

• 专论 •

## 抗炎天然产物研究进展

齐悦<sup>1</sup>, 王玉丽<sup>2</sup>, 张士俊<sup>2</sup>, 徐为人<sup>2</sup>

(1. 天津医科大学基础医学院, 天津 300070; 2. 天津药物研究院, 天津 300193)

**摘要:**炎症是具有血管系统的活体组织对损伤因子所发生的防御性反应, 参与多种疾病的发病过程。细胞信号传导通路中的多种关键酶和因子参与其中, 如核因子 NF- $\kappa$ B、丝裂原激活蛋白酶(p38MAPk)、基质金属蛋白酶(MMPs)以及在  $\gamma$  干扰素(IFN- $\gamma$ )和生长激素信号传导途径上起关键作用的 STAT 核蛋白家族等。研究发现, 从植物中提取得到的多种天然产物都具有抗炎活性, 而成为许多药物研究者的工作重点和中心。对近两年来文献中报道的, 具有明确化学结构, 并且在体内外实验中显示有确切抗炎作用的天然产物进行了整理和综述。

**关键词:**天然产物; 抗炎活性; 促炎症细胞因子

中图分类号: R284 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2007)12-1761-10

### Progress in study on anti-inflammatory natural products

QI Yue<sup>1</sup>, WANG Yu-li<sup>2</sup>, ZHANG Shi-jun<sup>2</sup>, XU Wei-ren<sup>2</sup>

(1. College of Basic Medical Science, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China;

2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China)

**Key words:** natural products; anti-inflammatory activity; pro-inflammatory cytokines

炎症是具有血管系统的活体组织对损伤因子所发生的防御性反应, 参与多种疾病的发病过程, 主要分为 3 个阶段: ①急性阶段, 组织损伤后释放活性介质; ②免疫阶段, 免疫系统被激活; ③慢性炎症阶段, 释放大量的细胞因子。多种细胞信号传导通路中的关键酶和因子参与了炎症反应的发生, 如核因子 NF- $\kappa$ B、丝裂原激活蛋白酶(p38MAPk)、基质金属蛋白酶(MMPs)以及在  $\gamma$  干扰素(IFN- $\gamma$ )和生长激素信号传导途径上起关键作用的 STAT 核蛋白家族等。而这些因子也恰恰成为了潜在的抗炎靶点。

具有抗炎活性的天然产物与人类健康密切相关, 在预防和治疗炎症疾病过程中发挥了重要的作用。目前, 研究、开发具有抗炎活性的天然药物成为许多药物研究者的工作重点和中心。本文就近年来, 文献中报道的在经典炎症动物模型及体外细胞试验中具有明确抗炎活性, 且结构确切的天然药物, 按照结构类型进行了综述。

#### 1 萜类

1.1 倍半萜类: 2 $\beta$ -乙氧基-6-O-乙酰基-2,3-二氢堆心菊内酯(I)、6-O-2-(2-甲基丁酰基)堆心菊内酯(II)和 6-O-甲苯酰基堆心菊内酯(III)是从新鲜的山

金车(山生阿尼菊 *Arnica montana* L.)花部乙醇提取物分离得到的母核结构为愈创木烷的新倍半萜类化合物<sup>[1]</sup>。在体内试验中, 化合物 I 对巴豆油诱发的小鼠耳肿有抑制作用, 抑制率可达 42%(1.0  $\mu$ mol/cm<sup>2</sup>,  $P < 0.05$ )。在 Jurkat T 细胞和 RAW 264.7 巨噬细胞中进行的 NF- $\kappa$ B 活性抑制试验显示, 化合物 II (10  $\mu$ mol/L)和 III (3  $\mu$ mol/L)可以显著抑制 NF- $\kappa$ B 与 DNA 的结合, 且没有明显的细胞毒性。二者的 IC<sub>100</sub>分别为 10 和 2.5  $\mu$ mol/L, 5 和 2.5  $\mu$ mol/L。而在 HeLa 229 细胞中进行的 ELISA 分析表明该 3 个化合物在 0.05~5  $\mu$ mol/L 内可以剂量依赖性抑制 IL-8 的释放, IC<sub>50</sub>分别为 4.61, 0.48, 0.35  $\mu$ mol/L。

Indicanone (N)是从了哥王 *Wikstroemia indica* (Linn.) C. A. Meyer 根部醋酸乙酯提取物中分离得到的一个全新的愈创木烷型倍半萜烯化合物<sup>[2]</sup>。该化合物对 LPS/IFN- $\gamma$  活化的 RAW 264.7 巨噬细胞中 NO 的合成有强的抑制作用, IC<sub>50</sub>为 9.3 mmol/L, 在 3~30  $\mu$ mol/L 内可浓度依赖性抑制 LPS/IFN- $\gamma$  诱导的 iNOS 基因表达水平增高。

8-去氧莨苣苦素(8-deoxylactucin, V)是从菊苣 *Cichorium intybus* L. 根部醋酸乙酯提取物中分

收稿日期: 2007-06-12

基金项目: 天津市科委重点基金(043185111-7); 天津市科委支撑项目(07ZCKFSH00300)

作者简介: 齐悦(1982-), 女, 天津医科大学基础医学院药理学硕士研究生在读。

Tel: (022)23006001 E-mail: yojanqi@yahoo.com.cn

离得到的愈创木烷内酯化合物<sup>[3]</sup>。在肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )活化的人类结肠 HT29 细胞中,该化合物对诱生型环氧化酶(COX-2)的表达以及前列腺素 E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)的合成具有强的抑制作用,在 4~16  $\mu\text{g}/\text{mL}$  内抑制作用呈浓度依赖性,30  $\mu\text{g}/\text{mL}$  时则可完

全抑制 COX-2 蛋白的表达。此外,该化合物(16  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )还可以显著抑制 TNF- $\alpha$  诱导的 NF- $\kappa\text{B}$  与 DNA 结合。认为该愈创木烷内酯型化合物很有可能是通过抑制转录因子 NF- $\kappa\text{B}$  的活性而发挥抑制 COX-2 表达作用的。化合物 I~V 的结构式见图 1。

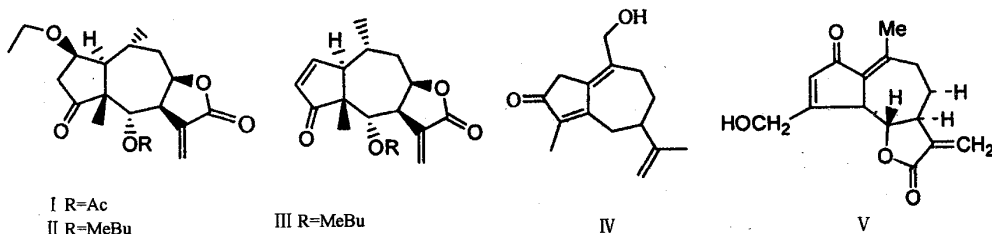


图 1 倍半萜类化合物的结构式

Fig. 1 Structures of sesquiterpenes

1.2 二萜类:穿心莲内酯(andrographolide, VI)是半日花烷型二萜内酯类化合物。Burgos<sup>[4]</sup>等对从爵床科植物穿心莲 *Andrographis paniculata* (Burm. f.) Nees 中提取得到的穿心莲内酯和 14-去氧穿心莲内酯(14-DAP, VII)进行体外实验时发现,两个化合物可以显著减少刀豆球蛋白(CON-A)活化的小鼠淋巴细胞中 IFN- $\gamma$  的合成,IC<sub>50</sub>分别为(1.70 $\pm$ 0.07) mmol/L 和(35.80 $\pm$ 0.50) mmol/L,且呈浓度依赖性。穿心莲内酯可以通过抑制 CON-A 诱导的 IL-2 合成和细胞外信号调节激酶(ERK1/2)的磷酸化过程,减少小鼠 T 细胞中 TFN- $\gamma$  的合成。14-DAP 只能完全抑制 ERK1 和部分抑制 ERK2 的磷酸化过程,且作用不如前者。

(*Sphenocentrum jollyanum* Pierre)果实提取物中纯化分离得到的呋喃类二萜化合物<sup>[6]</sup>。在动物试验中,该化合物可以显著减轻角叉菜胶引起的大鼠足肿,20 mg/kg 时抑制率为 67.08%,作为对照药的阿司匹林在剂量为 100 mg/kg 时的抑制率为 72.5%。

Marrulibanoside (VIII)是 Rigano 等<sup>[5]</sup>从 *Marrubium globosum* Montbr. et Auch. ex Benth. ssp. *libanoticum* Boiss. 地上部分的丙酮提取物中分离得到的一个新的以半日花烷为母核的二萜类化合物。在动物试验中,*po* marrulibanoside 为主要成分的 *M. globosum* 丙酮提取物 10~100 mg/kg,可显著抑制角叉菜引起的大鼠足部水肿( $P<0.01$ );剂量为 30 和 100 mg/kg 时,可抑制足肿长达 4 h 之久。在鼠腹膜巨噬细胞中进行的体外试验显示,50  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的 marrulibanoside 可以显著抑制 LPS/IFN- $\gamma$  诱导的 PGE<sub>2</sub> 和 NO 释放,抑制率分别为 77%和 82%。但是,该化合物对未活化细胞中 COX-2 和诱导型 NO 合酶(iNOS)的活性没有影响。因此推测 marrulibanoside 很有可能是通过直接抑制 COX-2 和 iNOS 活性而不是降低二者的表达水平而发挥抗炎作用的。

Glaucopine A 和 B(X, XI)是从 *Sarcodon glaucopus* Maas Geest. & Nunnf. 中分离得到了两个新的以 cythane 为母核的二萜烯类化合物<sup>[7]</sup>,在巴豆油诱导的耳肿试验中两个化合物(1 mmol/cm<sup>2</sup>)都可以显著的抑制水肿,水肿抑制率分别为 62%和 55%,效果与对照药吡嗪美辛(0.3 mmol/cm<sup>2</sup>, 61%)相似。

二萜烯类化合物柳杉酚(sugiol, XII)是从台湾翠柏 *Calocedrus formosana* Florin 树皮的醇提取物中分离纯化得到的。Chao 等<sup>[8]</sup>研究发现,在 LPS 活化的 J774A.1 巨噬细胞中,30  $\mu\text{mol}/\text{L}$  的柳杉酚( $P<0.01$ )可以使 TNF- $\alpha$  释放减少 2/3,IL-1 $\beta$  的浓度从 135 pg/mL 下降到 45 pg/mL,pro IL-1 $\beta$  蛋白表达减少 2.5 倍(20  $\mu\text{mol}/\text{L}$  时,可减少 4 倍),并且没有细胞毒性。此外,10~30  $\mu\text{mol}/\text{L}$  柳杉酚还可浓度依赖性抑制促有丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)活化;10  $\mu\text{mol}/\text{L}$  时,可显著抑制 ERK-1/-2 和 LPS 诱导的 JNK1/2 磷酸化;在 30  $\mu\text{mol}/\text{L}$  时,则可完全抑制 JNK1/2 的磷酸化作用,并在基础水平上减少 p38 的磷酸化( $P<0.05$ )。化合物 VI~XII 的结构式见图 2。

1.3 四环三萜类:葫芦素 R(cucurbitacin R, XIII)是具有抗炎活性的四环三萜类化合物。Escandell 等<sup>[9]</sup>对从塔尤泻瓜 *Cayaponia tayuya* Vell. 根中分离得到的葫芦素 R 进行了动物试验研究。大鼠连续

非洲防己苦素(columbin, K)是从台湾翠柏

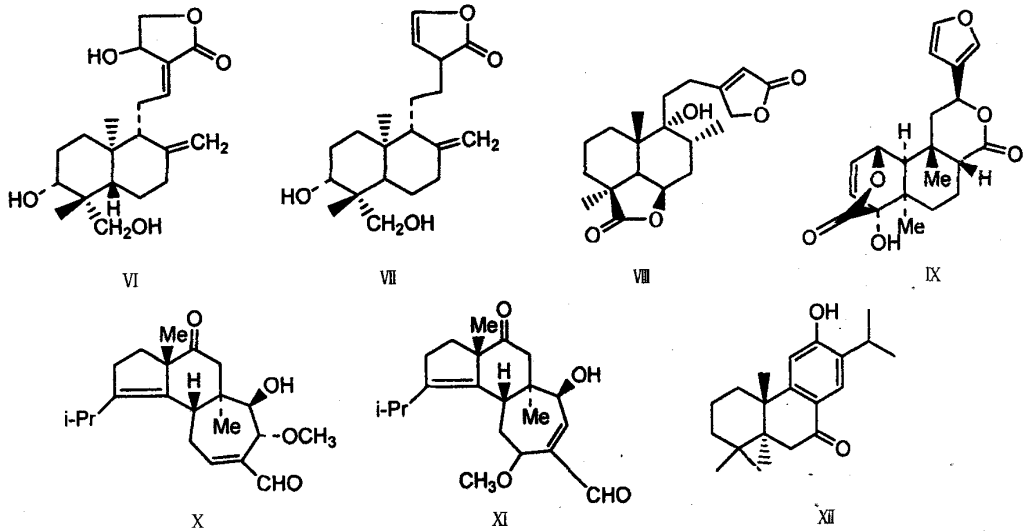


图 2 二萜类化合物的结构式

Fig. 2 Structures of diterpenes

7 d *po* 葫芦素 R 1 mg/kg, 可显著抑制乳酸分枝杆菌造成的大鼠足部水肿, 抑制率达 48%; 对照药布洛芬(10 mg/kg)在相同实验条件下的水肿抑制率仅为 58%。Western blot 分析显示, 该化合物还可以显著抑制大鼠足部组织匀浆液中 PGE<sub>2</sub> 的合成(94%,  $P < 0.05$ )以及 NOS-2 和 COX-2 的表达, 并且关节炎足部的 TNF- $\alpha$  合成也可被显著抑制, 抑制率为 76%(对照药布洛芬的抑制率为 68%)。在体外实验中, 葫芦素 R(100  $\mu\text{mol/L}$ )则可抑制诱导期 RAW 264.7 巨噬细胞和淋巴细胞中 NO 和 PGE<sub>2</sub> 的合成, 抑制率分别为 42%和 53%; 在诱导后期, 可抑制细胞中 COX-2 的活性(约 60%,  $P < 0.01$ ); 在浓度为 50~100  $\mu\text{mol/L}$  时, 可抑制 LPS 活化的巨噬细胞中 NOS-2 和 COX-2 蛋白的表达, 抑制率分别为 57%和 40%; 在 52~78  $\mu\text{mol/L}$  时, 可浓度依赖性抑制细胞中 TNF- $\alpha$  的合成, IC<sub>50</sub> 为 65  $\mu\text{mol/L}$ 。在健康和关节炎病人的淋巴细胞中, 葫芦素 R 对细胞中 TNF- $\alpha$  合成均具有抑制作用, IC<sub>50</sub> 值分别为 29 和 7  $\mu\text{mol/L}$ 。Anti-phospho-STAT3 Western blot 分析发现, 该化合物还可以抑制 IL-6 诱导的转录激活因子 3(STAT3)的活性。因此, 研究者推断葫芦素 R 很有可能是通过抑制 STAT3 活性而不是 NF- $\kappa\text{B}$  的活性而发挥抗炎作用的。

二氢葫芦素 B(dihydrocucurbitacin B, XN)是葫芦素 R 衍生物, 在体内实验显示具有抗炎活性<sup>[10]</sup>。在动物试验中, 以 1 mg/kg 的剂量 *po* 二氢葫芦素 B, 从造模后 16 d 开始到第 23 天, 可减轻乳酸分枝杆菌引起的大鼠足部水肿(38%,  $P < 0.01$ ), 降

低足部组织匀浆液中 NOS 和 COX-2 的表达; 以及减少炎症足部 PGE<sub>2</sub> 的表达(约 50%), 增加胃组织匀浆液中 PGE<sub>2</sub> 的表达(约 70%,  $P < 0.01$ )。体外实验中, 二氢葫芦素 B 还可以显著地减少人类中性粒细胞、淋巴细胞和 RAW 264.7 鼠巨噬细胞中 NO 的合成(10  $\mu\text{mol/L}$ , 抑制率为 20%,  $P < 0.01$ ), 但对诱导后期的 NO 合成没有影响。尽管在 RAW 细胞中对 NOS-2 的作用不显著, 但在体内实验中, 二氢葫芦素 B 却可显著抑制大鼠关节炎足部 NOS-2 的表达(抑制率为 80%,  $P < 0.01$ )。此外, 该化合物还可以在不影响 COX-2 诱导作用的情况下减少巨噬细胞中 PGE<sub>2</sub> 的合成(30%,  $P < 0.01$ ); 并在诱导后期抑制 COX-2 的活性(60%,  $P < 0.01$ ); 在人类淋巴细胞中, 则可浓度依赖性抑制 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  的合成, IC<sub>50</sub> 分别为 4.5 和 1.19  $\mu\text{mol/L}$ ; 当浓度为 10 和 5  $\mu\text{mol/L}$  时二氢葫芦素 B 可 100%抑制活化 24 h 的 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  的合成, 而对巨噬细胞中细胞因子的合成没有影响。Siqueira 等<sup>[11]</sup>也对从无苞片威尔瓜 *Wilbrandia ebracteata* Cogn. 根部分离得到的二氢葫芦素 B 进行了研究, 发现 *ip* 给药可以减轻角叉菜胶引起的大鼠足部水肿(0.3、1、3 mg/kg 剂量组的抑制率分别为 26%、44%、56%); 降低胸膜积液中白细胞的数量和白三烯 B<sub>4</sub>(LTB<sub>4</sub>)的质量浓度(10 mg/kg, 抑制率分别为 51%和 75%)。在质量浓度为 10 mg/kg 时, 二氢葫芦素 B 无法调节人类中性粒细胞中 LTB<sub>4</sub> 以及结构型环氧化酶(COX-1)转染的 COS-7 细胞中 PGE<sub>2</sub> 的合成, 但却可以显著抑制 COX-2 转染的 COS-7 细胞中 PGE<sub>2</sub> 的合成, 抑

制率高达 72%。同时研究发现其对 IL-1 $\alpha$  活化的 NIH3T3 细胞中 COX-1 和 COX-2 蛋白表达的水平并没有影响。化合物 XIII、XIV 的结构式见图 3。

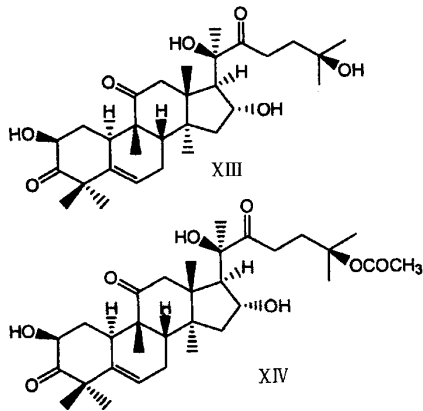


图 3 四环三萜类化合物的结构式

Fig. 3 Structures of tetracyclic triterpenes

1.4 五环三萜类:熊果酸型五环三萜类化合物乳香酸 (boswellic acids) 是从乳香树 *Boswellia serrata* Roxb. 树胶提取物中的主要成分。结构与非类固醇类抗炎药(NSAID)不同,而与免疫系统中的成分类似,有  $\alpha$  和  $\beta$  异构体。最明显的作用就是可以抑制 5-脂氧化酶的活化,及其他细胞因子如白细胞介素、TNF- $\alpha$  和补体的活性。体外实验中,10~80  $\mu\text{g}/\text{mL}$  乳香酸可以剂量依赖性抑制钙离子转运体 A231876 活化的 PMN 细胞中 LTB $_4$  和 5-HETE(5-LOX 通路的代谢产物)的合成<sup>[12]</sup>。其中又以乙酰基-11-酮乳香酸 (acetyl-11-keto- $\beta$ -boswellic acid, AKBA, XV) 对 LTB $_4$  合成的抑制作用最强,IC $_{50}$  为 1.5  $\mu\text{mol}/\text{L}$ 。结构活性分析发现 C $_4$  上的亲水性和 C $_{11}$  上的酮基对乳香酸抑制白三烯合成及 5-LOX 活性至关重要。Schweizer 等<sup>[13]</sup>发现 11-酮- $\beta$ -乳香酸(11-keto- $\beta$ -boswellic acid, KBA, XVI)和 9,11-去羟基乙酰乳香酸 (acetyl-9, 11-dehydro-boswellic acid, XVII) 可以抑制 5-LOX 的活性,IC $_{50}$  值分别为 3.0 和 0.75  $\mu\text{mol}/\text{L}$ 。但当五环三萜结构失去了 C $_{11}$  上的酮基或 A 环上没有羰基时,没有 5-LOX 抑制活性如  $\beta$ -香树脂醇( $\beta$ -amyrin, XIX)和熊果酸(ursolic acid, XX),这些化合物不但没有抑制作用,而且还会反转 AKBA、KBA 等的 5-LOX 抑制活性,但对其他结构类型的 5-LOX 抑制剂没有影响,这表明乳香酸很有可能是通过直接与 5-LOX 上的对应结构域结合来抑制其活性的。在脂多糖刺激的人类单核细胞中, $\alpha$ -乙酰乳香酸(acetyl- $\alpha$ -boswellic acid, XVIII)和 AKBA 在 1~10  $\mu\text{mol}/\text{L}$  内可以抑制 TNF- $\alpha$  的合成,

AKBA 的作用最强,主要是通过直接抑制 I $\kappa$ B- $\alpha$  激酶(IKK)的活性,继而抑制 NF- $\kappa$ B 的活性,最终下调人类单核细胞中 TNF- $\alpha$  的表达<sup>[14]</sup>。

$3\beta$ , 23-二羟基熊果-12-烯-28-酸 ( $3\beta$ , 23-dihydroxyurs-12-en-28-oic acid, XXI)、 $2\alpha$ ,  $3\beta$ -二羟基齐墩果-12-烯-28-酸 ( $2\alpha$ ,  $3\beta$ -dihydroxyolean-12-en-28-oic acid, XXII) 和  $2\alpha$ ,  $3\beta$ , 23-三羟基齐墩果-12-烯-28-酸 ( $2\alpha$ ,  $3\beta$ , 23-trihydroxyolean-12-en-28-oic acid, XXIII) 是 De Felice 等<sup>[15]</sup>从唇形科耶路撒冷鼠尾草 *Salvia hierosolymitana* Boiss. 叶子的氯仿提取物中分离出的多羟基三萜类化合物。三者对巴豆油引起的小鼠耳肿具有很强的抑制作用,0.3  $\mu\text{mol}/\text{cm}^2$  时的水肿抑制率分别为 54%、51%、60% ( $P < 0.05$ )。化合物 XV~XXIII 的结构式见图 4。

1.5 环烯醚萜类:环烯醚萜类衍生物玄参苷 (harpagoside, XXIV) 是南非钩麻 *Harpagophytum procumbens* DC. 中的主要活性成分。Kaszkin 等<sup>[16]</sup>发现,富含玄参苷(27%)的植物根部特殊提取物可抑制 IL-1 $\beta$  活化的肾小球膜细胞中的 iNOS 的表达,抑制率约为 80%,且呈浓度依赖关系;可以抑制细胞中 NO 合成,IC $_{50}$  值为 0.2  $\text{mg}/\text{mL}$ ;同时还可以减弱细胞中 iNOS 启动子的活性以及抑制 NF- $\kappa$ B 的易位。Huang 等<sup>[17]</sup>对玄参苷活性机制的研究发现,其可浓度依赖性抑制 LPS 活化的人类 HepG $_2$  肝癌细胞中 COX-2、iNOS 蛋白 mRNA 的表达水平;阻碍 LPS 活化的细胞中 NF- $\kappa$ B 向核内转移及减少 I $\kappa$ B- $\alpha$  抑制亚单元的降解;还可以浓度依赖性抑制 LPS 诱导的 NF- $\kappa$ B 启动子的活性。这些作用均与玄参苷可抑制 NF- $\kappa$ B 活化相关。化合物 XXIV 见图 4。

## 2 皂苷类

赤豆皂苷 (azukisaponin V, XXIV) 是 Asres 等<sup>[18]</sup>从 *Melilotus elegans* Ser. 的醇提取物中得到的。该化合物对角叉菜引起的水肿具有强的抑制作用,约是吲哚美辛抑制作用的 10 倍,具有良好的开发前景。Kwang 等<sup>[19]</sup>研究了从桔梗 *Platycodon grandiflorum* (Jacq.) A. DC. 根部甲醇提取物中分离得到的 7 种桔梗苷对 LPS 活化的 RAW 264.7 巨噬细胞中 iNOS 和 COX-2 活性的作用,发现 2''-O-乙酰远志皂苷 D (2''-O-acetyl polygalacin D, XXVI)、桔梗皂苷 A (platycodin A, XXVII)、桔梗皂苷 D (platycodin D, XXVIII) 和远志皂苷 D (polygalacin D, XXIX) 的活性最强,在 5~10  $\mu\text{mol}/\text{L}$  内可以浓度依赖性抑制 LPS 诱导 NO 和 PGE $_2$  合成,还能抑制 iNOS、COX-2 蛋白 mRNA 的表达而不影响细胞活

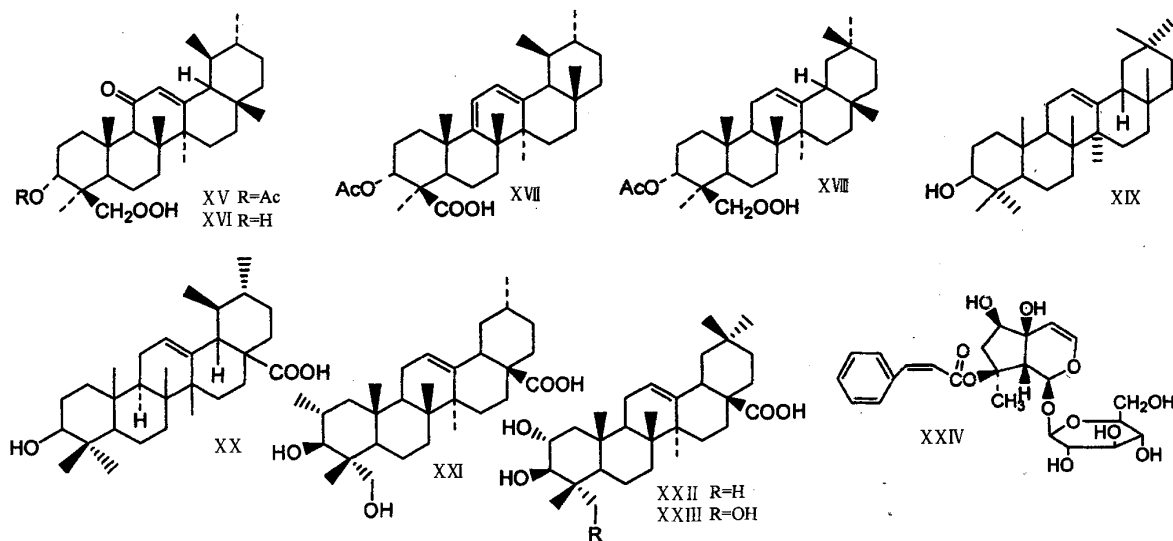


图 4 五环三萜类和环烯醚萜类化合物的结构式

Fig. 4. Structures of pentacyclic triterpenes and iridoid

力。转染了 pNF- $\kappa$ B-SEAP-NPT 质粒(增强子位置包含 NF- $\kappa$ B 结合位点)的 RAW 264.7 细胞,经桔梗皂苷(10  $\mu$ mol/L)处理后可降低 LPS 诱导的 NF- $\kappa$ B 易位和结合活性以及 I $\kappa$ B- $\alpha$  的降解。该结果表明桔梗皂苷对 NF- $\kappa$ B 活性的抑制作用与其对 I $\kappa$ B- $\alpha$  降解的抑制有关,且可以通过阻断 NF- $\kappa$ B 活性减少 iNOS 和 COX-2 基因的表达。在活体试验中,桔梗皂苷混合物和桔梗皂苷 D 可以减轻 LPS/氨基半乳糖诱导的致死作用,分别使致死率从 89%降低到 60%和 50%。

Jung 等<sup>[20]</sup>对从棱子芹 *Pleurosporum camtschaticum* Hoffm. 地上部分提取物中分离得到的两个皂苷醉鱼草皂苷 IV (buddlejasaponin IV, XXX)和 IV a (buddlejasaponin IV a, XXXI)进行了研究发现二者是该植物提取物中抑制 NO、PGE<sub>2</sub> 和 TNF- $\alpha$  合成的主要活性产物。在体外实验中,醉鱼草皂苷 IV 可以显著抑制 LPS 活化的 RAW 264.7 巨噬细胞中 NO、PGE<sub>2</sub> 和 TNF- $\alpha$  的合成与释放,且在 2.5~10 mg/mL 内呈浓度依赖关系(NO 的 IC<sub>50</sub> 值为 5.4 mg/mL);而后者虽具活性但强度不及前者,在浓度为 25~100 mg/mL 时才对 3 个炎症因子有抑制作用(NO 的 IC<sub>50</sub> 值为 57.2 mg/mL)。将两个皂苷进行氢化可得到柴胡皂苷元 A (saikogenin A, XXXII)和 H (saikogenin H, XXXIII)。虽然两个化合物仍具有强的 NO 抑制活性,IC<sub>50</sub> 值分别为 18.1 和 25.8 mg/mL,但是该活性与其对 RAW 264.7 细胞的细胞毒性(IC<sub>50</sub> 分别为 17.2 和 17.5 mg/mL)相关。化合物 XXV~XXXIII 的结构式见图 5。

### 3 苯丙素类化合物

3.1 香豆素类化合物:没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin gallate, EGCG, XXXIV)是茶 *Camellia sinensis* O. Ktze. 提取物中主要的抗炎活性成分。Porath 等<sup>[21]</sup>从趋化因子、PGE<sub>2</sub> 合成以及炎症相关基因表达的两个水平上,研究了 EGCG 在 TNF- $\alpha$  活化的结肠腺癌细胞 HT29 和 T84 中的抗炎活性。在 TNF- $\alpha$  活化细胞 24 h 后,EGCG 可以显著减少两个细胞系中 IL-8 和巨噬细胞炎症蛋白-3 (MIP-3)的合成,并且在 12.5~50 mmol/L 内的抑制作用呈浓度依赖性;在最大浓度时,EGCG 对两个细胞系中 IL-8 的抑制率分别为 54%和 75%。活化 72 h 时,则可以 100%抑制 IL-8 合成( $P < 0.05$ );50 mmol/L 的 EGCG 可对 TNF- $\alpha$  诱导的 MIP-3 合成有强的抑制作用,抑制率大于 75%( $P < 0.001$ );但在 12.5~50 mmol/L 内,EGCG 只对 HT29 细胞中的 PGE<sub>2</sub> 合成有浓度依赖性抑制作用,最大浓度抑制率为(80 $\pm$ 6)%( $P < 0.001$ )。活化 6 h 时,6.25~50 mmol/L EGCG 则可减少两个细胞系中 IL-8、TNF- $\alpha$ 、MIP-3、粒细胞激活因子- $\alpha$ (GRO- $\alpha$ )、GRO- $\gamma$  以及 COX-2 mRNA 的表达水平,最高浓度的抑制率在 40%~85%。此外,EGCG 还可显著抑制 TNF- $\alpha$  活化的结肠表皮细胞中 IL-8 和 MIP-3 $\alpha$  的表达与分泌,以及抑制 LPS 活化的 RAW 264.7 巨噬细胞中 IL-8 的合成与活性。

没食子酸(gallic acid, XXXV)也是具有抗炎活性的香豆素类化合物。体外实验显示,没食子酸可以

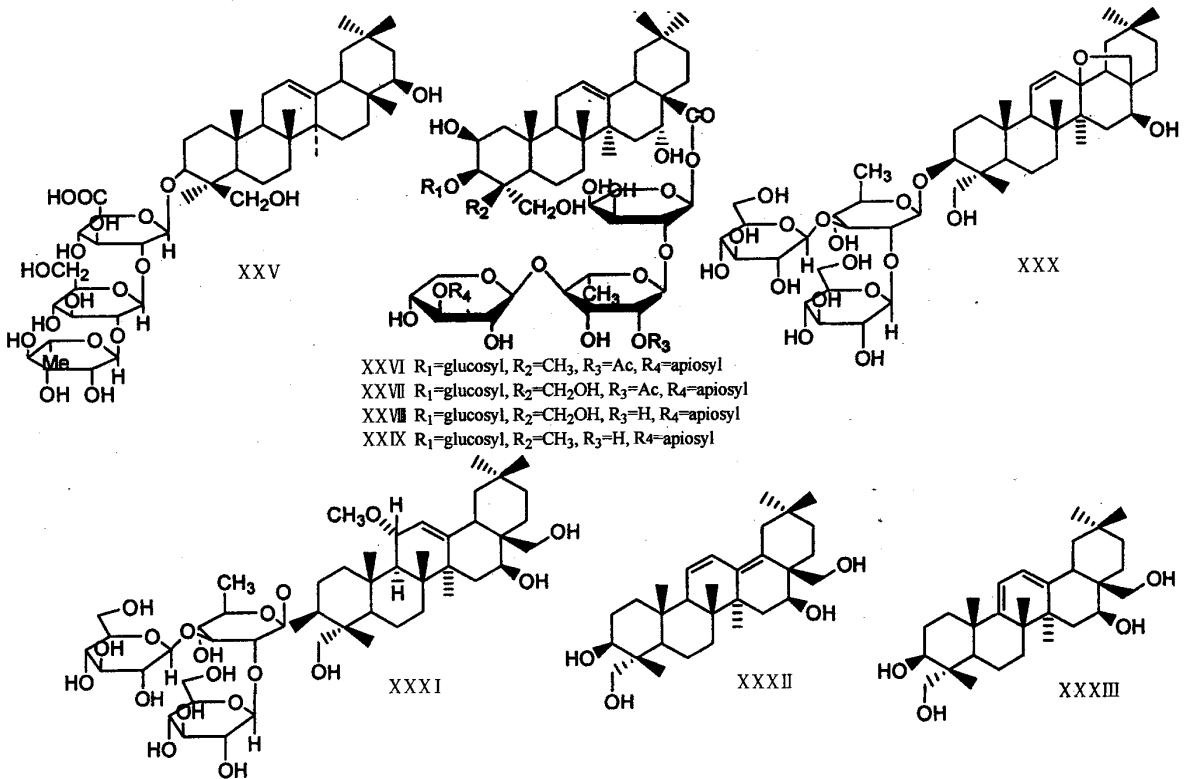


图 5 皂苷类化合物的结构式

Fig. 5 Structures of saponins

通过阻断组织胺的释放和促炎症因子的表达,来发挥抑制肥大细胞中炎症过敏反应的活性<sup>[22]</sup>。没食子酸可以通过调节环磷酸腺苷(cAMP)和细胞内的钙离子而减轻化合物 48/80 或免疫球蛋白 E(IgE)刺激肥大细胞所引起的组织胺释放,还可以减少佛波酯(TPA)和钙离子载体 A23187 激发的促炎因子(如人类肥大细胞中的 TNF- $\alpha$  和 IL-6)基因的表达与合成。该抑制活性与其对 NF- $\kappa$ B 活性以及 p38 细胞分裂素活化蛋白激酶磷酸化过程的抑制作用相关。

3.2 木脂素类:联苯类木脂类化合物厚朴酚(magnolol, XXXVI)、和厚朴酚(honokiol, XXXVII)在体外实验中,可以减少由厌氧的短小棒状杆菌活化的人类单核细胞 THP-1 细胞中 IL-8 和 TNF- $\alpha$  的合成<sup>[23]</sup>。浓度为 10 mmol/L 时,和厚朴酚对细胞内 IL-8 和 TNF- $\alpha$  合成的抑制率分别为 51.4% 和 39.0%,厚朴酚则分别为 42.7% 和 20.3%;在浓度为 15 mmol/L 时,两个化合物对 COX-2 活性的抑制作用分别为 45.8% 和 66.3%;二者可通过抑制 COX-2、IL-8 和 TNF- $\alpha$  启动子中 NF- $\kappa$ B 元件发挥抗炎活性,抑制作用分别为 44.8% 和 42.3%。Ahn 等<sup>[24]</sup>的研究发现和厚朴酚可以抑制各种炎症刺激

因子诱导的 NF- $\kappa$ B 活化,并且没有细胞特异性。此外,两个化合物还可以通过抑制 I $\kappa$ B- $\alpha$  激酶及 1-磷酸肌醇-3 激酶(Akt)的活化,进而抑制 TNF 诱导的 I $\kappa$ B- $\alpha$  磷酸化、蛋白质泛素化(ubiquitination)及降解作用,从而间接抑制 p65 的磷酸化、核内转移以及依赖 NF- $\kappa$ B 受体的基因表达。同时,两个化合物还可以下调在抗细胞程序性死亡过程、增殖、浸润及血管发生过程中受 NF- $\kappa$ B 调节的基因产物的表达。如:抗细胞程序性死亡过程中的 IAP1、IAP2、Bcl-x(L)、Bcl-2、cFLIP、TRAF1 和 survivin,细胞增殖过程中的 cyclin D1、COX-2 和 c-myc,还有浸润期的 MMP-9、细胞间黏附因子-1,以及血管发生过程中的血管内皮发生因子等。

3.3 苯丙酸类:咖啡酸乙酯(ethyl caffeate, XXXVIII)的苯丙酸类化合物,在体外试验中,可以显著抑制 LPS 活化的 RAW 264.7 巨噬细胞中 NO 的合成,减少 iNOS 蛋白和 mRNA 的表达,以及 PGE<sub>2</sub> 的合成。咖啡酸乙酯对 NO 的合成具有显著抑制作用(IC<sub>50</sub>=5.5  $\mu$ g/mL)且呈浓度依赖关系;1  $\mu$ g/mL 时可减少 iNOS mRNA 表达约 56%,2  $\mu$ g/mL 时则可以完全抑制其表达。咖啡酸乙酯(0.5  $\mu$ g/mL)处

理组的巨噬细胞中,胞内 iNOS 蛋白的水平只相当于 LPS 处理组的 30%,表明该化合物是通过下调 iNOS 的转录而实现其抑制 NO 合成作用的。咖啡酸乙酯在 5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  时可以有效地抑制 LPS 诱导的 COX-2 表达 45%;在质量浓度为 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  时可显著抑制 LPS 诱导的 PGE<sub>2</sub> 合成,2~5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  时可完全抑制 PGE<sub>2</sub> 的合成。

免疫印迹分析发现,在鼠巨噬细胞中,1 和 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  咖啡酸乙酯不能显著抑制 LPS 活化的细胞内磷酸化 MAPK 的蛋白水平,也不影响 LPS 活化的巨噬细胞中 I $\kappa$ B- $\alpha$  的磷酸化和降解;在质量浓度为 1 和 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  处理 1 h 时,同样不能减少 NF- $\kappa$ B 上 p65 结构亚单位的核定位。研究发现,咖啡酸乙酯主要是通过阻止 NF- $\kappa$ B 与 DNA 结合而发挥活性的,且呈浓度依赖性,在质量浓度为 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  时就有显著的抑制作用,当质量浓度为 20  $\text{mg}/\text{mL}$  时,该抑制活性可达 100%。

Chiang 等<sup>[25]</sup>使用 COX-2 启动子(含有 NF- $\kappa$ B、NF-IL6 和 CRE 的结合位点)-荧光素酶受体分析,对人类乳腺癌病毒细胞进行瞬时转染试验,发现咖啡酸乙酯可以高度并特异性地下调 TPA 诱导的全长型 COX-2 启动子的活性,在质量浓度为 10、50、100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  时的抑制率分别为 72%、57%、48%,且没有细胞毒性发生。体内试验(小鼠皮肤)中,咖啡酸乙酯可以显著抑制 PA 诱导 COX-2 表达。24  $\text{mmol}/\text{L}$  咖啡酸乙酯对 COX-2 蛋白表达的抑制作用与 13  $\text{mmol}/\text{L}$  的 celecoxib 相当,但当浓度加倍(48  $\text{mmol}/\text{L}$ )时,咖啡酸乙酯的抑制作用要比 131  $\text{mmol}/\text{L}$  的 celecoxib 更有效。结构活性关系分析显示咖啡酸乙酯的邻苯二酚结构和  $\alpha$ 、 $\beta$ -不饱和酯基团是阻止 NF- $\kappa$ B 与 DNA 结合, NF- $\kappa$ B DNA 复合物形成的重要结构特征。化合物 XXXIV~XXXVIII 的结构式见图 6。

#### 4 黄酮类化合物

芹菜黄酮-6,8-二-C- $\beta$ -葡萄糖苷(6,8-di-C- $\beta$ -glucosylapigenin, XXXIX)和白杨素-6,8-二-C- $\beta$ -葡萄糖苷(6,8-di-C- $\beta$ -glucosylchrysin, XL)是二氢黄酮类化合物,被认为是 *Lychnophora ericoides* Mart. 叶子极性提取物中具有抗炎活性的主要成分<sup>[26]</sup>。活体试验中,芹菜黄酮-6,8-二-C- $\beta$ -葡萄糖苷在可以显著减少角叉菜引起的大鼠足部水肿,质量浓度为 15  $\text{mg}/\text{mL}$  时,水肿抑制作用可持续到给药后 3~4 h,而质量浓度为 90  $\text{mg}/\text{mL}$  时,给药后 2 h 才显示有抑制作用,直至实验结束。白杨素-6,8-二-C- $\beta$ -葡萄

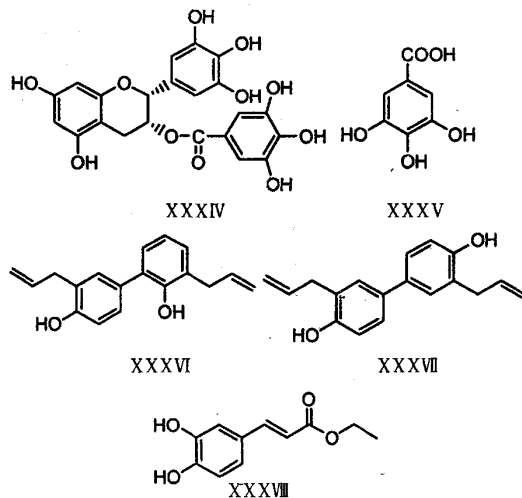


图 6 苯丙素类化合物的结构式

Fig. 6 Structures of phenylpropanoids

糖苷在相同浓度下,对实验动物模型的水肿没有任何作用。

Kyung 等<sup>[27]</sup>研究发现白杨素(chrysin, XL I)在 1~2.5  $\mu\text{mol}/\text{L}$  内可浓度依赖性抑制 LPS 活化的 RAW 264.7 巨噬细胞中 COX-2 蛋白的表达,抑制活性可稳定维持 8 h;而不能抑制 LPS 活化的巨噬细胞中 MAPKs(ERK、JNK 和 p38)及酪氨酸激酶的磷酸化。对其 COX-2 启动子活性的分析发现, LPS 诱导的 NF-IL6 与 DNA 结合可以被 2.5  $\mu\text{mol}/\text{L}$  白杨素显著抑制。此外,在研究其对 cAMP 反应元件结合蛋白(CREB)和 NF- $\kappa$ B 与 DNA 结合的抑制作用时发现白杨素并不影响 CREB 与 DNA 的结合活性,但是可以显著增加 LPS 诱导的 NF- $\kappa$ B 依赖性荧光素酶的表达,表明白杨素是通过抑制 NF-IL6 与 DNA 结合,而不是抑制 CREB 和 NF- $\kappa$ B 与 DNA 结合,来发挥其对 LPS 诱导 COX-2 表达的抑制作用的。

穗花杉双黄酮(amentoflavone, XL I)是芹菜黄酮的双聚体, Woo 等<sup>[28]</sup>对从还魂草 *Selaginella tamariscina* (Beauv.) Spring 中分离得到的该活性化合物进行了体外实验分析。在活化的巨噬细胞中,穗花杉双黄酮可以抑制 iNOS 基因的表达,进而抑制 NO 的合成。穗花杉双黄酮在浓度为 30 和 60  $\mu\text{mol}/\text{L}$  时,对 LPS 活化的 RAW 264.7 细胞中 NO 的合成有很强的抑制作用;还可以显著抑制 LPS 诱导的 iNOS 蛋白水平增加,在 60  $\mu\text{mol}/\text{L}$  时可以完全阻断 iNOS 的诱导合成;RT-PCR 分析显示 iNOS mRNA 的表达也可被该浓度的穗花杉双黄酮完全抑制。

在转染了哺乳动物细胞表达载体 pGL-miNOS

1588(含有荧光素酶结构基因和-1.59 kb miNOS 启动子)的 RAW 264.7 细胞中进行报道基因分析,结果显示在 30、60 μmol/L 穗花杉双黄酮可以显著抑制 LPS 诱导的转染细胞中荧光素酶的活性( $P < 0.01$ )。同时,对转染了荧光素酶质粒(含有 NF-κB 或 AP-1 结合序列)的细胞进行分析,发现相同浓度的该化合物还可以显著地抑制 LPS 诱导的荧光素酶活性( $P < 0.01$ ),并且在 60 μmol/L 时可以完全阻断 NF-κB 的报道活性。但是,穗花杉双黄酮对 LPS 诱导的 AP-1 报道活性增加没有影响,这可能与它可以选择性抑制 NF-κB 活性相关,而与 iNOS 基因表达转录因子 AP-1 无关。穗花杉双黄酮还可以通过抑制 LPS 诱导的 p65 核内易位和细胞溶质内 IκB-α 的降解,来发挥其抑制 NF-κB 活化的作用。化合物 XXXIX ~ XL I 的结构式见图 7。

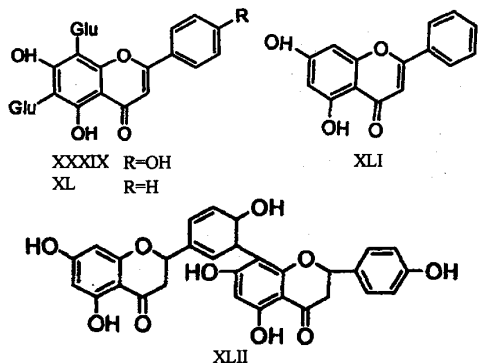


图 7 黄酮类化合物的结构式  
Fig. 7 Structures of flavonoids

### 5 醌类化合物

双麝香草醌(dithymoquinone, XL III)、麝香草氢醌(thymohydroquinone, XL IV)、麝香草酚(thymol, XL V)和麝香草醌(thymoquinone, XL VI)是苯醌类化合物。Marsik 等体外实验发现 4 个化合物对 COX-1/-2 催化的 PGE<sub>2</sub> 合成都具有显著的抑制作用( $P < 0.01$ ),其中香草酚对 COX-1 的抑制活性最强,IC<sub>50</sub>为 0.2 μmol/L,与对照药吲哚美辛的相同,对 COX-2 的 IC<sub>50</sub>为 1.0 μmol/L;麝香草氢醌和麝香草醌对 COX-2 的抑制活性最强,IC<sub>50</sub>分别为 0.1 和 0.3 μmol/L,活性强于吲哚美辛(0.6 μmol/L),二者对 COX-1 的 IC<sub>50</sub>分别为 0.6 和 2.6 μmol/L。尽管在低浓度(0.1 μmol/L)时,双麝香草醌对 PGE<sub>2</sub> 合成的抑制作用也与吲哚美辛相似,但是 IC<sub>50</sub>>100 μmol/L,没有显著的 COX-1 抑制作用;但其可以剂量依赖性抑制 COX-2 的活性,IC<sub>50</sub>为 0.9 μmol/L,COX-2/COX-1 的比值大于 111,表明该化合物具有

强的 COX-2 选择性<sup>[29]</sup>。另外,麝香草醌也具有一定的 COX-2 选择性,COX-2/COX-1 比值为 10.4。双麝香草醌和麝香草醌对 COX-2 个有选择性抑制作用,有开发成为新型非甾体抗炎药物的潜力。

萘醌类化合物二甲基丙烯酰紫草素(β,β-dimethylacrylshikonin, XL VII)、异戊酰紫草素(isovalerylshikonin, XL VIII)以及乙酰紫草素(acetylshikonin, XL IX)被认为是 *Onosma leptantha* 根部提取物中的主要抗炎活性成分<sup>[30]</sup>。体内实验显示,po 3 个化合物(7.5、15、30 mg/kg)可有效地抑制角叉菜引起的小鼠足肿。其中以乙酰紫草素的抗炎活性最强。ED<sub>50</sub>为 6.91 mg/kg;当给药剂量为 30 mg/kg 时,其对水肿的抑制作用与 8 mg/kg 吲哚美辛相当。但是,二甲基丙烯酰紫草素对鼠成淋白血病细胞 L1210 和人类纤维瘤 HT1080 细胞具有明显的细胞生长抑制活性和细胞毒性活性。异戊酰紫草素则具有中等程度的细胞毒性,而乙酰紫草素只在高浓度时才显示有细胞毒性。

2,6-二羟基-1,7-二甲氧基夹氧杂蒽酮(2,6-dihydroxyl-1,7-dimethoxyxanthone, L)和 3,4-二羟基夹氧杂蒽酮(3,4-dihydroxyxanthone, L I)是从薄叶胡桐 *Calophyllum membranaceum* Cardn. et Champ. 中分离得到的两个新的氧杂蒽酮类化合物。Zou 等<sup>[31]</sup>在转染了人类 COX-1/-2 重组体杆状病毒的 sf9 细胞中,考察二者对 COX-1/2 的作用。两个化合物都只对 COX-2 具有显著的选择性抑制活性,IC<sub>50</sub>分别为 2.99 和 1.80 μmol/L。化合物 XL III ~ L I 的结构见图 8。

### 6 生物碱类化合物

以四氢异喹啉为母核的生物碱化合物多具有炎症抑制作用。杨德森等<sup>[32]</sup>研究发现青藤碱(sinomenine, L II)对 Freund's 完全佐剂诱发大鼠佐剂性关节炎的继发反应有很强的抑制作用。从致炎后 12 d 起,青藤碱低、中、高剂量组大鼠左足跖肿胀度显著低于模型组( $P < 0.05$ ),同时关节炎指数也有显著的下降( $P < 0.05$ ),中、高剂量组大鼠左足跖肿胀度和关节炎指数与泼尼松相近。此外,青藤碱还可以显著降低大鼠关节浸液内 IL-1β、TNF-α、NO、PGE<sub>2</sub> 的水平( $P < 0.05$ ),并且各剂量组均与泼尼松组没有统计学差异。

Dvorak 等<sup>[33]</sup>则在几种生物碱化合物的抗炎作用机制进行了深入研究,发现苜蓿基四氢异喹啉类生物碱血根碱(Sanguinarine, L III)和白屈菜赤碱(chelerythrine, L IV)可以激活 NF-κBp65 亚单元的



核转运,并显著增强非活化细胞以及 TNF- $\alpha$  活化细胞中 p65 向核内的转运。此外,二者还可使细胞核内的糖皮质激素受体(GR)逐渐累积,而使胞液中 GR 逐渐减少。秋水仙碱(colchicine, L V)和小檗碱(berberine, L VI)的作用机制则与前两者有所不同。无论 TNF- $\alpha$  存在与否,秋水仙碱和小檗碱都不影响 p65 的核转运。同时,秋水仙碱还会使 GR 快速水解,而小檗碱则对 GR 的数量和分布位置不起任何作用。用 HeLa 细胞瞬间转染糖皮质激素类固醇应答成分(pGRE-LUC)及融合了荧光素酶基因的 NF- $\kappa$ B 成分(pNF- $\kappa$ B-luc),然后对 GR 和 NF- $\kappa$ B 的转录活性进行探针分析,发现上述 4 种化合物都不具有触发 GR 和 NF- $\kappa$ B 转录活性的结构。配体结合分析表明秋水仙碱和小檗碱并不是 GR 的配体,而血根碱和白屈菜赤碱可显著阻碍<sup>3</sup>H-标记的地塞米松与 GR 结合。化合物 L I ~ L VI 的结构式见图 9。

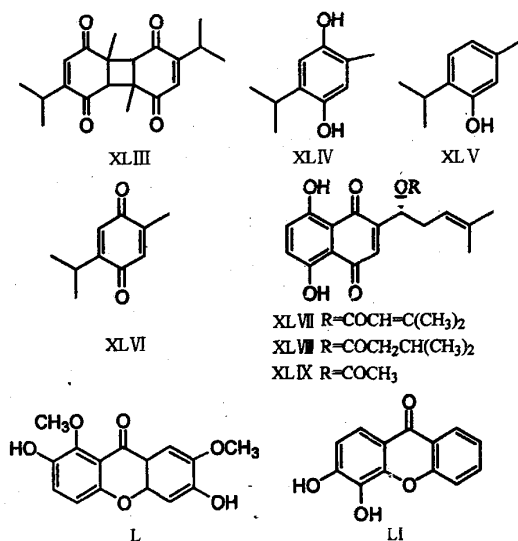


图 8 醌类化合物的结构式

Fig. 8 Structures of quinones

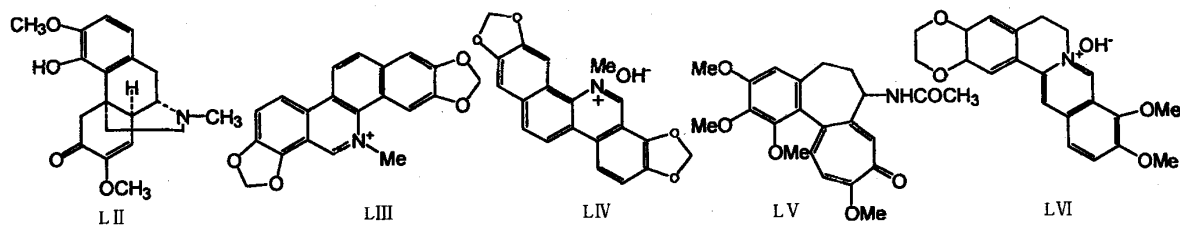


图 9 生物碱类化合物的结构式

Fig. 9 Structures of alkaloids

## 7 其他

除了具有上述经典结构的天然化合物外,还有许多其他结构类型的天然产物被发现具有一定的抗炎活性。如在新鲜压榨的橄榄油中含有的 oleocanthal(L VII)就是一种有刺激性的天然抗炎化合物<sup>[34]</sup>。Oleocanthal 有两个对映异构体,二者都可以浓度依赖性地抑制 COX-1/2 的活性,但对脂氧合酶(5-lipoxygenase, 5-LO)没有作用。100  $\mu$ mol/L *l*-oleocanthal 对 COX-1 和 COX-2 抑制率分别为 83.5% 和 70.9%; *d*-oleocanthal 的抑制率则分别为 68.0% 和 69.6%。二者对 COX-1 和 COX-2 的 IC<sub>50</sub> 值分别为 23, 28  $\mu$ mol/L 和 25, 40  $\mu$ mol/L。

具有联苕结构的大叶兰酚(gigantol, L VIII)是从春兰 *Cymbidium goeringii* (Rehb. f.) Rchb. f. 分离出来的,对 NO 和 PGE<sub>2</sub> 释放、iNOS 和 COX-2 mRNA 转录以及各种细胞因子(如 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6)具有抑制作用的天然化合物<sup>[35]</sup>。Gigantol (25~100  $\mu$ g/mL)可剂量依赖性抑制 LPS 诱导的 NO 和 PGE 合成,抑制 NO 合成的 IC<sub>50</sub> 为 42.1  $\mu$ g/mL。在相同浓度范围内,gigantol 还可以显著地抑

制 iNOS、COX-2 蛋白 mRNA 的表达。在对 LPS 活化的 RAW 264.7 巨噬细胞进行酶免疫分析和 RT-PCR 分析时,发现 gigantol 还可浓度依赖性减少细胞中 TNF- $\alpha$ 、IL- $\beta$ 、IL-6 蛋白 mRNA 的表达水平,以及抑制 LPS 活化的巨噬细胞中 NF- $\kappa$ B 的转录及与 DNA 结合的。

异硫氰酸苯乙酯(phenethylisothiocyanate, PEITC, L IX)是欧洲山芥 *Barbarea vulgaris* R. Br. 种子中的主要成分。Dey 等<sup>[36]</sup>研究发现无论是在体内还是体外 PEITC 都具有很强的抗炎活性。在体内实验中,po 200 mg/kg 富含 PEITC 的提取物(质量分数 >95%)可以显著减少角叉菜引起的大鼠足肿(约 50%,  $P < 0.001$ ),并且在给药 24 h 后还可维持一定的抑制作用( $P < 0.05$ )。体外实验中,1~40  $\mu$ g/mL 人工合成的 PEITC 及其类似物可以浓度依赖性抑制 LPS 活化的 RAW 264.7 巨噬细胞中 iNOS、IL-1 $\beta$  和 COX-2 蛋白 mRNA 的表达,20  $\mu$ g/mL 时抑制作用可达 100% ( $P < 0.001$ )。化合物 L VII~L IX 的结构见图 10。

## 8 前景与展望

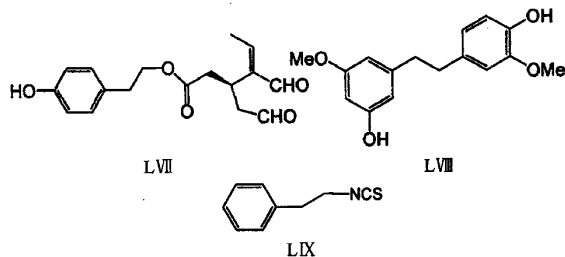


图 10 化合物 LVII~LXIX 的结构式

Fig. 10 Structures of compounds LVII-LXIX

自然界中,动植物及海洋生物资源丰富,而其中含有的天然产物则更是结构类型各异,生物活性多样。而无论是将其直接开发为临床用药,还是以其为先导化合物进行结构改造和构效分析,亦或以其结构或生物活性机制为基础进行新药物分子的设计,种类繁多的天然产物都提供了丰富的资源和创意启发。近年来,计算化学在天然药物结构活性分析和先导化合物筛选中的引入和应用,大大加快了天然药物研究的发展。目前,大约 60% 的抗肿瘤药物都是从植物中开发得到的,而感染、免疫和代谢疾病的治疗也期待效果更强的天然产物药物、类似物或衍生物的出现。

除了能获得丰富的构效活性、开发新药外,对天然药物的深入研究还能帮助我们了解相关疾病的发病机制,甚至发现潜在的致病机制,而有助于疾病的治疗。特别是我国的传统中医药,主要是应用经过炮制的天然动、植物治疗疾病,因此,对于天然药物的研究可以从根深层次了解中药发挥疗效的作用机制,为传统经验药方的应用以及各种中药配伍及其方剂的合理使用提供科学的依据。

References:

[1] Kos O, Lindenmeyer M T, Tubaro A, et al. New sesquiterpene lactones from *Arnica* tincture prepared from fresh flowerheads of *Arnica montana*. [J]. *Planta Med*, 2005, 71 (11): 1044-1052.  
 [2] Wang L Y, Uehara T, Kitanaka S. Anti-inflammatory activity of new guaiane type sesquiterpene from *Wikstroemia indica* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2005, 53(1): 137-139.  
 [3] Cavin C, Delannoy M, Malnoe A, et al. Inhibition of the expression and activity of cyclooxygenase-2 by cicory extract [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 327(3): 742-749.  
 [4] Burgos R A, Seguel K, Perez M, et al. Andrographolide inhibits IFN-gamma and IL-2 cytokine production and protects against cell apoptosis [J]. *Planta Med*, 2005, 71(5): 429-434.  
 [5] Rigano D, Grassia A, Borrelli F, et al. Phytochemical and pharmacological studies on the acetonic extract of *Marrubium globosum* ssp. *libanoticum* [J]. *Planta Med*, 2006, 72(6): 575-578.  
 [6] Moody J O, Robert V A, Connolly J D, et al. Anti-inflammatory activities of the methanol extracts and an isolated furanoditerpene constituents of *Sphenocentrum jollyanum* Pierre (Menispermaceae). [J]. *J Ethnopharmacol*, 2006, 104(1-

2): 87-91.  
 [7] Curini M, Maltese F, Marcotullio M C, et al. Glaucopines A and B, new cyathane diterpenes from the fruiting bodies of *Sarcodon glaucopus* [J]. *Planta Med*, 2005, 71(2): 194-196.  
 [8] Chao K P, Hua K F, Hsu H Y, et al. Anti-inflammatory activity of sugiol, a diterpene isolated from *Calocedrus formosana* bark [J]. *Planta Med*, 2005, 71(4): 300-305.  
 [9] Escandell J M, Recio M C, Manez S, et al. Cucurbitacin R reduces the inflammation and bone damage associated with adjuvant arthritis in lewis rats by suppression of tumor necrosis factor-alpha in T lymphocytes and macrophages [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, 320(2): 581-590.  
 [10] Escandell J M, Recio M C, Manez S, et al. Dihydrocucurbitacin B, isolated from *Cayaponia tayuya*, reduces damage in adjuvant-induced arthritis. [J]. *Eur J Pharmacol*, 2006, 532(1-2): 145-154.  
 [11] Siqueira J M Jr, Peters R R, Gazola A C, et al. Anti-inflammatory effects of a triterpenoid isolated from *Wilbrandia ebracteata* Cogn. [J]. *Life Sci*, 2007, 80(15): 1382-1387.  
 [12] Ammon H P. Boswellic acids in chronic inflammatory diseases [J]. *Planta Med*, 2006, 72(12): 1100-1116.  
 [13] Schweizer S, von Brocke A F, Boden S E, et al. Workup-dependent formation of 5-lipoxygenase inhibitory boswellic acid analogues [J]. *J Nat Prod*, 2000, 63(8): 1058-1061.  
 [14] Syrovets T, Buchele B, Krauss C, et al. Acetyl-boswellic acid inhibit lipopolysaccharide-mediated TNF-alpha induction in monocytes by direct interaction with I kappa B kinase [J]. *J Immunol*, 2005, 174(1): 498-506.  
 [15] De Felice A, Bader A, Leone A, et al. New polyhydroxylated triterpenes and anti-inflammatory activity of *Salvia hiserosolymitana* [J]. *Planta Med*, 2006, 72(7): 643-649.  
 [16] Kaszkin M, Beck K F, Koch E, et al. Down regulation of iNOS expression in rat mesangial cells by special extracts of *Harpagophytum procumbens* derives from harpagoside-dependent and independent effects [J]. *Phytomedicine*, 2004, 11(7-8): 585-595.  
 [17] Huang T H, Tran V H, Duke R K, et al. Harpagoside suppresses lipopolysaccharide-induced iNOS and COX-2 expression through inhibition of NF-kappa B activation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2006, 104(1-2): 149-155.  
 [18] Asres K, Gibbons S, Hana E, et al. Anti-inflammatory activity of extracts and a saponin isolated from *Melilotus elegans* [J]. *Pharmazie*, 2005, 60(4): 310-312.  
 [19] Ahn K S, Noh E J, Zhao H L, et al. Inhibition of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase I by *Platycodon grandiflorum* saponins via suppression of nuclear factor-kB activation oin RAW 264.7 cells [J]. *Life Sci*, 2005, 76 (20): 2315-2328.  
 [20] Jung H J, Kim S G, Nam J H, et al. Isolation of saponins with the inhibitory effect on nitric oxide, prostaglandin E2 and tumor necrosis factor-alpha production from *Pleurospermum kamschaticum* [J]. *Biol Pharm Bull*, 2005, 28(9): 1668-1671.  
 [21] Porath D, Riegger C, Drewe J, et al. Epigallocatechin-3-gallate impairs chemokine production in human colon epithelial cell lines [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2005, 315(3): 1172-1180.  
 [22] Eldeen I M, Elgorashi E E, van Staden J. Antibacterial, anti-inflammatory, anti-cholinesterase and mutagenic effects of extracts obtained from some trees used in South African traditional medicine [J]. *J Ethnopharmacol*, 2005, 102(3): 457-464.  
 [23] Lee J, Jung E, Park J, et al. Anti-inflammatory effects of magnolol and honokiol are mediated through inhibition of the downstream pathway of MEKK-1 in NF-kappa B activation signaling [J]. *Planta Med*, 2005, 71(4): 338-343.

皮肤病损程度<sup>[2]</sup>分为 4 级。

1.4.4 统计学处理:以秩和检验(两组顺序检验)法

表 1 感染区皮肤病损程度分级

级别	级指数	病损程度	症状
1	0	-	皮肤正常或恢复结痂脱落
2	1	+	感染面轻微发红或恢复结痂
3	2	++	感染面红肿
4	3	+++	感染面红肿较重或伴有疱疹

表 2 升黄克痛软膏对疱疹病毒感染豚鼠皮肤病损程度的抑制作用 ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

Table 2 Inhibition of Shenghuangketong Ointment on skin lesion degree of guinea-pig infected by HSV- I ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	剂量/ (g · kg <sup>-1</sup> )	平均皮肤病损程度				
		2 d	3 d	4 d	5 d	6 d
模型	-	2.6 ± 0.70	2.7 ± 0.67	2.6 ± 0.70	2.3 ± 1.06	2.0 ± 1.25
酞丁安	0.04	2.0 ± 0.94	1.7 ± 1.06*	1.5 ± 0.98**	1.0 ± 1.05*	0.7 ± 0.82*
升黄克痛软膏	0.58	1.8 ± 0.79*	1.5 ± 1.08**	1.4 ± 1.08**	0.7 ± 0.82**	0.6 ± 0.84**
	0.29	1.9 ± 0.88	1.6 ± 0.97**	1.4 ± 1.08**	0.7 ± 0.67**	0.6 ± 0.84**
	0.14	1.9 ± 0.88	1.7 ± 0.82**	1.6 ± 0.97*	0.9 ± 0.88**	0.7 ± 0.82*

与模型组比较: \*P<0.05 \*\*P<0.01

\*P<0.05 \*\*P<0.01 vs model group

将各观察日各组皮肤病损程度进行比较;以下式计算各观察日皮肤病损程度,绘制曲线图。

$$\text{平均病损程度} = \frac{\sum(\text{某级感染面数} \times \text{该级指数})}{\text{该组感染面总数}}$$

2 结果

由表 2 可见,升黄克痛软膏各剂量对疱疹病毒(HSV- I)感染的豚鼠皮肤有较强的保护作用,与模型对照组比较差异显著(P<0.05,0.01),能明显

抑制疱疹病毒(HSV- I)感染。

外涂药物观察,结果显示升黄克痛软膏能有效抑制病毒对豚鼠的感染,具有较明显的保护作用。

3 讨论

References:

升黄克痛软膏是根据带状疱疹的发病机制和前期的工作积累新近开发、研制出的一种中药复方制剂。考虑到皮肤科给药特点,将本制剂制成透皮给药的外用中药复方制剂,以大黄素、大黄酚的总量为质控指标。本实验通过疱疹病毒感染豚鼠造模成功后,

biosynthese [J]. *Planta Med*, 2005, 71(8): 739-742.

(上接第 1770 页)

[24] Ahn K S, Sethi G, Shishodia S, et al. Honokiol potentiates apoptosis, suppresses osteoclastogenesis, and inhibits invasion through modulation of nuclear factor-kappa B activation pathway [J]. *Mol Cancer Res*, 2006, 4(9): 621-633.

[25] Chiang Y M, Lo C P, Chen Y P, et al. Ethyl caffeate suppresses NF-kappa B activation and its downstream inflammatory mediators, iNOS, COX-2, and PGE2 in vitro or in mouse skin [J]. *Br J Pharmacol*, 2005, 146(3): 352-363.

[26] Gobbo-Neto L, Santos M D, Kanashiro A, et al. Evaluation of the anti-inflammatory and antioxidant activities of di-C-glycoflavones from *Lychnophora ericoides* (Asteraceae) [J]. *Planta Med*, 2005, 71(1): 3-6.

[27] Wooa K J, Jeong Y J, Inouec H, et al. Chrysin suppresses lipopolysaccharide-induced cyclooxygenase-2 expression through the inhibition of nuclear factor for IL-6 (NF-IL6) DNA-binding activity [J]. *FEBS Lett*, 2005, 579(3): 705-711.

[28] Woo E R, Lee J Y, Cho I J, et al. Amentoflavone inhibits the induction of nitric oxide synthase by inhibiting NF-kappa B activation in macrophages [J]. *Pharmacol Res*, 2005, 51(6): 539-546.

[29] Marsik P, Kokoska L, Landa P, et al. In vitro inhibitory effects of thymol and quinones of *Nigella sativa* seeds on cyclooxygenase-1- and -2-catalyzed prostaglandin E2

[30] Kundakovic T, Fokialakis N, Bobric S, et al. Evaluation of the anti-inflammatory and cytotoxic activities of naphthazarine derivatives from *Onosma leptantha* [J]. *Phytomedicine*, 2006, 13(4): 290-294.

[31] Zou J, Jin D, Chen W, et al. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors from *Calophyllum membranaceum* [J]. *J Nat Prod*, 2005, 68(10): 1514-1518.

[32] Yang D S, Liu F, Zeng F D, et al. Effect of sinomenine on adjuvant arthritis and its mechanisms [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2005, 30(17): 1361-1363.

[33] Dvorak Z, Vrzal R, Maurel P, et al. Differential effects of selected natural compounds with anti-inflammatory activity on the glucocorticoid receptor and NF-kappa B in HeLa cells [J]. *Chem Biol Interact*, 2006, 159(2): 117-128.

[34] Beauchamp G K, Keast R S, Morel D, et al. Phytochemistry; ibuprofen-like activity in extra-virgin olive oil [J]. *Nature*, 2005, 437(7055): 45-46.

[35] Won J H, Kim J Y, Yun K J, et al. Gigantol isolated from the whole plants of *Cymbidium goeringii* inhibits the LPS-induced iNOS and COX-2 expression via NF-kappa B inactivation in RAW 264.7 macrophages cells [J]. *Planta Med*, 2006, 72(13): 1181-1187.

[36] Dey M, Ribnicky D, Kurmukov A G, et al. In vitro and in vivo anti-inflammatory activity of a seed preparation containing phenethylisothiocyanate [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, 317(1): 326-333.

# 抗炎天然产物研究进展

作者: 齐悦, 王玉丽, 张士俊, 徐为人, QI Yue, WANG Yu-li, ZHANG Shi-jun, XU Wei-ren  
作者单位: 齐悦, QI Yue(天津医科大学基础医学院, 天津, 300070), 王玉丽, 张士俊, 徐为人, WANG Yu-li, ZHANG Shi-jun, XU Wei-ren(天津药物研究院, 天津, 300193)  
刊名: 中草药 **ISTIC PKU**  
英文刊名: CHINESE TRADITIONAL AND HERBAL DRUGS  
年, 卷(期): 2007, 38(12)  
被引用次数: 4次

## 参考文献(36条)

1. Kos O;Lindenmeyer M T;Tubaro A New sesquiterpene lactones from Arnica tincture prepared from fresh flowerheads of Arnica montana[外文期刊] 2005(11)
2. Wang L Y;Unehara T;Kitanaka S Anti-inflammatory activity of new guaiane type sesquiterpene from Wikstroemia indica[外文期刊] 2005(01)
3. Cavin C;Delannoy M;Malnoe A Inhibition of the expression and activity of cyclooxygenase-2 by chicory extract[外文期刊] 2005(03)
4. Burgos R A;Seguel K;Perez M Andrographolide inhibits IFN-gamma and IL-2 cytokine production and protects against cell apoptosis[外文期刊] 2005(05)
5. Rigano D;Grassia A;Borrelli F Phytochemical and pharmacological studies on the acetonic extract of Marrubium globosum ssp. libanoticum[外文期刊] 2006(06)
6. Moody J O;Robert V A;Connolly J D Anti-inflammatory activities of the methanol extracts and an isolated furanoditerpene constituents of Sphenocentrum jollyanum Pierre(Menispermaceae)[外文期刊] 2006(1-2)
7. Curini M;Maltese F;Marcotullio M C Glauco-pines A and B, new cyathane diterpenes from the fruiting bodies of Sarcodon glaucopus[外文期刊] 2005(02)
8. Chao K P;Hua K F;Hsu H Y Anti-inflammatory activity of sugiol, a diterpene isolated from Calocedrus formosana bark[外文期刊] 2005(04)
9. Escandell J M;Recio M C;Manez S Cucurbitacin R reduces the inflammation and bone damage associated with adjuvant arthritis in lewis rats by suppression of tumor necrosis factor-alpha in T lymphocytes and macrophages[外文期刊] 2007(02)
10. Escandell J M;Recio M C;Manez S Dihydrocucurbitacin B, isolated from Cayaponia tayuya, reduces damage in adjuvant-induced arthritis[外文期刊] 2006(1-2)
11. Siqueira J M Jr;Peters R R;Gazola A C Anti-inflammatory effects of a triterpenoid isolated from Wilbrandia ebracteata Cogn[外文期刊] 2007(15)
12. Ammon H P Boswellic acids in chronic inflammatory diseases[外文期刊] 2006(12)
13. Schweizer S;von Brocke A F;Boden S E Workup-dependent formation of 5-lipoxygenase inhibitory boswellic acid analogues[外文期刊] 2000(08)
14. Syrovets T;Buchele B;Krauss C Acetyl-boswellic acid inhibit lipopolysaccharide-mediated TNF-alpha induction in monocytes by direct interaction with I kappa B kinase[外文期刊] 2005(01)
15. De Felice A;Bader A;Leone A New polyhydroxylated triterpenes and anti-inflammatory activity of

Salvia hierosolymitana[外文期刊] 2006(07)

16. Kaszkin M;Beck K F;Koch E Down regulation of iNOS expression in rat mesangial cells by special extracts of Harpagophytum procumbens derives from harpagosidedependent and independent effects 2004(7-8)

17. Huang T H;Tran V H;Duke R K Harpagoside suppresses lipopolysaccharide-induced iNOS and COX-2 expression through inhibition of NF-kappa B activation[外文期刊] 2006(1-2)

18. Asres K;Gibbons S;Hana E Anti-inflammatory activity of extracts and a saponin isolated from Melilotus elegans 2005(04)

19. Ahn K S;Noh E J;Zhao H L Inhibition of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase II by Platycodon grandiflorum saponins via suppression of nuclear factor-kappa B activation in RAW 264.7 cells[外文期刊] 2005(20)

20. Jung H J;Kim S G;Nam J H Isolation of saponins with the inhibitory effect on nitric oxide, prostaglandin E2 and tumor necrosis factor-alpha production from Pleurospermum kamschaticum [外文期刊] 2005(09)

21. Porath D;Riegger C;Drewe J Epigallocatechin-3-gallate impairs chemokine production in human colon epithelial cell lines[外文期刊] 2005(03)

22. Eldeen I M;Elgorashi E E;van Staden J Antibacterial, anti-inflammatory, anti-cholinesterase and mutagenic effects of extracts obtained from some trees used in South African traditional medicine[外文期刊] 2005(03)

23. Lee J;Jung E;Park J Anti-inflammatory effects of magnolol and honokiol are mediated through inhibition of the downstream pathway of MEKK-1 in NF-kappa B activation signaling[外文期刊] 2005(04)

24. Ahn K S;Sethi G;Shishodia S Honokiol potentiates apoptosis, suppresses osteoclastogenesis, and inhibits invasion through modulation of nuclear factor-kappa B activation pathway[外文期刊] 2006(09)

25. Chiang Y M;Lo C P;Chen Y P Ethyl caffeate suppresses NF-kappa B activation and its downstream inflammatory mediators, iNOS, COX-2, and PGE2 in vitro or in mouse skin[外文期刊] 2005(03)

26. Gobbo-Neto L;Santos M D;Kanashiro A Evaluation of the anti-inflammatory and antioxidant activities of di-Cglucoflavones from Lychnophora ericoides (Asteraceae)[外文期刊] 2005(01)

27. Woo K J;Jeong Y J;Inoue H Chrysin suppresses lipopolysaccharide-induced cyclooxygenase-2 expression through the inhibition of nuclear factor for IL-6 (NF-IL6)DNA-binding activity 2005(03)

28. Woo E R;Lee J Y;Cho I J Amentoflavone inhibits the induction of nitric oxide synthase by inhibiting NF-kappa B activation in macrophages[外文期刊] 2005(06)

29. Marsik P;Kokoska L;Landa P In vitro inhibitory effects of thymol and quinones of Nigella sativa seeds on cyclooxygenase-1 and -2-catalyzed prostaglandin E2 biosynthesis[外文期刊] 2005(08)

30. Kundakovic T;Fokialakis N;Bobric S Evaluation of the anti-inflammatory and cytotoxic activities of naphthazarine derivatives from Onosma leptantha 2006(04)

31. Zou J;Jin D;Chen W Selective cyclooxygenase-2 inhibitors from Calophyllum membranaceum[外文期刊] 2005(10)

32. Yang D S;Liu F;Zeng F D Effect of sinomenine on adjuvant arthritis and its mechanisms[期刊论文]-

33. [Dvorak Z;Vrzal R;Maurel P](#) [Differential effects of selected natural compounds with anti-inflammatory activity on the glucocorticoid receptor and NF-kappa B in HeLa cells](#)[外文期刊] 2006(02)
34. [Beauchamp G K;Keast R S;Morel D](#) [Phytochemistry:ibuprofen-like activity in extra-virgin olive oil](#) [外文期刊] 2005(7055)
35. [Won J H;Kim J Y;Yun K J](#) [Gigantol isolated from the whole plants of Cymbidium goeringii inhibits the LPS-induced iNOS and COX-2 expression via NF-kappa B inactivation in RAW 264.7 macrophages cells](#) [外文期刊] 2006(13)
36. [Dey M;Ribnicky D;Kurmukov A G](#) [In vitro and in vivo anti-inflammatory activity of a seed preparation containing phenethylisothiocyanate](#)[外文期刊] 2006(01)

#### 本文读者也读过(2条)

1. [薛伟](#). [刘玉梅](#). [宋宝安](#). [胡德禹](#). [杨松](#). [卢平](#). [XUE Wei](#). [LIU Yu-mei](#). [SONG Bao-an](#). [HU De-yu](#). [YANG Song](#). [LU Ping](#) [具有抗菌活性的杂环天然产物的研究进展](#)[期刊论文]-[农药](#)2007, 46(11)
2. [赵延华](#). [王祥瑞](#) [胆碱能抗炎途径的研究进展](#)[期刊论文]-[实用医学杂志](#)2004, 20(7)

#### 引证文献(4条)

1. [王俭珍](#). [崔健](#) [中草药菊苣天然产物的药效药理及开发前景](#)[期刊论文]-[亚太传统医药](#) 2009(11)
2. [徐大卫](#). [王倩倩](#). [王鹏飞](#). [杨世海](#) [外源激素对圆叶牵牛毛状根生长及次生代谢产物积累的影响](#)[期刊论文]-[中国现代中药](#) 2012(10)
3. [高中良](#). [张丽英](#). [李梦青](#). [刘晓磊](#) [牵牛子中咖啡酸和咖啡酸乙酯的提取研究](#)[期刊论文]-[安徽农业科学](#) 2009(7)
4. [沙爱龙](#). [陈红玲](#). [孟庆艳](#) [维药芳香新塔花水提物的抗炎镇痛作用及其急性毒性](#)[期刊论文]-[中国实验方剂学杂志](#) 2012(4)

本文链接: [http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_zcy200712001.aspx](http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zcy200712001.aspx)