

# 山竹醇药理作用研究进展

权 泉, 黄曦醇, 李君豪, 宁 钊, 李红叶, 赵文慧, 金成浩\*

黑龙江八一农垦大学生命科学技术学院, 黑龙江大庆

收稿日期: 2026年4月26日; 录用日期: 2026年5月21日; 发布日期: 2026年5月29日

## 摘 要

山竹醇是一种广泛存在于藤黄属植物果皮中的多聚异戊二烯基二苯甲酮类天然小分子化合物。该化合物具有良好的抗肿瘤、抗炎、神经保护、代谢调节及抗菌等多种药理作用, 近年来备受中外学者关注。本文对山竹醇的药理作用及其分子机制进行综述, 系统总结其在抗肿瘤、抗炎及神经保护方面的研究进展, 以期如山竹醇的进一步开发与临床应用提供理论指导。

## 关键词

山竹醇, 药理作用, 抗肿瘤, 抗炎, 神经保护

# Research Progress on the Pharmacological Effects of Garcinol

Quan Quan, Xichun Huang, Junhao Li, Zhao Ning, Hongye Li, Wenhui Zhao, Chenghao Jin\*

College of Life Science and Technology, Heilongjiang Bayi Agricultural University, Daqing Heilongjiang

Received: April 26, 2026; accepted: May 21, 2026; published: May 29, 2026

## Abstract

Garcinol is a natural small-molecule compound of the polyisoprenylated benzophenone class, widely found in the peel of plants belonging to the *Garcinia* genus. This compound possesses a variety of pharmacological activities, including anti-tumor, anti-inflammatory, neuroprotective, metabolic regulatory, and antibacterial effects, which have attracted increasing attention from researchers worldwide. This article reviews the pharmacological effects and molecular mechanisms of garcinol, systematically summarizing the research progress in its anti-tumor, anti-inflammatory, and neuroprotective aspects, with the aim of providing theoretical guidance for the further development and clinical application of garcinol.

\*通讯作者。

## Keywords

### Garcinol, Pharmacological Effects, Anti-Tumor, Anti-Inflammatory, Neuroprotective

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 前言

山竹醇(Garcinol, 又称 Camboginol)是一种广泛分布于藤黄属植物(如印度藤黄 *Garcinia indica*、柬埔寨藤黄(*Garcinia cambogia*))的果皮及叶片中的天然多聚异戊二烯基二苯甲酮类化合物[1]。其化学结构含有酚羟基和  $\beta$ -二酮基团, 与姜黄素具有一定相似性, 常温下为黄色结晶性粉末。山竹醇具有显著的抗肿瘤与抗炎活性[2]。在传统医学中, 山竹醇及其来源植物长期用于治疗胃部疾病、炎症性疾病及各类皮肤病。近年来, 大量体外和体内研究揭示了山竹醇在多种疾病模型中的治疗潜力, 其作用机制涉及抑制组蛋白乙酰转移酶、调节核因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)、信号转导与转录激活因子 3 (STAT3)及磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (AKT)等多条信号通路[3]-[5]。其中, 以 NF- $\kappa$ B 与 STAT3 为代表的转录因子激活可协同促进炎症因子释放、抑制细胞凋亡并诱导血管生成; PI3K/AKT 通路则同时参与细胞周期进展、代谢重编程和抗凋亡信号传递。山竹醇可通过对这些核心调控因子的干预发挥广谱药理活性。本文对山竹醇的药理作用及其分子机制进行系统综述。

## 2. 山竹醇的抗癌机制

恶性肿瘤是严重威胁人类公共卫生安全的重大疾病之一, 其发病率和死亡率在全球范围内呈持续上升趋势。肺癌、肝癌、胰腺癌、口腔癌、乳腺癌等因早期诊断困难、易复发转移及治疗耐药等问题, 临床治疗面临巨大挑战。因此, 寻找高效、低毒的抗肿瘤药物并阐明其作用机制具有重要的临床意义。山竹醇作为一种具有多靶点抗肿瘤活性的天然化合物, 其作用机制涉及诱导肿瘤细胞凋亡、抑制血管生成、阻滞细胞周期、逆转上皮-间充质转化等多个方面。例如, NF- $\kappa$ B 与 STAT3 作为肿瘤细胞中调节代谢的重要转录因子, 可参与下游维持多种与恶性生物学特征相关蛋白的表达调控。NF- $\kappa$ B 与 STAT3 表达水平的下调导致其下游抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达水平的降低、减少血管内皮生长因子(VEGF)的分泌、降低周期及迁移相关蛋白表达水平。山竹醇正是通过同时干预这些交叉通路, 实现对肿瘤细胞的协同杀伤[6] [7]。

### 2.1. 山竹醇诱导肿瘤细胞凋亡机制

诱导肿瘤细胞凋亡是山竹醇的主要抗肿瘤机制之一。Aggarwal 等[8]研究了山竹醇对口腔鳞状细胞癌(OSCC)细胞的作用机制, 结果显示山竹醇处理可显著抑制 SCC-4、SCC-9 和 SCC-25 细胞的生长与增殖, 并诱导细胞凋亡和细胞周期阻滞。Western blot 实验结果表明, 山竹醇可抑制 NF- $\kappa$ B 与环氧化酶-2 (COX-2)的表达水平, 同时降低血管内皮生长因子(VEGF)的水平。证明了山竹醇通过抑制 NF- $\kappa$ B/COX-2 通路发挥抗肿瘤作用。在肝癌中, Cheng 等[9]研究了山竹醇诱导人肝癌 Hep3B 细胞凋亡的途径。结果显示, 山竹醇处理导致了细胞内 ROS 的积累、GADD153 表达水平的上调及线粒体膜电位的下降, 同时 Bax/Bcl-2 比例升高, Caspase-8、Caspase-9 与 Caspase-3 被激活, 聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)发生裂解, 表明山竹醇通过死亡受体途径和线粒体途径诱导 p53 非依赖性细胞凋亡。

在胰腺癌中, Parasramka 等[10]发现山竹醇可显著抑制 BxPC-3 与 Panc-1 细胞的增殖, 诱导细胞凋亡

并引起 G0/G1 期细胞周期阻滞。其机制与下调 X 连锁凋亡抑制蛋白(XIAP)、细胞凋亡抑制蛋白(cIAP)的表达水平, 激活 Caspase-3、Caspase-9 及 PARP 的裂解, 同时抑制 NF- $\kappa$ B 活化, 并降低基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、VEGF、白细胞介素-8 (IL-8)和前列腺素 E2 (PGE2)的表达相关。此外, Ahmad 等[11]报道了山竹醇可抑制乳腺癌、前列腺癌和胰腺癌细胞中 STAT3 的磷酸化水平与 STAT3 的表达水平, 并抑制 IL-6 诱导的 STAT3 活化, 进而下调尿激酶型纤溶酶原激活剂(uPA)、VEGF 和 MMP-9 的水平, 从而降低细胞的侵袭能力。在裸鼠 MDA-MB-231 乳腺癌异种移植模型中, 山竹醇显著抑制肿瘤生长, 并降低肿瘤组织中 STAT3 的表达与活化。

在胶质母细胞瘤中, Rizvi 等[12]发现山竹醇可降低大鼠胶质瘤 C6 细胞的活力, 诱导细胞核碎片化和染色质凝集, 并以剂量依赖性方式引起线粒体膜电位耗散和 Caspase 的激活。进一步机制研究表明, 山竹醇可抑制 NF- $\kappa$ B 活性, 下调细胞抗凋亡蛋白 Bcl-XL、Bcl-2、Survivin 以及增殖相关蛋白 Cyclin D1 的表达水平。分子对接分析显示山竹醇与 NF- $\kappa$ B 通过关键氨基酸残基(Pro275、Trp258、Glu225、Gly259)相互作用, 提示其通过抑制 NF- $\kappa$ B 活性诱导凋亡。此外, 喻颖等[13]从靶标角度出发, 应用药物亲和力和反应靶标稳定性实验(DARTS)鉴定出 26S 蛋白酶体非 ATP 酶调节亚基 11 (RPN6)是山竹醇的直接结合蛋白。山竹醇可抑制蛋白酶体的水解酶活性并诱导泛素累积, 其蛋白酶体抑制作用依赖于 RPN6。进一步研究发现, 山竹醇可诱导 RPN6 发生寡聚并在核内形成颗粒, 最终诱导肿瘤细胞凋亡, 显著抑制 APC 杂合突变小鼠小肠腺瘤(Apcmin/+)类器官的生长。

## 2.2. 山竹醇的抑制血管生成与抗转移机制

肿瘤血管生成是肿瘤生长和转移的关键环节。山竹醇可通过多种途径抑制血管生成和肿瘤转移。Aggarwal 等[8]发现山竹醇处理可显著降低 VEGF 的分泌, 表现出抗血管生成活性。在肝癌中, Sethi 等[4]发现山竹醇可抑制人肝癌细胞中 STAT3 的组成型和 IL-6 诱导型活化。计算机模拟显示山竹醇可与 STAT3 的 SH2 结构域结合并抑制其二聚化。作为乙酰转移酶抑制剂, 山竹醇还可抑制 STAT3 的乙酰化, 从而削弱其 DNA 结合能力。山竹醇处理可下调多种参与增殖、生存和血管生成的蛋白表达水平, 在裸鼠人肝癌异种移植模型中显著抑制肿瘤生长。

在食管癌转移模型中, Wang 等[14]发现山竹醇可呈剂量依赖性地抑制人食管癌 KYSE150 和 KYSE450 细胞的迁移和侵袭。山竹醇处理降低了核内 p300/CBP 和 p-Smad2/3 蛋白水平, 抑制转化生长因子- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1)激活的 Smad 和非 Smad 通路。在尾静脉注射肺转移小鼠模型中, 腹腔注射山竹醇(20 mg/kg)可显著减少肺肿瘤结节数量, 并降低肺组织中 Ki-67、p300 和 p-Smad2/3 的表达水平。此外, Ahmad 等[15]发现山竹醇通过抑制 NF- $\kappa$ B 的表达水平阻断 ZEB1/2 等 EMT 转录因子的表达, 进而有效逆转三阴性乳腺癌 MDA-MB-231 和 BT-549 细胞的上皮-间充质转化(EMT)。其机制主要涉及山竹醇上调 EMT 的负调控因子 miR-200 和 let-7 家族 microRNA 的转录水平与抑制 NF- $\kappa$ B 及 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路两大途径相关。

## 2.3. 山竹醇的细胞周期阻滞机制

山竹醇可通过调控细胞周期相关蛋白表达将肿瘤细胞阻滞于不同周期时相。Yu 等[16]研究了山竹醇对肺癌 H460 (p53 野生型)和 H1299 (p53 缺失)细胞的作用, 结果显示山竹醇可抑制两种细胞的增殖, 但在 H460 细胞中主要诱导凋亡, 而在 H1299 细胞中则引起显著的 G1 期阻滞。机制研究表明, 山竹醇可下调 H1299 细胞中 CDK2、CDK4、Cyclin D1 和 Cyclin D3 的表达水平, 上调 p21Waf1/Cip1 和 p27KIP1 水平, 同时抑制 ERK 和 p38-MAPK 的活化。使用 p38-MAPK 抑制剂可增强山竹醇诱导的 G1 期阻滞和 p21 表达, 表明山竹醇通过阻断 p38-MAPK 信号同时上调 p21 表达水平, 从而在 p53 非依赖途径中诱导 G1

期阻滞。

在子宫内膜癌中, Zhang 等[17]发现山竹醇可剂量依赖性地抑制 Ishikawa 和 HEC-1B 细胞增殖, 并分别诱导 G1 期和 G2/M 期细胞周期阻滞。山竹醇的处理可导致 p53 和 p21 表达水平的升高, CDK2、CDK4、Cyclin D1 和 Cyclin B1 表达水平逐渐降低, 同时磷酸化 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)和 p-c-Jun 显著增加。在横纹肌肉瘤中, Rangappa [18]发现山竹醇可抑制细胞增殖、降低细胞活力、减少集落形成并抑制细胞迁移, 通过引起 G2/M 期有丝分裂阻滞并改变促凋亡和抗凋亡蛋白表达诱导细胞凋亡。上述结果表明, 山竹醇对多种肿瘤细胞具有广谱的抗增殖活性。

综上所述, 山竹醇以 NF- $\kappa$ B、STAT3、PI3K/AKT 为核心节点形成上游交互网络, 通过调控下游凋亡、血管生成、肿瘤细胞增殖与迁移(调控细胞周期、逆转 EMT、抑制蛋白酶体活性)等多个方面的效应蛋白发挥抗肿瘤作用。山竹醇作为多靶点抑制剂同时干预这一网络中的多个关键节点, 展现出良好的抗肿瘤药物开发潜力。

### 3. 山竹醇的抗炎机制

炎症是机体对损伤或感染的一种防御反应, 但慢性炎症与多种疾病(如关节炎、炎症性肠病、神经退行性疾病、代谢综合征及肿瘤)的发生发展密切相关。NF- $\kappa$ B 是炎症反应中的重要调控因子, 山竹醇对 NF- $\kappa$ B 信号通路的调控作用暗示了其参与调控炎症相关反应的潜力。研究表明在多种炎症性疾病模型中显示出治疗潜力。

#### 山竹醇对炎症信号通路的调控

Chantree 等[19]研究了山竹醇在 LPS 活化的 THP-1 和 Raw 264.7 巨噬细胞中的抗炎作用。结果显示, 低浓度山竹醇可在不影响细胞活力的前提下抑制促炎细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-8、IL-6、IL-1 $\beta$  以及促炎介质 iNOS 与 COX-2 的 mRNA 转录水平和蛋白表达水平, 同时减少 PGE2 与 NO 的分泌。机制研究表明, 山竹醇可下调 pIKK $\alpha/\beta$ 、pI $\kappa$ B $\alpha$  和 pNF- $\kappa$ B 的表达, 减少 pNF- $\kappa$ B 从胞浆向核内的转位, 从而抑制炎症分子的产生。

在骨关节炎研究中, Jia 等[20]发现山竹醇可抑制 IL-1 $\beta$  诱导的软骨细胞炎症。山竹醇的处理降低了 IL-6 和 TNF- $\alpha$  等促炎细胞因子的表达水平, 减少了 iNOS 和 COX-2 的产生, 并抑制了 ADAMTS5 和 MMPs 的表达, 从而减轻细胞外基质的降解。这些作用均与山竹醇对 IL-1 $\beta$  诱导的 NF- $\kappa$ B 信号通路抑制相关。

在椎间盘退变中, 张顺利等[21]探讨了山竹醇对 IL-1 $\beta$  诱导的大鼠髓核细胞炎症和细胞外基质降解的影响。结果显示, 山竹醇在 2.5~10  $\mu$ M 剂量下无细胞毒性, 可改善 IL-1 $\beta$  刺激下的细胞活力, 抑制 MMP-3、MMP-9、MMP-13、ADAMTS-4 和 ADAMTS-5 mRNA 转录, 同时上调 Col II 和 Aggrecan 的表达水平。山竹醇还可抑制 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8、COX-2 和 iNOS 的 mRNA 转录水平。Western blot 和免疫荧光染色显示, 山竹醇可逆转 IL-1 $\beta$  对 NF- $\kappa$ B p65 的活化作用及 I $\kappa$ B $\alpha$  蛋白水平的降低, 抑制 p65 向核内的转移。

在心肌细胞炎症研究中, Hung 等[22]发现山竹醇可抑制尼古丁刺激的人心肌细胞 AC16 中 CRP、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  的产生, 并抑制尼古丁诱导的 p38 MAPK、AKT、STAT3、NF- $\kappa$ B-p65、IKK $\alpha/\beta$  和 I $\kappa$ B $\alpha$  的磷酸化及 NF- $\kappa$ B-p65 的核转位。山竹醇的这些抗炎作用是通过  $\alpha$ 7 烟碱乙酰胆碱受体( $\alpha$ 7-nAChR)介导的 p38 MAPK/NF- $\kappa$ B 信号通路的抑制实现的。

在脊髓损伤模型中, Dai 等[23]发现山竹醇可通过调节小胶质细胞极化促进小鼠脊髓损伤后的功能恢复。体外实验显示, 山竹醇可促进小胶质细胞向抗炎表型极化, 减少促炎细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6 的产生, 抑制 M1 标志物 iNOS、CD86, 增强 M2 标志物 Arg-1、CD163。在小鼠挫伤性脊髓损伤模型中, 每日腹

腔注射山竹醇(20 mg/kg, 连续 28 天)可显著减轻小胶质细胞活化和神经炎症, 减轻继发性组织损伤, 促进运动功能和膀胱功能恢复。网络药理学和机制研究证实, 这些有益作用是通过抑制 EGFR/PI3K/AKT 通路介导的。

在糖尿病创面愈合研究中, Li 等[24]通过网络药理学预测并结合细胞实验证实, 山竹醇可减轻高糖诱导的人脐静脉内皮细胞功能障碍, 增强其血管生成能力。山竹醇通过抑制 PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B 信号通路下调巨噬细胞分泌的炎症细胞因子水平, 抑制 NLRP3 炎症小体介导的细胞焦亡。在糖尿病小鼠全层皮肤创面模型中, 山竹醇处理可促进创面愈合, 改善血管生成, 抑制炎症和焦亡。

此外, Kalita 等[25]研究发现水通道蛋白 AQP1、AQP3 和 AQP4 可作为炎症的标志物。藤黄甲醇提取物及山竹醇可有效抑制 LPS 刺激的 RAW264.7 和 THP-1 细胞中促炎细胞因子的产生, 并降低 AQP 的表达, 从而抑制炎症过程。综上所述, 山竹醇通过调控 NF- $\kappa$ B、MAPK、PI3K/AKT 等多条信号通路, 抑制炎症介质的产生和释放, 促进抗炎表型转化, 在多种炎症性疾病模型中展现出良好的抗炎效果。

## 4. 山竹醇的神经保护作用

### 4.1. 山竹醇的抗阿尔茨海默病机制

阿尔茨海默病(AD)是一种以认知功能障碍为主要特征的神经退行性疾病, 氧化应激、炎症和凋亡在其发病机制中发挥重要作用。Kandasamy 等[26]研究了山竹醇对氯化铝诱导的果蝇 AD 样神经变性的保护作用。体外自由基清除实验显示山竹醇具有良好的抗氧化活性。计算机模拟分析表明, 山竹醇可有效与淀粉样蛋白- $\beta$  (A $\beta$ )、乙酰胆碱酯酶(AChE)和  $\beta$ -分泌酶相互作用并抑制其活性。在氯化铝诱导的 AD 果蝇模型中, 山竹醇预处理可改善行为和认知功能障碍, 调节氧化应激标志物, 降低 AChE 活性, 减少促炎细胞因子水平。Mishra 等[27]通过综合计算机模拟和体外分析, 发现山竹醇具有较高的生物利用度和较低的毒性, 与关键抗 AD 靶点具有高结合亲和力( $>10$ ), 分子动力学模拟显示山竹醇可稳定结合于 6IYC 结合口袋。体外 DPPH 分析证实了山竹醇的抗氧化活性, MTT 数据显示其对正常脑细胞无毒性。

### 4.2. 山竹醇的抗帕金森病机制

神经炎症在帕金森病(PD)的黑质多巴胺能神经元丢失中起重要作用。Chetia Phukan 等[28]在 MPTP 诱导的 PD 小鼠模型中研究了山竹醇的作用。结果显示, 山竹醇可改善帕金森病模型小鼠的运动行为缺陷(包括运动不能、僵直和直立异常), 显著防止黑质区多巴胺能神经元胞体的变性, 并减少胶质纤维酸性蛋白(GFAP)这一炎症标志物的表达, 表明山竹醇通过抗炎作用发挥多巴胺能神经保护作用。Khairujjaman 等[29]通过分子对接技术发现山竹醇是一种有效的单胺氧化酶 B (MAO-B)抑制剂, 其抑制潜力与已知的 MAO-B 抑制剂相当。并可通过抑制儿茶酚-O-甲基转移酶(COMT)来防止左旋多巴诱导的高同型半胱氨酸血症并增强左旋多巴的生物利用度。

### 4.3. 山竹醇的其他神经保护机制

在神经病理性疼痛模型中, Wang 等[30]发现鞘内注射山竹醇可显著减轻脊神经结扎(SNL)大鼠的伤害性行为, 抑制脊髓小胶质细胞活化及 IL-1 $\beta$ 、IL-6、iNOS/NO 和 COX-2/PGE2 的表达, 并减少乙酰化 p65 蛋白表达, 抑制 NF- $\kappa$ B 核转位。在丙烯酰胺诱导的斑马鱼幼虫神经毒性模型中, Sharma 等[31]发现山竹醇可修复丙烯酰胺诱导的认知行为缺陷和神经颅骨缺陷, 抑制组织蛋白酶 B (CAT-B)介导的淀粉样前体蛋白异常加工和 tau 蛋白过度磷酸化, 并通过激活 CREB 和 BDNF 发挥神经保护作用。此外, Algefare 等[32]发现山竹醇可改善亚砷酸钠诱导的小鼠神经行为异常, 调节乙酰胆碱酯酶活性、GSK-3 $\beta$  与 CREB 信号, 并通过激活 Nrf2/HO-1 通路增强氧化还原平衡从而减轻氧化损伤。

## 5. 山竹醇的其他药理作用及机制

Lee 等[33]发现山竹醇可通过调节肠道菌群组成减轻高脂饮食诱导的小鼠肥胖,抑制脂肪生成并激活 AMPK 信号通路。Majeed 等[34]发现 20%浓度山竹醇的印度藤黄提取物可抑制 3T3-L1 细胞的脂肪生成,减轻内质网应激,减少高脂饮食喂养小鼠的内脏脂肪积累,其机制与调节 AMPK-内质网应激轴有关。在非酒精性脂肪性肝炎(NASH)模型中,Muhammed 等[35]在一项随机、双盲、安慰剂对照临床研究中发现,山竹醇(50 mg)、姜黄素(250 mg)和胡椒碱(5 mg)组合(每日两次,连续 90 天)可显著降低 NASH 患者的 AST、ALT 水平,改善肝脏硬度值和 CAP 评分,降低体重、血脂、hsCRP 和 IL-6,上调脂联素水平。Basumatary 等[36]发现山竹醇可降低高脂饮食喂养的 C57BL/6 小鼠的体重、血清脂质(甘油三酯和总胆固醇)及肝功能酶(ALP、AST)水平,通过抑制 PCK1/ACC/SREBP1/FASn 通路调节脂质代谢,同时增加肠道微生物多样性,改善肠道紧密连接蛋白表达。

在糖尿病方面, Madhuri 等[37]发现山竹醇(10 和 20 mg/kg)口服 30 天可显著改善链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠的空腹血糖、糖化血红蛋白、尿素、ALT、AST、MDA、总胆固醇、甘油三酯、LDL 和 VLDL 水平,增加血浆胰岛素、HOMA- $\beta$  细胞功能指数、糖原、HDL 及抗氧化酶活性。Mali 等[38]也证实山竹醇(25、50、100 mg/kg)可显著降低糖尿病大鼠的血糖、糖化血红蛋白和血脂,组织病理学显示山竹醇可促进胰腺  $\beta$  细胞再生。

Patra 等[39]发现山竹醇和与山竹醇对金黄色葡萄球菌 FR1722 (MIC 为 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )和单核细胞增生李斯特菌 Scott A (MIC 为 50  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )具有抗菌活性,可抑制高达 80%的生物膜形成。Chatterjee 等[40]发现山竹醇对幽门螺杆菌具有杀菌作用,6 小时完全抑制所需浓度为 31.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,12 小时为 3.9  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,其效果与克拉霉素相当或更优。Corona 等[41]发现山竹醇可抑制 HIV-1 逆转录酶相关的核糖核酸酶 H (RNase H),其活性优于已知抑制剂 RDS1759,并对耐药 HIV-1 逆转录酶仍保持完全活性。分子对接表明山竹醇中的烯醇化  $\beta$ -二酮部分参与金属离子的螯合。

综上所述,山竹醇具有多靶点、多途径的药理作用特点,在抗肿瘤、抗炎、神经保护及代谢调节等领域显示出独特的优势。随着对其作用机制的深入研究和制剂开发的不断推进,山竹醇有望成为具有临床应用前景的天然药物先导化合物。

## 6. 展望

山竹醇作为一种具有多靶点药理活性的天然多聚异戊二烯基二苯甲酮类化合物,在抗肿瘤、抗炎、神经保护、代谢调节等方面展现出广阔的应用前景。近年来,围绕山竹醇的研究取得了一系列重要进展,但仍存在以下不足与挑战,亟待从临床转化、机制整合和安全性等角度深入突破。

### 6.1. 山竹醇的药代动力学缺陷与制剂学对策

现阶段的山竹醇具有口服生物利用度低、水溶性差(疏水性强)以及体内代谢迅速等局限性。例如,游离山竹醇经腹腔注射(0.5 mg/kg 和 2 mg/kg)后在小鼠血清中的峰浓度( $C_{\text{max}}$ )分别为 1825.4 nM 和 6635.7 nM,但半衰期较短,口服给药后的系统暴露量更低。传统给药途径(如腹腔注射)虽能获得一定系统暴露,但不适用于长期口服给药。近年来研究者为了克服这些缺陷相继开发了纳米粒制剂(用牛血清白蛋白包裹山竹醇纳米粒以延长释放时间)、维生素 E TPGS 乳化 PLGA 纳米粒(提高细胞摄取效率)、靶向脂质体(延长半衰期并降低毒性)等递送系统。这些制剂学研究为山竹醇的临床转化提供了可行路径,但多数仍处于临床前阶段,其规模化生产、长期稳定性和体内安全性尚需系统评估[42]-[44]。

### 6.2. 山竹醇的临床试验与安全性评价

目前山竹醇的临床研究仍处于起步阶段。已注册并完成的临床试验主要为一项关于山竹醇、姜黄素

和胡椒碱复方制剂(GCP)治疗轻中度非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的随机、双盲、安慰剂对照研究(CTRI/2019/11/022147) [35]。但山竹醇单药或其他适应症(如癌症、神经退行性疾病)的临床试验尚未见报道。但现有毒理学研究表明山竹醇具有较好的安全性。在急性经口毒性、临床体征、体重、血液学、生化及组织病理学方面的实验尚未见不良反应。然而,也有研究指出 5  $\mu\text{M}$  山竹醇可诱导人红细胞发生凋亡,甚至在 LPS 刺激的 RAW264.7 细胞和小鼠模型中加重炎症反应[45] [46]。

### 6.3. 山竹醇的机制整合与未来研究方向

尽管已有大量研究揭示了山竹醇通过 NF- $\kappa$ B、STAT3、PI3K/AKT、MAPK 等多条通路发挥药理作用。但其药理作用的双重性的具体机制仍尚不清楚。例如,大量研究表明山竹醇能够抑制炎症,但在免疫调控中却又同时发挥了促炎作用。这表明现阶段的研究仅证明山竹醇对 NF- $\kappa$ B 具有调控作用,但对于 NF- $\kappa$ B 的直接靶向关系以及如何协同影响相关染色质状态和基因表达,值得深入探索。总之,无论是对山竹醇的药代动力学研究还是临床研究目前均还处在起步阶段。未来需要开展更多独立、大样本的临床试验,以明确山竹醇在不同疾病中的疗效和最佳剂量,同时深入其药代动力学研究,设计更加高效的递送系统,解决山竹醇在用药方面的物理特性缺陷。

### 基金项目

中央支持地方高校改革发展基金人才项目(2020GSP16), 黑龙江省大学生创新创业训练计划项目(202510223002), 黑龙江八一农垦大学研究生创新科研项目(YJSCX2025-KJQN66)。

### 参考文献

- [1] Saadat, N. and Gupta, S.V. (2012) Potential Role of Garcinol as an Anticancer Agent. *Journal of Oncology*, **2012**, Article ID: 647206. <https://doi.org/10.1155/2012/647206>
- [2] Padhye, S., Ahmad, A., Oswal, N. and Sarkar, F.H. (2009) Emerging Role of Garcinol, the Antioxidant Chalcone from *Garcinia indica* Choisy and Its Synthetic Analogs. *Journal of Hematology & Oncology*, **2**, Article No. 38. <https://doi.org/10.1186/1756-8722-2-38>
- [3] Kopytko, P., Piotrowska, K., Janisiak, J. and Tarnowski, M. (2021) Garcinol—A Natural Histone Acetyltransferase Inhibitor and New Anti-Cancer Epigenetic Drug. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 2828. <https://doi.org/10.3390/ijms22062828>
- [4] Sethi, G., Chatterjee, S., Rajendran, P., Li, F., Shanmugam, M.K., Wong, K.F., *et al.* (2014) Inhibition of STAT3 Dimerization and Acetylation by Garcinol Suppresses the Growth of Human Hepatocellular Carcinoma *in Vitro* and *in Vivo*. *Molecular Cancer*, **13**, Article No. 66. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-13-66>
- [5] Li, F., Shanmugam, M.K., Chen, L., Chatterjee, S., Basha, J., Kumar, A.P., *et al.* (2013) Garcinol, a Polyisoprenylated Benzophenone Modulates Multiple Proinflammatory Signaling Cascades Leading to the Suppression of Growth and Survival of Head and Neck Carcinoma. *Cancer Prevention Research*, **6**, 843-854. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.capr-13-0070>
- [6] Aggarwal, V., Tuli, H.S., Kaur, J., Aggarwal, D., Parashar, G., Chaturvedi Parashar, N., *et al.* (2020) Garcinol Exhibits Anti-Neoplastic Effects by Targeting Diverse Oncogenic Factors in Tumor Cells. *Biomedicines*, **8**, Article 103. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8050103>
- [7] Hsu, C., Lin, Y., Ho, C. and Yen, G. (2012) Inhibitory Effects of Garcinol and Pterostilbene on Cell Proliferation and Adipogenesis in 3T3-L1 Cells. *Food & Function*, **3**, 49-57. <https://doi.org/10.1039/c1fo10209e>
- [8] Aggarwal, S. and Das, S.N. (2016) Garcinol Inhibits Tumour Cell Proliferation, Angiogenesis, Cell Cycle Progression and Induces Apoptosis via NF- $\kappa$ B Inhibition in Oral Cancer. *Tumor Biology*, **37**, 7175-7184. <https://doi.org/10.1007/s13277-015-4583-8>
- [9] Cheng, A., Tsai, M., Liu, C., Lee, M., Nagabhusanam, K., Ho, C., *et al.* (2010) Garcinol Inhibits Cell Growth in Hepatocellular Carcinoma Hep3B Cells through Induction of ROS-Dependent Apoptosis. *Food & Function*, **1**, 301-307. <https://doi.org/10.1039/c0fo00134a>
- [10] Parasramka, M. and Gupta, S. (2011) Garcinol Inhibits Cell Proliferation and Promotes Apoptosis in Pancreatic Adenocarcinoma Cells. *Nutrition and Cancer*, **63**, 456-465. <https://doi.org/10.1080/01635581.2011.535962>

- [11] Ahmad, A., Sarkar, S.H., Aboukameel, A., Ali, S., Biersack, B., Seibt, S., *et al.* (2012) Anticancer Action of Garcinol *in Vitro* and *in Vivo* Is in Part Mediated through Inhibition of STAT-3 Signaling. *Carcinogenesis*, **33**, 2450-2456. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgs290>
- [12] Rizvi, S.M.D., Almazni, I.A., Moawadh, M.S., Alharbi, Z.M., Helmi, N., Alqahtani, L.S., *et al.* (2024) Targeting NF- $\kappa$ B Signaling Cascades of Glioblastoma by a Natural Benzophenone, Garcinol, via *in Vitro* and Molecular Docking Approaches. *Frontiers in Chemistry*, **12**, Article 1352009. <https://doi.org/10.3389/fchem.2024.1352009>
- [13] 喻颖, 柯细松, 张雪. 山竹醇靶向 RPN6 抑制蛋白酶体及抗肿瘤活性研究[J]. 药学报, 2025, 60(2): 408-416.
- [14] Wang, J., Wu, M., Zheng, D., Zhang, H., Lv, Y., Zhang, L., *et al.* (2020) Garcinol Inhibits Esophageal Cancer Metastasis by Suppressing the p300 and TGF- $\beta$ 1 Signaling Pathways. *Acta Pharmacologica Sinica*, **41**, 82-92. <https://doi.org/10.1038/s41401-019-0271-3>
- [15] Ahmad, A., Sarkar, S.H., Bitar, B., Ali, S., Aboukameel, A., Sethi, S., *et al.* (2012) Garcinol Regulates EMT and Wnt Signaling Pathways *in Vitro* and *in Vivo*, Leading to Anticancer Activity against Breast Cancer Cells. *Molecular Cancer Therapeutics*, **11**, 2193-2201. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-12-0232-t>
- [16] Yu, S., Liao, C., Chien, M., Tsai, T., Lin, J. and Weng, M. (2014) Induction of P21<sup>Waf1/Cip1</sup> by Garcinol via Downregulation of p38-MAPK Signaling in p53-Independent H1299 Lung Cancer. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **62**, 2085-2095. <https://doi.org/10.1021/jf403772z>
- [17] Zhang, M., Lu, Q., Hou, H., Sun, D., Chen, M., Ning, F., *et al.* (2021) Garcinol Inhibits the Proliferation of Endometrial Cancer Cells by Inducing Cell Cycle Arrest. *Oncology Reports*, **45**, 630-640. <https://doi.org/10.3892/or.2020.7900>
- [18] Rangappa, S. (2025) Garcinol, a Natural Benzophenone Overcomes Radio and Chemoresistance by Targeting PI3K-PKB/AKT Pathway in Rhabdomyosarcoma Cells. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, **43**, 10732-10737. <https://doi.org/10.1080/07391102.2024.2435628>
- [19] Chantree, P., Martviset, P., Thongsepee, N., Sangpairoj, K. and Sornchuer, P. (2023) Anti-Inflammatory Effect of Garcinol Extracted from *Garcinia dulcis* via Modulating NF- $\kappa$ B Signaling Pathway. *Nutrients*, **15**, Article 575. <https://doi.org/10.3390/nu15030575>
- [20] Jia, Y., Pang, C., Zhao, K., Jiang, J., Zhang, T., Peng, J., *et al.* (2019) Garcinol Suppresses IL-1 $\beta$ -Induced Chondrocyte Inflammation and Osteoarthritis via Inhibition of the NF- $\kappa$ B Signaling Pathway. *Inflammation*, **42**, 1754-1766. <https://doi.org/10.1007/s10753-019-01037-7>
- [21] 张顺利, 顾运涛, 陈荣, 等. 山竹醇通过 NF- $\kappa$ B 信号通路抑制 IL-1 $\beta$  诱导的髓核细胞炎症和细胞外基质降解[J]. 局解手术学杂志, 2021, 30(3): 189-194.
- [22] Hung, M., Bamodu, A.O. and Yeh, C. (2018) Abstract 10357: Garcinol Attenuates Nicotine-Induced Inflammatory Cytokine Production in Cardiomyocyte by Modulating the p38 MAPKs and NF- $\kappa$ B Signaling Pathway through the  $\alpha$ 7 Nicotinic Acetyl-Choline Receptor. *Circulation*, **138**, A10357.
- [23] Dai, B., Ding, X.T., Zhang, H.X., *et al.* (2025) Garcinol Promotes Recovery after Spinal Cord Injury in Mouse by Modulating Microglial Polarization via EGFR/PI3K/AKT Signaling. *Spine*, **51**, E154-E166.
- [24] Li, Z., Lin, K., Wang, Y., Mao, J., Yin, Y., Li, Z., *et al.* (2025) Garcinol Promotes Wound Healing in Diabetic Mice by Regulating Inflammation and NLRP3 Inflammasome-Mediated Pyroptosis via the PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B Pathway. *International Immunopharmacology*, **151**, Article ID: 114352. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2025.114352>
- [25] Kalita, A. and Das, M. (2024) Aquaporins (AQPs) as a Marker in the Physiology of Inflammation and Its Interaction Studies with Garcinol. *Inflammopharmacology*, **32**, 1575-1592. <https://doi.org/10.1007/s10787-023-01412-9>
- [26] Kandasamy, K., Narasimhamoorthi, S.P., Arulselvan, P. and Jaganathan, D. (2026) Protective Effects of the Natural Polyphenol Garcinol from *Garcinia indica* Mitigates Aluminium Chloride-Induced Alzheimer's-Like Neurodegeneration in *Drosophila melanogaster*. *3 Biotech*, **16**, Article No. 154. <https://doi.org/10.1007/s13205-026-04763-6>
- [27] Mishra, A., Sankar Satapathy, B., Gatadi, S., Vasavi, M., Kumar Sahu, P. and Nuthakki, V. (2025) Garcinol as a Promising Therapeutic Candidate for Alzheimer's Disease: Integrated Computational and *in Vitro* Target Analysis. *ChemistrySelect*, **10**, e01371. <https://doi.org/10.1002/slct.202501371>
- [28] Chetia Phukan, B., Dutta, A., Deb, S., Saikia, R., Mazumder, M.K., Paul, R., *et al.* (2021) Garcinol Blocks Motor Behavioural Deficits by Providing Dopaminergic Neuroprotection in MPTP Mouse Model of Parkinson's Disease: Involvement of Anti-Inflammatory Response. *Experimental Brain Research*, **240**, 113-122. <https://doi.org/10.1007/s00221-021-06237-y>
- [29] Khairujjaman, M.M., Rajib, P., Chetia, B.P., *et al.* (2018) Garcinol, an Effective Monoamine Oxidase-B Inhibitor for the Treatment of Parkinson's Disease. *Medical Hypotheses*, **117**, 54-58.
- [30] Wang, Y., Zhang, X., Chen, C., Liu, Q., Xu, J., Qian, Q., *et al.* (2017) Protective Effects of Garcinol against Neuropathic Pain—Evidence from *in Vivo* and *in Vitro* Studies. *Neuroscience Letters*, **647**, 85-90. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.03.015>

- [31] Sharma, C. and Kang, S.C. (2020) Garcinol Pacifies Acrylamide Induced Cognitive Impairments, Neuroinflammation and Neuronal Apoptosis by Modulating GSK Signaling and Activation of pCREB by Regulating Cathepsin B in the Brain of Zebrafish Larvae. *Food and Chemical Toxicology*, **138**, Article ID: 111246. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111246>
- [32] Algefare, A.I. (2025) Effect of Garcinol against Arsenic-Induced Neurobehavioral Alterations and Liver and Kidney Dysfunction in Albino Mice. *BioMedicine*, **15**, Article 4. <https://doi.org/10.37796/2211-8039.1650>
- [33] Lee, P., Teng, C., Kalyanam, N., Ho, C. and Pan, M. (2019) Front Cover: Garcinol Reduces Obesity in High-Fat-Diet-Fed Mice by Modulating Gut Microbiota Composition. *Molecular Nutrition & Food Research*, **63**, Article ID: 1970003. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201970003>
- [34] Majeed, M., Majeed, S., Nagabhushanam, K., Lawrence, L. and Mundkur, L. (2020) *Garcinia indica* Extract Standardized for 20% Garcinol Reduces Adipogenesis and High Fat Diet-Induced Obesity in Mice by Alleviating Endoplasmic Reticulum Stress. *Journal of Functional Foods*, **67**, Article ID: 103863. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.103863>
- [35] Muhammed, M., Kalyanam, N., Mazon, N., *et al.* (2023) A Scientifically Validated Combination of Garcinol, Curcuminoids, and Piperine for Mild to Moderate Nonalcoholic Steatohepatitis Patients-Results from a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Frontiers in Nutrition*, **10**, Article 1201186.
- [36] Basumatary, D., Das, S., Bidyarani Devi, M., Shalini Devi, G., Sarma, P., Mukherjee, A.K., *et al.* (2024) Garcinol Enriched Fraction of *Garcinia morella* (Gaertn.) Desr. Fruit Rind Improves Gut Health and Reduces the Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease by Regulating PCK1/ACC/SREBP1/FASn Pathway in a Mouse Model. *Food Research International*, **197**, Article ID: 115285. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2024.115285>
- [37] Madhuri, K. and Naik, P.R. (2017) Modulatory Effect of Garcinol in Streptozotocin-Induced Diabetic Wistar Rats. *Archives of Physiology and Biochemistry*, **123**, 322-329. <https://doi.org/10.1080/13813455.2017.1336632>
- [38] Mali, K.K., Dias, R.J., Havaladar, V.D. and Yadav, S.J. (2017) Antidiabetic Effect of Garcinol on Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **79**, 463-468. <https://doi.org/10.4172/pharmaceutical-sciences.1000250>
- [39] Patra, P.A., Palakkandi, D., Krishnegowda, A.K., Vijayarengan, M., Mutturi, S., Linganna, S., *et al.* (2025) Flash Chromatographic Isolation of Garcinol and Isogarcinol from *Garcinia indica* Choisy (Kokum) Fruit and Evaluation of Their Potential Antibiofilm Activity. *Microbial Pathogenesis*, **198**, Article ID: 107127. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2024.107127>
- [40] Chatterjee, A., Yasmin, T., Bagchi, D. and Stohs, S.J. (2003) The Bactericidal Effects of *Lactobacillus acidophilus*, Garcinol and Protykin® Compared to Clarithromycin, on *Helicobacter pylori*. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **243**, 29-35. <https://doi.org/10.1023/a:1021649427988>
- [41] Corona, A., Seibt, S., Schaller, D., Schobert, R., Volkamer, A., Biersack, B., *et al.* (2021) Garcinol from *Garcinia indica* Inhibits HIV-1 Reverse Transcriptase-Associated Ribonuclease H. *Archiv der Pharmazie*, **354**, Article ID: 2100123. <https://doi.org/10.1002/ardp.202100123>
- [42] Ganguly, S.C., Ganguly, S., Mahanti, B., Pal, P.C., Dutta, S. and Majumdar, S. (2025) Elucidating the Anti-Inflammatory Potential of Nanoscaled Polymeric-Albumin Blends of Garcinol: Optimization, *in Silico*, *in Vitro*, and *in Vivo* Studies. *International Journal of Biological Macromolecules*, **303**, Article ID: 140469. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.140469>
- [43] Gaonkar, R.H., Ganguly, S., Dewanjee, S., Sinha, S., Gupta, A., Ganguly, S., *et al.* (2017) Garcinol Loaded Vitamin E TPGS Emulsified PLGA Nanoparticles: Preparation, Physicochemical Characterization, *in Vitro* and *in Vivo* Studies. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 530. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00696-6>
- [44] Javvaji, K., Vangala, V., Deshpande, S.S., Matta, S., Kandimalla, R., Puvvada, N., *et al.* (2025) Targeted Liposome Garcinol Formulation for the Treatment of Colon Cancer: Pharmacological and Toxicological Evaluation. *ACS Applied Bio Materials*, **8**, 8767-8783. <https://doi.org/10.1021/acsabm.5c00860>
- [45] Fazio, A., Briglia, M., Faggio, C., Alzoubi, K. and Lang, F. (2015) Stimulation of Suicidal Erythrocyte Death by Garcinol. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **37**, 805-815. <https://doi.org/10.1159/000430397>
- [46] Wang, B., Lin, L., Ai, Q., Zeng, T., Ge, P. and Zhang, L. (2016) HAT Inhibitor, Garcinol, Exacerbates Lipopolysaccharide-Induced Inflammation *in Vitro* and *in Vivo*. *Molecular Medicine Reports*, **13**, 5290-5296. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5189>