

三棱内酯 B 的药理作用研究进展

董毅玲^{1,2}, 覃志成^{1*}

1. 山西医科大学 第五临床医学院 肾内科, 山西 太原 030012

2. 山西省肾脏病重点实验室, 山西 太原 030012

摘要: 三棱内酯 B 来源于三棱, 是一种具有氧杂蒽酮和异香豆素类的多酚化合物。基于三棱内酯 B 在抗炎、抗肿瘤、抗纤维化、抗血栓、抗 HIV-1 病毒等药理方面的多种活性, 综述了三棱内酯 B 的药理作用及其作用机制, 以期在三棱内酯 B 的深入研究提供参考。

关键词: 三棱内酯 B; 抗炎; 抗肿瘤; 抗纤维化; 抗血栓; 抗 HIV-1 病毒

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)10-2402-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.10.042

Research progress on pharmacological activity of sparsolonin B

DONG Yi-ling^{1,2}, TAN Zhi-cheng¹

1. Department of Nephrology, The Fifth Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan 030012, China

2. Shanxi Provincial Key Laboratory of Nephrology, Taiyuan 030012, China

Abstract: Sparstolonin B, extracted from *Sparganii Rhizoma*, is a polyphenol compound with xanthone and coumarins. Sparstolonin B has anti-inflammatory, anti-tumor, anti-fibrosis, anti-thrombosis, anti-HIV-1 virus, and other pharmacological effects. This article reviews the pharmacological action and their mechanism of sparsolonin B, in order to provide reference for further study of sparsolonin B.

Key words: sparsolonin B; anti-inflammatory; anti-tumor; anti-fibrosis; anti-thrombosis; anti-HIV-1 virus

三棱是常用的活血化瘀药, 性平、味苦, 入肝、脾经, 具有祛瘀通经、破血行气、消积止痛的功效, 常用于血滞经闭、痛经、产后瘀阻腹痛、跌打瘀肿的治疗^[1-2]。2011 年 Liang 等^[3]从三棱中分离出三棱内酯 B, 经核磁共振波谱和 X 射线晶体学鉴定其结构为 8,5-二羟基-4-苯基-5,2'-氧化异香豆素, 分子式为 C₁₅H₈O₅。三棱内酯 B 是一种具有氧杂蒽酮和异香豆素类的多酚化合物^[4], 其中氧杂蒽酮具有抗氧化、免疫调节、降低胆固醇等功能^[5-6], 而异香豆素具有抗凝血、抗肿瘤、抗炎作用^[7-8]。因为三棱内酯 B 特殊的结构, 近年来发现其可用于多种疾病的治疗。基于三棱内酯 B 在抗炎、抗肿瘤、抗纤维化、抗血栓、抗 HIV-1 病毒等药理方面的多种活性, 本文综述了三棱内酯 B 的药理作用及其作用机制, 以期在三棱内酯 B 的深入研究提供参考。

1 抗炎

抗炎作用是三棱内酯 B 最重要的药理作用, 主要是通过信号通路转导调节细胞因子的释放从而发挥作用。刘杰等^[9]报道了三棱中化学成分与抗炎作用的谱效关系, 通过 HPLC 法分析了三棱抗炎的有效部位, 并对这些化学成分进行分析, 发现三棱内酯 B 是其中有效的抗炎成分, 并且三棱内酯 B 是一种选择性的 Toll 样受体 (TLR) 2 和 TLR4 拮抗剂^[10-11], 主要通过抑制 TLR 表达来改善炎症和炎症诱导的相关疾病^[3]。TLR 是特异性免疫与非特异性免疫之间的桥梁, 当病原微生物突破皮肤、黏膜等物理屏障时, TLR 即可以启动细胞信号内传导来影响效应分子的表达和分泌^[12]。TLR 所参与的抗炎通路对神经系统、心血管系统、消化系统、肥胖导致的相关疾病发挥着重要作用。为了深入了解三棱内

收稿日期: 2022-07-22

基金项目: 山西省“136”兴医工程专项 (SZ2019011)

作者简介: 董毅玲 (1994—), 女, 山西稷山人, 在读研究生, 研究方向为急性肾损伤。E-mail: 819416969@qq.com

*通信作者: 覃志成 (1973—), 男, 博士, 教授。E-mail: taiyuantzc@163.com

酯 B 的抗炎机制, 研究者进行了一系列的探索, 以便更好的指导临床用药, 提高疗效, 为抗炎新药的筛选和研发提供参考。

1.1 神经系统中的抗炎作用

Wang 等^[13-14]研究发现, 三棱内酯 B 由于其高脂溶性和低相对分子质量, 可以很容易地穿过血脑屏障, 并且通过干扰 TLR2/TLR4 异质二聚体形成改善脑出血模型小鼠的脑水肿和神经功能缺损, 这之前刘杰等^[9]研究结果一致。Yuan 等^[15]通过采用大鼠脊髓损伤模型评估三棱内酯 B 是否能预防脊髓损伤时发现, 三棱内酯 B (300 mg/kg) 可降低促炎细胞因子白细胞介素-18(IL-18)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β) 和白细胞介素-23 (IL-23) mRNA 表达, 降低肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和 γ 干扰素 (IFN- γ) 水平, 提示三棱内酯 B 通过调节 TLR4/髓样分化因子 (MyD88)/核转录因子- κ B (NF- κ B) 信号通路减少大鼠脊髓损伤诱导的炎症反应和凋亡。Jin 等^[16]研究结果显示三棱内酯 B 通过抑制 TLR2 和 TLR4 来缓解神经性疼, 可能是一种治疗神经性疼的潜在药物。Huggard 等^[17]提出 TLR 信号通路在唐氏患儿综合征中是失调的, 这种先天免疫的改变会导致唐氏患儿综合征患儿的感染和慢性炎症的增加, 三棱内酯 B 可以减弱炎症介质的表达, 对唐氏患儿综合征患儿有潜在临床疗效。

Ge 等^[18]在大鼠腰椎间盘突出疾病模型中发现, 连续 4 周 ip 三棱内酯 B (200 mg/kg) 能有效降低大鼠椎间盘退变的组织学评分, 抑制腰椎间盘突出诱导的炎症细胞因子、应激因子, 增加终板孔隙率, 其可能是通过 TLR4/MyD88/NF- κ B、还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADPH) 氧化酶激活和磷酸肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路预防腰椎间盘突出诱导的炎症反应、氧化应激和细胞凋亡, 该研究在 Schmidli 等^[19-20]研究犬椎间盘突出模型中也得到了一致的发现。Bisson 等^[21]通过研究青少年脊柱侧凸患者和非脊柱侧凸患者器官供体的胸椎小关节时发现 TLRs 参与脊柱侧凸小关节软骨退变进程, 三棱内酯 B 可以降低脊柱侧弯软骨中的炎症分子表达、蛋白和多糖的丢失, 从而延缓疾病的进展。

以上研究证明了三棱内酯 B 抗炎效果和抗炎作用机制, 这些发现表明三棱内酯 B 在治疗大脑和脊髓炎症等神经系统疾病上有巨大的发展潜力, 为临床应用提供了科学依据。

1.2 心血管系统中的抗炎作用

Liu 等^[22]在心脏缺血再灌注损伤细胞模型中发现, 三棱内酯 B 能够降低心肌细胞中 TLR2、TLR4、单核细胞趋化蛋白-1 的表达, 抑制细胞外信号调节激酶 (Erk) 1 或 2 和 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK) 信号通路的激活, 进而减轻心肌细胞的炎症反应, 表明三棱内酯 B 可以通过抑制 Erk 1/2 和 JNK 信号通路显著减轻缺氧-复氧诱导的心肌细胞炎症反应。同时在经三棱内酯 B 处理的大鼠左心室组织切片中发现, 乳酸脱氢酶 (LDH) 释放量、经 PAS 染色的缺血区域较未使用三棱内酯 B 处理的左心室组织有明显降低, 表明三棱内酯 B 通过抑制心肌缺血引起的炎症损伤对左室心肌具有保护作用^[23]。Liu 等^[24]发现三棱内酯 B (3、10、30 μ mol/L) 以剂量相关的方式显著抑制血管平滑肌细胞的增殖、迁移、炎症反应和脂质积累, 其抗炎机制可能是通过抑制 Erk 1/2 和 Akt 信号通路的激活、降胆固醇机制可能是通过抑制 CD36 的上调、促进 ATP 结合转运体 A1 基因的表达来降低胆固醇在血管平滑肌细胞中的表达。Liang 等^[25]通过研究三棱内酯 B 对脂多糖刺激的人脐静脉内皮细胞血管炎症反应的影响时发现, 三棱内酯 B 能抑制内皮细胞炎症。这些研究说明了三棱内酯 B 在抗动脉粥样硬化治疗、治疗心肌缺血再灌注损伤、抑制血管炎症等心血管系统疾病中具有潜在的药理价值。

1.3 消化系统中的抗炎作用

Bose 等^[26-27]通过对海湾战争疾病小鼠模型的研究发现, 三棱内酯 B (3 mg/kg) 处理的海湾战争疾病小鼠恢复了肠内正常的紧密连接蛋白谱, 增加 occludin 蛋白的表达, 减少 claudin 2、炎症介质高流动性组框 1 (HMGB1)、IL-1 β 和 IL-6 等相关炎症分子的表达, 同时能够增加产丁酸细菌的数量。该研究发现, 三棱内酯 B 通过抑制肠内 HMGB1 和 MyD88 与 TLR4 的结合, 从而减少海湾战争疾病化学诱导的肠道炎症, 促进肠道功能的恢复。Dattaroy 等^[28]研究发现三棱内酯 B 通过阻断 TLR4 脂筏运输和 NADPH 氧化酶激活从而减轻非酒精性脂肪性肝炎早期肝炎的炎症反应。这些研究证明了三棱内酯 B 在肠道、肝脏等消化系统方面的抗炎效果和作用机制, 为临床应用提供了科学依据。

1.4 肥胖相关疾病的抗炎作用

肥胖在成人和儿童中越来越常见, 会引起高血压、动脉粥样硬化等各种并发症。越来越多的证据

表明,抑制炎症细胞因子的产生对控制肥胖相关代谢性疾病具有临床价值。Wang 等^[29]研究了三棱内酯 B 对高脂饮食诱导的肥胖大鼠 3T3-L1 脂肪细胞炎症和抗肥胖特性的影响时发现,三棱内酯 B (20、40、80 $\mu\text{mol/L}$) 能够剂量相关性地减少脂肪细胞中单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)、IL-6 和 TNF- α 的产生,抑制 TLR4 的表达和 NF- κB 的活化,促进过氧化物酶体增殖剂激活受体- γ (PPAR- γ) 的激活。同时发现三棱内酯 B 可以降低喂食高脂饮食的大鼠的体质量,降低血清三酰甘油 (TG) 和胆固醇 (TC) 水平。研究发现,其机制可能是通过激活 PPAR- γ 抑制脂多糖诱导的 3T3-L1 脂肪细胞细胞因子的产生,减轻高脂饮食诱导的大鼠肥胖。Ma 等^[30]将棕榈酸酯作为一种体外刺激剂,模拟人骨性关节炎软骨细胞中游离脂肪酸引起的炎症环境时发现,三棱内酯 B (3、10、30 $\mu\text{mol/L}$) 以浓度相关性地抑制棕榈酸酯触发的炎症反应和细胞外基质分解代谢。在体内,三棱内酯 B 能够抑制软骨退变和软骨下骨钙化,缓解了肥胖的代谢性炎症。实验发现三棱内酯 B 通过抑制 TLR4/髓样分化因子 2 (MD-2) /MyD88 介导的 NF- κB 信号通路对棕榈酸酯诱导的肥胖相关骨性关节炎软骨细胞的炎症和基质降解发挥保护作用。以上研究说明三棱内酯 B 能够减轻高脂饮食引起的大鼠肥胖,并且可以缓解肥胖相关的小鼠骨性关节炎的进展。

1.5 其他抗炎作用

Liang 等^[3]采用脂多糖或 Pam3csk4 处理的小鼠巨噬细胞进行体外研究发现,三棱内酯 B 抑制了脂多糖和 Pam3csk4 诱导的多种炎症因子的产生,如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和趋化因子 CCL-2 等。同时在小鼠内毒素休克模型中,发现通过抑制 TLR2、TLR4 通路可减少促炎因子的产生,减轻组织损伤^[31]。这些发现均表明三棱内酯 B 是 TLR 2/4 的拮抗剂,可能用于内毒素休克的预防和治疗。这些研究说明了三棱内酯 B 抗炎作用种类广泛,但还需要更多的研究将其应用到临床实践中。

2 抗肿瘤

近年来实验研究证实三棱内酯 B 对前列腺癌、胰腺癌、神经母细胞瘤、黑色素瘤等多种恶性肿瘤均有抑制作用。大量药理研究已经证实三棱内酯 B 对不同癌症的作用机制,相关研究表明三棱内酯 B 中的异香豆素组分具有较好的抗肿瘤活性。Bateman 等^[32]发现三棱内酯 B 可能通过下调细胞周

期调控蛋白和细胞分裂周期蛋白 6 来发挥其抗血管生成特性,将癌细胞阻滞在 G₁/S 期,阻止血管生成进程,进而发挥其抗癌作用。为了深入了解三棱内酯 B 的抗肿瘤作用,研究者对不同的肿瘤进行了一系列的探索。

2.1 抗前列腺癌

PI3K/Akt 通路作为前列腺癌的关键通路,当 Akt 被磷酸化时,会促进前列腺癌细胞增殖、迁移和侵袭,因此抑制该通路可能是前列腺癌的治疗策略。Liu 等^[33]研究发现三棱内酯 B 可在体外抑制前列腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭,并促进其凋亡,将三棱内酯 B (12.5、25、50 $\mu\text{mol/L}$) 处理 48 h 的前列腺癌细胞与对照组相比,三棱内酯 B 组中前列腺癌细胞的活性氧 (ROS) 积累和丙二醛 (MDA) 水平升高,抗氧化剂谷胱甘肽和超氧化物歧化酶 (SOD) 的水平降低,p-Akt/Akt 比值显著降低,表明三棱内酯 B 通过抑制 ROS 介导的 PI3K/Akt 通路抑制肿瘤生长,并诱导前列腺癌细胞凋亡;采用流式细胞术分析细胞周期变化发现,三棱内酯 B 可增加 DU145 和 PC-3 细胞 G₂/M 期细胞比例,同时降低 DU145 细胞 G₀/G₁ 期细胞比例,证实三棱内酯 B 可通过激活 G₂/M 期阻滞诱导前列腺癌细胞凋亡。此外在体内实验中,通过建立裸鼠皮下移植瘤模型,发现三棱内酯 B (9 mg/kg) 组的肿瘤体积、Ki67 和增殖细胞核抗原表达明显小于对照组。该研究表明,三棱内酯 B 抗前列腺癌的机制可能分别通过抑制 ROS 介导的 PI3K/Akt 通路以及激活细胞周期中 G₂/M 期阻滞来抑制前列腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭,并促进其凋亡。以上研究证明了三棱内酯 B 抗前列腺癌效果和作用机制,为临床应用提供了科学依据。

2.2 抗胰腺癌

Lyu 等^[34]采用网络药理学分析了三棱内酯 B 对胰腺癌靶基因的影响及其分子机制,通过构建化学成分-靶点网络图,筛选出三棱内酯 B 抗胰腺癌的 10 个关键靶点,结果显示 ESR1 是三棱内酯 B 治疗胰腺癌的必需基因之一,其中 NF- κB 信号通路是影响肿瘤发展的常见通路。同时通过体外研究发现 0.5、1、5、10、20、30、40、50、60、70、80 $\mu\text{mol/L}$ 三棱内酯 B 处理胰腺癌 Panc-1 和 SW1990 细胞,能明显减少胰腺癌 Panc-1 和 SW1990 细胞的存活率、克隆细胞数、侵袭细胞数,同时能诱导细胞周期阻滞和凋亡,其作用机制可能是通过激活 NF- κB

信号通路, 下调胰腺癌细胞中核转录因子 κ B 抑制蛋白 (I κ B α) 的表达, 上调 p65 和 I κ B α 的磷酸化以及 Bax 水平, 降低 MMP2 和 Bcl-2 水平来有效抑制胰腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭。这些研究在分子、基因水平上说明了三棱内酯 B 抗胰腺癌可能的作用机制, 为后期抗胰腺癌药物的开发和应用奠定了理论基础。

2.3 其他抗肿瘤作用

Kumar 等^[35]研究发现, 三棱内酯 B 还具有诱导神经母细胞瘤凋亡的作用, 其作用机制可能通过抑制 N-Myc 扩增和 N-Myc 非扩增神经母细胞瘤细胞周期以及降低细胞内谷胱甘肽的水平、增加活性氧的生成并激活 caspase-3 的裂解触发凋亡细胞死亡途径来发挥抗癌作用。Tang 等^[36]研究发现三棱内酯 B 能够剂量相关性地抑制黑色素瘤细胞迁移和侵袭, 其机制是通过抑制 p38 和 Erk 1/2 通路减轻 TLR 配体诱导的黑色素瘤转移。这些研究说明了三棱内酯 B 在抗癌作用中具有广泛应用。

3 抗纤维化

Dattaroy 等^[37]报道了三棱内酯 B 通过下调多条细胞信号通路抑制肝纤维化形成, 采用大鼠原代肝星状细胞和人转化肝星状细胞作为体外模型, 小鼠非酒精性脂肪性肝炎作为体内模型, 用三棱内酯 B (100 μ mol/L) 进行治疗, 并进行相应的指标检测。与对照组相比, 三棱内酯 B 组的肝纤维化评分明显降低, 并且显著提高了 PTEN、p21、p53、BAMBI 的表达, 下调 miR21、MDM2、 α -SMA、纤维连接蛋白、paxillin 等相关蛋白的表达水平, 从而减少肝脏中纤维连接蛋白的沉积, 降低肝星状细胞活化、增殖, 诱导肝星状细胞凋亡, 其相关研究表明, 抗纤维化机制可能是通过 P53-P21 轴、TGF- β 信号和 TLR4 依赖的局灶黏附的多种信号通路来减轻肝纤维化。这些报道在分子水平上验证了三棱内酯 B 的抗纤维化作用。

4 抗血栓

血栓形成是冠心病、脑梗死和静脉血栓等多种疾病最主要的病因, 其发病率和死亡率都很高。目前有研究表明三棱内酯 B 具有抗凝、抑制血小板聚集作用。Kim 等^[38]研究发现三棱内酯 B 可以减少血栓形成的时间、数量、大小和血栓栓塞小鼠模型的相关死亡率。实验测定体外、离体、体内的凝血时间、血小板聚集试验、Xa 因子的产生和活性、一氧化氮以及相关蛋白的表达, 结果表明三棱内酯 B 治

疗延长了与利伐沙班浓度相当的人血小板血清的凝血时间, 其机制可能是通过抑制了二磷酸腺苷、血栓烷 A2 模拟物 U46619 诱导的人血小板聚集以及二磷酸腺苷诱导的磷脂酶 C γ 2/蛋白激酶 C 磷酸化和细胞内钙动员发挥抗血小板作用。此外, 三棱内酯 B 降低了凝血因子 Xa 的催化活性以及凝血因子 Xa 诱导的血小板聚集。这些研究均表明三棱内酯 B 是一种很有前途的抗血栓药物, 通过抑制凝血因子 Xa 催化活性和内源性血小板聚集通路来发挥其抗血栓作用。该研究说明三棱内酯 B 可能是一种新的预防和治疗血栓的药物。

5 抑制 HIV-1 病毒的转录

艾滋病是由于机体感染 HIV 病毒而引起的全身性疾病, 是我国目前病死人数最多的传染病, 严重威胁人们的健康。最大限度地抑制 HIV 病毒的复制是目前治疗艾滋病最有效的治疗方案。Deng 等^[39]证明了三棱内酯 B 能抑制 HIV-1 的转录, 通过用 0.1、0.5、1、5、10 μ mol/L 三棱内酯 B 治疗 HIV 感染的 CEM-SS 细胞进行了剂量反应实验, 发现经过三棱内酯 B 处理的细胞能够降低 HIV 的传染性, 同时将 1 μ mol/L 三棱内酯 B 作用于人 T 细胞或外周血单个核细胞可显著抑制 HIV 病毒的产生, 其机制可能是通过三棱内酯 B 与一种 TAR (HIV-1 结构区) 区域相互作用, 从而阻断 HIV-1 的转录。该研究表明三棱内酯 B 是一种抑制 HIV-1 转录的新型天然化合物, 是一种治疗 HIV 感染的新药物。

6 结语

三棱内酯 B 的药理作用丰富, 具有抗炎、神经保护、抗动脉粥样硬化、调血脂、抗肿瘤、减轻心肌缺血再灌注损伤、减轻肥胖相关骨关节炎、抗肝纤维化、调节肠道菌群、抗 HIV-1 的转录、抗血栓等作用。对目前三棱内酯 B 的药理作用研究现状进行分析发现其抗炎、抗肿瘤方面的研究比较完善, 作用机制涉及调节细胞周期、诱导细胞凋亡、抑制 TLR 2/4 来调节相关细胞因子水平等; 而抗纤维化、抗凝、抗 HIV-1 的转录等方面的研究尚少, 作用机制研究不够深入, 仍需继续进一步阐述其详细的作用机制。三棱内酯 B 的许多研究主要以体外细胞实验为主, 故可以增加相应的体内研究, 以期在相关动物模型上进行更深层次的探索, 进而将这些研究转化到临床领域。基于以上, 未来应该通过明确三棱内酯 B 对各类疾病的药理作用机制、药物作用靶点、剂量范围, 促进其在临床上的应用, 最大限度

地开发其药用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李晓辰. 三棱的本草考证 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2009, 19(7): 437-438.
- [2] 张铁军. 中药三棱的本草考证 [J]. 中药材, 1988(6): 40-41.
- [3] Liang Q, Wu Q, Jiang J, et al. Characterization of sparstolonin B, a Chinese herb-derived compound, as a selective Toll-like receptor antagonist with potent anti-inflammatory properties [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(30): 26470-26479.
- [4] Yepuri N, Dhawan R, Cooney M, et al. Sparstolonin B: A unique anti-inflammatory agent [J]. *Shock*, 2019, 52(6): 568-576.
- [5] Klein-Junior L C, Campos A, Niero R, et al. Xanthones and cancer: From natural sources to mechanisms of action [J]. *Chem Biodivers*, 2020, 17(2): e1900499.
- [6] Feng Z, Lu X, Gan L, et al. Xanthones, A promising anti-inflammatory scaffold: Structure, activity, and drug likeness analysis [J]. *Molecules*, 2020, 25(3): 598.
- [7] Shabir G, Saeed A, El-Seedi H R. Natural isocoumarins: Structural styles and biological activities, the revelations carry on ...[J]. *Phytochemistry*, 2021, 181: 112568.
- [8] Noor A O, Almasri D M, Bagalagel A A, et al. Naturally occurring isocoumarins derivatives from endophytic fungi: Sources, isolation, structural characterization, biosynthesis, and biological activities [J]. *Molecules*, 2020, 25(2): 395.
- [9] 刘杰. 荆三棱抗炎部位和有效成分 SsnB 对脑出血炎症损伤的保护及 SsnB 衍生物构效关系与分子对接研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2016.
- [10] 崔晓东. 荆三棱块茎的化学成分及其活性研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2014.
- [11] 孔丽娟. 荆三棱与黑三棱的化学成分及活性研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2012.
- [12] Kawai T, Akira S. TLR signaling [J]. *Semin Immunol*, 2007, 19(1): 24-32.
- [13] Wang Y, Jiang S, Xiao J, et al. Sparstolonin B improves neurological outcomes following intracerebral hemorrhage in mice [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(6): 5436-5442.
- [14] Zhong Q, Zhou K, Liang Q, et al. Interleukin-23 secreted by activated macrophages drives $\gamma\delta$ T cell production of interleukin-17 to aggravate secondary injury after intracerebral hemorrhage [J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(10): e004340.
- [15] Yuan J, Zhang X, Zhu R, et al. Sparstolonin B attenuates spinal cord injury induced inflammation in rats by modulating TLR4 trafficking [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(4): 6016-6022.
- [16] Jin G, Jin X, Zhou S. Sparstolonin B selectively suppresses tolllike receptor2 and 4 to alleviate neuropathic pain [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(1): 1247-1252.
- [17] Huggard D, Koay W J, Kelly L, et al. Altered Toll-like receptor signalling in children with down syndrome [J]. *Mediators Inflamm*, 2019, 2019: 4068734.
- [18] Ge J, Chen L, Yang Y, et al. Sparstolonin B prevents lumbar intervertebral disc degeneration through toll like receptor 4, NADPH oxidase activation and the protein kinase B signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(1): 1347-1353.
- [19] Schmidli M R, Sadowska A, Cvitas I, et al. Fibronectin Fragments and inflammation during canine intervertebral disc disease [J]. *Front Vet Sci*, 2020, 7: 547644.
- [20] Schmid B, Hausmann O, Hitzl W, et al. The role of cutibacterium acnes in intervertebral disc inflammation [J]. *Biomedicines*, 2020, 8(7): 186.
- [21] Bisson D G, Sheng K, Kocabas S, et al. Toll-like receptor involvement in adolescent scoliotic facet joint degeneration [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(19): 11355-11365.
- [22] Liu Q, Wang J, Liang Q, et al. Sparstolonin B attenuates hypoxia-reoxygenation-induced cardiomyocyte inflammation [J]. *Exp Biol Med* (Maywood), 2014, 239(3): 376-384.
- [23] Liu Q, Li J, Jubair S, et al. Sparstolonin B attenuates hypoxia-induced apoptosis, necrosis and inflammation in cultured rat left ventricular tissue slices [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2014, 28(5): 433-439.
- [24] Liu Q, Li J, Liang Q, et al. Sparstolonin B suppresses rat vascular smooth muscle cell proliferation, migration, inflammatory response and lipid accumulation [J]. *Vascul Pharmacol*, 2015, 67-69: 59-66.
- [25] Liang Q, Yu F, Cui X, et al. Sparstolonin B suppresses lipopolysaccharide-induced inflammation in human umbilical vein endothelial cells [J]. *Arch Pharm Res*, 2013, 36(7): 890-896.
- [26] Bose D, Mondal A, Saha P, et al. TLR antagonism by sparstolonin B alters microbial signature and modulates gastrointestinal and neuronal inflammation in Gulf War Illness preclinical model [J]. *Brain Sci*, 2020, 10(8): 532.
- [27] Lee B, Moon K M, Kim C Y, et al. Tight junction in the intestinal epithelium: Its association with diseases and regulation by phytochemicals [J]. *J Immunol Res*, 2018, 2018: 2645465.
- [28] Dattaroy D, Seth R K, Das S, et al. Sparstolonin B attenuates early liver inflammation in experimental NASH

- by modulating TLR4 trafficking in lipid rafts via NADPH oxidase activation [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2016, 310(7): G510-G525.
- [29] Wang M, Xiu L, Diao J, *et al.* Sparstolonin B inhibits lipopolysaccharide-induced inflammation in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 769: 79-85.
- [30] Ma H, Xie C, He G, *et al.* Sparstolonin B suppresses free fatty acid palmitate-induced chondrocyte inflammation and mitigates post-traumatic arthritis in obese mice [J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(3): 725-735.
- [31] Liang Q, Dong S, Lei L, *et al.* Protective effects of sparstolonin B, a selective TLR2 and TLR4 antagonist, on mouse endotoxin shock [J]. *Cytokine*, 2015, 75(2): 302-309.
- [32] Bateman H R, Liang Q, Fan D, *et al.* Sparstolonin B inhibits pro-angiogenic functions and blocks cell cycle progression in endothelial cells [J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e70500.
- [33] Liu S, Hu J, Shi C, *et al.* Sparstolonin B exerts beneficial effects on prostate cancer by acting on the reactive oxygen species-mediated PI3K/AKT pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(12): 5511-5524.
- [34] Lyu Y, Duan B, Liu Z, *et al.* Sparstolonin B inhibits pancreatic adenocarcinoma through the NF-kappaB signaling pathway [J]. *Exp Cell Res*, 2022, 417(1): 113214.
- [35] Kumar A, Fan D, Dipette D J, *et al.* Sparstolonin B, A novel plant derived compound, arrests cell cycle and induces apoptosis in N-myc amplified and N-myc nonamplified neuroblastoma cells [J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e96343.
- [36] Tang Y M, Cao Q Y, Guo X Y, *et al.* Inhibition of p38 and ERK1/2 pathways by sparstolonin B suppresses inflammation-induced melanoma metastasis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 98: 382-389.
- [37] Dattaroy D, Seth R K, Sarkar S, *et al.* Sparstolonin B (SSnB) attenuates liver fibrosis via a parallel conjugate pathway involving P53-P21 axis, TGF-beta signaling and focal adhesion that is TLR4 dependent [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 841: 33-48.
- [38] Kim N, Jeon C, Kim C, *et al.* Inhibition of factor Xa activity, platelet aggregation, and experimentally induced thrombosis by sparstolonin B [J]. *Phytomedicine*, 2022, 99: 153987.
- [39] Deng X, Zhang Y, Jiang F, *et al.* The Chinese herb-derived sparstolonin B suppresses HIV-1 transcription [J]. *Virol J*, 2015, 12: 108.

[责任编辑 解学星]