

商陆皂苷甲的药理作用及其分子机制研究进展

关俊东, 王安琪, 蔡昌涛, 李佳竺, 文静静, 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

【摘要】商陆为商陆科植物垂序商陆的干燥根, 具有逐水消肿、通利二便、解毒散结等功效。商陆皂苷甲是商陆中主要的萜类化合物。大量研究发现, 商陆皂苷甲具有抗炎、抗菌、抗肿瘤以及治疗关节炎等多种药理作用。本文对近年来商陆皂苷甲药理作用及其相关机制的研究进行综述。

【关键词】商陆皂苷甲; 抗炎; 抗菌; 抗肿瘤; 关节炎

【基金项目】中央支持地方高校改革发展基金人才培养项目(2020GSP16), 黑龙江省重点研发计划指导类项目(GZ20220039)

【收稿日期】2024年9月2日

【出刊日期】2024年10月26日

【DOI】10.12208/j.ijmd.20240030

Study on the pharmacological effects and mechanisms of shanglu Esculentoside A

Jundong Guan, Anqi Wang, Changtao Cai, Jiazhu Li, Jingjing Wen, Chenghao Jin*

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

【Abstract】 *Phytolacca acinosa* Roxb is the dried root of *Phytolacca acinosa* Roxb, family *Phytolacca acinosa* Roxbaceae, which has the effects of removing water, eliminating swelling, facilitating bowel movement, detoxifying and dispersing knots. Esculentoside A is the major terpenoid compound in the plant. A large number of studies have found that Esculentoside A has anti-inflammatory, antibacterial, anti-tumour, anti-arthritis and other pharmacological effects. In this paper, we review the studies on the pharmacological effects of Esculentoside A and its related mechanisms in recent years.

【Keywords】 Esculentoside A; Anti-inflammatory; Antibacterial; Anti-tumor; Arthritis

前言

商陆为商陆科垂序商陆的干燥根, 多年生草本植物, 原产于北美洲, 主要分布在我国江西、湖南以及湖北等地^[1]。

商陆具有抗炎、抗菌、抗病毒、抗肿瘤及免疫调节等多种药理作用^[2]。商陆皂苷甲(Esculentoside A, EsA)是一种从商陆中提取出的三萜皂苷类化合物, 分子式为 $C_{42}H_{66}O_{16}$, 室温下为固体粉末, 易溶于水、乙醇及正丁醇, 难溶于丙酮与乙醚等有机溶剂。研究发现, EsA具有抗炎、抗癌及治疗关节炎等多种功效^[3]。

现将对近几年商陆皂苷甲的药理作用及其机制的研究进展进行整理, 以期为商陆皂苷甲的深入研究及开发利用提供一定的理论参考。

1 商陆皂苷甲的抗炎作用

炎症(inflammation)是生物体因外界损伤、感染或刺激所产生的一种非特异性、复杂的生理反应。炎症通常涉及血管扩张、血管通透性增加、白细胞的迁移和活化以及局部组织的水肿。炎症的基本病理变化包括局部组织的变质、渗出及增生。其临床表现为发热、组织的变质、渗出及组织细胞增生等症状。研究报道, 商陆皂苷甲具有良好的抗炎作用。

1.1 商陆皂苷甲的抗肾炎作用及其分子机制

在本节中, 我们将详细探讨 EsA 如何通过影响特定的细胞信号通路来抑制肾炎的发展。肾炎是一种由多种因素引起的疾病, 包括免疫介导与炎症介质参与等, 临床表现为水肿、血尿及蛋白尿等症状。肾小球系膜细胞(Glomerular mesangial cells, GMC)

作者简介: 关俊东(2002-)男, 硕士研究生, 主要从事抗癌中草药活性物质药理研究;

*通讯作者: 金成浩(1977-)男, 教授, 博导, 主要从事癌症发病机理研究及药物研发工作。

是肾小球内固有的细胞之一, GMC 大量增殖及其细胞外基质 (Extracellular matrix, ECM) 分泌增多是各种增殖性肾炎的主要病因。张祥贵^[3-4]等通过 MTT 检测发现, 在 2.5-5 mg/L 的浓度范围内, EsA 可显著抑制肾小球系膜细胞 (rGMC) 的增殖, 且在上述浓度下未观察到明显的细胞毒性。接着通过蛋白免疫印迹法检测发现 EsA 可下调 CDK2 蛋白的表达水平, 同时上调细胞周期蛋白 p27 的表达水平, 从而抑制 rGMC 细胞的增殖。汤印杰^[5-6]等通过 MTT 检测发现, 经 EsA 处理后获得的小鼠含药血清可显著抑制 rGMC 细胞的增殖, 其抑制效果在浓度为 5-10 mg/kg 时最为显著。进一步通过蛋白免疫印迹实验检测发现, EsA 可下调磷酸化丝裂原活化蛋白激酶 (p-ERK1/2)、转录因子活化蛋白-1 (AP-1) 的表达水平。这些结果表明 EsA 可通过 ERK1/2-AP-1 信号通路抑制 rGMC 的增殖。

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种体内免疫功能障碍的自身免疫性疾病。狼疮肾炎 (LN) 是 SLE 的临床重要组成部分, 是一种临床上常见但难以治疗的肾炎。翁晓雪^[7]通过小鼠实验发现, 经 EsA 处理后的 LN 小鼠的尿蛋白/肌酐与血肌酐值显著降低, 表明 EsA 在减轻肾炎症状方面具有潜在的治疗效果。

通过肾组织 HE、Masson 染色在显微镜下观察肾脏病理变化发现, MRL/Lpr 狼疮模型小鼠的肾脏有不同程度的肾小球系膜细胞增生、系膜基质增生及毛细血管内皮细胞增生等现象, EsA 处理组的肾脏病理情况较模型组有明显改善。进一步通过蛋白免疫印迹法检测发现, EsA 下调 TNF- α 、IFN- γ 、IL-17 等促炎因子的表达水平, 同时上调抑炎因子 IL-2 的表达水平。通过流式细胞术检测肾组织中 MAIT 细胞 (粘膜相关抗体 T 细胞) 的比例发现, 正常组、模型组、药物组 MAIT 细胞比例分别为 $0.25 \pm 0.05\%$ 、 $0.67 \pm 0.05\%$ 、 $0.40 \pm 0.02\%$, 说明 EsA 可显著降低 LN 小鼠中 MAIT 细胞的比例。以上结果表明, EsA 可通过下调狼疮模型小鼠 TNF- α 、IL-6、Bcl-2、TNF- α 、IFN- γ 及 IL-17 的表达水平, 并上调 IL-2、Fas 及 FasL 的表达水平, 达到缓解 LN 肾炎的作用。除了在肾炎方面表现出显著的抗炎效果外, 商陆皂苷甲在其他炎性疾病中的治疗潜力也备受关注, 特别是在肝脏炎症的抑制方面。

1.2 商陆皂苷甲的抗肝炎作用及其分子机制

肝炎是肝脏炎症的统称, 其主要致病原因为病毒、细菌酒精及寄生虫等。临床表现为乏力、呕吐、腹胀及食欲不振等症状 Zhang^[8]等通过 CCK-8 实验检测发现, 在低于 10 mg/L 的浓度下, EsA 对正常肝细胞 (L-02) 没有明显细胞毒副作用, EsA 处理可有效提高四氯化碳 (CCl₄) 处理后的 L-02 的存活率。处理四氯化碳 (CCl₄) 后正常肝细胞 (L-02) 中肿瘤坏死因子 (TNF- α) 含量急剧增加, 而 EsA 可显著降低 L-02 细胞中的 TNF- α 表达水平。进一步通过蛋白免疫印迹实验和实时荧光定量 PCR 实验发现, EsA 可上调经 CCl₄ 处理后的 L-02 细胞中过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR- γ) 的表达水平。通过小鼠肝脏损伤模型及组织病理实验发现, CCl₄ 模型组 (小鼠静注 CCl₄ 与橄榄油) 小鼠发生严重的肝细胞损伤, 细胞呈现气球状, 并出现肝脏变白的现象, 而 EsA 处理组的肝组织细胞形态正常, 细胞质保存完好且细胞核清晰丰满, 说明 CCl₄ 模型组的病理学损伤症状经 EsA 处理后明显减轻。通过测定血清中的肝功能酶发现, EsA 显著下调血清中丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 与天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 水平。这些结果表明, EsA 可通过抑制炎症反应和氧化应激减轻 CCl₄ 诱导的小鼠急性肝损伤。

Wang^[9]等通过 MTT 实验发现, EsA 显著抑制由乙酰氨基酚 (APAP) 或过氧化氢 (H₂O₂) 诱导的肝细胞毒性。通过 GSH 肽检测实验发现, EsA 显著抑制 APAP 导致的 GSH 消耗。进一步通过对细胞中 H₂O₂ 及 O₂ 含量的测定发现, EsA 显著降低 APAP 诱导的细胞中 H₂O₂ 及 O₂ 的生成, 表明 EsA 具有良好的抑制氧化应激的作用。通过流式细胞术发现, EsA 显著降低 H₂O₂ 诱导的细胞凋亡且呈剂量依赖性。通过蛋白免疫印迹实验发现, EsA 上调磷酸化 Akt (p-Akt)、磷酸化糖原合成酶激酶 3 β (p-GSK3 β) 及磷酸化 AMP 激活蛋白激酶 (p-AMPK) 的表达水平。这些结果表明, EsA 可通过抑制氧化应激发挥保护肝脏的作用。

1.3 商陆皂苷甲的抗关节炎作用及其分子机制

关节炎 (Osteoarthritis, OA) 是一种常见的急性或慢性结缔组织炎症, 临床症状为关节和肌肉游走性疼痛。类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种慢性、以炎症性滑膜炎为主的系统性疾病,

临床表现为关节疼痛、发热及肿胀。Shao^[10]等人通过 CCK-8 实验发现, EsA 对软骨肉瘤细胞(SW1353)无明显毒副作用。通过荧光实时定量 PCR 及 ELISA 试剂盒检测发现, EsA 可显著抑制 SW1353 细胞的 MMPs (MMP2, MMP3 和 MMP13) 与促炎细胞因子(IL-6, IL-8 和 TNF- α)的蛋白表达, 这表明 EsA 可以通过抑制炎症反应及分解代谢来预防 OA。进一步通过蛋白免疫印迹实验分析发现, EsA 可下调 p-P65、p-ERK、p-JNK 及 p-P38 蛋白的表达水平。通过小鼠体内实验分析发现, EsA 可缓解 OA 模型小鼠的软骨退变并抑制破骨细胞的活性。以上结果表明, EsA 通过调控 NF- κ B 与 MAPK 信号通路抑制软骨炎症、基质分解代谢及破骨细胞的退化。郑钦岳等^[11]通过胸腺细胞增殖法及生物测定法检测发现, EsA 能显著抑制脂多糖(LPS)诱导兔滑膜细胞产生的白细胞介素-1(IL-1)与肿瘤坏死因子(TNF), 表明 EsA 可能有助于缓解类风湿性关节炎的症状。

1.4 商陆皂苷甲的抗神经炎症作用及其分子机制

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是老年痴呆最常见的一种疾病, 其可影响患者的思维、记忆及独立性, 给患者的生活质量带来严重损害。He^[12]等通过 Morris 水迷宫试验及旷场试验评估发现, EsA 可改善小鼠的认知缺陷与焦虑程度。通过液相色谱与串联质谱分析小鼠血液与大脑中的 EsA 水平的变化发现, EsA 可穿透脑血屏障, 从而发挥对 AD 小鼠的治疗作用。进一步通过免疫荧光测定法与蛋白质印迹法发现, EsA 可上调 PPAR γ 表达水平, 进而减轻神经元凋亡。在原代神经元的培养中, 添加 PPAR γ 抑制剂 GW9662 逆转了 EsA 对 AD 病理的治疗效果。以上结果表明, EsA 可穿透脑血屏障, 通过调控 PPAR γ 表达水平发挥神经保护作用, 进而缓解 AD 小鼠的认知缺陷。He^[13]等通过 Y 迷宫实验、新物体识别测试、Gallyas-Braak 银染以及透射电子显微镜观察法发现, EsA 可缓解 AD 小鼠的记忆缺陷、识别缺陷及突触损伤的症状。通过定量蛋白质组学分析发现, EsA 调节脑特异性血管生成抑制剂 3, 半乳糖凝集素-1 以及 Ras 相关蛋白 24 的表达水平。进一步通过蛋白质印迹法发现, EsA 可上调 AKT/GSK3 β 表达水平, 同时抑制微管相关蛋白(Tau)过度磷酸化, 并促进自噬以清除异常磷酸

化的 Tau。在海马衍生的原代神经元中, 通过吗啡抑制 AMP 活化的蛋白激酶(AMPK)活性可消除 EsA 的作用。这些结果表明, EsA 通过 AMPK 信号通路抑制靶向 tau 过度磷酸化及自噬清除, 减弱小鼠认知能力下降, 进而缓解 AD 小鼠的认知缺陷。

在 LN 小鼠模型中, EsA 通过下调促炎因子(如 TNF- α 、IFN- γ 、IL-17)和上调抑炎因子(如 IL-2、Fas、FasL), 改善肾脏病理。而在 CCl₄ 诱导的急性肝损伤模型中, EsA 上调 PPAR- γ 表达、抑制炎症和氧化应激, 改善肝损伤, 这与肾炎模型中调控炎症因子的机制不同。EsA 通过调控 NF- κ B 和 MAPK 信号通路, 抑制软骨炎症和基质分解代谢, 这与肾炎和肝炎模型中以抗氧化应激和炎症因子调控为主的机制不同。在 AD 小鼠模型中, EsA 穿越血脑屏障, 调控 PPAR γ 、AKT/GSK3 β 和 AMPK 信号通路, 减轻神经炎症和神经元凋亡, 缓解认知缺陷, 机制侧重于神经保护和抑制 tau 蛋白过度磷酸化。尽管在不同模型中 EsA 通过不同信号通路作用, 其抗炎作用本质可能在于多途径协同效应。EsA 调节 NF- κ B、MAPK、PPAR- γ 和 AMPK 等关键信号通路, 展现其在控制细胞增殖、炎症反应、氧化应激和细胞凋亡方面的多重机制。这些机制的相互作用可能是 EsA 在多种炎症疾病模型中发挥广泛抗炎效果的基础。

2 商陆皂苷甲的抗癌作用

癌症(cancer)是受多种因素的影响导致细胞不受控制的生长、繁殖、分裂引起的疾病。目前治疗癌症常用的化学药物具有毒副作用大、耐药性强以及价格高昂等诸多缺点。因此, 寻找一种疗效高、毒副作用小且价格低廉的天然抗癌药物是当今医疗研究的热点。研究报道, 商陆皂苷甲具有良好的抗癌作用。

2.1 商陆皂苷甲的抗结肠癌作用及其分子机制

结肠癌是一种常见的恶性肿瘤, 主要发生在结肠的黏膜及黏膜下层组织中, 在临床上表现为消化不良、腹胀及黏液脓性血便等症状。Momenah^[14]等人通过 CCK-8 法研究发现, EsA 对结肠癌细胞 HT-29 具有良好的抑制增殖作用, 其 IC₅₀ 值为 16 μ M。进一步通过细胞集落形成测定实验发现, EsA 可显著降低 HT-29 细胞的集落形成能力。通过 Transwell 实验发现, 当与未处理组相比较时, 经 EsA 处理后

HT-29 细胞的迁移率和侵袭率分别降低了 45%和 51%。以上结果表明, EsA 对结肠癌细胞具有良好的杀伤作用, 有效抑制 HT-29 细胞的迁移和侵袭能力。

2.2 商陆皂苷甲的抗乳腺癌作用及其分子机制

乳腺癌是一种常见的女性恶性肿瘤, 通常发生在女性的乳房组织中, 临床表现为出现乳腺肿块, 少数伴有不同程度的乳房隐痛或刺痛等症状。Liu^[15] 等通过乳腺球形成测定及 MTT 实验发现, EsA 处理可显著抑制小鼠乳腺癌干细胞和人乳腺癌干细胞 (CSCs) 的增殖。同时通过 AO/EB 染色检测实验发现, 经 EsA 处理后 CSCs 细胞的凋亡数量增多。进一步通过 Annexin V-FITC/PI 双染法检测发现, EsA 诱导小鼠乳腺癌细胞及小鼠乳腺 CSC 细胞、人乳腺癌细胞及人乳腺 CSC 细胞发生凋亡。通过蛋白免疫印迹实验发现, EsA 可下调抗凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤/白血病-2 (Bcl-2) 的表达水平, 同时上调促凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤/白血病-2 相关蛋白 (Bax) 与裂解型半胱氨酸蛋白酶-3 (cleaved-caspase-3) 的表达水平。以上结果表明, EsA 可通过线粒体依赖途径诱导乳腺癌细胞凋亡。

这些研究结果表明, EsA 在不同类型癌细胞中的作用机制有所不同。在结肠癌中, EsA 主要通过抑制细胞增殖、迁移和侵袭来发挥作用, 而在乳腺癌中, EsA 通过调节线粒体依赖性凋亡途径来诱导细胞凋亡。尽管 EsA 对结肠癌和乳腺癌表现出显著的抗癌作用, 仍需进一步的研究应扩展到其他类型癌症中, 探索 EsA 的广泛适用性和潜在作用机制。鉴于 EsA 在不同癌症类型中的作用机制不同, 研究其在其他癌症类型中的抗癌潜力, 尤其是在调控肿瘤微环境、抗药性细胞、免疫逃逸等方面的作用, 可能有助于开发 EsA 作为多靶点抗癌药物的应用策略。

3 展望

商陆皂苷甲是一种从中药商陆中提取的化合物, 尽管 EsA 在多种药理作用中显示出巨大的潜力, 但在临床应用中可能面临一些挑战。未来的研究应进一步探讨 EsA 的副作用、药物相互作用以及在不同患者群体中的疗效, 以确保其安全性和有效性。因此, 需要通过结合分子生物学、细胞生物学、毒理学、药理学、临床医学等多学科理论知识和实验技术, 从分子、细胞和动物水平上综合探索 EsA 的作用机制, 以获得更全面、更深入的研究结果, 为商陆

皂苷甲的开发与应用提供科学依据。

参考文献

- [1] 周恺麟, 吕伟旗, 汤晟凌. 商陆水溶性浸出物、商陆皂苷甲含量变异规律与优良种源筛选[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(04): 44-50.
- [2] 李彪, 林晗, 唐照琦等. 基于网络药理学的商陆及其拆分组分的作用机制研究[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(10): 2434-2442.
- [3] 张祥贵, 汤杰印. 商陆皂苷甲对肾小球系膜细胞增殖的影响[J]. 陕西中医, 2013, 34(08): 1075-1077.
- [4] 张祥贵, 汤杰印. 商陆皂苷甲对 IL-1 β 诱导的肾小球系膜细胞增殖及 CDK2、P27 的影响[J]. 重庆医学, 2013, 42(21): 2496-2499.
- [5] 汤杰印, 董杨, 张祥贵等. 商陆皂苷甲对 IL-1 β 诱导的肾小球系膜细胞 ERK 通路活化的影响[J]. 广东医学, 2016, 37(11): 1613-1617.
- [6] 汤杰印, 董杨, 张祥贵等. 商陆皂苷甲对 IL-1 β 诱导的肾小球系膜细胞 ERK1/2-AP-1 通路活化的影响[J]. 重庆医学, 2017, 46(16): 2183-2186.
- [7] 翁晓雪. 商陆皂苷甲对 MRL/lpr 小鼠肾组织 MAIT 细胞及其炎症因子的干预作用[D]. 遵义医科大学, 2022.
- [8] Zhang F, Wang X, Qiu X, et al. The protective effect of Esculentoside A on experimental acute liver injury in mice. PLoS One. 2014 Nov 18; 9(11): e113107.
- [9] Wang L, Zhang S, Cheng H, et al. Nrf2-mediated liver protection by esculentoside A against acetaminophen toxicity through the AMPK/Akt/GSK3 β pathway. Free Radic Biol Med. 2016 Dec; 101: 401-412.
- [10] Shao Q, Xue S, Jiang Y, et al. Esculentoside A protects against osteoarthritis by ameliorating inflammation and repressing osteoclastogenesis. Int Immunopharmacol. 2020 Mar 9; 82: 106376.
- [11] 郑钦岳, 王慧峰, 郑向民等. 商陆皂苷甲对兔滑膜细胞产生 IL-1 和 TNF 的影响[J]. 第二军医大学学报, 2001(05): 425-426.
- [12] He Z, Li X, Wang Z, et al. Esculentoside A alleviates cognitive deficits and amyloid pathology through

- peroxisome proliferator-activated receptor γ -dependent mechanism in an Alzheimer's disease model. *Phytomedicine*. 2022 Jan 29; 98: 153956.
- [13] He Z, Z, Zhang H, Li X, et al. The protective effects of Esculentoside A through AMPK in the triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Phytomedicine*. 2023 Jan; 109: 154555.
- [14] Momenah MA, Almutairi LA, Alqhtani HA, et al. Esculentoside A Inhibits Proliferation, Colony Formation, Migration, and Invasion of Human Colorectal Cancer Cells. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2023 Feb 10; 2023: 7530725.
- [15] Liu C, Dong L, Sun Z, et al. Esculentoside A suppresses breast cancer stem cell growth through stemness attenuation and apoptosis induction by blocking IL-6/STAT3 signaling pathway. *Phytother Res*. 2018; 2(11): 299-2311.

版权声明: ©2024 作者与开放获取期刊研究中心(OAJRC)所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

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



OPEN ACCESS