

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220402

• 综述 •

芒果苷的药效作用研究进展

范香成^{1,2}, 焦广洋³, 张凤^{1,2}, 韩军⁴, 陈万生^{1,2,3*}

1. 海军军医大学(第二军医大学)第二附属医院药剂科, 上海 200003
2. 上海市药物(中药)代谢产物研究重点实验室, 上海 200433
3. 上海中医药大学中药研究所, 上海 201203
4. 海军军医大学(第二军医大学)第二附属医院消化内科, 上海 200003

[摘要] 芒果苷是一种天然存在的C-葡萄糖基黄酮, 是有效的药用化合物, 可以从多种植物中分离提取。研究表明, 芒果苷具有治疗糖尿病、抗肿瘤、抗炎、抗氧化、治疗眼部疾病、神经系统保护、肾脏保护、改善心血管疾病等作用。其具有众多的生物活性, 对预防和治疗多种疾病有巨大潜力。本文对近年来芒果苷的药效学研究进展及其作用机制进行综述, 以期为芒果苷的进一步研究和利用提供科学依据。

[关键词] 芒果苷; 黄酮; 药效学; 糖尿病; 肿瘤; 作用机制

[引用本文] 范香成, 焦广洋, 张凤, 等. 芒果苷的药效作用研究进展[J]. 海军军医大学学报, 2024, 45(2): 219-226. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220402.

Pharmacodynamics of mangiferin: research progress

FAN Xiangcheng^{1,2}, JIAO Guangyang³, ZHANG Feng^{1,2}, HAN Jun⁴, CHEN Wansheng^{1,2,3*}

1. Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200003, China
2. Shanghai Key Laboratory of Drug (Traditional Chinese Medicine) Metabolite Research, Shanghai 200433, China
3. Institute of Chinese Materia Medica, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China
4. Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200003, China

[Abstract] Mangiferin is a naturally derived C-glucosyl flavone, which can be isolated from many plants as a potent pharmaceutical compound. Previous studies indicated that mangiferin exerts an array of pharmacological activities, including anti-diabetes, anti-tumor, anti-inflammation, anti-oxidation, treatment of eye diseases, nervous system protection, kidney protection, and improvement of cardiovascular diseases. Due to its various biological activities, mangiferin has great potential for prevention and treatment of many diseases. This paper summarizes the research progress and the mechanism of mangiferin pharmacodynamics, so as to provide a scientific basis for the further research and utilization of mangiferin.

[Key words] mangiferin; flavone; pharmacodynamics; diabetes mellitus; tumor; mechanism of action

[Citation] FAN X, JIAO G, ZHANG F, et al. Pharmacodynamics of mangiferin: research progress[J]. Acad J Naval Med Univ, 2024, 45(2): 219-226. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220402.

芒果苷作为天然产物中的黄酮类化合物存在于多种植物中, 如百合科植物知母的根茎, 漆树科植物芒果树的果实、叶子和茎皮等。因其具有治疗

糖尿病、抗肿瘤、抗炎、抗氧化、治疗眼部疾病、神经系统保护、肾脏保护、改善心血管疾病等作用而被广泛研究^[1-2]。本文对近年来芒果苷的药效学

[收稿日期] 2022-05-11 **[接受日期]** 2022-08-23

[基金项目] 国家自然科学基金(81830109), 海军军医大学(第二军医大学)第二附属医院人才建设三年行动计划——“金字塔人才工程”(0806, 1016), 海军军医大学(第二军医大学)第二附属医院创新型临床研究项目(2020YLCYJ-Y25)。Supported by National Natural Science Foundation of China (81830109), “Pyramid Talent Program” of Three-year Action Plan for Talent Construction of The Second Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University) (0806, 1016), and Innovative Clinical Research Project of The Second Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University) (2020YLCYJ-Y25).

[作者简介] 范香成, 博士生. E-mail: cpufxc@163.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81886181, E-mail: chenwansheng@smmu.edu.cn

研究进展及其作用机制进行综述。

1 芒果苷的化学结构及特点

芒果苷(化学结构式见图1)是一种黄色结晶的天然黄酮类物质,分子量为422.34;微溶于乙醇、水,不溶于一些非极性溶剂(如正己烷或乙醚),水中溶解度仅为0.111 mg/mL;其亲脂性低、肠膜渗透性较差,口服生物利用度仅为1.2%^[3]。芒果苷存在于被子植物的96个种、28个属和19个科中,其来源广泛并且有多种药理活性,具有良好的应用前景^[4]。其C-葡萄糖基黄酮的化学结构对于芒果苷与特定受体的相互作用至关重要。根据药物筛选的里宾斯基五规则,芒果苷的分子量、邻苯二酚结构和脂水分配系数值都说明其具有类药物质性质^[5]。近些年研究开发出许多新型芒果苷递送系统以及针对芒果苷的结构进行修饰改造,大大提高了芒果苷的溶解度和生物利用度,延迟了半衰期和体内清除速度,有助于将其发展为治疗多种疾病的潜在药物。此外,作为一种天然化合物,芒果苷的毒性较小甚至被认为是无毒的,只有在高剂量(1 000 mg/kg,远超临床使用剂量)下才观察到毒性作用^[2]。

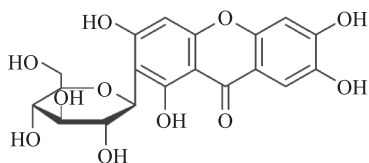


图1 芒果苷的化学结构式

2 芒果苷的药效学作用

2.1 治疗糖尿病 当胰岛功能受损不能分泌足够的胰岛素,或者胰岛素响应器官无法充分利用胰岛产生的胰岛素(即胰岛素抵抗)就会导致糖尿病的发生,芒果苷在这两方面均有治疗作用。在保护胰岛功能方面,最近的一项研究表明芒果苷的靶向聚合物纳米颗粒(5、10 mg/kg)通过尾静脉注射给药(每3 d 1次,持续21 d),可以促进胰岛 β 细胞增殖,减少胰岛 β 细胞凋亡,修复体内受损胰岛功能,促进胰岛素分泌,调节血糖稳态,进而用于1型、2型糖尿病的防治^[6]。芒果苷(30、90 mg/kg)连续给药14 d后,通过上调细胞周期调节因子和胰岛再生过程中必需基因的表达,促进部分胰岛切除小鼠的胰岛再生和 β 细胞增殖^[7]。因此,芒果苷可

以通过修复胰岛功能、促进胰岛素的分泌、调节血糖稳态发挥糖尿病的治疗作用。

在胰岛素抵抗方面,芒果苷通过过氧化物酶体增殖激活受体 α/γ 途径,促进游离脂肪酸 β 氧化以及葡萄糖转运体4的表达,减轻胰岛素抵抗^[8-9]。炎症损伤和氧化应激是促进糖尿病发生、发展的重要因素,芒果苷通过抑制缺氧诱导因子1 α (hypoxia-inducible factor 1 α , HIF-1 α)表达和NF- κ B信号通路、抑制JNK磷酸化、减轻内质网应激,使炎症损伤的胰岛素信号通路得到修复,间接改善胰岛素抵抗^[10]。此外芒果苷可以通过促进葡萄糖摄取、代谢和糖酵解直接降低血糖^[11-12]。一项随机双盲对照试验也显示,连续12周口服芒果苷补充剂(150 mg/d)可改善超重高脂血症患者的血脂参数,加强游离脂肪酸 β 氧化,促进胰岛素受体与靶细胞的结合,直接改善胰岛素抵抗^[13]。本课题组研究发现,结构修饰优化的芒果苷衍生物X-3(40、80、120 mg/kg)经过8周的治疗,可通过激活腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)减轻db/db小鼠的高血糖和肥胖症状,且治疗效果呈现剂量依赖性^[14]。因此,芒果苷对于1型、2型糖尿病均具有良好的治疗作用,可作为一种潜在的抗糖尿病新药。

2.2 抗肿瘤作用 miRNA是细胞增殖、分化和凋亡的重要调节因子,其中miRNA-92a和miRNA-27b的水平升高会导致各种类型的癌症发生。在人类非小细胞肺癌细胞中,芒果苷(10、20、40 μ mol/L)通过降低miRNA-92a和miRNA-27b的表达水平来调节人肺腺癌细胞的增殖和凋亡,对肺癌的发生起到逆转和抑制作用^[15]。此外,芒果苷(10~50 μ g/mL)可以抑制脂多糖诱导的上皮间质细胞转化,增强肿瘤抑制基因Period1在非小细胞肺癌细胞中的表达,表明芒果苷不仅具有抗炎作用,而且有发展成抗肿瘤药物的潜力^[16]。有研究表明芒果苷通过调节CNE2鼻咽癌细胞系中B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)和B淋巴细胞瘤-2相关X蛋白(Bcl-2-associated X protein, Bax)基因的表达,诱导鼻咽癌细胞凋亡并抑制其增殖^[17]。卵巢癌是女性三大恶性肿瘤之一,在全球范围内具有高发病率和高死亡率。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)是一个蛋白质大家族

的成员,在肿瘤中具有较高的表达水平,特别是MMP-2、MMP-9和MMP-11,它们参与各种肿瘤细胞的侵袭、转移和血管生成等过程。在胶质瘤研究中发现,芒果苷抑制转录激活因子NF- κ B和激活蛋白1与MMP-9启动子的结合,并抑制醋酸佛波醇肉豆蔻酸酯诱导PKB/Akt和MAPK的磷酸化,这些激酶是促进MMP-9表达的上游信号分子,因此芒果苷对MMP-9的特异性抑制为治疗胶质瘤提供了有价值的药理学工具^[18]。近年来前列腺癌的发病率和相关死亡率在逐步增加,研究表明芒果苷能通过下调Bcl-2和上调miRNA-182抑制人前列腺癌细胞PC3的增殖并诱导细胞凋亡^[19]。

化疗药物的联合用药可增强药效、降低药物的使用剂量,达到增效减毒的作用。研究表明低浓度的芒果苷可以通过增加肿瘤坏死因子受体相关死亡域蛋白和肿瘤坏死因子受体超家族成员25的表达来增强橙皮苷的活性,促进宫颈癌细胞HeLa的程序性死亡^[20]。在人髓性白血病细胞HL-60中,芒果苷增强了核因子e2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)蛋白的积累,促进了Nrf2与抗氧化反应元件的结合,调节了醌氧化还原酶1表达,并降低了细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平,因此芒果苷能减轻氧化应激并减弱依托泊苷诱导的单核人脐带血细胞的细胞毒性,可以作为一种潜在的化疗辅助剂^[21]。此外,芒果苷通过减少宫颈癌细胞HeLa和结肠癌细胞HT29中NF- κ B活化来增加奥沙利铂的促凋亡作用,提高奥沙利铂的疗效,抑制癌细胞耐药性的发展^[22]。另一方面,芒果苷通过下调细胞周期蛋白依赖性激酶1-细胞周期蛋白B1信号通路触发G₂/M期细胞周期停滞,抑制蛋白激酶C-NF- κ B通路诱导细胞死亡,并且增强顺铂对人肺癌细胞A549的抗增殖作用,表明芒果苷与抗肿瘤药物联合治疗具有潜在的巨大临床收益^[23]。

在天然药物活性成分的筛选中发现,卵巢癌小鼠经过20d的芒果苷(20、60 mg/kg)腹腔注射后,通过下调MMP-2和MMP-9以剂量依赖的方式抑制上皮卵巢癌的进展^[24]。芒果苷(50、100、200 mg/kg)在连续给药3周后,作为一种新型选择性NF- κ B诱导激酶抑制剂,通过抑制NF- κ B信号通路从而抑制小鼠转移性黑素瘤模型中肿瘤的转移和生长^[25]。研究发现,经过芒果苷(50 mg/kg)8周治

疗可以改变氧化应激和细胞凋亡途径,减轻二乙基亚硝胺诱导的大鼠肝细胞癌进程^[26]。

综上所述,大量证据表明芒果苷对多种恶性肿瘤具有抑制作用,并且芒果苷与其他抗肿瘤药物联合使用会产生协同作用,不良反应更少,疗效更好,为新型抗肿瘤药物的研发和克服某些化疗药物的耐药性指明了方向。

2.3 抗炎作用 炎症是椎间盘退变的主要诱发因素。芒果苷含有与多个羟基连接的C-葡萄糖基,具有很强的自由基清除和抗炎活性。体外研究表明,芒果苷通过降低人髓核细胞中ROS的产生改善线粒体损伤,并抑制NF- κ B信号通路的激活,降低TNF- α 刺激下调亡相关参数的表达,可以为椎间盘退变提供潜在的治疗手段^[27]。

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种慢性自身免疫性疾病,与滑膜炎、软骨炎症和骨侵蚀有关,最终导致骨关节的破坏和畸形^[28]。研究表明,芒果苷(15、30、45 mg/kg)连续给药2周后,通过抑制MAPK和NF- κ B通路发挥抗RA作用,表现为抑制炎症细胞的增殖、迁移和分泌,促进炎症细胞凋亡,有效减弱了RA中成纤维细胞样滑膜细胞的破坏行为,对佐剂性关节炎大鼠的关节发挥保护作用^[29]。在非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)中发现,芒果苷(25、50、100 mg/kg)连续给药12周,通过腺苷酸活化蛋白激酶-NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)炎症小体炎症信号通路促进糖脂代谢,抑制炎症反应,改善高脂饮食诱导的NAFLD^[30]。芒果苷(15、30、60 mg/kg)连续给药12周后,通过抑制NF- κ B和JNK活性降低炎症反应,主要表现为降低体重以及血浆和肝脏中甘油三酯、总胆固醇的水平,改善了高脂饮食喂养小鼠的NAFLD^[31]。对于脂多糖诱导的小鼠肺组织病理损伤和炎症反应,预给药芒果苷(100 mg/kg)以NF- κ B依赖性方式抑制巨噬细胞中NLRP3炎症小体的活化,降低炎症反应,修复炎症导致的肺损伤^[32]。

2.4 抗氧化作用 氧化应激在关节炎导致的关节损伤中起重要作用,其发生原因是机体自由基负荷与抗氧化物质之间的失衡。关节炎大鼠表现为ROS增多、蛋白质标志物和脂质氧化升高^[33]。芒

果昔 (15、30、45 mg/kg) 不仅可以改善脂质过氧化、降低一氧化氮水平, 还可以提高抗氧化酶的活性, 具有良好的抗氧化作用^[29]。此外, 芒果昔 (20 mg/kg) 通过增强 *Nrf2* mRNA 的表达, 增加血红素加氧酶 1 (heme oxygenase 1, HO-1)、谷胱甘肽和总抗氧化能力水平, 增强超氧化物歧化酶的活性, 降低丙二醛和一氧化氮的水平, 恢复类固醇和精子生成, 对抗邻苯二甲酸 (2-乙基己基) 酯引起的睾丸损伤^[34]。对于过氧化氢介导的细胞早衰, 芒果昔可通过降低氧化负荷、稳定线粒体膜电位保护细胞免受细胞周期停滞, 可以延缓慢性氧化应激介导的过早衰老发作^[35]。芒果昔 (20、50、100 mg/kg) 通过抑制 ROS 和丙二醛的产生、提高超氧化物歧化酶的活性增加脂多糖诱导的脓毒症中肺和肾脏的总抗氧化能力, 减轻氧化损伤^[36]。先兆子痫是一种炎症性疾病, 可在胎盘中诱发氧化应激, 芒果昔 (10、20、40 mg/kg) 可通过激活 PI3K/Akt/mTOR 通路改善先兆子痫小鼠模型中胎盘的氧化应激, 降低收缩压和蛋白尿的水平^[37]。此外, 芒果昔 (40 mg/kg) 通过上调 Nrf2-HO-1 轴减轻神诱导的氧化性肺损伤, 恢复肺中的氧化平衡, 抑制细胞凋亡^[38]。

2.5 在眼部疾病中的作用 ROS 的过度产生会影响视神经元和视网膜血管的正常功能, 因此许多眼部疾病与氧化应激有关, 例如黄斑变性和糖尿病性视网膜病^[39]。研究表明, 芒果昔通过下调 HIF-1 α 和胶质纤维酸性蛋白、上调缺血性小鼠视网膜中的沉默信息调节因子 2 同源蛋白 1 (silent information regulator factor 2-homolog 1, SIRT1), 对缺血性小鼠视网膜中的视网膜神经节细胞起到保护作用, 能防止氧化应激下的缺血性小鼠视网膜中视网膜神经节细胞损伤^[40]。糖尿病视网膜病变是糖尿病引起的严重并发症, 也是导致失明的主要原因, 芒果昔通过调节 PI3K/Akt/mTOR 信号通路抑制大鼠视网膜毛细血管内皮细胞血管生成和细胞迁移, 是糖尿病视网膜病变的有效治疗策略^[41]。芒果昔对眼部疾病能发挥良好的生物活性, 主要原因是其可通过血视网膜屏障到达靶器官并发挥作用。

2.6 在神经系统中的保护作用 帕金森病是一种神经退行性疾病, 其特征是中脑纹状体区域神经元发生炎症和死亡。帕金森病期间 NF- κ B 的表达增加, 从而促进了氧化应激、刺激促炎细胞因子的释

放并诱导一氧化氮的表达^[42]。芒果昔作为一种特定的 NF- κ B 抑制剂, 改善了运动活性和氧化应激的关键参数, 降低炎症反应, 对帕金森病大鼠的神经系统具有保护作用, 可以作为治疗帕金森病的一种潜在策略^[42]。此外, 芒果昔可以通过抑制乙酰胆碱酯酶或刺激胆碱能受体、抑制 NF- κ B 活化改善长期胆碱能记忆缺陷^[43]。在缺氧/复氧诱导的缺血再灌注损伤与缺血性脑疾病模型中, 芒果昔通过激活 SIRT1/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α 信号通路减轻神经母细胞瘤细胞的损伤, 发挥神经保护作用, 这可能对临床缺血性脑卒中患者有益^[44]。一项聚焦于芒果昔对健康成人认知功能急性影响的双盲、安慰剂对照的交叉研究表明, 芒果昔可以增强注意力、长期记忆能力以及认知能力^[45]。 β -淀粉样蛋白介导的 ROS 过度产生会破坏神经元内的氧化还原平衡, 加剧线粒体功能障碍, 从而导致神经元损伤, 芒果昔通过降低氧化应激、改善线粒体功能障碍发挥神经保护作用^[46]。在快速老化的小鼠模型中, 芒果昔恢复了老化小鼠的学习能力, 改善了记忆障碍, 并通过调节大脑中的脂质氧化和 β -淀粉样蛋白沉积来减少海马的病理损伤^[47]。另有研究者发现, 芒果昔可以增强海马锥体细胞兴奋性, 提高空间和时间依赖性记忆的潜力, 从而增强中枢神经系统活性^[48]。在慢性轻度应激诱导的小鼠抑郁模型中, 芒果昔通过抑制海马 NLRP3 炎症小体表达, 增强中枢神经系统活性, 发挥神经内分泌保护功能^[49]。

2.7 在肾脏保护中的作用 肾病或肾功能障碍是重大的健康问题, 主要原因是肾脏发生氧化应激损伤和炎症增加。体外研究表明, 芒果昔通过使 MAPK 和 NF- κ B 信号通路失活抑制 IL-6 和 IL-8 的表达, 降低人肾内皮细胞因镉暴露导致的肾脏炎症^[50]。在进行天然产物的药效筛选时, 越来越多的研究表明芒果昔具有强大的肾脏保护作用, 一方面芒果昔 (10、30、100 mg/kg) 通过腺苷-CD73 信号通路抑制缺血再灌注肾损伤模型小鼠肾小管细胞的凋亡和促炎反应, 从而减轻肾损伤^[51], 另一方面芒果昔通过抑制肾脏组织中的诱导型一氧化氮合酶和 NF- κ B 途径发挥抗氧化作用, 从而改善 D(+) 半乳糖胺诱导的大鼠肾毒性和肾损伤^[52]。此外, 芒果昔 (20、50、100 mg/kg) 通过上调紧密连接蛋白的表达, 保护内皮细胞糖蛋白复合物

syndecan-1, 抑制 ROS 和丙二醛的产生, 下调血管通透性, 抑制炎症和氧化损伤, 对脓毒症引发的急性肾损伤具有治疗作用^[36]。高尿酸血症的特征是血液中循环尿酸水平异常升高, 并与肾脏损伤风险的增加有关, 芒果苷 (50 mg/kg) 可以通过促进水通道蛋白 2 相关的尿酸排泄来降低血清尿酸水平, 降低肾脏炎症和纤维化, 改善高尿酸血症肾病的病理状态^[53]。

糖尿病肾病是全球 1 型、2 型糖尿病中常见的糖尿病微血管并发症, 芒果苷 (50 mg/kg) 通过调节己糖激酶 II 与线粒体的结合以及尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 4 的信号转导, 对糖尿病引起的肾损伤起到保护作用, 降低氧化应激的发生^[54]。此外, 芒果苷 (12.5、25 或 50 mg/kg) 通过 AMPK-mTOR-unc-51 样自噬激活激酶 1 通路增强糖尿病条件下的自噬, 延缓糖尿病肾病的进展, 保护足细胞^[55], 这些发现为了解芒果苷在糖尿病肾病中肾脏保护作用的分子机制提供了新的见解。肾间质纤维化被认为是糖尿病肾病的典型表现, 芒果苷 (15、30、60 mg/kg) 可以通过调节磷酸酶与张力蛋白同源物/PI3K/Akt 信号通路, 抑制炎症和氧化应激, 减轻链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠肾间质纤维化, 起到肾脏保护作用^[56]。

2.8 在心血管疾病中的作用 一项随机双盲对照临床研究表明, 芒果苷能降低血清中甘油三酯和游离脂肪酸的水平, 有效改善超重高脂血症患者的血脂水平, 表明芒果苷对于心血管疾病具有一定治疗作用^[13]。在高脂血症大鼠中观察到芒果苷 (50、100、150 mg/kg, 连续灌胃 6 周) 通过激活 AMPK 促进肝脏脂质分解代谢, 降低血浆游离脂肪酸, 改善血脂代谢异常及相关综合征^[57]。同时, 芒果苷 (50、150 mg/kg) 上调过氧化物酶体增殖物激活受体 α 、脂肪酸转位酶、肉碱棕榈酰转移酶 1 的 mRNA 表达, 下调甾醇调节元件结合蛋白 1c、乙酰辅酶 A 羧化酶、酯酰辅酶 A、二酰基甘油酰基转移酶 2 及肝脏中微粒体甘油三酯转移蛋白的 mRNA 表达, 对高脂喂养仓鼠的高脂血症具有治疗作用^[58]。此外, 在糖尿病心肌病大鼠模型中, 芒果苷 (20 mg/kg, 连续灌胃给药 16 周) 通过抑制 NF- κ B 信号通路降低 ROS 和晚期糖基化终产物的水平, 防止糖尿病心肌病的进展^[59]。丙酮酸脱氢酶活性降低被认为是糖尿病心肌病和骨骼肌中碳水化合物代谢紊乱的

主要风险因素之一, 芒果苷 (400 mg/kg) 通过激活丙酮酸脱氢酶增强丙酮酸氧化, 增加碳水化合物氧化和底物能量利用的代谢灵活性, 从根本上改善代谢综合征^[60]。

3 小结

芒果苷作为一种天然来源的黄酮类化合物, 具有毒性低、来源广泛、价格低廉、生物相容性好、作用靶点丰富等优点, 在药理作用方面主要表现为抗糖尿病、抗肿瘤、抗炎、抗氧化、神经系统保护、心血管保护、肾脏保护、改善眼部疾病等, 针对芒果苷的研究有望为多种疾病提供新的治疗策略。

在众多关于芒果苷药理学作用的研究中, 研究人员并未使用标准化的研究方法, 现有研究均未在同一基线上对芒果苷的药效学指标及使用剂量等进行比较分析。因此, 对芒果苷的药效进行统一和标准化的评估是进一步探索其药效学和质量保证的核心组成部分。此外, 在芒果苷的临床研究中研究人员还应关注其理化性质对应的药效学参数, 包括生物利用度、半衰期、不良反应和毒性等。未来需要充分探究验证芒果苷的药理作用机制, 并且创造具有更高质量、更好载药能力和生物效应的递送系统, 以对保护人类生命健康作出更大贡献。

[参考文献]

- [1] WANG M, LIANG Y, CHEN K, et al. The management of diabetes mellitus by mangiferin: advances and prospects[J]. *Nanoscale*, 2022, 14(6): 2119-2135. DOI: 10.1039/d1nr06690k.
- [2] DOU W, ZHANG J, REN G, et al. Mangiferin attenuates the symptoms of dextran sulfate sodium-induced colitis in mice via NF- κ B and MAPK signaling inactivation[J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 23(1): 170-178. DOI: 10.1016/j.intimp.2014.08.025.
- [3] MOROZKINA S N, NHUNG VU T H, GENERALOVA Y E, et al. Mangiferin as new potential anti-cancer agent and mangiferin-integrated polymer systems—a novel research direction[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(1): 79. DOI: 10.3390/biom11010079.
- [4] LIU H, LIU S L. Pharmacological effects of natural components against ovarian cancer and mechanisms[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021: 55-73. DOI: 10.1007/978-3-030-73359-9_4.
- [5] SAHA S, SADHUKHAN P, SIL P C. Mangiferin: a xanthone with multipotent anti-inflammatory potential[J]. *Biofactors*, 2016, 42(5): 459-474. DOI: 10.1002/biof.1292.

- [6] WANG M, ZHANG Z, HUO Q, et al. Targeted polymeric nanoparticles based on mangiferin for enhanced protection of pancreatic β -cells and type 1 diabetes mellitus efficacy[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2022, 14(9): 11092-11103. DOI: 10.1021/acsami.1c22964.
- [7] WANG H L, LI C Y, ZHANG B, et al. Mangiferin facilitates islet regeneration and β -cell proliferation through upregulation of cell cycle and β -cell regeneration regulators[J]. Int J Mol Sci, 2014, 15(5): 9016-9035. DOI: 10.3390/ijms15059016.
- [8] ZHANG Q, KONG X, YUAN H, et al. Mangiferin improved palmitate-induced-insulin resistance by promoting free fatty acid metabolism in HepG2 and C2C12 cells via PPAR α : mangiferin improved insulin resistance[J]. J Diabetes Res, 2019, 2019: 2052675. DOI: 10.1155/2019/2052675.
- [9] SINGH A K, RAJ V, KESHARI A K, et al. Isolated mangiferin and naringenin exert antidiabetic effect via PPAR γ /GLUT4 dual agonistic action with strong metabolic regulation[J]. Chem Biol Interact, 2018, 280: 33-44. DOI: 10.1016/j.cbi.2017.12.007.
- [10] YANG C Q, XU J H, YAN D D, et al. Mangiferin ameliorates insulin resistance by inhibiting inflammation and regulating adipokine expression in adipocytes under hypoxic condition[J]. Chin J Nat Med, 2017, 15(9): 664-673. DOI: 10.1016/S1875-5364(17)30095-X.
- [11] WANG F, YAN J, NIU Y, et al. Mangiferin and its aglycone, norathyriol, improve glucose metabolism by activation of AMP-activated protein kinase[J]. Pharm Biol, 2014, 52(1): 68-73. DOI: 10.3109/13880209.2013.814691.
- [12] LIU Z, APONTES P, FOMENKO E, et al. Mangiferin accelerates glycolysis and enhances mitochondrial bioenergetics[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(1): 201. DOI: 10.3390/ijms19010201.
- [13] NA L, ZHANG Q, JIANG S, et al. Mangiferin supplementation improves serum lipid profiles in overweight patients with hyperlipidemia: a double-blind randomized controlled trial[J]. Sci Rep, 2015, 5: 10344. DOI: 10.1038/srep10344.
- [14] HAN J, YI J, LIANG F, et al. X-3, a mangiferin derivative, stimulates AMP-activated protein kinase and reduces hyperglycemia and obesity in db/db mice[J]. Mol Cell Endocrinol, 2015, 405: 63-73. DOI: 10.1016/j.mce.2015.02.008.
- [15] CHI X J, MENG J J, LIN C Y, et al. Mangiferin inhibits human lung adenocarcinoma by suppressing miR-27b and miR-92a[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 2822950. DOI: 10.1155/2021/2822950.
- [16] LIN Y S, TSAI K L, CHEN J N, et al. Mangiferin inhibits lipopolysaccharide-induced epithelial-mesenchymal transition (EMT) and enhances the expression of tumor suppressor gene PER1 in non-small cell lung cancer cells[J]. Environ Toxicol, 2020, 35(10): 1070-1081. DOI: 10.1002/tox.22943.
- [17] PAN L L, WANG A Y, HUANG Y Q, et al. Mangiferin induces apoptosis by regulating Bcl-2 and Bax expression in the CNE2 nasopharyngeal carcinoma cell line[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(17): 7065-7068. DOI: 10.7314/apjcp.2014.15.17.7065.
- [18] JUNG J S, JUNG K, KIM D H, et al. Selective inhibition of *MMP-9* gene expression by mangiferin in PMA-stimulated human astrogloma cells: involvement of PI3K/Akt and MAPK signaling pathways[J]. Pharmacol Res, 2012, 66(1): 95-103. DOI: 10.1016/j.phrs.2012.02.013.
- [19] LI M, MA H, YANG L, et al. Mangiferin inhibition of proliferation and induction of apoptosis in human prostate cancer cells is correlated with downregulation of B-cell lymphoma-2 and upregulation of microRNA-182[J]. Oncol Lett, 2016, 11(1): 817-822. DOI: 10.3892/ol.2015.3924.
- [20] BARTOSZEWSKI R, HERING A, MARSZAŁŁ M, et al. Mangiferin has an additive effect on the apoptotic properties of hesperidin in *Cyclopia sp.* tea extracts[J]. PLoS One, 2014, 9(3): e92128. DOI: 10.1371/journal.pone.0092128.
- [21] ZHANG B P, ZHAO J, LI S S, et al. Mangiferin activates Nrf2-antioxidant response element signaling without reducing the sensitivity to etoposide of human myeloid leukemia cells *in vitro*[J]. Acta Pharmacol Sin, 2014, 35(2): 257-266. DOI: 10.1038/aps.2013.165.
- [22] PLESSIS-STOMAN D D, PREEZ J D, VAN DE VENTER M. Combination treatment with oxaliplatin and mangiferin causes increased apoptosis and downregulation of NF κ B in cancer cell lines[J]. Afr J Tradit Complement Altern Med, 2011, 8(2): 177-184. DOI: 10.4314/ajtcam.v8i2.63206.
- [23] SHI W, DENG J, TONG R, et al. Molecular mechanisms underlying mangiferin-induced apoptosis and cell cycle arrest in A549 human lung carcinoma cells[J]. Mol Med Rep, 2016, 13(4): 3423-3432. DOI: 10.3892/mmr.2016.4947.
- [24] ZENG Z, LIN C, WANG S, et al. Suppressive activities of mangiferin on human epithelial ovarian cancer[J]. Phytomedicine, 2020, 76: 153267. DOI: 10.1016/j.phymed.2020.153267.
- [25] TAKEDA T, TSUBAKI M, SAKAMOTO K, et al. Mangiferin, a novel nuclear factor kappa B-inducing kinase inhibitor, suppresses metastasis and tumor growth in a mouse metastatic melanoma model[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2016, 306: 105-112. DOI: 10.1016/j.taap.2016.07.005.

- [26] YANG G, SHANG X, CUI G, et al. Mangiferin attenuated diethylnitrosamine-induced hepatocellular carcinoma in sprague-dawley rats via alteration of oxidative stress and apoptotic pathway[J]. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 2019, 38(1): 1-12. DOI: 10.1615/jenvironpatholtoxiconcol.2018027392.
- [27] YU H, HOU G, CAO J, et al. Mangiferin alleviates mitochondrial ROS in nucleus pulposus cells and protects against intervertebral disc degeneration via suppression of NF- κ B signaling pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6632786. DOI: 10.1155/2021/6632786.
- [28] OSTROWSKA M, MAŚLIŃSKI W, PROCHOREC-SOBIESZEK M, et al. Cartilage and bone damage in rheumatoid arthritis[J]. *Rheumatology*, 2018, 56(2): 111-120. DOI: 10.5114/reum.2018.75523.
- [29] WANG R, LIU J, WANG Z, et al. Mangiferin exert protective effects on joints of adjuvant-induced arthritis rats by regulating the MAPKs/NF- κ B pathway of fibroblast-like synoviocytes[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 101: 108352. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.108352.
- [30] ZHANG Y, WANG R, YAO H, et al. Mangiferin ameliorates HFD-induced NAFLD through regulation of the AMPK and NLRP3 inflammasome signal pathways[J]. *J Immunol Res*, 2021, 2021: 4084566. DOI: 10.1155/2021/4084566.
- [31] WANG H, ZHU Y Y, WANG L, et al. Mangiferin ameliorates fatty liver via modulation of autophagy and inflammation in high-fat-diet induced mice[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 96: 328-335. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.10.022.
- [32] LI N, XIONG R, HE R, et al. Mangiferin mitigates lipopolysaccharide-induced lung injury by inhibiting NLRP3 inflammasome activation[J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 2289-2300. DOI: 10.2147/JIR.S304492.
- [33] BRACHT A, SILVEIRA S S, CASTRO-GHIZONI C V, et al. Oxidative changes in the blood and serum albumin differentiate rats with monoarthritis and polyarthritis[J]. *Springerplus*, 2016, 5: 36. DOI: 10.1186/s40064-016-1671-1.
- [34] AWNY M M, AL-MOKADDEM A K, ALI B M. Mangiferin mitigates di-(2-ethylhexyl) phthalate-induced testicular injury in rats by modulating oxidative stress-mediated signals, inflammatory cascades, apoptotic pathways, and steroidogenesis[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2021, 711: 108982. DOI: 10.1016/j.abb.2021.108982.
- [35] KANOI R, LOACHAN P, DAS S, et al. Mangiferin, a naturally occurring polyphenol, mitigates oxidative stress induced premature senescence in human dermal fibroblast cells[J]. *Mol Biol Rep*, 2021, 48(1): 457-466. DOI: 10.1007/s11033-020-06074-2.
- [36] ZHANG D, HAN S, ZHOU Y, et al. Therapeutic effects of mangiferin on sepsis-associated acute lung and kidney injuries via the downregulation of vascular permeability and protection of inflammatory and oxidative damages[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2020, 152: 105400. DOI: 10.1016/j.ejps.2020.105400.
- [37] HUANG J, ZHENG L, WANG F, et al. Mangiferin ameliorates placental oxidative stress and activates PI3K/Akt/mTOR pathway in mouse model of preeclampsia[J]. *Arch Pharm Res*, 2020, 43(2): 233-241. DOI: 10.1007/s12272-020-01220-7.
- [38] MAHALANOBISH S, SAHA S, DUTTA S, et al. Mangiferin alleviates arsenic induced oxidative lung injury via upregulation of the Nrf2-HO1 axis[J]. *Food Chem Toxicol*, 2019, 126: 41-55. DOI: 10.1016/j.fct.2019.02.022.
- [39] BEEBE D C, HOLEKAMP N M, SHUI Y B. Oxidative damage and the prevention of age-related cataracts[J]. *Ophthalmic Res*, 2010, 44(3): 155-165. DOI: 10.1159/000316481.
- [40] KIM S J, SUNG M S, HEO H, et al. Mangiferin protects retinal ganglion cells in ischemic mouse retina via SIRT1[J]. *Curr Eye Res*, 2016, 41(6): 844-855. DOI: 10.3109/02713683.2015.1050736.
- [41] SHI J, LV H, TANG C, et al. Mangiferin inhibits cell migration and angiogenesis via PI3K/AKT/mTOR signaling in high glucose-and hypoxia-induced RRCECs[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(6): 473. DOI: 10.3892/mmr.2021.12112.
- [42] CHANDRA T P, CHAUDHARY MANJU J, RISHI P, et al. Pharmacological, biochemical and immunological studies on protective effect of mangiferin in 6-hydroxydopamine (6-OHDA)-induced Parkinson's disease in rats[J]. *Ann Neurosci*, 2021, 28(3/4): 137-149.
- [43] JUNG K, LEE B, HAN S J, et al. Mangiferin ameliorates scopolamine-induced learning deficits in mice[J]. *Biol Pharm Bull*, 2009, 32(2): 242-246. DOI: 10.1248/bpb.32.242.
- [44] CHEN M, WANG Z, ZHOU W, et al. SIRT1/PGC-1 α signaling activation by mangiferin attenuates cerebral hypoxia/reoxygenation injury in neuroblastoma cells[J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 907: 174236. DOI: 10.1016/j.ejphar.2021.174236.
- [45] WIGHTMAN E L, JACKSON P A, FORSTER J, et al. Acute effects of a polyphenol-rich leaf extract of *Mangifera indica* L. (zynamite) on cognitive function in healthy adults: a double-blind, placebo-controlled crossover study[J]. *Nutrients*, 2020, 12(8): 2194. DOI: 10.3390/nu12082194.

- [46] ALBERDI E, SÁNCHEZ-GÓMEZ M V, RUIZ A, et al. Mangiferin and morin attenuate oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and neurocytotoxicity, induced by amyloid beta oligomers[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 2856063. DOI: 10.1155/2018/2856063.
- [47] DU Z, FANSHI F, LAI Y H, et al. Mechanism of anti-dementia effects of mangiferin in a senescence accelerated mouse (SAMP8) model[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(9): BSR20190488. DOI: 10.1042/bsr20190488.
- [48] LÓPEZ-RÍOS L, WIEBE J C, VEGA-MORALES T, et al. Central nervous system activities of extract *Mangifera indica* L[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 260: 112996. DOI: 10.1016/j.jep.2020.112996.
- [49] CAO C, SU M, ZHOU F. Mangiferin inhibits hippocampal NLRP3 inflammasome and exerts antidepressant effects in a chronic mild stress mice model[J]. *Behav Pharmacol*, 2017, 28(5): 356-364. DOI: 10.1097/fbp.0000000000000305.
- [50] RAJENDRAN P, RENGARAJAN T, NISHIGAKI Y, et al. *In vitro* studies on mangiferin protection against cadmium-induced human renal endothelial damage and cell death via the MAP kinase and NF- κ B pathways[J]. *J Recept Signal Transduct*, 2016, 36(1): 57-66. DOI: 10.3109/10799893.2015.1019137.
- [51] WANG B, WAN J, GONG X, et al. Mangiferin attenuates renal ischemia-reperfusion injury by inhibiting inflammation and inducing adenosine production[J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 25(1): 148-154. DOI: 10.1016/j.intimp.2014.11.011.
- [52] GHOSH M, DAS J, SIL P C. D(+) galactosamine induced oxidative and nitrosative stress-mediated renal damage in rats via NF- κ B and inducible nitric oxide synthase (iNOS) pathways is ameliorated by a polyphenol xanthone, mangiferin[J]. *Free Radic Res*, 2012, 46(2): 116-132. DOI: 10.3109/10715762.2011.644240.
- [53] LI X, YAN Z, CARLSTRÖM M, et al. Mangiferin ameliorates hyperuricemic nephropathy which is associated with downregulation of AQP2 and increased urinary uric acid excretion[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 49. DOI: 10.3389/fphar.2020.00049.
- [54] XU G K, SUN C Y, QIN X Y, et al. Effects of ethanol extract of *Bombax ceiba* leaves and its main constituent mangiferin on diabetic nephropathy in mice[J]. *Chin J Nat Med*, 2017, 15(8): 597-605. DOI: 10.1016/S1875-5364(17)30087-0.
- [55] WANG X, GAO L, LIN H, et al. Mangiferin prevents diabetic nephropathy progression and protects podocyte function via autophagy in diabetic rat glomeruli[J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 824: 170-178. DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.02.009.
- [56] SONG Y, LIU W, TANG K, et al. Mangiferin alleviates renal interstitial fibrosis in streptozotocin-induced diabetic mice through regulating the PTEN/PI3K/akt signaling pathway[J]. *J Diabetes Res*, 2020, 2020: 9481720. DOI: 10.1155/2020/9481720.
- [57] NIU Y, LI S, NA L, et al. Mangiferin decreases plasma free fatty acids through promoting its catabolism in liver by activation of AMPK[J]. *PLoS One*, 2012, 7(1): e30782. DOI: 10.1371/journal.pone.0030782.
- [58] GUO F, HUANG C, LIAO X, et al. Beneficial effects of mangiferin on hyperlipidemia in high-fat-fed hamsters[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2011, 55(12): 1809-1818. DOI: 10.1002/mnfr.201100392.
- [59] HOU J, ZHENG D, FUNG G, et al. Mangiferin suppressed advanced glycation end products (AGEs) through NF- κ B deactivation and displayed anti-inflammatory effects in streptozotocin and high fat diet-diabetic cardiomyopathy rats[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2016, 94(3): 332-340. DOI: 10.1139/cjpp-2015-0073.
- [60] APONTES P, LIU Z, SU K, et al. Mangiferin stimulates carbohydrate oxidation and protects against metabolic disorders induced by high-fat diets[J]. *Diabetes*, 2014, 63(11): 3626-3636. DOI: 10.2337/db14-0006.

[本文编辑] 尹 茶