

淫羊藿素药理作用及其新型给药系统的研究进展

曾华婷^{1,2}, 郭健^{1,2}, 陈彦^{1,2*}

1. 南京中医药大学附属中西医结合医院, 江苏 南京 210028

2. 江苏省中医药研究院, 中药组分与微生态研究中心, 江苏 南京 210028

摘要: 淫羊藿素是淫羊藿 *Epimedium Folium* 所含的活性成分之一, 近年来研究表明淫羊藿素具有抗肿瘤、神经保护、心血管保护、免疫调节、骨保护等多种作用, 但因其水溶性差、口服吸收差、生物利用度低等缺点, 限制了其临床应用。利用新型给药系统可大幅提高淫羊藿素的溶解度、口服吸收和生物利用度, 具有良好的应用前景。基于近年来的淫羊藿素研究进展, 对淫羊藿素的药理作用和新型给药系统进行了综述, 旨在为淫羊藿素的临床应用与新药研发提供依据。

关键词: 淫羊藿素; 药理作用; 新型给药系统; 抗肿瘤; 研究进展

中图分类号: R285; R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)20-5372-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.20.031

Research progress on pharmacology effects and new drug delivery system of icaritin

ZENG Hua-ting^{1,2}, GUO Jian^{1,2}, CHEN Yan^{1,2}

1. Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

2. Multi-component of Traditional Chinese Medicine and Microecology Research Center, Jiangsu Provincial Academy of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

Abstract: Icaritin is one of the major bioactive compounds of *Epimedium Folium*. In recent years, scientific and pharmacological studies have shown that icaritin possesses broad therapeutic effects, especially in anti-tumor, enhancing osteoprotective, cardioprotective, neuro-protective function. However, its clinical application was limited by poor water solubility, poor oral absorption and low bioavailability. New drug delivery system has great application prospect in improving solubility of icaritin, oral absorption and bioavailability. Therefore, the current review paper aims to summarize the pharmacological effects of icaritin and briefly introduce some new drug delivery of icaritin, to provide theoretical basis for its clinical application and new drug development.

Key words: icaritin; pharmacology effects; new drug delivery system; antitumor; research progress

淫羊藿为小檗科淫羊藿属植物, 是一种补肾阳、强筋骨的传统中药。淫羊藿素(淫羊藿苷元)是淫羊藿中含有的活性黄酮类成分, 结构含有稠合苯并吡喃环骨架, 见图 1, 分子式为 $C_{21}H_{20}O_6$, 相对分子质量为 368.4, mp 254.0~254.7 °C^[1]。淫羊藿素的生物活性广泛, 具有抗肿瘤^[2]、神经保护^[3]、心血管保护^[4]、免疫调节^[5]、骨保护^[6-7]等多种药理作用, 但因为淫羊藿素水溶性(<1 µg/mL)极低, 微溶于

甲醇、丙酮、氯仿等, 表观油水分配系数为 4.84 ± 0.97 ^[1,8], 属于生物药剂学分类系统(BCS) II 类化合物^[9], 因此普通制剂难以发挥体内疗效, 限制了其临床应用。新型给药系统具有提高药物溶解度、促进口服吸收、提高难溶性药物生物利用度等优势, 受到研究人员的广泛关注, 已成为淫羊藿素制剂研究的热点。本研究主要综述了淫羊藿素的药理作用及其新型给药系统的研究进展, 为淫羊藿素的临床

收稿日期: 2020-02-17

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81873016); 国家自然科学基金青年项目(81703714)

作者简介: 曾华婷(1995—), 女, 硕士在读, 研究方向为中药药剂。Tel: 19805187421 E-mail: 458351493@qq.com

*通信作者 陈彦, 博士, 研究员, 博士生导师, 主要从事中药新制剂、新剂型研究。Tel: 13805157904 E-mail: ychen202@hotmail.com

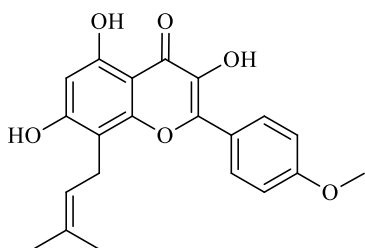


图1 淫羊藿素的化学结构

Fig. 1 Chemical structure of icaritin

应用和新药研发提供研究依据。

1 淫羊藿素的药理作用

1.1 抗肿瘤作用

1.1.1 淫羊藿素对肝癌的作用 淫羊藿素能够抑制多种肝癌细胞生存并且通过多种途径发挥抗肿瘤作用。Lu 等^[2]发现淫羊藿素能抑制人肝癌细胞的增殖、侵袭和转移,其作用机制为抑制 SphK1 相关信号通路。研究表明淫羊藿素通过降低 Bcl-2/Bax 比率和促进 Caspase-3 蛋白表达抑制人肝癌细胞 SMMC-7721 的增殖并促进其凋亡^[10]。淫羊藿素还可以通过降低 MDR1 和 P-糖蛋白 (P-gp) 的表达,逆转 HepG2/ADR 人肝癌细胞的多药耐药性^[11]。此外,研究发现淫羊藿素还可以抑制肝星状细胞 (hepatic stellate cell, HSCs) 的增殖,其作用机制可能与抑制 IL-6Rs/Jak2/Stat3 信号通路相关^[12]。淫羊藿素以浓度和时间相关性方式诱导大鼠肝星状细胞 HSC-T6 和人肝星状细胞 LX-2 凋亡,上调 Bak-1、Bmf 和 Bax 表达,并且激活了线粒体介导的凋亡途径。体内实验证实淫羊藿素可通过诱导 HSCs 细胞死亡,改善大鼠肝纤维化过程^[13],进一步降低肝癌发生率。

1.1.2 淫羊藿素对乳腺癌的作用 乳腺癌是女性最常见的癌症,分为激素依赖性和非激素依赖性。其中,三阴性乳腺癌 (triple-negative breast cancer, TNBC) 缺乏雌激素受体 (Estrogen receptor, ER)、孕激素受体 (progesterone receptor, PR) 和人类表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2),是非激素依赖性乳腺癌。由于缺乏靶点,TNBC 对靶向 HER2 的疗法以及激素疗法具有耐药性。但是,雌激素受体- $\alpha 36$ (ER- $\alpha 36$) 在 TNBC 的发展中起关键作用,可作为用于治疗 TNBC 的靶点。据报道,淫羊藿素诱导 TNBC 细胞的凋亡,并且有效下调 ER- $\alpha 36$ 和 HER2 表达水平。同时,淫羊藿素也抑制 ER- $\alpha 36$ 介导的 MAPK/EPK 通路和雌激素诱导 G₁/S-特异性周期蛋白-D1,从而

发挥抗肿瘤作用^[14]。对于过度表达雌激素受体 α (ER- α) 的雌激素依赖性乳腺癌,激素治疗产生抵抗作用是需要解决的问题。研究发现,淫羊藿素通过激活芳烃受体 (aromatic hydrocarbon receptor, Ahr) 介导的途径,促使 ER- α 蛋白降解,还可以抑制雌二醇诱导的乳腺癌异位瘤的生长,并大大降低了 ER- α 蛋白水平^[15],具有改善耐药的作用。

1.1.3 淫羊藿素对前列腺癌的作用 雄激素是影响前列腺癌发生和发展的关键激素之一。目前,雄激素剥夺疗法已被用作中晚期前列腺癌的主要治疗方法,包括减少性腺雄激素合成以及破坏雄激素受体 (androgen receptor, AR) 信号转导。然而,大多数患者最终会发展成去势抵抗性前列腺癌 (castration-resistant prostate cancer, CRPC)。持久性 AR 信号是发生 CRPC 的原因之一,其机制可能是 AR COOH-末端截短的剪接变体 (ARvs) 抑制抗雄激素治疗。研究表明,淫羊藿素对 CRPC 有预防作用,其作用机制与激素依赖性乳腺癌相似。淫羊藿素通过与 Ahr 结合以促进 AR 和 ARvs 的蛋白酶降解,从而有效地抑制 AR 转录调节系统^[16]。HER2 也是促进 CRPC 发生和发展的关键因子之一。淫羊藿素通过调节 PEA3/HER2/AR 信号通路,对前列腺癌细胞产生抗肿瘤作用^[17]。另外,神经内分泌前列腺癌是 CRPC 的亚型。体内和体外研究发现,淫羊藿素通过 IL-6/Stat3 和 Aurora-A 激酶信号通路抑制神经内分泌转化并诱导癌细胞凋亡,从而改善 TRAMP 小鼠的总体存活^[18]。

1.1.4 淫羊藿素对胶质母细胞瘤的作用 胶质母细胞瘤 (glioblastoma, GBM) 是一种常见的侵袭性脑肿瘤。研究发现,淫羊藿素以浓度相关方式来发挥对 GBM 细胞增殖的抑制作用,同时也抑制 GBM 细胞的糖酵解,其机制与介导 IL-6/Stat3 途径有关^[19]。在人 GBM 细胞系 U87 中,淫羊藿素通过激活 ROS/AMPK 信号通路并随后抑制 mTOR 来调节 Stat3,从而促进细胞凋亡和自噬死亡^[20]。另外,淫羊藿素还可以抑制 PTEN/Akt/HIF-1 α 信号通路,下调细胞外基质金属蛋白酶,从而抑制 U87MG 细胞的侵袭和上皮-间质转化^[21]。

1.1.5 淫羊藿素对其他肿瘤的作用 淫羊藿素还对多种肿瘤细胞具有抑制作用。淫羊藿素剂量相关性地抑制食道癌干细胞的增殖、迁移和侵袭并促进癌细胞凋亡,其机制与调节 Hedgehog 和 Wnt 信号通路有关^[22]。体内外实验发现淫羊藿素抑制口腔鳞

肿瘤细胞增殖,促进其凋亡和诱导自噬并抑制 Stat3 信号传导,从而发挥抗肿瘤作用^[23]。Chen 等^[24]研究表明淫羊藿素诱导活性氧(ROS)超负荷,致使广泛的氧化性 DNA 损伤,从而促进人宫颈癌细胞死亡,大量 DNA 链断裂和激活内源性凋亡途径。淫羊藿素除了抑制肿瘤细胞外,还能够改善耐药性

以提高药物敏感性间接起到抗肿瘤作用。如淫羊藿素可能通过抑制 Stat3 磷酸化,降低了多药耐药蛋白 1(MDR1)和多药耐药相关蛋白 1(MRP1)的 mRNA 和蛋白的表达,有效地逆转阿霉素耐药的人骨肉瘤细胞多药耐药性^[25]。

淫羊藿素的抗肿瘤作用见表 1。

表 1 淫羊藿素的抗肿瘤作用
Table 1 Antitumor effect of icaritin

抗肿瘤作用	细胞系	具体作用及其机制	文献
抗肝癌作用	人源肝癌细胞 HepG2、KYN-2、Huh-7	通过抑制 SphK1 活性,从而抑制 HCC 细胞增殖、侵袭和转移	8
	人源肝癌细胞 SMMC-7721	通过降低 Bcl-2/Bax 和促进 Caspase-3 蛋白,从而抑制 SMCC-7721 细胞增殖并诱导其凋亡	10
	人源肝癌细胞 PLC/PRF/5、Huh-7	通过抑制 IL-6Rs/Jak2/Stat3 通路,从而抑制 HSCs 增殖	12
	大鼠肝星状细胞 HSC-T6、人肝星状细胞 LX-2	通过激活凋亡途径,从而诱导 HSC-T6 细胞、LX-2 细胞凋亡	13
	人肝癌耐药细胞 HepG2/ADR	通过降低 MDR1 和 P-gp 的表达,从而逆转多药耐药	11
抗乳腺癌作用	TNBC 细胞	通过降低 ER- α 和 HER2 表达水平,从而发挥抗肿瘤作用	14
	MCF-7 细胞	通过激活 Ahr 介导的通路,从而促进 ER- α 蛋白降解	15
抗前列腺癌作用	人前列腺癌细胞 LNCaP、CWR22Rv 1、PC-3	通过促进 AR 和 ARvs 的蛋白酶降解,从而抑制 AR 转录调节系统	16
	人前列腺癌细胞 LNCaP	通过调节 PEA3/HER2/AR 通路,从而发挥抗肿瘤作用	17
抗胶质母细胞瘤作用	人 GMB 细胞系 U87 和 T98G	通过介导 IL-6/Stat3 途径,从而抑制 GMB 增殖以及糖酵解	19
	人 GMB 细胞系 U87	通过调节 Stat3,促进癌细胞凋亡和诱导自噬	20
	U87MG 细胞	通过下调细胞外基质金属蛋白酶,从而抑制 U87MG 细胞侵袭	21
抗其他肿瘤作用	人食管癌细胞系 ECA109	通过调节 Hedgehog 和 Wnt 信号通路,从而促进癌细胞凋亡	22
	人 OCSS 细胞系 CAL27 和 SCC9	抑制口腔鳞状细胞瘤细胞增殖	23
	人宫颈癌细胞系 Hela 和 SiHa	通过诱导 ROS 超负荷,从而促进人宫颈癌细胞死亡	24
	人骨肉瘤细胞系 MG-63	通过抑制 Stat3 磷酸化,从而逆转阿霉素耐药的 MG-63 细胞的多药耐药	25

1.2 神经保护作用

淫羊藿素对神经元、神经毒性和神经细胞损伤具有明显的保护作用。高迁移率族蛋白(high mobility group protein, HMGB1)具有促炎性细胞因子的功能。在社会失败应激诱导的小鼠慢性炎症模型中,淫羊藿素可以通过抑制 HMGB1-RAGE 信号来改善海马神经炎症,并通过激活 TLR4-NF- κ B 信号,产生神经保护作用,从而改善小鼠抑郁行为^[3]。胰岛素样生长因子受体 1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)受体介导的信号通路在神经元上发挥保护作用。Jiang 等^[26]研究发现淫羊藿素对 1-甲基-4-苯基吡啶鎓离子诱导的毒性产生神经保护作用及激

活 MES23.5 细胞中 IGF-1R 介导的信号通路。另外,淫羊藿素可以促进小鼠胚胎干细胞向神经外皮分化,并增加具有 β -微管蛋白 III 和胆碱乙酰转移酶阳性表型的神经元细胞^[27]。

1.3 心血管保护作用

淫羊藿素也对心血管系统具有保护作用,其机制可能与抑制炎症反应和使血管正常化的作用有关。肺血管内皮功能障碍是肺动脉高压的发病机制,其特征存在于 NO/cGAP 途径和 ET-1 途径异常。有研究发现,淫羊藿素可以通过激活 NO/cGMP 通路来预防野百合碱诱导的大鼠肺动脉高压^[28]。淫羊藿素介导 P13K/Akt 依赖性途径,对大鼠有抗炎和抗氧

化应激的作用,有效改善心肌功能并减轻心肌缺血/再灌注损伤^[4]。大多数急性冠状动脉综合征是由脆弱的动脉粥样硬化斑块破裂引起的,而斑块中的胶原蛋白含量可能会严重影响斑块的稳定性。淫羊藿素可以抑制胶原降解相关因子,促进胶原在动脉粥样硬化病变中的蓄积,其机制可能与抑制巨噬细胞积累和胶原酶的表达及活性有关^[29]。血管钙化是动脉粥样硬化、高血压、血管损伤等心血管疾病共同存在的病理变化,会导致血管壁僵硬性增加,顺应性降低并引起血流动力学的改变。Ren 等^[30]通过检测小鼠主动脉血管钙化面积、钙含量和主动脉中 α -平滑肌肌动蛋白、Runx2 的表达,发现淫羊藿素可有效预防小鼠血管钙化的发生。

1.4 免疫调节作用

除了对以上提到的系统有重要作用之外,淫羊藿素也对免疫系统具有调节作用。免疫性血小板减少症 (immune thrombocytopenia, ITP) 是一种常见的获得性自身免疫性疾病。血小板生成素 (thrombopoietin, TPO) 是一种重要的细胞因子,其可调节巨核细胞和血小板的生成。淫羊藿素通过调节 T 细胞极化,对 ITP 小鼠具有促血小板生成的作用,这可能与通过下调 KAK2/Stat3 磷酸化信号通路中的 p-Stat3 表达和调节 TPO/MPL 代谢有关^[5,31]。Liao 等^[32]研究发现淫羊藿素可以调节系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 患者的 Foxp3/IL17a 平衡,增强 Treg 细胞的抑制活性以及抑制 CD4⁺细胞的过度活化。

1.5 骨保护作用

骨是一个处于动态变化的多功能器官,骨的重塑主要分为骨形成和骨吸收两部分,骨吸收的过度强化会导致人体骨质流失以及骨质疏松症的发生。从破骨细胞和卵巢切除的大鼠模型中发现,淫羊藿素通过下调 TRAF6,抑制 NF- κ B, MAPK/AP-1 和 ROS 信号通路,从而降低活化 T 细胞核因子 c1 (NFATc1) 的表达和活性,发挥抗骨质疏松的作用^[6]。Lim 等^[33]研究表明淫羊藿素通过促进 Stat3 磷酸化,增加趋化因子受体 4 (CXCR4) 表达,从而促进成骨细胞增殖。同时,淫羊藿素还可能通过直接刺激骨形态发生蛋白,增强人骨髓间充质干细胞和人脂肪组织干细胞体外成骨分化。这些研究为未来的临床研究提供了有力的证据,以证实淫羊藿素是可以用于预防和治疗骨质疏松和脆性骨折的有效药物^[34-35]。

淫羊藿素的其他药理作用见表 2。

2 淫羊藿素的新型给药系统

淫羊藿素的生物活性广泛,具有抗肿瘤、骨保护、心血管保护、神经保护等作用,但其口服吸收差,各肠段表观渗透系数 ($P_{\text{eff}} < 0.5$) 均较小,水溶性 ($< 1 \mu\text{g/mL}$) 低,半衰期 (约为 0.43 h) 相对较短,生物利用度 ($< 18\%$) 低以及组织分布无选择性等问题限制了其药效的发挥^[36-37]。新型给药系统在提高淫羊藿素的溶解度、实现缓释给药以及靶向递送药物等方面体现出优势,具有良好的应用前景。因此,为提高淫羊藿素的疗效,更有效地发挥其生物活性,近些年来国内外研究者对淫羊藿素新

表 2 淫羊藿素的其他药理作用

Table 2 Other pharmacological effects of icaritin

其他药理作用	作用机制	具体作用	文献
神经保护作用	抑制 HMGB1-RAGE 信号通路和激活 TLR4-NF- κ B 信号通路	改善海马神经炎症和抑郁行为	5
	激活 IGF-1R 介导的信号通路	对神经元产生保护作用	26
心血管保护作用	激活 NO/cGMP 通路	预防肺动脉高压	28
	介导 P13K/Akt 通路	改善心肌功能	4
	降低主动脉钙化面积、钙含量等	预防血管钙化的发生	30
免疫调节作用	调节 p-Stat3 表达和 TPO/MPL 代谢	促血小板生成	5、31
	调节 Foxp3/IL17a 平衡	抑制 Treg 细胞以及 CD4 ⁺ 细胞的过度活化	32
骨保护作用	抑制 NF- κ B、MAPK/AP-1 和 ROS 信号通路	发挥抗骨质疏松的作用	6
	激活 Stat3 磷酸化,增加 CXCR4 表达	促进成骨细胞增殖和间充质干细胞增殖、生长和前移	33-35

型给药系统开展了一系列的研究,本文主要对 5 类新型给药系统的研究内容进行总结。

2.1 脂质体

脂质体具有类似细胞膜的双分子层结构,生物相容性较好,有助于增强药物吸收、实验缓释给药以及改变药物在体内的分布^[38]。常规脂质体制备技术可以解决淫羊藿素水溶性差和受外界环境的影响而发生降解等问题,提高淫羊藿素在胃肠道消化过程中的稳定性。有文献报道,利用纳米化技术将淫羊藿素包裹于脂质体的磷脂双分子层间,载药量可达到 2 mg/mL,极大改善了淫羊藿素的水溶性。大鼠在体肠灌流实验结果表明,淫羊藿素脂质体的 $P_{\text{eff}} > 3$, 吸收良好,从而增强药物体内吸收^[39]。此外,采用大豆磷脂、胆固醇制备的淫羊藿素脂质体有较好的抗骨质疏松活性。与淫羊藿素单体相比,其在体外释放 72 h 药物累积释放量大于 90%,具有一定的缓释性能^[36]。

脂质体可选择性聚集于单核吞噬细胞系统,大部分集中于肝、脾等部位,具有较好的肝脏靶向性,可以降低药物对其他脏器和组织的毒性。小鼠组织分布实验证实,淫羊藿素脂质体进入体内后,在肝脏的聚集量较脾脏、肾、肺明显增多,显示出较好的肝脏靶向性^[40]。李君等^[41]也发现了淫羊藿素脂质体对大鼠肝脏缺血再灌注 (ischemia-reperfusion, I/R) 后肝组织氧化应激损伤具有一定的抵抗作用,能够降低大鼠肝脏 I/R 损伤后丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 和天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 水平,减轻肝损伤并减少肝细胞凋亡,为把淫羊藿素脂质体开发成防治肝脏 I/R 损伤的有效药物提供实验依据。

经过寡肽修饰的主动靶向淫羊藿素脂质体能够特异性地作用于骨骼组织,增加骨骼细胞内部的药物浓度来提高治疗效果。具有 8 个重复序列的天冬氨酸 (Asp8) 的寡肽对高度结晶的羟基磷灰石表面具有很强的亲和力,能优先结合骨吸收表面。Huang 等^[42]将 Asp8 修饰到脂质体表面,可以提高淫羊藿素脂质体对骨细胞的靶向性从而有效地防止雌激素耗竭引起的骨质流失并维持小鼠的骨骼微结构。另外,Chen 等^[43]也制备了 Asp8 修饰的淫羊藿素脂质体作为骨表面特异性给药系统,发现其可有效预防类固醇治疗小鼠的类固醇相关骨坏死 (steroid-associated osteonecrosis, SAON)。

2.2 微乳

微乳是一种由表面活性剂、助表面活性剂、油

相和水按适当比例组成的透明或半透明、低黏度、热力学稳定的溶液体系^[44]。将淫羊藿素制备成微乳制剂后,由于微乳表面张力较低,易于透过细胞壁的水化层,能够使药物直接与胃肠上皮细胞接触,从而促进淫羊藿素的口服吸收,改善淫羊藿素口服生物利用度。贾晓斌等^[45]通过体内外实验发现,淫羊藿素微乳能够促进增加淫羊藿素穿透细胞层且各肠段吸收良好,平均渗透系数为 3.87,吸收百分比为 72.96%,促进药物摄取吸收,增强疗效。王辰等^[46]发现免疫性血小板减少性紫癜模型小鼠在口服淫羊藿素微乳后,造血功能大幅提升,使外周血中血小板数量恢复至正常水平。

2.3 聚合物胶束

聚合物胶束是由合成的两亲性嵌段共聚物在水中自组装形成的一种热力学稳定的胶体溶液。作为给药系统,聚合物胶束具有多重优势,包括增加难溶性药物溶解度、提高药物稳定性、延缓药物释放等^[47]。Shan 等^[48]制备了一种负载淫羊藿素的聚乙二醇单甲醚-聚乳酸 (mPEG-PLA) 胶束。载药胶束表面含有亲水嵌段 mPEG 形成的亲水壳能够减少胶束与血浆中许多成分的结合,降低清除速率。淫羊藿素给药 4 h 后代谢完全,而载药胶束给药 12 h 后才基本代谢完全,延长淫羊藿素在体内的循环作用时间;体内组织分布实验表明,载药胶束在组织中的分布远远高于淫羊藿素,提高组织中药物浓度,从而增加淫羊藿素的疗效^[49]。

2.4 水凝胶

水凝胶是一类由高分子交联而成的具有较高含水量的材料,因与人体软组织在结构上有许多相似之处而在生物医学领域得到了广泛的研究和应用^[50]。Feng 等^[51]采用可逆动态化学键构建的具有细胞可渗透和可注射 (Ci-I) 水凝胶,其包裹淫羊藿素和间充质干细胞 (MSCs)。用 Ci-I 水凝胶共传递 MSCs 和淫羊藿素,能够连续释放淫羊藿素长达 2 周,可减轻干细胞分化过程中高剂量皮质类固醇的不良反应且还能够从周围组织募集内源性 MSCs 以迁移至骨缺损部位,并支持 MSCs 浸润,从而促进新的骨形成。

2.5 生物活性支架

生物活性支架具有三维结构的骨组织工程支架,既可填充骨缺损,提供必要的机械强度,具有良好的生物相容性和多孔结构,可为骨细胞提供附着,又可搭载抗骨质疏松药物,对修复骨缺损起积极作用^[52]。聚乳酸-乙醇酸共聚物/磷酸三钙 (PLGA/

TCP) 是一种生物相容性、骨传导性和可生物降解性的复合材料。将淫羊藿素结合在 PLGA/TCP 形成的多孔支架材料中, 两周后淫羊藿素累积释放量为 39.5%, 这表明淫羊藿素能够从生物复合材料中缓慢稳定地释放, 有利于淫羊藿素在植入部位长期保持生物活性, 持续作用于组织缺损部位且 PLGA 和 TCP 为骨长入提供支架平台。在 SAON 兔模型中其

促进血管和骨生成, 从而增强骨骼修复, 提高骨质疏松的治疗效率^[53-54]。Chen 等^[55]通过兔尺骨骨阶段缺损模型证明, PLGA/TCP/淫羊藿素复合支架具有剂量相关性的成骨和血管生成的优势。这种以 PLGA 和 TCP 为基本载体包载淫羊藿素的生物活性复合支架, 有望成为改善肌肉骨骼疾病的新型药物。

淫羊藿素新型给药系统的研究实例见表 3。

表 3 淫羊藿素新型给药系统的研究实例

Table 3 Case study of drug delivery system for icaritin

新型给药系统	载体材料	载体功能	疾病模型	治疗作用	文献
脂质体	大豆卵磷脂-胆固醇	提高药物的溶解度以及渗透性	—	—	39
	大豆磷脂-胆固醇	药物缓释	—	—	36
	磷脂-增塑材料-支	肝脏靶向性	肝脏 I/R 损伤 SD	抗自由基氧化、减轻肝脏损伤	40
	撑剂		大鼠	伤以及抑制肝细胞凋亡	
	大豆卵磷脂-胆固醇	肝脏靶向性	肝脏 I/R 损伤 SD	ALT、AST 降低	41
	AsP8 修饰的磷脂	特定部位靶向释药	卵巢切除 C57/BL6 雌性小鼠	促进新骨形成, 防止骨质流失	42
	AsP8 修饰的磷脂	特定部位靶向释药	SAON-SD 大鼠	防止骨坏死	43
	—	促进药物摄取吸收	—	—	45
微乳	—	促进药物摄取吸收	ITP 小鼠	血小板增多, 血清 TPO 增高	46
	聚乙二醇单甲醚-聚乳酸	延长药物体内循环时间; 增加药物在组织的累积	局灶性脑缺血再灌注损伤小鼠	脑梗死体积降低	48-49
聚合物胶束	聚乙二醇单甲醚-聚乳酸	延长药物体内循环时间; 增加药物在组织的累积	局灶性脑缺血再灌注损伤小鼠	脑梗死体积降低	48-49
水凝胶	丙烯酰基 β -环糊精	药物缓释	SAON 动物	促进原位骨再生	51
生物活性支架	聚乳酸/乙醇酸共聚物-磷酸三钙	药物缓释	SAON 兔	促进成骨和血管生成作用	53-54
	聚乳酸/乙醇酸共聚物-磷酸三钙	—	节段性尺骨缺损	增强节段性骨缺损的骨再生	55
	聚乳酸/乙醇酸共聚物-磷酸三钙	—	成年雄兔	—	—

—: 文献未提及

—: not mentioned in the literature

3 总结与展望

淫羊藿素药理研究目前主要集中在抗肿瘤和骨保护, 对于免疫调节等方面的研究报道较少, 淫羊藿素的药理作用机制尚未被充分研究。现有机制研究多集中在单一靶点或通路上, 忽略了信号通路之间、蛋白表达之间是否存在交叉调控的关系。因此, 在今后的工作中, 可以从基因转录、蛋白翻译、代谢调控等不同的层面, 借助转录组学、蛋白组学、代谢组学等新技术对淫羊藿素的多种药理作用分子机制进行深入研究, 为临床应用提供理论支持。

淫羊藿素新型给药系统的研究目前主要集中在纳米载药系统方面, 研究仍处于基础实验阶段, 尚

未能向临床转化。这主要是由于大多数新型给药系统制备工艺较为复杂, 虽然设计多功能载体能够赋予制剂更多性能, 但中试及规模化生产中工艺难以重现, 制剂的稳定性不佳, 且工业化生产要求较高。因此, 后续研究应针对淫羊藿素的理化性质和临床治疗方向, 设计出适宜的新型给药系统, 而不要盲目追求多功能的叠加, 进一步改进和优化新型给药系统的制备工艺, 建立全面的质量控制指标, 从而提高制剂的质量与稳定性, 以加快淫羊藿素新型给药系统的临床转化进程。

参考文献

[1] 陈娟. 淫羊藿苷元胶囊的药学研究 [D]. 天津: 天津

- 医科大学, 2017.
- [2] Lu P H, Chen M B, Liu Y Y, *et al.* Identification of sphingosine kinase 1 (SphK1) as a primary target of icaritin in hepatocellular carcinoma cells [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(14): 22800-22810.
 - [3] Liu L M, Zhao Z X, Lu L W, *et al.* Icaritin ameliorated hippocampus neuroinflammation via mediating HMGB1 expression in social defeat model in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 75: 105799.
 - [4] Zhang W, Xing B C, Yang L L, *et al.* Icaritin attenuates myocardial ischemia and reperfusion injury via anti-inflammatory and anti-oxidative stress effects in rats [J]. *Am J Chin Med*, 2015, 43(6): 1083-1097.
 - [5] Sun C H, Yang J, Wang M Z, *et al.* Icaritin improves antibody-induced thrombocytopenia in a mouse model by regulating T-cell polarization [J]. *Planta Med*, 2018, 84(3): 168-175.
 - [6] Tan E M, Li L, Indran I R, *et al.* TRAF6 mediates suppression of osteoclastogenesis and prevention of ovariectomy-induced bone loss by a novel prenylflavonoid [J]. *J Bone Miner Res*, 2017, 32(4): 846-860.
 - [7] 许梦习, 耿诗涵, 张译丹, 等. 基于 FGFR1 靶点分子虚拟对接筛选淫羊藿中抗骨质疏松的药效成分 [J]. *现代药物与临床*, 2017, 32(8): 1403-1409.
 - [8] 王晋艳, 陈彦, 张振海, 等. 淫羊藿苷元自微乳在 Caco-2 细胞模型的肠吸收特性初步研究 [J]. *中草药*, 2012, 43(3): 476-481.
 - [9] Li Y, Sun S P, Chang Q, *et al.* A strategy for the improvement of the bioavailability and antiosteoporosis activity of BCS IV flavonoid glycosides through the formulation of their lipophilic aglycone into nanocrystals [J]. *Mol Pharm*, 2013, 10(7): 2534-2542.
 - [10] Sun L, Peng Q S, Qu L L, *et al.* Anticancer agent icaritin induces apoptosis through caspase-dependent pathways in human hepatocellular carcinoma cells [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(4): 3094-3100.
 - [11] Sun L, Chen W G, Qu L L, *et al.* Icaritin reverses multidrug resistance of HepG2/ADR human hepatoma cells via downregulation of MDR1 and P-glycoprotein expression [J]. *Mol Med Rep*, 2013, 8(6): 1883-1887.
 - [12] Zhao H, Guo Y M, Li S, *et al.* A novel anti-cancer agent Icaritin suppresses hepatocellular carcinoma initiation and malignant growth through the IL-6/Jak2/Stat3 pathway [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(31): 31927-31943.
 - [13] Li J, Liu P, Zhang R X, *et al.* Icaritin induces cell death in activated hepatic stellate cells through mitochondrial activated apoptosis and ameliorates the development of liver fibrosis in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 137(1): 714-723.
 - [14] Wang X, Zheng N, Dong J, *et al.* Estrogen receptor- α 36 is involved in icaritin induced growth inhibition of triple-negative breast cancer cells [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2017, 171: 318-327.
 - [15] Tiong C T, Chen C, Zhang S J, *et al.* A novel prenylflavone restricts breast cancer cell growth through AhR-mediated destabilization of ER α protein [J]. *Carcinogenesis*, 2012, 33(5): 1089-1097.
 - [16] Sun F, Indran I R, Zhang Z W, *et al.* A novel prostate cancer therapeutic strategy using icaritin-activated arylhydrocarbon-receptor to co-target androgen receptor and its splice variants [J]. *Carcinogenesis*, 2015, 36(7): 757-768.
 - [17] Hu J M, Zhu W H, Wei B B, *et al.* Antitumoral action of icaritin in LNCaP prostate cancer cells by regulating PEA3/HER2/AR signaling [J]. *Anticancer Drugs*, 2016, 27(10): 944-952.
 - [18] Sun F, Zhang Z W, Tan E M, *et al.* Icaritin suppresses development of neuroendocrine differentiation of prostate cancer through inhibition of IL-6/STAT3 and Aurora kinase A pathways in TRAMP mice [J]. *Carcinogenesis*, 2016, 37(7): 701-711.
 - [19] Li H C, Liang Q H, Wang L. Icaritin inhibits glioblastoma cell viability and glycolysis by blocking the IL-6/Stat3 pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2018, doi: 10.1002/jcb.28000.
 - [20] Li Z P, Meng X W, Jin L. Icaritin induces apoptotic and autophagic cell death in human glioblastoma cells [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(11): 4628-4643.
 - [21] Xu B, Jiang C W, Han H X, *et al.* Icaritin inhibits the invasion and epithelial-to-mesenchymal transition of glioblastoma cells by targeting EMMPRIN via PTEN/Akt/HIF-1 α signaling [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2015, 42(12): 1296-1307.
 - [22] Han S C, Gou Y J, Jin D C, *et al.* Effects of Icaritin on the physiological activities of esophageal cancer stem cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 504(4): 792-796.
 - [23] Yang J G, Lu R, Ye X J, *et al.* Icaritin reduces oral squamous cell carcinoma progression via the inhibition of STAT3 signaling [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(1): E132.
 - [24] Chen X, Song L Y, Hou Y F, *et al.* Reactive oxygen species induced by icaritin promote DNA strand breaks and apoptosis in human cervical cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2019, 41(2): 765-778.
 - [25] Wang Z D, Wang R Z, Xia Y Z, *et al.* Reversal of multidrug resistance by icaritin in doxorubicin-resistant human osteosarcoma cells [J]. *Chin J Nat Med*, 2018,

- 16(1): 20-28.
- [26] Jiang M C, Chen X H, Zhao X, *et al.* Involvement of IGF-1 receptor signaling pathway in the neuroprotective effects of Icaritin against MPP(+)-induced toxicity in MES23.5 cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 786: 53-59.
- [27] Wang Z Q, Wang H H, Wu J Y, *et al.* Enhanced co-expression of beta-tubulin III and choline acetyltransferase in neurons from mouse embryonic stem cells promoted by icaritin in an estrogen receptor-independent manner [J]. *Chem Biol Interact*, 2009, 179(2/3): 375-385.
- [28] Lan T H, Chen X L, Wu Y S, *et al.* 3, 7-Bis (2-hydroxyethyl)icaritin, a potent inhibitor of phosphodiesterase-5, prevents monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension via NO/cGMP activation in rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 829: 102-111.
- [29] Zhang Z K, Li J, Yan D X, *et al.* Icaritin inhibits collagen degradation-related factors and facilitates collagen accumulation in atherosclerotic lesions: A potential action for plaque stabilization [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(2): E169.
- [30] Ren L, Wang Z, Hua Q Z, *et al.* Icaritin prevents vascular calcification in mice [J]. *J Central South Univ Med Sci*, 2019, 44(1): 35-39.
- [31] Zhang K, Dai Z F, Liu R Z, *et al.* Icaritin provokes serum thrombopoietin and downregulates thrombopoietin/MPL of the bone marrow in a mouse model of immune thrombocytopenia [J]. *Mediators Inflamm*, 2018, 2018: 7235639.
- [32] Liao J Y, Liu Y, Wu H J, *et al.* The role of icaritin in regulating Foxp3/IL17a balance in systemic lupus erythematosus and its effects on the treatment of MRL/lpr mice [J]. *Clin Immunol*, 2016, 162: 74-83.
- [33] Lim R, Li L, Chew N, *et al.* The prenylflavonoid Icaritin enhances osteoblast proliferation and function by signal transducer and activator of transcription factor 3 (STAT-3) regulation of C-X-C chemokine receptor type 4 (CXCR4) expression [J]. *Bone*, 2017, 105: 122-133.
- [34] Lim R Z L, Li L, Yong E L, *et al.* STAT-3 regulation of CXCR4 is necessary for the prenylflavonoid icaritin to enhance mesenchymal stem cell proliferation, migration and osteogenic differentiation [J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2018, 1862(7): 1680-1692.
- [35] Wu T, Shu T, Kang L, *et al.* Icaritin, a novel plant-derived osteoinductive agent, enhances the osteogenic differentiation of human bone marrow- and human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells [J]. *Int J Mol Med*, 2017, 39(4): 984-992.
- [36] 贾东升, 贾晓斌, 施峰, 等. 淫羊藿苷元脂质体的制备及其对大鼠骨髓基质细胞增殖分化影响的研究 [J]. *中国药理学杂志*, 2010, 45(5): 353-358.
- [37] 刘海培, 孟繁华, 郭继芬, 等. 淫羊藿素在大鼠体内的药动学研究 [J]. *中国药理学杂志*, 2010, 45(7): 539-543.
- [38] Bayat F, Hosseinpour-Moghadam R, Mehryab F, *et al.* Potential application of liposomal nanodevices for non-cancer diseases: An update on design, characterization and biopharmaceutical evaluation [J]. *Adv Colloid Interface Sci*, 2020, 277: 102121.
- [39] 贾晓斌, 兰雪莲, 孙娥, 等. 淫羊藿苷元脂质体及其制备方法: 中国, CN101485630 A [P]. 2009-07-22.
- [40] 李君, 严以群, 殷正丰, 等. 一种淫羊藿素脂质体及其制备方法: 中国, CN102133184 A [P]. 2011-07-27.
- [41] 李君, 刘才峰, 仲兴阳, 等. 淫羊藿素脂质体抗大鼠肝脏缺血再灌注损伤 [J]. *第二军医大学学报*, 2017, 38(6): 739-745.
- [42] Huang L, Wang X L, Cao H J, *et al.* A bone-targeting delivery system carrying osteogenic phyto molecule icaritin prevents osteoporosis in mice [J]. *Biomaterials*, 2018, 182: 58-71.
- [43] Chen S H, Zheng L Z, Zhang J Y, *et al.* A novel bone targeting delivery system carrying phyto molecule icaritin for prevention of steroid-associated osteonecrosis in rats [J]. *Bone*, 2018, 106: 52-60.
- [44] Callender S P, Mathews J A, Kobernyk K, *et al.* Microemulsion utility in pharmaceuticals: Implications for multi-drug delivery [J]. *Int J Pharm*, 2017, 526(1/2): 425-442.
- [45] 贾晓斌, 兰雪莲, 孙娥, 等. 淫羊藿苷元微乳剂及其制备方法: 中国, CN101513388 A [P]. 2009-08-26.
- [46] 王辰; 张珂; 李婉, 等. 淫羊藿苷元微乳剂对小鼠免疫性血小板减少性紫癜模型的治疗作用 [J]. *中国新药杂志*, 2017, 26(5): 555-561.
- [47] Braunová A, Chytil P, Laga R, *et al.* Polymer nanomedicines based on micelle-forming amphiphilic or water-soluble polymer-doxorubicin conjugates: Comparative study of *in vitro* and *in vivo* properties related to the polymer carrier structure, composition, and hydrodynamic properties [J]. *J Control Release*, 2020, 321: 718-733.
- [48] Shan S B, Yao J C, Xu L S, *et al.* Preparation of icaritin-loaded mPEG-PLA micelles and evaluation on ischemic brain injury [J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2019, 15(4): 674-685.
- [49] 单士兵. 阿可拉定载药胶束的制备以及对脑缺血再灌注损伤小鼠神经保护作用的评价 [D]. 青岛: 青岛大学, 2019.
- [50] Eelkema R, Pich A. Pros and cons: Supramolecular or

- macromolecular: What is best for functional hydrogels with advanced properties? [J]. *Adv Mater Weinheim*, 2020, 32(20): e1906012.
- [51] Feng Q, Xu J K, Zhang K Y, *et al.* Dynamic and cell-infiltratable hydrogels as injectable carrier of therapeutic cells and drugs for treating challenging bone defects [J]. *ACS Cent Sci*, 2019, 5(3): 440-450.
- [52] Du Y Y, Guo J L, Wang J L, *et al.* Hierarchically designed bone scaffolds: From internal cues to external stimuli [J]. *Biomaterials*, 2019, 218: 119334.
- [53] Wang X L, Xie X H, Zhang G, *et al.* Exogenous phytoestrogenic molecule icaritin incorporated into a porous scaffold for enhancing bone defect repair [J]. *J Orthop Res*, 2013, 31(1): 164-172.
- [54] 秦 岭, 王小红, 谢鑫芸, 等. 生物复合材料及其制备方法 and 用途: 中国, CN104984404 A [P]. 2015-10-21.
- [55] Chen S H, Lei M, Xie X H, *et al.* PLGA/TCP composite scaffold incorporating bioactive phytomolecule icaritin for enhancement of bone defect repair in rabbits [J]. *Acta Biomater*, 2013, 9(5): 6711-6722.