

鲁斯可皂苷元的药理活性机制研究进展

张锦峰, 张 剑, 余伯阳*

中国药科大学中药学院中药可追溯与标准化研究中心 江苏南京

【摘要】 麦冬作为一种滋阴药, 在传统中药中占有重要地位。作为麦冬皂苷中的主要苷元, 鲁斯可皂苷元具有明显的抗心血管疾病、急性肺损伤、预防血脑屏障功能障碍、抗肿瘤、抗炎等多种药理活性。本文重点综述近年来有关鲁斯可皂苷元药理活性机制的研究进展, 着重介绍抗心脑血管疾病、改善学习记忆障碍、抗肿瘤、抗炎、免疫调节、改善肝肺病理性损伤等药理作用, 以期为今后对鲁斯可皂苷元的深入研究和开发利用提供参考。

【关键词】 鲁斯可皂苷元; 药理活性; 作用机制

【收稿日期】 2024 年 3 月 17 日

【出刊日期】 2024 年 4 月 25 日

【DOI】 10.12208/j.ijcr.20240133

Research progress on pharmacological activity mechanism of Ruscogenin

Jinfeng Zhang, Jian Zhang, Boyang Yu*

Research Center of TCM Traceability and Standardization, School of Chinese Medicine, China Pharmaceutical University, Nanjing, Jiangsu

【Abstract】 Ophiopogon, as a Yin nourishing medicine, plays an important role in traditional Chinese medicine. As the main aglycone in ophiopogon saponins, Ruscogenin has obvious pharmacological activities such as anti-cardiovascular disease, acute lung injury, prevention of blood-brain barrier dysfunction, anti-tumor, anti-inflammatory and so on. In this paper, the research progress of pharmacological activity mechanism of Ruscogenin in recent years was reviewed, and the pharmacological effects of anti-cardiovascular and cerebrovascular diseases, improvement of learning and memory disorders, anti-tumor, anti-inflammatory, immunomodulatory, and improvement of rational injury of liver and lung disease were introduced, so as to provide reference for further research, development and utilization of Ruscogenin in the future.

【Keywords】 Ruscogenin; Pharmacological activity; Action mechanisms

鲁斯可皂苷元 (ruscogenin, RUS) 又名假叶树皂苷元, 最早从天门冬科假叶树属植物假叶树 *Ruscus aculeatus* L. 中分离得到, 在我国主要存在于百合科沿阶草属植物麦冬 *Ophiopogon japonicus* (L. f) Ker-Gawl.、百合科山麦冬属植物湖北麦冬 *Liriope spicata* (Thunb.) Lour.var. *prolifera*.Y.T.Ma 和短葶山麦冬 *Liriope muscari* (Decne.) Baily 等植物中。

在中世纪的欧洲, 假叶树的根茎提取物被用于治疗慢性静脉功能不全和动脉粥样硬化等血液循环系统疾病^[1]。鲁斯可皂苷元作为中药麦冬中皂苷类成分的主要苷元, 现代药理作用表明, 其具有明显的抗心血管疾病、急性肺损伤、预防血脑屏障功能障碍、抗肿瘤、抗炎等作用。

1 对心脑血管的作用

1.1 抗心肌缺血

药理学研究表明, RUS 具有抗心肌缺血活性, 对心肌细胞具有保护作用。Fu 等^[2]通过建立心肌梗死小鼠模型和氧糖剥夺致心肌细胞损伤模型考察 RUS 对于心肌缺血的保护作用, 并通过代谢组学揭示了可能的机制。结果发现 RUS 通过降低梗死面积、改善生化指标和心脏病理特征, 显著缓解心肌梗死, 并通过上调 GPX4、下调 ACSL4 和 FLC, 显著抑制铁死亡。基于 HPLC-Q-TOF/MS 的代谢组学鉴定出支链氨基酸转氨酶 1/2 (BCAT1/BCAT2) 可能是 RUS 发挥心脏保护作用的调节酶, 并且 RUS 处理显著增加了心肌梗死组 BCAT1 和 BCAT2 的表达, 表明 RUS 通过 BCAT1/

*通讯作者: 余伯阳

BCAT2 发挥心脏保护作用。Lai 等^[3]利用靶向代谢组学研究表明,慢性心力衰竭(CHF)患者和冠状动脉结扎诱导的 CHF 小鼠血清中 3-羧基-4-甲基-5-丙基-2-呋烷丙酸(CMPF)升高,增强脂肪酸氧化从而加重心肌损伤(FAO)。抑制有机阴离子转运体 1/3(OAT1/3)可降低冠状动脉结扎诱导的 CHF 小鼠中 CMPF 水平和心肌损伤相关蛋白的表达。采用分子对接筛选和实验验证 RUS 可以显著降低 CHF 小鼠心脏组织中 OAT1/3 和 CMPF 的表达并抑制心肌损伤 FAO 相关蛋白的表达,有效改善心功能,改善心肌纤维化和形态学损伤。因此 RUS 被认为是治疗 CHF 的潜在抗 FAO 药物。

1.2 对缺血性脑损伤的保护作用

参与脑缺血损伤的机制与炎症、兴奋性毒性、线粒体功能障碍和氧化应激有关。短暂性脑缺血引发一系列复杂的炎症事件,这与行为缺陷和继发性脑损伤的增加有关。Guan 等^[4]使用成年雄性小鼠(C57BL/6 品系)短暂性大脑中动脉闭塞再灌注(MCAO/R)模型发现 RUS 显著降低 MCAO 后梗死面积,改善神经功能缺损,降低脑含水量。同时观察到 NF- κ B 信号通路的激活,RUS 呈剂量依赖性显著抑制 NF- κ B p65 的表达、磷酸化和胞浆向细胞核的易位。在 MCAO 1 h 和再灌注 24 h 后,RUS 可抑制 NF- κ B DNA 结合活性及 NF- κ B 靶基因细胞间粘附分子-1(ICAM-1)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、环氧合酶(COX-2)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-1 β (IL-1 β)的表达。以上结果表明,RUS 对 MCAO 引起的脑缺血损伤的保护作用机制可能与下调 NF- κ B 介导的炎症反应有关。但是 RUS 是直接靶向 NF- κ B 还是作为上游信号分子激活 NF- κ B 有待进一步研究。Cao 等^[5]通过对氧-葡萄糖剥夺/再氧合(OGD/R)损伤小鼠脑微血管内皮细胞(bEnd.3)血脑屏障功能障碍研究表明,RUS 通过抑制白介素-1 β (IL-1 β)和半胱天冬酶家族成员 1(Caspase-1)的表达,抑制核苷酸结合域(NOD)样受体家族、pyrin 结构域 3(NLRP3)和硫还毒素相互作用蛋白(TXNIP)的表达,减少活性氧(ROS)的产生,抑制丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)途径减轻脑缺血诱导的血脑屏障功能障碍。Zhang 等^[6]对 MCAO 模型小鼠进行行为学测试,采集脑梗死体积、qPCR 和免疫印迹检测,发现 RUS 可减少脑梗死体积,改善行为评分,上调 Per1、Bmal1、Clock、Rev-erba、转录因子核因子红细胞系 2 相关因子 2(Nrf2)、血红素氧化酶-1(HO-1)、醌氧化还原酶 1(NQO1) mRNA 和蛋白表达。表明 RUS 通过激活 Nrf2 通路减轻脑缺血再灌

注损伤。

2 对内皮细胞的保护作用

Song 等^[7]研究了 RUS 对人脐静脉内皮细胞(HUVECs)中 TNF- α 诱导的 ICAM-1 上调的主要信号通路的影响。结果表明,RUS 在 HUVECs 中下调 ICAM-1 的表达可能是由 NF- κ B 介导的,而不是由丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和 Akt 信号通路介导的。Wu 等^[8]通过对小鼠气管灌注脂多糖(LPS)诱导肺内皮细胞凋亡的研究表明,RUS 能明显减轻 LPS 诱导的肺损伤和肺内皮细胞凋亡,并且可以观察到 TLR4/MYD88/NF- κ B 通路的激活。之后在小鼠肺血管内皮细胞(MLECs)和 TLR4 基因敲除小鼠中进一步证实了这一信号通路,表明 RUS 可能是治疗急性肺损伤的一种有前景的药物。Wang 等^[9]通过盲肠结扎穿刺小鼠(CLP)模型研究发现 RUS 降低了 VE-cadherin 和 p120-catenin 的表达,抑制了肺组织中 TLR4/Src 信号通路。Wu 等^[10]通过亲和色谱、分子对接、生物层干涉和微尺度热电泳分析发现 RUS 直接靶向 NMMHC IIA 的 N 端和头部结构域。下调内皮细胞 NMMHC IIA 在体内和体外的表达可消除 RUS 的保护作用。同时观察到 NMMHC IIA 与 TLR4 解离,RUS 可抑制由 LPS 处理后激活的 TLR4 下游 Src/血管内皮钙粘蛋白(VE-cadherin)信号。以上结果表明 RUS 通过靶向 NMMHC IIA 和介导 NMMHC IIA-TLR4 相互作用,抑制 TLR4/Src/VE-cadherin 通路,从而减轻 LPS 诱导的肺内皮屏障功能障碍。Pan 等^[11]采用 LPS 诱导小鼠和人脐静脉内皮细胞(HUVECs)发生脓毒症,对脓毒症性 ED 研究,发现 RUS 抑制了促炎细胞因子,下调了 miR-146a-5p,上调了 NPR2 和 SSH1。Huang 等^[12]探讨 RUS 对达沙替尼所致雄性小鼠肠屏障功能障碍的治疗作用及机制。

结果表明,RUS 在体内和体外均能显著提高 ErbB4 Tyr1284 位点和 YAP Ser397 位点的磷酸化,抑制 ROCK 的表达和 MLC Ser19 位点的磷酸化。说明 RUS 可通过调节 ErbB4/YAP 和 ROCK/MLC 通路抑制达沙替尼诱导的肠屏障功能障碍的副作用。

3 改善认知障碍作用

Liang 等^[13]通过将异氟醚暴露于老年大鼠,建立术后认知功能障碍(POCD)模型并使用 Morris 水迷宫试验评估认知功能障碍探讨 RUS 的作用。发现 RUS 可以逆转异氟醚暴露导致的认知功能受损。进一步研究发现 RUS 可改善异氟醚诱导的老龄小鼠海马神经元形态学损伤,降低 S-100 β 和 NSE 水平。RUS 还能减弱

异氟醚诱导的小鼠海马组织中 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平的升高。异氟醚诱导的 NLRP3、ASC、IL-1 β 和 IL-18 蛋白 mRNA 表达水平的提高也可以通过给予 RUS 恢复。表明 RUS 通过阻断 NLRP3 通路对异氟醚诱导的认知功能障碍和神经炎症发挥神经保护作用。Shi 等^[14]用 1-甲基-4-苯基吡啶 (MPP⁺) 诱导神经母细胞瘤细胞株 SH-SY5Y 建立帕金森病 (PD) 模型探讨鲁斯可皂苷元的作用。结果表明 RUS 增强了细胞活力, 降低了乳酸脱氢酶 (LDH) 的产生, 提高了酪氨酸羟化酶 (TH) 的表达。RUS 促进超氧化物歧化酶 (SOD)、过氧化氢酶 (CAT) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (GPx) 的释放, 抑制丙二醛 (MDA) 的产生。RUS 也抑制 Keap1 的表达, 但增加 Nrf2 和 HO-1 的表达。表明 RUS 通过激活 Keap1/Nrf2/HO-1 信号通路, 增强细胞活力, 减轻多巴胺神经元细胞毒性、脂质过氧化和线粒体功能障碍。

4 抗肿瘤作用

PI3K/Akt/mTOR 信号通路在肿瘤的发生发展中起重要作用。Hua 等^[15]通过对人肝癌细胞株 HCCLM3 和 HCCLM3 细胞感染小鼠模型进行研究, 发现 RUS 可通过调节 PI3K/Akt/mTOR 信号通路, 降低 MMP-2、MMP-9、uPA、VEGF 和 HIF-1 α 的表达, 抑制 HCC 转移。Lv^[16]等通过对小鼠脾囊下接种 HCT-116 细胞建立直肠癌肝转移模型, 考察 RUS 作用于结直肠癌的机制。结果表明肿瘤细胞接种后, 接种组小鼠肝脏体积和体重减少, 肝脏肿瘤体积 (TV) 和体重 (TW) 增加。RUS 的干预可以缓解 claudin-5、occludin、ZO-1 表达的下降。进一步研究发现 RUS 可通过肿瘤坏死因子受体相关蛋白 1 (TRAP1) 过表达减轻结直肠癌小鼠的紧密连接损伤。表明 RUS 通过调节 TRAP1 减轻结直肠癌肝转移小鼠的紧密连接损伤和肿瘤迁移。Zhao 等^[17]研究评估了 RUS 对小鼠苯并吡诱导肺癌模型的抗癌潜力。通过测定生化参数、I 期、II 期和线粒体酶, 评估 RUS 对体重、肺重和肿瘤发生率的影响。研究结果表明 RUS 通过调节促炎细胞因子和线粒体酶发挥对苯并吡诱导小鼠肺癌的抗癌作用。

5 抗炎和免疫调节

Huang 等^[18]在体内研究结果表明 RUS 通过在 mRNA 和蛋白水平上抑制 TNF- α 诱导的 ICAM-1 过表达, 并通过降低 NF- κ B p65 易位和 DNA 结合活性显著抑制 NF- κ B 活化发挥抗炎作用。Lin 等^[19]通过对 N-乙酰-L-甲硫氨酸-L-白氨酸-L-苯丙氨酸 (FMLP) 诱导的小鼠骨髓中性粒细胞细胞外和细胞内超氧化物的研究探讨 RUS 对中性粒细胞激活的抑制作用及其潜在机

制。结果显示 RUS 抑制 p47phox 和 p67phox 的膜易位, 降低 FMLP 诱导的胞质磷脂酶 A2 (cPLA2) 和 p21 活化激酶 (PAK) 的磷酸化, 增加细胞环磷酸腺苷 (cAMP) 水平和蛋白激酶 A (PKA) 表达。RUS 抑制蛋白激酶 B (Akt)、p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38MAPK)、ERK1/2 和 JNK 的磷酸化。表明 RUS 通过 cPLA2、PAK、Akt、MAPKs、cAMP 和 PKA 信号通路抑制中性粒细胞的激活。Liu 等^[20]通过对棕榈酸 (PA) 诱导的人脐静脉内皮细胞 (HUVECs) 炎症模型研究表明 RUS 可缓解 PA 诱导的细胞死亡。另一方面, PA 诱导 IL-1 β 、TNF- α 、ICAM-1、MCP-1、TXNIP (硫氧还蛋白相互作用蛋白) 和 NLRP3 的升高, 而 RUS 对这些蛋白均有抑制作用。表明 RUS 通过 TXNIP/NLRP3 通路缓解 PA 诱导的内皮细胞炎症。Wen 等^[21]用 Nrf2 拮抗剂 (ML385) 或 RUS 处理小鼠, 对结肠的炎症和屏障功能进行比较分析。研究发现, RUS 通过激活 Nrf2/NQO1 通路改善小鼠结肠炎, 表现为炎症评分降低, 细胞因子和趋化因子合成水平下调, 肠道通透性增加。此外, 我们注意到 RUS 通过上调小鼠结肠类器官 Nrf2/NQO1 信号通路, 减轻了 LPS 诱导的肠上皮细胞凋亡。

6 展望

综上所述, 鲁斯可皂苷元具有较为广泛的药理活性和分子机制, 通过调控多种细胞信号通路发挥疾病的治疗作用, 且与细胞骨架蛋白 NMMHC IIA 等重要分子靶点相关。但是, 目前关于其机制的探讨并不十分全面, 仅用于单一成分的药物很少见。随着医药领域的不断发展, 其应用范围会越来越广, 作用机制也会越来越清楚, 从而为更多疾病的防治奠定基础。

参考文献

- [1] Masullo, M., C. Pizza, and S. Piacente, Ruscus Genus: A Rich Source of Bioactive Steroidal Saponins. *Planta Medica*, 2016. 82(18): p. 1513-1524.
- [2] Fu, F., et al., Ruscogenin Alleviates Myocardial Ischemia-Induced Ferroptosis through the Activation of BCAT1/BCAT2. *Antioxidants*, 2022. 11(3).
- [3] Lai, Q., et al., Inhibition of OAT1/3 and CMPF uptake attenuates myocardial ischemia-induced chronic heart failure via decreasing fatty acid oxidation and the therapeutic effects of ruscogenin. *Translational Research*, 2023. 261: p. 1-15.

- [4] Guan, T., et al., Ruscogenin reduces cerebral ischemic injury via NF- κ B-mediated inflammatory pathway in the mouse model of experimental stroke. *European Journal of Pharmacology*, 2013. 714(1-3): p. 303-311.
- [5] Cao, G., et al., Ruscogenin Attenuates Cerebral Ischemia-Induced Blood-Brain Barrier Dysfunction by Suppressing TXNIP/NLRP3 Inflammasome Activation and the MAPK Pathway. *International Journal of Molecular Sciences*, 2016. 17(9).
- [6] Zhang, S., et al., Ruscogenin timing administration mitigates cerebral ischemia-reperfusion injury through regulating circadian genes and activating Nrf2 pathway. *Phytomedicine*, 2023. 120.
- [7] Song, J., et al., Ruscogenin Mainly Inhibits Nuclear Factor- κ B but Not Akt and Mitogen-Activated Protein Kinase Signaling Pathways in Human Umbilical Vein Endothelial Cells. *Journal of Pharmacological Sciences*, 2010. 113(4): p. 409-413.
- [8] Wu, Y., et al., Ruscogenin alleviates LPS-induced pulmonary endothelial cell apoptosis by suppressing TLR4 signaling. *Biomed Pharmacother*, 2020. 125: p. 109868.
- [9] Wang, Y., et al., Ruscogenin attenuates sepsis-induced acute lung injury and pulmonary endothelial barrier dysfunction via TLR4/Src/p120-catenin/VE-cadherin signalling pathway. *J Pharm Pharmacol*, 2021. 73(7): p. 893-900.
- [10] Wu, Y., et al., Ruscogenin alleviates LPS-triggered pulmonary endothelial barrier dysfunction through targeting NMMHC IIA to modulate TLR4 signaling. *Acta Pharm Sin B*, 2022. 12(3): p. 1198-1212.
- [11] Pan, D., et al., Ruscogenin Attenuates Lipopolysaccharide-Induced Septic Vascular Endothelial Dysfunction by Modulating the miR-146a-5p/NRP2/SSH1 Axis. *Drug Des Devel Ther*, 2022. 16: p. 1099-1106.
- [12] Huang, J., et al., Ruscogenin ameliorates dasatinib-induced intestinal barrier dysfunction via ErbB4/YAP and ROCK/MLC pathways. *J Nat Med*, 2023. 77(4): p. 735-747.
- [13] Liang, X., et al., Ruscogenin alleviates cognitive dysfunction by inhibiting the activation of isoflurane-induced NLRP3 inflammasome in aged mice. *Quality Assurance and Safety of Crops & Foods*, 2021. 13(3): p. 109-115.
- [14] Shi, K. and B. Wang, Ruscogenin regulates endogenous antioxidation in dopamine neurons by activating Keap1/Nrf2/HO-1 pathway. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 2023. 22(9): p. 1779-1784.
- [15] Hua, H., Y. Zhu, and Y.-H. Song, Ruscogenin suppressed the hepatocellular carcinoma metastasis via PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2018. 101: p. 115-122.
- [16] Lv, Y., et al., Ruscogenin attenuated tight junction injury and tumor migration in colorectal liver metastasis mice via regulating TRAP1. *Translational Cancer Research*, 2021. 10(3): p. 1470-1483.
- [17] Zhao, J., et al., Anticancer Effect of Ruscogenin in B(a)P-Induced Lung Cancer in Mice via Modulation of Proinflammatory Cytokines and Mitochondrial Enzymes. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 2022. 194(12): p. 5862-5877.
- [18] Huang, Y.-L., et al., Possible Mechanism of the Anti-inflammatory Activity of Ruscogenin: Role of Intercellular Adhesion Molecule-1 and Nuclear Factor- κ B. *Journal of Pharmacological Sciences*, 2008. 108(2): p. 198-205.
- [19] Lin, Y.N., et al., Ruscogenin suppresses mouse neutrophil activation: Involvement of protein kinase A pathway. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2015. 154: p. 85-93.
- [20] Liu, H., et al., Ruscogenin alleviates palmitic acid-induced endothelial cell inflammation by suppressing TXNIP/NLRP3 pathway. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 2020. 19(8): p. 1605-1610.
- [21] Wen, H., et al., Ruscogenins Improve CD-Like Enteritis by Inhibiting Apoptosis of Intestinal Epithelial Cells and Activating Nrf2/NQO1 Pathway. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022. 2022: p. 1-12.

版权声明: ©2024 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS