

天然五环三萜及其衍生物抗心脑血管疾病的研究进展

白雪¹, 王雪¹, 南敏伦², 李川晶¹, 赵昱玮², 赫玉芳^{2,3}, 赵全成^{2*}

1. 吉林农业大学, 吉林 长春 130118

2. 吉林省中医药科学院, 吉林 长春 130012

3. 长春中医药大学, 吉林 长春 130118

摘要: 心脑血管疾病是我国成年人群首要致死病因, 且发病率呈上升和年轻化趋势, 运用中药治疗心脑血管疾病十分必要。天然产物是治疗心脑血管药物的重要来源。三萜类化合物是植物体内重要的次生代谢产物, 具有广泛的生物活性, 其中五环三萜类表现出明显的抗炎、抗肿瘤、抗病毒等药理作用。近年来, 越来越多的研究集中在五环三萜类化合物抗心脑血管疾病领域, 对其结构进行衍生化从而提升活性、改善药性的研究也越发深入。通过查阅国内外五环三萜类化合物及其衍生物近 10 年的文献专利报道, 综述了齐墩果烷、乌苏烷、羽扇豆烷、木栓烷 4 种类型五环三萜类化合物及其衍生物抗心脑血管疾病的研究进展, 为治疗心脑血管疾病药物的研发提供依据和参考。

关键词: 五环三萜; 衍生物; 心脑血管疾病; 齐墩果烷; 乌苏烷; 羽扇豆烷; 木栓烷

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)03-0745-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.03.030

Research progress on natural pentacyclic triterpenoids and derivatives in anti-cardiovascular and cerebrovascular diseases

BAI Xue¹, WANG Xue¹, NAN Min-lun², LI Chuan-jing¹, ZHAO Yu-wei², HE Yu-fang^{2,3}, ZHAO Quan-cheng²

1. Jilin Agricultural University, Changchun 130118, China

2. Academy of Chinese Medical Sciences of Jilin Province, Changchun 130012, China

3. Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130118, China

Abstract: Cardiovascular and cerebrovascular diseases are the leading cause of death among adult populations in China. The incidence and mortality rate shows an upward trend, and age of onset is younger trend. It is necessary to treat cardiovascular and cerebrovascular diseases with Chinese materia medica. Natural products have been the important and productive source of leading compounds for the development of anti-cardiovascular and cerebrovascular drugs. Naturally occurring triterpenoid saponins are generally plant-derived secondary metabolites with various valuable pharmacological properties. Pentacyclic triterpenoids of which show obvious anti-inflammatory, antitumor and antiviral effects. In recent years, increasing researches focused on the anticardiovascular and cerebrovascular mechanisms and modifications to improve the pharmacological activity and druggability of pentacyclic triterpenes. Based on previous studies, the literatures and patents of nearly 10 years on pentacyclic triterpenoids and their derivatives have been consulted. The research progress of anti-cardio-cerebrovascular activities of four types of compounds, oleanane, ursane, lupane, and friedelane, related to pentacyclic triterpenoids is reviewed, which provides a basis and reference for its further development and utilization in the treatment of cardiovascular and cerebrovascular diseases.

Key words: pentacyclic triterpenes; derivatives; cardiovascular and cerebrovascular diseases; oleanane; ursane; lupine; friedelane

心脑血管疾病是心血管疾病和脑血管疾病的统称, 这类疾病是由于高血压、糖尿病、血脂异常综合征等原因所导致, 表现为大脑、心脏及全身组织发生缺血性或出血性病变^[1]。五环三萜类化合物是

一类重要的天然产物, 大多以游离形式或者与糖基结合成苷的形式广泛存在于自然界中。五环三萜类化合物主要有齐墩果烷型、乌苏烷型、羽扇豆烷型、木栓烷型 4 种类型。大量的研究表明, 五环三萜类

收稿日期: 2018-09-13

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (31470418)

作者简介: 白雪 (1996—), 女, 硕士研究生在读, 研究方向为植物化学。Tel: 17519237050 E-mail: 2108983332@qq.com

*通信作者 赵全成, 研究员。Tel: (0431)86058683, 13604306786 E-mail: 773686245@163.com

化合物具有抗病毒^[2]、抗肿瘤^[3]等多种重要的生物活性和广泛的药理作用。研究发现五环三萜类化合物具有治疗心脑血管疾病的作用,其中齐墩果烷型和乌苏烷型化合物治疗效果相对明显,羽扇豆烷型及木栓烷型的相关报道较少。本文对五环三萜类化合物及其衍生物的抗心脑血管疾病研究进展进行综述,为心脑血管疾病治疗药物的研发提供依据和参考。

1 五环三萜类化合物结构类型

1.1 齐墩果烷型

齐墩果烷型又称 β -香树脂烷型,此类化合物在植物界分布极为广泛,主要以游离、酯或苷的结合状态存在。该类型化合物结构中大多含 $C_3-\beta-OH$,其 5 个六元环中 A/B、B/C、C/D 环均为反式, D/E 环多数为顺式排列。其中齐墩果酸(oleanolic acid, OA)、甘草酸(glycyrrhizic acid, GA)、甘草次酸(glycyrrhetic acid, GTA)、常春藤皂苷元(hederagenin, Hed)、山楂酸(maslinic

acid, MA)、救必应酸(rotundic acid, RA)等为主要抗心脑血管疾病的齐墩果烷型五环三萜类化合物。结构见图 1。

1.2 乌苏烷型

乌苏烷型又称 α -香树脂烷型,此类五环三萜大多是乌苏酸的衍生物。其 A/B、B/C、C/D 环均为反式, D/E 环为顺式结构。其中熊果酸(ursolic acid, UA)、积雪草酸(asiatic acid, AA)、积雪草苷(asiaticoside, AS)、科罗素酸(corosolic acid, CA)等具有抗心脑血管的药理作用。结构见图 2。

1.3 羽扇豆烷型

羽扇豆烷型五环三萜 E 环为五元碳环,且 E 环 C-19 位被 α -构型异丙基取代, A/B、B/C、C/D、D/E 均为反式。羽扇豆烷型五环三萜代表化合物为白桦酸(betulinic acid, BA)、白桦脂酸(betulinic acid)。结构见图 3。

1.4 木栓烷型

木栓烷型五环三萜在生源上是由齐墩果烯甲基

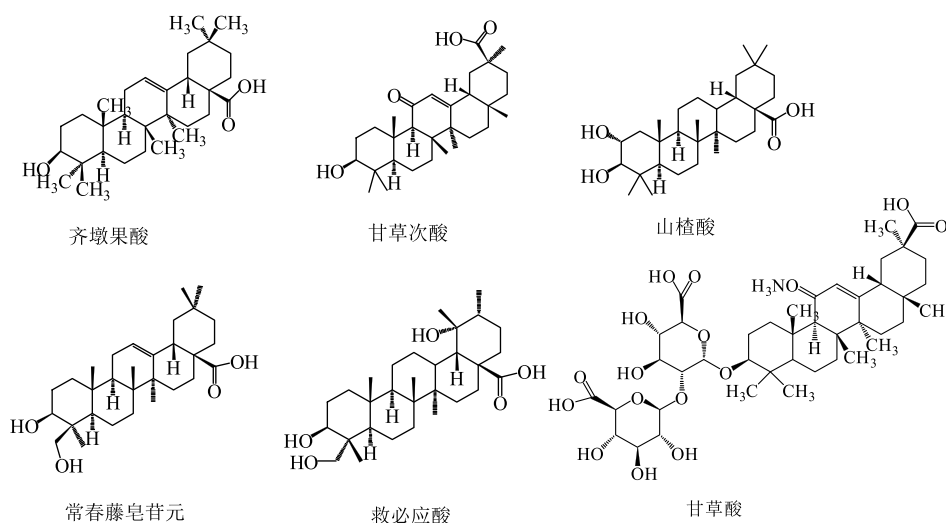


图 1 具有抗心脑血管疾病作用的齐墩果烷型五环三萜类化合物结构

Fig. 1 Structures of oleanane type pentacyclic triterpenoids with anticardiovascular and cerebrovascular activities

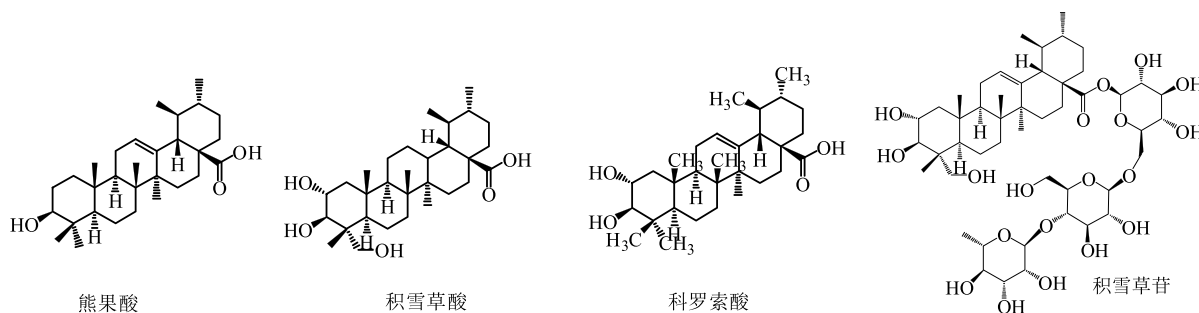


图 2 具有抗心脑血管疾病作用的乌苏烷型五环三萜类化合物结构

Fig. 2 Structures of ursolic type pentacyclic triterpenoids with anticardiovascular and cerebrovascular activities

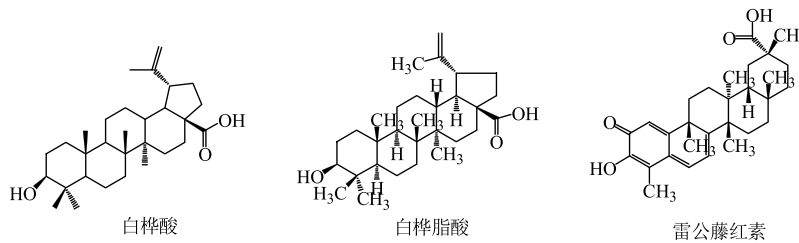


图 3 具有抗心脑血管疾病作用的羽扇豆烷型及木栓烷型五环三萜类化合物结构

Fig. 3 Structures of lupane and friedelane types pentacyclic triterpenoids with anticardiovascular and cerebrovascular activities

移位演变而来的。A/B、B/C、C/D 环均为反式，D/E 环为顺式。木栓烷型五环三萜的代表化合物为雷公藤红素 (celastrol, Cel)。结构见图 3。

2 五环三萜及其衍生物抗心脑血管疾病的药理作用

五环三萜类化合物及其衍生物对心血管系统有抗心肌缺血、抗心衰、抗心律失常、抗动脉粥样硬化、抗血栓、抗心肌肥大及纤维化等作用；对脑血管缺血缺氧损伤、脑缺血再灌注损伤有保护作用，对脑神经细胞凋亡有抑制作用。

2.1 保护心脏的作用

2.1.1 抗心肌缺血 Kim 等^[4]采用离体灌注大鼠心房进行实验，以剂量相关的方式给予 OA 增加心房钠肽 (atrial natriuretic peptide, ANP) 水平，且增加心房 ANP 含量和 ANP mRNA 的表达，结果表明，OA [10~30 mg/(kg·d)] 处理可增加心房肌牵张诱导的 ANP 分泌和合成，达到调节心血管稳态的目的。王军等^[5]建立大鼠心肌缺血再灌注损伤模型，研究 GA 预处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用，结果表明，与模型组比较，GA 预处理低剂量组 (2 mg/kg)、中剂量组 (4 mg/kg)、高剂量组 (10 mg/kg) 明显减轻心肌缺血再灌注损伤；显著降低乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH)、肌钙蛋白 T (troponin T, cTnT)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、过氧化物酶 (meloperoxidase, MPO) 水平；显著升高超氧化物歧化酶 (sphincter of oddi dysfunction, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 活性 ($P < 0.05$ 、 0.01)；显著降低心肌细胞凋亡指数 ($P < 0.01$)；显著上调心肌 B 淋巴细胞瘤-2 基因 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 表达，下调 B 淋巴细胞瘤-2 基因的蛋白质 (Bcl-2-associated X, Bax) 表达及上调 Bcl-2/Bax 表达 ($P < 0.05$ 、 0.01)；GA 能抑制细胞心肌凋亡，对大鼠心肌缺血再灌注损伤具

有保护作用。赵瑞芳^[6]研究 UA 对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用，结果表明，经 120 mg/kg UA 处理后，血清中总抗氧化能力 (total antioxidant capacity, T-AOC) 显著升高 ($P < 0.05$)，心肌组织中 SOD 活性显著升高 ($P < 0.05$ 、 0.01)，GSH-Px 活性显著升高 ($P < 0.05$ 、 0.01)，丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 含量显著降低 ($P < 0.01$)，UA 能够有效增强抗氧化酶活性，抑制氧化应激损伤，抑制心肌细胞凋亡。司林杰等^[7]观察 AA 对小鼠主动脉弓缩窄术后心肌肥厚的保护作用，并探讨其可能的机制，结果表明，ig 50、100 mg/(kg·d) AA 可显著抑制横腹主动脉收缩 (transverse aortic constriction, TAC) 诱导的心肌肥厚，改善心功能，降低人转化生长因子- $\beta 1$ (human transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$) 基因和蛋白表达，并抑制 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38MAPK) 和细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK1/2) 磷酸化。Der Sarkissian 等^[8]发现 Cel 可通过上调血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 的热休克反应来保护缺血性心肌，Cel 可以延长大鼠心肌细胞 H9c2 在缺氧胁迫下的存活时间，Cel 可触发心肌保护 HO-1 表达，抑制纤维化和梗死面积；在梗死周边区，Cel 降低肌成纤维细胞和巨噬细胞浸润，抑制 TGF- β 和胶原基因的上调。赵全成等^[9]以 RA 为先导化合物，在碱性介质中合成 RA 衍生物 3 β ,19 α -二琥珀酰基-救必应酸三钠盐，通过研究 RA 衍生物 3 β ,19 α -二琥珀酰基-救必应酸三钠盐对心肌缺血大鼠心肌梗死面积的影响，发现三钠盐衍生物在心肌缺血条件下，可以减少心肌三酶的释放，减轻心肌损伤程度；并且在给药剂量相同条件下，对肌酸激酶 (creatinine kinase, CK) 和 LDH 释放的抑制作用明显强于阳性对照药银杏叶片；RA 三钠盐衍生物各剂量组动物血清中过氧化脂质代谢产物

MDA 含量明显低于缺血模型组；而 SOD 活性却明显高于缺血模型组。提示 RA 三钠盐衍生物能够显著提高体内 SOD 的活性，且可以有效地减少过氧化脂质代谢产物 MDA 的生成，抑制脂质过氧化反应，减轻心肌损伤程度。Tian 等^[10]合成了一系列新型齐墩果酸-3-*O*- β -D-葡萄糖醛酸吡喃糖苷衍生物（结构见图 4），生物学评价表明，合成

的衍生物对 H₂O₂ 诱导的大鼠心肌细胞 H9c2 损伤具有中等至良好的活性，特别是，衍生物 28-*N*-异丁基熊果酰胺-3-*O*- β -D-吡喃半乳糖苷比阳性对照齐墩果酸-3-*O*- β -D-葡萄糖醛酸吡喃糖苷具有更强的保护作用，在 0.1 μ g/mL 下衍生物 28-*N*-异丁基熊果酰胺-3-*O*- β -D-吡喃半乳糖苷能更好地增加 H9c2 细胞的活力。

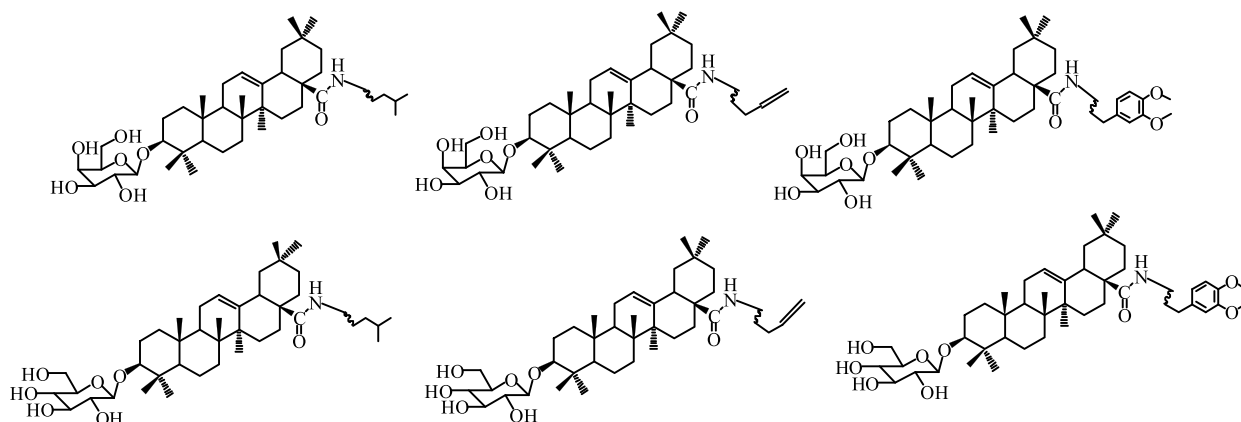


图 4 齐墩果酸-3-*O*- β -D-葡萄糖醛酸吡喃糖苷衍生物结构

Fig. 4 Structures of oleanolic acid-3-*O*- β -D-glucuronopyranoside derivatives

2.1.2 抗心衰 郑磊等^[11]以大鼠心肌细胞 H9c2 为实验对象，探索 GA 和 GTA 对其活性氧（reactive oxygen species, ROS）水平的影响，结果表明，最大质量浓度 0.1 μ g/ μ L GTA 具有显著的细胞毒性（ $P < 0.01$ ），各质量浓度 GA 均无显著细胞毒性；0.1~ 1×10^{-6} μ g/ μ L GA、0.01~ 1×10^{-6} μ g/ μ L GTA 均具有显著的促细胞增殖作用（ $P < 0.01$ ）； 1×10^{-5} μ g/ μ L 血管紧张素 II 可以显著升高细胞内 ROS 水平（ $P < 0.01$ ）。 1×10^{-6} μ g/ μ L GA 和 GTA 可以显著降低血管紧张素 II 诱导的 ROS 水平（ $P < 0.01$ ）。提示 GA 和 GTA 通过降低细胞内 ROS 水平缓解心衰。

2.1.3 抗心律失常 赵全成等^[9]合成 RA 衍生物 3 β ,19 α -二琥珀酰基-救必应酸三钠盐衍生物，研究发现 RA 三钠盐衍生物（100、50、25 mg/kg）能明显延缓 iv 氯化钡所引起的大鼠双相室性心律失常发生时间和缩短这种心律失常的持续时间，且表现出较好的量效关系；在延缓心律失常的作用中，100 mg/kg RA 三钠盐衍生物的作用明显优于阳性对照药银杏叶片（100 mg/kg），更能体现该衍生物对心律失常治疗作用的优越性。

2.1.4 抗动脉粥样硬化和抗血栓 Pan 等^[12]为了研究 OA 在动脉粥样硬化中的作用，首先用 100 μ g/mL 氧化型低密度脂蛋白（oxidized low-density

lipoproteins, ox-LDL）处理人脐静脉内皮细胞（human umbilical vein endothelial cells, HUVECs）24 h 建立动脉粥样硬化的细胞模型，结果显示，与对照组相比，模型组细胞增殖被显著抑制；然而，应用不同浓度的 OA（0、10、20、40、80、160 μ mol/L）可逆转 ox-LDL 诱导的细胞增殖抑制作用，40 μ mol/L OA 达到最佳效果；ox-LDL 诱导的 HUVECs 细胞增殖抑制作用也通过 OA 治疗而消除；OA 通过调节 ox-LDL 诱导的 HUVECs 模型中血管紧张素-(1-7) [angiotensin (1-7), Ang (1-7)] 的活性来发挥抗动脉硬化作用。Niels 等^[13]研究了 OA 在载脂蛋白 E 敲除小鼠体内的抗动脉粥样硬化作用，发现 OA 可发挥有效的抗动脉粥样硬化作用，不受血浆脂质水平的影响，且不会对内皮型一氧化氮合酶（endothelial nitric oxide synthase, eNOS）介导的乙酰胆碱松弛产生重大影响。Tzakos 等^[14]发现 BA 具有抗血栓形成的潜在用途，且 BA 抗血小板作用机制与前列环素受体激动剂相似，BA 能阻断脂多糖诱发肿瘤样增殖的病理过程，具有潜在的预防及治疗作用^[15]。Cel 具有治疗动脉粥样硬化的药理作用^[16]。齐炼文等^[17]发现 Hed 具有治疗冠状动脉硬化的药理作用，实验结果表明，与冠心病模型组相比，Hed 给药组大鼠血浆肌酸肌酶同工酶（creatinine

kinase-MB, CK-MB) 和肌钙蛋白-I (troponin I, Tn I) 水平显著下调, 与正常对照组相比, 冠心病模型组大鼠血浆人 6-酮-前列腺素 F1 α (human 6-ketone-prostaglandin F1 α , 6-k-PGF1 α) 和血栓烷素 B₂ (thromboalkane B₂, TXB₂) 的表达水平明显失衡, 而 Hed 可以有效逆转冠心病模型大鼠血浆 6-k-PGF1 α 和 TXB₂ 失衡, 抑制血小板聚集; Hed 对于冠心病模型大鼠心肌损害有一定的保护作用。孙宏

斌等^[18]按照常规的羟基酯化方法, 将 CA 或 AA 与各种酸酐、酰氯、氨基酸甲酯反应, 得到一系列羟基保护的 CA 或 AA 衍生物 (结构见图 5), 研究表明衍生物对糖原磷酸化酶具有不同程度的抑制作用, 其中衍生物 *N*-(2 α ,3 β -二乙酰氧基熊果烷-12-烯-28-酰胺)-*L*-酪氨酸甲酯抑制作用最为显著 (IC₅₀=11.2 μ mol/L), CA 或 AA 衍生物具有预防和治疗动脉粥样硬化等疾病的作用。

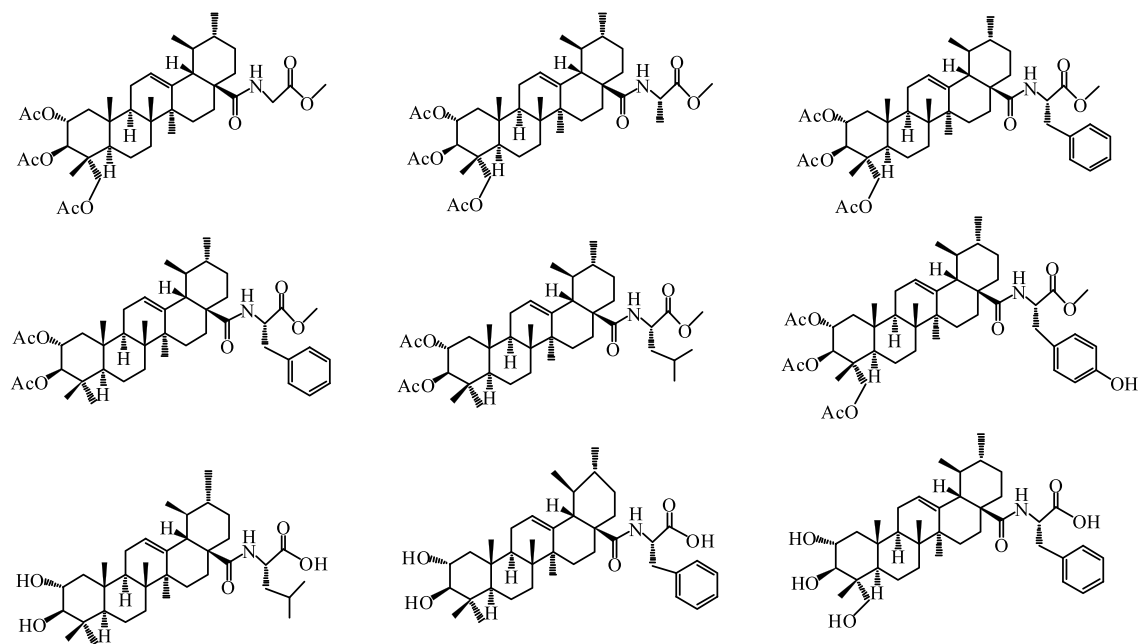


图 5 科罗索酸及积雪草酸氨基酸衍生物

Fig. 5 Amino acid derivatives of corosolic acid and asiatic acid

2.1.5 抗纤维化 王策^[19]研究 AS 对心肌梗死大鼠左室心肌纤维化和心肌组织 TGF- β 1、I 型胶原 (collagen I, Col I) 和 III 型胶原 (collagen III, Col III) 表达的影响, 结果显示, AS 可减少心肌梗死大鼠非梗死区 TGF- β 1 的表达, 从而减弱非梗死区心肌组织 Col I、Col III 异常合成与沉积, 减轻心肌梗死后左室心肌纤维化程度, 延缓左室重构的发展。王策^[20]观察 AS 对大鼠心梗后左室功能及左室胶原改建的影响。结果表明, AS 可改善心梗大鼠左室功能, 减少左室非梗死区心肌组织胶原异常表达, 减轻大鼠心梗后心肌纤维化。

2.2 保护脑组织的作用

Martin 等^[21]发现 OA 具有改善实验性自身免疫性脑脊髓炎 (experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE) 的效果, 其作用机制与中枢神经系统内血脑屏障渗漏减少和炎性细胞浸润减少以及辅助 T 细胞

1 (helper T cell 1, Th1) /辅助 T 细胞 2 (Th2) 极化的调节作用有关。刘秀娟等^[22]研究 OA 对蛛网膜下腔出血 (subarachnoid hemorrhage, SAH) 后早期脑损伤 (early brain injury, EBI) 的影响, 结果显示, 与模型组比较, OA 组能显著增加大鼠体质量和神经功能评分, 显著降低脑部伊文思蓝通透率和核转录因子- κ B (nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B) /细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 信号通路蛋白的表达水平, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$, 0.01); OA 能够明显减轻大鼠 SAH 后的 EBI。齐炼文等^[23]通过处理小鼠经双侧结扎颈总动脉及迷走神经构造全脑缺血模型, 研究 Hed 治疗脑卒中的药理作用, 结果显示, 模型组小鼠的存活时间为 (128.6 \pm 31.5) s; Hed 给药组小鼠的存活时间均在 200 s 以上, 显著优于模型组 ($P < 0.05$)。Hed 对缺血性脑卒中具有良好的防治

作用。Zhang 等^[24]发现 UA 具有降低氧化应激实验性 SAH 后 EBI 的作用, 研究表明, UA 给药可显著减轻大鼠 SAH 后 EBI 包括脑水肿、血脑屏障破坏、神经细胞凋亡和神经功能缺陷, 并上调大鼠大脑皮层的抗氧化水平, UA 可作为 SAH 后 EBI 的新型治疗药物。Lu 等^[25]研究表明, BA 可以防治由氧化应激和亚硝酸化作用导致的小鼠脑缺血再灌注损伤; BA 可保护 TNF- α 引起的 HUVECs 损伤, 减少 TNF- α 引起的人早幼粒白血病细胞与人脐静脉血管内皮细胞间黏附^[26]。王文娟等^[27]探讨 AS 对缺血再灌注损伤的保护作用及机制, 采用线栓法建立大鼠脑中动脉栓塞模型, 缺血再灌注 24 h 后, 观察 AS (80、40、20 mg/kg) 对脑缺血再灌注大鼠神经功能评分, 组织形态学变化和神经细胞凋亡的影响, 结果显示, 与模型组比较, AS 能显著降低缺血再灌注大鼠神经功能评分, 抑制神经细胞凋亡, 改善组织病理学损伤, 提高脑组织 SOD、GSH-Px 活性, 降低 MDA、蛋白质羰基水平, 降低蛋白酶 Caspase-3、Bax mRNA 表达, 提高 Bcl-2 mRNA 表达, AS 对脑缺血再灌注大鼠有显著保护作用。

2.3 保护神经系统

Li 等^[28]从木犀科植物中分离出 UA, 发现 UA 可以保护大脑免受缺血性损伤激活转录因子 E2 相关因子 (nuclear erythroid 2-related factor 2, Nrf 2) 途径; Nrf 2 通路的激活有助于 UA 对脑缺血引起的神经保护作用。研究发现 MA 具有明显神经保护作用, 其作用机制与增加星形胶质细胞谷氨酸转运体的表达^[29]、调节蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB) / 糖原合成酶激酶-3 (glycogen synthetase kinase-3, GSK-3) 信号通路, 促进突触发生和轴突再生^[30]等有关。Cel 对脑缺血再灌注损伤有神经保护作用, 并且这种作用与其抑制凋亡细胞、抑制小胶质细胞活化有关^[31-32]。赵维民等^[33]研究咖啡酰基取代的五环三萜类衍生物 (结构见图 6) 及其用途发现, 其有急性脑缺血诱发神经损伤的保护作用, 注射这些衍生物能明显改善动物的神经行为障碍症状, 经统计学分析, 给药组动物的行为评分与溶剂对照组相比都有显著性差异 ($P < 0.01$ 、 0.001); 脑缺血区明显小于溶剂对照组, 经统计学分析, 给药组动物的脑缺血损伤区域与溶剂对照组相比都有显著性差异 ($P < 0.001$)。

2.4 抗炎作用

Martin 等^[34]证明 OA 是治疗 Th1 细胞介导炎性

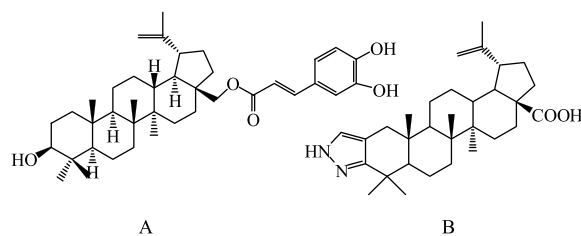


图 6 咖啡酰基取代的五环三萜类衍生物 (A) 和白桦脂酸衍生物 (B)

Fig. 6 Caffeoyl substituted pentacyclic triterpenoid derivative (A) and derivative of betulinic acid (B)

疾病的有效方法, OA 预防和治疗实验性自身免疫性心肌炎 (experimental autoimmune myocarditis, EAM) 具有有效性, 实验表明, OA 治疗的 EAM 动物与未处理的动物相比, 心脏指数以及血浆脑钠素水平和肌球蛋白特异性自身抗体产量显著降低; 组织学心脏分析显示 OA 治疗可减少细胞浸润, 纤维化和营养不良性钙化; OA 还能降低心肌成纤维细胞的增殖, 减少活性心肌炎相关细胞因子诱导的钙和胶原沉积。Jeong 等^[35]研究表明 GA 是治疗 SAH 后炎症性脑损伤的潜在候选药物, GA 可显著改善神经功能评分, 减少 HMGB1 阳性细胞, 下调 HMGB1 的 mRNA 和蛋白水平, 抑制血脑屏障 (blood brain barrier, BBB) 通透性, 并减轻 SAH 后的神经细胞死亡和凋亡; GA 可抑制 SAH 大鼠炎症相关分子 (TNF- α 、IL-1 β) 的上调。Wang 等^[36]探讨 UA 对糖尿病性心肌病大鼠的心脏保护作用, 实验结果显示, UA 能使糖尿病组 CK、LDH、MDA 水平升高, SOD 活性降低, 其中左室功能障碍、心肌细胞肥大、炎症细胞浸润和心肌间质纤维化缓解; 此外, 心肌组织中 TNF- α 、趋化蛋白-1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1) 和 TGF- β 1 的表达显著上调, 基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase-2, MMP-2) 的表达显著下调; UA 能够通过减轻氧化应激、炎症和纤维化来改善链脲霉素 (streptozocin, STZ) 诱导的糖尿病性心肌病。Zhang 等^[37]探讨了 GA 对柯萨奇病毒 B 3 型 (coxsackie virus group B type 3, CVB3) 诱导的病毒性心肌炎的治疗作用及其可能的机制, 结果表明, GA 显著改善了 CVB3 诱导的血糖水平, 改善了体质量, 减少了心肌酶的血清学水平, 降低了存活率; GA 可有效减轻 CVB3 诱发的心肌炎的严重程度, 并可能作为一种新的治疗病毒性心肌炎的方法。罗剑等^[38]在制备抑制 T 细胞分化的药物中发现白桦脂酸衍生

物(结构见图 6)能降低 EAE 小鼠中炎性细胞因子的释放,促进调节性细胞因子的产生,白桦脂酸衍生物能抑制由 Th17 细胞分泌的细胞因子 IL-17A 和 IL-17F 的表达,而对调节性 T 细胞分泌的 IL-10 和 IL-4 则有一定程度的上调。说明白桦脂酸衍生物具有抗实验性脑脊髓炎的效果。

3 结语与展望

五环三萜类化合物在自然界中分布广泛,资源丰富,不良反应较小。研究发现五环三萜类化合物具有抗心脑血管疾病的作用,尤其对心肌缺血,脑缺血诱发的冠心病、动脉硬化、血栓、神经损伤等疾病均具有明显的药理作用。但治疗心脑血管疾病的五环三萜类化合物存在溶解度差、生物利用度低、口服效果差等弊端。现阶段研究表明,通过对五环三萜类化合物进行结构修饰可增强其生物利用度,提高药用价值,使五环三萜类化合物具备治疗心脑血管疾病的作用。天然药物如何安全、有效地治疗心脑血管疾病还需要做更深层次的研究,相信在不久的将来,五环三萜类化合物及其衍生物可以广泛地应用于防治心脑血管疾病的临床研究。

参考文献

- [1] 王冬菊. 心脑血管疾病流行概况及主要影响因素 [J]. 预防医学论坛, 2016, 22(1): 71-75.
- [2] 肖苏龙, 王 晗, 王 琪, 等. 基于五环三萜先导结构的抗病毒抑制剂研究进展 [J]. 中国科学: 化学, 2015, 45(9): 865-883.
- [3] 王艺玮, 徐盛涛, 徐进宜. 五环三萜羽扇豆烷型天然产物抗肿瘤活性研究进展 [J]. 药学与临床研究, 2017, 25(4): 336-342.
- [4] Kim H Y, Cho K W, Kang D G, *et al.* Oleanolic acid increases plasma ANP levels via an accentuation of cardiac ANP synthesis and secretion in rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 710(1/3): 73-79.
- [5] 王 军, 张 虹, 谢凤杰, 等. 甘草酸预处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用及 Bcl-2 和 Bax 表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(6): 126-132.
- [6] 赵瑞芳. 熊果酸对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 中国医药导报, 2015, 12(7): 24-28.
- [7] 司林杰, 许 晶, 易晨龙, 等. 积雪草酸抑制小鼠主动脉缩窄术后心肌肥厚形成 [J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2014, 34(9): 1168-1172.
- [8] Der Sarkissian S, Cailhier J, Borie M, *et al.* Celastrol protects ischaemic myocardium through a heat shock response with up-regulation of haeme oxygenase-1 [J]. *Br J Pharmacol*, 2015, 171(23): 5265-5279.
- [9] 赵全成, 赫玉芳, 南敏伦, 等. 救必应酸衍生物、合成方法及其在制备防治心血管疾病的药物中的应用: 中国, CN102140126 A [P]. 2011-08-03.
- [10] Tian Y, Sun Z, Wang W, *et al.* Semisynthesis and biological evaluation of oleanolic acid 3-O- β -D-glucuronopyranoside derivatives for protecting H9c2 cardiomyoblasts against H₂O₂-induced injury [J]. *Molecules*, 2018, doi: 10.3390/molecules23010044.
- [11] 郑 磊, 付帮泽, 解 华, 等. 甘草酸和甘草次酸对 H9c2 鼠心肌细胞活性氧水平的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(1): 21-25.
- [12] Pan Y, Zhou F H, Song Z H, *et al.* Oleanolic acid protects against pathogenesis of atherosclerosis, possibly via FXR-mediated angiotensin (Ang)-(1-7) upregulation [J]. *Ritorno Al Numero*, 2018, doi: 10.1016/j.biopha.2017.11.151.
- [13] Niels H B, Nicolaj C H, Rosalia R R, *et al.* Antiatherogenic effects of oleanolic acid in apolipoprotein E knockout mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 670(2/3): 519-526.
- [14] Tzakos A G, Kontogianni V G, Tsoumani M, *et al.* Exploration of the antiplatelet activity profile of betulinic acid on human platelets [J]. *J Agric Food Chem*, 2012, 60(28): 6977-6983.
- [15] 高 倩, 吴 佩, 何 疆, 等. 青蒿素和桦木酸阻断脂多糖诱导小鼠血管新生及组织增殖 [J]. 中国药理学杂志, 2015, 50(4): 330-338.
- [16] 顾 磊. 雷公藤红素对抗动脉粥样硬化的作用及机制研究 [D]. 南京: 南京医科大学, 2013.
- [17] 齐炼文, 李 萍, 张 蕾. 常春藤皂苷元及其糖苷在制备治疗冠心病的药物中的应用: 中国, CN107875156A [P]. 2018-04-06.
- [18] 孙宏斌, 张丽颖, 柳 军. 熊果烷型五环三萜氨基酸衍生物、其制备方法及其医药用途: 中国, CN101337984 [P]. 2009-01-07.
- [19] 王 策. 积雪草苷对心肌梗死大鼠转化生长因子- β 1、I 和 III 型胶原表达的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(23): 5799-5802.
- [20] 王 策. 积雪草苷对心梗大鼠心肌纤维化影响的实验研究 [J]. 中国生化药物杂志, 2014, 34(8): 19-22.
- [21] Martín R, Carvalho-Tavares J, Hernández M, *et al.* Beneficial actions of oleanolic acid in an experimental model of multiple sclerosis: A potential therapeutic role [J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, 79(2): 198-208.
- [22] 刘秀娟, 韩雨薇, 李晓明. 齐墩果酸通过抑制 NF- κ B/ICAM-1 信号通路减轻大鼠蛛网膜下腔出血后早期脑损伤的研究 [J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(9): 1225-1228.

- [23] 齐炼文, 李 萍. 常春藤皂苷元及其糖苷在制备防治脑卒中的药物中的应用: 中国, CN107875157A [P]. 2018-04-06.
- [24] Zhang T, Su J, Wang K, *et al.* Ursolic acid reduces oxidative stress to alleviate early brain injury following experimental subarachnoid hemorrhage [J]. *Neurosci Lett*, 2014, 579(13): 12-17.
- [25] Lu Q, Xia N, Xu H, *et al.* Betulinic acid protects against cerebral ischemia-reperfusion injury in mice by reducing oxidative and nitrosative stress [J]. *Nitric Oxide*, 2011, 24(3): 132-138.
- [26] Yoon J J, Lee Y J, Kim J S, *et al.* Protective role of betulinic acid on TNF- α -induced cell adhesion molecules in vascular endothelial cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 391(1): 96-101.
- [27] 王文娟, 任欢欢, 韩吉春, 等. 积雪草苷对缺血再灌注损伤的保护作用及其机制的研究 [J]. 石河子大学学报: 自然科学版, 2015, 33(5): 593-598.
- [28] Li L, Zhang X, Cui L, *et al.* Ursolic acid promotes the neuroprotection by activating Nrf2 pathway after cerebral ischemia in mice [J]. *Brain Res Rev*, 2013, 1497(6): 32-39.
- [29] Qian Y, Guan T, Tang X, *et al.* Astrocytic glutamate transporter-dependent neuroprotection against glutamate toxicity: An *in vitro* study of maslinic acid [J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 651(1/3): 59-65.
- [30] Qian Y, Huang M, Guan T, *et al.* Maslinic acid promotes synaptogenesis and axon growth via Akt/GSK-3 β activation in cerebral ischemia model [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 764: 298-305.
- [31] 张朝弘, 刘丹彦. 雷公藤红素后处理对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤后脑组织 NF- κ B 及 TNF- α 、IL-1 β 的影响 [J]. 重庆医科大学学报, 2015, 40(1): 37-41.
- [32] 杨雪莲, 孙 鑑, 江 梅, 等. 雷公藤红素对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的作用 [J]. 上海医学, 2014, 37(2): 152-156.
- [33] 赵维民, 章海燕, 王红敏, 等. 咖啡酰基取代的五环三萜类衍生物及其用途: 中国, CN103342729A [P]. 2013-10-09.
- [34] Martín R, Cordova C, San Román J A, *et al.* Oleanolic acid modulates the immune-inflammatory response in mice with experimental autoimmune myocarditis and protects from cardiac injury. Therapeutic implications for the human disease [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, 72(1): 250-262.
- [35] Jeong C, Sun H, Wang Q, *et al.* Glycyrrhizin suppresses the expressions of HMGB1 and ameliorates inflammatory effect after acute subarachnoid hemorrhage in rat model [J]. *J Clin Neurosci*, 2017, doi: 10.1016/j.jocn.2017.10.034.
- [36] Wang X T, Gong Y, Zhou B, *et al.* Ursolic acid ameliorates oxidative stress, inflammation and fibrosis in diabetic cardiomyopathy rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, doi: 10.1016/j.biopha.2017.11.032.
- [37] Zhang H, Song Y, Zhang Z. Glycyrrhizin administration ameliorates coxsackievirus B3-induced myocarditis in mice [J]. *Am J Med Sci*, 2012, 344(3): 206-210.
- [38] 罗 剑, 李 珍, 荆 吉, 等. 白桦脂酸衍生物在制备抑制 T 细胞分化的药物中的应用: 中国, CN104337819A [P]. 2015-02-11.