

# 植物甾醇的抗炎性研究进展

刘雅谦, 李琳, 孙万成, 罗毅皓

(青海大学农牧学院, 西宁 810016)

**摘要:**植物甾醇作为一种食物来源中的功能性成分,对人体产生有益的影响。近年来,植物甾醇由于其安全性和有效的抗炎活性而受到广泛关注。为系统介绍植物甾醇的抗炎作用,综述了植物甾醇对多种炎症抑制作用的分子机制,包括对细胞因子和其他炎症相关因子、NF-KB信号通路及免疫系统的影响,介绍了植物甾醇对结肠炎、前列腺炎、肝炎及其他炎症的作用。植物甾醇是一种有效抗炎的活性物质,未来仍需系统研究其抗炎分子机制及进行临床研究。

**关键词:**植物甾醇; 炎症; 抗炎作用; 机制

中图分类号:TS229;R151.3

文献标识码:A

文章编号:1003-7969(2022)05-0093-07

## Progress on anti-inflammatory properties of phytosterols

LIU Yaqian, LI Lin, SUN Wancheng, LUO Yihao

(College of Agriculture and Animal Husbandry, Qinghai University, Xining 810016, China)

**Abstract:** As a functional ingredient in food sources, phytosterols have a beneficial effect on the human body. In recent years, phytosterols have received widespread attention due to their safety and effective anti-inflammatory activity. In order to systematically summarize the function in anti-inflammation of phytosterols, the molecular mechanism of the inhibitory effects of phytosterols on various inflammations, including the effects on cytokines and other inflammation related factors, NF-KB signal pathway and immune system, and the effects of phytosterols on colitis, prostatitis, hepatitis and other inflammation were introduced. Phytosterol is an effective anti-inflammatory active substance. In the future, its anti-inflammatory molecular mechanism needs to be studied systematically and the clinical research needs to be carried out.

**Key words:** phytosterol; inflammation; anti-inflammatory effect; mechanism

炎症是许多慢性病如肥胖、高血压、动脉粥样硬化、癌症、阿尔茨海默病等发病的根源<sup>[1]</sup>。传统的抗炎药伴有副作用,如高血压、血性胃炎、上消化道溃疡、肝毒性、过敏等,这使得这些药物的使用受到限制<sup>[2]</sup>。因此,迫切需要寻找潜在有效的无毒抗炎物质。植物甾醇(phytosterol, PS)是一种多用途纯天然的生理活性物质,被誉为“生命的钥匙”。许多临床研究已经证实植物甾醇具有降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的特性<sup>[3]</sup>。近年来,越来越多的研究人员开始研究植物甾醇的抗炎和免疫调节特

性。Chen等<sup>[4]</sup>发现植物甾醇可通过抗氧化和抗炎作用保护大鼠免受4-硝基苯酚诱导的肝损伤。Fernando等<sup>[5]</sup>报道了从软珊瑚中提取的甾醇可以在脂多糖刺激的RAW264.7细胞中显示出抗炎活性。这些过程涉及不同的靶点和细胞信号通路,需要系统总结。因此,本文对植物甾醇抗炎机制的研究进行了综述,并介绍了植物甾醇对结肠炎、前列腺炎、肝炎及其他炎症的作用,以便为开发功能性食品的研究提供参考依据。

### 1 食品中的植物甾醇

植物甾醇通常以游离甾醇、甾醇酯、甾基糖苷或酰基化甾基糖苷的形式存在于植物油、坚果、植物种子及蔬菜、水果等植物性食物中。人类饮食中植物甾醇的主要天然来源之一是植物油。一般植物油中植物甾醇的含量在150.4~1230.9 mg/100 g之间,

收稿日期:2021-04-07;修回日期:2021-10-26

作者简介:刘雅谦(1996),女,硕士研究生,研究方向为食品加工与安全(E-mail)y18832678242@163.com。

通信作者:罗毅皓,副教授(E-mail)291649347@qq.com。

其中含量较高的是米糠油(1 230.9 mg/100 g),较低的是山茶油(150.4 mg/100 g),菜籽油、玉米油和芝麻油的植物甾醇含量分别为 878.6、712.1 mg/100 g 和 652.9 mg/100 g<sup>[6]</sup>。谷物中植物甾醇的绝对含量比油料低一个数量级,但因其消耗量较高而成为植物甾醇最重要的饮食来源之一<sup>[7]</sup>。已有研究报道了黑麦、小麦、大麦、燕麦中植物甾醇的含量分别为 95.5、69.0、76.1、44.7 mg/100 g<sup>[8]</sup>。蔬菜和水果的植物甾醇含量较低,Han 等<sup>[9]</sup>测定了我国 34 种蔬菜和 33 种水果中植物甾醇含量,结果发现,蔬菜中植物甾醇含量为 1.1~53.7 mg/100 g,其中:豌豆、花椰菜、西兰花和生菜中植物甾醇含量较高;水果中植物甾醇含量为 1.6~32.6 mg/100 g,其

中脐橙、橘子和芒果中植物甾醇含量较高。

人们从日常饮食中可以获取到植物甾醇,摄入植物性食品较多的人群可以从日常饮食中获得较多的植物甾醇。到目前为止,已在各种植物中鉴定出 250 多种植物甾醇,常见的植物甾醇为  $\beta$ -谷甾醇、豆甾醇、菜油甾醇、菜籽甾醇。

## 2 植物甾醇的抗炎机制

体内外及临床试验均表明植物甾醇具有抗炎作用,具体的作用机制主要涉及调节细胞因子和其他炎症相关因子水平,对 NF- $\kappa$ B 相关信号通路产生的影响,对免疫系统产生的影响等。植物甾醇抗炎机制见表 1。

表 1 植物甾醇抗炎机制

序号	化合物/复合物	甾醇来源	试验模型	参与机制	文献
1	含甾醇馏分	软珊瑚	脂多糖诱导的 RAW264.7 巨噬细胞	抑制 NO 和 PGE2 的产生;抑制促炎细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和 IL-6 的表达水平	[5]
2	植物甾醇	标准品	葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导 Balb/c 小鼠结肠炎	调节肠道微生物区系和黏膜活性;改善氧化应激	[10]
3	植物甾醇分离物(NTPI)	烟草种子	盐酸/乙醇诱导的大鼠胃炎	下调 COX-2 基因的表达	[11]
		胡椒	TNF- $\alpha$ 诱导的人脐静脉内皮细胞	阻断 NF- $\kappa$ B 的激活;抑制细胞黏附分子 ICAM-1、VCAM-1 和 E-selectin 的表达	[12]
4	$\beta$ -谷甾醇	标准品	胸腺基质淋巴生成素(TSLP)诱导的人肥大细胞(HMC-1)	降低 Ki-67 基因的表达;抑制 IL-13 的表达;调节 MDM2-p53 信号以及 STAT6 的激活;激活半胱天冬酶-3	[13]
		标准品	脂多糖诱导的小鼠 J774A.1 巨噬细胞	下调 TLR4 途径;降低 MyD88 的表达;增加抗炎分子 SOCS3 的表达	[14]
5	$\beta$ -谷甾醇和豆甾醇	沙巴蛇草	伴刀豆球蛋白(ConA)/脂多糖(LPS)诱导的小鼠脾细胞	抑制 IL-4 和 IL-10 的表达;减少辅助性 T 细胞(CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> )和毒性 T 细胞(CD8 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> )的增殖	[15]
6	麦角甾烷型甾醇	猴头菇	脂多糖诱导的 RAW 264.7 巨噬细胞	抑制 NO 和 TNF- $\alpha$ 的产生	[16]
7	MeOH/DCM 提取物	柳珊瑚	脂多糖诱导的 RAW264.7 巨噬细胞	抑制促炎 iNOS 和 COX-2 蛋白的积累	[17]
8	甾醇硫酸盐	海参	高脂肪高果糖饮食(HFFD)诱导 C57BL/6 J 小鼠胰岛素抵抗和炎症	增加血清脂联素并减少促炎因子的释放;降低 MCP-1 和 TNF- $\alpha$ 水平;升高 ADP 水平	[18]
9	2-萘甲酰 $\beta$ -谷甾醇酯(Sit-N)	标准品	脂多糖/半乳糖胺(LPS/GalN)诱导的小鼠急性肝损伤	抑制促炎细胞因子水平;抑制 Toll 样受体 4(TLR4)和 NF- $\kappa$ B 的过度表达;调控 TLR4 和 Nrf2 途径	[19]
10	岩藻甾醇	岩藻	脂多糖和 $\beta$ -淀粉样蛋白诱导的小胶质细胞(C8-B4)	抑制 IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、NO 和 PGE2 的产生	[20]
11	麦角甾烷型 C28 甾醇	曼陀罗	脂多糖诱导的 RAW264.7 巨噬细胞	抑制 NO 的产生	[21]

续表 1

序号	化合物/复合物	甾醇来源	试验模型	参与机制	文献
12	岩藻甾醇	海藻	脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤	抑制 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-1 $\beta$ 的产生;抑制 NF- $\kappa$ B 的激活	[22]
13	植物甾固醇	合欢树的树胶树脂	三硝基苯磺酸 (TNBS) 和噁唑酮诱导的小鼠肠道炎症模型	通过调节 CD3/CD28 引起的细胞信号激活途径调节效应 T 细胞的功能;抑制 IL-2 和 IL-4 及干扰素- $\gamma$	[23]

## 2.1 对细胞因子和其他炎症相关因子产生的影响

肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白介素 1 和白介素 6 (IL-1 和 IL-6) 等细胞因子在促炎症反应中起重要作用。当这些细胞因子首先被炎症细胞释放时,诱导黏附分子从血管内皮细胞中表达,导致中性粒细胞、单核细胞和淋巴细胞的募集<sup>[24]</sup>,然后从血管移到受伤的组织中,进一步导致组织坏死、低血压,以及其他潜在的严重脓毒症样毒性<sup>[25]</sup>。抑制炎症介质的释放或调节促炎细胞因子 (IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$ ) 和抗炎细胞因子 (IL-10) 的表达是治疗炎症的一种潜在策略。诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 受细菌、病毒、脂多糖 (LPS) 或促炎细胞因子的刺激,催化大量一氧化氮 (NO) 的合成,NO 是炎症和炎症性疾病的化学指标。环氧合酶 (COX) 是一类重要的生物介质 (包括前列腺素 (PG)、前列环素和血栓素) 产生的酶,也参与炎症过程。已经发现了两种 COX 亚型,分别为构成型的 COX-1 和诱导型的 COX-2<sup>[26]</sup>。iNOS 和 COX-2 刺激大量促炎介质的产生<sup>[27]</sup>,抑制它们的活性或下调它们的表达是减少炎症反应程度的理想方法<sup>[28]</sup>。

Su 等<sup>[17]</sup>从柳珊瑚中提取了两种甾醇并研究其抗炎活性,分别用 LPS 和两种甾醇刺激 RAW264.7 巨噬细胞,结果发现 LPS 可以使诱导型 iNOS 和 COX-2 蛋白表达上调,而柳珊瑚中的两种甾醇可显著降低 iNOS 的水平。Kurano 等<sup>[29]</sup>发现糖尿病患者血清谷甾醇水平与血清 IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平之间存在显著的负相关关系,表明谷甾醇可以抑制促炎细胞因子的分泌。Nair 等<sup>[30]</sup>探究仙人掌甾醇粗提物及分离出的  $\beta$ -谷甾醇的抗炎活性,发现仙人掌甾醇粗提物和  $\beta$ -谷甾醇在与环氧合酶的相互作用中都表现出选择性, $\beta$ -谷甾醇对 COX-1 和 COX-2 的抑制率分别为 65.3% 和 82.7%,并发现仙人掌甾醇粗提物对 COX-2 的抑制率高达 92.4%。Nashed 等<sup>[31]</sup>用大豆来源的植物甾醇混合物喂养载脂蛋白 E 敲除 (Apo E-KO) 小鼠,与对照组相比,喂食植物甾醇混合物组的小鼠 TNF- $\alpha$  和 IL-6 的表达显著降低,而 IL-10 的表达升高,证明了饮食

植物甾醇可以使 Apo E-KO 小鼠趋向于炎症减少的表型,进一步证实了膳食植物甾醇的保护作用。

## 2.2 对 NF- $\kappa$ B 相关信号通路的影响

NF- $\kappa$ B (Nuclear factor kappa B) 是炎症过程中重要的效应途径之一。促炎细胞因子、生长因子和酶等介质在炎症的诱导中起着重要作用,NF- $\kappa$ B 是这些介质合成的主要调节因子<sup>[32]</sup>,参与与感染或自身免疫相关的炎症过程。NF- $\kappa$ B 信号通路是一种经典的炎症通路,调节诱导多种生物过程的基因表达,如先天和获得性免疫、炎症和应激反应<sup>[33]</sup>。通过抑制 NF- $\kappa$ B 的激活抑制促炎细胞因子的产生是植物甾醇的潜在抗炎机制。

Gupta 等<sup>[12]</sup>利用从胡椒中分离纯化的  $\beta$ -谷甾醇孵育人内皮细胞,然后利用 TNF- $\alpha$  刺激细胞 16 h,与对照组相比,发现  $\beta$ -谷甾醇能够抑制细胞黏附分子 ICAM-1、VCAM-1 和 E-selectin 的表达。进一步研究了  $\beta$ -谷甾醇对 NF- $\kappa$ B 的抑制作用,发现  $\beta$ -谷甾醇在 TNF- $\alpha$  诱导前或诱导时,阻断了 NF- $\kappa$ B p65 亚单位从细胞质到细胞核的转运,这可能是阻止 TNF- $\alpha$  诱导细胞黏附分子表达的原因。岩藻甾醇通过降低 NF- $\kappa$ B 的激活以及 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-1 $\beta$  的表达减轻 LPS 诱导的炎症反应<sup>[22]</sup>。在另一项研究中,发现  $\beta$ -谷甾醇减弱了 TNF- $\alpha$  刺激的人主动脉内皮细胞中 NF- $\kappa$ B 的磷酸化作用<sup>[34]</sup>。此外, $\beta$ -谷甾醇可通过使 NF- $\kappa$ B 信号失活,抑制促炎细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 的表达,以及 COX-2 的表达来实现抗炎作用<sup>[35]</sup>。

## 2.3 对免疫系统的影响

许多生物活性物质,特别是植物甾醇,被发现具有免疫调节活性,是一种新型的抗炎物质。越来越多的体外研究证实了植物甾醇对先天和获得性免疫系统的免疫调节作用<sup>[36]</sup>。调节性 T 细胞 (Tregs) 在维持 Th1/Th2 平衡中发挥着至关重要的作用<sup>[37]</sup>。Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 是一个涉及免疫调节的 Toll 样大家族成员,其刺激可触发髓样分化因子 88 (MyD88) 与其胞浆结构域的细胞结

合,并导致 IRAK4 的募集,IRAK4 招募 IRAK1 进行磷酸化,并开始第二信使磷酸化的级联反应,最终通过抑制剂 I $\kappa$ B $\alpha$  亚单位的磷酸化激活细胞质结合的 NF- $\kappa$ B,导致炎症反应<sup>[38]</sup>。

Valerio 等<sup>[14]</sup>利用 LPS 诱导的炎症 J774A.1 小鼠巨噬细胞模型,发现  $\beta$ -谷甾醇通过抑制 TLR4 表达,下调 MyD88 和 IRAK1 的活性,并增加抗炎因子 SOCS3 的表达而发挥抗炎作用。Plat 等<sup>[39]</sup>的一项研究报道称,植物甾醇通过改变 Tregs 的活性,影响人体免疫系统的功能,从而发挥其抗炎作用,并防止非酒精性脂肪性肝炎。Le 等<sup>[15]</sup>研究表明,从沙巴蛇草中分离的豆甾醇和  $\beta$ -谷甾醇组分能够抑制刀豆球蛋白 A(ConA)介导的 T 细胞增殖,并发现  $\beta$ -谷甾醇阻断 Th2 细胞因子(IL-4 和 IL-10)的分泌,证明从沙巴蛇草中分离的植物甾醇具有免疫调节作用,具有开发为免疫疗法的潜力。另外,免疫器官的发育可以部分反映免疫功能,Cheng 等<sup>[40]</sup>发现日粮中添加高于或等于 60 mg/kg 水平的  $\beta$ -谷甾醇可使肉鸡免疫器官脾脏质量增加,并发现  $\beta$ -谷甾醇可以通过增加免疫活性物质和降低炎症因子的表达来抑制炎症。到目前为止,关于植物甾醇对免疫细胞功能影响的大多数数据来自体外试验,而来自动物模型或人类体内研究的数据很少,今后还需要进行更多的体内试验研究植物甾醇对于免疫系统的影响。

### 3 植物甾醇在各种炎症中的作用

#### 3.1 植物甾醇对结肠炎的作用

炎症性肠病(IBD),包括溃疡性结肠炎和克罗恩病<sup>[41]</sup>,是一种慢性的复发性肠道疾病。由于胃肠道的特发性炎症和溃疡性结肠炎,炎症性肠病患者的结直肠癌风险增加。最近的一项研究<sup>[42]</sup>表明,豆甾醇能显著抑制结肠缩短,降低结肠炎的严重程度,显著降低促炎细胞因子 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 COX-2 单核细胞趋化蛋白(MCP-1)的分泌。Lee 等<sup>[35]</sup>研究表明, $\beta$ -谷甾醇可逆转 TNBS 诱导的结肠缩短,降低骨髓过氧化物酶活性。 $\beta$ -谷甾醇对 TNBS 诱导的结肠中促炎细胞因子 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  和 IL-6 表达有较强的抑制作用,并且发现  $\beta$ -谷甾醇(20 mg/kg)的抑制作用强于磺胺吡啶(50 mg/kg)。Mencarelli 等<sup>[23]</sup>研究了从合欢树的树胶树脂中分离的植物甾醇 Guggulsterone(GS)在 TNBS 和噁唑酮诱导的小鼠肠道炎症模型中所发挥的作用,发现 GS 通过调节 CD3/CD28 单克隆抗体引起的细胞信号激活途径,有效地调节 T 细胞的功能。另外,有研究

表明补充植物甾醇可以抑制葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导的小鼠结肠炎,可能是植物甾醇通过减少炎症细胞的浸润,加速黏膜愈合,并调节肠道微生物区系及改善氧化应激来发挥抗炎作用<sup>[10]</sup>。

#### 3.2 植物甾醇对前列腺炎的作用

良性前列腺增生(BPH)是指前列腺的非恶性生长。组织学上,BPH 被描述为前列腺间质和上皮细胞的增殖过程。随着全世界老年人数量的迅速增加,BPH 的发病率和患病率增加,患有前列腺增生症的男性患前列腺炎的风险明显高于未患前列腺增生症的男性<sup>[43]</sup>。目前对前列腺增生的治疗包括施用 5- $\alpha$  还原酶抑制剂、磷酸二酯酶-5 抑制剂和激光疗法<sup>[44]</sup>。但是这些治疗方法有很多的副作用,因此开发用于辅助治疗前列腺增生的功能性食品显得尤为重要。许多研究表明植物甾醇对前列腺有保护作用。Sudeep 等<sup>[45]</sup>研究了富含  $\beta$ -谷甾醇的锯棕榈油(VISPO)对睾酮诱导的 BPH 模型大鼠的良性前列腺增生并发症的缓解作用,结果发现,与 BPH 组相比,VISPO 治疗组大鼠的前列腺质量显著降低,VISPO 治疗可使前列腺质量减轻,与非那雄胺治疗效果相当,VISPO 组前列腺生长抑制率为 90.9%。VISPO 治疗组以剂量依赖的方式调节 NF- $\kappa$ B 和 COX-2 的表达,下调丝氨酸-473 位 Akt 的磷酸化,显著降低抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达,增加促凋亡蛋白 Bax 的表达。这与 Kwon<sup>[46]</sup>的研究结果一致。另外,Klippel 等<sup>[47]</sup>在对前列腺增生症患者进行的一项随机、双盲、安慰剂对照的临床试验中发现,与安慰剂相比,患者每天服用 130 mg  $\beta$ -谷甾醇治疗 6 个月后,其国际前列腺症状评分和生活质量显著改善,尿流率峰值增加,排尿后残余尿量减少,说明  $\beta$ -谷甾醇能够是治疗 BPH 的一个有效选择。

#### 3.3 植物甾醇对肝炎的作用

肝脏是人体重要器官,具有代谢、合成、分泌、贮存、解毒、抗病毒等多种生理功能。作为解毒和生物转化的主要场所,肝源性疾病对公众健康构成了主要威胁。研究表明植物甾醇能有效缓解肝炎。Feng 等<sup>[48]</sup>研究了豆甾醇和  $\beta$ -谷甾醇对高脂饮食诱导的小鼠非酒精性脂肪肝(NAFLD)的改善作用,结果表明,对比高脂饮食组,豆甾醇治疗组小鼠的体重、肝脏质量明显降低。对小鼠的肝脏进行组织学分析发现,豆甾醇组能够明显降低高脂饮食组小鼠出现的大面积的微泡脂肪变性、大泡状脂肪变性区域和肝细胞肥大。Plat 等<sup>[49]</sup>也证实了在高脂饮食中添加植物甾醇和甾烷醇酯可以减少小鼠肝脏炎

症。Yin等<sup>[19]</sup>在 $\beta$ -谷甾醇及其衍生物抑制脂多糖D-半乳糖胺(LPS/GalN)诱导的小鼠急性肝损伤作用的一项研究中发现, $\beta$ -谷甾醇(Sit)衍生物2-萘甲酰 Sit 酯(Sit-N)的抗急性肝损伤活性最强,Sit-N能够显著降低TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和IL-6的水平,抑制LPS/GalN诱导的TLR4和NF- $\kappa$ B的过度表达,同时增强Nrf2和血红素加氧酶-1(HO-1)的表达,最终证实了Sit-N对急性肝损伤的保护作用。

### 3.4 植物甾醇对其他炎症的作用

慢性炎症被认为是代谢综合征的既定潜在因素,研究适合抑制慢性炎症和防治代谢综合征的食物营养素是一项重要的任务。目前已经证实了各类型植物甾醇降低LDL-C的特性,因此探究植物甾醇的抗炎活性与治疗代谢相关疾病的关系成为了当今研究的热点。Micallef等<sup>[50]</sup>研究了联合补充n-3多不饱和脂肪酸(PUFA)和植物甾醇对心血管危险因素、全身炎症标志物和总体风险的影响,结果表明,n-3 PUFA和植物甾醇的组合减少了几种炎症标志物,包括hs-CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6、LTB4,并能显著增加脂联素的表达。Kurano等<sup>[29]</sup>研究表明,喂食富含谷甾醇的饮食可以通过抑制高脂饮食小鼠TNF- $\alpha$ 、IL-6、MCP-1和PAI-1表达的升高,从而改善与肥胖相关的慢性炎症。另有研究表明植物甾醇对骨关节炎的有效作用。骨关节炎(OA)是一种由软骨合成代谢和分解代谢失衡引起的疾病<sup>[51]</sup>。这种平衡失调是由于促炎介质的过度表达导致基质降解酶的合成引起的,如基质金属蛋白酶(MMP)和具有血栓反应素基序(ADAMTS)的金属蛋白酶<sup>[52]</sup>。核因子NF- $\kappa$ B的激活在OA的病理生理学中起着至关重要的作用<sup>[53]</sup>。Gabay等<sup>[54]</sup>将人和小鼠软骨细胞分别用豆甾醇孵育48 h后用IL-1 $\beta$ 处理,结果与对照组相比,发现豆甾醇能够显著抑制IL-1 $\beta$ 对人和小鼠软骨细胞中MMP-3基因和ADAMTS-4基因表达的升高,并对促炎介质PGE2和NF- $\kappa$ B途径产生抑制作用。研究证实了豆甾醇是一种能够结合软骨细胞膜的植物甾醇,具有潜在的抗炎和抗分解代谢特性。

## 4 结束语

本文对近年来具有抗炎作用的天然植物甾醇的药理作用机制、作用靶点以及对特定炎症包括结肠炎、前列腺炎、肝炎等的作用研究进行了综述。作用机制包括调节细胞因子和其他炎症相关因子水平,对NF- $\kappa$ B相关信号通路产生的影响,对免疫系统产生的影响。通过以上综述,对促进植物甾醇在炎

症治疗中的应用认识,并为植物甾醇在功能性食品中的开发和应用提供理论依据。

植物甾醇作为一种有效抗炎的生物活性物质,虽然已有大量的研究报道了其抗炎机制,但目前的研究还不成熟,仍存在不足之处:①由于试验设计上的差异,包括动物模型的选择,饮食背景,植物甾醇的来源、种类以及剂量选择等,导致研究结果不尽相同;②植物甾醇抗炎作用的精确作用靶点及其整体信号调节通路仍不明确,其抗炎活性背后的分子机制很可能是多种信号通路相互作用的结果,目前的机制研究都是简单探索对某一种或多种靶点的影响,缺少系统性的研究。因此,仍需要广大学者从不同角度、不同层次继续进行深入探索,以推动植物甾醇在功能性食品领域的进一步发展。此外,大多数报道的研究都是在体外或动物体内进行的,不能完全代表人体内的实际效果,因此需要进行临床研究来探讨植物甾醇在人体中的实际应用。也许在未来,更多未被发现的靶点和信号通路将被阐明与植物甾醇的抗炎有关。

### 参考文献:

- [1] HOU C, CHEN L, YANG L, et al. An insight into anti-inflammatory effects of natural polysaccharides [J]. Int J Biol Macromol, 2020, 153:248-255.
- [2] MA L, LIU T W, WALLIG M A, et al. Efficient targeting of adipose tissue macrophages in obesity with polysaccharide nanocarriers [J]. ACS Nano, 2016, 10(7): 6952-6962.
- [3] MOREAU R A, NYSTRÖM L, WHITAKER B D, et al. Phytosterols and their derivatives: structural diversity, distribution, metabolism, analysis, and health-promoting uses [J]. Prog Lipid Res, 2018, 70:35-61.
- [4] CHEN J, SONG M, LI Y, et al. The effect of phytosterol protects rats against 4-nitrophenol-induced liver damage [J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2016, 41:266-271.
- [5] FERNANDO S, SANJEEWA A, KIM H S, et al. Identification of sterols from the soft coral *Dendronephthya gigantea* and their anti-inflammatory potential [J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2017, 55:37-43.
- [6] WANG M M, HUANG W S, HU Y Z, et al. Phytosterol profiles of common foods and estimated natural intake of different structures and forms in China [J]. J Agric Food Chem, 2018, 66(11): 2669-2676.
- [7] WANG M M, ZHANG L Q, WU X D, et al. Quantitative determination of free and esterified phytosterol profile in nuts and seeds commonly consumed in China by SPE/GC-MS [J]. LWT - Food Sci Technol, 2019, 100:355-361.
- [8] LAGARDA M J, GARCÍA - LLATAS G, FARRÉ R.

- Analysis of phytosterols in foods [J]. *J Pharmaceut Biomed Anal*, 2006, 41(5): 1486 – 1496.
- [9] HAN J H, YANG X Y, FENG M Y. Contents of phytosterols in vegetables and fruits commonly consumed in China [J]. *Biomed Environ Sci*, 2008, 21(6): 449 – 453.
- [10] ALDINI R, MICUCCI M, CEVENINI M, et al. Antiinflammatory effect of phytosterols in experimental murine colitis model: prevention, induction, remission study [J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e108112 [2021-04-07]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108112>.
- [11] AKINLOYE O A, AKINLOYE D I, ONIGBINDE S B, et al. Phytosterols demonstrate selective inhibition of COX-2; in-vivo and in-silico studies of *Nicotiana tabacum* [J/OL]. *Bioorg Chem*, 2020, 102: 104037 [2021-04-07]. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104037>.
- [12] GUPTA P, BALWANI S, KUMAR S, et al.  $\beta$ -Sitosterol among other secondary metabolites of *Piper galeatum* shows inhibition of TNF $\alpha$  - induced cell adhesion molecule expression on human endothelial cells [J]. *Biochimie*, 2010, 92(9): 1213 – 1221.
- [13] HAN N R, KIM H M, JEONG H J. The potential anti-proliferative effect of  $\beta$ -sitosterol on human mast cell line-1 cells [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2015, 93(11): 979 – 983.
- [14] VALERIO M S, MINDERMAN H, MACE T, et al.  $\beta$ -Sitosterol modulates TLR4 receptor expression and intracellular MyD88 - dependent pathway activation in J774A.1 murine macrophages [J]. *Cell Immunol*, 2013, 285(1/2): 76 – 83.
- [15] LE C F, KAILAIVASAN T H, CHOW S C, et al. Phytosterols isolated from *Clinacanthus nutans* induce immunosuppressive activity in murine cells [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 44: 203 – 210.
- [16] LI W, ZHOU W, CHA J Y, et al. Sterols from *Hericium erinaceum* and their inhibition of TNF -  $\alpha$  and NO production in lipopolysaccharide - induced RAW 264.7 cells [J]. *Phytochemistry*, 2015, 115: 231 – 238.
- [17] SU Y D, CHENG C H, WEN Z H, et al. New antiinflammatory sterols from a gorgonian *Pinnigorgia* sp. [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26(13): 3060 – 3063.
- [18] ZHANG H J, CHEN C, DING L, et al. Sea cucumbers - derived sterol sulfate alleviates insulin resistance and inflammation in high-fat - high-fructose diet - induced obese mice [J/OL]. *Pharmacol Res*, 2020, 160: 105191 [2021-04-07]. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105191>.
- [19] YIN Y X, LIU X F, LIU J P, et al. *Beta* - sitosterol and its derivatives repress lipopolysaccharide/*D* - galactosamine - induced acute hepatic injury by inhibiting the oxidation and inflammation in mice [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2018, 28(9): 1525 – 1533.
- [20] WONG C H, GAN S Y, TAN S C, et al. Fucosterol inhibits the cholinesterase activities and reduces the release of pro - inflammatory mediators in lipopolysaccharide and amyloid - induced microglial cells [J]. *J Appl Phycol*, 2018, 30(6): 3261 – 3270.
- [21] TAN J Y, LIU Y, CHENG Y G, et al. Daturmetesides A - E, five new ergostane - type C<sub>28</sub> sterols from the leaves of *Datura metel* L. [J/OL]. *Steroids*, 2020, 156: 108583 [2021-04-07]. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2020.108583>.
- [22] LI Y, LI X, LIU G, et al. Fucosterol attenuates lipopolysaccharide - induced acute lung injury in mice [J]. *J Surg Res*, 2015, 195(2): 515 – 521.
- [23] MENCARELLI A, RENGA B, PALLADINO G, et al. The plant sterol guggulsterone attenuates inflammation and immune dysfunction in murine models of inflammatory bowel disease [J]. *Biochem Pharmacol*, 2009, 78(9): 1214 – 1223.
- [24] CHENG J J, CHAO C H, CHANG P C, et al. Studies on anti - inflammatory activity of sulfated polysaccharides from cultivated fungi *Antrodia cinnamomea* [J]. *Food Hydrocolloid*, 2016, 53: 37 – 45.
- [25] ABRAMS M T, KOSER M L, SEITZER J, et al. Evaluation of efficacy, biodistribution, and inflammation for a potent siRNA nanoparticle: effect of dexamethasone co - treatment [J]. *Mol Ther*, 2010, 18(1): 171 – 180.
- [26] SIMON L S. Role and regulation of cyclooxygenase - 2 during inflammation [J]. *Am J Med*, 1999, 106(5): 37S – 42S.
- [27] MUELLER M, HOBIGER S, JUNGBAUER A. Anti - inflammatory activity of extracts from fruits, herbs and spices [J]. *Food Chem*, 2010, 122(4): 987 – 996.
- [28] ZHU F, DU B, XU B. Anti - inflammatory effects of phytochemicals from fruits, vegetables, and food legumes: a review [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2017, 58(8): 1260 – 1270.
- [29] KURANO M, HASEGAWA K, KUNIMI M, et al. Sitosterol prevents obesity - related chronic inflammation [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2018, 1863(2): 191 – 198.
- [30] NAIR J J, AREMU A O, VAN STADEN J. Anti - inflammatory effects of *Terminalia phanerophlebia* (Combretaceae) and identification of the active constituent principles [J]. *S Afr J Bot*, 2012, 81: 79 – 80.
- [31] NASHED B, YEGANEH B, HAYGLASS K T, et al.

- Antiatherogenic effects of dietary plant sterols are associated with inhibition of proinflammatory cytokine production in Apo E - KO mice [J]. *J Nutr*, 2005, 135: 2438 - 2444.
- [32] HERRINGTON F D, CARMODY R J, GOODYEAR C S. Modulation of NF -  $\kappa$ B signaling as a therapeutic target in autoimmunity [J]. *J Biomol Screen*, 2015, 21 (3): 223 - 242.
- [33] LIU T, ZHANG L Y, JOO D, et al. NF -  $\kappa$ B signaling in inflammation [J/OL]. *Signal Transd Targeted Ther*, 2017, 2:17023 [2021 - 04 - 07]. <https://doi.org/10.1038/sigtrans.2017.23>.
- [34] ZAPOLSKA - DOWNAR D, BRYK D, MAŁECKI M, et al. Aronia melanocarpa fruit extract exhibits anti - inflammatory activity in human aortic endothelial cells [J]. *Eur J Nutr*, 2011, 51(5): 563 - 572.
- [35] LEE I A, KIM E J, KIM D H. Inhibitory effect of  $\beta$  - sitosterol on TNBS - induced colitis in mice [J]. *Planta Med*, 2012, 78(9): 896 - 898.
- [36] PLAT J, BAUMGARTNER S, VANMIERLO T, et al. Plant - based sterols and stanols in health & disease: “consequences of human development in a plant - based environment?” [J]. *Prog Lipid Res*, 2019, 74:87 - 102.
- [37] CORTHAY A. How do regulatory T cells work? [J]. *Scand J Immunol*, 2009, 70(4):326 - 336.
- [38] 张乐逸,张宇飞,嵇武. Toll 样受体 4 的研究进展和临床意义[J]. *肠外与肠内营养*, 2009, 16(2):123 - 126.
- [39] PLAT J, BAUMGARTNER S, MENSINK R P. Mechanisms underlying the health benefits of plant sterol and stanol ester consumption [J]. *J AOAC Int*, 2015, 98 (3): 697 - 700.
- [40] CHENG Y, CHEN Y, LI J, et al. Dietary  $\beta$  - sitosterol regulates serum lipid level and improves immune function, antioxidant status, and intestinal morphology in broilers [J]. *Poult Sci*, 2020, 99(3): 1400 - 1408.
- [41] 杨倩,齐明明,董卫国. 他汀类药物在炎症性肠病中的作用[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2020, 29 (9): 983 - 986.
- [42] 冯思敏,宁可,邵平,等.  $\beta$  - 谷甾醇和豆甾醇对小鼠急性结肠炎的治疗作用研究[J]. *中国粮油学报*, 2018, 33 (12):80 - 86.
- [43] MISHRA V C, ALLEN D J, NICOLAOU C, et al. Does intraprostatic inflammation have a role in the pathogenesis and progression of benign prostatic hyperplasia? [J]. *Bju Int*, 2010, 100(2): 327 - 331.
- [44] ZHANG X, SHEN P, HE Q, et al. Different lasers in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a network meta - analysis [J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6:23503 [2021 - 04 - 07]. <https://doi.org/10.1038/srep23503>.
- [45] SUDEEP H V, VENKATAKRISHNA K, AMRUTHARAJ B, et al. A phytosterol - enriched saw palmetto supercritical CO<sub>2</sub> extract ameliorates testosterone - induced benign prostatic hyperplasia by regulating the inflammatory and apoptotic proteins in a rat model [J/OL]. *BMC Compl Altern Med*, 2019, 19 (1): 270 [2021 - 04 - 07]. <https://doi.org/10.1186/s12906-019-2697-z>.
- [46] KWON Y. Use of saw palmetto (*Serenoa repens*) extract for benign prostatic hyperplasia [J]. *Food Sci Biotechnol*, 2019, 28(6): 1599 - 1606.
- [47] KLIPPEL K F, HILTL D M, SCHIPP B. A multicentric, placebo - controlled, double - blind clinical trial of  $\beta$  - sitosterol (phytosterol) for the treatment of benign prostatic hyperplasia [J]. *Brit J Urol*, 2015, 80(3): 427 - 432.
- [48] FENG S M, DAI Z Q, LIU A B, et al. Intake of stigmasterol and  $\beta$  - sitosterol alters lipid metabolism and alleviates NAFLD in mice fed a high - fat western - style diet [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2018, 1863(10): 1274 - 1284.
- [49] PLAT J, HENDRIKX T, BIEGHS V, et al. Protective role of plant sterol and stanol esters in liver inflammation: insights from mice and humans [J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e110758 [2021 - 04 - 07]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110758>.
- [50] MICALLEF K, GARG M. Anti - inflammatory and cardioprotective effects of *n* - 3 polyunsaturated fatty acids and plant sterols in hyperlipidemic individuals [J]. *Atherosclerosis*, 2009, 204(2): 476 - 482.
- [51] WOJDASIEWICZ P, PONIATOWSKI Ł, SZUKIEWICZ D. The role of inflammatory and anti - inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis [J/OL]. *Mediat Inflamm*, 2014(2): 1 - 19 [2021 - 04 - 07]. <https://doi.org/10.1155/2014/561459>.
- [52] KRASNOKUTSKY S, ATTUR M, PALMER G, et al. Current concepts in the pathogenesis of osteoarthritis [J]. *Osteoarthr Cartil*, 2008, 16:S1 - S3.
- [53] KHANNA D, SETHI G, AHN K, et al. Natural products as a gold mine for arthritis treatment [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2007, 7(3): 344 - 351.
- [54] GABAY O, SANCHEZ C, SALVAT C, et al. Stigmasterol: a phytosterol with potential anti - osteoarthritic properties [J]. *Osteoarthr Cartil*, 2010, 18 (1): 106 - 116.