

豨莶草提取物及其活性成分治疗关节炎的研究进展

颜蓉¹, 张祖良², 陈钟文¹, 刘文琴¹, 刘峰³, 刘华¹, 白宇飞¹, 董森¹

(1. 江西中医药大学药学院, 江西南昌 330004; 2. 樟树市人民医院, 江西樟树 331200;
3. 江西中医药大学附属医院, 江西南昌 330006)

摘要: 豨莶草性寒, 味辛、苦, 具有祛风湿、利关节的功效, 是治疗风湿痹证、骨节疼痛的传统中药之一, 也是现代中医临床治疗关节炎的常用中药。近年来的临床研究与基础研究表明, 豨莶草提取物及其活性成分主要通过保护软骨细胞、维持破骨细胞与成骨细胞的动态平衡、抑制促炎因子的释放等作用阻止骨性关节炎的发展; 豨莶草提取物及其活性成分治疗痛风性关节炎的作用机制主要与减少滑膜炎与尿酸形成、抗氧化应激反应、调节促炎因子水平等有关。综述豨莶草治疗骨性关节炎和痛风性关节炎两种关节炎的研究进展, 可为关节炎发病机制的深入研究和治疗关节炎新药的研发提供参考。

关键词: 豨莶草; 骨性关节炎; 痛风性关节炎; 软骨细胞; 促炎因子; 作用机制; 研究进展

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2023)03-0783-04

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2023.03.040

Progress in Therapeutic Mechanism of Siegesbeckiae Herba Extract and Active Components for the Treatment of Arthritis

YAN Rong¹, ZHANG Zu-Liang², CHEN Zhong-Wen¹, LIU Wen-Qin¹,
LIU Feng³, LIU Hua¹, BAI Yu-Fei¹, DONG Sen¹

(1. School of Pharmaceutical Sciences, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004 Jiangxi, China;
2. Zhangshu People's Hospital, Zhangshu 331200 Jiangxi, China; 3. The Affiliated Hospital of Jiangxi
University of Chinese Medicine, Nanchang 330006 Jiangxi, China)

Abstract: Siegesbeckiae Herba is cold in nature, and is pungent and bitter in taste, with the actions of dispelling wind-damp and activating joints. It is one of the traditional Chinese medicines for the treatment of wind-damp arthralgia and pain in the bone and joints, and is also a commonly-used Chinese medicine for the treatment of arthritis in modern Chinese medicine clinical practice. The clinical study and fundamental research in recent years showed that the extract of Siegesbeckiae Herba and its active ingredients are effective on arresting the development of osteoarthritis by protecting chondrocytes, maintaining the dynamic balance between osteoclasts and osteoblasts, and inhibiting the release of pro-inflammatory factors. The therapeutic mechanism of Siegesbeckiae Herba extract and its active ingredients for the treatment of gouty arthritis is mainly related to the reduction of synovial inflammation and uric acid formation, counteraction of the oxidative stress response and regulation of pro-inflammatory factor levels. The review of the research progress in the treatment of osteoarthritis and gouty arthritis with Siegesbeckiae Herba will provide a reference for the in-depth research of the pathogenic mechanism of arthritis and the development of anti-arthritis new drugs.

Keywords: Siegesbeckiae Herba; osteoarthritis; gouty arthritis; chondrocytes; proinflammatory factors; therapeutic mechanism; research progress

收稿日期: 2022-09-06

作者简介: 颜蓉(1997-), 女, 在读硕士研究生; E-mail: 201319195@qq.com

通信作者: 刘华, 女, 教授, 博士, 博士研究生导师; E-mail: winner616@163.com。

刘峰, 男, 副教授, 硕士研究生导师; E-mail: liufeng019369@163.com

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 81760706); 江西省自然科学基金项目(编号: 2020BABL206146); 江西省卫健委中医药科技计划项目(编号: 2018B010); 江西省科技厅科技项目(编号: GJJ211208)

关节炎是指由炎症、感染、创伤或其他因素所致的关节及其周围组织的炎性病变,其临床表现为关节红、肿、热、痛以及关节功能障碍。骨性关节炎(osteoarthritis, OA)和痛风性关节炎(gouty arthritis, GA)是两种典型的关节炎。关节炎的发病率逐年增高,关节炎患者医疗费用增加,且工作能力下降,给患者家庭和社会造成严重的负担^[1]。目前临床治疗关节炎的药物存在诸多不良反应且无法阻止疾病的恶化^[2]。

关节炎可归属中医学的“痹证”“痹病”“历节风”“鹤膝风”等范畴。中医药治疗痹证(关节炎)历史悠久且颇有效验。由于中药临床疗效优于化学药物且安全性较高,从方剂或中草药中分离出化学成分以治疗关节炎一直受到学者们的广泛关注。豨薟草为菊科植物豨薟(*Siegesbeckia orientalis* L.)、腺梗豨薟(*Siegesbeckia pubescens* M.)、毛梗豨薟(*Siegesbeckia glabrescens* M.)的干燥地上部分,其性寒,味辛、苦,归肝、肾经^[3]。豨薟草首载于唐代《新修本草》。宋代苏颂等编撰的《图经本草》认为,豨薟草可“治肝肾风气,四肢麻痹,骨间疼,腰膝无力者,间主风湿疮,肌肉顽痹”。明代缪希雍撰写的《本草经疏》亦记载豨薟草为祛风除湿兼活血之要药。故豨薟草能祛风湿、利关节,是临床治疗风湿痹证、骨节疼痛的传统中药之一。豨薟草的主要活性成分为奇壬醇、槲皮素、木犀草素等。以下通过综述近年来豨薟草提取物及其活性成分治疗骨性关节炎和痛风性关节炎作用机制的研究进展,以期为豨薟草的临床应用和治疗关节炎新药的开发提供理论依据。

1 豨薟草提取物及其活性成分治疗骨性关节炎研究进展

骨性关节炎(OA)是一种常见的以滑膜炎症和软骨损伤为特点的退行性疾病,主要累及膝、肩、髋、手、脚等关节,其中膝骨性关节炎占70%^[4]。豨薟草提取物及其活性成分主要通过保护软骨细胞、维持破骨细胞与成骨细胞的动态平衡、抑制促炎因子的释放等作用阻止OA的发展。

1.1 抑制软骨细胞凋亡 细胞外基质是软骨感知和响应机械负荷的重要原因^[5],OA患者的滑膜和滑液中白细胞介素(IL)-1 β 的升高,可破坏关节软骨细胞外基质并诱导软骨退变^[6]。槲皮素为豨薟草

的主要活性成分之一。王象鹏等^[7]的研究发现,槲皮素通过调控p38 MAPK信号通路从而发挥细胞外基质保护作用;茅华杰^[8]的研究表明,槲皮素可以通过抑制软骨细胞凋亡,从而保护软骨。奇壬醇为豨薟草的另一主要活性成分。Hu W等^[9]开展的体内外实验研究表明,奇壬醇可显著降低IL-1 β 诱导的胶原蛋白II的降解,减少软骨退化。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)是一种与软骨健康相关的调节因子,其激活对OA软骨细胞凋亡具有保护作用。腺梗豨薟中的二萜化合物具有PPAR γ 激动活性,可以通过上调PPAR γ 的表达^[10],从而发挥对OA软骨细胞的保护作用。

1.2 促进成骨细胞分化和抑制破骨细胞生成 人体的骨代谢主要依靠成骨细胞的骨形成和破骨细胞的骨吸收作用达到骨稳态状态。成骨细胞缺失或破骨细胞过度活化将导致骨重塑不平衡。奇壬醇可通过WNT/ β -catenin、RUNX2/TCF/LEF1和BMP等不同信号通路促进成骨细胞增殖分化^[11],并通过抑制Ca²⁺ NFATc1和Cav1信号通路来抑制破骨细胞生成^[12]。

1.3 调控相关促炎因子 促炎因子如白细胞介素6(IL-6)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)可加速骨吸收和软骨破坏,促进关节炎疾病的发展。豨薟草的乙醇提取物和萜类化合物可以抑制RAW264.7巨噬细胞中促炎因子的产生^[13]或通过抑制相关炎症通路间接抑制促炎因子的产生从而达到抗炎作用^[14-15]。奇壬醇可通过抑制环氧酶2(COX-2)表达和炎症细胞浸润等缓解关节炎疼痛^[16]。豨薟草的主要活性成分槲皮素可显著降低OA兔模型膝关节液中的促炎因子IL-1 β 、TNF- α 水平,从而抑制关节软骨破坏^[17]。

2 豨薟草提取物及其活性成分治疗痛风性关节炎作用机制

痛风性关节炎(GA)作为一种代谢性疾病,通常与高尿酸血症和尿酸盐晶体沉积在关节、肌腱和软组织有关;根据GA的疾病进展,可将GA分为高尿酸血症、急性痛风性关节炎、间歇期痛风性关节炎和慢性痛风性关节炎4个阶段^[1]。豨薟草提取物及其活性成分治疗痛风性关节炎的作用机制主要与减少滑膜炎症与尿酸形成、抗氧化应激反应、调节促炎因子水平等有关。

2.1 减少滑膜炎 豨莶草水提取物能减少痛风性关节炎大鼠滑膜组织中炎性细胞浸润,抑制滑膜细胞和成纤维细胞的增殖,降低血清中IL-1 β 、IL-8和TNF- α 浓度,明显降低痛风性关节炎大鼠JNK(c-Jun氨基末端激酶)通路蛋白的表达^[18],从而减轻滑膜炎。豨莶草的活性成分木犀草素通过调控TLR/MyD88/NF- κ B通路,降低急性痛风性关节炎大鼠血清和滑膜中IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的水平和滑膜组织中相关蛋白的表达,从而减轻其滑膜软骨组织的损伤^[19]。

2.2 减少尿酸生成 尿酸来源于外源性食物中的嘌呤代谢和内源性核酸、腺嘌呤和鸟嘌呤等的降解。当嘌呤代谢障碍或高嘌呤食物摄入过多时将造成高尿酸血症^[20]。豨莶草乙醇提取物具有抗高尿酸血症活性,正丁醇部分是活性最强的部分^[21]。黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XO)在黄嘌呤氧化为尿酸过程中起关键作用^[22],豨莶草治疗GA可能与抑制XO的活性有关。Hang D T T等^[23]发现,从豨莶草中分离得到的 siegesorienolide A (1)、siegesorienolide B (2)、siegesorienolide C (3)、siegesorienolide D(4)、berlandin(5)、zoapatanolide B(6)、9 β -axetoxoy-3-epi-nobilium(7)、3',5'-二甲氧基苄基2,6-二甲氧基苯甲酸酯(8)、苄基-2-羟基-6-O- β -D-吡喃葡萄糖基苯甲酸酯(9)、苄基-2-甲氧基-6-O- β -D-吡喃葡萄糖基苯甲酸酯(10)、2-O- β -D-吡喃葡萄糖基苯甲酸甲酯(11)和甲基-2-O-(2'-O- α -L-吡喃鼠李糖- β -D-吡喃葡萄糖)苯甲酸酯(12)等12个单体化合物均具有潜在的XO抑制活性。分子对接研究预测,化合物(9)和(10)不仅对接得分最好,而且体外XO抑制活性最高。木犀草素也被发现具有抑制XO的活性,可促进尿酸排泄,改善高尿酸血症诱导的肾功能障碍^[24]。

2.3 抗氧化应激反应 氧化应激产物如活性氧簇(ROS)、丙二醛(MDA)对痛风的发生发展起促进作用^[25]。豨莶草能够明显清除滑膜细胞中的氧化应激产物,提高滑膜细胞Nrf2、HO-1的mRNA表达,进而抑制氧化应激反应^[26]。豨莶草的活性成分槲皮素能抑制尿酸钠盐(MSU)诱导的机械痛感过敏、白细胞募集、TNF- α 和IL-1 β 的产生、超氧阴离子的产生、炎症小体的激活,降低抗氧化剂水平,抑制核因子 κ B(NF- κ B)的激活和炎症小体的

mRNA表达,从而使机体氧化与抗氧化系统平衡^[27]。

2.4 调节促炎因子水平 研究表明,GA患者血清及滑膜中的促炎因子表达明显升高,且促炎因子随病情加重而升高^[28],提示促炎因子可能参与GA的发病机制。Guo H等^[29]的研究发现,3种来源的豨莶草对一氧化氮(NO)的产生和IL-6的分泌均有抑制作用,只是抑制程度不同。体外抗炎活性实验显示,腺梗豨莶精油能显著降低脂多糖(LPS)刺激的RAW264.7巨噬细胞释放NO的能力,而豨莶精油可抑制LPS诱导的IL-6的释放^[30]。腺梗豨莶中的二萜化合物具有良好的促炎因子抑制作用^[10]。

综上所述,现代医药工作者结合分离技术和药理研究,证实了豨莶草提取物及其活性成分治疗骨性关节炎和痛风性关节炎作用的多成分性及多途径、多靶点的特点。目前,豨莶草治疗关节炎的研究仍存在不足,如疗效机制研究大多以动物为主,临床疗效机制研究较少;豨莶草的主要活性成分奇壬醇治疗关节炎的作用被广泛报道,但其药代动力学方面研究较少。今后需深入开展其临床和药代动力学方面的研究,以揭示豨莶草治疗关节炎的确切作用机制。

参考文献:

- [1] KILTZ U, BUSCHHORN-MILBERGER V, VAUPEL K, et al. Gout: current epidemiology, comorbidities, complications and socioeconomic consequences[J]. Aktuelle Rheumatologie, 2021, 46(1): 36-41.
- [2] NOWACZYK A, SZWEDOWSKI D, DALLO I, et al. Overview of first-line and second-line pharmacotherapies for osteoarthritis with special focus on intra-articular treatment[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(3): 1566-1588.
- [3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京: 中国医药出版社, 2020.
- [4] HAWKER G A, KING L K. The burden of osteoarthritis in older adults[J]. Clin Geriatr Med, 2022, 38(2): 181-192.
- [5] VINCENT T L, MCCLURG O, TROEBERG L. The extracellular matrix of articular cartilage controls the bioavailability of pericellular matrix-bound growth factors to drive tissue homeostasis and repair[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(11): 6003-6014.
- [6] 高利, 贾丽娜, 马天文, 等. 白介素1 β 对大鼠软骨细胞炎症因子和ECM降解蛋白的影响[J]. 东北农业大学学报, 2021, 52(7): 72-78.
- [7] 王象鹏, 谢文鹏, 毕亦飞, 等. 基于p38 MAPK信号通路分析槲皮素保护骨性关节炎关节软骨的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(7): 169-177.

- [8] 茅华杰. 槲皮素对骨性关节炎的作用及其机制研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2019.
- [9] HU W, MAO C, SHENG W B. The protective effect of kireinol in osteoarthritis: an in vitro and in vivo study[J]. J Orthop Surg Res, 2022, 17(1): 195-205.
- [10] 高丽娟, 徐世芳, 李晓誉, 等. 腺梗豨莩 PPAR γ 激动活性成分及其抗炎作用研究[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(23): 5191-5197.
- [11] KARAMAN I, GUNAY A B, YERER M B, et al. Effect of kireinol on the interaction between the WNT/beta-catenin and RUNX2/TCF/LEF1 pathways in fracture healing in vivo[J]. Acta Orthopaedica Et Traumatologica Turcica, 2020, 54(3): 320-329.
- [12] ZOU B H, ZHENG J H, DENG W D, et al. Kireinol inhibits RANKL-induced osteoclastogenesis and prevents ovariectomized-induced osteoporosis via suppressing the Ca²⁺-NFATc1 and Cav-1 signaling pathways[J]. Phytomedicine, 2021, 80: 153377-153388.
- [13] GUO H, ZHANG Y, CHENG B C, et al. An ethanolic extract of the aerial part of *Siegesbeckia orientalis* L. inhibits the production of inflammatory mediators regulated by AP-1, NF-kappa B and IRF3 in LPS-stimulated RAW264.7 cells[J]. Biosci Trends, 2018, 12(3): 330-337.
- [14] WANG J, XIE K, WANG Q, et al. Isolation and characterization of ent-pimarane diterpenoids from *Siegesbeckia pubescens*[J]. Nat Prod Res, 2021, 35(9): 1510-1517.
- [15] GAO X X, ZHENG Y Y, ZHANG X Y, et al. ent-Pimarane diterpenoid dimers from *Siegesbeckia glabrescens* with potent anti-inflammatory activities [J]. Chin J Chem, 2021, 39(12): 3315-3321.
- [16] LI Y S, ZHANG J, TIAN G H, et al. Kireinol, darutoside and hesperidin contribute to the anti-inflammatory and analgesic activities of *Siegesbeckia pubescens* makino by inhibiting COX-2 expression and inflammatory cell infiltration [J]. J Ethnopharmacol, 2021, 268: 113547-113555.
- [17] 刘俊. 槲皮素对兔骨关节炎模型关节液中 IL-1 β 、TNF α 水平的影响[D]. 桂林: 桂林医学院, 2017.
- [18] 郑春雨, 于雪峰, 陈水林, 等. 豨莩草水提取物对痛风性关节炎大鼠 JNK 信号通路影响[J]. 中国组织工程研究, 2018, 22(36): 5816-5820.
- [19] 沈瑞明, 马丽辉, 郑颜萍. 木犀草素通过 TLR/MyD88/NF- κ B 通路参与急性痛风性关节炎大鼠的抗炎作用 [J]. 中南大学学报(医学版), 2020, 45(2): 115-122.
- [20] DEWULF J P, MARIE S, NASSOGNE M C. Disorders of purine biosynthesis metabolism [J]. Mol Genet Metab, 2022, 136(3): 190-198.
- [21] NGUYEN T D, THUONG P T, HWANG I H, et al. Anti-hyperuricemic, anti-inflammatory and analgesic effects of *Siegesbeckia orientalis* L. resulting from the fraction with high phenolic content [J]. BMC Complement Altern Med, 2017, 17(1): 191-199.
- [22] NAWAZ M Z, AIN Q U, ZAHID S, et al. Physicochemical features and structural analysis of xanthine oxidase as a potential therapeutic target to prevent gout [J]. J Radiat Res Appl Sci, 2020, 13(1): 616-628.
- [23] HANG D T T, TRANG D T, DONG D T, et al. Guaianolide sesquiterpenes and benzoate esters from the aerial parts of *Siegesbeckia orientalis* L. and their xanthine oxidase inhibitory activity[J]. Phytochemistry, 2021, 190: 112889-112896.
- [24] LIN Y, LIU P G, LIANG W Q, et al. Luteolin-4'-O-glucoside and its aglycone, two major flavones of *Gnaphalium affine* D. Don, resist hyperuricemia and acute gouty arthritis activity in animal models [J]. Phytomedicine, 2018, 41: 54-61.
- [25] TOTO A, WILD P, GRAILLE M, et al. Urinary malondialdehyde (MDA) concentrations in the general population: a systematic literature review and meta-analysis [J]. Toxics, 2022, 10(4): 160-175.
- [26] 孙冠男, 于雪峰, 陈水林, 等. 基于 Nrf2/HO-1 信号通路探讨豨莩草对尿酸钠诱导的滑膜细胞作用机制[J]. 中医药学报, 2018, 46(1): 44-47.
- [27] RUIZ-MIYAZAWA K W, STAURENGO-FERRARIL, MIZOKAMI S S, et al. Quercetin inhibits gout arthritis in mice: induction of an opioid-dependent regulation of inflammasome [J]. Inflammopharmacology, 2017, 25(5): 555-570.
- [28] CHEN G, XIANG C, ZOU L, et al. Expressions and clinical significance of interleukin-1 beta and cyclooxygenase-2 in serum and synovia of patients with gouty arthritis [J]. Revista Romana de Medicina de Laborator, 2022, 30(1): 41-48.
- [29] GUO H, ZHANG Y, CHENG B C, et al. Comparison of the chemical profiles and inflammatory mediator-inhibitory effects of three *Siegesbeckia* herbs used as Herba *Siegesbeckiae* (Xixiancao) [J]. BMC Complement Altern Med, 2018, 18(1): 141-150.
- [30] GAO X, WEI J, HONG L, et al. Comparative analysis of chemical composition, anti-inflammatory activity and antitumor activity in essential oils from *Siegesbeckia orientalis*, *S. glabrescens* and *S. pubescens* with an ITS sequence analysis [J]. Molecules, 2018, 23(9): 2185-2197.

【责任编辑：贺小英】