

中药单体对糖皮质激素受体调节作用 研究评述*

沈洁 刘芬芬 谢志军**

(浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053)

摘要:总结了中药单体对糖皮质激素受体调节作用的现代研究与进展,归纳总结了研究中存在的问题和难点,并提出了研究思路,为中药单体在临床上的应用提供理论基础。

关键词:中药单体;糖皮质激素受体;综述

中图分类号: R 285.5 **文献标识码:** B **文章编号:** 1002-168X(2015)02-0097-04

DOI: 10.13424/j.cnki.jsctcm.2015.02.037

糖皮质激素受体(GR)是核受体超家族的一员,是一种配体依赖的转录活化因子。普遍存在于除红细胞以外的各种细胞中,具有低结合容量、高亲和力和可饱和性及可逆性的特性。GR的主要功能是介导糖皮质激素(GC)发挥作用,GC进入靶细胞与胞浆内的GR结合形成GC-GR复合物,后进入细胞核,与DNA上的GC应答元件结合,诱导调节启动子,提高转录水平,增加或减少相应蛋白质的合成,产生生理和药理作用。国内学者证实^[1],大量GC-GR复合物可有效抑制GR基因的转录,从而使GR mRNA减少,GR水平下降,提示GC对GR具有负向调节作用。近年来,很多学者专家都致力于研究GR与疾病的关系及对GR的调节。其中对中药的研究也十分丰富,众多实验研究和临床证明,许多中药方剂能够起到GC作用,同时还能改善GC对GR的负向调节,增强疗效。本文归纳总结了不同中药单体对GR的调节影响,试阐明单体对GR的部分作用机制,为临床应用提供参考。

1 三七总皂苷对GR的作用

三七总皂苷(PNS)是三七的主要活性成分。现代药理研究显示,PNS可以明显的抑制急性炎症引起的毛细血管通透性升高、炎性渗出和组织

水肿以及炎症后期肉芽组织增生等现象^[2]。同时具有降低脑梗死体积,扩张血管,降血脂,延长凝血时间,清除自由基,抗炎抗氧化等药理作用^[3]。

高瑞兰等^[4]实验研究发现,PNS可以诱导糖皮质激素受体核转录因子(GR-NTF)蛋白表达增加,诱导造血细胞的GR-NTF蛋白与DNA启动子/增强子结合的活性增高,与地塞米松具有相似作用。GR-NTF具有重要的转录调控功能,它广泛存在于机体各组织中,在静息状态下,主要存在于细胞浆,与配体结合后,转位至胞核,与靶基因上游调控区域的启动子/增强子结合,启动相关基因的转录和表达。由此可知,PNS可以通过增加GR-NTF的蛋白表达来促进造血细胞的增殖,改善骨髓的造血功能。

2 黄连素对GR的作用

黄连素又称小檗碱,是从毛茛科黄连属植物黄连、黄柏、三棵针等中药材中提取的生物碱,具有显著的抑菌作用,长久以来一直作为广谱抗菌药物使用,现广泛运用于治疗肠炎、痢疾、心内科、肿瘤科疾病,以及降糖调脂方面,降低2型糖尿病人血糖,改善胰岛素抵抗^[5]。

塔提阿娜等^[6]实验选用降血糖效果较显著的高剂量黄连素100 mg/g,通过western-blot方法,

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81273680)

** 通讯作者:谢志军,男,博士,硕士生导师,E-mail:xzj575@sohu.com.

检测到黄连素可显著降低骨骼肌组织中 11β-HSD1 及 GR 的蛋白水平,提示黄连素可能是通过影响介导物质 11β-HSD1 的表达,抑制骨骼肌无活性糖皮质激素向有活性糖皮质激素的转化,从而抑制了 GR 介导的糖皮质激素的作用,改善了骨骼肌胰岛素抵抗,使得骨骼肌能够更好的维持对 GC 及其激素作用的敏感性和有效性。这也为黄连素能够治疗糖尿病奠定了一些基础理论和实验方向。

3 柴胡皂甙-d 对 GR 的作用

柴胡皂甙为柴胡的主要生物活性成分,根据化学结构的不同,被分为柴胡皂甙 a、b、c、d 等,均为五环三萜齐墩果烷型衍生物,其中柴胡皂甙-d (Saikosaponin d, SSd) 是药理活性最强的组分。大量研究表明,SSd 具有广泛的生物学活性,如抗癌、免疫调节、镇静、抗癫痫、抗抑郁等。

梁云等^[7]实验研究发现:经 SSd 治疗后,抗肾小球基膜型大鼠的血清皮质酮和肾组织 GR 均显著增加。由此可知,SSd 通过刺激 HPA 轴功能,促进内源性 ACTH 和 GC 的分泌,提高 GR 水平和 GC-GR 系统功能,从而脂皮质素生成增多,抑制 PLA2、PGs、LTs 等炎症介质,起到抗炎作用。

步世忠等^[8-9]研究发现,在其它细胞培养条件不变的情况下,HL-60 细胞(人急性早幼粒白血病细胞)经 SSd 处理后,GR mRNA 表达增加,同时,SSd 对细胞的生长有明显的抑制作用并可诱导细胞凋亡。由此可知,SSd 可以在 GC 含量不变的情况下,改善 GC 对 GR 的负向调节作用,反之增加 GR mRNA 表达水平,这样既保证了 GC 充分发挥其生物学功能,同时也在一定程度上避免了由于增加 GC 剂量而带来的一系列副作用,从而也更利于柴胡发挥抗炎、调节内分泌和免疫系统等作用。

Hsu YL 等^[10]实验结果表明 SSd 引起的细胞凋亡作用可增强 FAS/APO-1 和他的两种配体(即膜结合的 Fas 配体和可溶性 Fas 配体)发生作用,同时也增强 Bax 的蛋白表达。P53 基因的感应和 FAS 凋亡系统的活性可能参与了 SSd 在 A549 细胞的抗增殖活性。

Aziz MH 等^[11]有研究证明,活化的 GR 可通过

诱导产生抗凋亡因子的 PKCε 来抑制 P53 依赖的细胞凋亡。但对于 GR、SSd、p53 之间的关系,暂时还未有明确的报道,有待去实验研究证明。

4 雷公藤多甙对 GR 的作用

雷公藤具有祛风除湿、活血化痰、通络消肿止痛、解毒杀虫功效,现代医学研究发现,其主要成分雷公藤多甙(TWHF)能够明显抑制多种细胞因子(如 IL-6、IL-2, TNF, 抗体 IgA 等)的产生,发挥免疫调节和抗炎作用,是一种肯定的免疫抑制剂和抗炎药物,已广泛应用于临床。它虽具有 GC 的免疫抑制作用,但却没有 GC 类似的副作用。

虽然 GC 是目前治疗肾病的首选药物,对于 GC 不敏感的患儿,疗效欠佳,而且即使对 GC 敏感的肾病综合征患儿,在治疗过程中也容易复发。周太光等^[12]研究发现,雷公藤多甙与 GC 联合用药时,可以明显抵消 GC 对 GCR 的下降调节作用,增加 GC 与 GCR 的结合率,增加 GCR 水平的作用,从而增加 GC 对肾病的治疗效应。由上可知,雷公藤多甙与 GC 联合用药时,一方面可明显减少疾病复发及反复次数;另一方面,可以减少 GC 的用药剂量,减轻 GC 的副作用,从而改善肾病患儿对 GC 的依赖性和生存质量。

刘毅等^[13]实验首次报道雷公藤多甙能影响大鼠脾细胞 GCR,能使正常 SD 大鼠脾细胞 GR 数量增加,且不影响 kd 值。雷公藤多甙在抑制大鼠脾细胞对 PHA 增殖反应的同时伴随着 GCR 数量的升高,说明雷公藤多甙可能通过升高 GR 数量来抑制脾细胞对 PHA 增殖,加强内源性 GC 的作用。

冯文明等^[14]研究发现,在重症急性胰腺炎(SAP)早期就已有胰外脏器的损害,经雷公藤多甙腹腔注射后 SAP 大鼠的胰腺、肝、肾、肺、小肠中的 GR 含量明显升高,病理损害亦较 SAP 组明显减轻。说明 GR 含量的降低可导致 SAP 后继发性胰腺外脏器损伤的加重,也提示雷公藤多甙可能是通过上调组织 GR 的含量起到减轻胰腺和胰外脏器损害的作用。

5 人参皂苷(GS)对 GR 的作用

目前已经明确结构的 GS 单体约有四十余种,大体分为三类:①人参皂苷二醇型,包括 Rb1、

Rb2、Rc、Rh2等。②人参皂苷三醇型,主要有Re、Rf、Rg1、Rg2、Rh1等。③齐墩果酸型,代表有Ro、Rh3、Ri等^[15]。

封颖璐等^[16]实验研究发现,GR减少可加重肝脏缺血后损伤,肝脏损伤程度与GR减少的程度呈正相关;GS部分通过提高GR Bmax和GR mRNA的表达及抑制某些炎症因子释放来增强GR效应。这样GS联合地塞米松可更好地减轻TACE栓塞(经导管肝动脉化疗栓塞)后综合征,对肝功能的保护作用也尤为突出,同时增强地塞米松对肝缺血后肝细胞的保护作用,但不影响皮质酮水平。

程彬彬等^[17]实验研究发现:人参皂苷在动物体内能够部分拮抗外源性糖皮质激素引起的GR下调,促进低水平GR的恢复;人参皂苷逆转GR下调的机制既发生在转录水平,又发生在转录后水平。

吴佳莹等^[18]研究发现:人参皂苷Rg1具有抗A β 25_35所致原代培养大鼠皮层神经元损伤的作用,该作用与选择性激动ERa和GR相关,其下游分子机制包括上调ERK磷酸化,抑制NF- κ B激活,减少蛋白硝基化损伤和阻断线粒体凋亡通路等。

钱敏等^[19]研究表明,创伤后给予内毒素可导致肝液GR结合活性和外周血白细胞GR结合容量显著降低且随时间加重。研究中发现,人参皂苷能提高创伤后脓毒症大鼠肝液GR结合活性和外周血白细胞GR结合容量,拮抗炎症反应。但人参皂苷究竟是通过增加GR蛋白的合成,还是通过调节全身性炎症反应过程中致炎(抗炎)介质的平衡而提高GR对GC的亲合力,仍有待进一步研究。

袁桂漪等^[20]实验研究发现人参皂苷Rg1可以明显抑制金葡菌感染后肺上皮细胞整合素intergin β 1的表达,下调炎症因子IL-6、IL-2、TNF-A、ICAM-1,上调GR的表达,从而对肺脏起到一定的保护作用。

李勇等^[21]实验研究表明,当G-Rb1(人参皂苷)处理36h后,剂量大于80mg/L时可明显抑制HL60细胞(人急性早幼粒白血病细胞)增殖,阻止

肿瘤细胞的生长,其效应呈时间和剂量依赖关系;经RT-PCR、Western blot分析,G-Rb1抑制HL60细胞增殖时,GR α mRNA和GR蛋白表达增加。表明G-Rb1既对肿瘤细胞有明显的抑制作用,也可提高细胞对GC的反应性,可能对临床在肿瘤联合化疗以及对GC发生耐受的疾病治疗中有一定的实际意义。

凌昌全等^[22]实验结果分析,失血性休克组大鼠,肌注GSS(人参茎叶皂苷)与肌注蒸馏水相比,血浆ACTH和GC的含量并没有明显变化,但肝液GR mRNA表达水平则大幅度地提高,这提示GSS可能是通过加强GR蛋白的合成速度来对急性大失血大鼠GR结合活性起到保护作用。并且GSS的3个剂量组中以中剂量组对GR的调节作用最为明显,据此推测,GSS保护应激机体GR可能有一个最佳剂量,值得进一步探讨。

李勇等^[23]实验研究以人正常肝组织来源的HL7702细胞为研究对象,观察到HL7702细胞中存在正常的GR转录激活通路,GC对报告基因诱导表达的特异性较好;人参皂苷Rg1单独并不能够明显诱导GR报告基因的表达,但是却能够增强地塞米松对报告基因的诱导表达效应,且最大效应可提高61.4%。运用GSS治疗热损伤模型大鼠时,发现GSS可缓解热损伤大鼠不同脏器GR结合活性的下降幅度,其作用机制可能与促进GR mRNA的表达有关。

杜鹃等^[24]用流式细胞术检测到:人参总皂苷可能是通过上调GR结合力来改善长期大剂量使用激素导致的GR结合力下降的抵抗现象,而且与病情缓解程度具有一定的相关性。

6 结语

中药单体对GR的研究相对较少,笔者归纳总结后,发现中药单体可通过影响GR的多种途径和发挥不同强度来影响GC作用,可治疗休克、哮喘、血小板减少性紫癜、关节炎、肾病综合征、抑郁症、重型斑秃、狼疮以及糖皮质激素抵抗等多种疾病,实验结果和临床疗效都较突出。至此,这为探索用中药单体治疗糖皮质激素适应症提供了更广阔的前景和思路。同时,中药单体具体如何对GR产

生调节影响的作用机制仍未十分明确;有些实验虽然取得一定发现,但限于研究时间短,病例数不多,尚需今后作进一步研究。因此,明确中药单体对GC、GR的作用机制和探索更多的具有调节作用的中药单体,及是否对人体免疫功能产生影响,并从中找出更切合于中医理论的现代中医研究方法是今后研究中的重点,是未来我们努力研究的方向。

参考文献

- [1] Song LN. Effects of retinoic acid and its dexamethasone on proliferation, differentiation and glucocorticoid receptor expression in cultured human osteosarcoma cells[J]. *Oncol-Res*, 1994, 6(3): 111-114.
- [2] 蔡辉, 张群燕, 赵智明, 等. 三七总皂苷联合改变病情抗风湿药治疗类风湿关节炎的2年临床随访观察[J]. *医学研究生学报*, 2013, 26(5): 505-507.
- [3] 王琼, 孙湛, 买买提祖农·买苏尔, 等. 三七总皂苷对大鼠脑缺血再灌注损伤后脑组织的凋亡抑制作用[J]. *现代生物医学进展*, 2013, 13(15): 2804-2808.
- [4] 高瑞兰, 陈小红, 林筱洁, 等. 三七皂苷促进造血细胞增殖及诱导糖皮质激素受体核转录因子的研究[Z]. 浙江省中西医结合学会血液病专业委员会第二次学术年会暨省级继续教育学习班资料汇编, 2007.
- [5] 陈璐, 张洪. 黄连素治疗2型糖尿病机制研究进展[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2013, 15(11): 268-269.
- [6] 塔提阿娜. 黄连素改善2型糖尿病大鼠骨骼肌胰岛素抵抗的作用及机制初探[D]. 吉林大学硕士学位论文, 2010.
- [7] 梁云, 崔若兰. 柴胡皂甙-d 治疗抗肾小球基膜型肾炎的实验研究[J]. *第二军医大学学报*, 1999, 20(7): 416.
- [8] 步世忠, 许金廉, 孙继虎, 等. 柴胡皂甙d上调HL-60细胞糖皮质激素受体mRNA并诱导细胞凋亡[J]. *中华血液学杂志*, 1999, 20(7): 354-356.
- [9] 步世忠, 许金廉, 孙继虎, 等. 柴胡皂甙d上调人急性早幼粒白血病细胞糖皮质激素受体mRNA对细胞生长的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2000, 20(5): 350-352.
- [10] Hsu YL, Kuo PL, Lin CC. The proliferative inhibition and apoptotic mechanism of Saikosaponin D in human non-small cell lung cancer A549 cells[J]. *Life Science*, 2004, 75(10): 1231-42.
- [11] Aziz MH, Shen H, Maki CG. Glucocorticoid receptor activation inhibits p53-induced apoptosis of MCF10Amcy cells via induction of protein kinase C ϵ [J]. *The Journal of biological chemistry*, 2012, 287(35): 29825-36.
- [12] 周大光, 王峥, 夏彦, 等. 雷公藤多甙对肾病综合征患儿糖皮质激素受体的影响及其临床意义[J]. *临床儿科杂志*, 2003, 21(10): 612-614.
- [13] 刘毅, 叶松柏, 金影红. 雷公藤多甙对糖皮质激素受体的影响[J]. *川北医学院学报*, 2000, 2(15): 4-7.
- [14] 冯文明, 鲍鹰, 朱鸣, 等. 雷公藤多甙对重症急性胰腺炎大鼠糖皮质激素受体的上调影响[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2008, 14(2): 135-137.
- [15] 封颖璐, 凌昌全. 人参皂苷增强糖皮质激素减轻肝缺血后损伤的临床及实验研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2007.
- [16] 程彬彬, 凌昌全. 人参皂苷对大鼠肝脏糖皮质激素受体的影响[D]. 上海: 第二军医大学, 2007.
- [17] 钱民, 陈德昌, 刘红梅. 人参皂苷对创伤后脓毒症大鼠糖皮质激素受体的影响[J]. *河北医药*, 2005, 27(12): 883-884.
- [18] 吴佳莹, 楼宜嘉, 朱丹雁. 人参皂苷 Rg1 选择性激动甾体激素受体抗 $\text{A}\beta_{25-35}$ 所致原代层神经元损伤与促胚胎干细胞衍生神经元研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2012.
- [19] 李勇, 李毅平, 虞胜, 等. 人参皂苷 Rg1 诱导人肝 HL-7702 细胞糖皮质激素受体报告基因表达的作用[J]. *中草药*, 2006, 37(12): 1823-1826.
- [20] 袁志漪, 孟甄, 柴玉爽, 等. 人参皂苷 Rg1 通过作用于炎症因子和糖皮质激素受体减少金黄色葡萄球菌对肺上皮细胞的损伤[J]. *Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences*, 2011, 20(3): 266-274.
- [21] 李勇, 朱晓燕, 凌昌全. 人参皂甙单体 Rb1 对人急性早幼粒白血病细胞系增殖及糖皮质激素受体 A 表达的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2004, 20(9): 1572-1575.
- [22] 凌昌全, 李敏, 苏永华, 等. 人参茎叶皂苷对失血性休克大鼠糖皮质激素受体的影响[J]. *中草药*, 2003, 5(34): 433-436.
- [23] 李勇, 李敏, 王喜, 等. 人参茎叶皂甙增强糖皮质激素受体转录激活效应的实验研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2004, 8(24): 710-713.
- [24] 杜鹃. 流式细胞术检测糖皮质激素受体评价激素反应性及人参总皂普作用的研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2008.