

## · 综 述 ·

## 牡荆素对脂多糖诱导胰岛 INS-1 细胞损伤的保护作用研究进展

张娅东 许鲁宁 钟新珠

福建医科大学附属三明第一医院内分泌科 福建三明 365000

**【摘要】**近年来,针对脂多糖诱导胰岛等细胞损伤研究越发深入,如瑞香素、紫花牡荆素、藏红花素、鸢尾素、杜鹃素、冬凌草甲素等,均有利于缓解脂多糖诱导的多种细胞损伤情况。牡荆素有广泛药理活性,研究选取牡荆素为对象,分析牡荆素主要药理活性和对脂多糖诱导胰岛 INS-1 细胞损伤的保护作用,以期进一步分析牡荆素保护作用机制,为牡荆素多重生物活性的临床应用提供参考和借鉴。

**【关键词】**牡荆素;脂多糖诱导;胰岛 INS-1 细胞损伤;保护作用

**【中图分类号】**R587

**【文献标识码】**A

**【文章编号】**1009-4393 (2025) 19-174-02

**【基金项目】**福建省自然科学基金项目:项目编号:2021J011392,项目名称:牡荆素对糖尿病大鼠胰岛  $\beta$  细胞损伤的保护作用及机制研究

牡荆素为天然植物化学成分,属于黄酮碳苷类化合物,为多种药用植物和日常食物中的主要活性成分,因其多种药理活性备受关注。牡荆素广泛存在于自然界中。如牡荆、山楂、灯芯草、杜仲叶、薏米、绿豆皮、高粱以及西番莲、枣中均含量丰富。研究证实牡荆素有神经保护、调节炎症因子等多项作用,对此,进一步分析与研讨牡荆素对脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)诱导胰岛 INS-1 细胞损伤的保护作用,有利于完善牡荆素相关研究体系,为牡荆素等天然化合物通过抗炎和抗氧化途径保护胰岛  $\beta$  细胞、延缓糖尿病进展提供了重要理论和实验依据。

### 1 牡荆素主要药理活性分析

牡荆素为黄酮碳苷类化合物,主要来自于药用植物牡荆、山楂、灯芯草,谷物与食物薏米、高粱、绿豆皮等。牡荆素药理研究越发深入,如针对牡荆素、紫花牡荆素的药理活性、抗炎作用、抗氧化作用、神经保护作用等进行了全面分析与研究,发现并证实了牡荆素在人体神经功能障碍以及细胞修复等方面均有良好作用<sup>[1]</sup>。

牡荆素药理活性的核心作用在于其抗炎作用,能够有效抑制核因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 和丝裂原活化蛋白激酶 (MAPKs) 等关键炎症信号通路。减少肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6 (IL-6) 等促炎因子的产生,从而减轻炎症反应。这在关节炎、神经炎症和糖尿病等代谢性炎症模型中得到了验证。

其次,在抗氧化作用方面,牡荆素的酚羟基结构能直接中和 ROS 自由基等,并能上调人体自身的抗氧化酶,如超氧化物歧化酶 SOD、谷胱甘肽过氧化物酶 GSH-Px 的活性,有效保护细胞免受氧化应激损伤,对于延缓衰老、预防心血管疾病和神经退行性疾病具有重要意义。

三是牡荆素抗肿瘤活性和神经保护作用方面,牡荆素能够诱导肿瘤细胞凋亡、阻滞细胞周期、抑制肿瘤细胞增殖、侵袭和转移。它同样通过调控 PI3K/Akt, MAPK 等多条信号通路,对乳腺癌、肺癌、肝癌、胃癌等多种癌细胞系有抑制作用,但对正常细胞的毒性较小,具有潜在的研究价值。与此同时,牡荆素可减轻神经炎症和氧化应激,抑制  $\beta$ -淀粉样蛋白诱导的毒性,调节胆碱能系统,有利于改善认知功能障碍、保护神经元的潜力<sup>[2]</sup>。

四是降血糖与保护胰岛  $\beta$  细胞功能,牡荆素能改善胰岛

素抵抗,并通过抗炎和抗氧化途径保护分泌胰岛素的  $\beta$  细胞免受损伤,如 LPS、高糖等诱导的损伤等,将其运用于胰岛功能等研究对预防和管理 2 型糖尿病有积极意义。

### 2 牡荆素对脂多糖诱导胰岛 INS-1 细胞损伤的保护作用研究进展

#### 2.1 研究背景

LPS 是革兰氏阴性菌细胞壁的主要成分,强大的致炎因子。在体内, LPS 可以通过血液循环到达胰腺,激活免疫细胞和胰岛  $\beta$  细胞本身的炎症通路。胰岛 INS-1 细胞是大鼠胰岛素瘤来源的细胞系,是体外研究胰腺  $\beta$  细胞功能、胰岛素分泌和细胞存活的最常用模型之一,保留了  $\beta$  细胞的许多关键特征。2 型糖尿病的发生与胰岛素抵抗有关,胰岛  $\beta$  细胞的功能障碍和凋亡也是核心环节。慢性低度炎症被认为是导致  $\beta$  细胞损伤的关键因素之一。LPS 诱导的 INS-1 细胞损伤模型,正是模拟了这种炎症介导的  $\beta$  细胞损伤过程。研究牡荆素能否保护 INS-1 细胞免受 LPS 的损伤,对于开发通过抗炎和抗氧化途径保护  $\beta$  细胞、预防或治疗糖尿病的新型策略具有重要意义。

#### 2.2 相关研究进展

2 型糖尿病发病的核心机制在于胰岛 B 细胞分泌功能缺陷和胰岛素抵抗,患者机体处于低度炎症状态。梁珊珊<sup>[3]</sup>等人在研究中发现大黄素为蓼科植物,具有抗肿瘤、抗菌、消炎、提高免疫等多种作用,有利于降低糖尿病大鼠空腹血糖和空腹胰岛素指标水平。针对此,开展了系列研究,结果显示,大黄素可激活 PI-3K/PKB 信号途径,减少 NF- $\kappa$ B 亚基向细胞核转移,从而抑制 LPS 诱导的脂肪细胞炎症反应。

王甜甜<sup>[4]</sup>等人重点分析了牡荆素对 LPS 诱导胰岛 INS-1 细胞损伤的保护作用,该研究中选取 99.8% 纯度牡荆素,选取大鼠胰岛细胞 INS-1 进行研究,以 10% 胎牛血清的 1640 培养基培养 INS-1 细胞,选取生长状态良好的细胞,建立炎症损伤模型;分两组进行药物处理和对比,分别为牡荆素组和模型组。随后,应用 TUNEL 染色检测细胞凋亡,以 RT-PCR 检测细胞表达。该研究结果显示,牡荆素组细胞 INS-1 存活率更高,且存在浓度依赖性特点。以牡荆素处理 INS-1 细胞后,细胞凋亡数目明显减少。该研究结果证明 LPS 处理 INS-1 细胞后以牡荆素可减轻细胞毒性作用,提高细胞存活率,提示牡荆素有一定抗炎损伤的效果,且牡荆素能够有效抑制 LPS

(下转第 176 页)

促进其护理质量和护理效率得到提升。临床研究显示<sup>[10]</sup>,对重症监护患者实施个体化镇痛镇静护理干预措施后,患者毒副反应发生率明显降低,住院时间也有一定减少。(4)集束化护理。重症监护患者由于自身病情危重且复杂,能量消耗较大,易产生焦虑、不安等消极情绪,集束化镇痛镇静护理方案的实施,可通过循证理念在床边管理中的引用,从而为重症患者普遍存在的疾病创造最佳实践指南,以使镇静镇痛作用得到有效发挥,从而改善重症监护患者生命质量<sup>[11]</sup>。(5)人性化护理。人性化镇痛镇静护理多注重患者内心和情感方面的需求,如在患者镇痛镇静过程中,可播放曲调舒缓的轻音乐,辅助镇痛镇静药物,对患者疼痛进行干预,研究显示<sup>[12]</sup>,旋律优美、曲调柔和的音乐可通过对大脑右半球的影响,而使脑垂体分泌出内啡肽,降低疼痛反射应力,从而发挥止痛作用,并降低麻醉药物应用剂量,达到理想的镇痛镇静目的。

#### 4 问题与展望

重症监护患者镇痛镇静治疗中常因药物过量、药物选择不当等问题而发生不良反应,给患者带来2次伤害。因此,在危重患者镇痛镇静中采取合理有效的护理干预方式至关重要,通过加强护理能够使患者镇痛镇静作用得到有效发挥,并可降低不良事件发生率,对促进护理质量的提升具有积极意义,临床可根据患者具体病情,选择合理有效的护理辅助措施,使患者能够达到较为理想的镇痛镇静目的,从而为患者治疗效果及预后提供保障。

#### 参考文献:

- [1] 蒋琼琼,王颖.重症监护患者镇痛镇静治疗和护理的研究进展[J].中国实用护理杂志,2022,38(27):2157-2160.
- [2] 周卫萍,王竹敏.ICU机械通气患者镇痛镇静护理的研究进展[J].中国中西医结合急救杂志,2025,31(5):556-560.

[3] 李国民.ICU镇痛镇静治疗的伦理学分析[J].中国医学伦理学,2022,35(5):812-813.

[4] Ruiz-García T, Nogué-Xarau S, Zavala-Zegarra E, et al. Need for sedation and analgesia in patients with a history of substance misuse admitted to an intensive care unit[J]. Nursing in Critical Care, 2019, 24(6):358-366.

[5] Mukhopadhyay A, Tai B C, Remani D, et al. Age related inverse dose relation of sedatives and analgesics in the intensive care unit[J]. Plos One, 2024, 19(9):e0185212.

[6] 张婷婷,李梦媛,彭歆,等.集束化镇痛镇静策略在机械通气病人应用中的研究进展[J].护理研究,2022,36(9):1031-1034.

[7] 陈健,衣起山.丙泊酚与盐酸右美托咪定在重症监护室中的应用及镇痛效果比较[J].山西医药杂志,2023,52(6):654-657.

[8] 常新驰,倪娜,曾训庭,等.盐酸右美托咪定用于重症监护室镇静的研究进展[J].世界临床药物,2021(10):68-71.

[9] 李青栋,万献尧,张永利,等.目标化镇痛对ICU机械通气患者预后的影响[J].中华内科杂志,2023,62(11):846-848.

[10] 虞立,姜金霞.护士主导的危重症患者镇痛镇静管理的研究进展[J].中华现代护理杂志,2024,50(6):881-884.

[11] 王昕.集束化镇痛镇静护理应用于机械通气患者的效果评价[J].湖南中医药大学学报,2022(A02):643-644.

[12] Motta E, Luglio M, Delgado A F, et al. Importance of the use of protocols for the management of analgesia and sedation in pediatric intensive care unit.[J]. Rev.assoc.med.bras, 2023, 69(6):602-609.

(上接第174页)

诱导胰岛INS-1细胞损伤凋亡,综合作用机制与牡荆素的抗炎作用有密切联系。

牡荆素的干预可抑制炎症信号通路,核心靶点在于TLR4/NF-κB通路,LPS首先与细胞膜上的Toll样受体4(TLR4)结合,激活下游的NF-κB信号通路,活化的NF-κB会转入细胞核,启动多种促炎因子基因的转录。牡荆素能有效抑制IKK/IκB的磷酸化,阻止NF-κB的活化与核转位,从而从源头上减少TNF-α、IL-1β、IL-6等关键炎症因子的生成。与此同时,牡荆素还能抑制MAPK等其他炎症相关通路的活化,全方位抑制炎症反应。牡荆素可以上调细胞内部抗氧化酶系统的活性,包括超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px),并提高还原型谷胱甘肽(GSH)的水平,从而增强细胞自身的“解毒”能力。受胰岛素抵抗和2型糖尿病的慢性炎症反应影响,持续的炎症和氧化应激会启动细胞凋亡程序,牡荆素通过上调抗凋亡蛋白Bcl-2的表达,下调促凋亡蛋白Bax的表达,来纠正失衡的Bcl-2/Bax比例。上述作用的最终结果是细胞存活率显著提高,细胞功能得到保护。经牡荆素预处理的INS-1细胞,在受到LPS攻击后,其葡萄糖刺激的胰岛素分泌能力得到显著改善,体现为牡荆素细胞保护功能的有效性。

#### 3 总结

深入探究与分析牡荆素对LPS诱导胰岛INS-1细胞损伤

的保护作用,对于证实牡荆素天然化合物的功效,为糖尿病和胰岛素抵抗的医学研究提供了新的方向。以往2型糖尿病研究重点主要围绕胰岛素抵抗和β细胞功能衰竭,但是众多研究显示,即使没有高糖环境,由LPS模拟的单纯慢性炎症也会造成胰岛酶的细胞损伤和功能衰减,如肠道菌群紊乱、脂肪组织炎症等,均与β细胞功能有直接联系。大多数降糖药物均侧重于改善胰岛素敏感性或促进胰岛素分泌,保护β细胞、延缓细胞凋亡;在此基础之上,牡荆素可以从传统中药中提取有效成分,逐渐成为开发新型糖尿病药物的优质先导化合物,后续研究中可进一步探索牡荆素的多靶点作用以及在中医药、现代药理学等方面的应用潜力。

#### 参考文献:

[1] 卢丽君,田辉,郑洋,胡汉姣.紫花牡荆素对脂多糖诱导的BEAS-2B细胞损伤和NF-κB-Keap1-Nrf2/ARE通路的影响[J].中国免疫学杂志,2024,40(3):546-550.

[2] 毛丽娜,朱清,李俊旭.牡荆素的神经保护作用及机制研究进展[J].中国药理学通报,2016,32(10):1353-1356.

[3] 梁珊珊,刘铭珍,赖思羽,等.大黄素对脂多糖诱导损伤胰岛INS-1细胞TLR4、HO-1蛋白表达的影响[J].福建中医药,2019,50(04):19-21.

[4] 王肱肱,李艳波.牡荆素对脂多糖诱导胰岛INS-1细胞损伤的保护作用[J].中国临床药理学杂志,2016,32(01):48-50.