutellarin on superoxide-induced oxidative stress in rat cortical synaptosomes [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2003, 24

- (11):1 113 – 1 117.
- [6] HONG H, LIU G Q. Scutellarin protects PC12 cells from oxidative stress-induced apoptosis [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2006, 8 (6): 471 – 479.
- [7] PAN Z W, ZHANG Y, MEI D H, et al. Scutellarin exerts its antihypertrophic effects via suppressing the Ca^{2+} -mediated calcineurin and CaMKII signaling pathways [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2010, 381(2): 137 – 145.
- [8] FENG Y, ZHANG S, TU J, et al. Novel function of scutellarin in inhibiting cell proliferation and inducing cell apoptosis of human Burkitt lymphoma Namalwa cells [J]. *Leuk Lymphoma*, 2012, 53(12): 2 456 – 2 464.
- [9] YCHAN J, KTAN B, CLEE S. Scutellarin sensitizes drug-evoked colon cancer cell apoptosis through enhanced caspase-6 activation [J]. *Anticancer Res*, 2009, 29(8): 3 043 – 3 047.
- [10] WANG S, WANG H, GUO H, et al. Neuroprotection of Scutellarin is mediated by inhibition of microglial inflammatory activation [J]. *Neuroscience*, 2011, 185: 150 – 160.
- [11] PAN E, ZHAO W, ZHANG X, et al. Scutellarin alleviates interstitial fibrosis and cardiac dysfunction of infarct rats by inhibiting TGF β 1 expression and activation of p38-MAPK and ERK1/2, Z. Pan [J]. *Br J Pharmacol*, 2011, 162(3): 688 – 700.
- [12] LIN L L, LIU A J, LIU J G, et al. Protective effects of scutellarin and breviscapine on brain and heart ischemia in rats [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2007, 50: 327 – 332.
- [13] GAO Z X, HUANG D Y, LI H X, et al. Scutellarin promotes in vitro angiogenesis in human umbilical vein endothelial cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 400(1): 151 – 156.
- [14] ZHANG H F, HU X M, WANG L X, et al. Protective effects of scutellarin against cerebral ischemia in rats: evidence for inhibition of the apoptosis-inducing factor pathway [J]. *Planta Med*, 2009, 75(2): 121 – 126.
- [15] WANG L X, ZENG J P, WEI X B, et al. Effects of scutellarin on apoptosis induced by cobalt chloride in PC12 cells [J]. *Chin J Physiol*, 2007, 50(6): 301 – 307.
- [16] LI H, HUANG D, GAO Z, et al. Scutellarin inhibits cell migration by regulating production of α v β 6 integrin and E-cadherin in human tongue cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2010, 24(5): 1 153 – 1 160.
- [17] ELTAYEB A A, LIU Q, GAN L, et al. Antagonistic effect of scutellarin on the toxicity of selenium in rat livers [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2004, 98: 253 – 264.
- [18] YANG W, MLUST R, BOFFERDING A, et al. Nitric oxide and catalase-sensitive relaxation by scutellarin in the mouse thoracic aorta [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2009, 53(1): 66 – 76.
- [19] TAN Z H, YU L H, WEI H L, et al. The protective action of scutellarin against immunological liver injury induced by concanavalin A and its effect on pro-inflammatory cytokines in mice [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2007, 59(1): 115 – 121.
- [20] HANQING C, XIPING Z, JINGMIN O, et al. Research on scutellarin parenteral solution's protective effects in rats with severe acute pancreatitis and multiple organ injuries [J]. *Inflammation*, 2012, 35(3): 1 005 – 1 014.
- [21] JIANG D P, LI Q, YANG J, et al. Scutellarin attenuates human-neutrophil-elastase-induced mucus production by inhibiting the PKC-ERK signaling pathway in vitro and in vivo [J]. *Am J Chin Med*, 2011, 39(6): 1 193 – 1 206.
- [22] LI Q, HWU J, JGUO D, et al. Suppression of diet-induced hypercholesterolemia by scutellarin in rats [J]. *Planta Med*, 2009, 75(11): 1 203 – 1 208.
- [23] SU Y, LIU W, MA L, et al. Scutellarin inhibits translocation of protein kinase C in diabetic thoracic aorta of the rat [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2012, 39(2): 136 – 140.

(2013-08-15 收稿)