

紫草氰苷的药理作用研究进展

徐 婷, 李佳竺, 文静静, 关俊东, 蔡昌涛, 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】天葵子别名紫背天葵子、地丁子、天葵根等。天葵子是毛茛科天葵属, 多年生草本植物, 具有较强的清热解毒、消肿散结及利尿通淋等功效, 常用于治疗癫痫、咽痛、麻疹不透以及疮疡等病症。紫草氰苷是一种存在于天葵子中的生物碱类化合物, 具有抗癌、抗炎、抑菌、降血糖、抗氧化等多种药理作用, 在基础及临床研究等医疗领域中拥有广泛的前景。但作为一种天然药物, 紫草氰苷的具体药理分子作用机制尚不明确, 需要针对各项实验进行安全性、有效性以及客观性的评价。现将紫草氰苷的药理作用及其分子机制的相关研究进行综述, 为探索紫草氰苷的潜在应用价值及临床应用提供理论依据。

【关键词】紫草氰苷; 抗癌; 抗炎; 抑菌; 降血糖; 抗氧化

【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), 黑龙江八一农垦大学研究生创新科研项目(YJSCX2022-Y55)

【收稿日期】2023 年 9 月 2 日 **【出刊日期】**2023 年 10 月 25 日 **【DOI】**10.12208/j.ijmd.20230123

Advances in pharmacological action of Lithospermoside

Ting Xu, Jiazhu Li, Jingjing Wen, Jundong Guan, Changtao Cai, Chenghao Jin*

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

【Abstract】 Muskroot-like-likeSemiaquilegiaRoot alias purple back sunflower seeds, Diding seeds, sunflower root and so on. Muskroot-like-likeSemiaquilegiaRoot is a perennial herb of the Semiaquilegia in the ranunculaceae family. It has strong effects of clearing heat and detoxification, reducing swelling and dissolving knot, and dissolving water and discoloration. It is often used in the treatment of epilepsy, sore throat, measles and sores and other diseases. Lithospermoside is an alkaloid compound in the Muskroot-like-likeSemiaquilegiaRoot. It has many pharmacological effects such as anticancer, anti-inflammatory, antibacterial, hypoglycemic, antioxidant, etc. It has a wide prospect in basic and clinical research and other medical fields. However, as a natural medicine, the specific pharmacological mechanism of shikoside is still unclear, and it is necessary to evaluate the safety, effectiveness and objectivity of various experiments. In this article, the pharmacological action and molecular mechanism of Lithospermoside are reviewed, which provides theoretical basis for exploring the potential application value and clinical application of Lithospermoside.

【Keywords】 Lithospermoside; Anticancer; Anti-inflammatory; Antibacterial; Hypoglycemic; Anti-oxidant

天葵子在我国有悠久的药用历史, 主产于四川、贵州、湖北及湖南等地。天葵子是多年生草本植物, 具有较强的清热解毒、消肿散结及利尿通淋等功效。紫草氰苷是一种存在于中草药天葵子中的化合物, 溶于水、甲醇等有机溶剂, 分子式为 $C_{14}H_{19}NO_8$, 其外观呈白色絮状结晶。紫草氰苷具有多种药理活性,

其中, 抗癌、抗炎、抑菌等药理活性已应用于临床治疗中, 具有广泛的医疗前景^[1]。本文将对近年来天葵子的药理作用及其分子机制进行综述, 为促进抗肿瘤药物的研发提供参考。

1 紫草氰苷的抗癌作用

癌症(Cancer)是人体正常细胞发生克隆性恶性

第一作者简介: 徐婷(1999-)女, 硕士研究生, 主要从事中草药活性物质制备工艺研究;

*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。

循环转化引起大量基因的突变, 当这些突变基因不断进行繁殖复制时, 机体出现局部正常细胞异常增生转化成癌细胞, 从而形成肿瘤。目前治疗癌症的常规化疗药物存在药效不明显、不良反应强、价格昂贵等诸多问题, 因此研发疗效明显、副作用低、价格低廉的抗癌药物已成为亟待解决的问题。研究发现, 紫草萘苷与常规化疗药物相比具有高效、安全、价廉等优势, 可有效抑制多种癌细胞的增殖并抑制癌细胞的迁移与侵袭^[2]。

1.1 抑制癌细胞增殖

癌细胞生长迅速, 其增殖扩散在很大程度上会增加病患的死亡率。如何有效抑制癌细胞的增殖和扩散成为抗癌治疗的首要任务。研究发现, 紫草萘苷对多种癌细胞具有抑制增殖作用, 包括食管癌、肝癌和乳腺癌等。

牛锋^[3]通过 MTT 法检测紫草萘苷对人肝癌肿瘤细胞株 Bel7402、人乳腺癌细胞株 HeLa 及人乳腺癌细胞株 MCF7 的抗增殖作用研究发现, 紫草萘苷可浓度依赖性地抑制 Bel7402、HeLa 以及 MCF7 肿瘤细胞株的生长。而且随着紫草萘苷处理时间的延长和药物浓度的升高, 其抑制肿瘤细胞株增殖的能力不断增强, 直至克隆细胞株完全消失。牛锋^[3]还通过皮内注射法检测紫草萘苷对小鼠肝癌 H22 腹水型瘤株的抗增殖作用研究发现, 随着紫草萘苷注射用量 (0、5 及 10 mg/kg) 的增加和给药时间的延长, 紫草萘苷对小鼠肝癌 H22 腹水型瘤株的抑制增殖能力不断增强。以上实验结果表明, 紫草萘苷具有良好的抑制小鼠肝癌 H22 腹水型瘤株生长的作用。

孟召莲^[4]等通过 CCK-8 法检测紫草萘苷对人胶质瘤 U251 的细胞存活率和克隆形成数研究发现, 随着紫草萘苷处理浓度 (0、2 及 4 $\mu\text{mol/L}$) 的升高和作用时间的延长, 人胶质瘤 U251 细胞数目不断减少, 细胞的存活率逐渐降低。此外, 通过集落形成测定法观察发现, 紫草萘苷可浓度依赖性地抑制人胶质瘤 U251 细胞的生长。以上实验结果均表明, 紫草萘苷可以有效抑制癌细胞的增殖。

1.2 抑制癌细胞的迁移与侵袭

肿瘤细胞的侵袭和迁移是癌症难以治愈的根本原因。肿瘤细胞一旦形成便会不断由其原发部位向其他组织器官侵袭和迁移, 形成与原发瘤同样类型的肿瘤, 使临床上癌症患者的治疗难度大大增加。

上皮细胞-间充质转化 (EMT) 与肿瘤细胞的迁

移和侵袭有关。孟召莲^[4]等通过实时荧光定量 PCR 法和蛋白免疫印迹法检测紫草萘苷对 EMT 的调控作用研究发现, 用 0、20、40、80 及 160 $\mu\text{mol/L}$ 的紫草萘苷处理人胶质瘤 U251 细胞 24 h 后, N-cadherin 的表达水平降低, E-cadherin 的表达水平升高。为进一步检测紫草萘苷对 U251 细胞迁移和侵袭的影响, 通过 transwell 迁移/侵袭实验检测紫草萘苷对人胶质瘤 U251 细胞的侵袭和迁移能力研究发现, 随着紫草萘苷作用浓度 (0、1 及 2 $\mu\text{mol/L}$) 的不断升高, 人胶质瘤 U251 细胞迁移的数量明显减少。以上实验结果表明, 紫草萘苷可以有效抑制人胶质瘤 U251 细胞的迁移。孙建^[5]等通过 Western Blot 法检测紫草萘苷对人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的迁移和侵袭能力研究发现, 紫草萘苷对人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的迁移具有良好的抑制作用, 最终达到治疗癌症的目的。

2 紫草萘苷的抑菌作用

细菌 (Bacteria) 是一种单细胞生物, 当细菌过度繁殖、失去控制或者有害细菌滋生时, 大多数细菌入侵人体的正常细胞造成巨大伤害。抗生素的滥用使很多微生物产生了抗药性, 因此寻找高效、安全、低廉的抗真菌感染的药物已成为国内外的研究热点。

刘学勇^[6]等通过滤纸片琼脂扩散法检测紫草萘苷对青枯病菌、猕猴桃溃疡病菌、白菜软腐病菌、魔芋软腐病菌的抑菌活性研究发现, 当载药量为 50 μg /片时, 紫草萘苷具有一定的抑菌效果。罗开梅^[7]等通过平板纸片法检测紫草萘苷对金黄色葡萄球菌、枯草芽孢杆菌和大肠杆菌的抑菌活性研究发现, 紫草萘苷在特定的 pH 和一定温度条件下对细菌具有良好的抑制作用, 尤其对金黄色葡萄球菌的抑菌效果最为显著。杨小霞^[8]等通过二倍稀释法检测紫草萘苷对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、枯草芽孢杆菌和黑曲霉菌的抑制效果进行研究发现, 用最低抑菌浓度 (0.25%) 的紫草萘苷处理后, 金黄色葡萄球菌的活性显著下降。为了进一步研究紫草萘苷对金黄色葡萄球菌的抑菌效果, 通过滤纸片扩散法对金黄色葡萄球菌的活性抑制进行研究发现, 在无菌条件下, 用 2 mL 紫草萘苷提取液处理后, 金黄色葡萄球菌的活性显著降低。以上实验结果均表明, 紫草萘苷对部分细菌具有良好的抑制作用, 为抑菌药物的研发提供了理论基础。

3 紫草甙的抗炎作用

炎症 (Inflammation) 是系统对于受损组织所发生的防御反应, 分为感染性炎症和非感染性炎症。任何活体组织损伤都能够引发炎症, 是十分复杂且系统的病理过程。炎症病变主要发生在局部组织, 局部组织所发生的变质、渗出和增生, 严重威胁人类健康。但局部病变与整体又互为影响, 在人体发生相对严重的炎症性疾病时常出现明显的全身性反应。

牛锋^[3]等通过皮内注射法检测紫草甙对正常大鼠耳部肿胀情况的影响研究发现, 随着紫草甙注射用量 (0、10 及 50 mg/kg) 的增加和给药时间的延长, 对正常大鼠耳部肿胀的抑制率逐渐升高, 最终计算出紫草甙对正常大鼠耳部肿胀的抑制率为 20%。实验结果表明, 紫草甙对皮内注射引起的耳部肿胀具有良好的抑制作用。王传麟^[9]等通过临床口服单味治疗法检测紫草甙对早期未化脓乳腺炎患者的乳房感染情况进行研究发现, 当患者口服 6 g 紫草甙后, 次日诊痛减轻, 红肿明显减轻。而且随着紫草甙服用药物用量的增加抗炎效果越明显, 且未有一例出现毒副作用, 总治愈率为 100%。实验结果表明, 紫草甙具有良好的抗炎作用。

孙建^[5]通过 Western Blot 法检测紫草甙对总生物碱体外干预肿瘤的炎性微环境进行研究发现, 当紫草甙总生物碱的浓度达到 60 $\mu\text{g/mL}$, 可以明显降低促炎因子 TNF- α 的表达。实验结果表明, 紫草甙可以通过调控炎性因子的表达水平干预肿瘤炎性微环境, 降低促炎因子的分泌。程亚群^[10]通过塞鼻疗法对患有外吹乳痈等外科急性化脓性感染疾病患者的乳房感染情况进行研究发现, 紫草甙具有良好的治疗作用。徐英纳^[11]等通过外治法对乳腺增生患者的治愈情况进行研究发现, 使用含有紫草甙的药膏涂于患处, 有效率高达 99.62%。以上实验结果均表明, 紫草甙具有良好的抑制炎症因子的作用。

4 紫草甙的降血糖作用

糖尿病 (Diabetes mellitus) 是由于人体内缺少分泌胰岛素导致蛋白质、脂肪和电解质等一系列代谢紊乱的一种内分泌疾病。临床上糖尿病的治疗多采用胰岛素或口服降血糖药, 大多数患者需要长期或终身用药。长期用药不仅会给患者带来沉重经济负担, 而且长期用药的毒副作用较大, 给患者的机

体功能造成很大的影响, 给糖尿病患者带来极大的痛苦。糖尿病临床表现为三多一少的症状, 即多饮、多尿、多食和体重减轻。

王红珊^[12]等通过葡萄糖氧化酶法检测紫草甙对糖尿病模型大鼠的降血糖作用研究发现, 模型组大鼠血糖水平显著升高 ($P < 0.01$)。紫草甙高剂量组大鼠血糖水平显著下降 ($P < 0.05$)。实验结果表明, 紫草甙高剂量组对糖尿病模型大鼠具有一定的降糖作用。而且随着紫草甙药物剂量的增加降糖效果越明显。Matsui^[13]等通过单次口服给药法检测紫草甙对糖尿病模型大鼠的降血糖作用研究发现, 在给 8 周龄雄性大鼠喂食紫草甙 30 min 后, 大鼠血糖浓度较未食用紫草甙的大鼠下降 16.5%。实验结果表明, 紫草甙具有良好的降血糖作用。谢红娣^[14]等通过中药内服方法检测紫草甙对人体降血糖作用研究发现, 降低机体血糖的总有效率达 88.89%。实验结果表明, 紫草甙可以有效降低机体血糖。Zheng ZX^[15]等通过静脉注射法检测紫草甙对大鼠血糖的调节作用研究发现, 与对照组相比, 无论是空腹血糖、随机进食血糖、还是糖耐量实验, 紫草甙均具有短期调节血糖的作用。

5 紫草甙的抗氧化作用

人体不断与外界接触, 在体内产生自由基。当细胞暴露于外界不良环境中, 如辐射、化学因素刺激、外部污染时, 会导致活性氧含量的增高。这些不受控因素的增加会引起人类多种慢性疾病如炎症、病毒感染、癌症、自身免疫、心血管和消化系统疾病。抗氧化的机制是直接作用于自由基或间接消耗易产生自由基的物质。人体的抗氧化系统是一个功能完善、复杂的系统, 人体的抗氧化能力越强, 越健康, 寿命越长。

张文展^[16]等通过 HPLC-Q-TOF-MS、DPPH、ABTS 自由基清除法检测紫草甙对 DPPH 自由基清除能力研究发现, 将维生素 C 作为阳性对照组进行比较, 紫草甙提取物的 DPPH 自由基清除能力稳定增加, 当紫草甙提取物浓度为 140 $\mu\text{g/mL}$ 时, 清除率达到 90%。实验结果表明, 紫草甙具有良好的抗氧化作用。徐淑丽^[17]等通过分光光度法检测紫草甙对 ABTS、DPPH 自由基的抑制作用研究发现, 随着紫草甙浓度不断增加, 抑制 ABTS、DPPH 自由基的作用越明显。多酚类化合物具有良好的抗氧化作用, 对紫草甙的健康促进功能具有一定物

质基础。摄入大量的多酚类化合物, 可以清除体内多余的自由基, 从而防止细胞死亡和组织损伤。陈波^[18]等通过体外抗氧化实验检测紫草氰苷对 DPPH 自由基的清除能力研究发现, 随着总酚浓度的不断增加, 反应体系在 700 nm 处的吸光值逐渐增大。随着总酚含量的增加紫草氰苷对 DPPH 自由基的清除能力也随之增加。马景蕃^[19]等通过体外抗氧化实验检测紫草氰苷对 DPPH 自由基的清除能力研究发现, 紫草氰苷多酚的含量由 14.73% 上升到 45.21%。其清除 DPPH 及 ABTS 自由基的能力随着总酚含量的增加而增加。以上研究结果为进一步开发利用紫草氰苷的抗氧化活性提供了数据支持。

6 展望

紫草氰苷是一种从植物根部中提取的生物碱类化合物, 广泛应用于抗癌、抗炎、抑菌、降血糖、抗氧化等领域的基础研究和临床研究中, 尤其是在抗癌方面, 与常规化疗药物相比具有高效、安全及价格低廉等优点, 具有重要的应用价值。但作为一种天然药物, 紫草氰苷的具体分子靶标及信号转导通路尚不明确, 缺乏细致、准确的实验数据支撑, 需要结合相关分子生物学、细胞生物学、免疫学及实验动物学等现代生物技术, 从分子、细胞及动物水平上开展更全面、更深入的研究, 并探索其潜在的实际应用价值, 为紫草氰苷的开发与应用提供坚实的理论基础。

参考文献

- [1] 武飞, 梁冰. 中药天葵药理作用研究进展[J]. 贵阳医学院学报, 2015; 40 (7): 665.
- [2] 褚耀军, 苏爱香, 郭亦鹏. 中西医结合治疗癌症 16 例[J]. 内蒙古中医药, 2013; 32(16): 60
- [3] 牛锋. 天葵子的化学成分及质量标准研究[S]. 沈阳药科大学, 2006, 2007(1): 9.
- [4] 孟召莲, 王振云, 高燕. 天葵子上调 PRKAG2-AS1 对胶质瘤细胞增殖、侵袭及迁移的影响[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(16): 4060-4063.
- [5] 孙建. 天葵子总生物碱化学成分及对肿瘤炎症微环境的干预作用研究[D]. 中国中医科学院, 2020.
- [6] 刘学勇, 姬志勤. 天葵子化学成分及抑菌活性研究[J]. 天然产物研究与开发, 2019, 31(7): 1177-1182.
- [7] 罗开梅, 黄轶群, 张国广, 等. 紫背天葵提取物的抑菌活性研究[J]. Journal of Zhangzhou Normal University (Nat. Sci.), 2011, (53): 267-273.
- [8] 杨晓霞, 巫培豪, 曹中. 紫背天葵提取物对食品中常见腐败菌的抑制效果研究[J]. 食品安全导刊, 2018, (27): 92-93.
- [9] 王传麟. 鲜天葵子治疗急性乳腺炎[J]. 基层中药杂志, 2001, 15(4): 62.
- [10] 程亚群. 天葵子治疗外吹乳痈[J]. 中医外治杂志, 2002, (04):52.
- [11] 徐英纳, 张福忠. 乳腺增生病中医治疗进展[J]. 中医药临床杂志, 2004, (06): 605-608.
- [12] 王红珊, 吴琳, 曹毅敏, 臧林泉. 紫背天葵提取物对糖尿病模型大鼠的降血糖作用研究[J]. 中国药房, 2013, 24(11): 985-986.
- [13] Matsui T, Ebuchi S, Kobayashi M, Fukui K, Sugita K, Terahara N, Matsumoto K. Anti-hyperglycemic effect of diacylated anthocyanin derived from Ipomoea batatas cultivar Ayamurasaki can be achieved through the alpha-glucosidase inhibitory action. J Agric Food Chem. 2002, 50(25): 7244-7248.
- [14] 谢红娣. 中药治疗糖尿病足 18 例观察. 甘肃中医, 2002, 15(5): 40-41.
- [15] Zheng ZX, Tang XW, Xue CY, et al. Hypoglycemic effect of ethanol extract from Gynura bicolor D. C in healthy mice[J]. Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research, 2007, (11): 9503-9507.
- [16] 张文展, 肖和, 刘定荣, 邱小林, 李萍. 紫背天葵的功能活性成分及产品开发研究[J]. 江西化工, 2022, 38(01): 29-33.
- [17] 徐淑丽. 紫背天葵花青素的分子修饰及其生理活性研究[D]. 福州大学, 2018.
- [18] 陈波, 傅保庚, 阙素云, 甘小辉, 曹海燕. 紫背天葵多酚成分鉴定及抗氧化活性研究[J]. 新余学院学报, 2021, 26(03): 25-32.
- [19] 马景蕃, 谢晓倩, 杨昊坤, 刘喜明, 陈雪梅. 大孔树脂纯化白背天葵多酚及其体外抗氧化研究[J]. 热带作物学报, 2021, 42(02): 575-582.

版权声明: ©2023 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