

• 综 述 •

吉马酮的药理作用及其作用机制的研究进展

李泽宇^{1,2}, 郝二伟^{1,2}, 杜正彩^{1,2}, 曹瑞^{1,2}, 梁玲玲^{1,2}, 沈玉彬^{1,2}, 侯小涛^{1,2}, 邓家刚^{1,2*}

1. 广西中医药大学 中国-东盟传统医学研究国际合作联合实验室, 广西 南宁 530200

2. 广西中药药效研究重点实验室, 广西 南宁 530000

摘 要: 吉马酮是莪术中重要活性成分, 现多从莪术油中提取分离。吉马酮具有广泛的药理活性, 近年来成为研究的热点, 国内外学者对其作用机制进行了深层次研究。综述吉马酮的抗肿瘤、抗炎、抗病毒、抗氧化、神经保护作用、调节糖脂代谢、抗菌、抗纤维化作用及其机制的研究进展, 以期为其更深入的开发研究和更好的应用于临床提供借鉴意义。

关键词: 吉马酮; 抗肿瘤; 抗炎; 抗病毒; 作用机制

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)03-0644-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.03.036

Research progress on pharmacological action and mechanism of germacrone

LI Ze-yu^{1,2}, HAO Er-wei^{1,2}, CAO Rui^{1,2}, DU Zheng-cai^{1,2}, LIANG Ling-ling^{1,2}, SHEN Yu-bin^{1,2}, HOU Xiao-tao^{1,2}, DENG Jia-gang^{1,2}

1. China-ASEAN Joint Laboratory for International Cooperation in Traditional Medicine Research, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China

2. Guangxi Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Efficacy Research, Nanning 530000, China

Abstract: Germacrone is an important active component in *Curcuma zedoaria*, and it is mostly extracted and separated from *C. zedoaria* oil. Germacrone has a wide range of pharmacological activities, and becomes a research hotspot in recent years. Scholars at home and abroad have verified its extensive pharmacological activities and deeply analyzed its mechanism of action. This article summarizes the research progress on the anti-tumor, anti-inflammatory, anti-viral, antioxidant, neuroprotective, glucose-lipid metabolism, anti-bacterial, anti-fibrotic effects and its mechanisms of gemmarone, to provide reference for deeper research and better clinical use.

Key words: germacrone; anti-tumor; anti-inflammatory; anti-viral; mechanism

吉马酮又名大根香叶酮、杜鹃酮、牻牛儿酮, 化学名为(*E,E*)-3,7-二甲基-10-(1-甲基亚乙基)-3,7-环癸二烯-1-酮(图1), 是一种天然倍半萜类化合物, 不溶于水, 具有一定的亲脂性。吉马酮存在于姜科、牻牛儿苗科和杜鹃花科等植物中, 目前主要来源于植物莪术 *Curcuma zedoaria* (Christm.) Rosc.中, 可作为莪术的质量标志物成分^[1], 是莪术油中主要活性成分之一, 现多从莪术油中提取分离吉马酮单体成分。现代研究证实吉马酮具有显著的抗肿瘤作

用, 能用于肝癌、胃癌、乳腺癌等多种恶性肿瘤的治疗, 还具有广泛的抗氧化、抗炎、抗病毒作用, 在肿瘤、炎症和病毒感染、高脂高糖疾病、神经退行性疾病等方面有着广阔的开发前景。由于吉马酮的生物活性显著, 利用价值大, 近年来成为国内外学者研究的热点, 本文总结了吉马酮的抗肿瘤、抗炎、抗病毒、抗氧化、神经保护作用、调节糖脂代谢、抗菌、抗纤维化作用及其机制, 以期为其更深入的开发研究和更好地应用于临床提供借鉴意义。

收稿日期: 2021-12-29

基金项目: 广西科技计划项目(AA19254033-2); 广西创新驱动发展专项资金项目(AA192540334)

作者简介: 李泽宇, 男, 河北人, 研究生, 主要从事中药基础理论与药效筛选研究。E-mail: 937748197@qq.com

*通信作者: 邓家刚, 博士生导师, 教授, 主要从事中药基础理论与药效筛选研究。E-mail: dengjg53@126.com

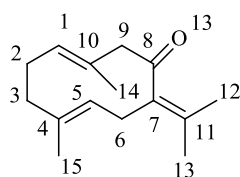


图 1 吉马酮结构式

Fig. 1 Structure of germacrone

1 抗肿瘤

吉马酮抗肿瘤作用显著,对肺癌、胃癌、肝癌、乳腺癌、宫颈癌、前列腺癌、卵巢癌、食管癌、胶质细胞瘤均具有明显的治疗作用,能够影响蛋白激酶 B (Akt) /MDM2/p53、JAK2/STAT3、AMPK、Akt/mTOR 通路和相关蛋白表达,但其抗肿瘤作用的发挥不局限于抑制癌细胞增殖,促进癌细胞凋亡等方式,其还能通过促进自噬、逆转化疗药物耐药性、增强化疗药物如甲氨蝶呤、5-氟尿嘧啶的抗肿瘤活性等方式达到抗肿瘤的效果,也能降低化疗药物的毒性,因此吉马酮在抗肿瘤方面研究开发和临床应用的前景十分广阔。

1.1 肺癌

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一,其中非小细胞肺癌占肺癌的 80%~85%,肺鳞状细胞癌是非小细胞肺癌的主要病理亚型。吉马酮能够有效抑制肺癌细胞的增殖,诱导其凋亡,对肺癌 A549、NCI-H1770、NCI-H460、LK2 细胞均有显著的抑制作用。研究表明吉马酮 (50、100、200 $\mu\text{mol/L}$) 能够显著抑制肺癌 A549 细胞增殖,诱导细胞凋亡,阻滞细胞 G_1/S 周期,也可显著改变 Akt/MDM2 原-癌基因 (MDM2) /p53 信号通路相关蛋白的表达水平。此外,吉马酮还能使 Ki67、VEGF 表达下降, Caspase-3 表达上升^[2-3]。李冰等^[4]发现吉马酮 (5、10、20 $\mu\text{mol/L}$) 可降低人非小细胞肺癌 NCI-H1770 细胞增殖、侵袭和迁移,促进细胞凋亡。还有研究证实吉马酮抑制人大细胞肺癌 NCI-H460 细胞^[5]、人肺鳞癌 LK2 细胞^[6]的作用机制都与抑制癌细胞增殖、诱导细胞凋亡有关。

1.2 胃癌

胃癌是最常见的消化道恶性肿瘤之一。研究发现胃癌细胞经吉马酮 (100、150、200 $\mu\text{mol/L}$) 处理后 LC3II/LC3I 显著增加,这说明吉马酮能促进自噬体的形成,吉马酮也能够通过抑制乙型肝炎病毒 X 蛋白结合蛋白 (HBXIP) 而抑制胃癌细胞增殖,

且此过程与 G_0/G_1 期阻滞和凋亡有关^[7]。Wu 等^[8]发现吉马酮 (20、40、60、80 $\mu\text{mol/L}$) 能够显著降低细胞周期蛋白 B1 (Cyclin B1)、CDC2 和 CDC25C 的表达水平,诱导细胞周期阻滞在 G_2/M 期,并可诱导 caspase-3 活性和 PARP 裂解。这表明吉马酮能够通过诱导细胞周期阻滞和促进线粒体介导的细胞凋亡抑制胃癌细胞增殖。

1.3 肝癌

肝癌是全球第 6 大常见侵袭性癌症,也是癌症致死的第 3 大诱因,肝癌的诱发因素很多,包括肝炎病毒感染、酒精性肝损伤、代谢性相关脂肪性肝病、肝纤维化、肥胖、糖尿病等。研究显示,吉马酮 (80、160、200 $\mu\text{mol/L}$) 对人肝癌 HepG2、Bel7402 细胞有着显著的抑制作用。吉马酮能够诱导细胞周期进程中的 G_2/M 期阻滞,这与 Cyclin B1、CDK1 蛋白表达明显降低以及 p21 诱导有关,使用吉马酮后, Bcl2-Associated X 的蛋白质 (Bax) 的剂量相关性上调和 Bcl-2/Bcl-xl 的下调相关的凋亡细胞总数增加,同时抑癌基因 p53 表达上调,活性氧 (ROS) 增加^[9-10]。这说明吉马酮能够调控 G_2/M 细胞周期和凋亡相关蛋白的表达,通过上调 p53 表达,增加 ROS 方式抑制肝癌细胞生长。Liu 等^[11]发现吉马酮 (80、160、240 $\mu\text{mol/L}$) 能够降低信号转导和转录激活因子 3 (STAT3) 和酪氨酸蛋白激酶 (JAK2) 表达,通过 JAK2/STAT3 信号通路诱导人肝癌 HepG2 细胞凋亡。

1.4 乳腺癌

乳腺癌是女性患病率最高的癌症,晚期多伴有骨转移和剧痛情况,预后较差。吉马酮能够通过诱导细胞周期阻滞、促进细胞凋亡和逆转化疗药物耐药的方式抑制乳腺癌细胞的增殖,对人乳腺癌 MDA-MB-231、MCF-7 抑制作用明显。有研究表明吉马酮 (50、100、200 $\mu\text{mol/L}$) 能够诱导人乳腺癌细胞 MDA-MB-231 和 MCF-7 细胞周期阻滞在 G_0/G_1 和 G_2/M 期,并诱导 MDA-MB-231 细胞凋亡。此外,吉马酮能够显著增加线粒体的 Bok 蛋白表达和细胞色素 c 释放,并能诱导 caspase-3、7、9、PARP 裂解^[12]。这表明吉马酮能够通过线粒体介导的 caspase 途径诱导细胞周期阻滞和凋亡,从而抑制乳腺癌细胞系的增殖。Xie 等^[13]发现吉马酮 (50、150、250 $\mu\text{mol/L}$) 能够使抗凋亡蛋白 bcl-2 表达水平降低,促凋亡蛋白 p53、bax 表达水平增强,也能够通过抑制多药耐药 1 (MDR1) 基因启动子显著降

低 P-糖蛋白的表达。此外,吉马酮(100、200 $\mu\text{mol/L}$)也能在转录水平上抑制乳腺癌 MCF-7 细胞中 ER α 介导的基因表达^[14]。Kong 等^[15]利用生物信息学方法确定了吉马酮治疗乳腺癌的核心靶点为 ESR1、ESR2、TP53、SRC 和 VDR。

1.5 宫颈癌

宫颈癌是女性生殖系统最常见的恶性肿瘤,死亡率高且近年来有年轻化的趋势。研究表明吉马酮(120、180、240 $\mu\text{mol/L}$)可抑制宫颈癌 HeLa 细胞增殖、侵袭和迁移能力,诱导细胞凋亡和发生 S 期阻滞,并可下调 HeLa 细胞 Bcl-2 蛋白表达,上调 Bax 蛋白表达^[16]。AMPK 可负责调节并维持机体的糖脂代谢和能量代谢平衡,吉马酮可通过激活 AMPK 信号通路抑制宫颈癌 HeLa 细胞增殖,诱导其细胞发生凋亡和自噬^[17]。

1.6 前列腺癌

前列腺癌是男性最常见的恶性肿瘤之一,尤其在老年男性中多见,其发病率居全球第 2 位。Akt/哺乳动物雷帕霉素靶点(mTOR)信号通路在癌细胞的生长、增殖、扩散、转移、凋亡过程中发挥重要作用,吉马酮(120、240、480 $\mu\text{mol/L}$)可通过抑制 Akt/mTOR 信号通路诱导前列腺癌细胞 PC-3(雄激素非相关性)和 22RV1(雄激素相关性)凋亡和自噬,吉马酮处理的细胞也表现出自噬的诱导如 LC3B-II 蛋白表达水平提高,说明吉马酮也能够激活保护性自噬系统^[18]。

1.7 卵巢癌

卵巢癌是妇科最常见的恶性肿瘤之一,具有发病隐匿、易转移、易复发和高度耐药等恶性生物学行为,金属蛋白酶-2(MMP2)、基质金属蛋白酶-9(MMP9)与卵巢癌的发生发展、侵袭转移呈正相关。研究发现吉马酮(140、280 $\mu\text{mol/L}$)能够下调 MMP2、MMP9 表达,下调 JAK2/STAT3 信号通路活性,显著抑制卵巢癌 SKOV3 细胞的增殖、迁移、侵袭能力^[19]。

1.8 食管癌

食管癌是发病死亡率较高的恶性肿瘤之一,食管癌 5 年生存率仅仅维持在 30%左右,caspase 9 能够调控 caspase 3 自身介导的信号传导途径,从而导致细胞发生凋亡。有研究证明吉马酮(5、10、15 $\mu\text{g/mL}$)能够使人食管鳞癌细胞质中 Bax/Bcl-2 比值升高,导致 caspase-9 和 caspase-3 活化,Grp78 表达降低,从而降低 caspase-12 和 caspase-7 的抑制作

用,此外,吉马酮还能够抑制 STAT3 磷酸化^[20]。

1.9 胶质瘤

胶质瘤是最常见的恶性程度极高的中枢神经系统肿瘤,约占颅内恶性肿瘤的 80%,具有侵袭性强、易复发、难切除等特点。Liu 等^[21]发现吉马酮(50、150、250 $\mu\text{mol/L}$)能够使细胞周期蛋白 D1 和 CDK2 的表达明显降低,使 p21 的表达增加,从而诱导 G₁ 期阻滞和细胞凋亡,达到抑制 U87、U251 人胶质瘤细胞的作用。

2 抗炎

吉马酮抗炎作用较强,对多种经典炎症因子有调节作用,对支气管哮喘炎症、类风湿性关节炎均具有一定的治疗效果,能够影响 III 类磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K III)/自噬基因 Beclin-1/Bcl-2、I 类磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K I)/Akt/mTOR、NF- κ B 通路及相关蛋白表达,通过多通路、调控多基因的方式发挥抗炎作用。有研究证明吉马酮(20、40、80 $\mu\text{mol/L}$)能够下调细胞中轻链 3(LC3)蛋白的表达,提高对氧糖剥夺/再灌注(OGD/R)损伤 PC12 细胞的细胞活力,也能够显著抑制 OGD/R 损伤的 PC12 细胞中 PI3K III、LC3 和 Beclin-1 的表达,并上调细胞中 PI3K I、Akt、mTOR 和 Bcl-2 蛋白的表达。因此吉马酮能够通过抑制 PC12 细胞自噬过程预防 OGD/R 损伤,提高 PC12 细胞的存活率,起到抗炎作用,其抑制机制受 PI3K III/Beclin-1/Bcl-2 和 PI3K I/Akt/mTOR 通路调控^[22]。王莉等^[23-24]发现吉马酮可以显著减轻脂多糖(LPS)诱导的急性肺损伤小鼠的损伤程度,作用机制可能为促进 M1 型巨噬细胞向 M2 型极化和抑制 NOD 样受体蛋白 3(NLRP3)炎性体激活。吉马酮也能改善支气管哮喘小鼠外周血 T 淋巴细胞、IL-6、TNF- α 的表达水平,使得抗炎介质 TNF- β 和 IL-10 的表达水平明显升高。刘箴等^[25]证实了吉马酮能够通过上调单核巨噬细胞 THP-1 的 TLR8 表达,进而促进 IL-12 的分泌和抑制 IL-6 的分泌来发挥抗炎作用。claudin 蛋白家族成员的表达在慢性炎症的病理过程中发挥着关键作用,吉马酮能够通过调节 claudin-4 来抵抗 LPS 诱导的急性肺损伤^[26]。辅助性 T 细胞 1 型(Th1)和辅助性 T 细胞 2 型(Th2)免疫反应的失衡是类风湿性关节炎发病的原因之一,胶原诱导性关节炎(CIA)小鼠给药吉马酮后,发现血清和滑膜组织中 TNF- α 和 IFN- γ 水平升高,IL-4 水平降低,小鼠脾脏中 Th1/Th2 细胞的比率也降低。此外,吉马酮也

能够显著增强 CIA 小鼠的 NF- κ B 表达, 但抑制 NF- κ B p65 (p-p65) 水平^[27]。这说明吉马酮能够通过调节 Th1/Th2 平衡和 NF- κ B 活化减轻胶原诱导的类风湿性关节炎。

3 抗病毒

吉马酮的抗病毒效果接近奥司他韦, 有潜力单独或与其他药物联合用于治疗病毒感染, 能够显著抑制 H1N1 流感病毒、H3N2 流感病毒、伪狂犬病毒 (pseudorabies virus, PRV)、猪繁殖与呼吸综合征 (PRRS) 病毒、猪细小病毒 (PPV) 活性。吉马酮对 H1N1 和 H3N2 甲型流感病毒和乙型流感病毒具有显著的抗病毒活性。吉马酮可以影响病毒的侵入和复制早期阶段, 抑制病毒 NP 蛋白表达、降低 RNA 合成和感染性子代病毒的产生, 也能够下调病毒诱导产生的 TAP1 表达来负调控固有免疫应答^[28-29]。吉马酮 (10、50、100、150 μ mol/L) 能够抑制 PRV 引起的自噬和凋亡, 在 PRV 复制周期的早期表现出抗病毒活性, 但其不直接杀死病毒和阻断病毒入侵宿主细胞, 也不影响 PRV 受体蛋白 nectin-1、nectin-2 和 CD155 的表达, 其具体作用机制还有待进一步研究^[30-31]。吉马酮 (6.25、25、50、100、200 μ mol/L) 能够通过阻止早期 PRRS 病毒复制高致病性 II 型 PRRS 病毒菌株的感染^[32]。吉马酮 (50、100、200 μ mol/L) 能够在早期抑制 PPV 复制, 保护猪睾丸细胞免受 PPV 感染, 并抑制病毒 mRNA 和蛋白质的合成^[33]。

4 抗氧化

采用抗氧化活性物质降低体内自由基水平有助于减少氧化损伤, 达到延缓衰老和防治相关疾病的效果。吉马酮 (50、100、200 μ mol/L) 可减轻 LPS 对心肌细胞氧化应激损伤和凋亡的影响, 也可促进 LPS 诱导心肌细胞中 miR-9a-5p 的表达, 降低 10 号染色体缺失的磷酸酶和张力蛋白同源物 (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN) 的表达^[34]。这表明吉马酮可调控 miR-9a-5p/PTEN 通路表达发挥抗氧化作用。吉马酮 (50、100、200 μ mol/L) 也可以降低 H₂O₂ 诱导损伤人脐静脉内皮细胞乳酸脱氢酶 (LDH) 和丙二醛 (MDA) 含量, 增加超氧化物歧化酶 (SOD) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 活性, 且可促进血管活性物质前列环素 I₂ (PGI₂) 和一氧化氮 (NO) 的生成, 减少血管收缩物血栓素 B₂ (TXB₂) 和内皮素 1 (ET-1) 的生成, 也能够抑制细胞凋亡^[35]。

陈琼芳等^[36]发现吉马酮 (11、22、44 mg/L) 对缺氧缺糖损伤微脑血管内皮 (BMEC) 细胞具有保护作用, 能够调节 BMEC 细胞的分泌功能、凝血功能和纤溶功能, 作用机制可能为促进 6-keto-PGF₁ α 和 NO 分泌, 抑制细胞产生纤溶酶原激活物抑制剂-1 (PAI-1), 促进组织纤维溶酶原激活物 (t-PA) 生成, 增强细胞抗氧化能力, 抑制脂质的过氧化。

5 神经保护作用

阿尔茨海默病、帕金森病等神经退行性疾病已成为全球治疗负担最昂贵的一类疾病, 目前的治疗药物只能缓解患者的症状而不能有效控制疾病的进展。吉马酮 (5、10、20 mg/kg) 能明显改善创伤性脑损伤 (TBI) 所致小鼠运动功能障碍、空间学习记忆障碍, 并能剂量相关性地减少神经元凋亡和小胶质细胞活化, 还能够上调抗氧化蛋白 Nrf2 的表达, 抑制炎症反应蛋白 p-p65 的表达^[37]。研究也证实吉马酮 (5、10、20 mg/kg) 能够显著降低大鼠大脑中动脉短暂闭塞/再灌注损伤模型中脑含水量、梗死体积和神经功能缺损程度, 且吉马酮处理后 MDA 含量降低, 谷胱甘肽 (GSH)、SOD、GSH-Px 活性升高。吉马酮能使 Caspase-3、Bax 减少, 信使 RNA、Bcl-2、p-Akt 表达增加^[38]。此外朱太平等^[39]发现吉马酮 (50、100、200 μ mol/L) 能够上调 miR-297 的表达, 抑制 H₂O₂ 诱导的小鼠海马神经元细胞凋亡和氧化应激。因此吉马酮神经保护作用的发挥与其调节神经炎症、氧化应激和抗凋亡有关。

6 调节糖脂代谢

糖脂代谢异常会造成多种慢性疾病的发生。近年来, 糖脂代谢相关疾病患者增长迅速, 严重危害人类健康。吉马酮能够通过调控甾醇调节元件结合蛋白 (SREBP) 信号通路、相应蛋白治疗糖脂代谢疾病, 与右美托咪定联用时有协同增效的作用, 开发潜力较大。有研究将吉马酮应用于高脂饮食诱导的肥胖大鼠中, 通过分析细胞内三酰甘油的含量, 发现吉马酮能使 3T3-L1 细胞的脂肪分化和脂肪分解的增加, 也能够下调早期脂肪生成相关基因 (如 KLF 4、KLF 5、C/EBP- β 和 C/EBP- δ) 和主要脂肪生成相关基因 (C/EBP- α 和 PPAR- γ) 的表达。吉马酮 (25、50、100 μ mol/L) 也能增加磷酸化 AMP 活化蛋白激酶 α (AMPK α)、磷酸化乙酰辅酶 A 羧化酶 (ACC) 和肉碱棕榈酰转移酶 (CPT 1) 的蛋白质水平^[40]。因此, 吉马酮可作为一种有效的抗脂肪生成和脂肪分解活性成分, 这与其调节脂肪生

成、脂肪分解和 AMPK α 途径有关。吉马酮 (5、10、20 mg/kg) 也能够上调高脂饮食诱导的肥胖大鼠中与脂质代谢相关的转录因子如 SREBP 1、SREBP 2、脂肪酸合酶 (FAS) [41]。所以吉马酮也可能通过抑制 SREBP 信号通路的激活来抑制脂肪酸的合成和摄取,从而有助于减轻高脂血症,也能够刺激 FA- β 氧化来改善脂代谢。吉马酮也能够减轻高脂诱导的 2 型糖尿病症状。研究证明使用吉马酮后,高脂饮食诱导的 2 型糖尿病大鼠模型组血糖浓度、血脂指标 (内皮素、总胆固醇、三酰甘油和低密度脂蛋白胆固醇) 均下降,高密度脂蛋白胆固醇和抗氧化应激指标 SOD 升高,且 SREBP1、FAS 和二酰甘油酰基转移酶-2 (DGAT2) 等抑制基因表达降低 [42]。

7 抗菌

细菌可引起伤寒、破伤风、肺炎等多种疾病,严重威胁人类健康,因此开发新的抗菌药物势在必行。吉马酮具有显著的抗菌活性,在抗菌活性研究和抗病虫产品开发方面有一定的价值。吉马酮抗菌作用、抗病虫微生物作用显著,因此吉马酮及其衍生物可作为一种新型杀虫化合物 [43]。吉马酮具有一定的抗真菌活性,包括破坏真菌细胞膜,抑制麦角甾醇合成、呼吸、琥珀酸脱氢酶 (SDH) 和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NADH) 氧化酶 [44]。吉马酮能够有效除螨,有开发成为有效农业杀螨剂的潜力 [45]。

8 抗纤维化

纤维化是细胞外基质过度沉积的结果,可导致多器官结构破坏、功能减退。研究发现吉马酮能够明显改善肝纤维化进程,在其余器官组织纤维化的研究中也存在着较大的潜力。在 CCl₄ 诱导的肝纤维化大鼠模型中,吉马酮能够改善组织损伤,抑制肝 α -平滑肌肌动蛋白活性,提高血清丙氨酸氨基转移酶和天冬氨酸氨基转移酶水平。吉马酮也能够通过改变增殖蛋白 (Ki-67、PCNA 和 cleaved caspase-3) 和 EMT 相关蛋白 (E-cadherin 和 vimentin) 表达来有效地抑制肝星状细胞 (HSCs) 的生长和上皮间质转化 (EMT) 的进展,从而诱导细胞凋亡。吉马酮 (25、50、100 mg/kg) 也可抑制 HSCs 的迁移能力,逆转 EMT 过程,降低 PI3K、Akt 和 mTOR 蛋白磷酸化水平 [46]。这表明吉马酮能够有效抑制 HSCs 的生长、活化和迁移,通过调节 PI3K/Akt/mTOR 信号通路来调控肝纤维化过程中 HSCs 的增殖活化和上皮间质转化,从而改善肝纤维化。Ji 等 [47] 发现由转基因和 miR-29b 负载、环精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸

酸 (Arg-Gly-Asp, RGD) 肽修饰的吉马酮纳米制剂用于治疗肝纤维化疗效显著,临床应用潜力较大。

以上吉马酮药理作用及其机制见表 1,同时根据药理作用、靶点蛋白和通路之间的联系程度,构建网络热图,见图 2。其中节点字体越大,颜色越深,说明其关联程度越大。

9 其他

吉马酮具有调节钙激活氯离子通道 (CaCCs)、降低化疗药物毒性、抗雄激素、抑制恶性骨髓增生的作用。CaCCs 在多种生理调节中发挥重要作用,跨膜蛋白 16A (TMEM16A) 为 CaCCs 的分子基础,被认为是许多疾病的新药物靶点,研究发现吉马酮 (25、50、100、200 μ mol/L) 能够调节 TMEM16A/CaCCs 和囊性纤维化跨膜调节因子 (CFTR) 通道的活性 [48],因此吉马酮可作为氯通道功能障碍相关疾病药物的先导化合物。有研究显示吉马酮能够抑制有机阳离子转运蛋白 (OCT2) 的转运功能和减少顺铂的蓄积,从而阻止顺铂对肾近曲小管细胞的毒性 [49]。因此,吉马酮可作为减少顺铂肾毒性的良好候选药物。吉马酮也能够显著增加雄激素性脱发剂米诺地尔的皮肤渗透性,可以作为抗雄激素的补充治疗 [50]。人慢性粒细胞白血病是一种恶性骨髓增生疾病,吉马酮能够通过抑制 MDR1 基因/P-糖蛋白表达逆转人慢性粒细胞白血病的 K562/ADM 细胞对阿霉素的耐药性,可作为一种新的人慢性粒细胞白血病化疗多药耐药逆转剂 [51]。

10 毒性

研究显示,吉马酮存在一定的肝毒性,也能够造成过敏反应。有学者通过应用肝细胞样模型 HepaRG (dHepaRG) 细胞进行毒性评估,发现吉马酮能够显著失调 mRNA 表达如 HMGCR、CYP19A1、PLIN2、FASN、SCD、ACACB 等,也能够影响 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶 (HMGCR) 和 SREBP-2 的蛋白表达。吉马酮可在无毒浓度下引起 ROS 诱导,在轻度毒性和毒性浓度下引起胆固醇和脂质代谢的改变,这表明如果给人类服用,存在肝损伤的风险 [52]。含有倍半萜类天然产物制备而成的中药注射剂在临床使用的过程中可引起多种不良反应,其中以皮肤过敏反应最普遍。吉马酮为倍半萜类化合物,高嘉盼等 [53] 证实了吉马酮可通过 G 蛋白偶联受体直接激活肥大细胞,引发类过敏反应,这可能是造成含吉马酮成分中药注射剂引发皮肤过敏反应的原因。

表 1 吉马酮药理作用及其具体机制

Table 1 Pharmacological action and specific mechanism of germacrone

药理作用	作用机制	参考文献
抗肿瘤	可作用于 Akt/MDM2/ p53 信号通路, Ki67、VEGF↓, Caspase-3↑, 抑制细胞增殖、侵袭及迁移, 促进细胞凋亡, 阻滞细胞 G ₁ /S 周期	2-6
胃癌	Cyclin B1、CDC2、CDC25C↓, 促进自噬, 抑制细胞增殖, 促进细胞凋亡, 阻滞细胞 G ₂ /M 周期	7-8
肝癌	可作用于 JAK2/STAT3 信号通路, Cyclin B1、CDK1↓, p53、Bax、Bcl-2、ROS↑, 抑制细胞增殖, 促进细胞凋亡, 阻滞细胞 G ₂ /M 周期	9-11
乳腺癌	Bcl-2、Caspase-3、Caspase-7、Caspase-9、PARP↓, Bok、p53、Bax↑, 抑制细胞增殖, 促进细胞凋亡, 阻滞细胞 G ₀ /G ₁ 和 G ₂ 周期	12-15
宫颈癌	可作用于 AMPK 信号通路, Bcl-2↓, Bax↑, 促进自噬, 抑制细胞增殖、侵袭及迁移, 促进细胞凋亡, 阻滞细胞 S 周期	16-17
前列腺癌	可作用于 Akt/mTOR 信号通路, LC3B-II↑, 促进自噬, 促进细胞凋亡	18
卵巢癌	可作用于 JAK2/STAT3 信号通路, MMP2、MMP9↓, 抑制细胞增殖、侵袭、迁移	19
食管癌	Grp78、Caspase-12、Caspase-7↓, Bax / Bcl-2↑, 促进细胞凋亡	20
胶质瘤	CD1、CDK2↓, p21↑, 促进细胞凋亡, 阻滞细胞 G ₁ 周期	21
抗炎	可作用于 PI3K III/Beclin-1/Bcl-2、PI3K/Akt/mTOR、NF-κB 通路, LC3、PI3K III、Beclin-1、IL-4、IL-6、Th1/Th2、NLRP3↓, PI3K I、Akt、mTOR、Bcl-2、TNF-α、TNF-β、IL-10、IL-12、TLR8、IFN-γ、NF-kB、claudin-4↑, 抑制 PC12 细胞自噬	22-27
抗病毒	NP、TAP1↓, 降低病毒蛋白质和 RNA 合成, 减少感染性子代病毒的产生, 抑制病毒的侵入和复制早期, 促进细胞自噬	28-33
抗氧化	可作用于 miR-9a-5p/PTEN 信号通路, PTEN、TXB2、ET-1、PAI-1↓, miR-9a-5p、PGI2、NO、6-keto-PGF1α、t-PA↑, 降低 DH 和 MDA 含量, 增加 SOD 和 GSH-Px 活性	34-36
神经保护作用	p-p65、Caspase-3、Bax↓, tRNA、Bcl-2、p-Akt、Nrf2、miR-297↑, 降低 MDA 含量降低, 增加 GSH、SOD、GSH-Px 活性	37-39
调节糖脂代谢	可作用于 SREBP 信号通路, KLF 4、KLF 5、C/EBP-β、C/EBP-δ、C/EBP-α、PPAR-γ↓, AMPKα、ACC、CPT 1、SREBP1、SREBP2↑, 调节脂肪生成和分解	40-42
抗菌	抑制麦角甾醇合成、NADH 氧化酶、SDH	43-45
抗纤维化	可作用于 PI3K/AKT/mTOR 信号通路, 抑制 HSCs 生长迁移和 EMT 进展, 降低 PI3K、Akt 和 mTOR 磷酸化水平, 诱导细胞凋亡	46-47

11 结语

吉马酮因其显著的抗肿瘤、抗炎、抗病毒、抗氧化、神经保护、调节糖脂代谢、抗菌、抗纤维化等作用成为近年来研究的热点, 在多种癌症、炎症和病毒感染、糖脂代谢性疾病、神经退行性疾病等方面有着较大的临床应用价值。目前莪术油在临床上得到了广泛的应用, 吉马酮作为莪术油中主要活性成分之一, 在抗肿瘤、抗病毒等方面作用显著, 这验证了莪术油的相应功效和作用机制, 说明莪术油相应药效的发挥与其中的吉马酮密切相关, 这也为莪术油新功效和深层次药理机制的确定提供了

依据。研究证实了吉马酮是依据“多靶点-多通路”的相关机制来发挥对应药效, 而一个靶点或一个通路往往又与多种疾病交互作用, 如吉马酮可通过调节 PI3K I/Akt/mTOR 通路及其相关蛋白而发挥抗炎、抗纤维化作用, 这与中医中的“同病异治”和“异病同治”理念相一致。

吉马酮也存在一定的肝损伤、过敏等不良反应, 在临床应用时应考虑到, 根据目前的研究现状不难发现, 这几年是吉马酮研究的快速上升期, 吉马酮与其他药物的相互作用研究还不全面, 安全性评价还较少, 只有以大量的安全性研究为基础, 才

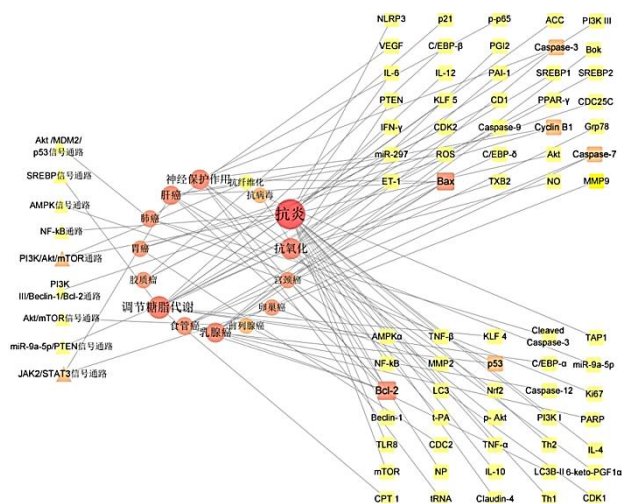


图 2 吉马酮调控相关靶点和通路网络

Fig. 2 Gematrone regulation targets and pathway network

能更好、更广泛地应用于临床。在吉马酮药理作用和机制的研究中,除在糖脂代谢、神经保护方面进行了体内验证,在其余方面学者多用体外验证其作用和机制,这存在一定的局限性。此外,吉马酮抗纤维化研究局限于肝纤维化,在器官保护、心脑血管方面研究也较少。吉马酮在具体药效方面还有待“更广”的考证,揭示其是否具有新的功效补充,在机制方面还有待“更深”的考证,探究其是否还作用于更多的靶点通路发挥作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李泽宇,曹瑞,郝二伟,等. 广西莪术化学成分和药理作用的研究进展及其质量标志物(Q-Marker)预测分析[J]. 中草药, 2021, 52(15): 4687-4699.
- [2] Zhao Y, Cai J, Shi K, et al. Germacrone induces lung cancer cell apoptosis and cell cycle arrest via the Akt/MDM2/p53 signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(6): 452.
- [3] 王超,张毅,何平. 吉马酮对人肺癌 A549 细胞系增殖、凋亡的影响 [J]. 实用药物与临床, 2013, 16(4): 280-281.
- [4] 李冰,周平,靳义. 吉马酮对人非小细胞肺癌 NCI-H1770 细胞增殖、凋亡、侵袭和迁移的调节作用 [J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(7): 819-823.
- [5] 张洪海. 吉马酮对人大细胞肺癌 NCI-H460 细胞系增殖、凋亡的影响 [J]. 实用药物与临床, 2018, 21(10): 1112-1114.
- [6] 周勇,张毅,白雪,等. 吉马酮对人肺鳞癌 LK2 细胞系增殖和凋亡的影响 [J]. 中国医科大学学报, 2013, 42(6): 508-510.

- [7] Fang X, Tan T, Gao B, et al. Germacrone regulates HBXIP-mediated cell cycle, apoptosis and promotes the formation of autophagosomes to inhibit the proliferation of gastric cancer cells [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 537322.
- [8] Wu L, Wang L, Tian X, et al. Germacrone exerts anti-cancer effects on gastric cancer through induction of cell cycle arrest and promotion of apoptosis [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2020, 20(1): 21.
- [9] Liu Y, Wang W, Fang B, et al. Anti-tumor effect of germacrone on human hepatoma cell lines through inducing G₂/M cell cycle arrest and promoting apoptosis [J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 698(1-3): 95-102.
- [10] Sadia Roshan. 褐藻多糖硫酸酯和吉马酮对几种癌细胞的作用及机制研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2015.
- [11] Liu Y Y, Zheng Q, Fang B, et al. Germacrone induces apoptosis in human hepatoma HepG2 cells through inhibition of the JAK2/STAT3 signalling pathway [J]. *Med Sci*, 2013, 33(3): 339-345.
- [12] Zhong Z, Chen X, Tan W, et al. Germacrone inhibits the proliferation of breast cancer cell lines by inducing cell cycle arrest and promoting apoptosis [J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 667(1-3): 50-55.
- [13] Xie X H, Zhao H, Hu Y Y, et al. Germacrone reverses adriamycin resistance through cell apoptosis in multidrug-resistant breast cancer cells [J]. *Exp Ther Med*, 2014, 8(5): 1611-1615.
- [14] Lim M S, Choung S Y, Jeong K W. Germacrone inhibits estrogen receptor α -mediated transcription in MCF-7 breast cancer cells [J]. *Phytother Res*, 2016, 30(12): 2036-2043.
- [15] Kong Q, Ma Y, Yu J, et al. Predicted molecular targets and pathways for germacrone, curdione, and furanodiene in the treatment of breast cancer using a bioinformatics approach [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 15543.
- [16] 李艳,周露秋,任黔川. 吉马酮对宫颈癌 Hela 细胞增殖、迁移、侵袭和凋亡作用的研究 [J]. 实用药物与临床, 2020, 23(9): 796-800.
- [17] 姚宗花,张先娟,郭敬敬,等. 吉马酮激活 AMPK 诱导宫颈癌 HeLa 细胞自噬和凋亡 [J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(17): 2105-2108.
- [18] Yu Z, Xu J, Shao M, et al. Germacrone induces apoptosis as well as protective autophagy in human prostate cancer cells [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 4009-4016.
- [19] 何超月,任黔川. 吉马酮调控 JAK2/STAT3 信号通路对卵巢癌 SKOV3 细胞增殖、迁移、侵袭的影响 [J]. 解放军医学院学报, 2021, 42(8): 866-872.
- [20] Zhang R, Hao J, Guo K, et al. Germacrone inhibits cell proliferation and induces apoptosis in human esophageal

- squamous cell carcinoma cells [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 7643248.
- [21] Liu B, Gao YQ, Wang X M, *et al*. Germacrone inhibits the proliferation of glioma cells by promoting apoptosis and inducing cell cycle arrest [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(2): 1046-1050.
- [22] Zhang J, Yuan L, Wang S, *et al*. Germacrone protects against oxygen-glucose deprivation/reperfusion injury by inhibiting autophagy processes in PC12 cells [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2020, 20(1):77.
- [23] 王莉. 吉马酮通过调节 NLRP3 炎性体组装及巨噬细胞极化治疗急性肺损伤的研究 [D]. 青岛: 青岛大学, 2020.
- [24] 王莉, 王静. 吉马酮对支气管哮喘小鼠外周血 T 淋巴细胞 IL-6 及 TNF- α 表达的影响 [J]. 山东医学高等专科学校学报, 2019, 41(4): 283-284.
- [25] 刘箴. 黄芩苷、青藤碱、吉马酮对 THP-1 细胞 TLR8 调节作用研究 [D]. 南宁: 广西中医药大学, 2017.
- [26] An J F, Sun Y, Zhang Q L, *et al*. The effects of germacrone on lipopolysaccharide-induced acute lung injury in neonatal rats [J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2014, 60(4): 8-12.
- [27] Wang Z, Zhuo F, Chu P, *et al*. Germacrone alleviates collagen-induced arthritis via regulating Th1/Th2 balance and NF- κ B activation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 518(3): 560-564.
- [28] 李玲. 莪术油中三种主要活性物质抗 H1N1 流感病毒作用及机制研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2018.
- [29] Liao Q, Qian Z, Liu R, *et al*. Germacrone inhibits early stages of influenza virus infection [J]. *Antiviral Res*, 2013, 100(3): 578-588.
- [30] 翟晓凤. 中国东部猪伪狂犬病毒流行病学分析及吉马酮抑制猪伪狂犬病毒复制机制的研究 [D]. 南京: 南京农业大学, 2019.
- [31] He W, Zhai X, Su J, *et al*. Antiviral activity of germacrone against Pseudorabies virus *in vitro* [J]. *Pathogens*, 2019, 8(4): 258.
- [32] Feng J, Bai X, Cui T, *et al*. *In vitro* antiviral activity of germacrone against porcine reproductive and respiratory syndrome virus [J]. *Curr Microbiol*, 2016, 73(3): 317-323.
- [33] Chen Y, Dong Y, Jiao Y, *et al*. *In vitro* antiviral activity of germacrone against porcine parvovirus [J]. *Arch Virol*, 2015, 160(6): 1415-1420.
- [34] 李容榕, 李春亮, 秦凤, 等. 吉马酮调控 miR-9a-5p/PTEN 表达对脂多糖致心肌细胞氧化应激损伤和细胞凋亡的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(12): 1643-1647.
- [35] 陈琼芳, 王钢, 唐丽清, 等. 吉马酮改善 H₂O₂ 诱导的脐静脉血管内皮细胞氧化应激损伤的作用 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(18): 3564-3571.
- [36] 陈琼芳, 李钊飞, 王钢, 等. 吉马酮对缺氧缺糖损伤 BMECs 细胞抗凝和纤溶功能的影响 [J]. 中药药理与临床, 2016, 32(4): 44-49.
- [37] Zhuang S, Liu B, Guo S, *et al*. Germacrone alleviates neurological deficits following traumatic brain injury by modulating neuroinflammation and oxidative stress [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2021, 21(1): 6.
- [38] Wu T, Yin F, Kong H, *et al*. Germacrone attenuates cerebral ischemia/reperfusion injury in rats via antioxidative and antiapoptotic mechanisms [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(11): 18901-18909.
- [39] 朱太平, 孟令源, 张艺恬. 吉马酮通过调控 miR-297 表达对 H₂O₂ 诱导的小鼠海马神经元细胞凋亡和氧化应激的影响 [J]. 中国药师, 2021, 24(6): 1035-1039.
- [40] Guo Y R, Choung S Y. Germacrone inhibits adipogenesis and stimulates lipolysis via the AMP-activated protein kinase signalling pathway in 3T3-L1 preadipocytes [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2017, 69(2): 202-212.
- [41] Guo Y R, Choung S Y. Germacrone attenuates hyperlipidemia and improves lipid metabolism in high-fat diet-induced obese C57BL/6J mice [J]. *J Med Food*, 2017, 20(1): 46-55.
- [42] Sun Y, Li L, Wu J, *et al*. Germacrone cooperates with dexmedetomidine to alleviate high-fat diet-induced type 2 diabetes mellitus via upregulating AMPK α 1 expression [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(5): 3514-3524.
- [43] Pretel A G, Del Pulgar P H, de León E G, *et al*. Germacrone derivatives as new insecticidal and acaricidal compounds: A structure-activity relationship [J]. *Molecules*, 2019, 24(16): 2898.
- [44] Chen C, Long L, Zhang F, *et al*. Antifungal activity, main active components and mechanism of *Curcuma longa* extract against *Fusarium graminearum* [J]. *PLoS One*, 2018, 13(3): e0194284.
- [45] Benelli G, Pavela R, Canale A, *et al*. Isofuranodiene and germacrone from *Smyrniolus olusatrum* essential oil as acaricides and oviposition inhibitors against *Tetranychus urticae*: Impact of chemical stabilization of isofuranodiene by interaction with silver triflate [J]. *J Pest Sci*, 2017, 90(2): 693-699.
- [46] Ji D, Zhao Q, Qin Y, *et al*. Germacrone improves liver fibrosis by regulating the PI3K/AKT/mTOR signalling pathway [J]. *Cell Biol Int*, 2021, 45(9): 1866-1875.
- [47] Ji D, Wang Q, Zhao Q, *et al*. Co-delivery of miR-29b and germacrone based on cyclic RGD-modified nanoparticles

- for liver fibrosis therapy [J]. *J Nanobiotechnol*, 2020, 18(1): 86.
- [48] Zhu X, Zhang W, Jin L, *et al*. Inhibitory activities of curzerenone, curdione, furanodienone, curcumol and germacrone on Ca^{2+} -activated chloride channels [J]. *Fitoterapia*, 2020, 147: 104736.
- [49] Soodvilai S, Meetam P, Siangjong L, *et al*. Germacrone reduces cisplatin-induced toxicity of renal proximal tubular cells via inhibition of organic cation transporter [J]. *Biol Pharm Bull*, 2020, 43(11): 1693-1698.
- [50] Srivilai J, Waranuch N, Tangsumranjit A, *et al*. Germacrone and sesquiterpene-enriched extracts from *Curcuma aeruginosa* Roxb. increase skin penetration of minoxidil, a hair growth promoter [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2018, 8(1): 140-149.
- [51] Pan J, Miao D, Chen L. Germacrone reverses adriamycin resistance in human chronic myelogenous leukemia K562/ADM cells by suppressing MDR1 gene/P-glycoprotein expression [J]. *Chem Biol Interact*, 2018, 288: 32-37.
- [52] Z áybnycký T, Matoušková P, Sk álov á L, *et al*. The hepatotoxicity of alantolactone and germacrone: Their influence on cholesterol and lipid metabolism in differentiated HepaRG cells [J]. *Nutrients*, 2020, 12(6): 1720.
- [53] 高嘉盼, 车德路, 张涛, 等. 天然产物吉马酮致类过敏反应机制初步研究 [J]. *药学报*, 2019, 54(9): 1667-1672.

[责任编辑 解学星]