

白果内酯药理作用及其分子机制的研究进展

李君豪, 黄曦醇, 权泉, 王明鑫智, 王镜超, 金成浩*

黑龙江八一农垦大学生命科学技术学院 黑龙江大庆

【摘要】 中草药银杏是银杏科银杏属的落叶乔木, 常用于治疗耳鸣眩晕、高脂血症及糖尿病周围神经病变等病症。白果内酯是从银杏的叶和果实中提取的一种天然活性成分。研究报道, 白果内酯具有抗炎、治疗肥胖、神经保护与肝脏保护等多种药理作用。本文对白果内酯的药理作用及其分子机制进行综述, 以期对白果内酯的深入研究与开发利用提供理论依据。

【关键词】 白果内酯; 抗炎; 治疗肥胖; 神经保护; 肝脏保护

【基金项目】 黑龙江省重点研发计划指导类项目 (GZ20220039), 中央支持地方高校改革发展基金人才培养项目 (2020GSP16)

【收稿日期】 2024 年 11 月 25 日 **【出刊日期】** 2024 年 12 月 20 日 **【DOI】** 10.12208/j.jlsr.20240003

Progress on the pharmacological effects of bilobalide and its molecular mechanism

Junhao Li, Xichun Huang, Quan Quan, Mingxinzhi Wang, Jingchao Wang, Chenghao Jin*

College of Life Science and Technology, Heilongjiang Bayi Agricultural University, Daqing, Heilongjiang

【Abstract】 Herbal medicine Ginkgo biloba is a deciduous tree belonging to the Ginkgoaceae family and is commonly used to treat tinnitus, vertigo, hyperlipidemia, and peripheral neuropathy in diabetes. Bilobalide is a natural active component extracted from the leaves and fruits of Ginkgo biloba. Studies have reported that ginkgolide has anti-inflammatory, anti-obesity, neuroprotective, and liver-protective pharmacological effects. This article summarizes the pharmacological actions and molecular mechanisms of bilobalide, with the aim of providing theoretical basis for further research and development of bilobalide.

【Keywords】 Bilobalide; Anti-inflammatory; Treating obesity; Neuroprotection; Liver protection

前言

银杏是我国传统中药材, 隶属于银杏科银杏属, 又名白果、公孙树、鸭脚子、鸭掌树等, 《中药志》记载银杏具有活血化瘀、通络止痛、敛肺平喘及化浊降脂等功效。白果内酯是从银杏叶中提取的倍半萜内酯化合物^[1], 分子式为 $C_{15}H_{18}O_8$, 分子量为 326.3, 外观为白色片状结晶。近年来, 随着对天然药物研究的不断深入, 白果内酯的抗炎、治疗肥胖、神经保护及肝脏保护等药理作用受到国内外学者们的广泛关注^[2]。本文将对近年来白果内酯的药理作用及其分子机制进行综述, 为白果内酯的深入研究及进一步开发利用提供理论依据。

1 白果内酯的抗炎作用及其分子机制

炎症 (Inflammation) 是机体受到损伤因子的刺激下所发生的一种以防御反应为主的基本病理过程。炎症反应过度与持续时间过长均会导致组织器官的结构和功能受损, 从而对机体造成伤害。有研究报道, 白果内酯具有良好的抗炎效果且对人体的副作用较小。

Ma T^[3]等人通过酶联免疫吸附测定 (ELISA) 实验、蛋白免疫印记 (Western blot) 实验、噻唑蓝 (MTT) 法等生物学方法研究白果内酯对骨关节炎 (OA) 发展的影响及其作用机制。结果发现, 白果内酯可显著抑制白细胞介素- 1β (IL- 1β) 诱导的 ATDC5 软骨

作者简介: 李君豪 (2002-) 女, 硕士研究生, 主要从事抗癌中草药活性物质药理研究;
*通讯作者: 金成浩 (1977-) 男, 教授, 博导, 主要从事癌症发病机理研究及药物研发工作。

细胞中诱导型一氧化氮合酶 (iNOS)、环氧化酶-2 (COX-2) 和基质金属蛋白酶 13 (MMP13) 的产生。在分子水平上, 白果内酯可通过激活 AMPK/SIRT1/mTOR 信号通路诱导软骨细胞自噬, 增加自噬相关 Atg 基因的表达, 上调 LC3 蛋白的表达, 降低 p62 蛋白的表达。在活生物体内, 白果内酯在前交叉韧带横断 (ACLT) 诱导的创伤后 OA (PTOA) 大鼠模型中表现出良好的抗炎和抗细胞外基质 (ECM) 降解作用。白果内酯可通过 AMPK/SIRT1/mTOR 通路抑制软骨中 iNOS 和 COX-2 蛋白的表达, 并降低血清中 ECM 降解生物标志物的水平, 进而缓解 PTOA 大鼠的关节疼痛。

Qin YR^[4]等人通过 ELISA 实验、Western blot 实验及实时定量聚合酶链式反应 (RT-qPCR) 实验等生物学方法研究白果内酯对小鼠小胶质细胞 (BV-2) 神经炎症的影响及其作用机制。结果发现, 经白果内酯 (100、200 nM) 处理后, 小胶质细胞中白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子 (TNF- α) 及 IL-1 β 的表达水平显著降低, 同时, 白果内酯可显著抑制 iNOS 及 COX-2 的产生, 降低 p65 蛋白的表达。此外, 白果内酯还上调 lincRNA-p21 基因与 beclin-1 蛋白的表达, 下调 p62 蛋白与 p-STAT3 蛋白的表达。当敲除 lincRNA-p21 基因后, 上述结果均发生逆转。以上结果表明, 白果内酯可通过上调 lincRNA-p21、抑制 STAT3 信号通路抑制神经炎症并促进自噬的发生。

2 白果内酯的治疗肥胖作用及其分子机制

肥胖是一种常见的慢性代谢性疾病, 主要特征是体内脂肪过度积聚与脂肪组织异常分布。过度肥胖不仅会导致机体面临心血管系统、呼吸系统及消化系统等多系统疾病, 还会对患者的心里健康产生负面影响, 影响患者的整体生活质量。有报道, 白果内酯对肥胖具有良好的治疗效果。

Bu S^[5]等人通过流式细胞术、TUNEL 染色实验、线粒体膜电位检测实验、Western blot 实验及 RT-qPCR 实验等生物学方法研究白果内酯对 3T3-L1 成熟脂肪细胞凋亡过程的影响及其作用机制。结果发现, 经白果内酯 (25、50 及 100 μ M) 处理后, 脂肪细胞早期凋亡率明显上升, 细胞内活性氧 (ROS) 水平显著增强, 线粒体膜电位显著下降。在分子水平, 白果内酯可上调 3T3-L1 细胞中促凋亡蛋白 (Bax)、半胱天冬酶-3 (caspase-3) 及半胱天冬酶-9 (caspase-

9) 蛋白的表达, 同时下调抗凋亡蛋白 (Bcl-2) 的表达, 说明白果内酯可诱导 3T3-L1 成熟脂肪细胞发生 Caspase-3 依赖性的细胞凋亡。

Priyanka A^[6]等人通过 MTT 法、流式细胞术及 ELISA 实验等生物学方法研究白果内酯对缺氧脂肪细胞 (3T3-L1) 的影响及其作用机制。结果发现, 经白果内酯 (10、20 及 50 μ M) 处理后, 3T3-L1 细胞活力显著提高, 细胞内 ROS 水平显著降低, 线粒体膜电位显著上升, 缺氧标志物 (HIF-1 α) 的表达水平及乳酸与甘油的释放量显著下降。在分子水平, 白果内酯可下调细胞内 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 及干扰素- γ (IFN- γ) 的表达, 说明白果内酯可通过减轻氧化应激降低炎症因子的表达, 进而改善线粒体功能, 保护 3T3-L1 细胞免受缺氧诱导的改变。

3 白果内酯的神经保护作用及其分子机制

神经退行性疾病 (neurodegenerative diseases, NDs) 是由神经元与其髓鞘的丧失所致, 常常伴随着炎症反应的发生。当神经系统发生退行性变化时, 会引发免疫应答机制, 促进炎症细胞分化, 进而形成神经炎症的恶性循环状态。有报道, 白果内酯可作为潜在的神经保护剂发挥抑制炎症反应, 保护神经系统的作用。

陈阳阳^[7]等人通过细胞毒性测定、ELISA 与乳酸脱氢酶 (LDH) 检测法等生物学方法研究白果内酯对神经系统的影响及其作用机制。结果发现, 经白果内酯 (50 μ g/mL) 处理后, 小鼠巨噬细胞 (RAW264.7) 与小鼠小胶质 (BV2) 细胞中 TNF- α 、IFN- γ 的表达水平显著下降。同时白果内酯可下调巨噬细胞 (BMDMs) 中 TNF- α 、IFN- γ 、IL-6 及白细胞介素-23 (IL-23) 等炎症因子的表达, 促进 BDNF 与 GDNF 等营养因子的释放, 降低 PC12 细胞中 LDH 的含量, 使 PC12 细胞突触变长、细胞数量增加。说明白果内酯可通过降低巨噬细胞与小胶质细胞中炎症因子的表达, 诱导其分泌多种神经营养因子, 改善中枢神经系统微环境, 减少神经元损伤。

黄茸茸^[8]等人通过 CCK-8 法、ELISA 实验与 Western blot 实验等生物学方法研究白果内酯对 HT22 神经元细胞损伤的影响及其作用机制。结果发现, 经白果内酯 (12、24 μ mol/L) 处理后, A β ₂₅₋₃₅ 诱导的 HT22 细胞存活率显著上升, 细胞内 ROS 水平显著下降。在分子水平上, 白果内酯可下调 A β ₂₅₋₃₅ 诱导的 HT22 细胞中 IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 等炎症因

子的分泌, 以及炎症小体相关蛋白 (NLRP-1)、凋亡相关斑点样蛋白 (ASC) 及半胱天冬酶-1 (caspase-1) 蛋白的表达水平, 说明白果内酯可通过抑制 ROS 的生成及神经元 NLRP-1 炎症小体的激活, 进而减轻 A β ₂₅₋₃₅ 诱导的神经元损伤。

Xiang^[9]等人通过 ELISA 实验、RT-qPCR 实验及 Western blot 实验等生物学方法研究白果内酯对中枢神经系统中星形胶质细胞的影响及其作用机制。结果发现, 经白果内酯 (1、5 及 10 μ M) 处理后, 星形胶质细胞裂解物中 TNF- α 、IL-6 及 IL-1 β 的表达水平显著下降。在分子水平上, 白果内酯可上调星形胶质细胞中 A β 降解酶 (NEP、IDE 及 MMP2) 蛋白的表达, 下调星形胶质细胞-APP/PS1 神经元裂解物中突出蛋白 (PSD-95、Synapsin-1 等) 的表达, 说明白果内酯可通过抑制星形胶质细胞中炎症因子的表达和促进 A β 降解酶表达, 缓解神经元的缺陷。

4 白果内酯的肝脏保护作用及其分子机制

肝损伤是指因多种因素致使肝脏细胞受损, 进而影响肝脏正常生理功能的病理状态。病毒感染、药物和化学物质、自身免疫性因素以及遗传代谢性疾病均为造成肝损伤的常见原因。近年来, 大量研究表明白果内酯具有良好的肝脏保护作用。

吴建棋^[10]等人通过血清生化指标检测实验、ELISA 实验及免疫组化染色实验等生物学方法研究白果内酯对脓毒症小鼠肝损伤的影响及其作用机制。结果发现, 白果内酯可下调脓毒症小鼠血清中的谷丙转氨酶 (ALT) 与谷草转氨酶 (AST) 表达, 以及小鼠肝脏组织中 TNF- α 、IL-6 及 IL-1 β 等促炎因子的表达, 上调 IL-10 等抗炎因子的表达, 并降低脓毒症小鼠肝脏中性粒细胞浸润。在分子水平上, 白果内酯可下调 p-P65、p-STAT3、p-JNK、p-ERK 及 p-P38 蛋白的表达, 说明白果内酯可通过抑制 MAPK/NF- κ B 通路的活化减轻脓毒症诱发的肝损伤。

姚宁^[11]等人通过血清生化指标实验、组织病理学观察法与 Western blot 实验等生物学方法研究白果内酯对非酒精性脂肪肝 (NAFLD) 模型小鼠肝损伤的影响及其作用机制。结果发现, 白果内酯可下调 NAFLD 模型小鼠血清及肝脏组织中 ALT、AST、MDA、总胆固醇 (TC) 及甘油三酯 (TG) 含量, 缓解 NAFLD 模型小鼠肝脏的脂肪变性程度和炎症细胞浸润程度。在分子水平, 白果内酯可上调 NAFLD 小鼠肝脏中核因子 E2 相关因子 (Nrf-2) 与血红素加

氧酶 1 (HO-1) 蛋白的表达, 下调高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1)、p-P65 与核因子 κ B 抑制因子 α (I κ B α) 蛋白的表达, 说明白果内酯可通过调控 Nrf-2/HO-1/HMGB1/NF- κ B 通路改善模型小鼠的脂质水平、氧化应激水平与炎症水平, 进而缓解 NAFLD 小鼠的肝损伤。

5 白果内酯的抗癌作用及其分子机制

癌症 (Cancer) 是机体细胞失去正常调控后过度增殖而引起的疾病。癌细胞可以侵袭周围组织, 并可经体内循环系统与淋巴系统转移到身体的其他部位, 严重威胁人类的健康和生命。有研究报道, 白果内酯对癌细胞增殖具有良好的抑制作用。

Liu J^[12]等人通过 MTT 法、DAPI 染色及流式细胞术等生物学方法研究白果内酯对胃癌 AGS 细胞的影响及其作用机制。结果发现, 经白果内酯 (25、30 μ M) 处理后, AGS 细胞活力显著下降, 细胞内 ROS 水平显著增加, AGS 细胞出现细胞皱缩、细胞核破碎以及核染色质聚集等现象, 同时 AGS 细胞在 G2/M 期的细胞数量逐渐增多。在分子水平上, 白果内酯可下调 AGS 细胞内 p-PI3K1/2、p-AKT 等蛋白的表达, 上调 AKT、p38 及 p-JNK1/2 等蛋白的表达。在小鼠实验中发现, 白果内酯可有效的缓解 MNU 诱导胃癌大鼠的胃黏膜损伤, 下调癌症诱导基因 TNF- α 、NF- κ B、前列腺素 E-2 (PGE-2) 及 IL-6 等蛋白的表达。

6 白果内酯的抗抑郁作用及其分子机制

抑郁症是一种常见的中枢神经系统慢性疾病, 具有患病率高、治疗率低、自杀率高、复发率高等特点, 对患者的身心健康造成严重危害。有研究报道, 白果内酯对抑郁症具有良好的缓解作用。

杨程英^[13]通过行为学实验、ELISA 实验、Western blot 实验及 mRNA 定量分析等生物学方法研究白果内酯对慢性不可预测轻度应激 (CUMS) 小鼠抑郁样行为的影响及其作用机制。结果发现, 经白果内酯 (20 mg/kg) 处理后, 小鼠蔗糖偏好指数显著上升, 悬尾实验静止不动时间与强迫游泳实验静止不动时间显著缩短, 同时白果内酯可下调 TNF- α 与 IL-6 等炎症因子的分泌。在分子水平上, 经白果内酯处理后, 模型小鼠 BDNF 蛋白表达水平以及 AKT mRNA 与 β -catenin mRNA 表达水平显著上升, 相反 GSK-3 β mRNA 含量显著下降, 说明白果内酯可通过增强 CUMS 小鼠大脑中 BDNF 的表达促进下

游 AKT/GSK-3 β / β -catenin 信号通路的活化, 进而有效缓解抑郁症。

7 结语及展望

白果内酯作为传统中药银杏中的一种天然活性成分, 具有抗炎、治疗肥胖、神经保护及肝脏保护等多种药理活性, 具有广泛的开发利用价值, 但其具体的药理分子作用机制和临床效果尚不明确, 需要在分子、细胞及动物水平上开展更系统、更深入的研究, 并进一步开展临床实验, 以对其有效性、安全性、适用性等进行一系列全面评估, 为白果内酯的药理作用研究以及进一步开发利用提供理论依据。

参考文献

- [1] 张庆红, 王洪星, 谷洪燕, 等. 银杏叶化学成分及提取分离研究概况[C]. 山东省药学会第一届学术年会论文集(上), 2005, 4.
- [2] 肖斯婷, 曹春然, 刘红艳, 等. 银杏叶提取物的药理学研究进展[J]. 中国药事, 2022, 36(04): 429-443.
- [3] Ma T, Lv L, Yu Y, et al. Bilobalide Exerts Anti-Inflammatory Effects on Chondrocytes Through the AMPK/SIRT1/mTOR Pathway to Attenuate ACLT-Induced Post-Traumatic Osteoarthritis in Rats. *Front Pharmacol.* 2022, 13: 783506.
- [4] Qin YR, Ma CQ, Wang DP, et al. Bilobalide alleviates neuroinflammation and promotes autophagy in Alzheimer's disease by upregulating lincRNA-p21. *Am J Transl Res.* 2021, 13(4): 2021-2040.
- [5] Bu S, Xiong A, Yang Z, et al. Bilobalide Induces Apoptosis in 3T3-L1 Mature Adipocytes through ROS-Mediated Mitochondria Pathway. *Molecules.* 2023, 28(17): 6410.
- [6] Priyanka A, Nisha VM, Anusree SS, et al. Bilobalide attenuates hypoxia induced oxidative stress, inflammation, and mitochondrial dysfunctions in 3T3-L1 adipocytes via its antioxidant potential. *Free Radic Res.* 2014, 48(10): 1206-1217.
- [7] 陈阳阳, 鞠文媛, 褚果果, 等. 白果内酯促进巨噬细胞神经保护的机制研究[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(15): 4201-4207.
- [8] 黄茸茸, 陆松侠, 许燕, 等. 白果内酯对 A β _(25-35)诱导 HT22 细胞损伤及 NLRP-1 炎症小体激活的影响[J]. 中成药, 2020, 42(9): 7.
- [9] Xiang J, Yang F, Zhu W, et al. Bilobalide inhibits inflammation and promotes the expression of A β degrading enzymes in astrocytes to rescue neuronal deficiency in AD models. *Transl Psychiatry.* 2021, 11(1): 542.
- [10] 吴建棋, 张世安, 孙中洋. 白果内酯通过抑制丝裂原活化蛋白激酶/核因子- κ B 通路减轻脓毒症诱发肝损伤实验研究[J]. 陕西医学杂志, 2024, 53(09): 1166-1171.
- [11] 姚宁, 周霖, 王肖辉, 等. 白果内酯对高脂饮食诱导小鼠非酒精性脂肪肝的影响[J]. 河南医学高等专科学校学报, 2022, 34(02): 122-128.
- [12] Liu J, Geng Z, Zhang Y, et al. Sesquiterpenoid bilobalide inhibits gastric carcinoma cell growth and induces apoptosis both in vitro and in vivo models. *J Biochem Mol Toxicol.* 2021, 35(5): e22723.
- [13] 杨程英. 白果内酯抗 ICR 小鼠抑郁的机制研究[D]. 合肥工业大学, 2022.

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