

# 羟基积雪草苷的药理学作用及机制研究进展

杨祥伟, 连福明<sup>\*</sup>(济宁医学院, 山东 济宁 272013)

**摘要:** 羟基积雪草苷是伞形科植物积雪草的有效组分之一。研究表明, 羟基积雪草苷的药理学作用非常广泛, 它在临床上被用于烧伤性瘢痕、皮肤增白、抗炎抗氧化、抗抑郁症、抗肿瘤, 防治冠心病、心肌梗死、脑血栓、脑梗死, 增强记忆等。本文通过检索近几年国内外相关文献, 对其药理学作用及机制的最新研究进展进行综述, 以期对羟基积雪草苷的临床应用与开发提供参考。

**关键词:** 羟基积雪草苷; 药理学作用; 机制

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2020)07-0891-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.07.022

引用本文: 杨祥伟, 连福明. 羟基积雪草苷的药理学作用及机制研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(7): 891-896.

## Research Progress on Mechanism and Pharmacological Activities of Madecassoside

YANG Xiangwei, LIAN Fuming<sup>\*</sup>(Jining Medical University, Jining 272013, China)

**ABSTRACT:** Madecassoside is one of the effective components of *Centella asiatica* in umbelliferae. It has been proved that the pharmacological effects of madecassoside are very extensive. It is used clinically for burn scar, skin whitening, anti-inflammatory and anti-oxidant, anti-depression, anti-cancer, prevention and treatment of coronary heart disease, myocardial infarction, cerebral thrombosis, cerebral infarction, memory enhancement, and so on. In this article, the latest research progress of pharmacological activities and mechanism of madecassoside was reviewed by searching related literatures at home and abroad in recent years, in order to provide more research basis for clinical application and development of madecassoside.

**KEYWORDS:** madecassoside; pharmacological effects; mechanism

积雪草 *Centella asiatica*(L.) Urban 为伞形科多年生草本植物, 含有氨基酸类、黄酮类、三萜类等组成成分<sup>[1]</sup>。羟基积雪草苷(madecassoside, MC)是积雪草中含量最高的五环类三萜化合物, 分子式为  $C_{48}H_{78}O_{20}$ , 相对分子质量 975.13, 外观形状为白色结晶, 结构式见图 1。MC 是积雪草由异戊二烯途径合成的皂苷类次生植物代谢产物。天然衍生物在生物医药领域通常具有广泛的生物学活性, 在临床与日常生活中亦具有较广泛的应用。本文对 MC 的药理学作用及机制进行综述。

### 1 皮肤保护作用

针对 MC 在保湿、抗氧化、促进伤口愈合等方面的功能及机制的研究已较成熟。目前, 它已被广泛用于湿巾、护肤软膏类药品等日常生活用品的生产和对皮肤疾病的治疗, 是治疗伤口、湿疹、痤疮、增生性瘢痕、烧伤性瘢痕、硬皮病和银屑病等皮肤疾病的高效药物。

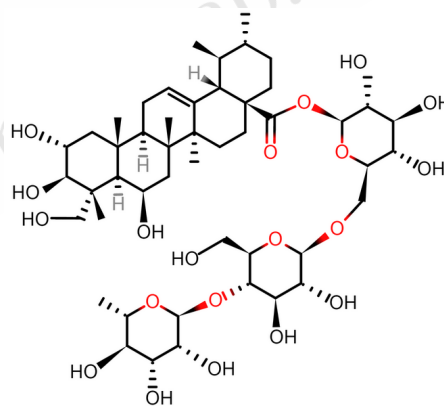


图 1 羟基积雪草苷化学结构式

Fig. 1 Chemical formula of madecassoside

#### 1.1 保湿抗炎

I 型和 III 型胶原是皮肤真皮的主要成分, 皮肤老化主要与 I 型胶原水平降低有关, 胶原蛋白 I 在伤口愈合中也起着重要作用。MC 能帮助促进真皮层中胶原蛋白形成, 令肌肤紧致。Bonté 等<sup>[2]</sup>发现

基金项目: 济宁医学院教师科研扶持基金(JYFC2018KJ049)

作者简介: 杨祥伟, 女, 硕士, 助理编辑 Tel: (0537)3616265  
副教授 Tel: (0537)3616565 E-mail: fmlian@mail.ustc.edu.cn

E-mail: lana826@mail.ustc.edu.cn

<sup>\*</sup>通信作者: 连福明, 男, 博士,

MC 能显著增加 I 型和 III 型胶原分泌量, 从而延缓皮肤老化。Shen 等<sup>[3]</sup>研究表明, MC  $500 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  作用于痤疮丙酸杆菌(*Propionibacterium acnes*)感染的人单核细胞系(TPH-1)时, 可显著抑制 Toll 样受体 2(Toll-like receptors 2, TLR-2)和真核转录因子核因子(nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)的转位, 从而抑制促炎细胞因子白细胞介素 1 $\beta$ (interleukin 1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )引起的皮肤炎症反应。同时, MC 通过对羟基磷灰石合成酶 HAS 的上调和加强活性氧形成的抑制而增加 hacat 角质形成中的关键保湿因子(水通道蛋白 3、龙骨苦素 lorimerin、总苞蛋白 involucrin 等)及人皮肤成纤维细胞中透明质酸的分泌, 对皮肤水化有显著的促进作用。因此, MC 可通过抗炎和促进水化发挥其对皮肤抗氧化保湿的双重保护作用。

### 1.2 伤口愈合

烧伤创面的愈合具有高度复杂的特点, 包括新生血管化、肉芽化、再上皮化、炎症和创面收缩等过程。多种方法可用于治疗烧伤创面, 然而, 由于安全问题, 尚未确定真正有效的治疗策略。Hou 等<sup>[4]</sup>通过建立烧伤大鼠模型发现 MC 具有促进烧伤创面愈合的特性, 能够使皮肤表面干燥、毛发发育增强和伤口逐渐收缩、结痂脱落等, 研究表明 MC 浓度  $0.5 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$  时无细胞毒性。

瘢痕疙瘩是一种因皮肤损伤而产生的过度皮肤瘢痕, 是一种生长和侵蚀性疤痕组织, 倾向于切除后持续存在。尽管发病机制仍不清楚, 但几种信号通路高度集中于瘢痕疙瘩形成的可能途径, 包括转化生长因子  $\beta$ 1(transforming growth factor  $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、胰岛素样生长因子-I (insulin-like growth factor I, IGF-I)和整合素通路。越来越多的研究探索植物化合物和草药提取物的抗瘢痕疙瘩特性。研究表明 MC 能够降低瘢痕疙瘩成纤维细胞中的 TGF- $\beta$  受体的 mRNA 表达水平, 以剂量依赖性的方式增加 Smad7 的表达, 从而抑制细胞外基质(extracellular matrix, ECM)蛋白的产生<sup>[5]</sup>。MC 以其抗氧化、抗增殖和抗炎的特性成为治疗瘢痕疙瘩的有效活性成分。

### 1.3 治疗皮肤疾病

线粒体是活性氧(reactive oxygen species, ROS)的主要靶点, ROS 可导致线粒体结构和功能的改变。Prakash 等<sup>[6]</sup>研究发现线粒体功能异常与细胞内

氧化磷酸化水平降低、ATP 合成减少、线粒体 DNA 突变增加, 自由基生成增加等氧化应激损伤有关。非节段型白癜风可能是一种由黑素细胞的慢性脱失和经表皮丢失引起的疾病。凌雨婷等<sup>[7-8]</sup>研究表明, 在过氧化氢(hydrogen peroxide,  $\text{H}_2\text{O}_2$ )诱导的氧化条件下, MC 以浓度依赖的方式抑制黑素细胞树突收缩, 改善线粒体膜电位, 恢复  $\text{Ca}^{2+}$  稳态, 减轻氧化应激对人黑素细胞线粒体的损伤, 通过自噬激活起到抗氧化的作用。因此, MC 可成为氧化应激引起的白癜风的候选治疗手段之一。

## 2 骨和关节保护作用

骨质疏松症是一种最常见的溶骨性疾病, 其特征是破骨细胞形成过多导致骨质流失。有报道了 MC 在骨质疏松症治疗中的作用, 发现它可通过抑制破骨细胞形成所必需的 2 种转录因子(NFATC1 和 c-fos)活性并随后抑制骨吸收相关基因和蛋白质(ACP5/TRACP、CTSK、ATP6V0D2/V-ATPase-D2 和 integrin  $\beta$ 3)的表达, 从而剂量依赖性地抑制 NF- $\kappa$ B 受体配体激活剂(receptor activator for nuclear factor- $\kappa$ B ligand, RANKL)诱导的成骨细胞和破骨细胞的形成和功能, 并且该抑制作用没有细胞毒性<sup>[9]</sup>。其潜在的机制可能是通过阻断  $\text{Ca}^{2+}$ 、NF- $\kappa$ B 和 MAPK 途径抑制破骨细胞生成<sup>[9]</sup>。此外, 在卵巢切除小鼠模型中, MC 对预防体内骨丢失的治疗作用也得到了进一步证实。因此, 考虑到其抑制 RANKL 介导的破骨细胞生成的能力, MC 可成为治疗溶骨性骨病如骨质疏松的潜在候选药物<sup>[9]</sup>。

活血化淤是积雪草的重要功效之一, MC 为积雪草提取物主要活性成分, 它对瘀血肿痛和关节红肿, 有明显治疗作用, 在治疗关节炎方面有很好的潜力。成纤维细胞样滑膜细胞(fibroblast-like synoviocytes, FLS)在类风湿性关节炎发病机制中通过侵袭性迁移发挥关键作用。Yu 等<sup>[10]</sup>研究发现, 从佐剂性关节炎大鼠模型分离原代 FLS, 经培养后 MC( $10, 30 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )对 IL-1 $\beta$  诱导的 FLS 迁移和侵袭有明显抑制作用。分子机制研究表明 MC 可下调 NF- $\kappa$ B 的易位和磷酸化, 并抑制 NF- $\kappa$ B 的金属蛋白酶 MMP-13 启动子结合活性来抑制其转录, 进而抑制 IL-1 $\beta$  引发的 FLS 侵袭。通过抑制 NF- $\kappa$ B/MMP-13 通路发挥抗类风湿性关节炎作用。

## 3 多种内脏保护作用

### 3.1 心脏保护作用

白纪红等<sup>[11]</sup>研究了 MC 对高血压模型大鼠血

压的影响,发现 MC 可降低高血压模型大鼠的收缩压、舒张压、平均动脉压及心率,而对正常大鼠血压及心率无明显影响,表现出一定的疾病选择性。研究发现 MC 可能通过降低外周阻力增加心输出量,保证重要器官供血,减慢心率,增加冠状动脉充盈,降低心肌耗氧量等发挥作用,对高血压患者具有一定心脏保护功能。另外,MC 对大鼠缺血性心肌损伤和心脏衰竭具有一定的疗效。Cao 等<sup>[12]</sup>评估了 MC 对脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)所致的败血症大鼠模型心脏功能障碍的治疗效果,发现 MC 预处理新生大鼠心肌细胞后可浓度依赖性地抑制 LPS 诱导的肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )的产生。用 MC(20 mg·kg<sup>-1</sup>)对大鼠进行灌胃预处理,可显著抑制血浆 TNF- $\alpha$  的升高,延缓平均动脉血压的下降,减轻 LPS 诱导的心动过速。分子机制研究发现 MC 可阻止 LPS 诱导的 NF- $\kappa$ B 从细胞质向细胞核的易位,并抑制 LPS 诱导的细胞外信号调节激酶 1/2(extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK 1/2)和 p38 MAPK 的磷酸化。这些研究表明,MC 通过阻断心肌细胞中的 ERK 1/2、p38 MAPK 和 NF- $\kappa$ B 信号通路,从而抑制 LPS 刺激的 TNF- $\alpha$  的产生,对 LPS 介导的败血症有心脏保护作用。

### 3.2 抗肾毒性

近期的研究报道 MC 给药可以降低常见的化疗药物阿霉素(adriamycin, DOX)引起的肾毒性,是一种很有前景的肾脏保护剂,可以作为肿瘤患者预防肾毒性的潜在候选药物。研究发现 MC(12 mg·kg<sup>-1</sup>)治疗 2 周可恢复抗氧化酶活性、抑制 Bax、p-ERK1/2、NF- $\kappa$ B p65、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)表达和增加 Bcl-2 表达,减轻 DOX 诱导的肾损伤。MC 对 DOX 诱导的细胞凋亡和炎症的抑制作用可能是通过抑制裂解的 caspase-3、ERK1/2、NF- $\kappa$ B p65 和 NO 的产生来介导的<sup>[13]</sup>。

### 3.3 肺保护作用

Lu 等<sup>[14]</sup>研究发现,MC 可通过减轻炎症和氧化应激以及随后的 TGF- $\beta$ 1 过度表达,阻止细胞外基质的沉积,对实验性肺纤维化具有保护作用。小鼠口服 MC 可显著改善肺部病理变化,减少胶原沉积。在胶原合成方面,MC(20, 40 mg·kg<sup>-1</sup>)可降低  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白和 TGF- $\beta$ 1 的表达,抑制信号传导蛋白 Smad2 和 Smad3 在肺组织中的磷酸化,从而减

轻肺纤维化早期出现的氧化损伤和炎症。

### 3.4 肝脏保护作用

MC 给药可以降低 LPS/D-半乳糖胺(D-galactosamine, D-Galn)引起的肝损伤程度,对小鼠急性肝功能衰竭具有保护作用,Wang 等<sup>[15]</sup>发现,MC(20, 40 mg·kg<sup>-1</sup>)治疗 10 d 可通过抑制 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 等炎性细胞因子的产生以及恢复抗氧化酶(超氧化物歧化酶、过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶)的蛋白活性来减轻 LPS/D-Galn 诱导的肝损伤。它还通过阻断 p38 MAPK 和 NF- $\kappa$ B 的磷酸化,显著抑制 iNOS 和环氧合酶(cyclooxygenase, COX-2)的 LPS 刺激蛋白水平,通过上调 LPS 刺激性肝损伤中的核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2)来提高血红素加氧酶(heme oxygenase, HO-1)和抗氧化酶水平等多方面机制发挥肝脏保护作用。

### 4 抗肿瘤作用

近年来,有研究探索了 MC 在肿瘤中的作用。Li 等<sup>[16]</sup>研究表明,肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)诱导其相应受体 cMET 的磷酸化,增加了人肝癌细胞系(HepG2 和 SMMC-77)中 COX-2 和前列腺素 E2(prostaglandin E2, PGE2)的表达。研究发现这种作用能被 MC 以剂量依赖性的方式抑制,MC 可显著抑制 HepG2 和 SMMC-77 的增殖、侵袭能力。分子机制研究发现 MC 抑制蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)的活性,并抑制 ERK1/2 的磷酸化修饰水平,通过调控 cMET-PKC-ERK1/2-COX-2-PGE2 级联的激活,抑制了 HGF 激活的肝癌细胞的增殖和侵袭,提示 MC 可能有助于控制与 HGF 相关的肝癌。

### 5 神经保护作用

#### 5.1 抗神经炎症

有研究认为,神经系统发生退行性改变时,为保护自身组织免受损伤最先发生神经炎症,但过度的神经炎症可能无意中对周围组织造成更大的伤害。用非甾体抗炎药减轻神经炎症可抑制神经变性,但该治疗会引起胃溃疡等慢性不良反应。Sasmita 等<sup>[17]</sup>利用 LPS 诱导的 BV2 小胶质细胞评估了 MC 的抗神经炎症特性,结果发现 MC 可以剂量独立的方式显著下调 iNOS、COX-2、STAT1 和 NF- $\kappa$ B 等神经炎症基因和蛋白的表达,并上调神经炎症组分 HO-1 的水平。因此,MC 被认为是一种天然的治疗神经炎症的有效替代方法。

MC 对 SD 大鼠脑神经元缺血再灌注(ischemia/reperfusion, I/R)引起的损伤具有神经保护作用。再灌注开始后 1 h 灌胃给药 MC(6, 12, 24 mg·kg<sup>-1</sup>), 24 h 后评估神经功能缺损评分和梗死体积。结果发现, 不同浓度 MC 均显著降低了丙二醛和一氧化氮的水平, 增强了脑 I/R 大鼠的抗氧化活性, 降低促炎细胞因子和 NF- $\kappa$ B p65 的水平, 显著减少脑梗死面积, 改善神经功能缺损, 抑制神经细胞凋亡。这些研究表明 MC 具有抗氧化、抗炎和抗凋亡等神经保护作用, 可能有助于减少中风造成的损害<sup>[18]</sup>。Luo 等<sup>[19]</sup>采用体外缺血缺氧葡萄糖再灌注模型(OGD/R)进一步探讨了 MC 神经保护作用的细胞和分子基础, 发现它可下调 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 的 mRNA 和蛋白表达, 显著抑制这些促炎介质在 BV2 小胶质细胞中的分泌, 对 OGD/R 诱导的细胞毒性有明显的缓解作用。

## 5.2 改善认知障碍

已有多项研究表明, MC 能抑制  $\beta$  淀粉样蛋白(A $\beta$ )诱导的海马运动神经元凋亡, 明显改善轻、中度老年性痴呆的认知功能, 对慢性中毒性痴呆小鼠有治疗作用。通过 Morris 水迷宫实验发现, 经 MC 治疗可以显著降低小鼠寻找平台的逃避潜伏期, 增加平台象限停留时间, 逆转 D-半乳糖(D-gal)诱导的学习和记忆障碍<sup>[20]</sup>, 进一步探讨其机制发现:

①MC 可通过阻断 NF- $\kappa$ B 和 ERK/p38 MAPK 通路显著降低氧化应激和抑制炎症反应; ②通过诱导淀粉样蛋白前体、 $\beta$  位点淀粉样切割酶-1 和组织蛋白酶 B 的表达下降以及尼泊尔蛋白酶和胰岛素降解酶水平的升高, 显著降低  $\beta$ -淀粉样肽的含量和沉积; ③显著增加海马突触可塑性相关蛋白的表达, 如突触后密度 95、长时程增强相关蛋白、N-甲基-D-天冬氨酸受体、Ca<sup>2+</sup>/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II、NMDA 受体亚基 1、蛋白激酶 C、蛋白激酶 A、cAMP 反应元件结合蛋白 I 以及脑源性神经营养因子; ④显著降低胆碱酯酶的活性, 提高乙酰胆碱的水平。综上所述, MC 对 D-gal 诱导的认知障碍的保护作用主要是由于其具有降低氧化损伤、改善突触可塑性和恢复胆碱能功能的作用<sup>[20]</sup>。因此, MC 被认为是一种潜在的预防认知障碍的药物。谭实美等<sup>[21]</sup>探讨了 MC 对 D-gal 致亚急性衰老模型小鼠学习记忆的影响及机制也得出相同结论, 发现 MC 能显著改善衰老小鼠的学习记忆能力, 明显降低 A $\beta$ 1-42 蛋白的含量, 增强突触可塑性相关蛋白表达。另外,

MC 能显著降低 A $\beta$  25-35 诱导的神经细胞自噬体, 降低自噬相关蛋白 beclin-1, 增加抗凋亡蛋白 bcl-2 的水平, 提高细胞活力, 抑制 TNF- $\alpha$ 、IL-10、IL-6 和 COX-2 等炎症细胞因子的产生, 通过 III 级 PI3K/Beclin-1/Bcl-2 途径保护神经细胞免受 A $\beta$  25-35 诱导的炎症和自噬, 为治疗 AD 提供了有益的证据<sup>[22]</sup>。有实验表明, MC(30, 60 mg·kg<sup>-1</sup>)可逆转慢性铝中毒大鼠海马齿状回(dentate gyrus, DG)区的输入输出(input/output, I/O)曲线、双脉冲反应(paired pulse reaction, PPR)和长时程增强(long-term potentiation, LTP), 对慢性铝暴露引起的基本突触传递效能和突触可塑性损伤均有修复作用, 并能改善慢性铝中毒大鼠的空间学习记忆能力<sup>[23]</sup>。Xu 等<sup>[24]</sup>研究了 MC 对 MPTP 诱导的帕金森病早期大鼠模型的神经保护作用, 结果发现, MC 具有显著减弱 MPTP 诱导纹状体多巴胺(dopamine, DA)的减少而逆转 DA 耗竭、增加抗氧化活性、增加 Bcl-2/bax 比率、增加脑源性神经营养因子蛋白表达等神经保护作用, 通过对抗 MPTP 诱导的神经毒性来保护多巴胺能神经元, 改善运动功能障碍, 对恢复帕金森病早期症状有一定的疗效。综合上述研究表明, MC 可作为多种神经退行性疾病的潜在有效药物。

## 6 信号通路调节

多种 MC 药理学活性的发挥依赖 NF- $\kappa$ B 信号通路的调控。抗炎、抗肾毒性、抗神经炎症、保护肝脏、改善认知障碍、治疗骨质疏松、关节炎、败血症等均为 MC 通过抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路发挥功能。其中, 抗炎、治疗关节炎和败血症等功能通过抑制 NF- $\kappa$ B 的从胞质到核的易位实现。MC 保护肝脏和治疗关节炎的功能是通过抑制 NF- $\kappa$ B 的磷酸化发挥作用。TGF- $\beta$ /Smad 通路的调控在伤口愈合和保护肺功能方面在起了关键作用。MC 能够下调 TGF- $\beta$  的表达, 通过增加 Smad7 的表达促进伤口愈合, 通过抑制 Smad2/3 磷酸化起到保护肺的功能。同时, MC 能够阻断 ERK/MAPK 通路, 从而在治疗败血症、抗肾毒性、保护肝脏、抑制肝癌、改善认知障碍等方面起了重要作用。通过抑制 ERK1/2、p38 MAPK 的磷酸化修饰水平, MC 在治疗败血症、抗肾毒性、保护肝脏、抑制肝癌等方面扮演关键角色。另外, 抑制 TLR 和 PI3K 通路分别在 MC 抗炎和改善认知障碍方面起了重要作用。抑制 Caspase-3 和 NO 通路对 MC 抗肾毒性的功能发挥了关键作用。

## 7 结语及展望

积雪草作为一种中草药,不良反应小,在国内外现代医学中的应用越来越广泛。由于其在皮肤保护、治疗皮肤疾病等方面的功能研究已较成熟,被开发成多种护肤品、皮肤治疗药物。MC 作为积雪草含量最高的次级代谢产物,对皮肤、心血管系统、肝脏、肾脏、免疫系统、神经系统、骨和关节等都有保护作用,见表 1,因其广泛的药理学作用而具有良

好的临床应用与开发前景。本文在分子水平上总结了 MC 的药理机制,为在不同领域的临床应用与药物开发提供依据。目前,关于 MC 的不良反应用的研究报道较少,在人体内不同器官和组织的具体作用机制尚不明确,针对不同类型细胞中的特异性作用机制还需进一步研究。另外,如何建立更高效的提纯方法,优化提取工艺,更精确的测定含量,提高制剂质量,也是相关领域科研工作者努力的方向。

表 1 羟基积雪草苷的药理学功能及分子机制

Tab 1 Pharmacological activities and molecular mechanism of madecassoside

| 功能作用   | 药理活性    | 分子机制                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 信号通路                                            | 参考文献               |
|--------|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------|
| 皮肤保护   | 抗炎      | 抑制 TLR-2 和 NF- $\kappa$ B 的转位,从而抑制促炎细胞因子 IL-1 $\beta$ 引起的皮肤炎症反应                                                                                                                                                                                                                                                       | TLR、NF- $\kappa$ B                              | [3]                |
|        | 保湿      | 上调 HAS 及抑制活性氧增加,加强 haca 角质形成中的关键保湿因子和皮肤成纤维细胞中透明质酸的分泌,促进皮肤水化                                                                                                                                                                                                                                                           | —                                               | [3]                |
|        | 伤口愈合    | 降低瘢痕疙瘩成纤维细胞中的 TGF- $\beta$ 受体表达水平,以剂量依赖性的方式增加 Smad7 的表达,从而抑制细胞外基质 ECM 蛋白的产生                                                                                                                                                                                                                                           | TGF- $\beta$ /Smad、MAPK、IGF-I、integrin          | [5]                |
|        | 治疗白癜风   | 抑制黑色素细胞树突收缩,改善线粒体膜电位,恢复 Ca <sup>2+</sup> 稳态,减轻氧化应激对黑色素细胞线粒体的损伤,通过自噬激活起到抗氧化的作用                                                                                                                                                                                                                                         | —                                               | [7-8]              |
| 骨和关节保护 | 治疗骨质疏松  | 抑制破骨细胞形成的转录因子 NFATC1 和 c-fos 的活性,随后抑制骨吸收相关基因和蛋白质 ACP5/TRACP、CTSK、ATP6V0D2/V-ATPase-D2 和 integrin $\beta$ 3 的表达,从而抑制 RANKL 诱导的成骨细胞和破骨细胞的形成                                                                                                                                                                             | Ca <sup>2+</sup> 、NF- $\kappa$ B、MAPK           | [9]                |
|        | 治疗关节炎   | 下调 NF- $\kappa$ B 的易位和磷酸化并抑制 NF- $\kappa$ B 的金属蛋白酶 MMP-13 启动子结合活性来抑制其转录,进而抑制 IL-1 $\beta$ 引发的 FLS 侵袭                                                                                                                                                                                                                  | NF- $\kappa$ B/MMP-13                           | [10]               |
| 内脏保护   | 保护高血压患者 | 降低外周阻力增加心输出量,保证重要器官供血,减慢心率,增加冠状动脉充盈,降低心肌耗氧量                                                                                                                                                                                                                                                                           | —                                               | [11]               |
|        | 治疗败血症   | 阻止 LPS 诱导的 NF- $\kappa$ B 从胞质向核的易位,并抑制 ERK 1/2 和 p38 MAPK 的磷酸化。阻断心肌细胞中的 ERK1/2、p38 MAPK 和 NF- $\kappa$ B 信号通路抑制 LPS 刺激的 TNF- $\alpha$ 的产生                                                                                                                                                                             | ERK 1/2、p38 MAPK、NF- $\kappa$ B                 | [12]               |
|        | 抗肾毒性    | 恢复抗氧化酶活性,抑制 Bax、p-ERK1/2、NF- $\kappa$ B p65、iNOS 表达和增加 Bcl-2 表达,减轻 DOX 诱导的肾损伤                                                                                                                                                                                                                                         | caspase-3、ERK1/2、NF- $\kappa$ B、NO              | [13]               |
|        | 保护肺     | 降低 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白和 TGF- $\beta$ 1 的表达,抑制 Smad2/3 在肺组织中的磷酸化,从而减轻肺纤维化早期出现的氧化损伤和炎症,阻止细胞外基质的沉积                                                                                                                                                                                                                         | TGF- $\beta$ /Smad2/3                           | [14]               |
| 抗肿瘤作用  | 保护肝脏    | 阻断 p38 MAPK 和 NF- $\kappa$ B 的磷酸化,显著抑制 iNOS 和 COX-2 的 LPS 刺激蛋白水平,上调 Nrf2 提高 HO-1 和抗氧化酶水平,抑制 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和 IL-6 等炎性细胞因子的产生,恢复抗氧化酶的活性,以减轻 LPS/D-Galn 诱导的肝损伤                                                                                                                                             | p38 MAPK、NF- $\kappa$ B                         | [15]               |
|        | 抑制肝癌    | 抑制 PKC 的活性,并抑制 ERK1/2 的磷酸化修饰。通过调控 cMET-PKC-ERK1/2-COX-2-PGE2 级联的激活,抑制 HGF 激活的肝癌细胞的增殖和侵袭                                                                                                                                                                                                                               | cMET-PKC-ERK1/2-COX-2-PGE2                      | [16]               |
| 神经保护   | 抗神经炎症   | 下调 iNOS、COX-2、STAT1、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 NF- $\kappa$ B 等神经炎症因子和蛋白的表达,并上调神经炎症组分 HO-1 的水平,增强了脑 I/R 大鼠的抗氧化活性,改善神经细胞凋亡                                                                                                                                                                                    | NF- $\kappa$ B                                  | [17-19]            |
|        | 改善认知障碍  | 阻断 NF- $\kappa$ B 和 ERK/p38 MAPK 通路显著降低氧化应激和抑制炎症反应;诱导淀粉样蛋白前体、 $\beta$ 位点淀粉样切割酶-1 和组织蛋白酶 B 的表达下降以及尼泊尔蛋白酶和胰岛素降解酶水平的升高,显著降低 $\beta$ -淀粉样肽的含量和沉积;增加海马突触可塑性相关蛋白的表达;降低胆碱酯酶的活性,提高乙酰胆碱的水平。通过 PI3K/Beclin-1/Bcl-2 途径保护神经细胞免受 A $\beta$ 25-35 诱导的炎症和自噬;减弱 MPTP 诱导纹状体多巴胺(DA)的减少而逆转 DA 耗竭;增加抗氧化活性、增加 Bcl-2/bax 比率、增加脑源性神经营养因子蛋白表达 | NF- $\kappa$ B、ERK/p38 MAPK、PI3K/Beclin-1/Bcl-2 | [20-21]<br>[22,24] |

## REFERENCES

- [1] ZHAO S X, ZHANG R S, YANG S B. Study on effects of asiaticoside against hepatic fibrosis in rats [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2017, 34(5): 666-670.
- [2] BONTÉ F, DUMAS M, CHAUDAGNE C, et al. Comparative activity of asiaticoside and madecassoside on type I and III collagen synthesis by cultured human fibroblasts [J]. Ann Pharm Fr, 1995, 53(1): 38-42.
- [3] SHEN X Q, GUO M M, YU H Y, et al. *Propionibacterium acnes* related anti-inflammation and skin hydration activities of madecassoside, a pentacyclic triterpene saponin from *Centella asiatica* [J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2019, 83(3): 561-568.
- [4] HOU Q, LI M, LU Y H, et al. Burn wound healing properties of asiaticoside and madecassoside [J]. Exp Ther Med, 2016, 12(3): 1269-1274.
- [5] UNAHABHOKHA T, SUCONTPHUNT A, NIMMANNIT U, et al. Molecular signalings in keloid disease and current therapeutic approaches from natural based compounds [J]. Pharm Biol, 2015, 53(3): 457-463.
- [6] PRAKASH A, KUMAR A. Mitoprotective effect of *Centella asiatica* against aluminum-induced neurotoxicity in rats: Possible relevance to its anti-oxidant and anti-apoptosis mechanism [J]. Neurol Sci, 2013, 34(8): 1403-1409.
- [7] LING Y T, GONG Q L, XIONG X X, et al. Protective effect of madecassoside on H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced oxidative stress and autophagy activation in human melanocytes [J]. Oncotarget, 2017, 8(31): 51066-51075.
- [8] LING Y T, GONG Q L, XIONG X X, et al. Protective effect of madecassoside on H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced oxidative stress and autophagy activation in human melanocytes [J]. J Nanjing Med Univ(南京医科大学学报: 自然科学版), 2017, 37(5): 569-574, 606.
- [9] WANG Q Q, YAO L Y, XU K, et al. Madecassoside inhibits estrogen deficiency-induced osteoporosis by suppressing RANKL-induced osteoclastogenesis [J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(1): 380-394.
- [10] YU W G, SHEN Y, WU J Z, et al. Madecassoside impedes invasion of rheumatoid fibroblast-like synoviocyte from adjuvant arthritis rats via inhibition of NF- $\kappa$ B-mediated matrix metalloproteinase-13 expression [J]. Chin J Nat Med, 2018, 16(5): 330-338.
- [11] BAI J H, ZHAO R H, LV Q J, et al. Study the anti-hypertensive effect and the characteristics of madecassoside [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med(中药药理与临床), 2010, 26(1): 18-21.
- [12] CAO W, LI X Q, ZHANG X N, et al. Madecassoside suppresses LPS-induced TNF- $\alpha$  production in cardiomyocytes through inhibition of ERK, p38, and NF- $\kappa$ B activity [J]. Int Immunopharmacol, 2010, 10(7): 723-729.
- [13] SU Z H, YE J, QIN Z X, et al. Protective effects of madecassoside against Doxorubicin induced nephrotoxicity *in vivo* and *in vitro* [J]. Sci Rep, 2015(5): 18314.
- [14] LU G X, BIAN D F, JI Y, et al. Madecassoside ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice by downregulating collagen deposition [J]. Phytother Res, 2014, 28(8): 1224-1231.
- [15] WANG W, WU L L, LI Q, et al. Madecassoside prevents acute liver failure in LPS/D-GalN-induced mice by inhibiting p38/NF- $\kappa$ B and activating Nrf2/HO-1 signaling [J]. Biomed Pharmacother, 2018(103): 1137-1145.
- [16] LI Z X, YOU K, LI J, et al. Madecassoside suppresses proliferation and invasiveness of HGF-induced human hepatocellular carcinoma cells via PKC-cMET-ERK1/2-COX-2-PGE2 pathway [J]. Int Immunopharmacol, 2016(33): 24-32.
- [17] SASMITA A O, LING A P K, VOON K, et al. Madecassoside activates anti-neuroinflammatory mechanisms by inhibiting lipopolysaccharide-induced microglial inflammation [J]. Int J Mol Med, 2018, 41(5): 3033-3040.
- [18] LUO Y, YANG Y P, LIU J, et al. Neuroprotective effects of madecassoside against focal cerebral ischemia reperfusion injury in rats [J]. Brain Res, 2014(1565): 37-47.
- [19] LUO Y, WANG C, LI W H, et al. Madecassoside protects BV2 microglial cells from oxygen-glucose deprivation/reperfusion-induced injury via inhibition of the toll-like receptor 4 signaling pathway [J]. Brain Res, 2018(1679): 144-154.
- [20] LIN X, ZHANG S J, HUANG R B, et al. Protective effect of madecassoside against cognitive impairment induced by D-galactose in mice [J]. Pharmacol Biochem Behav, 2014(124): 434-442.
- [21] TAN S M, WEI L, HUANG Q F, et al. Effect of madecassoside on D-galactose-induced learning and memory impairment in mice [J]. Chin Pharmacol Bull(中国药理学通报), 2015, 31(9): 1239-1244.
- [22] DU B S, ZHANG Z Y, LI N. Madecassoside prevents A $\beta$ (25-35)-induced inflammatory responses and autophagy in neuronal cells through the class III PI3K/Beclin-1/Bcl-2 pathway [J]. Int Immunopharmacol, 2014, 20(1): 221-228.
- [23] YANG X W. Effects of Madecassoside on learning and memory of chronic Aluminum exposed rats [D]. Hefei: University of Science and Technology of China, 2011.
- [24] XU C L, QU R, ZHANG J, et al. Neuroprotective effects of madecassoside in early stage of Parkinson's disease induced by MPTP in rats [J]. Fitoterapia, 2013(90): 112-118.

收稿日期: 2019-05-10

(本文责编: 曹粤锋)