

益母草碱的药理作用和临床应用研究进展

王 琴¹, 南 洋², 赵 昱³, 高 菲³, 吴冬梅^{3*}

1. 桂林医科大学, 广西 桂林 541000

2. 澳门科技大学, 澳门 999078

3. 广西壮族自治区南溪山医院 (广西壮族自治区第二人民医院), 广西 桂林 541002

摘 要: 益母草碱是益母草中特有的生物碱, 具有多种生物学功能, 对多个脏器均有不同的作用。益母草碱具有抗氧化应激、抗炎、抗纤维化、抗细胞凋亡、调节代谢、调节血管、调节自噬的药理作用, 用于心血管系统疾病、神经系统疾病、类风湿性关节炎、骨代谢疾病和代谢类疾病。总结了益母草碱的药理作用和临床应用研究进展, 为益母草碱在临床治疗中的应用提供更多依据。

关键词: 益母草碱; 抗氧化应激; 抗炎; 抗纤维化; 抗细胞凋亡; 代谢; 自噬; 心血管系统疾病; 神经系统疾病; 类风湿性关节炎; 骨代谢疾病; 代谢类疾病

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2025)09-2383-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.09.040

Advances on pharmacological actions and clinical applications of leonurine

WANG Qin¹, NAN Yang², ZHAO Yu³, GAO Fei³, WU Dongmei³

1. Guilin Medical University, Guilin 541000, China

2. Macau University of Science and Technology, Macau 999078, China

3. Nanxishan Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region (The Second People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region), Guilin 541002, China

Abstract: Leonurine, a specific alkaloid isolated from *Leonuri Herba*, has multiple biological functions and different effects on multiple organs. Leonurine have pharmacological effects of antioxidant stress, anti-inflammation, anti-fibrosis, anti-apoptosis, regulating metabolism, regulating blood vessels, and regulating autophagy. It is used for cardiovascular diseases, neurological diseases, rheumatoid arthritis, bone metabolism diseases, and metabolic diseases. This article summarizes research progress of the pharmacological effects and clinical application of leonurine, providing more basis for the application of leonurine in clinical treatment.

Key words: leonurine; antioxidant stress; anti-inflammation; anti-fibrosis; anti-apoptosis; metabolism; autophagy; cardiovascular disease; neurological disease; rheumatoid arthritis; bone metabolism disease; metabolic disease

益母草碱(4-胍基-正丁基丁香酸酯)又名 SCM-198^[1-2], 在新鲜的益母草中含有 0.02%~0.12%^[3]。益母草碱是益母草中特有的生物碱, 也是其主要活性代谢产物和主要药效成分^[2, 4]。既往研究证明, 益母草碱的抗凝血作用可减少血栓形成, 降低心脑血管疾病(如动脉粥样硬化、心肌梗死)的风险^[5-7]。研究表明益母草碱具有收缩子宫、抗氧化应激、抗

炎、调节细胞凋亡等多种生物学功能, 对子宫、心脑血管系统、神经系统、肝脏、肾脏、皮肤、骨组织等多个脏器均有不同的作用。氧化应激、炎症反应、细胞凋亡等因素在心脑血管、类风湿性关节炎、骨代谢疾病是重要的发病机制, 益母草碱在抗氧化应激、抗炎、调节细胞凋亡等方面都表现出良好的效果。益母草碱具有抗氧化应激、抗炎、抗纤维化、

收稿日期: 2025-05-30

基金项目: 澳门科技发展基金项目 FDCT (0012/2021/AMJ, 0001/2024/RDP, 0001/2024/AKP, 0092/2022/A2, 0144/2022/A3); 广西壮族自治区卫生健康委一般项目 (S2024074); 桂林市科技计划项目 (20210227-9-4, 20212E422580); 广西壮族自治区南溪山医院科研项目 (NY2019007)

作者简介: 王 琴 (2001—), 女, 硕士研究生, 研究方向为放射损伤治疗。E-mail: 213246178@qq.com

*通信作者: 吴冬梅 (1983—), 女, 副主任医师, 硕士研究生导师, 从事放射性脑损伤药物研究。E-mail: wudongmei06@163.com

抗细胞凋亡、调节代谢、调节血管、调节自噬的药理作用,用于心血管系统疾病、神经系统疾病、类风湿性关节炎、骨代谢疾病和代谢类疾病。本文总结了益母草碱的药理作用和临床应用研究进展,为益母草碱在临床治疗中的应用提供更多依据。

1 益母草碱的药理作用

1.1 抗氧化应激

氧化应激是机体内氧化与抗氧化防御体系平衡失调所致的病理现象,在正常的生理状态下,机体内的活性氧(ROS)受到机体内抗氧化系统的调控,从而维持机体的稳态。益母草碱能增强抗氧化应激能力,减轻线粒体损伤,从而起到抗氧化的作用。益母草碱可通过调控抗氧化酶活性、消除自由基、降低或阻止 ROS 链式反应提高体内抗氧化活性。细胞内的抗氧化体系主要有超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(GPX)和非酶类 ROS 清除剂。益母草碱主要通过提高体内的酶促抗氧化剂,包括 SOD、CAT、GPX、谷胱甘肽(GSH)的水平,降低丙二醛(MDA)的水平以发挥抗氧化应激的作用^[8-9]。

1.2 抗炎

炎症反应是机体对刺激的防御反应,产生红肿、发热、疼痛和机能紊乱等一系列的保护性反应。任何能引起组织损害的东西就是发炎因素,即致炎因子。益母草碱通过抑制黏附分子如血管细胞黏附的表达,抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 诱导的单核细胞/内皮细胞相互作用分子-1、细胞内黏附分子-1、环氧合酶-1 和单核细胞趋化因子蛋白-1,减弱 TNF- α 诱导的肿瘤抑制因子 p38 磷酸化,抑制核因子 κ B (NF- κ B) 抑制蛋白 α (IKB α) 降解,从而抑制 p65 磷酸化、核转位和 DNA 结合活性,从而减少 NF- κ B 下游炎性因子的表达。益母草碱可以通过诱导氧化应激并增加 ROS 的产生进一步触发细胞内相关的信号通路,包括抑制 p38 和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路的活化,最终阻断 NF- κ B 的活化,从而减轻炎症^[4]。益母草碱还能减少线粒体活性氧的产生,抑制三磷酸腺苷(ATP)的合成,通过调节线粒体的功能来缓解炎症反应等^[10]。

调节性 T 细胞(Treg)与辅助性 T 细胞(Th17)的平衡是机体免疫应答的重要机制,而 PDZ-结合基序(TAZ)与 Treg/Th17 细胞的分化直接相关^[11]。益母草碱可以直接恢复 Treg/Th17 的失衡,降低 TAZ 的表达,从而抑制促炎性细胞因子 IL-17、IL-

1 β 和 TNF- α 的水平,并提高抗炎性细胞因子 IL-10 的水平,从而减轻炎症反应^[12]。

1.3 抗纤维化

纤维化是一种由炎症反应引起的脏器实质细胞程序性坏死,并伴有大量细胞外物质的异常沉积。纤维化的本质是组织损伤后的修复反应,旨在维持组织器官的完整性,但若过度纤维化则会导致器官功能下降甚至丧失。研究表明,益母草碱的抗纤维化作用主要通过抑制尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 4 (Nox 4)/ROS/ERK 1/2 介导的基质金属蛋白酶(MMP) 2/9 和 ROS/转化生长因子- β (TGF- β)/Smad 3 两种途径实现。在血管紧张素 II (Ang II) 诱导的大鼠心肌梗死后模型中,10、20 μ mol/L 益母草碱预处理 4 h 可降低大鼠心脏成纤维细胞 Nox 4 活性、ROS 生成、MMP 2/9 和 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA) I、III 型胶原的表达。益母草碱(7.5、15、30 mg/kg,持续 42 d)降低心肌梗死后大鼠的 Nox 4 表达、ROS 和 NF- κ B 活化以及血浆 MMP-2 活性,从而改善心肌纤维化^[13]。在小鼠单侧尿道梗阻实验中,连续 28 d 给予小鼠益母草碱 50 mg/kg,证明益母草碱通过抑制 TGF- β /Smad 3 信号通路下游靶点胶原 I、III 的蛋白表达,降低 α -SMA、纤连蛋白和波形蛋白的表达,从而抑制纤维化^[14]。

1.4 抗细胞凋亡

细胞凋亡是在基因激活、表达、调控等作用下发生的细胞自主有序死亡过程,对生物体进化、内环境稳定具有重要意义。凋亡是一个由多个基因共同调控的过程,半胱天冬酶(Caspase)-3 依赖性途径是典型的凋亡途径^[15]。益母草碱通过干扰与纤维化相关的分子抑制 Caspase-1、切割的 Caspase-1、GSDMD 和切割的 GSDME 在体内外表达,从而引发细胞的凋亡^[3, 16]。益母草碱可以通过激活磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路和增加 B 淋巴细胞瘤 2/B 淋巴细胞瘤相关 X 蛋白(Bcl-2/Bax)比值发挥抗凋亡作用。益母草碱通过降低线粒体膜电位导致氧化应激和微环境紊乱,线粒体外膜破裂导致细胞色素 C 进入细胞质,激活 Caspase-3/9 级联反应,Bax/Bcl-2 比值升高,从而引发细胞凋亡^[17]。

1.5 调节代谢

脂代谢、糖代谢为人体内重要的代谢途径,可以维持人体正常机能和基础代谢。脂代谢紊乱会造成心脑血管疾病、糖尿病和高血压。益母草碱能降

低总胆固醇、总三酰甘油和低密度脂蛋白胆固醇，但不影响血浆中高密度脂蛋白胆固醇水平^[18-19]。通过 ig 给予小鼠高脂饲料混合益母草碱（40 mg/kg，连续 12 周），证实益母草碱改善体内外炎症肥胖，诱导轻度慢性炎症，降低血浆总胆固醇和总三酰甘油，抑制肥胖发生^[20]。在恒河猴粥样硬化模型中，ig 给予益母草碱 10.0 mg/kg 持续 178 d，在 60 d 时恒河猴血清样本中低密度脂蛋白胆固醇可最大程度降低，但较长时间给药时低密度脂蛋白胆固醇水平会反弹，在 150 d 时总胆固醇可最大程度降低，在 178 d 时血清总胆固醇水平显著降低，表明益母草碱可降低血清总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平。益母草碱与阿托伐他汀（1.2 mg/kg，持续给药 178 d）展现出相似的药效，证明了益母草碱在动脉粥样硬化治疗中的积极作用^[21]。实验证明，益母草碱通过过氧化物酶体增殖物激活受体 γ /肝 X 受体 α （PPARs/LXR α ）途径增强巨噬细胞源性泡沫细胞中 ABCA1/G1 的表达和 ABCA1/G1 介导的胆固醇外流，促进巨噬细胞吞噬胆固醇，抑制脂质蓄积，从而调节脂质代谢^[22]。

1.6 调节血管

益母草碱可以通过 PI3K/Akt 信号通路促进血管新生^[23]。益母草碱可以促进 Akt 的磷酸化，促进下游信号因子低氧诱导因子（HIF-1）的积累，并增加血管内皮生长因子（VEGF）的表达^[17]。益母草碱能够恢复衰老内皮细胞和陈旧缺血肌肉中 HIF-1 α 和 VEGF 的表达，改善年龄相关受损的血管^[24]。在过氧化氢（H₂O₂）诱导的血管内皮细胞损伤实验中，将血管内皮细胞暴露于含 H₂O₂（200 μ mol/L）的益母草碱（2.5、5、10 μ mol/L）24 h，均能显著提高 H₂O₂ 诱导的细胞迁移和微管形成能力，可见益母草碱可通过 PI3K/Akt/eNOS 途径有效减少 ROS 的产生，修复血管内皮损伤，促进血管新生^[25]。

1.7 调节自噬

自噬是一种细胞过程，清除受损的细胞或细胞器。自噬水平异常可导致多种能量代谢异常。在病理情况下，自噬可以维持骨内环境稳定^[25]。自噬在维持骨稳态中起不可或缺的作用，大量证据表明自噬对改善成骨细胞的存活、成骨细胞分化的调节、骨质量的维持和骨强度的贡献^[26]。ROS 可诱导线粒体内膜通透性的丧失和线粒体膜电位的下降^[27]。受损的线粒体膜是细胞中过量 ROS 的主要来源，导致细胞内微环境的恶化^[28]。PI3K/Akt/哺乳动物雷帕

霉素靶蛋白（mTOR）轴是调控多种细胞功能的关键通路^[29]。在大鼠体外实验中，将离体的骨髓间充质干细胞用 H₂O₂（300 μ mol/L）处理 4 h 后，再置入益母草碱（2、5、10 μ mol/L，持续 6 d），10 μ mol/L 益母草碱处理过的细胞显著维持了线粒体膜电位，抑制了线粒体功能障碍，激活线粒体自噬，证明了益母草碱可抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路激活线粒体有丝分裂吞噬，控制线粒体质量，阻止 ROS 损伤细胞，进而维持骨稳态^[30]。另有研究发现，益母草碱可通过激活甲基转移酶样蛋白 3（METTL3）在体内外介导 Akt 丝氨酸/苏氨酸激酶 1（Akt1S1）的稳定性，激活巨噬细胞自噬，减少脂质积累，进而调节脂质代谢^[31]。

2 益母草碱的临床应用

2.1 心血管系统疾病

氧化应激和细胞凋亡在心血管系统疾病的发生中起关键作用。Nox 4 过表达、ROS 的过量堆积是动脉粥样硬化发生、心力衰竭相关的心脏重塑的发展和心肌梗死的重要原因。益母草碱可以通过抑制 Nox 4 的表达和阻断 ROS 的产生以改善心肌梗死患者的心功能。研究表明，益母草碱通过增强心肌缺血期间的内源性抗氧化能力来减轻氧化应激，对心肌缺血的预后有所改善^[2]。益母草碱可以减轻胶原沉积和心肌梗死的面积，增加抗凋亡标志物 Bcl-2 和减少凋亡标志物 Bax，下调 Caspase-3 的表达，抑制细胞凋亡，改善心肌功能^[32]。Akt 信号通路的激活在心肌肥厚、血管生成和凋亡的调节中起关键作用，这些对于心肌梗死后心肌细胞存活和再生至关重要^[33]，益母草碱通过激活 Akt 信号通路和增加 Bcl-2/Bax 比值在心肌梗死细胞发挥抗凋亡作用。心肌梗死后导致 NF- κ B p65 的显著磷酸化和易位，益母草碱抑制了 NF- κ B p65 的磷酸化和易位。另外，益母草碱可以抑制诱导型一氧化氮合酶表达、TNF- α 释放和 MMP-2 活性，直接抑制 Nox 4 表达和 NF- κ B 激活，减轻心肌梗死后炎症反应^[20]。因此，益母草碱可以作为预防心肌梗死并改善心脏功能潜在的药物。另外，益母草碱还可以通过 NF- κ B 抑制 ApoE^{-/-}小鼠的炎症反应，增加纤维帽厚度和胶原蛋白含量，增强斑块稳定性，因此益母草碱可以预防卒中和心肌梗死的发生^[18]。益母草碱处理提高 H₂O₂ 诱导的细胞迁移和微管形成能力，可通过 PI3K/Akt/eNOS 途径有效减少 ROS 的产生，修复血管内皮损伤，促进血管新生^[24]。促进血管生成是治疗急性心

肌梗死和缺血性心力衰竭的潜在方法,因此益母草碱有望成为治疗缺血性心力衰竭的临床药物。

心肌梗死或 Ang II 刺激后,心肌成纤维细胞聚集,并分泌降解细胞外基质的基质金属蛋白酶,增加胶原的积累,参与心肌梗死后心室重构和心肌纤维化。不同浓度的益母草碱都能阻断细胞中 α -SMA 表达,且呈现出浓度相关减弱心脏成纤维细胞中 Ang II 诱导的 I 型和 III 型胶原合成,从而减轻心肌纤维化反应^[13]。MiR-29 家族具有抗纤维变性功能,并抑制细胞外基质合成^[34],而益母草碱可抑制成纤维细胞活化和胶原合成,而且显著上调 miR-29a-3p 和 p53 的表达^[35-36]。益母草碱通过调节 TGF- β /Smad 2 信号通路减轻心脏纤维化^[16]。

益母草碱通过 PPAR γ /LXR α 信号通路促进 ABCA1 和 ABCG1 的表达,进而巨噬细胞吞噬胆固醇,抑制脂质蓄积,从而延缓动脉粥样硬化进程^[23]。METTL3 被证明通过调节 mRNA 的 m6A 修饰来抑制自噬,并加剧动脉粥样硬化过程,而研究表明益母草碱可以通过激活 METTL3 介导的巨噬细胞自噬,从而减少脂质积累,发挥抗动脉粥样硬化作用^[31]。

2.2 神经系统疾病

氧化应激是缺血性卒中所致脑损伤的关键致病机制^[37-39]。在体外脑缺血的神经元样大鼠嗜铬细胞瘤细胞系 PC12 细胞模型中,用益母草碱 100、200 μ g/mL 预处理细胞 24 h 后, Bax 蛋白表达明显降低, Bcl-2 蛋白表达明显升高, Bax/Bcl-2 比值明显降低,证明益母草碱通过剂量相关抑制 NO/NOS 信号通路发挥抗氧化特性,从而改善氧化应激,以改善氧化应激诱导的脑缺血损伤^[40]。益母草碱降低大脑中动脉闭塞线粒体 ROS 和 ATP 的生成,恢复氧耗和呼吸控制率,还可以改善线粒体功能障碍,从而减轻脑梗死后炎症反应^[10]。

抗凋亡蛋白 Bcl-2 和促凋亡蛋白 Bax 之间的平衡在脑缺血后调控细胞凋亡过程中发挥重要的作用^[4, 41]。益母草碱抑制氧和糖氧剥夺诱导的 PC12 细胞存活率降低和细胞凋亡, Bax 和 Bcl-2 蛋白的表达被恢复,抑制了神经细胞凋亡^[42],因此益母草碱可能是一种极具潜力的抗脑缺血药物。

6-羟基多巴胺在氧化应激下可产生过多的活性氧,对神经产生毒性作用,可以产生帕金森病神经毒素。在 6-羟基多巴胺诱导的模型中,将人神经母细胞瘤细胞系用益母草碱 0.1、1.0、10.0、100.0 mmol/L 预处理 2 h,再置入 75 mmol/L 6-羟基多巴

胺培养 24 h,结果表明益母草碱剂量相关地提高 SOD 活性,减少细胞内活性氧生成,防止线粒体膜电位耗散,在抗氧化应激中发挥神经保护作用^[43],因此,益母草碱有治疗帕金森病等神经退行性疾病的潜能,有望成为治疗帕金森病等神经退行性疾病的潜在药物。

自身免疫性脑脊髓炎是一类由自身免疫介导的脑炎。通过实验性自身免疫性脑脊髓炎实验,从免疫后第 11~28 天 ig 给予小鼠益母草碱 60 mg/kg,结果表明益母草碱通过抑制自身免疫 T 细胞向中枢神经系统的募集从而抑制炎症。此外,益母草碱不仅减轻了中枢神经系统髓鞘损伤,而且通过促进少突胶质细胞的分化促进了髓鞘再形成,改善自身免疫性脑脊髓炎的炎症反应^[44]。

阿尔茨海默病最显著的特点就是淀粉样蛋白 β 蓄积在脑内形成老年斑^[45]。小胶质细胞具有神经毒性,过度激活的小胶质细胞引发淀粉样蛋白 β 聚集和阿尔茨海默病的发生。益母草碱抑制小胶质细胞的过度活化,从而发挥抗神经炎症的特性。另外还有实验证明益母草碱可下调小胶质细胞中 c-Jun N-末端激酶和 NF- κ B 通路,下调 NO、TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 等炎症因子的表达,从而发挥抗炎作用^[46]。因此,益母草碱可有效抑制小胶质细胞的过度激活,直接或间接保护神经元,减少神经元死亡,改善认知功能障碍,从而缓解阿尔茨海默病。

血脑屏障是一种特殊的结构,屏障受损与多发性硬化、帕金森病、阿尔茨海默病等神经系统疾病都有相关性。在体内瞬时大脑中动脉闭塞模型中,小鼠在永久性大脑中动脉闭塞后 2 h 通过 ip 给予 10.0 mg/kg 益母草碱处理,在早期脑缺血时促进了碱神经元、星形胶质细胞和血管内皮中 VEGF 表达增加,在降低血脑屏障通透性方面发挥作用^[10]。还有研究证明了益母草碱可以通过调节 HDAC4/Nox 4/MMP-9 信号通路保护血脑屏障的完整性。因此益母草碱可减轻神经功能损害和血脑屏障通透性,成为治疗脑梗死的潜在用药。

2.3 类风湿性关节炎

类风湿性关节炎以关节慢性炎症和滑膜炎细胞浸润为主要特征。成纤维细胞样滑膜细胞可通过产生细胞因子和促炎分子加重关节损伤和炎症反应^[47]。益母草能通过抑制炎症因子 (IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α) 的表达和促进趋化因子、生长因子 (IL-10) 的表达来发挥抗炎、镇痛作用^[48]。另外益母草碱能

够通过抑制细胞内 ROS 表达来抑制免疫细胞增殖和活化。TAZ 通过促进 Th17 细胞分化和抑制 Treg 细胞分化而诱导类风湿性关节炎患者的 Treg/Th17 失衡,进而加重类风湿性关节炎的炎症反应。益母草碱逆转了 IL-6 对成纤维细胞样滑膜细胞的作用,降低了 IL-6 诱导的 TAZ 表达,证实益母草碱处理后可以逆转 IL-6 对成纤维细胞样滑膜细胞的迁移和侵袭的作用,证明益母草碱是通过抑制 TAZ 以促进 Treg/Th17 平衡的恢复和抑制滑膜成纤维细胞,达到治疗类风湿性关节炎的效果^[49]。

Hippo 信号转导是细胞增殖和分化的经典通路,是类风湿性关节炎主要分子过程^[50]。益母草碱可通过 miR-21/YOD1/YAP 轴调节 Hippo 通路,抑制 YOD1、YAP 基因的表达,降低 YOD1、YAP 蛋白的水平,减轻炎症,抑制类风湿性关节炎-成纤维细胞样滑膜细胞的生长,从而改善类风湿性关节炎^[51]。

2.4 骨代谢疾病

氧化应激和炎症已被确定为骨关节炎发病机制的关键因素。益母草碱在 mRNA 和蛋白水平上抑制前列腺素 E₂、NO、TNF- α 和 IL-6 的过度分泌和环加氧酶、诱导型一氧化氮合酶的上调,减弱了 IL-1 β 诱导的人类骨关节炎软骨细胞炎症反应和分解代谢^[52]。在小鼠体外实验中,将从小鼠肋软骨分离出来的软骨细胞细胞用益母草碱 5、10、20 $\mu\text{mol/L}$ 预处理 2 h,然后用 10 ng/mL IL-1 β 刺激 24 h,证明益母草碱通过阻断 PI3K/Akt/NF- κB 通路逆转 IL-1 β 诱导的炎症和成纤维细胞样滑膜细胞代谢失衡,以改善骨关节炎^[53]。

骨质疏松症是骨形成和骨吸收之间的失衡,是由于破骨细胞过度活化、细胞凋亡增加和骨髓间充质干细胞的成骨减少引起的。自噬的减少导致骨髓间充质干细胞凋亡的增加和成骨细胞分化的抑制。益母草碱可通过抑制破骨细胞分化和促进 3T3-L1 细胞分化来减少骨丢失^[54]。益母草碱通过 PI3K/Akt/mTOR 途径激活线粒体自噬,促进大鼠骨髓基质细胞向成骨细胞分化,并调控线粒体质量。线粒体自噬是维持线粒体质量和稳态的重要机制^[55],恢复线粒体自噬可以减轻骨丢失^[56]。益母草碱可恢复线粒体功能,减轻细胞损伤,从而保护机体内的稳态水平^[57]。线粒体自噬对成骨细胞的矿化至关重要^[58]。在体内骨质疏松症大鼠模型中,卵巢切除后的大鼠 ip 给予益母草碱(15 mg/kg,持续 8 周)处理过后,益母草碱通过抑制骨丢失和促进新骨形成明显缓

解骨质疏松症的进展^[30]。因而推测益母草碱可以改善骨质疏松症。

2.5 代谢类疾病

在肥胖小鼠实验中,益母草碱可以下调 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-3 表达,减轻脂肪组织中的巨噬细胞浸润,减轻脂肪组织巨噬细胞的炎症反应,改善肥胖引起的代谢综合征,提示益母草碱通过降低高胆固醇在动脉粥样硬化治疗中发挥作用^[20]。益母草碱能有效改善哺乳动物的血脂状况,具有良好的安全性,可作为抗高脂血症的候选药物应用于临床^[59]。高级糖化终产物由长期高血糖导致蛋白质高度糖化形成,加速人体的衰老,导致糖尿病并发症的发生,而益母草碱可以剂量相关地减少高级糖化终产物的产生^[60]。因此益母草碱具有潜在的抗糖化活性,通过抑制高级糖化终产物形成来预防糖尿病及其并发症的发生、发展。

3 结语与展望

有实验研究构建了一项治疗类风湿性关节炎的靶向纳米系统,通过滑膜靶向转导肽介导的活化的成纤维细胞样滑膜细胞,精确地将益母草碱递送到发炎的关节,展现出良好的疗效和优秀的生物相容性,且未见明显的不良反应^[61]。将益母草碱通过靶点实现的精准治疗,展现出益母草碱的临床治疗的潜能。

许多研究证明益母草碱抑制 PI3K/AKT/mTOR 通路,在脂多糖诱导的肾损伤、神经变性和骨质疏松症表现出相同的作用^[62-64]。但是在不同的情况下,PI3K 通路可能是一种双开关^[65]。PI3K 通路在生物体内表现出多功能性,益母草碱对于激活 PI3K 通路不同的级联反应,在动物实验中展现完全不同的机制。益母草碱作为一款潜在的临床多效能的中药有效成分,对于同一通路表现出的不同反应,对于临床疾病的治疗是否存在的矛盾性,如何去平衡益母草碱的临床药效是未来研究的重要方向。

益母草碱在心脑血管疾病、类风湿性关节炎、骨代谢疾病中均展现出广泛的应用前景。氧化应激、炎症反应、代谢异常、细胞凋亡、激活自噬等都是上述疾病发生、发展的重要条件。现代医疗的发展可见疾病的综合系统治疗和个体化精准治疗是临床医学的必然趋势。目前的益母草碱的实验研究主要集中在某一种通路或机制,在多机制或多通路的疾病总体效应尚有许多不明确的地方。目前大部分研究大都集中在益母草碱的动物实验,缺乏相

应的临床研究数据支撑其临床应用。总的来说, 益母草碱相较于其他药物不良反应小, 具有良好的治疗前景。未来的研究应进一步探索益母草碱的临床疗效和安全性, 为其在临床治疗中的应用提供更多依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Liu X H, Pan L L, Chen P F, *et al.* Leonurine improves ischemia-induced myocardial injury through antioxidative activity [J]. *Phytomedicine*, 2010, 17(10): 753-759.
- [2] Li Y Y, Lin Y K, Liu X H, *et al.* Leonurine: From gynecologic medicine to pleiotropic agent [J]. *Chin J Integr Med*, 2020, 26(2): 152-160.
- [3] Li Z, Chen K, Rose P, *et al.* Natural products in drug discovery and development: Synthesis and medicinal perspective of leonurine [J]. *Front Chem*, 2022, 10: 1036329.
- [4] Liu H, Zhang X, Du Y, *et al.* Leonurine protects brain injury by increased activities of UCP4, SOD, CAT and Bcl-2, decreased levels of MDA and Bax, and ameliorated ultrastructure of mitochondria in experimental stroke [J]. *Brain Res*, 2012, 1474: 73-81.
- [5] Poredos P, Gregoric I D, Jezovnik M K. Inflammation of carotid plaques and risk of cerebrovascular events [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(19): 1281.
- [6] Alkarithi G, Duval C, Shi Y, *et al.* Thrombus structural composition in cardiovascular disease [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41(9): 2370-2383.
- [7] Huang L, Xu D Q, Chen Y Y, *et al.* Leonurine, a potential drug for the treatment of cardiovascular system and central nervous system diseases [J]. *Brain Behav*, 2021, 11(2): e01995.
- [8] Liu X H, Pan L L, Chen P F, *et al.* Leonurine improves ischemia-induced myocardial injury through antioxidative activity [J]. *Phytomedicine*, 2010, 17(10): 753-759.
- [9] Zhang Y, Guo W, Wen Y, *et al.* SCM-198 attenuates early atherosclerotic lesions in hypercholesterolemic rabbits via modulation of the inflammatory and oxidative stress pathways [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 224(1): 43-50.
- [10] Xie Y Z, Zhang X J, Zhang C, *et al.* Protective effects of leonurine against ischemic stroke in mice by activating nuclear factor erythroid 2-related factor 2 pathway [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25(9): 1006-1017.
- [11] Geng J, Yu S, Zhao H, *et al.* The transcriptional coactivator TAZ regulates reciprocal differentiation of TH17 cells and Treg cells [J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(7): 800-812.
- [12] Zanconato F, Cordenonsi M, Piccolo S. YAP and TAZ: A signalling hub of the tumour microenvironment [J]. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19(8): 454-464.
- [13] Liu X H, Pan L L, Deng H Y, *et al.* Leonurine (SCM-198) attenuates myocardial fibrotic response via inhibition of NADPH oxidase 4 [J]. *Free Radic Biol Med*, 2013, 54: 93-104.
- [14] Cheng H, Bo Y, Shen W, *et al.* Leonurine ameliorates kidney fibrosis via suppressing TGF- β and NF- κ B signaling pathway in UUO mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 25(2): 406-415.
- [15] Abe J, Morrell C. Pyroptosis as a regulated form of necrosis: PI3/Alexin V-high caspase 1/low caspase 9 activity in cells = pyroptosis? [J]. *Circ Res*, 2016, 118(10): 1457-1460.
- [16] Li Z, Chen K, Zhu Y Z. Leonurine inhibits cardiomyocyte pyroptosis to attenuate cardiac fibrosis via the TGF- β /Smad2 signalling pathway [J]. *PLoS One*, 2022, 17(11): e0275258.
- [17] Liu X, Pan L, Gong Q, *et al.* Leonurine (SCM-198) improves cardiac recovery in rat during chronic infarction [J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 649(1-3): 236-241.
- [18] Ning K, Wang M J, Lin G, *et al.* eNOS-nitric oxide system contributes to a novel antiatherogenic effect of leonurine via inflammation inhibition and plaque stabilization [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2020, 373(3): 463-475.
- [19] Van der Heijden R A, Sheedfar F, Morrison M C, *et al.* High-fat diet induced obesity primes inflammation in adipose tissue prior to liver in C57BL/6j mice [J]. *Aging*, 2015, 7(4): 256-268.
- [20] Shi X D, Zhang J X, Hu X D, *et al.* Leonurine attenuates obesity-related vascular dysfunction and inflammation [J]. *Antioxidants*, 2022, 11(7): 1338.
- [21] Suguro R, Chen S, Yang D, *et al.* Anti-hypercholesterolemic effects and a good safety profile of SCM-198 in animals: From ApoE knockout mice to rhesus monkeys [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1468.
- [22] Jiang T, Ren K, Chen Q, *et al.* Leonurine prevents atherosclerosis via promoting the expression of ABCA1 and ABCG1 in a PPAR γ /LXR α signaling pathway-dependent manner [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43(4): 1703-1717.
- [23] Qi J, Wang J J, Duan Y, *et al.* Leonurine improves age-dependent impaired angiogenesis: Possible involvement of mitochondrial function and HIF-1 α dependent VEGF activation [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 284.
- [24] Liao L, Gong L, Zhou M, *et al.* Leonurine ameliorates oxidative stress and insufficient angiogenesis by regulating the PI3K/Akt-eNOS signaling pathway in H₂O₂-induced

- HUVECs [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 9919466.
- [25] Pierrefite-Carle V, Santucci-Darmanin S, Breuil V, *et al*. Autophagy in bone: Self-eating to stay in balance [J]. *Ageing Res Rev*, 2015, 24(Pt B): 206-217.
- [26] Geng W, Shi H, Zhang X, *et al*. Substance P enhances BMSC osteogenic differentiation via autophagic activation [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(1): 664-670.
- [27] Lomovsky A, Baburina Y, Odinkova I, *et al*. Melatonin can modulate the effect of navitoclax (ABT-737) in HL-60 cells [J]. *Antioxidants*, 2020, 9(11): 1143.
- [28] Kanazawa I, Tomita T, Miyazaki S, *et al*. Bazedoxifene ameliorates homocysteine-induced apoptosis and accumulation of advanced glycation end products by reducing oxidative stress in MC3T3-E1 cells [J]. *Calcif Tissue Int*, 2017, 100(3): 286-297.
- [29] Zwang N A, Zhang R, Germana S, *et al*. Selective sparing of human Tregs by pharmacologic inhibitors of the phosphatidylinositol 3-kinase and MEK pathways [J]. *Am J Transplant*, 2016, 16(9): 2624-2638.
- [30] Zhao B, Peng Q, Wang D, *et al*. Leonurine protects bone mesenchymal stem cells from oxidative stress by activating mitophagy through PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Cells*, 2022, 11(11): 1724.
- [31] Yu X, Zhang Y, Wang J, *et al*. Leonurine improves atherosclerosis by activating foam cell autophagy and metabolic remodeling via METTL3-mediated AKT1S1 mRNA stability modulation [J]. *Phytomedicine*, 2024, 134: 155939.
- [32] Xu L, Jiang X, Wei F, *et al*. Leonurine protects cardiac function following acute myocardial infarction through anti apoptosis by the PI3K/AKT/GSK3 β signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(2): 1582-1590.
- [33] Bhuiyan M S, Fukunaga K. Cardioprotection by vanadium compounds targeting Akt-mediated signaling [J]. *J Pharmacol Sci*, 2009, 110(1): 1-13.
- [34] He Y, Huang C, Lin X, *et al*. MicroRNA-29 family, a crucial therapeutic target for fibrosis diseases [J]. *Biochimie*, 2013, 95(7): 1355-1359.
- [35] Li Y Y, Lin Y K, Li Y, *et al*. SCM-198 alleviates endometriosis by suppressing estrogen-ER α mediated differentiation and function of CD4+CD25+ regulatory T cells [J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(5): 1961-1973.
- [36] Xi T, Wang R, Pi D, *et al*. The p53/miR-29a-3p axis mediates the antifibrotic effect of leonurine on angiotensin II-stimulated rat cardiac fibroblasts [J]. *Exp Cell Res*, 2023, 426(1): 113556.
- [37] Chamorro Á, Dirnagl U, Urra X, *et al*. Neuroprotection in acute stroke: Targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation [J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(8):869-881.
- [38] Rodrigues F T S, de Sousa C N S, Ximenes N C, *et al*. Effects of standard ethanolic extract from *Erythrina velutina* in acute cerebral ischemia in mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 96: 1230-1239.
- [39] Uzdensky A B. Apoptosis regulation in the penumbra after ischemic stroke: Expression of pro- and antiapoptotic proteins [J]. *Apoptosis*, 2019, 24(9-10): 687-702.
- [40] Deng Z, Li J, Tang X, *et al*. Leonurine reduces oxidative stress and provides neuroprotection against ischemic injury via modulating oxidative and NO/NOS pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(17): 10188.
- [41] Wang Y, Li B, Li Z, *et al*. Improvement of hypoxia-ischemia-induced white matter injury in immature rat brain by ethyl pyruvate [J]. *Neurochem Res*, 2013, 38(4): 742-752.
- [42] Li J, Zhang S, Liu X, *et al*. Neuroprotective effects of leonurine against oxygen-glucose deprivation by targeting Cx36/CaMKII in PC12 cells [J]. *PLoS One*, 2018, 13(7): e0200705.
- [43] Shi X R, Hong Z Y, Liu H R, *et al*. Neuroprotective effects of SCM198 on 6-hydroxydopamine-induced behavioral deficit in rats and cytotoxicity in neuronal SH-SY5Y cells [J]. *Neurochem Int*, 2011, 58(8): 851-860.
- [44] Jin M, Li Q, Gu Y, *et al*. Leonurine suppresses neuroinflammation through promoting oligodendrocyte maturation [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(2): 1470-1485.
- [45] Hong Z Y, Shi X R, Zhu K, *et al*. SCM-198 inhibits microglial overactivation and attenuates A β (1-40)-induced cognitive impairments in rats via JNK and NF- κ B pathways [J]. *J Neuroinflammation*, 2014, 11: 147.
- [46] Haque M E, Kim I S, Jakaria M, *et al*. Importance of GPCR-mediated microglial activation in Alzheimer's disease [J]. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12: 258.
- [47] Clanchy F I L, Williams R O. Ibudilast inhibits chemokine expression in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts and exhibits immunomodulatory activity in experimental arthritis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2019, 71(5): 703-711.
- [48] Jia M, Li C, Zheng Y, *et al*. Leonurine exerts antidepressant-like effects in the chronic mild stress-induced depression model in mice by inhibiting neuroinflammation [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2017, 20(11): 886-895.
- [49] Du Y Y, Chen Z X, Liu M Y, *et al*. Leonurine regulates Treg/Th17 balance to attenuate rheumatoid arthritis through inhibition of TAZ expression [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 556526.

- [50] Du Y, Cui R, Tian N, *et al.* Regulation of type I interferon signature by VGLL3 in the fibroblast-like synoviocytes of rheumatoid arthritis patients via targeting the Hippo pathway [J]. *Arthritis Res Ther*, 2022, 24(1): 188.
- [51] Ma X N, Feng W, Li N, *et al.* Leonurine alleviates rheumatoid arthritis by regulating the Hippo signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2024, 123: 155243.
- [52] Hu Z C, Gong L F, Li X B, *et al.* Inhibition of PI3K/Akt/NF- κ B signaling with leonurine for ameliorating the progression of osteoarthritis: *In vitro* and *in vivo* studies [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5): 6940-6950.
- [53] Yin W, Lei Y. Leonurine inhibits IL-1 β induced inflammation in murine chondrocytes and ameliorates murine osteoarthritis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 65: 50-59.
- [54] Yang L, Liu S, Mu S, *et al.* Leonurine hydrochloride promotes osteogenic differentiation and increases osteoblastic bone formation in ovariectomized mice by Wnt/ β -catenin pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 504(4): 941-948.
- [55] Pickles S, Vigie P, Youle R J. Mitophagy and quality control mechanisms in mitochondrial maintenance [J]. *Curr Biol*, 2018, 28(4): R170-R185.
- [56] Zhang F, Peng W, Zhang J, *et al.* P53 and Parkin co-regulate mitophagy in bone marrow mesenchymal stem cells to promote the repair of early steroid-induced osteonecrosis of the femoral head [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(1): 42.
- [57] Zhu Y Z, Wu W, Zhu Q, *et al.* Discovery of leonuri and therapeutical applications: From bench to bedside [J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 188: 26-35.
- [58] Pei D D, Sun J L, Zhu C H, *et al.* Contribution of mitophagy to cell-mediated mineralization: Revisiting a 50-year-old conundrum [J]. *Adv Sci*, 2018, 5(10): 1800873.
- [59] Song Z, Meng S, Tang Z, *et al.* Injectable leonurine nanocrystal-loaded microspheres for long-term hyperlipidemia management [J]. *Biomater Sci*, 2023, 11(13): 4713-4726.
- [60] Huang L, Yang X, Peng A, *et al.* Inhibitory effect of leonurine on the formation of advanced glycation end products [J]. *Food Funct*, 2015, 6(2): 584-589.
- [61] Meng S, Song Z, Tang Z, *et al.* Surface-decorated nanoliposomal leonurine targets activated fibroblast-like synoviocytes for efficient rheumatoid arthritis therapy [J]. *Biomater Sci*, 2023, 11(21): 7099-7113.
- [62] Zhao Y, Feng X, Li B, *et al.* Dexmedetomidine protects against lipopolysaccharide-induced acute kidney injury by enhancing autophagy through inhibition of the PI3K/AKT/mTOR Pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 128.
- [63] Singh A K, Kashyap M P, Tripathi V K, *et al.* Neuroprotection through rapamycin-induced activation of autophagy and PI3K/Akt1/mTOR/CREB signaling against amyloid- β -induced oxidative stress, synaptic/neurotransmission dysfunction, and neurodegeneration in adult rats [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(8): 5815-5828.
- [64] Wang X Y, Gong L J, Huang J M, *et al.* Pinocembrin alleviates glucocorticoid-induced apoptosis by activating autophagy via suppressing the PI3K/Akt/mTOR pathway in osteocytes [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 880: 173212.
- [65] Yin Y, Dang W, Zhou X, *et al.* PI3K-Akt-mTOR axis sustains rotavirus infection via the 4E-BP1 mediated autophagy pathway and represents an antiviral target [J]. *Virulence*, 2018, 9(1): 83-98.

【责任编辑 解学星】