

草质素的药理作用及其分子机制的研究进展

刘佳人¹, 侯文爽², 权泉², 黄曦醇², 李君豪², 金成浩^{2*}

¹黑龙江八一农垦大学理学院 黑龙江大庆

²黑龙江八一农垦大学生命技术学院 黑龙江大庆

【摘要】红景天是景天科红景天属多年生草本植物, 常用于治疗抑郁症、疲劳症、癌症和心血管疾病。草质素是从红景天植物中提取的天然黄酮醇化合物, 具有抗癌、抗氧化、抗炎等多种药理作用。本文通过查阅国内外文献对草质素的药理作用及其分子机制进行总结, 以期为草质素的开发和利用提供理论基础。

【关键词】草质素; 分子机制; 抗癌; 抗氧化; 抗炎

【基金项目】大庆市指导性科技计划项目 (zdy-2024-91), 黑龙江省重点研发计划指导类项目 (GZ20220039), 中央支持地方高校改革发展基金人才培养项目 (2020GSP16)

【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.20240028

Research progress on pharmacological action and its molecular mechanism of Herbacetin

Jiaren Liu¹, Wenshuang Hou², Quan Quan², Xichun Huang², Junhao Li², Chenghao Jin^{2*}

¹College of Science, Heilongjiang Bayi Agricultural University, Daqing, Heilongjiang

²College of Life Science & Technology, Heilongjiang Bayi Agricultural University, Daqing, Heilongjiang

【Abstract】Rhodiola rosea is a perennial herb of the genus Rhodiola in the family Sedum, commonly used to treat depression, fatigue, cancer and cardiovascular diseases. Herbacetin are natural flavonol compounds extracted from the Rhodiola rosea plants, which have a variety of pharmacological effects, such as Anticancer, Antioxidant, Anti-inflammatory and so on. This paper summarises the pharmacological effects of Herbacetin and their molecular mechanisms by reviewing domestic and international literature, with a view to providing a theoretical basis for the development and utilisation of Herbacetin.

【Keywords】Herbacetin; Molecular mechanism; Anti-cancer; Anti-oxidant; Anti-inflammatory

红景天 (*Rhodiola rosea* L.), 别名孕都尔、扫罗玛尔布。在中国、俄罗斯、蒙古、朝鲜及日本等地均有分布。红景天是景天科红景天属多年生草本植物, 素有“西藏人参”和“东方神草”之称, 常用于治疗抑郁症、疲劳症、癌症和心血管等疾病。草质素 (3, 4', 5, 7, 8-五羟基黄酮, Herbacetin, HBT) 是从红景天中提取的天然黄酮醇化合物^[1], 分子式为 C₁₅H₁₀O₇, 分子量为 302.236, 可溶于甲醇、乙醇、二甲基亚砜等有机溶剂。草质素具有多种药理活性, 包括抗癌、抗氧化、抗炎和降血糖^[2]。本文对草质素的药理活性及其分子机制进行综述, 为草质素的进一步开发及临床应用提供理论依据。

1 草质素的抗癌作用

癌症也称恶性肿瘤, 是由于一些基因发生突变导致细胞异常增殖而引发的疾病。癌细胞的增殖速度快, 可以通过血液扩散到其他组织, 乃至全身, 具有高发病率和高死亡率。通常情况下, 癌细胞通过吸收人体内的营养物质从而不断增生, 严重危害患者健康。有研究表明, 草质素可抑制多种癌细胞的增殖并降低癌细胞的迁移能力。

1.1 草质素的抗肝癌作用及其分子机制

肝癌是指肝细胞或肝内胆管细胞癌变引发的恶性肿瘤, 通常分为原发性肝癌和继发性肝癌两大类。乔燕^[3]通过 MTT 实验检测了草质素对人肝癌 HepG2

作者简介: 刘佳人 (1995-) 女, 硕士, 助教, 主要从事中草药活性物质研究;

*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。

细胞增殖作用的影响。结果发现草质素以浓度依赖性的方式(50、100、200 $\mu\text{mol/L}$)抑制 HepG2 细胞的增殖。再通过 AO-EB 与 DAPI 荧光染色实验检测了草质素对 HepG2 细胞形态学的影响。结果发现草质素能够使 HepG2 细胞核固缩, 细胞数量减少。接着通过流式细胞术实验检测草质素对 HepG2 细胞线粒体膜电位的影响。结果发现草质素以浓度依赖性的方式(50, 100, 200 $\mu\text{mol/L}$)引发 HepG2 细胞线粒体膜电位的降低。进一步通过 Western Blot 实验检测了草质素对 HepG2 细胞增殖相关蛋白表达水平的影响。结果发现草质素能够显著上调 HepG2 细胞中细胞凋亡促进基因(Bax)、半胱氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)、过氧化物酶体增殖活化受体辅助活化因子 1 α (PGC-1 α)、细胞色素 C(Cytochrome-C)蛋白的表达水平, 同时下调降低蛋白激酶 B(AKT)的磷酸化水平, 说明草质素可通过调控 PGC-1 α 和 AKT 信号通路诱导 HepG2 细胞凋亡。

孟旭^[4]通过 Transwell 实验检测了草质素对 HepG2 细胞迁移作用的影响。结果发现 HepG2 细胞经草质素 100 $\mu\text{mol/L}$ 处理 24 h 后, 细胞黏附能力显著下降, 并且草质素以浓度依赖性的方式(25, 50, 100 $\mu\text{mol/L}$)抑制 HepG2 细胞迁移和侵袭。进一步通过 Western Blot 实验检测了草质素对 HepG2 细胞中相关蛋白表达的影响。结果发现草质素能够下调 HepG2 细胞丝裂原活化蛋白激酶(ERK)磷酸化水平, 上调应激活化蛋白激酶(JNK)、增殖蛋白激酶抑制剂(p38)磷酸化水平, 同时也上调死亡受体(Fas)、死亡因子(Fas-L)、半胱氨酸蛋白酶-8(Caspase 8)、肿瘤抑制基因(P53)、核转录因子(NF- κ B)蛋白的表达水平, 下调基质金属蛋白酶 9(MMP-9)、血管细胞黏附蛋白 1(VCAM-1)蛋白的表达水平, 说明草质素通过调控促有丝分裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路与 NF- κ B 信号通路诱导肝癌细胞凋亡。进一步发现, 草质素可通过上调 E-cadherin 表达水平, 进而抑制 HepG2 细胞发生迁移和侵袭。综上研究结果表明, 草质素可通过调控 MAPK 信号通路诱导 HepG2 癌细胞发生凋亡, 并抑制 HepG2 细胞迁移, 进而抑制其增殖发挥抗肝癌作用。

1.2 草质素的抗皮肤癌作用及其分子机制

皮肤癌是一种由于紫外线照射、慢性刺激等因

素引起的皮肤疾病, 可分为基底细胞癌、鳞状细胞癌和黑色素瘤三种类型。Dong Joon Kim 等人^[5]通过 MTT 实验检测了草质素对正常皮肤 N/TERT 细胞、小鼠表皮 JB6 细胞、人表皮癌 A431 细胞、人皮肤黑色素瘤 SK-MEL-5 细胞以及恶性黑色素瘤 SK-MEL-28 细胞增殖作用的影响。结果发现草质素以浓度依赖性的方式(10、20 $\mu\text{mol/L}$)抑制 JB6、A431、SK-MEL-5、SK-MEL-28 细胞的生长与增殖, 且不影响正常细胞的活性。进一步通过 Western Blot 实验、鸟氨酸脱羧酶(ODC)测定实验检测草质素对 JB6、A431、SK-MEL-5 细胞中相关蛋白与 ODC 含量的影响。结果发现草质素能够下调上述细胞中糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)蛋白的表达水平, 同时下调 ERK、高尔基体外周膜蛋白(p65)、ODC 的磷酸化水平和活性。通过报告基因活性测定实验检测了草质素对上述三种细胞中相关基因表达的影响。结果发现草质素能够下调激活蛋白-1(API)与 NF- κ B 蛋白的表达水平。进一步通过动物实验检测了草质素对皮肤癌小鼠体内肿瘤与相关蛋白的影响。结果发现草质素能够减少皮肤癌小鼠体内肿瘤数量与体积, 降低小鼠体内 ODC 的活性, 降低 ERK、核糖体蛋白 S6 激酶(RSK)、AKT 蛋白的表达水平与 GSK3 β 、ODC 的磷酸化水平, 说明草质素可通过调控 AKT、NF- κ B 信号通路抑制皮肤癌细胞增殖。

Li 等人^[6]通过 CCK-8 实验检测了草质素对黑色素瘤 A375 细胞、Hs294T 细胞、人脐静脉内皮 HUVEC 细胞增殖作用的影响。结果发现草质素能够以浓度依赖性的方式(15-30 $\mu\text{mol/L}$)抑制 A375 与 Hs294T 细胞的增殖, 且对 HUVEC 细胞无明显毒副作用。进一步通过内皮成管实验检测了草质素对新血管生成能力的影响。结果发现经草质素处理后, A375 与 Hs294T 细胞上清液均能够以剂量依赖性的方式(10、20、30 $\mu\text{mol/L}$)抑制 HUVEC 细胞的小管形成能力。进一步通过 Western Blot 实验检测了草质素对 A375 与 Hs294T 细胞中相关蛋白表达的影响。结果发现草质素能够下调 A375 细胞中表皮生长因子受体(EGFR)、转铁蛋白受体(TfR)表达水平, EGFR、AKT、ERK 的磷酸化水平, 下调 A375 与 Hs294T 细胞中 MMP9 蛋白的表达水平。通过 RT-qPCR 实验检测了草质素对 A375 与 Hs294T 细胞中相关基因表达的影响。结果发现草质素能够下调巨

噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF)、趋化因子 C-C-基元配体-1 (CCL1)、白细胞介素-4 (IL-4)、单核细胞趋化蛋白 3 (MCP-3)、MMP9、尿激酶型纤溶酶原激活因子受体 (U-PAR) 的表达水平。进一步通过动物实验检测了草质素对移植 A375 细胞裸鼠体内肿瘤及相关蛋白表达的影响。结果发现草质素能够抑制小鼠体内黑色素瘤生长并降低肿瘤质量, 下调增殖细胞核抗原 ki67、血小板、血小板内皮细胞粘附分子-1 (PECAM-1/CD31)、EGFR 蛋白的表达水平, 说明草质素通过调控 EGFR-ERK/AKT 信号通路抑制黑色素瘤细胞血管生成。综上所述研究表明, 草质素可调控 EGFR-ERK/AKT/NF- κ B 信号通路抑制黑色素瘤细胞的生长及新血管生成。

1.3 其他癌症

除上述癌症外, 其他很多癌症的死亡率也在逐年升高, 值得关注和重视, 如乳腺癌、结肠癌、胃癌、胰腺癌等。Sumiko Hyuga 等人^[7]通过细胞计数实验和 Transwell 实验检测了草质素对人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的增殖和迁移的影响。结果发现草质素以浓度依赖性的方式 (0.66、3.3、16.5 μ mol/L) 抑制 MDA-MB-231 细胞的增殖和迁移能力。进一步通过 Western Blot 实验检测了草质素对 MDA-MB-231 细胞中迁移相关蛋白表达的影响。结果发现草质素能够下调 MDA-MB-23 细胞中间质上皮转换因子 (c-Met) 和 AKT 的磷酸化水平, 而 c-Met 与肝细胞生长因子 (HGF) 结合后, c-Met 通过形成二聚体和近膜区域若干位点的磷酸化实现活化, 进而激活 PI3K/AKT 途径, 说明草质素可通过调控 PI3K/AKT 信号通路抑制人乳腺癌细胞的迁移能力。

Dong Joon Kim 等人^[8]通过 MTS 实验检测了草质素对人结肠癌 HCT116 细胞增殖作用的影响。结果发现草质素具有良好的抑制 HCT116 细胞的增殖能力。进一步通过动物实验检测了草质素对结肠癌模型小鼠生理生化指标的影响。结果发现草质素能够减少结肠癌 APC^{Min+} 小鼠体内肠道息肉的数量与体积, 下调其体内 ODC 的活性和腐胺、亚精胺的含量, 并抑制体内肿瘤生长, 且对小鼠无明显毒副作用及体重减轻的现象。进一步通过 Western Blot 实验检测了草质素对结肠癌模型小鼠体内相关蛋白表达的影响。结果发现草质素能够下调 ERK 和 RSK 蛋白的磷酸化水平, 说明草质素通过抑制 ODC 的活

性下调 ERK、RSK 磷酸化水平, 进而抑制结肠癌细胞增殖。综上所述研究表明, 草质素可通过调控 PI3K/AKT 信号通路抑制多种癌细胞的增殖和迁移能力。

2 草质素的抗氧化作用

自由基是代谢的正常产物, 具有强氧化性、高活性、非选择性等特点。在机体遭受有害刺激时, 自由基水平激增, 过量的自由基会攻击细胞和组织, 导致组织损伤, 严重会使机体发生病变。研究表明, 草质素能够有效清除机体在有害刺激下产生的自由基, 具有良好的抗氧化能力。

Lingyun Zhong 等人^[9]通过 DPPH 法检测了草质素的抗氧化作用。结果发现草质素能够清除 DPPH 自由基 (IC₅₀ 值为 21.35 \pm 0.42 μ mol/mL), 说明草质素可通过清除自由基达到抗氧化作用。张舒静^[10]通过活性氧检测实验检测了草质素对肥大心肌细胞中活性氧水平的变化。结果发现草质素能够降低肥大心肌细胞中活性氧的累积。进一步通过 Western blot 实验检测了草质素对肥大心肌细胞中相关蛋白表达的影响。结果发现草质素能够上调超氧化物歧化酶 2 (SOD2) 表达水平、血糖/糖皮质激素调节激酶 1 (SGK1) 的磷酸化水平, 下调 ERK 与 FoxO1 的磷酸化水平。说明草质素通过抑制 SGK1 的活性改变 FoxO1 磷酸化程度, 进而影响 FoxO1 所调控的信号通路。

王雨等人^[11]通过肝匀浆生化指标实验检测了草质素对非酒精性脂肪肝 SD 大鼠血清中相关酶活性的影响。结果发现草质素能够降低大鼠血清中游离脂肪酸 (FFA) 的含量, 上调肝匀浆中 SOD、过氧化物酶 (CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px)、血红素氧化酶 (HO-1) 的活性。进一步通过 Western blot 实验检测了草质素对非酒精性脂肪肝模型大鼠肝组织中相关蛋白表达的影响。

结果发现草质素能够上调大鼠肝组织中核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 蛋白的表达水平, 下调细胞色素 P450 酶 2E1 (CYP2E1)、细胞色素 P450 酶 4A (CYP4A) 蛋白的表达水平, 说明草质素通过上调 Nrf2 蛋白表达水平和下调 CYP2E1、CYP4A 蛋白表达水平发挥抗氧化作用。以上结果表明, 草质素可通过影响 FoxO1 所调控的信号通路降低细胞中活性氧的累积。

3 草质素的抗炎作用

炎症是指机体在致炎因子的刺激下发生的防御反应。炎症主要以局部发生为主,但在病况严重或慢性病症中可能导致炎症过程扩散到其他部位,表现出全身性症状。初期炎症如不加以控制,会引发类风湿性关节炎、糖尿病、癌症等疾病。研究表明,草质素能够降低炎症反应,减少炎症对机体的损害。

李倩等人^[12]通过 MTT 实验检测了草质素对不同肿瘤细胞增殖作用的影响。结果发现草质素能够抑制人结肠癌 HCT-116 细胞(IC_{50} 值为 $3.87 \mu\text{mol/L}$)、HepG2 细胞(IC_{50} 值为 $3.96 \mu\text{mol/L}$)、人胃腺癌 BGC-823 细胞(IC_{50} 值为 $7.61 \mu\text{mol/L}$)、人非小细胞肺癌 NCL-H1650 细胞(IC_{50} 值为 $4.14 \mu\text{mol/L}$)、人卵巢癌 A2780 细胞(IC_{50} 值为 $2.87 \mu\text{mol/L}$)的增殖,说明草质素可通过抑制肿瘤细胞增殖达到抗癌作用。Li 等人^[13]通过 MTT 实验检测了草质素对小鼠巨噬细胞 RAW264.7 细胞增殖作用的影响。结果发现草质素在 10 、 25 、 $50 \mu\text{mol/L}$ 浓度下不会影响 RAW264.7 细胞的活性。通过 RT-PCR、ELISA、报告基因活性测定实验检测了草质素对脂多糖(LPS)诱导的 RAW264.7 细胞中促炎因子的分泌与相关基因表达的影响。

结果发现草质素能够下调 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞中诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的表达水平,下调肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素- 1β (IL- 1β)的分泌量与 mRNA 表达水平。进一步通过 Western Blot 实验检测了草质素对 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞中炎症相关蛋白表达水平的影响。结果发现草质素能够下调细胞中 iNOS、JNK、NF- κ B 表达水平和 p65 磷酸化水平,同时促进 p65 的核转位,说明草质素可通过调控 JNK、NF- κ B 信号通路达到抗炎作用。

Muhammad Umar Ijaz 等人^[14]通过抗氧化酶活性测定实验检测了草质素对环磷酰胺(CYC)诱导的大鼠肾组织中相关酶活性的影响,研究发现,草质素能够上调大鼠肾组织中 CAT、SOD、GSH-Px、谷胱甘肽还原酶(GSR)活性,同时下调活性氧(ROS)、丙二醛(MDA)含量。通过 ELISA 实验检测了草质素对 CYC 诱导的大鼠肾组织中肾功能标志物的影响。结果发现草质素能够上调大鼠肾组织中肌酐清除率,降低尿素、肌酐、肾损伤分子-1

(KIM-1)、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、NF- κ B、TNF- α 、IL- 1β 、白细胞介素-6(IL-6)、iNOS、环氧合酶-2(COX-2)等炎症标志物的水平。通过 RT-qPCR 实验检测了草质素对 CYC 诱导的大鼠肾组织中相关基因表达的影响。结果发现草质素能够上调大鼠肾组织中抗凋亡标志物(Bcl-2)、Bax、Caspase-3 表达水平。进一步通过免疫组化法检测了草质素对 CYC 诱导的大鼠肾脏组织的影响。结果发现草质素能够改善大鼠肾脏组织中上皮细胞变性、白细胞浸润与肾小管、肾小球萎缩现象,且对小鼠肾脏无明显毒副作用,说明草质素可通过调控 NF- κ B 信号通路发挥抗炎的作用,从而改善 CYC 诱导的大鼠肾毒性。综上所述研究结果表明,草质素能够调控 JNK、NF- κ B 信号通路发挥抗炎的作用。

4 展望

草质素作为红景天植物中的天然有机化合物,除了常用于治疗抑郁症、疲劳症、心血管等疾病以外,还具有抗肿瘤、抗氧化、抗炎等多种药理活性,但对其具体作用机制的研究仍处于初级阶段,需要结合分子生物学、细胞生物学、免疫学及实验动物学等现代生物技术,从细胞和分子水平上开展更深入、更全面、更系统的研究,为草质素的进一步开发与利用提供理论基础。

参考文献

- [1] 范芳芳, 张雯, 余羊羊, 等. 基于网络药理学的藏药红景天功效关联性质量标志物预测分析[J]. 中草药, 2021, 52(22): 6911-6922.
- [2] Wei X, Zhao Z, Zhong R, et al. A comprehensive review of herbacetin: From chemistry to pharmacological activities. J Ethnopharmacol. 2021 Oct 28; 279: 114356.
- [3] 乔燕. 草质素体外抗氧化活性及对人肝癌细胞 HepG2 凋亡的分子机制研究[D]. 西北农林科技大学, 2013.
- [4] 孟旭. 草质素对 HepG2 人肝癌细胞凋亡的诱导及迁移的抑制[D]. 西北农林科技大学, 2014.
- [5] Kim DJ, Lee MH, Liu K, et al. Herbacetin suppresses cutaneous squamous cell carcinoma and melanoma cell growth by targeting AKT and ODC. Carcinogenesis. 2017 Oct 26; 38(11): 1136-1146.

- [6] Li L, Fan P, Chou H, et al. Herbacetin suppressed MMP9 mediated angiogenesis of malignant melanoma through blocking EGFR-ERK/AKT signaling pathway. *Biochimie*. 2019 Jul; 162: 198-207.
- [7] Hyuga S, Hyuga M, Yoshimura M, et al. Herbacetin, a constituent of ephedrae herba, suppresses the HGF-induced motility of human breast cancer MDA-MB-231 cells by inhibiting c-Met and Akt phosphorylation. *Planta Med*. 2013 Nov; 79(16): 1525-30.
- [8] Kim DJ, Roh E, Lee MH, et al. Herbacetin Is a Novel Allosteric Inhibitor of Ornithine Decarboxylase with Antitumor Activity. *Cancer Res*. 2016 Mar 1; 76(5): 1146-1157.
- [9] Zhong L, Peng L, Fu J, et al. Phytochemical, Antibacterial and Antioxidant Activity Evaluation of *Rhodiola crenulata*. *Molecules*. 2020 Aug 12; 25(16): 3664.
- [10] 张舒静. 大株红景天抗心力衰竭的药效物质与作用机制研究[D]. 浙江大学, 2021.
- [11] 王雨, 王楠, 刘媛媛等. 草质素对非酒精性脂肪性肝炎大鼠肝脂肪变和肝内氧化应激的影响[J]. *实用肝脏病杂志*, 2020, 23(05): 626-629.
- [12] 李倩. 核桃花化学成分的研究[J]. *中草药*, 2021, 52(24): 7413-7419.
- [13] Li L, Sapkota M, Kim SW, et al. Herbacetin inhibits inducible nitric oxide synthase via JNK and nuclear factor- κ B in LPS-stimulated RAW264.7 cells. *Eur J Pharmacol*. 2015 Oct 15; 765: 115-23.
- [14] Ijaz MU, Mustafa S, Batool R, et al. Ameliorative effect of herbacetin against cyclophosphamide-induced nephrotoxicity in rats via attenuation of oxidative stress, inflammation, apoptosis and mitochondrial dysfunction. *Hum Exp Toxicol*. 2022; 41.

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