

• 综 述 •

二氢杨梅素药理及药物相互作用研究进展

周海云, 王文清, 施春阳, 熊 微, 方建国*

华中科技大学同济医学院附属同济医院 药学部, 湖北 武汉 430030

摘 要: 二氢杨梅素(dihydromyricetin)是藤茶中广泛存在的一种黄酮类化合物, 具有抗炎、抑菌、抗肿瘤、调血脂、降血糖、保肝护肝等多种药理活性。近期研究发现二氢杨梅素具有神经保护作用, 可改善多种神经系统病变, 包括阿尔茨海默病、帕金森病、成瘾和抑郁症等。综述近 10 年二氢杨梅素药理作用研究进展, 并从药物代谢和药效学方面阐述二氢杨梅素在神经药物和化疗药物联合应用方面的基础和前景, 为二氢杨梅素的深入研究以及药物开发利用提供科学依据。

关键词: 二氢杨梅素; 抗肿瘤; 神经保护; 药物相互作用; 化疗药物

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)14-3411-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.14.030

Research progress on pharmacological effects of dihydromyricetin and its interactions with drugs

ZHOU Hai-yun, WANG Wen-qing, SHI Chun-yang, XIONG Wei, FANG Jian-guo

Department of Pharmacy, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Abstract: Dihydromyricetin (DMY) is the main flavonoid compound in *Ampelopsis grossedentata*. It is popular for various biological and pharmacological activities including antiinflammatory, antibacterial, antitumor, regulating blood fat, hypolipidemic, and protecting liver function. Recently studies have suggested that DMY works as neuroprotective molecular, ameliorating neurological abnormal symptoms in the Alzheimer's disease, Parkinson's disease, alcohol addiction, major depression disorder and so on. This paper reviewed various pharmacological effects of DMY and analyzed detailedly its interactions with the neuropsychiatric drugs and chemotherapeutics in the metabolism and pharmacodynamics perspectives in the last decade. We further elucidate the role of DMY in the combined medication, aiming to provide scientific reference for its potential in clinic.

Key words: dihydromyricetin; antitumor activity; neuroprotective effect; drug interaction; chemotherapeutics

二氢杨梅素(dihydromyricetin, DMY 或 DHM)又名双氢杨梅素、蛇葡萄素(ampelopsin, AMP)、白藜素等。1940 年, 从葡萄科蛇葡萄属植物楝叶玉葡萄 *Ampelopsis meliaefolia* (Hand. -Mazz.) W. T. Wang 叶中首次分离得到该化合物, 命名为蛇葡萄素^[1]。1996 年, 周天达等^[2]再次从藤茶的茎叶中分离得到该化合物, 并命名为二氢杨梅素。二氢杨梅素是一种多酚羟基双氢黄酮醇类化合物, 存在于葡

萄科(Vitaceae)、杨梅科(Myricaceae)、杜鹃科(Cuculidae)、藤黄科(Guttiferae)、大戟科(Euphorbiaceae)、橄榄科(Burseraceae)、豆科(Leguminosae)、山榄科(Sapotaceae)等植物中, 其中以葡萄科蛇葡萄属植物显齿蛇葡萄 *Ampelopsis grossedentata* (Hand. -Mazz.) W. T. Wang, 即藤茶中含量最为丰富, 高达 37.4%~38.5%^[3-4]。目前已有研究表明, 二氢杨梅素除了具有黄酮类化合物的保

收稿日期: 2018-02-16

基金项目: 国家自然科学基金青年基金资助项目(81503013)

作者简介: 周海云(1988—), 女, 黑龙江哈尔滨人, 博士, 研究方向为药理学。

Tel: (027)83649095 Fax: (027)83649090 E-mail: haiyunzhou426@126.com

*通信作者 方建国, 男, 医学博士, 博士生导师, 主任药师, 研究方向为中药药效的物质基础与标准化。

Tel: (027)83649095 E-mail: fg3560@sina.com

肝护肝、抗氧化、抗菌等一般特性外,还具有抑制包括肝癌、乳腺癌、卵巢癌在内的肿瘤活性的作用,对高血压、高血脂以及血糖异常具有改善作用,特别是最近有研究发现其对阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)、酒精成瘾及抑郁症也有很好的神经保护活性。近年来,随着对二氢杨梅素药理和药效学认识的不断深入,其在体内外与其他药物之间的相互作用也逐渐得到广泛关注。本文将对近几年二氢杨梅素药理作用,包括药物之间相互作用的研究进展进行综述,以期为二氢杨梅素进一步体内药理作用研究、剂型开发、合理应用等方面提供科学依据。

1 二氢杨梅素的药理作用

1.1 抗炎、镇痛与抑菌

藤茶最初在民间用作日常饮茶,《草本便方》记载:“藤茶叶甘温消渴,诸气鼓胀月活,丹停气肿下蛊毒,利便通肠代茶喝”^[5]。湖南、福建、广西等地方中药材标准中明确指出藤茶具有清热解毒、利湿消肿、消炎抗菌、清热利尿的功效^[6-8]。近代药理学研究发现藤茶中的二氢杨梅素对各种供试细

菌,包括球菌、杆菌、革兰阳性菌和革兰阴性菌均有明显的抑制效果,对酵母菌和霉菌也有一定抑制作用,同时随着二氢杨梅素浓度升高,抗菌力增强,进一步说明二氢杨梅素是藤茶抗菌的主要成分^[9]。进一步研究发现,藤茶抗菌作用机制主要通过抑制细菌脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的巨噬细胞 RAW264.7 释放致炎因子白细胞介素-1 β (interleukin 1 β , IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)以及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)起作用^[10]。此外,藤茶能明显抑制小鼠耳廓肿胀实验中的耳肿胀程度,扭体实验中的扭体次数^[11];杨书珍等^[12]发现二氢杨梅素作为食品防腐剂效果优于苯甲酸。现代药理学研究与中药书籍所记载的藤茶功效、主治颇为相符,为藤茶在抗炎、镇痛及抑菌方面的进一步应用提供理论实践基础。

1.2 抗肿瘤

二氢杨梅素通过抑制肝癌细胞、乳腺癌细胞、卵巢癌细胞、前列腺癌细胞、膀胱癌细胞及骨肉瘤细胞的增殖,诱导癌细胞凋亡等途径发挥抗肿瘤作用(表1)。

表 1 二氢杨梅素的抗肿瘤作用
Table 1 Antitumor activity of DMY

类型	细胞	信号通路		效应	文献
		上游	下游		
肝癌	SK-Hep-1、MHCC97L	MAPK (ERK1/2、p38、JNK), PKC δ	MMP-9	抑制肿瘤细胞黏附、迁移和侵袭	13
	Hep G2	p53	Bax/Bcl-2, caspase-3	抑制肿瘤细胞增殖、诱导细胞凋亡	14-15
		ERK1/2、AMPK、PI3K/PDK1/Akt	LC3-II、Bcl-1、mTOR	诱导自噬、抑制肿瘤细胞分化	16
		Chk1/Chk1/Cdc25C	CDK 1	抑制肿瘤细胞增殖分化(G ₂ /M 期)	17
		Notch1		诱导肿瘤细胞凋亡	18
		Akt/p-Akt	Bax/Bad	诱导肿瘤细胞凋亡	19
乳腺癌	Hepal-6	TGF- β	Smad 3	诱导凋亡	20
	MCF-7	PTEN	DNMT	抑制肿瘤细胞活力	21
	MDA-MB-231	细胞端粒酶、caspase-3/9、GRP78、ERK、eIF2 α 、ATF6 α 、CHOP	DNA 复制、Bcl-2、mTOR、ROS 及内质网应激	抑制肿瘤细胞增殖、诱导细胞凋亡(G ₂ /M 期)	22-28
卵巢癌	A2780、SKOV3	p53	IAP (Survivin)	诱导肿瘤细胞凋亡(G ₀ /G ₁ 和 S 期)	29
前列腺癌	PC-3	清除致癌物质亚硝酸盐	抑制 N-亚硝胺生成	阻滞细胞周期(G ₂ /M 和 S 期)	30
骨肉瘤	MG63	caspase-3、caspase-9	Bcl-2	诱导肿瘤细胞凋亡	31

MAPK-丝裂原活化蛋白激酶 ERK1/2-细胞外调节蛋白激酶 JNK-c-Jun 氨基末端激酶 MMP-9-基质金属蛋白酶 9 PKC δ -蛋白激酶 C δ Bax-Bcl-2 相关 X 蛋白 AMPK-AMP 依赖的蛋白激酶 PI3K-磷脂酰肌醇 3 激酶 PDK1-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1 Akt-蛋白激酶 B mTOR-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 CDK 1-细胞周期蛋白 1 TGF- β -转化生长因子 β Smad3-SMAD 家族成员 3 PTEN-第 10 号染色体缺失的磷酸酶和张力蛋白同源基因 DNMT-DNA 甲基转移酶 GRP78-葡萄糖调节蛋白 78 (又称免疫球蛋白重链结合蛋白) ROS-活性氧簇 eIF2 α -真核起始因子 2 α ATF6 α -激活转录因子 6 α IAP-凋亡抑制蛋白家族
MAPK-mitogen-activated protein kinase ERK1/2-extracellular regulated protein kinases 1/2 JNK-c-Jun N-terminal kinase MMP-9-matrix metalloprotein 9 PKC δ -protein kinase C δ Bax-Bcl-2 associated X protein AMPK-AMP-activated protein kinase PI3K-class III phosphatidylinositol 3-kinase PDK1-phosphoinositide-dependent protein kinase 1 Akt-protein kinase B mTOR-mammalian target of rapamycin CDK 1-cyclin-dependent kinases 1 TGF- β -transforming growth factor β Smad3-SMAD family member 3 PTEN-phosphatase and tensin homology deleted on chromosome ten DNMT-DNA methyltransferase GRP78-glucose regulated protein 78 kD ROS-reactive oxygen species eIF2 α -eukaryotic initiation factor 2 α ATF6 α -activating transcription factor 6 α IAP-inhibitors of apoptosis proteins

1.2.1 肝癌 肝癌即肝脏恶性肿瘤,主要包括原发性和继发性两大类。原发性肝脏恶性肿瘤起源于肝脏上皮或间叶组织,是我国高发、危害极大的恶性肿瘤。其中二氢杨梅素抗肝癌作用机制主要包括:

①上调 ERK1/2、p38 蛋白激酶、JNK 或 p53 蛋白激酶磷酸化,调控 MMP-9 或 Bax/Bcl-2 信号,抑制肝癌细胞的黏附、迁移和侵袭,诱导肿瘤细胞凋亡^[13-15];②通过 ERK1/2、AMPK 和 PI3K/PDK1/Akt 信号通路,抑制 LC3-II 和 Bcl-1 表达,抑制 mTOR 激活,诱导自噬^[16];③通过降低 CDK1 活性,诱导 G₂/M 细胞周期阻滞,抑制肿瘤细胞增殖与分化^[17];④下调 Notch1 表达,诱导肿瘤细胞自噬凋亡^[18];⑤下调 Akt 表达和 Ser473 位点磷酸化水平,抑制 Bad Ser136 和 Ser112 位点磷酸化、Bcl-2 表达,促进 caspase-3 剪切激活,诱导肿瘤细胞凋亡^[19];⑥通过 TGF- β 信号途径诱导肿瘤细胞凋亡,发挥抗肝癌作用^[20]。

1.2.2 乳腺癌 乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,发病率高居女性恶性肿瘤首位。早期体外实验显示二氢杨梅素诱导人乳腺癌细胞 MCF-7 中 PTEN 去甲基化,剂量依赖性降低 MCF-7 细胞活力,有效抑制癌细胞快速增殖、转移^[21]。乳腺癌细胞对二氢杨梅素敏感性为 MDA-MB-231 > MCF-7/A > MCF-7^[22-23]。二氢杨梅素作用于 Bcl-2 和趋化因子受体 4 (C-X-C chemokine receptor type 4, CXCR4)、caspase-3/9, Bcl-2 通过 mTOR 信号途径抑制乳腺癌细胞增殖、迁移和入侵^[24-28]。

1.2.3 卵巢癌 近几年卵巢癌已成为最严重的一种妇科恶性肿瘤。肿瘤细胞中 IAPs 表达上调直接导致肿瘤细胞出现耐药性。近期, Xu 等^[29]研究显示二氢杨梅素浓度依赖性下调 IAPs 家族蛋白 Survivin,诱导细胞凋亡并激活自噬相关信号途径,抑制卵巢癌细胞 A2780 和 SKOV3 分化。

1.2.4 其他肿瘤 二氢杨梅素还可以通过清除致癌物质亚硝酸盐,抑制 *N*-亚硝胺的生成及 PC-3 前列腺癌细胞增殖^[30]。Wang 等^[31]提出二氢杨梅素通过抑制 caspase-3 和 caspase-9 激活,上调 Bcl-2 对抗骨肉瘤细胞 MG63 中氧化应激所致的细胞凋亡。

1.3 神经保护

1.3.1 AD AD 为老年性痴呆症最常见的一种类型,属于原发性神经退行性疾病,表现为持续性高级神经功能活动障碍,目前尚未发现有效的治疗策略帮助延缓或阻滞其病程。2012 年的一项研究发现

二氢杨梅素在中枢可作为 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) A 型受体变构调节剂,调控 GABA A 型受体生理功能^[32]。随后通过对 AD 基因模型鼠的研究发现,连续 3 个月服用 2 mg/kg 剂量的二氢杨梅素能够提高 AD 模型鼠认知能力、降低焦虑水平以及癫痫易感性。进一步研究证实二氢杨梅素可以有效降低 AD 模型鼠脑中 β -淀粉样蛋白沉积,恢复突触后 GABA A 型受体锚定蛋白 gephyrin 表达,后者直接调控 GABA 能神经突触形成和重塑过程,进而纠正海马扣带回脑区神经元上 GABA A 型受体介导的抑制性突触后异常电活动,改善 AD 模型小鼠运动及认知功能障碍^[33]。

1.3.2 PD PD 为另一种常见的神经退行性疾病,主要由中脑黑质致密区域多巴胺能神经元损伤导致多巴胺神经递质进行性衰竭所致。临床前研究表明 ip 剂量为 5 或 10 mg/kg 的二氢杨梅素能明显改善 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶 (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP) 诱导的 PD 模型小鼠运动行为障碍,其机制主要为二氢杨梅素抑制蛋白激酶 B/糖原合成酶激酶 3 β (Akt/glycogen synthase kinase 3 β , Akt/GSK-3 β) 信号通路,减少活性氧自由基产生,进而阻断 MPTP 引起的多巴胺能神经元损伤^[34]。

1.3.3 酒精滥用 (alcohol use disorders) 酒精滥用是最常见的一种物质滥用行为,患者由于重复的酒精暴露导致机体耐受,继而出现酒精戒断综合征、身体/精神依赖性。Shen 等^[32]研究发现二氢杨梅素能够对抗酒精过度摄入引起的耐受、焦虑及癫痫样行为,上述作用可以被苯二氮草类拮抗剂氟马西尼所阻断,其机制与二氢杨梅素竞争性抑制 GABA A 型受体上苯二氮草类药物作用位点密切相关。

1.3.4 抑郁症 (major depression disease) 抑郁症又称抑郁障碍,被定义为心境障碍性疾病。以显著而持久的心境低落为主要临床特征,其患病率高达 11%,目前已影响全球 3.4 亿人口。神经炎症和脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 水平与抑郁症密切相关。Ren 等^[35]通过对脂多糖 (LPS) 诱导的小鼠抑郁模型以及慢性不可预知温和应激抑郁模型 (chronic unpredictable mild stress, CUMS) 研究发现,二氢杨梅素可降低正常小鼠和 LPS 诱导抑郁模型小鼠的抑郁绝望性行为,缓解 CUMS 模型小鼠的抑郁样行为,该作用与二氢

杨梅素激活 ERK1/2-环磷腺苷效应元件结合蛋白 (cAMP-response element binding protein, CREB) 信号、GSK-3 β Ser-9 位点磷酸化, 上调 BDNF 表达以及抑制炎症反应相关。

1.3.5 其他 研究也发现二氢杨梅素能够明显降低 *D*-半乳糖诱导的衰老模型大鼠海马脑区 miR-34a 表达, miR-34a 与衰老相关的疾病关系密切。进一步实验发现二氢杨梅素通过降低 miR-34a、激活沉默信息调节因子 2 (silent information regulator 2,

SIRT1) -mTOR 自噬途径, 抑制 *D*-半乳糖诱导的细胞凋亡, 缓解海马脑区神经元中受损的自噬过程, 改善脑功能^[36]。

以上研究表明, 二氢杨梅素不但可以作为 GABA 抑制性神经递质受体功能调节分子直接参与脑中神经突触电信号传递过程, 也可以通过上调神经营养因子 BDNF 的表达调控神经功能, 以及作用于 microRNAs 影响细胞凋亡及自噬途径间接修复损伤或衰老的神经功能, 改善多种神经精神疾病 (图 1)。

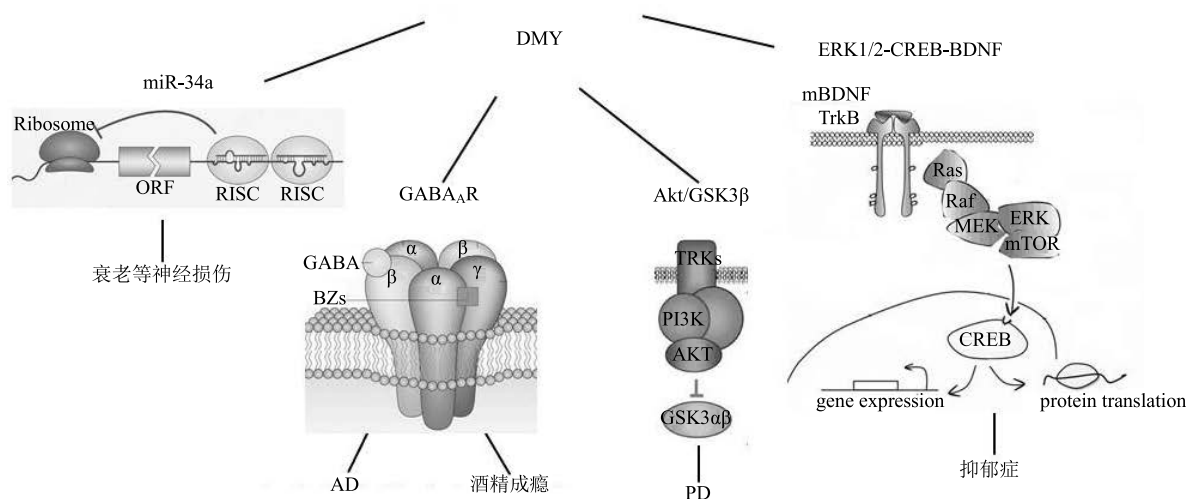


图 1 二氢杨梅素的神经保护作用^[33-36]

Fig. 1 Neuroprotective effects of DMY^[33-36]

1.4 其他作用

二氢杨梅素能明显增强机体抗氧化能力, 抑制小鼠高脂血症^[37], 通过阻断电压依赖的钙通道降低去甲肾上腺素、高钾、高钙所致的家兔胸主动脉收缩^[38-39], 且在多种糖尿病动物模型中表现出降血糖、提高胰岛素敏感性作用^[40-43]。此外, 二氢杨梅素也表现出保护肝细胞、抗肝纤维化、减少肝损伤、抗肝硬化等多种药理作用, 有望发展为一种新型的小分子肝脏保护剂^[44-47]。

二氢杨梅素能降低内毒素血症大鼠肾损伤分子-1 (kidney injury molecular-1, KIM-1) 和血尿素水平, 降低肾组织中丙二醛含量和钙离子浓度, 缓解急性肾损伤。肾组织切片影像学检测显示二氢杨梅素可明显降低草酸钙结晶、减小管腔扩张, 对肾结石有一定的防治作用^[48]。二氢杨梅素和杨梅素的组合物具有抗乙型肝炎病毒、流感病毒以及冠状病毒等广谱抗病毒功效^[49]。此外, 二氢杨梅素还可抑制艾滋病病毒对靶细胞的吸附及感染能力^[50]。姜仕先等^[51]研究发现二氢杨梅素对氧化应激诱导的心

肌细胞凋亡也具有一定的改善作用。

2 二氢杨梅素与其他药物相互作用

2.1 维拉帕米改善二氢杨梅素生物利用度

二氢杨梅素化学结构中含有 6 个酚羟基, 易被氧化, 化学性质不稳定, 再加上较低的水溶性和脂溶性, 导致其成药性差, 生物利用度低^[52]。药物代谢动力学研究显示, 二氢杨梅素口服生物利用度仅为 4.02%^[53-54], 很大程度上限制了二氢杨梅素药理作用及临床应用。近年来, 研究者们应用现代药剂学新技术不断尝试将二氢杨梅素制成脂质体、微乳、微囊、固体分散体、包合物、纳米胶束等多种新剂型, 但效果尚不理想^[55]。生物药剂学理论指出, 药物在体内生物利用度的主要影响因素包括: 溶解度、溶出率、胃肠道透过性以及消除率, 同时也是药物体内药效学调节的主要途径。

钙通道阻滞剂维拉帕米为临床心律失常、心绞痛及高血压等疾病治疗常用药物。与此同时, 维拉帕米作为 P 糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 抑制剂, 通过抑制细胞外排作用增加药物在肠道内的吸收,

延缓肝脏消除过程,提高口服药物在体内的生物利用度^[56-57]。针对二氢杨梅素口服生物利用度低的问题,Huang 等^[57]研究维拉帕米对二氢杨梅素体内代谢过程影响时发现,维拉帕米(10 mg/kg)能明显增加二氢杨梅素口服血药峰浓度($C_{\max}$)、药-时曲线下面积(AUC_{0-t}),降低半衰期($t_{1/2}$)和清除率,可提高二氢杨梅素的生物利用度到 6.84%。以上研究表明 P-gp 很可能参与二氢杨梅素转运、吸收和肝脏代谢过程,可以作为改善二氢杨梅素生物利用度的靶点之一。

2.2 二氢杨梅素抑制戊巴比妥代谢

二氢杨梅素作为肝药酶抑制剂,可影响其他药物代谢过程。戊巴比妥为巴比妥类镇静催眠药,随着剂量的增加,依次出现镇静、催眠、抗惊厥、抗癫痫以及麻醉作用。戊巴比妥在体内主要通过肝脏细胞色素 P450 超家族(cytochrome P450 proteins, CYP)酶羟化(氧化)过程代谢失活。杨秀芬等^[58]研究发现二氢杨梅素明显延长 ip 戊巴比妥(25 mg/kg)小鼠的睡眠时间,增强戊巴比妥催眠作用,与其抑制肝脏 CYP 酶活性进而增强戊巴比妥中枢抑制作用相关。

2.3 二氢杨梅素增强化疗药物药效

2.3.1 二氢杨梅素与阿霉素 阿霉素(多柔比星)为蒽环类广谱抗肿瘤药物,用于多种肿瘤的化疗过程。然而近年来在使用中发现,阿霉素具有较强的心脏毒性,对心肌细胞产生不可逆性损伤,严重者甚至发生心传导阻滞或心力衰竭,该不良反应极大限制了阿霉素的临床应用。Zhu 等^[59]发现二氢杨梅素能明显降低阿霉素(20 mg/kg)给药小鼠血清天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、肌酸激酶 MB(creatine kinase MB, CKMB)活性,抑制阿霉素诱导的心肌凋亡损伤、心肌电生理活动异常等改变。同时,周防震等^[60]研究显示二氢杨梅素与阿霉素联合应用,可增加肿瘤细胞对阿霉素的敏感性,降低药物有效治疗浓度,明显增强后者的抗肿瘤活性。

2.3.2 二氢杨梅素与链脲霉素 链脲霉素(链佐星)为治疗胰岛细胞瘤最有效的药物,动物实验发现长期大剂量应用链脲霉素能够诱导糖尿病发生。Wu 等^[61]研究发现大鼠饲料中添加二氢杨梅素[100 mg/(kg·d⁻¹)]不但逆转链脲霉素所致糖尿病大鼠体重增加、血糖升高等糖尿病症状,还可以通过提

高线粒体功能,抑制左心室舒张末期(LV end-diastolic dimension, LVEDD)和收缩末期直径(LV end-systolic dimension, LVESD),以及降低 IL-6、TNF- α 等炎症因子水平,缓解链脲霉素诱导糖尿病中氧化应激损伤及心肌功能异常等症状。

2.3.3 二氢杨梅素与顺铂 顺铂为目前常用的金属铂类络合物,具有广谱抗肿瘤活性,对乳腺癌、膀胱癌、头颈部癌、小细胞和非小细胞肺癌、睾丸肿瘤、骨肉瘤及黑色素瘤等均有效。然而顺铂在化疗过程对正常组织亦产生损伤,尤其是肾脏,极大限制了其化疗疗效^[62-63]。临床报道显示在高剂量顺铂化疗中,1/3 的患者出现永久性的肾功能损伤^[64-65]。Wu 等^[66]发现二氢杨梅素能够通过抑制氧化应激、炎症反应和细胞凋亡等途径改善顺铂诱导的肾损伤,表明二氢杨梅素具有对抗顺铂的肾保护作用。

2.3.4 其他 此外,肝癌化疗药物奈达铂具有细胞毒性和放射增敏作用,然而毒性反应所致的低耐受性和易耐药性限制其临床应用。Jiang 等^[67]研究发现二氢杨梅素联合应用奈达铂能明显提高肝癌细胞的化疗敏感性,减轻后者的细胞毒性,提示二氢杨梅素或许有潜力发展为抗肝癌或辅助药物。

二氢杨梅素作为藤茶的主要活性成分,表现出广谱的抗肿瘤活性。在与肿瘤化疗药物联合应用时,能够通过增强化疗药物对肿瘤的抑制、杀伤作用,减轻化疗药物的不良反应等多个途径,提高化疗药物的疗效和依从性,为临床抗肿瘤药物联合应用提供一定的参考意义。

3 结语与展望

3.1 二氢杨梅素的药理作用和机制

藤茶中黄酮类化合物二氢杨梅素含量丰富,表现出多种药理活性,近年来逐渐得到药学研究者的关注。二氢杨梅素不但具有抗菌解毒、保肝护肝、改善心血管功能等一般药理学特性,还表现出抗肝癌、乳腺癌、卵巢癌等广谱抗肿瘤疗效^[24]。本文首先从不同肿瘤类型角度出发,分析论述了二氢杨梅素在肝癌、乳腺癌、卵巢癌及前列腺癌等多个系统中不同肿瘤细胞上表现出的抗肿瘤作用,以及通过作用于细胞端粒酶、自噬、凋亡、迁移、侵袭等过程发挥抗肿瘤的作用机制,有助于更为系统深刻地认识二氢杨梅素的抗肿瘤作用。

此外,近几年的一些研究发现二氢杨梅素除了具有上述作用外,还表现出神经损伤修复、抗成瘾、抗焦虑以及抗抑郁等多种中枢药理作用,因此本文

对二氢杨梅素在衰老、AD、酒精成瘾、PD 以及焦虑和抑郁症等多种中枢神经系统疾病中的研究现状进行了总结,发现二氢杨梅素可以通过作用于中枢神经递质受体、神经营养因子、细胞内激酶以及 microRNAs 等参与调控神经系统功能,进一步扩展了二氢杨梅素的生物活性和药理作用。

肠道菌群即肠道微生物,其数量超过人体自身细胞的 10 倍之多,对机体进化、发育、代谢、免疫等多种生理过程都具有非常重要的作用。大量研究结果显示肠道微生物与多种疾病,如癌症、肥胖、神经变性疾病等发病过程直接相关。课题组前期通过对肠道微生物菌群基因组检测发现,二氢杨梅素明显改变肠道菌群组成和数量,这一过程很可能介导了二氢杨梅素对机体血脂、血糖的调节。此外,脑-肠轴双向调节是近年来备受关注且认可的一种学说,简单地说,脑与胃肠道之间通过内分泌系统、免疫系统、自主神经以及肠神经等双向交流调控。目前越来越多的证据显示肠道菌群在脑-肠轴双向调节过程中扮演着重要角色,多种肠道菌群相关分子,如短链脂肪酸、神经肽 Y、血管活性肠肽等都被证实直接参与中枢脑生理功能和疾病发生过程^[68]。在多种疾病包括抑郁症、焦虑、肠易激综合征、神经发育异常等治疗方法的发展中,脑-肠轴调节不断地被作为靶标提出。因此,猜测肠道菌群很可能是二氢杨梅素发挥中枢药理作用的纽带。

3.2 二氢杨梅素在联合用药方面的基础和前景

藤茶目前主要作为保健品使用,本文从药效学和药物代谢动力学的角度探讨了二氢杨梅素与临床部分药物的相互作用,包括与阿霉素、链脲霉素、顺铂等抗肿瘤药物联合应用提高抗肿瘤疗效,减轻不良反应及耐药性的发生;与抗心律失常、心绞痛及高血压药物维拉帕米联合应用提高自身生物利用度;与巴比妥类镇静催眠药戊巴比妥联合应用提高后者药效等,为二氢杨梅素的深入研究和进一步临床开发利用提供科学依据。

综上所述,二氢杨梅素的药理作用已受到广泛关注,其抗菌、抗炎、抗肿瘤、心血管系统功能调节以及神经保护等多种功效不断得到证实。但其药效学基础研究不够深入,作用机制尚不十分明确。我国藤茶资源丰富、来源广泛,具有很高的开发利用价值。从现有的文献报道来看,藤茶及二氢杨梅素的临床研究部分相对薄弱,目前仍以中药、本草书籍以及民间习用记载等资料为主。然而随着近几

年对民间习用药物的开发重视和支持,二氢杨梅素在单独及联合用药方面的价值将会逐步显现。

参考文献

- [1] Purrmann R. Über die flügelpigmente der schmetterlinge. VII. Synthese des leukopterins und natur des guanopterins [J]. *Eur J Orgc Chem*, 1940, 544(1): 182-190.
- [2] 周天达,周雪仙. 藤茶中双氢黄酮醇的分离、结构鉴定及其药理活性 [J]. 中国药理学杂志, 1996, 31(8): 458-461.
- [3] 陈夏静,姚汉玲,张秋琼,等. 大叶蛇葡萄中蛇葡萄素含量的高效液相色谱法测定 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(5): 1053-1054.
- [4] 何桂霞,裴刚,周天达,等. 显齿蛇葡萄中总黄酮和二氢杨梅素的含量测定 [J]. 中国中药杂志, 2000, 25(7): 423-425.
- [5] 清·刘善述. 草木便方 [M]. 重庆: 重庆出版社, 1988.
- [6] 湖南省食品药品监督管理局. 湖南省中药材标准 [M]. 长沙: 湖南科技出版社, 2009.
- [7] 黄有霖. 福建省食品药品监督管理局. 福建省中药材标准 [M]. 福州: 海风出版社, 2006.
- [8] 广西壮族自治区壮药质量标准 [S]. 2008.
- [9] 熊皓耳,何国庆,杨伟丽,等. 显齿蛇葡萄提取物抗菌作用的研究 [J]. 中国食品学报, 2004, 4(1): 55-59.
- [10] Qi S, Xin Y, Guo Y, et al. Ampelopsin reduces endotoxic inflammation via repressing ROS-mediated activation of PI3K/Akt/NF- κ B signaling pathways [J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 12(1): 278-287.
- [11] 钟正贤,周桂芬,陈学芬,等. 藤茶总黄酮药理作用的实验研究 [J]. 中国中医药科技, 2004, 11(4): 224-225.
- [12] 杨书珍,宁正祥,张友胜. 油溶性二氢杨梅素对油脂的抗氧化作用 [J]. 中国油脂, 2003, 28(1): 44-46.
- [13] Zhang Q Y, Li R, Zeng G F, et al. Dihydromyricetin inhibits migration and invasion of hepatoma cells through regulation of MMP-9 expression [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(29): 10082-10093.
- [14] Wu S, Liu B, Zhang Q, et al. Dihydromyricetin reduced Bcl-2 expression via p53 in human hepatoma HepG2 cells [J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e76886.
- [15] Zhang Q, Jie L, Liu B, et al. Dihydromyricetin promotes hepatocellular carcinoma regression via a p53 activation-dependent mechanism [J]. *Sci Rep*, 2014, 4(4): 4628.
- [16] Xia J, Guo S, Fang T, et al. Dihydromyricetin induces autophagy in HepG2 cells involved in inhibition of mTOR and regulating its upstream pathways [J]. *Food Chem Toxicol*, 2014, 66(4): 7-13.
- [17] Huang H, Hu M, Zhao R, et al. Dihydromyricetin

- suppresses the proliferation of hepatocellular carcinoma cells by inducing G2/M arrest through the Chk1/Chk2/Cdc25C pathway [J]. *Oncol Rep*, 2013, 30(5): 2467-2475.
- [18] Lu C J, He Y F, Yuan W Z, *et al.* Dihydromyricetin-mediated inhibition of the Notch1 pathway induces apoptosis in QGY7701 and HepG2 hepatoma cells [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(34): 6242-6251.
- [19] Zhang Z, Zhang H, Chen S, *et al.* Dihydromyricetin induces mitochondria-mediated apoptosis in HepG2 cells through down-regulation of the Akt/Bad pathway [J]. *Nutr Res*, 2017, 38: 27-33.
- [20] Liu B, Zhou W, Chen X, *et al.* Dihydromyricetin induces mouse hepatoma Hepal-6 cell apoptosis via the transforming growth factor- β pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(3): 1609-1614.
- [21] 白倩, 谢琦, 彭晓莉, 等. 二氢杨梅素通过抑制甲基转移酶诱导人乳腺癌 MCF-7 细胞 PTEN 基因去甲基化 [J]. 第三军医大学学报, 2014, 36(1): 20-24.
- [22] 李明, 张卫星, 袁璐. 二氢杨梅素对乳腺癌细胞 MCF-7 增殖、凋亡的影响 [J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(13): 1762-1764.
- [23] 周防震, 张晓元, 孙奋勇, 等. 二氢杨梅素对人乳腺癌细胞 MDA-MB-231 的体外抗增殖作用 [J]. 肿瘤防治研究, 2012, 39(1): 95-97.
- [24] 侯小龙, 王文清, 施春阳, 等. 二氢杨梅素药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2015, 46(4): 603-609.
- [25] 赛娜, 周防震. 二氢杨梅素对 MDA-MB-231 人乳腺癌细胞端粒酶活性的影响 [J]. 湖北民族学院学报: 医学版, 2013, 30(4): 19-21.
- [26] 周防震, 张晓元, 孙奋勇, 等. 二氢杨梅素诱导 MDA-MB-231 细胞凋亡 [J]. 浙江大学学报: 农业与生命科学版, 2012, 38(3): 293-298.
- [27] Chang H, Peng X, Bai Q, *et al.* Ampelopsin suppresses breast carcinogenesis by inhibiting the mTOR signalling pathway [J]. *Carcinogenesis*, 2014, 35(8): 1847-1854.
- [28] Zhou Y, Shu F, Liang X, *et al.* Ampelopsin induces cell growth inhibition and apoptosis in breast cancer cells through ROS generation and endoplasmic reticulum stress pathway [J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e89021.
- [29] Xu Y, Wang S, Cha H F, *et al.* Dihydromyricetin induces apoptosis and reverses drug resistance in ovarian cancer cells by p53-mediated downregulation of survivin [J]. *Sci Rep*, 2017, doi: 10.1038/srep46060.
- [30] 龚金炎, 薛薇, 李言郡, 等. 藤茶抑制 N-亚硝胺的生成及诱导人前列腺癌 PC-3 细胞凋亡作用 [J]. 中成药, 2017, 39(10): 2160-2163.
- [31] Wang Y, Wang W, Qiu E. Protection of oxidative stress induced apoptosis in osteosarcoma cells by dihydromyricetin through down-regulation of caspase activation and up-regulation of Bcl-2 [J]. *Saud J Bioll Sci*, 2016, 24(4): 837-842.
- [32] Shen Y, Lindemeyer A K, Gonzalez C, *et al.* Dihydromyricetin as a novel anti-alcohol intoxication medication [J]. *J Neurosci Official J Socor Neurosci*, 2012, 32(1): 390-401.
- [33] Liang J, López-Valdés H E, Martínez-Coria H, *et al.* Dihydromyricetin ameliorates behavioral deficits and reverses neuropathology of transgenic mouse models of Alzheimer's disease [J]. *Neurochem Res*, 2014, 39(6): 1171-1178.
- [34] Ren Z X, Zhao Y F, Cao T, *et al.* Dihydromyricetin protects neurons in an MPTP-induced model of Parkinson's disease by suppressing glycogen synthase kinase-3 beta activity [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2016, 37(10): 1315-1324.
- [35] Ren Z X, Yan P J, Zhu L S, *et al.* Dihydromyricetin exerts a rapid antidepressant-like effect in association with enhancement of BDNF expression and inhibition of neuroinflammation [J]. *Psychopharmacology*, 2017, 42(7): 1-12.
- [36] Kou X, Liu X, Chen X, *et al.* Ampelopsin attenuates brain aging of D-gal-induced rats through miR-34a-mediated SIRT1/mTOR signal pathway [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(46): 74484-74495.
- [37] 陈玉琼, 倪德江, 程倩, 等. 藤茶总黄酮及二氢杨梅素降血脂作用研究 [J]. 茶叶科学, 2007, 27(3): 221-225.
- [38] 周雪仙, 周天达, 谭春生. 双氢杨梅树皮素对兔胸主动脉平滑肌收缩反应的影响 [J]. 中国现代应用药学, 1997, 4(2): 8-11.
- [39] 刘英姿, 杨迎欣, 周雪仙. 双氢杨梅树皮素对离体兔胸主动脉条钙通道阻滞作用的研究 [J]. 中医药导报, 2002, 8(11): 686-689.
- [40] 卢威, 秦晓改, 王跃虎, 等. 二氢杨梅素对四氧嘧啶性糖尿病小鼠的降糖作用研究 [J]. 中药药理与临床, 2011, 18(4): 15-17.
- [41] 黄先菊, 王文英, 王贵林, 等. 蛇葡萄素对 2 型糖尿病大鼠 NO/NOS 水平及抗氧化能力的影响 [J]. 中国现代应用药学, 2008, 25(2): 95-98.
- [42] 郑成, 陈静, 郭丽娜, 等. 二氢杨梅素的降血糖及保护肾脏损伤效果研究 [J]. 精细化工, 2008, 25(10): 966-969.
- [43] 吴瑛. 二氢杨梅素通过 PPAR γ /FGF21/AMPK 信号通路改善胰岛素抵抗的机制研究 [D]. 重庆: 第三军医大学, 2015.

- [44] Yabe N, Matsui H. Effects of ampelopsis brevipedunculata (Vitaceae) extract on hepatic M cell culture: Function in collagen biosynthesis [J]. *J Ethnopharmacol*, 1997, 56(1): 31-44.
- [45] 郑作文, 曾春晖, 林英辉. 广西藤茶中双氢杨梅树皮素对小鼠急性肝损伤的保护作用 [J]. 广西中医药大学学报, 2002, 5(3): 10-11.
- [46] Murakami T, Miyakoshi M, Araho D, et al. Hepatoprotective activity of tocha, the stems and leaves of *Ampelopsis grossedentata*, and ampelopsin [J]. *Biofactors*, 2004, 21(1/4): 175-178.
- [47] Chen Y, Lv L, Pi H, et al. Dihydromyricetin protects against liver ischemia/reperfusion induced apoptosis via activation of FOXO3a-mediated autophagy [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(47): 76508-76522.
- [48] Wang J T, Peng J, Yun Z, et al. Protective effect of dihydromyricetin against lipopolysaccharide-induced acute kidney injury in a rat model [J]. *Med Sci Monitor Int Med Exp Clin Res*, 2016, 22: 454-459.
- [49] 任启生, 宋新荣. 含有二氢杨梅素和杨梅素的组合物用于抗病毒等药物: 中国, CN1605335 [P]. 2005-04-13.
- [50] 李翠苹, 曹树稳, 余燕影. 二氢杨梅素研究进展 [J]. 化学试剂, 2010, 32(7): 608-612.
- [51] 姜仕先, 董乃维, 张 婧, 等. 藤茶中杨梅素和二氢杨梅素的分离及抗心肌细胞凋亡作用 [J]. 哈尔滨医科大学学报, 2008, 42(1): 4-6.
- [52] 何桂霞, 裴 刚, 李 斌, 等. 二氢杨梅素的稳定性研究 [J]. 中国新药杂志, 2007, 16(22): 1888-1890.
- [53] Lu L, Yin X, Xu W, et al. Determination of dihydromyricetin in rat plasma by LC-MS/MS and its application to a pharmacokinetic study [J]. *Pharm Biomed Anal*, 2015, 114: 455-461.
- [54] Zhang Y S, Zhang Q Y, Li L Y, et al. Simultaneous determination and pharmacokinetic studies of dihydromyricetin and myricetin in rat plasma by HPLC-DAD after oral administration of *Ampelopsis grossedentata* decoction [J]. *J Chromatogr B*, 2007, 860(1): 4-9.
- [55] 向 东, 熊 微, 王文清, 等. 二氢杨梅素制剂新技术与新剂型的研究进展 [J]. 中草药, 2016, 47(4): 689-694.
- [56] Zhang Y, Li J, Lei X, et al. Influence of verapamil on pharmacokinetics of triptolide in rats [J]. *Eur J Drug Metab Pharm*, 2016, 41(4): 449-456.
- [57] Huang Y, Zhao J, Jian W, et al. Effects of verapamil on the pharmacokinetics of dihydromyricetin in rats and its potential mechanism [J]. *Xenobiotica*, 2018, 48(8): 839-844.
- [58] 杨秀芬, 廖梅春, 杨子明, 等. 二氢杨梅素对戊巴比妥钠致小鼠催眠作用的影响 [J]. 时珍国医国药, 2008, 19(9): 2078-2079.
- [59] Zhu H, Luo P, Fu Y, et al. Dihydromyricetin prevents cardiotoxicity and enhances anticancer activity induced by adriamycin [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(5): 3254-3267.
- [60] 周防震, 张晓元, 郭 勇. 二氢杨梅素联合阿霉素抗乳腺癌 MDA-MB-231 细胞增殖的体外研究 [J]. 湖北民族学院学报: 医学版, 2010, 27(4): 4-7.
- [61] Wu B, Jie L, Jian L, et al. Dihydromyricetin protects against diabetic cardiomyopathy in streptozotocin-induced diabetic mice [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017(1): 1-13.
- [62] Pabla N, Dong Z. Cisplatin nephrotoxicity: Mechanisms and renoprotective strategies [J]. *Kidney Int*, 2008, 73(9): 994-1007.
- [63] Daugaard G, Abildgaard U. Cisplatin nephrotoxicity. A review [J]. *Am J Med Sci*, 1989, 25(1): 115-124.
- [64] Oh G S, Kim H J, Shen A, et al. Cisplatin-induced kidney dysfunction and perspectives on improving treatment strategies [J]. *Electrolyte Blood Press*, 2014, 12(2): 55-65.
- [65] Beyer J, Rick O, Weinknecht S, et al. Nephrotoxicity after high-dose carboplatin, etoposide and ifosfamide in germ-cell tumors: incidence and implications for hematologic recovery and clinical outcome [J]. *Bone Marrow Transplantation*, 1997, 20(10): 813-819.
- [66] Wu F, Li Y, Song H, et al. Preventive effect of dihydromyricetin against cisplatin-induced nephrotoxicity *in vitro* and *in vivo* [J]. *Evid-Based Compl Altern Med*, 2016, 2016(4): 1-9.
- [67] Jiang L, Zhang Q, Ren H, et al. Dihydromyricetin enhances the chemo-sensitivity of nedaplatin via regulation of the p53/Bcl-2 pathway in hepatocellular carcinoma cells [J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0124994.
- [68] Lach G, Schellekens H, Dinan T G, et al. Anxiety, depression, and the microbiome: A role for gut peptides [J]. *Neurotherapeutics*, 2018, 15(1): 36-59.