

齐墩果酸抗衰老作用机制的研究现状

Research status on anti - aging mechanism of oleanolic acid

李 帅^{1a}, 张百合^{1b}, 夏佳琪^{1a}(1. 佳木斯大学 a. 基础医学院;b. 临床医学院,
黑龙江 佳木斯 154000)LI Shuai^{1a}, ZHANG Bai - he^{1b},
XIA Jia - qi^{1a}(1. a. School of Basic Medical Sciences;
b. School of Clinical Medicine, Jiamusi
University, Jiamusi 154000, Heilongjiang
Province, China)基金项目:黑龙江省省属本科高校基本科研业
务费科研项目基金资助项目(2024 -
KYYWF - 0597)作者简介:李帅(1994 -),男,硕士研究生,主要
从事肿瘤分子机制相关的研究通信作者:夏佳琪,副教授,硕士生导师
MP:13260663259

E - mail:15686061872@163. com

摘要:齐墩果酸(OA)是一种天然存在的五环三萜类化合物,广泛分布于山楂、女贞子等植物中。具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤等多种生物活性。近年来,越来越多研究表明,OA 可以通过多种途径延缓衰老进程,①调控氧化应激反应,通过激活核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)/抗氧化反应元件(ARE)信号通路增强抗氧化酶的活性,如超氧化物歧化酶(SOD)和过氧化氢酶(CAT),减少活性氧(ROS)积累;②抑制核因子 κ B(NF - κ B)、核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NLRP3)炎性小体等炎症相关通路,降低白细胞介素 - 6(IL - 6)、肿瘤坏死因子 - α (TNF - α)等促炎因子水平;③激活沉默信息调节因子 1(SIRT1)/腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)通路,改善线粒体功能,促进自噬,延缓细胞衰老;④调节衰老相关分泌表型(SASP),抑制抑癌蛋白 p53(p53)/周期蛋白依赖性激酶抑制剂 1A(p21)信号通路,减少细胞周期阻滞。本文综述了 OA 抗衰老活性及其多靶点作用机制,并探讨其潜在应用价值,旨在为抗衰老研究提供理论依据和新思路。

关键词:齐墩果酸;抗衰老;氧化应激;炎症;自噬;多靶点**DOI:**10. 13699/j. cnki. 1001 - 6821. 2026. 11. 019**中图分类号:**R28**文献标志码:**A**文章编号:**1001 - 6821(2026)11 - 1617 - 07

Abstract: Oleanolic acid (OA), a naturally occurring pentacyclic triterpenoid compound, is widely distributed in plants such as hawthorn and lycium barbarum. It possesses various biological activities including anti - inflammation, antioxidation, anti - tumor and anti - aging. In recent years, more and more studies have shown that OA can delay the aging process through multiple pathways, ①regulating oxidative stress response by activating the nuclear factor erythroid 2 - related factor 2 (Nrf2)/antioxidant response element (ARE) signaling pathway to enhance the activity of antioxidant enzymes, such as superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT), and reduce reactive oxygen species (ROS) accumulation; ②inhibiting inflammatory - related pathways, such as nuclear factor - kappa B (NF - κ B) and NOD - like receptor family pyrin domain - containing 3 (NLRP3) inflammasome, to lower the levels of pro - inflammatory factors, such as interleukin - 6 (IL - 6) and tumor necrosis factor - alpha (TNF - α); ③activating the silent mating type information regulation 2 homolog (SIRT1) / adenosine monophosphate - activated protein kinase (AMPK) pathway to improve mitochondrial function, promote autophagy, and delay cellular aging; ④regulating the senescence - associated secretory phenotype (SASP) and inhibiting the tumor protein p53 (p53)/cyclin - dependent kinase inhibitor 1A (p21) signaling pathway to reduce cell cycle arrest. This

article reviews the multi-target anti-aging mechanism of OA and explores its potential application value, aiming to provide theoretical basis and new ideas for anti-aging research.

Key words: oleanolic acid; anti-aging; oxidative stress; inflammation; autophagy; multi-target

衰老是生物体随时间推移而发生的功能性和系统性衰退过程,涉及氧化应激、炎症、细胞凋亡和代谢紊乱等多种机制^[1]。探讨延缓衰老的有效办法,寻找有效延缓衰老的药物,已经成为了当今医学研究的热点之一。基于近年多篇研究文献发现,抗衰老药物的多靶点作用机制是当前研究的核心方向,旨在通过协同干预多个衰老相关通路,如细胞清除、代谢调节、炎症控制及组织再生,实现更全面、持久的抗衰效果^[2]。在众多天然产物中,齐墩果酸(oleanolic acid, OA)作为一种五环三萜类化合物,因其多靶点、多通路的抗衰老特性而备受关注,其生物学效应主要体现在抗炎^[3]、抗氧化、调节代谢与细胞保护4大方面^[4]。目前,关于OA延缓衰老的研究,大多集中在细胞实验和动物实验阶段,人体临床试验相对较少,其在人体中的安全性和有效性还需要更多的临床研究来证实。因此,本文就近年来国内外学者对OA延缓衰老的研究进展进行综述,进一步为OA延缓衰老作用机制的相关研究提供了基础,为保健新药研发提供了理论依据和研究思路。

1 OA

在植物细胞中,初级甾醇代谢的前体分子2,3-氧化角鲨烯是由甲羟戊酸途径衍生的异戊烯焦磷酸盐在细胞质中合成的,随后的2,3-氧化角鲨烯环化形成初级甾醇和次级三萜类代谢的分支点,最终生成OA^[5-7]。OA是一种天然存在的五环三萜类化合物,在自然界中具有显著的资源优势和独特的理化特性^[8]。从天然属性来看,它广泛分布于女贞子、山楂、金银花、油橄榄叶等多种植物中,是植物自身代谢生成的天然活性成分,并非化学合成产物,这使其在安全性上具备天然优势,更容易被人体接纳。在成本方面,OA的低成本优势十分突出。其来源植物多为常见药用植物或经济作物,种植范围广泛,获取成本较低。同时,OA还拥有显著的抗氧化活性、抗炎作用、多靶点的代谢调节功效以及全面的细胞保护功能等多重生物活性,这让它在医药领域展现出广阔的治疗潜力。这些特性共同构成了OA在多个领域应用的基础,使其成为一种兼具实用性与经济性的天然活性成分^[9]。

2 OA 抗衰老的表现

一项关于秀丽隐杆线虫的研究报道了OA具有抗

衰老作用,该研究发现,OA可以通过激活 *daf-16* 基因而将线虫寿命从 18.88 d 增至 22.02 d,为OA抗衰老作用提供了早期的实验依据^[10]。随着抗衰老研究的不断深入,OA这一具有多重生物活性的天然化合物,在抗衰老领域的作用探索已延伸至分子、细胞及延长生物寿命等多个层面,并取得了诸多突破性进展。

2.1 改善生物认知能力

认知能力减退是衰老的重要标志之一。在连续给小鼠灌胃OA后发现,OA可以明显改善染铅后鼠的血脑屏障损伤效应,使闭锁小带蛋白1(zonula occludens-1, ZO-1)、闭合蛋白5(claudin family member 5, Claudin-5)和连接黏附分子A(junctional adhesion molecule-A, JAM-A)蛋白相对表达水平较染铅组分别回升85.6%、94.8%和77.9%(均 $P<0.05$);并增强了鼠的空间探索和学习记忆能力,将水迷宫逃避潜伏期缩短30%、原平台象限停留时间占比提升57%、旷场中央停留时间延长78%(均 $P<0.05$)^[11]。OA不仅对铅的神经毒性作用具有一定的保护作用,而且能够改善血脑屏障。在以地佐环平(dizocilpine, MK-801)诱导的小鼠精神分裂样行为反应模型中进行实验时发现,在对新物品识别的实验过程中,加入OA后,能够逆转MK-801造成的小鼠记忆、识别力和注意力的损伤,使新物体识别指数由42.3%回升至65.4%($P<0.05$),前脉冲抑制率由29.6%恢复至53.7%($P<0.05$),并显著改善MK-801诱发的自发活动亢进($P<0.05$)^[12],因此综合以上的研究证明,OA可以改善机体的认知功能。

2.2 延缓生物器官的老化

OA可以通过2种不同机制分别延缓生物体皮肤和心脏的衰老。其一,通过诱导细胞自噬延缓皮肤衰老。研究发现,OA能够延缓粒径 $\leq 10\ \mu\text{m}$ 的颗粒物所致皮肤衰老^[13]。这类颗粒物会诱导角质形成细胞中芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AHR)信号通路及自噬过程,而OA可以恢复AHR介导的自噬功能损伤,模型组与OA组的丙二醛(malondialdehyde, MDA)分别为 (3.68 ± 0.31) 和 $(1.79 \pm 0.16)\ \text{nmol} \cdot \text{mg}^{-1}$; SOD分别为 (46.25 ± 4.13) 和 $(88.37 \pm 6.42)\ \text{U} \cdot \text{mg}^{-1}$; 谷胱甘肽(glutathione, GSH)分别为 (1.05 ± 0.09) 和

(2.12 ± 0.17) $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$, OA 组的 MDA 显著低于模型组, SOD 和 GSH 均显著高于模型组 (均 $P < 0.01$); 同时, OA 还可以下调基质金属蛋白酶-1 (matrix metalloproteinase-1, MMP-1) 表达并增加 I 型胶原蛋白含量 (均 $P < 0.01$)。其二, 通过 FUN14 结构域含有线粒体外膜蛋白 1 (FUN14 domain-containing protein1, FUNDC1) 介导的机制延缓心脏衰老。FUNDC1 是一种线粒体外膜受体蛋白^[13], 可以在低氧或应激条件下介导线粒体自噬, 维持线粒体稳态。OA 能够上调 FUNDC1 的表达并促进其磷酸化, 使 FUNDC1 蛋白相对表达水平由 0.32 ± 0.05 显著升至 0.78 ± 0.09 ($P < 0.01$), 磷酸化水平由 0.18 ± 0.03 显著升至 0.59 ± 0.07 ($P < 0.01$), 增强线粒体自噬 (LC3B-II/LC3B-I 比值升高 126.8%, $P < 0.01$) 以清除受损线粒体, 使衰老心肌线粒体碎片化率由 (68.5 ± 5.2)% 显著降至 (31.2 ± 3.8)% ($P < 0.01$), 改善线粒体膜电位与 ROS 稳态; 同时, 敲除 FUNDC1 的实验证实, 在野生型老年鼠中, OA 可已将左室射血分数由 (48.7 ± 3.5)% 显著升至 (62.3 ± 4.2)% ($P < 0.01$), 而 FUNDC1 敲除后该保护效应完全消失^[14], 这表明 OA 也可以通过该通路逆转衰老心脏的线粒体结构异常, 进而改善心脏收缩功能, 这一机制为干预衰老相关功能衰退提供了新方向。综上, OA 可以通过不同方法、不同的作用方式来延缓器官的衰老。

2.3 延长生物寿命

寿命延长研究旨在减缓或逆转衰老进程, 以延长个体寿命和群体平均寿命。有研究发现, OA 降低了细胞内的活性氧, 并且将野生型蠕虫的寿命延长 16.63%^[10]。此外, 该研究还发现, OA 亦可以显著延长 *sir-2.1* 突变体线虫的平均寿命, 由 15.26 d 延长至 17.83 d ($P < 0.05$); 同时可以使组成型热量限制模型 *eat-2* 突变体寿命由 16.18 d 进一步提升至 18.65 d ($P < 0.05$), 由此证明 OA 诱导生物的长寿与热量限制机制没有关系。最后, 在对 *daf-16* 基因功能缺失突变株进行机制研究表明, OA 延长生物的寿命需要 *daf-16* 基因。OA 在一定范围内, 可以促进 *daf-16* 向细胞核内进行聚集, 其核定位比例由 21.4% 显著升至 58.7% ($P < 0.01$), 增强 *daf-16* 转录活性, 促进寿命相关的基因表达, 从而延长了线虫的寿命。

3 OA 抗衰老的作用机制

衰老的 12 大核心特征, 涵盖慢性炎症、巨噬障碍、细胞衰老、线粒体功能障碍等^[15], 这些特征相互

关联, 共同推动衰老进程。因此, 抗衰老研究需针对多个机制协同干预, 而非局限于单一靶点。OA 凭借其独特的多靶点调控特性^[16], 在精准调控这些衰老机制方面展现出巨大的抗衰老潜力。同时, 本研究归纳了多项研究中的 OA 浓度与作用对应表, 可以为临床用药提供参考思路, 见表 1。

3.1 抗炎作用机制

炎症衰老是衰老的核心特征之一。炎症衰老指的是随着年龄的增长, 免疫系统发生了复杂的重塑, 包括了血浆和细胞中促炎性细胞因子的水平的增加, 形成一种低程度、慢性的炎症^[17]。研究证明, OA 可以通过以下 2 个方面来抑制炎症反应, 从而延缓衰老相关疾病的发生发展。①调节炎症信号通路: OA 能够靶向作用核因子 κB (nuclear factor kappa-B, NF- κB) 信号通路, 显著抑制 p65 亚基核转位 (抑制率 56.7%, $P < 0.01$), 从而降低促炎因子的表达与释放, 从源头上延缓炎症对组织器官的损伤。而 NF- κB 复合物的 p65 亚基富集在衰老的成纤维细胞中, 与衰老的过程中相关的分泌表型的表达和分泌增加有关, 许多肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 受体成分参与衰老过程^[18]。通过建立宫内炎症动物模型研究发现, OA 可以通过抑制 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)/NF- κB /NOD 样受体家族吡啶结构域蛋白 3 (NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3) 信号通路的过度激活, 显著下调肺组织中 TLR4、NF- κB p65、NLRP3 蛋白相对表达水平 (均 $P < 0.01$), 降低 TNF- α 、白细胞介素 (interleukin, IL)-1 β 、IL-6 等促炎因子分泌, 降低新生小鼠肺组织病理损伤评分, 减轻肺泡炎性浸润与组织结构破坏, 同时调节 1 型辅助性 T 淋巴细胞 (T helper 1 cell, Th1)/Th2 免疫平衡, 最终减轻宫内感染引发的新生小鼠肺损伤, 改善机体免疫功能^[19]。②调节免疫细胞功能: 研究发现, 模型组 Th1/Th2 比值为 3.72 ± 0.29 , OA 组比值为 1.56 ± 0.18 , OA 组显著低于模型组 ($P < 0.01$), 这表明 OA 可以通过对 Th1/Th2 极化的调节, 来减少血脑屏障渗漏和降低中枢神经系统内炎症细胞浸润, 同时也可以抑制促炎细胞因子和趋化因子^[20]。一项研究证实了 OA 可以通过降低糖尿病大鼠的 TLR9、IL-8 水平, 将 TLR9 相对表达水平由对照组的 2.61 ± 0.23 显著下降至 OA 组的 1.25 ± 0.16 ($P < 0.01$); IL-18 的含量由对照组的 (146.35 ± 9.52) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 显著下降至 OA 组的 (63.28 ± 5.41) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($P < 0.01$), 由此改善糖尿病大鼠的炎症反应和氧化损伤, 发挥明显的抗炎症

作用^[21]。研究报道,通过构建以 *N*-甲基-D-天冬氨酸诱导的急性肺损伤小鼠模型,证明了 OA 抑制炎症细胞浸润,将肺和支气管肺泡灌洗液中肿瘤坏死因子 $\text{TNF}-\alpha$ 由 $(172.36 \pm 11.54) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 显著降至 $(65.72 \pm 5.38) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($P < 0.01$), IL-6 由 $(158.41 \pm 9.67) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 显著降至 $(59.25 \pm 4.73) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($P < 0.01$), IL-1 β 由 $(131.58 \pm 8.92) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 显著降至 $(51.64 \pm 4.26) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($P < 0.01$)^[22]。上述机制研究显示,OA 能够抑制炎症反应,进而抵抗机体的衰老并对衰老相关疾病起到防护作用。

3.2 提高机体的抗氧化能力

在衰老机制研究领域,氧化自由基学说占据着极为重要的地位^[15]。该学说认为,在机体中存在着自由基平衡系统。随着年龄的增加,机体的自由基系统被打破,该系统失去平衡的状态,使细胞失去应有的功能,最终导致机体衰老。OA 可以通过以下核心机制增强机体的抗氧化防御系统,①激活抗氧化信号通路:有研究探索了 OA 在稳定转染 Swedish 家族型突变的人淀粉样前体蛋白 695 (myloid precursor protein 695 Swedish mutation, APP695swe) 的小鼠神经母细胞瘤细胞 (neuro-2a, N2a) 细胞暴露于氧化应激中的作用和机制^[23],模型组与高浓度 OA 组的细胞凋亡率分别为 $(28.35 \pm 2.16) \%$ 和 $(11.27 \pm 1.05) \%$, ROS 水平分别为 (2.74 ± 0.22) 和 $(1.13 \pm 0.10) \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$, β 淀粉样蛋白 (β -amyloid protein, A β) 分别为 (192.46 ± 12.37) 和 $(85.62 \pm 7.14) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 细胞活力分别为 $(45.28 \pm 3.61) \%$ 和 $(76.53 \pm 4.29) \%$, 斯钙素-1 (stanniocalcin-1, STC-1) 相对表达水平分别为 1.00 ± 0.06 和 2.18 ± 0.13 , 解偶联蛋白-2 (uncoupling protein 2, UCP2) 相对表达水平分别为 1.00 ± 0.05 和 2.05 ± 0.11 , 高浓度 OA 组的细胞凋亡率、ROS 水平和 A β 水平均显著低于模型组 (均 $P < 0.05$), 细胞活力、STC-1 和 UCP2 相对表达水平均显著高于模型组 (均 $P < 0.05$), 证实了高浓度的 OA 降低了细胞凋亡、ROS 水平和 A β 含量,并增加细胞活力,并且证实了 OA 通过上调 STC-1 和 UCP2 表达增强细胞钙稳态和能量代谢。OA 通过 STC-1 调节 UCP2 的表达,从而减轻 N2a/APP695swe 细胞的氧化应激和 A β 水平。②增强抗氧化酶活性:超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶等含量的高低也可以反映出机体细胞衰老的程度。OA 能够显著降低肺组织 MDA 的生成。模型组和干预组的肺组织 MDA 水平分别为 (8.64 ± 0.71) 和 $(3.15 \pm 0.32) \text{ nmol} \cdot \text{mg}^{-1}$, SOD 水平分别为 (61.87 ± 4.05) 和 (114.62 ± 6.58)

$\text{U} \cdot \text{mg}^{-1}$, GSH 水平分别为 (1.09 ± 0.09) 和 $(2.31 \pm 0.16) \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$, 干预组的 MDA 水平显著低于模型组, SOD 和 GSH 水平均显著高于模型组 (均 $P < 0.01$)。在体外实验中, *N*-甲基-D-天冬氨酸 (*N*-Methyl-D-aspartic acid, NMDA) 损伤的小鼠肺上皮细胞系 (mouse lung epithelial cell line, MLE-12) 细胞活力在模型组为 $(42.86 \pm 2.94) \%$, 干预组显著提升至 $(73.45 \pm 4.17) \%$ ($P < 0.01$)^[22]。以上的研究表明,OA 可以通过多靶点调控氧化应激平衡抗衰老及相关疾病,全面逆转衰老及相关疾病中的氧化损伤。其多靶点特性使其成为抗衰老治疗的潜在候选分子,尤其在神经退行性疾病和更年期综合征中具有应用前景。

3.3 抑制细胞凋亡作用

细胞凋亡是程序性细胞死亡的重要形式,其异常调控与机体衰老密切相关。研究证明,OA 可以通过下调海马组织中的早老素 1 基因的表达以及淀粉样前体蛋白基因的表达抑制 A β 的形成,从而保护神经元,对阿尔茨海默病起到了防治的作用^[24]。将 SD 大鼠海马神经元分为正常对照组、高糖模型组和 OA 干预组。与正常对照组相比,高糖模型组大鼠神经元凋亡率显著升高;与高糖模型组相比,OA 干预可以显著降低神经元凋亡率^[25]。一项研究发现了与肝缺血再灌注模型组相比,OA 预处理组 B 细胞淋巴瘤因子 2 (B-cell lymphoma 2, Bcl-2) 蛋白相对表达水平由 1.02 ± 0.08 显著升高至 2.37 ± 0.19 ($P < 0.01$); Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2-associated X protein, Bax) 相对表达水平由 2.41 ± 0.22 显著降低至 1.15 ± 0.10 ($P < 0.01$), 半胱天冬酶-9 相对表达水平由 2.56 ± 0.24 显著降低至 1.08 ± 0.09 ($P < 0.01$), 半胱天冬酶-9 相对表达水平由 2.33 ± 0.20 显著降低至 1.04 ± 0.07 ($P < 0.01$); Beclin1 蛋白相对表达水平由 2.28 ± 0.21 显著降低至 1.06 ± 0.08 ($P < 0.01$), 微管相关蛋白 1 轻链 3 (microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3) 相对表达水平由 2.64 ± 0.25 显著降低至 1.12 ± 0.11 ($P < 0.01$); 细胞凋亡率由 $(32.64 \pm 2.85) \%$ 显著降低至 $(10.72 \pm 1.03) \%$ ($P < 0.01$), 进而证明 OA 通过抑制凋亡来保护肝再灌注损伤^[26]。因此说明,OA 能够通过抑制细胞凋亡来达到抗机体衰老的目的。

3.4 增强免疫调节功能

健康的肠道菌群对维持全身免疫平衡和抵御衰老相关炎症至关重要。研究发现,OA 首先控制了小鼠的体质量增长,并改变了肠道菌群的组成^[27]。与模型组

相比,OA 组小鼠盲肠中厚壁菌门的相对丰度显著提高,同时潜在有益菌如颤杆菌属(*Oscillibacter*)和瘤胃梭菌9属(*Ruminiclostridium* 9)的相对丰度也显著增加。此外,OA 的摄入还改变了肠道上皮细胞中12个免疫相关基因的表达(主要涉及补体与凝血级联等通路),表明其通过优化肠道菌群和调节肠道局部免疫,共同改善了肠道健康状况。此外,另一项研究表明,OA 能通过调节免疫炎症反应发挥作用^[28]。与模型组相比,它显著降低了促炎细胞因子(TNF- α 、IL-6)和心脏自身抗体水平,同时升高了抗炎细胞因子(IL-10),并直接保护心脏细胞,改善左心室功能、减少心肌纤维化,从而缓解自身免疫性心肌炎。因此证实,OA 可通过优化菌群结构、增强肠道局部免疫,进而提升机体免疫功能,发挥抗衰老作用。

3.5 细胞自噬的改善

自噬对细胞功能的调节与衰老细胞器的降解密切相关^[29]。动物实验表明,随着年龄增长,细胞自噬功能会出现紊乱,进而导致毒性蛋白质积累。与年轻对照组相比,老年模型组的自噬活性显著降低(下降约50%),泛素化蛋白聚集体和毒性蛋白相对表达水平则分别升高近4倍和2.5倍,证实了泛素信号失调在此过程中的核心作用^[30]。近年来,OA 对自噬的影响逐渐受到关注。例如,OA 通过协同抑制磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)/雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)主通路及其相关的miR-142-5p/人第10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因(phosphatase and tensin homolog, PTEN)次级通路,显著提升了大鼠肾小管上皮细胞系(normal rat kidney clone 52E, NRK-52E)细胞的自噬

水平^[31]。与高糖模型组相比,10 μ M OA 处理48 h后,miR-142-5p 相对表达水平显著下调($P<0.001$),PTEN 相对表达水平显著上调($P<0.001$),PI3K/Akt/mTOR 通路被抑制,自噬标志物LC3-II 恢复至接近正常水平,表明OA 通过该通路激活自噬。研究证实,OA 能够激活自噬通路,显著提升细胞自噬活性,这一作用也为它对抗衰老及相关退行性疾病的又一重要分子机制。

3.6 OA 多靶点作用影响衰老机制

OA 可以通过多靶点调控衰老相关信号通路发挥抗衰老作用,OA 可以作用于细胞膜受体,影响胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)/转化生长因子- β (transforming growth factor beta, TGF- β)下游信号,通过抑制PTEN 进而激活PI3K/Akt 通路,一方面磷酸化抑制结节性硬化复合物2(tuberous sclerosis complex 2, TSC2)以激活mTOR,调控下游过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha, PGC-1 α)、缺氧诱导因子-1(hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)介导的线粒体代谢与血管生成,同时调控过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR γ)参与脂肪生成,还可通过抑制沉默信息调节因子1(silent mating type information regulation 2 homolog 1, SIRT1)上调p21,参与细胞衰老进程;另一方面,Akt 可以抑制叉头框蛋白O1(forkhead box protein O1, FoxO1)-Bcl-2 相互作用的凋亡介质(Bcl-2-interacting mediator of cell death, Bim)通路及肿瘤蛋白p53(tumor protein p53, p53)/c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)通路,调控

表1 齐墩果酸浓度与作用对应表
Table 1 Correspondence between oleanolic acid concentration and effects

应用场景	浓度/剂量范围	主要作用机制	抗衰老相关作用效果	参考文献
护肤品成分	0.05%~0.20%	抗氧化、抑制炎症(TNF- α , NF- κ B)	减少皱纹、增强皮肤弹性减轻色斑	CASTELLANO 等 ^[9] 张娇龙 ^[13]
细胞保护	1~20 μ mol·L ⁻¹	抑制细胞凋亡、促进自噬活性	改善脂肪细胞代谢相关的衰老表型	陈德沈等 ^[12]
抗炎症	1~50 μ mol·L ⁻¹	NF- κ B、MAPK 通路	减轻炎症相关的组织损伤	ZHANG 等 ^[18] ISKENDER 等 ^[21]
增强免疫调节	1~20 μ mol·L ⁻¹	抑制 STAT3 活化及 Th17 细胞分化	增强免疫细胞活性调节免疫平衡	郎明瑶等 ^[19] MARTÍN 等 ^[28]
肾脏保护	20~50 μ mol·L ⁻¹	抗氧化、抑制炎症(TNF- α , NF- κ B)	护肝降酶、促进肝细胞再生	CHEN 等 ^[31]
抗肿瘤	30~80 μ mol·L ⁻¹	抑制 PI3K/Akt 通路		ZHANG 等 ^[18] PENG 等 ^[22]

TNF- α :Tumor necrosis factor-alpha;NF- κ B :Nuclear factor kappa-B;MAPK:Mitogen-activated protein kinase;STAT3:Signal transducer and activator of transcription 3;Th17:T helper cell 17;PI3K/Akt:Phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B.

Bcl-2/Bax 平衡,减少细胞凋亡。同时,OA 也可以影响生长因子受体结合蛋白 2 (growth factor receptor-bound protein 2, Grb2) - 七不足之子 (Son of sevenless, SOS) - 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物 (rat sarcoma viral oncogene homolog, Ras) - 细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, Erk) 信号轴,通过调控 Erk 下游核糖体 S6 激酶 (ribosomal S6 kinase, RSK)、糖原合酶激酶-3 (glycogen synthase kinase-3, GSK-3) 及腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK),参与细胞周期调控,并诱导衰老相关分泌表型 (senescence-associated secretory phenotype, SASP) 参与炎症及侵袭/EMT 过程。此外,OA 可通过抑制 p38/NF- κ B 信号轴,减少抑制因子 κ B α (inhibitor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells, I κ B) $\alpha/\beta/\varepsilon$ 磷酸化降解,抑制 NF- κ B p50/p65 核转位及与 P300/CBP、组蛋白去乙酰化酶的相互作用,降低促炎基因转录,从而抑制炎症反应。整体上,OA 通过调控 PI3K/Akt/mTOR、MAPK/Erk 及 NF- κ B 等多条通路,从细胞凋亡、代谢、炎症及细胞周期等多个方面延缓衰老进程。

4 结语与展望

OA 在对抗机体衰老方面展现出重要价值,其天然属性与多靶点特性使其成为抗衰老领域的明星分子。其价值不仅体现在多种衰老相关表型的改善能力,更在于其作用机制的多维度与系统性——从分子层面的靶点调控,到细胞层面的自噬激活,再到系统层面的免疫平衡与器官保护,形成了层次丰富的抗衰老网络。它通过“抗氧化-抗炎-细胞保护”三位一体的作用模式,为衰老及相关疾病提供了多维度干预策略。不过,我们也应清醒地认识到,OA 的抗衰老研究目前仍处于探索阶段。多数结论来源于体外细胞实验和动物模型,其在人体中的有效剂量及长期安全性尚未完全明确。尽管如此,OA 作为天然产物在抗衰老研究中极具潜力,随着现代分子生物研究的深入,对它的探索将进一步丰富我们对衰老机制的理解,推动抗衰老研究向更精准、更自然的方向迈进。

参考文献:

- [1] WILEY C D, CAMPISI J. The metabolic roots of senescence: mechanisms and opportunities for intervention [J]. *Nat Metab*, 2021, 3(10): 1290—301.
- [2] PAN Y, CAI H, YE F, *et al*. Elixir seeker: A machine learning framework utilizing fusion molecular fingerprints for the discovery of lifespan-extending compounds [J/OL]. *Ageing Res Rev*, 2025, 90: 102033. 2023-08-16 [2025-08-24]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40419453/>.
- [3] ZHANG D, ZHU B, XU Y, *et al*. Oleanolic acid-based nanoparticles for the treatment of ulcerative colitis [J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2025, 20(7): 677—690.
- [4] FRONZA M G, ALVES D, PRATICÓ D, *et al*. The neurobiology and therapeutic potential of multi-targeting β -secretase, glycogen synthase kinase 3 β and acetylcholinesterase in Alzheimer's disease [J/OL]. *Ageing Res Rev*, 2023, 90: 102033. 2023-08-16 [2025-08-24]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37595640/>.
- [5] FENG A, YANG S, SUN Y, *et al*. Development and evaluation of oleanolic acid dosage forms and its derivatives [J/OL]. *Biomed Res Int*, 2020:1308749. 2020-11-25 [2025-08-24]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33299854/>.
- [6] HE K, MENG X, SU J, *et al*. Oleanolic acid inhibits the tumor progression by regulating lactobacillus through the cytokine-cytokine receptor interaction pathway in 4T1-induced mice breast cancer model [J/OL]. *Heliyon*, 2024, 10(5): e27028. 2024-02-28 [2025-08-24]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38449659/>.
- [7] 朱灵英, 郭娟, 张爱丽, 等. 参与植物三萜生物合成的细胞色素 P450 酶研究进展 [J]. *中草药*, 2019, 50(22): 5597—5610.
- [8] 张福生, 孔冉冉, 陈彤壺, 等. P450s 介导远志皂苷等齐墩果烷型植物三萜生物合成的研究进展 [J]. *药学报*, 2019, 54(6): 1000—1009.
- [9] CASTELLANO J M, RAMOS-ROMERO S, PERONA J S. Oleanolic acid: Extraction, characterization and biological activity [J]. *Nutrients*, 2022, 14(3): 623.
- [10] ZHANG J, LU L, ZHOU L. Oleanolic acid activates *daf-16* to increase lifespan in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 468(4): 843—849.
- [11] 王洪艳, 曲莉. 齐墩果酸对铅致血脑屏障紧密连接损伤的保护作用 [J]. *北华大学学报(自然科学版)*, 2019, 20(1): 59—63.
- [12] 陈德沈, 刘立滢, 陈策, 等. 齐墩果酸抑制地佐环平诱导的小鼠精神分裂症的实验研究 [J]. *温州医科大学学报*, 2016, 46(6): 427—432, 437.
- [13] 张娇龙. 齐墩果酸对秀丽隐杆线虫寿命的影响及分子机制研究 [D]. 天津: 天津大学, 2016.
- [14] GONG Y, LUO Y, LIU S, *et al*. Pentacyclic triterpene oleanolic acid protects against cardiac aging through regulation of mitophagy and mitochondrial integrity [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2022, 1868(7): 166402.
- [15] LÓPEZ-OTÍN C, BLASCO M A, PARTRIDGE L, *et al*. The hallmarks of aging [J]. *Cell*, 2013, 153(6): 1194—1217.
- [16] AYELESO T B, MATUMBA M G, MUKWEVHO E. Oleanolic acid and its derivatives: Biological activities and therapeutic potential in chronic diseases [J]. *Molecules*, 2017, 22(11): 1915.
- [17] FURMAN D, CAMPISI J, VERDIN E, *et al*. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span [J]. *Nat Med*, 2019, 25(12): 1822—1832.
- [18] ZHANG X, WANG H, XU Y, *et al*. Advances on the anti-inflammatory activity of oleanolic acid and derivatives [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2021, 21(15): 2020—2038.
- [19] 郎明瑶, 赵新, 刘哲. 齐墩果酸对宫内感染所致新生鼠肺损伤

- 的影响研究 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2022, 30(5): 789—792.
- [20] MARTÍN R, CARVALHO - TAVARES J, HERNÁNDEZ M, *et al.* Beneficial actions of oleanolic acid in an experimental model of multiple sclerosis: A potential therapeutic role [J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, 79(2): 198—208.
- [21] ISKENDER H, DOKUMACIOGLU E, TERIM KAPAKIN K A, *et al.* Effects of oleanolic acid on inflammation and metabolism in diabetic rats [J]. *Biotech Histochem*, 2022, 97(4): 269—276.
- [22] PENG X P, LI X H, LI Y, *et al.* The protective effect of oleanolic acid on NMDA - induced MLE - 12 cells apoptosis and lung injury in mice by activating SIRT1 and reducing NF - κ B acetylation [J/OL]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 70: 520—529. 2019 - 03 - 19 [2025 - 08 - 24]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30901738/>.
- [23] GUO Q, HE J, ZHANG H, *et al.* Oleanolic acid alleviates oxidative stress in Alzheimer's disease by regulating stanniocalcin - 1 and uncoupling protein - 2 signalling [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2020, 47(7): 1263—1271.
- [24] 张琳琳, 张素玲, 张玉莲, 等. 齐墩果酸对快速老化小鼠海马神经元及 APP/PS1 基因表达的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(21): 6089—6091.
- [25] YAN B, WANG J B, TIAN G Q. Efficacy of quercetin, oleanolic acid, icariin on apoptosis and mitogen - activated protein kinases signaling pathways in hippocampal neurons of Sprague - Dawley rats cultured with high glucose medium [J]. *J Tradit Chin Med*, 2021, 41(5): 732—738.
- [26] WANG W, WU L, LI J, *et al.* Alleviation of hepatic ischemia reperfusion injury by oleanolic acid pretreating *via* reducing HMGB1 release and inhibiting apoptosis and autophagy [J/OL]. *Mediators Inflamm*, 2019, 2019: 3240713. 2019 - 06 - 18 [2025 - 08 - 24]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31316298/>.
- [27] XUE C, LV H, LI Y, *et al.* Oleanolic acid reshapes the gut microbiota and alters immune - related gene expression of intestinal epithelial cells [J]. *J Sci Food Agric*, 2022, 102(2): 764—773.
- [28] MARTÍN R, CORDOVA C, SAN ROMÁN J A, *et al.* Oleanolic acid modulates the immune - inflammatory response in mice with experimental autoimmune myocarditis and protects from cardiac injury. Therapeutic implications for the human disease [J/OL]. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, 72: 250—262. 2014 - 06 - 30 [2025 - 08 - 24]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24732212/>.
- [29] WONG S Q, KUMAR A V, MILLS J, *et al.* Autophagy in aging and longevity [J]. *Hum Genet*, 2020, 139(3): 277—290.
- [30] SCHMIDT M F, GAN Z Y, KOMANDER D, *et al.* Ubiquitin signalling in neurodegeneration: Mechanisms and therapeutic opportunities [J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(2): 570—590.
- [31] CHEN J, CUI Y, ZHANG N, *et al.* Oleanolic acid attenuated diabetic mesangial cell injury by activation of autophagy *via* miRNA - 142 - 5p/PTEN signaling [J]. *Cytotechnology*, 2019, 71(5): 925—933.

(本文编辑:马凌云 收稿日期 2025 - 09 - 09)

· 科学文摘 ·

2017—2025 年新型抗生素针对 WHO 重点致病菌的分子耐药机制

引自:SARTORI M, TOPPO S, LAVEZZO E. Molecular resistance mechanisms to newly approved antibiotics (2017 - 2025) in WHO priority pathogens [J/OL]. *Front Microbiol*, 2026, 16: 1719798. 2026 - 01 - 13 [2026 - 06 - 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/416086>.

抗生素耐药性 (AMR) 持续加剧, 对全球公共卫生构成重大威胁, 许多曾经疗效显著的抗感染药物现已失效。为应对这一危机, 近年来多款新型抗生素相继研发上市。本文系统归纳了世界卫生组织 (WHO) 重点致病菌针对 2017 ~ 2025 年间获批的 15 种新型抗生素所产生的分子耐药机制。涉及药物包括: β - 内酰胺/ β - 内酰胺酶复方抑制剂类 (头孢地尔、头孢他啶 - 阿维巴坦、美罗培南 - 伐波巴坦)、四环素衍生物 (依拉环素、奥马环素)、截短侧耳素类 (来法莫林)、氨基糖苷类 (普拉佐米星) 以及氟喹诺酮类 (德拉沙星)。本文详细阐述致病菌抵御这类最后防线抗菌药物的 4 大核心耐药途径: 酶解灭活 [如 KPC、NDM、OXA - 48 型碳青霉烯酶、Tet (X) 变异体介导的药物破坏]; 外排泵过表达 (如 AdeABC、AcrAB - TolC、MexAB - OprM 外排系统); 药物作用靶点修饰突变 (青霉素结合蛋白 PBP3、RNA 聚合酶 RpoB、核糖体蛋白 L3 等); 细菌细胞膜通透性下降。现有大量证据表明, 耐药现象出现速度极快: 致病菌常利用自身原有遗传通路, 经改造后即可靶向作用于新型抗菌药物的化学骨架。本研究揭示了抗菌药物研发领域一个矛盾的现实: 新型抗感染药物投入临床使用的同时, 既会筛选出耐药菌株, 也会催生全新耐药机制。因此, 若要维持这类核心抗菌药物的治疗效力, 必须实施多维度、全球协同的“同一健康 (One Health)”综合防控策略。本文还探讨了日趋复杂的抗生素耐药机制对高端诊断技术提出的迫切需求, 阐释生物信息学与人工智能在耐药风险预测、填补研究空白中发挥的关键作用。