

## 巴西苏木素药理作用及机制研究进展

班纪芳<sup>1</sup>, 王卓溪<sup>1</sup>, 王贺<sup>2</sup>, 周亚滨<sup>1,2\*</sup>, 客蕊<sup>1,2\*</sup>

1. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040

2. 黑龙江中医药大学附属第一医院, 黑龙江 哈尔滨 150040

**摘要:** 巴西苏木素是一种小分子高异黄酮类化合物, 以 *S* 立体异构体形式广泛存在于豆科芸实属植物苏木 *Caesalpinia sappan* 的干燥心材中, 且含量丰富。现代药理研究表明, 巴西苏木素具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化、抑菌、血管舒张、降血糖、免疫调节和神经保护等多种生物学活性, 在预防和治疗心血管疾病、肿瘤、糖尿病、神经退行性疾病以及骨关节病等方面有着广阔的开发应用前景。因此, 通过对巴西苏木素的药理作用及相关机制进行综述, 重点总结巴西苏木素在发挥药效过程中可能涉及的重要靶点和分子信号通路, 以期为巴西苏木素的研究开发和临床应用提供参考和依据。

**关键词:** 巴西苏木素; 抗炎; 抗氧化; 抗肿瘤; 抗菌; 降血糖; 神经保护; 心血管保护

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2024)15-5342-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.15.032

## Research progress on pharmacological effect and mechanism of brazilin

BAN Jifang<sup>1</sup>, WANG Zhuoxi<sup>1</sup>, WANG He<sup>2</sup>, ZHOU Yabin<sup>1,2</sup>, QIE Rui<sup>1,2</sup>

1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

2. First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

**Abstract:** Brazilin is a small molecule high isoflavone compound, which is widely found in the dry heartwood of *Caesalpinia sappan* in the form of (*S*) stereoisomers, and is abundant in Sumu (*Sappan Lignum*). Modern pharmacological studies showed that brazilin has a variety of biological activities, such as antitumor, anti-inflammatory, antioxidant, bacteriostatic, vasodilator, hypoglycemic, immune regulation and neuroprotection. It has broad prospects for development and application in the prevention and treatment of cardiovascular diseases, tumors, diabetes, neurodegenerative diseases, and osteoarthritis. Therefore, this paper reviews the pharmacological effects and related mechanisms of brazilin, and summarizes the important targets and molecular signaling pathways that brazilin may involve in the process of exerting its efficacy, in order to provide reference and basis for the research, development and clinical application of brazilin.

**Key words:** brazilin; anti-inflammatory; antioxidation; antitumor; antibacterial; lower blood sugar; neuroprotection; cardioprotection

苏木 *Sappan Lignum* 又名苏枋、赤木、红柴等, 是豆科植物苏木 *Caesalpinia sappan* L. 的干燥心材, 主产于我国四川、广西、云南、广东等地, 药用历史悠久, 《中国药典》2020 年版收录其干燥心材为入药部分, 具有行血逐瘀、消肿止痛的功效, 临床常用于治疗跌打损伤、血滞经闭、瘀血肿痛、产后瘀阻腹痛等<sup>[1]</sup>。目前, 已从苏木提取物中分离鉴定出多种生物活性物质, 其中巴西苏木素 (brazilin,

BZ) 作为含量最为丰富的高异黄酮类化合物, 被认为是苏木的主要活性成分<sup>[2]</sup>。既往研究表明 BZ 具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化、抑菌、舒张血管、抗动脉粥样硬化和降血糖等多种药理活性, 且 BZ 是一种天然红色染料, 在日用化工、医药和卫生等领域有着广阔的应用前景<sup>[3-4]</sup>。近年来诸多学者对 BZ 进行了深入研究, 发现其在免疫调节、抗病毒、抗抑郁、抗惊厥、抗骨关节病和神经保护等方面也表现

收稿日期: 2024-03-05

基金项目: 黑龙江省中医药科研项目 (ZHY2020-124); 黑龙江省应用技术与开发计划项目 (GY2019YF0237); 黑龙江省中医药经典普及化专项课题 (ZYW2023-066)

作者简介: 班纪芳, 博士研究生, 研究方向为中医药防治心系疾病。E-mail: 2948898869@qq.com

\*通信作者: 周亚滨, 教授, 从事中医内科学心血管研究。E-mail: zyabin1@163.com

客蕊, 主任医师, 从事中医内科学心血管研究。E-mail: qjfb1977@163.com

出较好的生物活性,可作为一种潜在的候选药物用于多种疾病的预防和治疗<sup>[5]</sup>。基于此,本文系统归纳和总结近年来BZ的药理作用及机制,以期对BZ的研究开发和临床应用提供参考和依据。

### 1 抗炎作用

炎症是机体的一种防御机制,异常的炎症反应与许多重要疾病有关,因此炎症的调节在临床上具有重要意义。BZ具有良好的抗炎活性,可通过促进血红素氧合酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)的表达,抑制核因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)和激活蛋白-1(activator protein-1, AP-1)的活化,来抑制脂多糖诱导的巨噬细胞中前列腺素E<sub>2</sub>、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、诱导一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)和NO的表达<sup>[6-8]</sup>。Nirmal等<sup>[9]</sup>以牛血清白蛋白为底物评估了BZ的抗炎活性,发现低浓度(0.1  $\mu$ g/mL)BZ可通过抑制高达46.8%的蛋白质变性表现出抗炎活性。Mueller等<sup>[10]</sup>对苏木乙醇提取物中的BZ及其他4种活性成分的抗炎作用进行分析,发现BZ在RAW264.7巨噬细胞和SW1353软骨细胞中的抗炎作用最强,可降低促炎因子IL-6和TNF- $\alpha$ 的表达和分泌。此外,在金黄色葡萄球菌诱导的乳腺炎小鼠模型中,BZ可通过降低Toll样受体2(Toll-like receptor 2, TLR2)的表达,抑制NF- $\kappa$ B和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinases, MAPK)通路的激活,进而减少炎症介质的产生,改善乳腺炎小鼠的炎症损伤<sup>[11]</sup>。另有报道显示BZ能提高自噬流量的水平,通过诱导促存活自噬来抑制类风湿性关节炎成纤维细胞样滑膜细胞中NF- $\kappa$ B的活化和炎症反应<sup>[12]</sup>。银屑病是一种慢性炎症性皮肤病,Choi等<sup>[13]</sup>采用TNF- $\alpha$ 诱导的人角质形成HaCaT细胞作为银屑病皮炎的体外模型,发现BZ可减轻TNF- $\alpha$ 诱导的皮肤屏障损伤,抑制细胞中促炎细胞因子和趋化因子的mRNA表达,并显著降低NF- $\kappa$ B、蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)、MAPKs[细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)、氨基末端激酶(jun kinase, JNK)、p38]和信号转导和转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)的磷酸化,为开发治疗银屑病的创新药物提供了新视角。

### 2 抗氧化作用

BZ的主要活性之一是其抗氧化作用。Chen等<sup>[14]</sup>

采用1,1-二苯基-2-三硝基苯肼(1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl, DPPH)法测定了BZ的抗氧化活性,结果显示BZ对DPPH自由基有较强的清除能力,其半数抑制浓度(half maximal inhibitory concentration, IC<sub>50</sub>)为0.067  $\mu$ g/mL,远高于维生素C,具有良好的抗氧化活性。Zhang等<sup>[15]</sup>采用DPPH、2,2'-偶氮二(2-甲基丙基咪)二盐酸盐[2,2'-azobis(2-methylpropionamide) dihydrochloride, AAPH]、NaClO和类芬顿反应法评估了BZ对人血清白蛋白(human serum albumin, HSA)氧化降解的保护作用,结果显示BZ能减轻HAS的氧化损伤并具有与HAS的结合能力,可能通过抑制自由基生成和调节细胞内氧化还原平衡来发挥其保护作用。此外,BZ能通过增加人表皮角质形成细胞中谷胱甘肽过氧化物酶7(glutathione peroxidase 7, GPX7)的表达,抑制活性氧(reactive oxygen species, ROS)和H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>的产生,减轻长波紫外线所致的皮肤氧化损伤<sup>[16]</sup>。而在人真皮成纤维细胞中,BZ可提高超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性,抑制基质金属蛋白酶1(matrix metalloproteinase 1, MMP1)、MMP3、I型及III型胶原蛋白的表达,并降低ROS的产生,从而延缓中波紫外线诱导的皮肤衰老<sup>[17]</sup>。另外,BZ对氧化应激诱导的视网膜损伤具有较好的治疗作用,可显著减轻N-亚视黄基-N-视黄基-乙醇胺光氧化,降低细胞内ROS水平,抑制H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>诱导的视网膜神经节细胞死亡<sup>[18]</sup>。Lee等<sup>[19]</sup>则在秀丽隐杆线虫模型中发现BZ可通过提高SOD的活性,降低细胞内ROS的积累,增加应激抵抗蛋白SOD-3和热休克蛋白16.2的表达来延长秀丽隐杆线虫在正常和应激条件下的寿命,这提示BZ具有显著的抗氧化活性。除此之外,BZ还可通过激活磷脂酰肌醇-3-羟激酶(phosphatidylinositol-3-hydroxykinase, PI3K)/Akt和ERK途径,上调HO-1的表达,抑制叔丁基过氧化氢诱导的耳蜗毛细胞株HEI-OC1死亡来减轻氧化应激损伤<sup>[20]</sup>。

### 3 抗菌作用

现代研究表明,BZ对金黄色葡萄球菌、屎肠球菌、肺炎克雷伯菌、枯草芽胞杆菌和牙龈卟啉单胞菌等多种细菌具有抑制作用<sup>[21]</sup>。Nirmal等<sup>[9]</sup>采用微量肉汤稀释法评价了BZ的抗菌活性,发现BZ对革兰阳性菌的抗菌活性高于革兰阴性菌,其最低抑菌浓度和最低杀菌浓度分别为31.3~250.0、62.5~250.0  $\mu$ g/mL。Pattananandecha等<sup>[22]</sup>发现BZ在24 h

内对大肠杆菌、肠炎沙门氏菌和副溶血性弧菌等食源性致病菌的抑制率均为 100%，表明 BZ 具有作为天然防腐剂的潜力。García-Heredia 等<sup>[23]</sup>则在针对肠聚集性和肠出血性大肠杆菌的研究中发现，BZ 能抑制大肠杆菌的生长和生物膜的形成，改变其群集运动及毒力基因志贺毒素 2 (shiga toxin 2, *Stx2*)、集聚黏附菌毛调节基因 (aggregative adherence regulator gene, *aggR*)、肠定植因子基因 (protein involved in intestinal colonization, *Pic*)、RNA 聚合酶  $\sigma$  因子 S (RNA polymerase sigma factor S, *rpoS*) 的表达。实验发现，BZ 具有抗变形链球菌感染的作用，除了能够抑制生物膜的形成，还能清除已形成的生物膜<sup>[24]</sup>。此外，BZ 与万古霉素表现出协同作用，可通过调控胞间黏附素基因 A (intercellular adhesion gene A, *icaA*)、*icaR* 和附属基因调节因子 A (accessory gene regulator A, *agrA*) 基因的表达来抑制金黄色葡萄球菌中细胞间多糖黏附素的合成，进而破坏生物膜的形成<sup>[25]</sup>。另外，BZ 与氨基糖苷类抗生素联用时，在体外显示出对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 杀菌作用显示出协同作用，这可能有利于 MRSA 感染的联合治疗<sup>[26]</sup>。

## 4 抗肿瘤作用

### 4.1 抑制肿瘤细胞增殖

细胞的无限增殖是肿瘤细胞的一个重要特征，多项研究表明 BZ 可通过抑制细胞增殖发挥抗肿瘤作用。1 项体外抗增殖实验显示，BZ 能显著抑制子宫鳞状细胞癌 SiHa 细胞、乳腺癌 MDA-MB-231 细胞、非小细胞肺癌 A549 和 NCI-H1299 细胞的增殖活性，其 IC<sub>50</sub> 分别为 44.3、48.7、45.4 和 48.7  $\mu\text{mol/L}$ <sup>[27]</sup>。在人肝癌 MHCC97H 细胞中，BZ 可导致细胞周期阻滞并抑制细胞增殖，该效应与增加抑癌基因 p16 的表达，下调细胞周期蛋白依赖性激酶 4 (cyclin-dependent kinase 4, CDK4)、CDK6 的表达密切相关<sup>[28]</sup>。Chatterjee 等<sup>[29]</sup>通过研究 BZ 对乳腺癌 MCF-7 细胞增殖的影响，发现 BZ 可通过激活 p53 和 p38 MAPK 信号通路，抑制 DNA 甲基转移酶 1 (DNA methyltransferase1, DNMT1) 的表达，上调细胞周期抑制剂 p21 的水平，进而抑制 MCF-7 细胞的增殖。此外，Zhang 等<sup>[30]</sup>在膀胱癌 T24 细胞中发现 BZ 可显著抑制 T24 细胞的增殖，其作用机制可能与特异性上调细胞癌基因 Fos 蛋白 (cellular oncogene fos, c-Fos) 的表达水平有关；利用转染和

转录组学进一步发现，c-Fos 和生长阻滞与 DNA 损伤诱导基因 45 $\beta$  (growth arrest and DNA damage-inducible 45 beta, GADD45 $\beta$ ) 是 BZ 抑制 T24 细胞增殖的潜在靶标分子，BZ 可通过 c-Fos 和 GADD45 $\beta$  所介导的不同信号通路抑制 T24 细胞增殖<sup>[31]</sup>。

### 4.2 诱导肿瘤细胞凋亡

细胞凋亡是一种有组织的、由基因控制的细胞死亡过程，诱导肿瘤细胞凋亡被认为是肿瘤治疗的重要策略。研究证实，BZ 可呈剂量相关的方式抑制人胶质母细胞瘤 U87 细胞的增殖，使细胞周期阻滞于 G<sub>1</sub> 期，并通过上调剪切型聚腺苷酸二磷酸核糖聚合酶 (cleaved poly ADP-ribose polymerase, cleaved-PARP)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (cystein-aspartate protease-3, Caspase-3)、Caspase-7 表达激活 Caspase 依赖性途径诱导 U87 细胞凋亡<sup>[32]</sup>。Kim 等<sup>[33]</sup>发现 BZ 可通过抑制组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, HDAC) 的活性，降低细胞周期调节蛋白如 Cyclin D1、Cyclin B1 和 Cyclin E 的表达，上调 Caspase-3 的表达并调节多发性骨髓瘤 U266 细胞中 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 家族的蛋白水平，从而诱导 G<sub>2</sub>/M 期细胞周期停滞和凋亡。自整合障碍因子 (barrier to autointegration factor, BAF) 的磷酸化会导致严重的细胞周期缺陷，BZ 可通过与 BAF 直接结合抑制牛痘相关激酶 1 (vaccinia-related kinase 1, VRK1) 介导的 BAF 磷酸化，继而在细胞末期阻断核膜重组，导致细胞周期停滞在 G<sub>2</sub>/M 期，并最终诱导 A549 细胞凋亡<sup>[34]</sup>。Handayani 等<sup>[35]</sup>发现 BZ 与顺铂联合使用对人结肠癌 WiDr 细胞具有协同增敏作用，可阻断细胞周期进程，诱导细胞凋亡，显著抑制 WiDr 细胞的生长。在皮肤鳞状细胞癌 SCC12 细胞中，穆震等<sup>[36]</sup>发现 BZ 对 SCC12 细胞具有良好的杀伤作用，可通过提高细胞内 ROS 水平，激活 JNK 信号通路来诱导 SCC12 细胞发生线粒体依赖性凋亡。此外，Suyatmi 等<sup>[37]</sup>研究发现 BZ 能通过上调 p53、Caspase-3 和 Caspase-9 的表达来诱导 A549 细胞凋亡。人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor 2, HER2) 是肿瘤治疗的重要蛋白靶点之一，在许多人类癌症中过表达。Jenie 等<sup>[38]</sup>发现 BZ 可增强阿霉素对 HER2 过表达乳腺癌 MCF-7/HER2 细胞的毒性并诱导凋亡，其作用机制与下调 Bcl-2 表达，阻滞细胞周期于 G<sub>2</sub>/M 期有关。

### 4.3 抑制肿瘤细胞迁移和侵袭

肿瘤细胞的迁移和侵袭是恶性肿瘤的主要特征

之一,也是导致超90%癌症患者死亡的最重要原因。Yang等<sup>[39]</sup>用不同质量浓度(10、15 μg/mL) BZ处理乳腺癌4T1和MDA-MB-231细胞24 h后,通过细胞划痕实验和Transwell实验评估细胞的迁移和侵袭,结果显示BZ能显著抑制4T1和MDA-MB-231细胞的生长、迁移和侵袭。上皮-间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)是驱动肿瘤转移的重要因素。研究发现,BZ可通过激活Wnt/β-环连蛋白(Wnt/β-catenin)信号通路,抑制N-钙黏蛋白和波形蛋白的表达,促进E-钙黏蛋白的表达,从而阻断EMT进程,抑制人卵巢癌SKOV3细胞的迁移和侵袭<sup>[40]</sup>。此外,Jenie等<sup>[38]</sup>证实BZ与阿霉素联用可显著抑制MCF-7/HER2细胞的迁移和侵袭能力,其协同机制与下调HER2、p120、MMP2和MMP9的表达有关。

#### 4.4 诱导肿瘤细胞自噬

自噬是介导细胞物质降解和回收的重要途径,在许多人类癌症中发挥着重要作用,具有抑制肿瘤发生和促进肿瘤发展的双重作用。在骨肉瘤MG-63细胞中,BZ可通过扰乱细胞内的Ca<sup>2+</sup>稳态,激活调控叉头

框家族蛋白O3A(forkhead box protein O3A, FoxO3A)依赖性自噬通路,进而促进自噬相关基因(autophagy-related genes, ATGs)、UNC-51样激酶1(UNC-51-like kinase 1, ULK1)、自噬关键调控蛋白复合物Beclin1和微管结合蛋白1轻链3II(microtubule associated protein 1 light chain 3II, LC3II)的表达,诱导细胞发生自噬性死亡<sup>[41]</sup>。此外,贾亚萌等<sup>[42]</sup>发现BZ能够诱导舌癌Tca8113细胞发生自噬,其机制涉及腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine phosphate activated protein kinase, AMPK)/mTOR信号通路和上调微管相关蛋白1轻链3B(microtubule associated protein 1 light chain 3B, LC3B)表达及促进p62的降解。在头颈部鳞状细胞癌Cal27细胞中,BZ可通过阻断ROS-NF-κB p65依赖性自噬途径,抑制LC3II和自噬关键调控蛋白复合物Beclin1的表达来诱导Cal27细胞凋亡<sup>[43]</sup>。

综上所述,BZ在抗乳腺癌、膀胱癌、皮肤癌以及头颈部鳞癌方面效果显著,可通过抑制肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭,诱导肿瘤细胞凋亡,调控细胞自噬等多种机制发挥抗肿瘤作用,是肿瘤治疗的重要候选药物,具体机制见图1。

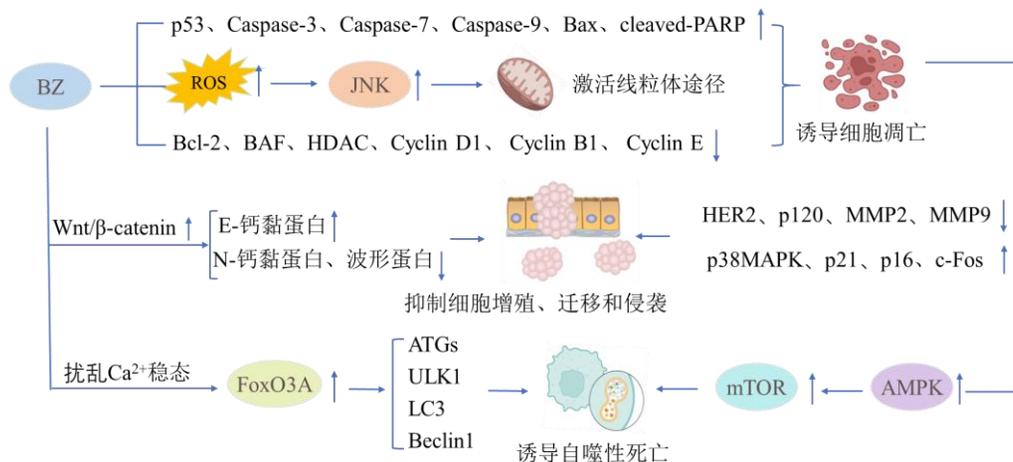


图1 BZ的抗肿瘤作用机制  
Fig. 1 Antitumor mechanism of BZ

## 5 心血管保护作用

### 5.1 抑制细胞增殖和迁移

血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)的异常增殖和迁移是动脉粥样硬化和再狭窄等血管疾病的重要发病机制<sup>[44]</sup>。Guo等<sup>[45]</sup>发现BZ可剂量相关性地抑制血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)-BB诱导的VSMC的增殖和迁移,其机制可能与阻断PDGF-Rβ-ERK1/2和Akt信号通路,抑制血管细胞黏附分子-1(vascular

cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、细胞间黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)和MMP-9表达以及诱导G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>细胞周期停滞有关,表明BZ可作为一种抗增殖剂用于血管疾病的治疗。

### 5.2 减轻心肌损伤

Qi等<sup>[46]</sup>通过建立大鼠心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemiareperfusion injury, MIRI)模型和缺氧/复氧H9c2细胞模型,发现BZ可增强SOD

和谷胱甘肽过氧化物酶的活性,减少丙二醛和 ROS 的产生,上调蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC)、核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid-2-related factor 2, Nrf2)、HO-1 和醌氧化还原酶-1 的表达。然而,当使用 PKC 抑制剂后可阻断 BZ 对 Nrf2 的激活作用,这表明 BZ 可通过 PKC 途径激活 Nrf2/HO-1 通路发挥抗氧化作用,进而减轻 MIRI。

### 5.3 舒张血管

BZ 具有诱导血管舒张的作用,可促进离体大鼠主动脉和人脐静脉内皮细胞中 NO 的产生,提高内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 的活性,增加可溶性环磷酸鸟苷 (cyclic guanosine monophosphate, cGMP) 的含量,机制与诱导细胞外  $Ca^{2+}$  内流,进而激活  $Ca^{2+}$ /钙调蛋白依赖的 NO 合成有关<sup>[47]</sup>。Yan 等<sup>[48]</sup>发现 BZ 可通过降低去甲肾上腺素诱导的 ERK1/2 和肌球蛋白轻链的磷酸化水平,以内皮依赖性和非依赖性途径诱导大鼠主动脉环舒张,同时, BZ 可通过阻断电压依赖性和

受体操纵性  $Ca^{2+}$  通道来减弱血管收缩,从而起到预防或治疗高血压的作用。此外, BZ 对苯肾上腺素诱导的大鼠肠系膜动脉收缩也具有明显的舒张作用,可通过释放内皮衍生舒张因子 NO 和前列腺素来维持和调节血管张力<sup>[49]</sup>。

### 5.4 抑制血小板聚集

血小板聚集在某些情况下可导致病理性血栓形成,进而引发心血管疾病等严重并发症。BZ 可抑制由凝血酶、胶原蛋白和二磷酸腺苷 (adenosine diphosphate, ADP) 诱导的血小板聚集,机制与抑制磷脂酶 A2 活性及  $Ca^{2+}$  浓度的增加有关<sup>[50]</sup>。Ji 等<sup>[51]</sup>通过评估 BZ 的体外抗血小板聚集活性,发现 BZ 可通过抑制蛋白酶活化受体 4 (protease-activated receptor 4, PAR4) 的表达来抑制血小板聚集。

综上所述, BZ 主要通过抗凝、舒张血管、抑制血管平滑肌细胞增殖和迁移等途径减轻心血管损伤,在防治心血管疾病方面具有良好的临床应用前景和研究价值,具体机制见图 2。

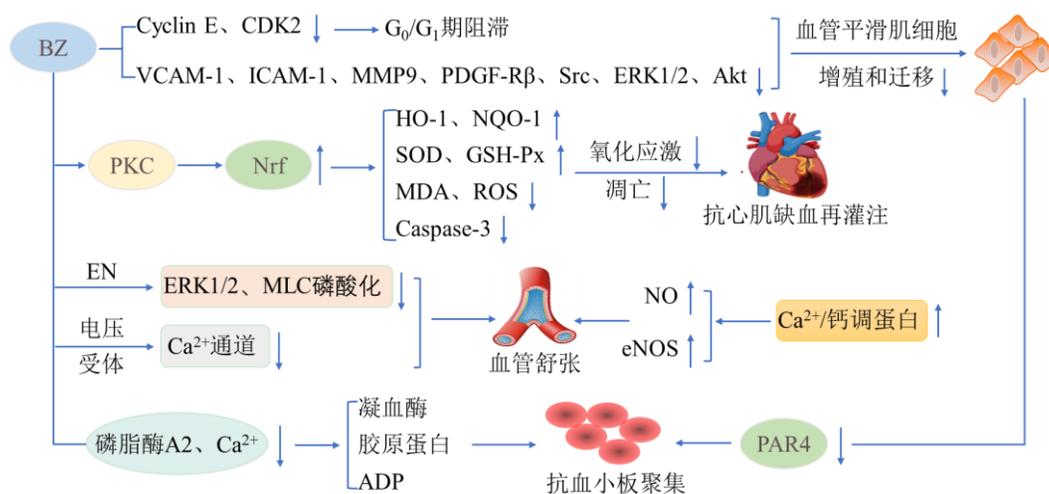


图 2 BZ 防治心血管疾病作用机制

Fig. 2 Mechanism of BZ in treatment of cardiovascular diseases

## 6 神经保护作用

### 6.1 抑制 $\beta$ -淀粉样蛋白 ( $\beta$ -amyloid, $A\beta$ ) 产生

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种以进行性记忆丧失和认知功能障碍为特征的神经退行性疾病,其典型病理改变为  $\beta$ -淀粉样蛋白 ( $\beta$ -amyloid,  $A\beta$ ) 斑块和神经原纤维缠结在新皮层和海马体中的沉积<sup>[52]</sup>。有研究表明, BZ 对  $A\beta_{25-35}$  诱导的人神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞具有保护作用,可降低细胞中蛋白质二硫键异构酶 (protein disulfide isomerase, PDI) 的表达,减少氧化应激和

细胞凋亡<sup>[53]</sup>。Du 等<sup>[54]</sup>采用对接模拟系统对天然化合物库进行了虚拟筛选,发现 BZ 具有抑制  $A\beta_{42}$  原纤维生成和成熟原纤维重塑的双重功能,可保护 SH-SY5Y 细胞免受  $A\beta_{42}$  诱导的细胞毒性。Guo 等<sup>[55]</sup>发现 BZ 能以生理相关的亲和力 [ $K_d = (46.0 \pm 6.8) \mu\text{mol/L}$ ] 与  $Zn^{2+}$  结合,并有效螯合  $A\beta_{42}$ - $Zn^{2+}$  复合物中的  $Zn^{2+}$ ,从而抑制  $Zn^{2+}$  介导的  $A\beta_{42}$  聚集,并减轻  $A\beta_{42}$  对 SH-SY5Y 细胞的毒性。此外, Man 等<sup>[56]</sup>应用原子模拟来定量研究配体干扰  $A\beta$  寡聚体形成的能力,发现 BZ 具有作为  $A\beta$  寡聚体拮抗剂的潜

力, 其机制与 BZ 阻断  $\beta$ -折叠以及对  $A\beta_{16-22}$  肽具有高亲和力有关。

### 6.2 抑制 $\alpha$ -突触核蛋白 ( $\alpha$ -synuclein, $\alpha$ -syn) 的形成、传播和扩增

帕金森病是仅次于 AD 的第 2 大神经退行性疾病, 其中  $\alpha$ -syn 的异常聚集是其主要病理特征之一<sup>[57]</sup>。Liu 等<sup>[58]</sup>评估了 BZ 对  $\alpha$ -syn 原纤维生成的抑制作用及其对 PC12 神经细胞的保护作用, 发现 BZ 可通过直接与  $\alpha$ -syn 五聚体相互作用来抑制  $\alpha$ -syn 原纤维的形成, 破坏成熟  $\alpha$ -syn 原纤维的重塑, 以剂量相关性的方式减弱  $\alpha$ -syn 聚集体诱导的细胞毒性。研究表明病理性  $\alpha$ -syn 在细胞间的传播及扩增是影响帕金森发病和进展的关键过程, BZ 不仅可以通过特异性结合  $\alpha$ -syn 单体的紧密构象来保持  $\alpha$ -syn 的天然未折叠状态, 而且还可通过诱导大原纤维簇的形成来降低原代神经元中预形成的组装体的毒性, 消除帕金森病患者脑组织中  $\alpha$ -syn 组装体的传播和扩增<sup>[59]</sup>。

### 6.3 减轻缺血性脑损伤

研究显示小分子 BZ 对缺血性脑损伤具有显著的神经保护作用。Guo 等<sup>[60]</sup>利用 Hu Prot™ 人蛋白质组芯片发现脱氧羟腐胺羟化酶 (deoxyhypusine hydroxylase, DOHH) 是 BZ 的直接作用靶标, BZ 可通过激活 DOHH/真核翻译起始因子 5A (eukaryotic translation initiation factor 5A, eIF5A) 信号通路, 上调线粒体膜电位的水平, 增加微管相关蛋白 2 (microtubule-associated protein 2, MAP2)、细胞色素 C 氧化酶 IV (cytochrome c oxidase IV, COX IV)、磷酸酶与张力蛋白同源物诱导激酶 1 (PTEN-induced putative kinase-1, PINK1)、ATG3 和 LCB3II 的表达, 进而促进线粒体自噬, 在体内外发挥对脑缺血神经的保护作用。

综上所述, BZ 可通过抑制  $A\beta$  和  $\alpha$ -syn 原纤维的形成减轻神经功能损伤, 通过促进线粒体自噬缓解脑缺血损伤等, 具体机制见图 3。

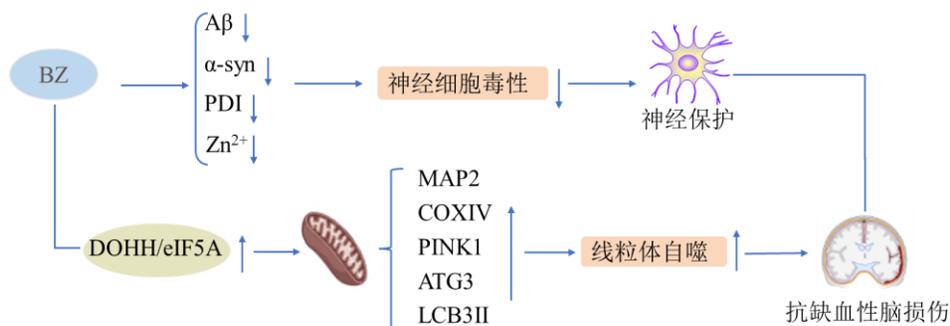


图 3 BZ 保护神经系统作用机制

Fig. 3 Protecting nervous system mechanism of BZ

## 7 降血糖作用

糖尿病是一种慢性代谢性疾病, 以血糖水平的升高为特征, 常伴随多种并发症的发生。Guo 等<sup>[61]</sup>发现 BZ 能有效抑制人胰岛淀粉样多肽 (human islet amyloid polypeptide, hIAPP) 的纤维形成, 分解成熟的原纤维, 并减轻其对大鼠胰岛素瘤 INS-1 细胞的毒性, 这表明 BZ 可通过干预 hIAPP 的聚集和毒性来保护胰岛细胞, 具有潜在的治疗 2 型糖尿病的作用。糖异生是机体维持正常血糖水平的重要途径, BZ 可减少肝细胞内环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 的产生并抑制其下游信号转导拮抗胰高血糖素诱导的糖异生, 亦可通过提高果糖-6-磷酸、己糖-6-磷酸、果糖-2,6-二磷酸的水平, 增加 6-磷酸果糖激酶-2 和丙酮酸激酶的活性等抑制

糖异生, 促进糖酵解<sup>[62-63]</sup>。葡萄糖转运体 4 (glucose transporters 4, GLUT4) 的转运受阻是导致机体发生胰岛素抵抗的主要因素之一, BZ 可通过激活 PI3K 信号通路上调 GLUT4 的表达, 诱导细胞内池 GLUT4 向脂肪细胞质膜易位, 从而改善大鼠附睾脂肪细胞的胰岛素抵抗, 达到降糖效果<sup>[64]</sup>。此外, BZ 还能改善糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 模型小鼠的血糖水平和肾功能, 对 DN 小鼠具有保护作用, 该机制可能与抑制 NF- $\kappa$ B 的活化和细胞外基质的积聚有关<sup>[65]</sup>。

## 8 骨保护作用

BZ 能阻断 NF- $\kappa$ B 受体活化因子配体诱导的 RAW264.7 细胞的破骨细胞分化, 降低酒石酸酸性磷酸酶 (tartrate-resistant acid phosphatase, TRAP)、MMP-

9、活化 T 细胞核因子 1 (activated T-cell nuclear factor 1, NFATc1) 的表达, 下调环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2)、iNOS、TNF- $\alpha$  和 IL-6 的水平, 抑制 ERK 的活化, 同时可减少体内脂多糖诱导的骨丢失, 对骨质疏松具有一定的治疗作用<sup>[66]</sup>。Jung 等<sup>[67]</sup>发现 BZ 可显著抑制炎症细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 的表达, 降低 II 型胶原诱导的关节炎小鼠的足肿胀程度和关节炎指数, 从而预防关节破坏及表面侵蚀, 促进骨形成, 这表明 BZ 具有潜在的抗类风湿性关节炎的作用。此外, 研究证实 BZ 还可有效阻断人骨关节炎软骨细胞的分解代谢过程, 这主要与减少 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  刺激的软骨外植体中糖胺聚糖的流失, 抑制 NF- $\kappa$ B 途径中的 NF- $\kappa$ B1/p50 有关<sup>[68]</sup>。

## 9 其他药理作用及体内药动学研究

### 9.1 其他药理作用

BZ 还具有抗病毒、免疫调节以及减轻肾损伤等其他药理作用。研究显示 BZ 对严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 主蛋白酶 (SARS-CoV-2 3CL<sup>pro</sup>) 具有良好的抑制作用, 其半数最大效应浓度 (concentration for 50% of maximal effect, EC<sub>50</sub>) 为 (5.24 ± 0.21)  $\mu$ mol/L, 是一种有效的 SARS-CoV-2 3CL<sup>pro</sup> 共价抑制剂<sup>[69]</sup>。Jia 等<sup>[70]</sup>发现 BZ 能通过抑制 NF- $\kappa$ B 的激活, 下调 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  的表达来减轻缺血再灌注诱导的肾损伤, 抑制炎症反应和细胞凋亡。抑郁症是 21 世纪最严重的精神障碍之一, Wang 等<sup>[71]</sup>通过新奇抑制摄食实验、旷场实验、蔗糖偏爱实验 3 种行为学实验验证了 BZ 对抑郁小鼠抑郁和焦虑样行为具有显著改善。此外, 在卵清蛋白诱导的哮喘模型小鼠中, BZ 可降低小鼠支气管肺泡灌洗液中 IL-4、IL-5、IL-13、嗜酸性粒细胞趋化因子-1 (Eotaxin-1)、TNF- $\alpha$  水平以及 GATA 结合蛋白-3 (GATA binding protein 3, GATA-3)、肌腱膜纤维肉瘤原癌基因转录因子 (c-musculoaponeurotic-fibrosarcoma, c-Maf)、MMP2、MMP9 的表达, 提示 BZ 可通过抑制辅助性 T 细胞 2 (T helper cell, Th2) 细胞的活化来减轻哮喘小鼠的气道炎症、气道高反应性和气道重塑, 具有作为开发为治疗过敏性哮喘药物的潜力<sup>[72]</sup>。BZ 的药理作用见图 4。

### 9.2 体内药动学研究

目前, 研究者多采用 HPLC、UPLC-MS/MS 和 LC-MS/MS 法进行 BZ 的药动学研究。周贤珍<sup>[73]</sup>应用 UPLC-MS/MS 开展 BZ 在大鼠体内的药动学研

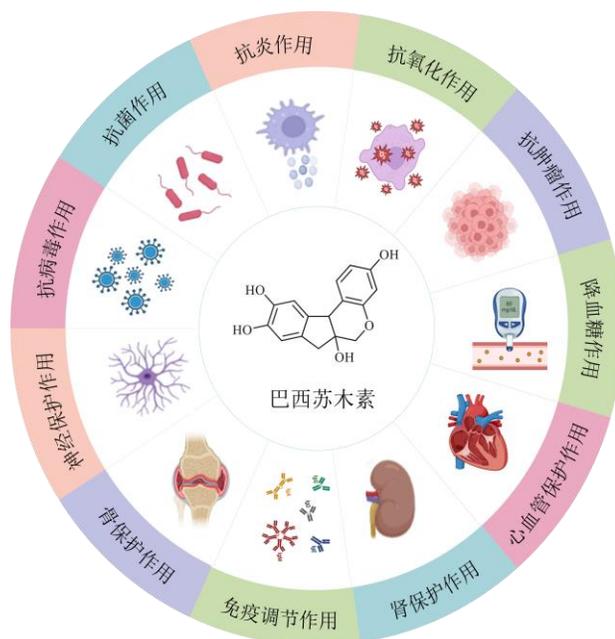


图 4 BZ 的药理作用

Fig. 4 Pharmacological effects of BZ

究, 发现 BZ 的绝对生物利用度仅为 19.4%, 其在大鼠体内的血浆浓度-时间曲线符合非隔室模型, 推测有部分药物可能因首过效应的影响而不被吸收, 从而导致 BZ 的生物利用度偏低。Deng 等<sup>[74]</sup>发现大鼠单次 *po* BZ 100 mg/kg 后, 其血浆浓度迅速增加, 最高达 (3 437.50 ± 1 109.40) ng/mL, 可快速被吸收入血, 但其消除半衰期相对较短 (4.54 ± 1.89) h, 血药浓度呈进行性下降。Jia 等<sup>[75]</sup>采用 HPLC 法在大鼠体内探索静脉给予 BZ 后的药动学特征, 结果发现在静脉给药情况下主要参数峰浓度 ( $C_{max}$ )、药时曲线下面积 ( $AUC_{0\sim 24}$ ) 和  $AUC_{0\sim \infty}$  均随 BZ 25、50 和 100 mg/kg 剂量的增加而增加, 说明注射用 BZ 在大鼠体内呈线性动力学特征。另外, Jia 等<sup>[76]</sup>开发了一种简单灵敏的 LC-MS/MS 法来测定大鼠生物样品中的 BZ 水平, 结果发现单次 *iv* BZ 50 mg/kg 后, 其主要分布于肝、肺、肾等脏器, 且肾组织中的  $AUC_{0\sim 24}$  最高, 但 24 h 内 BZ 在尿液和粪便中的总回收率较低, 分别约为 0.19%、0.32%, 这可能与肝脏的首过效应有关。

## 10 结语与展望

BZ 作为一种具有多种药理学特性的多面体分子, 目前已被证实在抗菌、抗病毒、抗肿瘤、降血糖、抗炎、抗氧化、心脏保护、神经保护以及骨保护等方面作用显著, 具有预防或治疗不同疾病的巨大潜力。研究表明, BZ 具有广谱抗肿瘤作用, 对肺癌、膀胱

癌、乳腺癌、皮肤癌、肝癌等多种癌症均具有较好的治疗作用，可通过调节 Caspase-3、Nrf2/HO-1、Bcl-2、MAPK、Wnt/ $\beta$ -catenin、Cyclin D1、MMP9 等相关靶点或通路，发挥促进细胞凋亡、抑制肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭等活性。此外，BZ 对心血管具有保护作用，主要通过舒张血管、抑制炎症反应、抗血小

板聚集、抑制血管平滑肌增殖和迁移等实现。对于中枢神经系统，BZ 能通过抑制  $A\beta$  和  $\alpha$ -syn 原纤维的形成、促进线粒体自噬以及抑制氧化应激和凋亡等发挥神经保护作用。因此，BZ 有望作为一种新型治疗剂或辅助药物应用于各种慢性退行性疾病和癌症。BZ 的药理作用及机制见表 1。

表 1 BZ 的药理作用及机制

Table 1 Pharmacological effect and mechanism of BZ

药理作用	剂量	研究对象	作用机制	文献
抗炎	40、300、100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	RAW 264.7 细胞	抑制 NF- $\kappa$ B、激活蛋白-1 活化，前列腺素 $E_2$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、iNOS、NO 表达 $\downarrow$ ，HO-1 表达 $\uparrow$	6-8
	10 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	RAW264.7 巨噬细胞、SW1353 软骨细胞	IL-6、TNF- $\alpha$ 表达 $\downarrow$	10
	100 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	金黄色葡萄球菌乳腺炎小鼠	抑制 NF- $\kappa$ B 和 MAPK 通路激活，TLR2 表达 $\downarrow$	11
	25 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	成纤维细胞样滑膜细胞	提高自噬流量水平，诱导促存活自噬，抑制 NF- $\kappa$ B 活化	12
	7 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	HaCaT 细胞	促炎细胞因子、趋化因子 mRNA 表达 $\downarrow$ ，NF- $\kappa$ B、Akt、MAPKs、STAT3 磷酸化 $\downarrow$	13
抗氧化	4.4 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	人表皮角质形成细胞	GPX7 表达 $\uparrow$ ，ROS、 $\text{H}_2\text{O}_2$ 产生 $\downarrow$	16
	20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	视网膜神经节细胞	减轻 N-亚视黄基-N-视黄基-乙醇胺光氧化，ROS 水平 $\downarrow$	18
	100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	秀丽隐杆线虫模型	SOD 活性 $\uparrow$ ，ROS 产生 $\downarrow$ ，SOD-3、16.2 表达 $\uparrow$	19
	10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	HEI-OC1 细胞	激活 PI3K/Akt 和 ERK 途径，HO-1 表达 $\uparrow$	20
抗菌	125 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	变形链球菌	抑制生物膜形成，清除已形成的生物膜	24
	64 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	金黄色葡萄球菌	调控 <i>icaA</i> 、 <i>icaR</i> 和 <i>agrA</i> 基因表达，抑制细胞间多糖黏附素合成，破坏生物膜形成	25
抗肿瘤	60 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	MHCC97H 细胞	p16 表达 $\uparrow$ ，CDK4、CDK6 表达 $\downarrow$ ，抑制细胞增殖	27
	10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	MCF-7 细胞	激活 p53 和 p38 MAPK 通路，DNMT1 表达 $\downarrow$ ，p21 水平 $\uparrow$	28
	32 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	T24 细胞	c-Fos、GADD45 $\beta$ 表达 $\uparrow$ ，抑制细胞增殖	29-30
	20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	U87 细胞	Caspase-3、Caspase-7 表达 $\uparrow$ ，G <sub>1</sub> 期细胞阻滞	31
	40 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	A549 细胞	BAF 磷酸化 $\downarrow$ ，G <sub>2</sub> /M 期细胞阻滞	32
	32 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	SCC12 细胞	激活 JNK 信号通路，ROS 水平 $\uparrow$	34
	40 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	A549 细胞	p53、Caspase-3、Caspase-9 表达 $\uparrow$	35
	40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	SKOV3 细胞	激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路，N-钙黏蛋白、波形蛋白表达 $\downarrow$ ，E-钙黏蛋白表达 $\uparrow$ ，阻断 EMT 进程	38
	20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	MG-63 细胞	扰乱 $\text{Ca}^{2+}$ 稳态，激活 FoxO3A 依赖性自噬通路，ATGs、ULK1、Beclin1、LC3II 表达 $\uparrow$	39
	40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	Tca8113 细胞	激活 AMPK/mTOR 信号通路，LC3B 表达 $\uparrow$ ，p62 水平 $\downarrow$	40
心血管保护	20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	Cal27 细胞	阻断 ROS-NF- $\kappa$ B p65 自噬途径，LC3II、Beclin1 表达 $\downarrow$	41
	1~30 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	血管平滑肌细胞	Cyclin E、CDK2、VCAM-1、ICAM-1、MMP9 表达 $\downarrow$ ，PDGF-R $\beta$ 、Src、ERK1/2、Akt 磷酸化 $\downarrow$	42
	50 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 或 25 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	大鼠、H9c2 细胞	激活 PKC 介导的 Nrf2/HO-1 通路，PKC、SOD、谷胱甘肽过氧化物酶活性 $\uparrow$ ，丙二醛、ROS 产生 $\downarrow$	44
	100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	大鼠胸主动脉	阻断 $\text{Ca}^{2+}$ 通道，ERK1/2、肌球蛋白轻链磷酸化 $\downarrow$	48
神经保护	5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	SH-SY5Y 细胞	PDI 表达 $\downarrow$ ，减少氧化应激和细胞凋亡	51
	12.5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	SH-SY5Y 细胞	抑制 $\text{Zn}^{2+}$ 介导的 $A\beta_{42}$ 聚集，减轻 $A\beta_{42}$ 对细胞的毒性	53
	100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	PC12 细胞	抑制 $\alpha$ -syn 原纤维形成，破坏成熟 $\alpha$ -syn 原纤维重塑	57
	40 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 或 6 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	大脑中动脉闭塞模型大鼠、neuro-2a 细胞、PC12 细胞、SH-SY5Y 细胞	激活 DOHH/eIF5A 受羟腐胺赖氨酸酸化信号通路，MAP2、COX IV、PINK1、ATG3、LCB3II 表达 $\uparrow$ ，促进线粒体自噬	59
降血糖	25 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	INS-1 细胞	抑制 hIAPP 纤维形成，分解成熟原纤维，减轻细胞毒性	60
	100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	大鼠离体肝细胞	cAMP 的产生 $\downarrow$ ，抑制糖异生，促进糖酵解	61-62

表 1 (续)

药理作用	剂量	研究对象	作用机制	文献
降血糖	50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	大鼠附睾脂肪细胞	激活 PI3K 信号通路, GLUT4 $\uparrow$ , 改善胰岛素抵抗	63
	40 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	DN 小鼠	血糖水平、肾功能 $\downarrow$ , 抑制 NF- $\kappa$ B 活化和细胞外基质积聚	64
骨保护	10 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	RAW264.7 细胞	阻断 NF- $\kappa$ B、ERK 活化, TRAP、MMP-9、NFATc1、COX-2、iNOS、TNF- $\alpha$ 、IL-6 表达 $\downarrow$ , 减少骨丢失	65
	10 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	关节炎小鼠	TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 表达 $\downarrow$ , 预防关节破坏, 促进骨形成	66
	10 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	OA 软骨细胞	减少糖胺聚糖流失, 抑制 NF- $\kappa$ B/p50 表达 $\downarrow$	67
抗病毒	100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	A549-hACE2-TMPRSS2 细胞	SARS-CoV-2 3CL <sup>pro</sup> 活性 $\downarrow$	68
肾保护	30 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	肾缺血再灌注损伤大鼠	抑制 NF- $\kappa$ B 激活, TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 表达 $\downarrow$	69
免疫调节	429 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$	哮喘模型小鼠	抑制 Th2 细胞活化, IL-4、IL-5、IL-13、Eotaxin-1、TNF- $\alpha$ 水平及 GATA-3、c-Maf、MMP2、MMP9 表达 $\downarrow$	71

$\uparrow$ 表示升高;  $\downarrow$ 表示下降。

$\uparrow$  indicates increase;  $\downarrow$  indicates reduce.

然而,基于 BZ 的药理研究仍需进一步深入:(1) BZ 在神经保护作用的研究方面较为单一,其机制多集中在抑制 A $\beta$  和  $\alpha$ -syn 的产生,因此未来可以开展基于调控氧化应激、炎症反应、自噬、凋亡、线粒体功能及神经血管稳态等方向的实验研究,以深入揭示其发挥作用的靶点和分子机制。(2) BZ 具有广谱抗肿瘤活性且能增强癌细胞的化疗敏感性<sup>[33,35]</sup>,因此今后可联合常规化疗药物开发用于治疗耐药瘤株的新型化疗辅助剂或佐剂。(3) BZ 虽长期以来被用作食品、织物和化妆品中的着色剂,但 BZ 在神经毒性、心脏毒性和生殖毒性等方面尚缺乏系统全面的毒理学或安全性评估数据,未来还需进行深入的临床前和临床毒理学研究,明确可能存在的毒性剂量关系,为后续相关研究提供参考。(4) BZ 因水溶性较差、肝脏清除率较高以及绝对生物利用度偏低等问题<sup>[73,76]</sup>,限制了其作为药物制剂最大限度的在机体内发挥治疗潜力,后期可以通过结构修饰或者利用微球、纳米技术等载体系统改善其药动学参数,延长 BZ 在体内的停留时间,减少药物代谢和清除率,以提高生物利用度,如 Li 等<sup>[77]</sup>采用纳米自组装技术构建了巴西苏木素-铈纳米颗粒(BX-Ce NPs),发现 BX-Ce NPs 可通过靶向降低 NF- $\kappa$ B 抑制蛋白磷酸激酶  $\beta$  (inhibitory of NF- $\kappa$ B kinase  $\beta$ , IKK $\beta$ ) 蛋白磷酸化水平,在体内外实现炎症表型转换进而减轻心血管炎症损伤,这为炎症相关疾病的治疗提供了创新的干预策略。(5) 目前 BZ 的药理研究多停留在基础研究阶段,缺乏与人体推荐剂量相关的临床证据,BZ 在体内如何发挥作用的相关机制尚未可知。因此,在今后的研究中还需进行相关的临床药物实验和随机

临床试验,以验证其有效性和安全性。总之,随着对巴西苏木素研究的不断深入和全面探索,将更全面地了解其潜在治疗效果和机制,为其在临床应用中发挥更大作用提供更坚实的科学依据。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 班纪芳, 客蕊. 中药苏木抗肿瘤作用研究进展 [J]. 时珍国医国药, 2020, 31(8): 1963-1967.
- [2] Settharaksa S, Monton C, Charoenchai L. Optimization of *Caesalpinia sappan* L. heartwood extraction procedure to obtain the highest content of brazilin and greatest antibacterial activity [J]. *J Integr Med*, 2019, 17(5): 351-358.
- [3] Syamsunarno M R A, Safitri R, Kamisah Y. Protective effects of *Caesalpinia sappan* Linn. and its bioactive compounds on cardiovascular organs [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 725745.
- [4] Jamaddar S, Sarkar C, Akter S, et al. Brazilin: An updated literature-based review on its promising therapeutic approaches and toxicological studies [J]. *S Afr N J Bot*, 2023, 158: 118-132.
- [5] Nava-Tapia DA, Cayetano-Salazar L, Herrera-Zúñiga LD, et al. Brazilin: Biological activities and therapeutic potential in chronic degenerative diseases and cancer [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 175: 106023.
- [6] Bae I K, Min H Y, Han A R, et al. Suppression of lipopolysaccharide-induced expression of inducible nitric oxide synthase by brazilin in RAW264.7 macrophage cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2005, 513(3): 237-242.
- [7] Hu C M, Liu Y H, Cheah K P, et al. Heme oxygenase-1 mediates the inhibitory actions of brazilin in RAW264.7

- macrophages stimulated with lipopolysaccharide [J]. *J Ethnopharmacol*, 2009, 121(1): 79-85.
- [8] Tewtrakul S, Tungcharoen P, Sudsai T, et al. Antiinflammatory and wound healing effects of *Caesalpinia sappan* L [J]. *Phytother Res*, 2015, 29(6): 850-856.
- [9] Nirmal N P, Panichayupakaranant P. Antioxidant, antibacterial, and anti-inflammatory activities of standardized brazilin-rich *Caesalpinia sappan* extract [J]. *Pharm Biol*, 2015, 53(9): 1339-1343.
- [10] Mueller M, Weinmann D, Toegel S, et al. Compounds from *Caesalpinia sappan* with anti-inflammatory properties in macrophages and chondrocytes [J]. *Food Funct*, 2016, 7(3): 1671-1679.
- [11] Gao X J, Wang T C, Zhang Z C, et al. Brazilin plays an anti-inflammatory role with regulating Toll-like receptor 2 and TLR2 downstream pathways in *Staphylococcus aureus*-induced mastitis in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 27(1): 130-137.
- [12] Lee H, Kang S W, Byun H S, et al. Brazilin limits inflammatory responses through induction of prosurvival autophagy in rheumatoid fibroblast-like synoviocytes [J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0136122.
- [13] Choi D H, Hwang H S. Anti-inflammation activity of brazilin in TNF- $\alpha$  induced human psoriasis dermatitis skin model [J]. *Appl Biol Chem*, 2019, 62(1): 46.
- [14] Chen F Z, Zhao Q, Yan J, et al. Antioxidant activity and antioxidant mechanism of brazilin and neoprotosappanin from *Caesalpinia sappan* lignum [J]. *Asian J Chem*, 2014, 26(16): 4979-4981.
- [15] Zhang C Y, Guan J, Zhang J X, et al. Protective effects of three structurally similar polyphenolic compounds against oxidative damage and their binding properties to human serum albumin [J]. *Food Chem*, 2021, 349: 129118.
- [16] Hwang H S, Shim J H. Brazilin and *Caesalpinia sappan* L. extract protect epidermal keratinocytes from oxidative stress by inducing the expression of GPX7 [J]. *Chin J Nat Med*, 2018, 16(3): 203-209.
- [17] Park J I, Kim S J, Kim Y J, et al. Protective role of *Caesalpinia sappan* extract and its main component brazilin against blue light-induced damage in human fibroblasts [J]. *J Cosmet Dermatol*, 2022, 21(12): 7025-7034.
- [18] Uddin G M, Kim C Y, Chung D, et al. One-step isolation of sappanol and brazilin from *Caesalpinia sappan* and their effects on oxidative stress-induced retinal death [J]. *BMB Rep*, 2015, 48(5): 289-294.
- [19] Lee E B, Xing M M, Kim D K. Lifespan-extending and stress resistance properties of brazilin from *Caesalpinia sappan* in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Arch Pharm Res*, 2017, 40(7): 825-835.
- [20] Choi B M, Kim B R. Upregulation of heme oxygenase-1 by brazilin via the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt and ERK pathways and its protective effect against oxidative injury [J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 580(1/2): 12-18.
- [21] Rivero-Cruz J F. Antimicrobial compounds isolated from *Haematoxylon brasiletto* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2008, 119(1): 99-103.
- [22] Pattananandecha T, Apichai S, Julsrigival J, et al. Antibacterial activity against foodborne pathogens and inhibitory effect on anti-inflammatory mediator' production of brazilin-enriched extract from *Caesalpinia sappan* Linn [J]. *Plants*, 2022, 11(13): 1698.
- [23] García-Heredia A, García S, Merino-Mascorro J Á, et al. Natural plant products inhibits growth and alters the swarming motility, biofilm formation, and expression of virulence genes in enteroaggregative and enterohemorrhagic *Escherichia coli* [J]. *Food Microbiol*, 2016, 59: 124-132.
- [24] Puttipan R, Chansakaow S, Khongkhunthian S, et al. *Caesalpinia sappan*: A promising natural source of antimicrobial agent for inhibition of cariogenic bacteria [J]. *Drug Discov Ther*, 2018, 12(4): 197-205.
- [25] Peng D, Chen A L, Shi B, et al. Preliminary study on the effect of brazilin on biofilms of *Staphylococcus aureus* [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(3): 2108-2118.
- [26] Zuo G Y, Han Z Q, Hao X Y, et al. Synergy of aminoglycoside antibiotics by 3-benzylchroman derivatives from the Chinese drug *Caesalpinia sappan* against clinical methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) [J]. *Phytomedicine*, 2014, 21(7): 936-941.
- [27] Bello-Martínez J, Jiménez-Estrada M, Rosas-Acevedo J L, et al. Antiproliferative activity of *Haematoxylum brasiletto* H. Karst [J]. *Pharmacogn Mag*, 2017, 13(Suppl 2): S289-S293.
- [28] 李鲜丽, 韦嘉, 范晶华, 等. 巴西苏木素对肝癌细胞增殖能力的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(15): 2027-2029.
- [29] Chatterjee B, Ghosh K, Swain A, et al. The phytochemical brazilin suppress DNMT1 expression by recruiting p53 to its promoter resulting in the epigenetic restoration of p21 in MCF7 cells [J]. *Phytomedicine*, 2022, 95: 153885.
- [30] Zhang T T, Fan X P, Song L L, et al. C-Fos is involved in inhibition of human bladder carcinoma T24 cells by brazilin [J]. *IUBMB Life*, 2015, 67(3): 175-181.
- [31] Zhang T T, He J, Zhang S N, et al. Brazilin induces T24

- cell death through c-Fos and GADD45 $\beta$  independently regulated genes and pathways [J]. *IUBMB Life*, 2018, 70(11): 1101-1110.
- [32] Lee D Y, Lee M K, Kim G S, *et al.* Brazilin inhibits growth and induces apoptosis in human glioblastoma cells [J]. *Molecules*, 2013, 18(2): 2449-2457.
- [33] Kim B, Kim S H, Jeong S J, *et al.* Brazilin induces apoptosis and G<sub>2</sub>/M arrest via inactivation of histone deacetylase in multiple myeloma U266 cells [J]. *J Agric Food Chem*, 2012, 60(39): 9882-9889.
- [34] Kim S H, Lyu H N, Kim Y S, *et al.* Brazilin Isolated from *Caesalpinia sappan* suppresses nuclear envelope reassembly by inhibiting barrier-to-autointegration factor phosphorylation [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2015, 352(1): 175-184.
- [35] Handayani S, Susidarti R A, Jenie R I, *et al.* Two active compounds from *Caesalpinia sappan* L. in combination with cisplatin synergistically induce apoptosis and cell cycle arrest on WiDr cells [J]. *Adv Pharm Bull*, 2017, 7(3): 375-380.
- [36] 穆震, 朱钧锴, 赵晶, 等. 巴西苏木素通过 ROS-JNK 通路对皮肤鳞状细胞癌杀伤作用的机制 [J]. *中国当代医药*, 2023, 30(6): 11-16.
- [37] Suyatmi S, Mudigdo A, Purwanto B, *et al.* Brazilin isolated from caesalpinia sappan wood induces intrinsic apoptosis on A549 cancer cell line by increasing p53, caspase-9, and caspase-3 [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2022, 23(4): 1337-1343.
- [38] Jenie R I, Handayani S, Susidarti R A, *et al.* The cytotoxic and antimigratory activity of brazilin-doxorubicin on MCF-7/HER2 cells [J]. *Adv Pharm Bull*, 2018, 8(3): 507-516.
- [39] Yang X H, Liang Y Q, Zhao L L, *et al.* Brazilin inhibits the invasion and metastasis of breast cancer [J]. *Biol Pharm Bull*, 2023, 46(6): 773-780.
- [40] 贾晓晴, 佟晓哲. 巴西苏木素通过激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路调控卵巢癌 SKOV3 细胞增殖、凋亡、迁移和侵袭的研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(9): 1237-1241.
- [41] Kang Y, He P H, Wang H, *et al.* Brazilin induces FOXO3A-dependent autophagic cell death by disturbing calcium homeostasis in osteosarcoma cells [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2018, 82(3): 479-491.
- [42] 贾亚萌, 佟晓哲, 范敬炎. 巴西苏木素对舌癌 Tca8113 细胞凋亡和自噬的影响及分子机制 [J]. *南方医科大学学报*, 2019, 39(3): 351-356.
- [43] He Z J, Zhu F Y, Li S S, *et al.* Inhibiting ROS-NF- $\kappa$ B-dependent autophagy enhanced brazilin-induced apoptosis in head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Food Chem Toxicol*, 2017, 101: 55-66.
- [44] Frismantiene A, Philippova M, Erne P, *et al.* Smooth muscle cell-driven vascular diseases and molecular mechanisms of VSMC plasticity [J]. *Cell Signal*, 2018, 52: 48-64.
- [45] Guo J, Li L, Wu Y J, *et al.* Inhibitory effects of brazilin on the vascular smooth muscle cell proliferation and migration induced by PDGF-BB [J]. *Am J Chin Med*, 2013, 41(6): 1283-1296.
- [46] Qi B, Zhang X W, Yu H, *et al.* Brazilin prevents against myocardial ischemia-reperfusion injury through the modulation of Nrf2 via the PKC signaling pathway [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(4): 312.
- [47] Hu C M, Kang J J, Lee C C, *et al.* Induction of vasorelaxation through activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by brazilin [J]. *Eur J Pharmacol*, 2003, 468(1): 37-45.
- [48] Yan Y, Chen Y C, Lin Y H, *et al.* Brazilin isolated from the heartwood of *Caesalpinia sappan* L induces endothelium-dependent and-independent relaxation of rat aortic rings [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2015, 36(11): 1318-1326.
- [49] Sasaki Y, Suzuki M, Matsumoto T, *et al.* Vasorelaxant activity of *Sappan Lignum* constituents and extracts on rat aorta and mesenteric artery [J]. *Biol Pharm Bull*, 2010, 33(9): 1555-1560.
- [50] Hwang G S, Kim J Y, Chang T S, *et al.* Effects of brazilin on the phospholipase A<sub>2</sub> activity and changes of intracellular free calcium concentration in rat platelets [J]. *Arch Pharm Res*, 1998, 21(6): 774-778.
- [51] Ji Y, Zhang Y Q, Liu T D, *et al.* Chemical constituents from heartwoods of *Caesalpinia sappan* with antiplatelet aggregation activities [J]. *Chin Herb Med*, 2019, 11(4): 423-428.
- [52] Depp C, Sun T, Sasmita A O, *et al.* Myelin dysfunction drives amyloid- $\beta$  deposition in models of Alzheimer's disease [J]. *Nature*, 2023, 618(7964): 349-357.
- [53] Henríquez G, Mendez L, Varela-Ramirez A, *et al.* Neuroprotective effect of brazilin on amyloid  $\beta$  (25-35)-induced pathology in a human neuroblastoma model [J]. *ACS Omega*, 2020, 5(23): 13785-13792.
- [54] Du W J, Guo J J, Gao M T, *et al.* Brazilin inhibits amyloid  $\beta$ -protein fibrillogenesis, remodels amyloid fibrils and reduces amyloid cytotoxicity [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 7992.
- [55] Guo J J, Sun W Q, Liu F F. Brazilin inhibits the Zn<sup>2+</sup>-mediated aggregation of amyloid  $\beta$ -protein and alleviates cytotoxicity [J]. *J Inorg Biochem*, 2017, 177: 183-189.
- [56] Man V H, He X B, Ji B H, *et al.* Introducing virtual

- oligomerization inhibition to identify potent inhibitors of  $\alpha\beta$  oligomerization [J]. *J Chem Theory Comput*, 2020, 16(6): 3920-3935.
- [57] Shastry S, Hu J K, Ying M Y, *et al.* Cell therapy for Parkinson's disease [J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(12): 2656.
- [58] Liu F F, Wang Y, Sang J C, *et al.* Brazilin inhibits  $\alpha$ -synuclein fibrillogenesis, disrupts mature fibrils, and protects against amyloid-induced cytotoxicity [J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(42): 11769-11777.
- [59] Nahass G R, Sun Y Z, Xu Y, *et al.* Brazilin removes toxic alpha-synuclein and seeding competent assemblies from parkinson brain by altering conformational equilibrium [J]. *J Mol Biol*, 2021, 433(8): 166878.
- [60] Guo Q, Zhang Y C, Wang W, *et al.* Deoxyhypusine hydroxylase as a novel pharmacological target for ischemic stroke via inducing a unique post-translational hypusination modification [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 176: 106046.
- [61] Guo J J, Sun W Q, Li L, *et al.* Brazilin inhibits fibrillogenesis of human islet amyloid polypeptide, disassembles mature fibrils, and alleviates cytotoxicity [J]. *RSC Adv*, 2017, 7(69): 43491-43501.
- [62] Won H S, Lee J, Khil L Y, *et al.* Mechanism of action of Brazilin on gluconeogenesis in isolated rat hepatocytes [J]. *Planta Med*, 2004, 70(8): 740-744.
- [63] You E J, Khil L Y, Kwak W J, *et al.* Effects of brazilin on the production of fructose-2, 6-bisphosphate in rat hepatocytes [J]. *J Ethnopharmacol*, 2005, 102(1): 53-57.
- [64] Khil L Y, Han S S, Kim S G, *et al.* Effects of brazilin on GLUT4 recruitment in isolated rat epididymal adipocytes [J]. *Biochem Pharmacol*, 1999, 58(11): 1705-1712.
- [65] Li Z Y, Zheng Y, Chen Y, *et al.* Brazilin ameliorates diabetic nephropathy and inflammation in db/db mice [J]. *Inflammation*, 2017, 40(4): 1365-1374.
- [66] Kim J, Lee H K, Chang T S, *et al.* Inhibitory effect of brazilin on osteoclast differentiation and its mechanism of action [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 29(2): 628-634.
- [67] Jung E G, Han K I, Hwang S G, *et al.* Brazilin isolated from *Caesalpinia sappan* L. inhibits rheumatoid arthritis activity in a type-II collagen induced arthritis mouse model [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2015, 15: 124.
- [68] Weinmann D, Mueller M, Walzer S M, *et al.* Brazilin blocks catabolic processes in human osteoarthritic chondrocytes via inhibition of NFKB1/p50 [J]. *J Orthop Res*, 2018, 36(9): 2431-2438.
- [69] Wang F, Liu D L, Gao D D, *et al.* Discovery of natural catechol derivatives as covalent SARS-CoV-2 3CL<sup>pro</sup> inhibitors [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 264(Pt 1): 130377.
- [70] Jia Y Y, Zhao J Y, Liu M Y, *et al.* Brazilin exerts protective effects against renal ischemia-reperfusion injury by inhibiting the NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2016, 38(1): 210-216.
- [71] Wang X, Xiu Z, Du Y R, *et al.* Brazilin treatment produces antidepressant- and anxiolytic-like effects in mice [J]. *Biol Pharm Bull*, 2019, 42(8): 1268-1274.
- [72] Lee C C, Wang C N, Kang J J, *et al.* Antiallergic asthma properties of brazilin through inhibition of TH2 responses in T cells and in a murine model of asthma [J]. *J Agric Food Chem*, 2012, 60(37): 9405-9414.
- [73] 周贤珍. 苏木化学成分及其绝对生物利用度研究 [D]. 广州: 广东药科大学, 2017.
- [74] Deng Z P, Wang X, Zhao H X, *et al.* A validated LC-MS/MS method for rapid determination of brazilin in rat plasma and its application to a pharmacokinetic study [J]. *Biomed Chromatogr*, 2013, 27(6): 802-806.
- [75] Jia Y Y, Li Y, Song Y, *et al.* A simple high-performance liquid chromatographic method for the determination of brazilin and its application to a pharmacokinetic study in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 151(1): 108-113.
- [76] Jia Y Y, Wang H J, Song Y, *et al.* Application of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry method to the pharmacokinetics, tissue distribution and excretion studies of brazilin in rats [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2013, 931: 61-67.
- [77] Li S, Wang K, Jiang K, *et al.* Brazilin-Ce nanoparticles attenuate inflammation by de/anti-phosphorylation of IKK $\beta$  [J]. *Biomaterials*, 2024, 305: 122466.

[责任编辑 潘明佳]