

## 石斛碱的药理作用及其机制研究进展

侯文爽, 王安琪, 李佳竺, 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】**金钗石斛是一种属于兰科石斛属的附生型多年生草本植物, 作为我国传统中药已被广泛应用多年, 具有抗炎镇痛、滋阴清热、益胃生津的功效, 常用于治疗肿瘤、神经受损等病症, 近年来备受关注。石斛碱是从金钗石斛茎中提取分离的一种天然生物碱类物质, 是一种含有 15 个碳的 Picrotoxane 型倍半萜类生物碱, 具有抗癌、抗炎、抗甲型流感病毒、治疗白血病、治疗帕金森病、保护内脏器官及促进细胞成熟等多种生物学活性。因目前对石斛碱的药理作用及其机制研究正处起步阶段, 本文将围绕石斛碱的药理作用及其分子机制的相关研究进展进行综述, 以期为石斛碱的应用研究与药物开发提供一定的理论基础。

**【关键词】**石斛碱; 抗癌; 抗炎; 抗甲型流感病毒; 治疗白血病

**【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.20230125

### Advances in pharmacological action and its mechanism of Dendrobine

Wenshuang Hou, Anqi Wang, Jiazhu Li, Jundong Guan, Changtao Cai, Chenghao Jin\*

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

**【Abstract】** Dendrobium nobile is an epiphytic perennial herb belonging to Dendrobium genus in the orchid family. As a traditional Chinese medicine, it has been widely used for many years, which has the effects of anti-inflammatory and analgesic, nourishing Yin and clearing heat, benefiting stomach and promoting fluid. It is often used in the treatment of tumors, nerve damage and other diseases, and has attracted much attention in recent years. Dendrobine is a kind of natural alkaloid substance extracted and separated from the stem of Dendrobium nobile. It is a Picrotoxane sesquiterpenoid alkaloid containing 15 carbon. It has various biological activities such as anti-cancer, anti-inflammation, anti-influenza A virus, treatment of leukemia, treatment of Parkinson's disease, protection of internal organs and promotion of cell maturation. Because the study on the pharmacological action and mechanism of dendrobine is in the initial stage, this article will review the progress of the pharmacological action and molecular mechanism of dendrobine, in order to provide a certain theoretical basis for the application research and drug development of dendrobine.

**【Keywords】** Dendrobine; Anti-cancer; Anti-inflammation; Anti-influenza a virus; Treatment of leukemia

金钗石斛 (*Dendrobium nobile* Lindl), 又称吊兰花, 扁黄草等。金钗石斛具有抗肿瘤、保护神经及活血化瘀等药理作用。

中国药典表明, 石斛碱是金钗石斛的主要活性成分之一, 以石斛碱的含量作为评判金钗石斛质量的指标<sup>[1]</sup>。其分子式为 C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>, 呈白色或类白色

粉末状, 易溶于乙醚、氯仿等有机溶剂, 难溶于乙醇、水。大量研究表明, 石斛碱具有抗癌、抗炎、抗甲型流感病毒、治疗白血病等多种药理活性。

现将石斛碱的药理作用及其作用机制的进展进行整理, 以期为石斛碱的进一步研究提供一定的理论基础。

第一作者简介: 侯文爽(1999-)女, 黑龙江大庆, 硕士研究生, 研究方向: 主要从事中草药活性物质药理研究;

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

## 1 石斛碱的抗癌作用

癌症 (Cancer) 是由于细胞生长失去正常调控, 过度增殖而引起的疾病, 一般来讲可指代所有恶性肿瘤<sup>[2]</sup>, 其具有浸润性和转移性等特点。目前癌症是导致人类死亡率上升的重要因素之一, 严重威胁人类生命健康<sup>[3]</sup>。研究发现, 石斛碱具有良好的抗癌作用。

刘周江等人<sup>[4]</sup>通过 MTT、细胞克隆实验检测石斛碱对肺癌 A549 细胞的抑制增殖作用。结果发现, 石斛碱以剂量依赖性 (0、125、250、500  $\mu\text{mol/mL}$ ) 的方式抑制 A549 细胞的增殖。进一步通过 Transwell 实验检测石斛碱对 A549 细胞的迁移、侵袭作用的影响。结果发现, 随着石斛碱处理浓度的增加, A549 细胞穿膜数逐渐下降。进一步通过实时定量 PCR 实验与蛋白免疫印迹实验检测石斛碱对 A549 细胞内增殖相关蛋白表达水平的影响。结果发现, 经石斛碱处理后, A549 细胞中 tet 甲基胞嘧啶双加氧酶 1 (TET1)、抑癌因子 (p53) 的 mRNA 与蛋白表达水平显著上升。以上结果说明, 石斛碱可通过调控增殖相关蛋白表达水平显著抑制肺癌 A549 细胞增殖与侵袭作用, 并诱导肺癌 A549 细胞凋亡, 从而发挥抗癌作用。

## 2 石斛碱的抗炎作用

炎症 (Inflammation) 是生物体受到由感染或损伤造成的刺激而引发的一种防御反应, 具有发红、发热及疼痛等特征。一方面, 炎症反应能够帮助机体发挥免疫功能, 减少机体损伤; 另一方面, 炎症会对自身组织产生攻击, 导致内环境稳态失衡, 引起其他疾病的发生<sup>[5]</sup>。研究发现, 石斛碱具有良好的抗炎作用。

樊小宝等人<sup>[6]</sup>通过 ELISA 实验检测石斛碱对糖尿病肾病模型大鼠血清中促炎因子表达水平的影响。结果发现, 石斛碱以浓度依赖性 (0、2、4、8  $\text{mg/mL}$ ) 的方式降低血清中白介素-6 (IL-6) 及肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 的表达水平。进一步通过蛋白免疫印迹实验检测石斛碱对炎症相关蛋白表达水平的影响。结果发现, 随着石斛碱处理浓度的增加, 磷脂酰肌醇 3-激酶 (P13K)、蛋白激酶 B (Akt) 及雷帕霉素 (mTOR) 的蛋白表达水平显著升高。以上结果说明, 石斛碱可通过调控血清中促炎因子的表达量, 激活 P13K/Akt/mTOR 信号通路, 从而发挥抗炎作用, 改善糖尿病肾病模型大鼠的肾脏损伤。

## 3 石斛碱的抗甲型流感病毒作用

病毒 (Virus) 是一类可自我复制和细胞内寄生的非细胞生物, 其具有耐受力高、传染力强等特点。人感染甲型流感病毒后会出现高热、肺炎、多种脏器衰竭等症状。研究表明, 石斛碱具有良好的抗甲型流感病毒作用。

李日婵<sup>[7]</sup>通过 MTT 实验检测石斛碱对经感染甲型流感病毒后的肾 MDCK 细胞活性的影响。结果发现, 石斛碱以浓度依赖性 (0、6.25、12.5、25、50  $\mu\text{g/mL}$ ) 的方式抑制 MDCK 细胞的增殖。进一步通过免疫荧光实验和蛋白免疫印迹实验检测石斛碱对病毒相关蛋白表达水平的影响。结果发现, 随着石斛碱处理浓度的升高, 病毒血凝素 (HA) 蛋白表达水平逐渐降低。以上结果表明, 石斛碱可通过调控 HA 蛋白表达水平抑制感染细胞的增殖, 从而发挥抗甲型流感病毒的作用。

## 4 石斛碱的治疗白血病作用

急性 T 淋巴细胞白血病 (T Acute Lymphoblastic Leukemia) 是来源于淋巴细胞的 T 细胞恶性增殖造成的肿瘤疾病<sup>[8]</sup>。临床特征以外周血白细胞计数升高、贫血为主。患者治疗过程副作用大、病情进展快、存活率不到 50%<sup>[9]</sup>。研究表明, 石斛碱具有良好的治疗急性 T 淋巴细胞白血病作用。

郭涛等人<sup>[10]</sup>通过 CCK-8 实验检测石斛碱对皮肤 T 细胞淋巴瘤 Hut-78 细胞的抑制增殖作用。结果发现, 石斛碱以剂量依赖性 (0、2.5、5、10、25、50  $\mu\text{g/mL}$ ) 的方式抑制 Hut-78 细胞的增殖。进一步通过流式细胞术实验和蛋白免疫印迹实验检测石斛碱对 Hut-78 细胞的细胞凋亡作用及凋亡相关蛋白表达水平的影响。结果发现, 随着石斛碱处理浓度的升高, Hut-78 细胞的凋亡率逐渐上升, 同时, 促凋亡蛋白 (Bax)、裂解半胱天冬酶-3 (cle-caspase-3)、裂解半胱天冬酶-9 (cle-caspase-9)、Cyto-c 的表达水平显著上升, 抗凋亡蛋白 (Bcl-2) 表达水平显著下降。进一步通过 Transwell 实验与蛋白免疫印迹实验检测石斛碱对 Hut-78 细胞侵袭作用及侵袭相关蛋白表达水平的影响。结果发现, 经石斛碱的处理后, Hut-78 细胞侵袭数量明显减少, 同时, 间充质标记蛋白 (N-钙粘蛋白)、锌指转录因子 (Snail)、基质金属蛋白酶-2 (MMP-2)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 的表达水平显著下降, 上皮标记蛋白 (E-cadherin) 表达水平显著上升。进一步通过蛋白免疫

印迹实验检测石斛碱对 HuT-78 细胞的增殖相关蛋白表达水平影响。结果表明, 经石斛碱处理后, 磷酸化 c-Jun 氨基末端激酶 (p-JNK)、磷酸化酪氨酸磷酸蛋白激酶 (p-p38) 蛋白表达水平明显上升。以上结果表明, 石斛碱可通过调控 JNK 信号通路抑制白血病细胞增殖和侵袭。

### 5 石斛碱的治疗帕金森病作用

帕金森病 (Parkinson's disease) 是由于中脑黑质中多巴胺能神经元的变性缺失<sup>[11]</sup>, 抑制性神经递质水平降低, 进而破坏兴奋性神经递质水平导致的疾病。临床特征以患者肌肉僵硬, 自主神经功能障碍等症状为主<sup>[12]</sup>。研究表明, 石斛碱对帕金森病具有良好的延缓作用。

苏双巧<sup>[13]</sup>通过 MTT、CCK-8 及 LDH 实验检测石斛碱对人神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞的活性影响。结果表明, 石斛碱以浓度依赖性 (0、1、5、10  $\mu\text{M}$ ) 的方式提高 SH-SY5Y 细胞的活性。进一步通过 Hoechst/PI 双染实验和蛋白免疫印迹实验检测石斛碱对 SH-SY5Y 细胞的诱导凋亡作用及凋亡相关蛋白表达水平的影响。结果表明, 随着石斛碱处理浓度的升高, SH-SY5Y 细胞的凋亡率逐渐降低, cle-caspase-3、重链结合蛋白 (BIP)、磷酸化真核翻译起始因子 eIF2 的  $\alpha$  亚基 (p-eIF2 $\alpha$ )、激活转录因子 4 (ATF4)、激活转录因子 6 (ATF6)、X-Box 结合蛋白 1 (XBP1S)、C/Ebp 同源蛋白质 (CHOP) 的表达水平显著下降。进一步通过实时定量 PCR 及蛋白免疫印迹实验检测石斛碱对神经相关因子蛋白表达水平的影响。结果表明, 经石斛碱处理后, 细胞中脑星形胶质细胞源性神经营养因子 (MANF) mRNA、MANF 蛋白的表达水平显著提高。以上结果表明, 石斛碱可通过调控凋亡相关蛋白的表达水平, 促进 MANF 分泌, 抑制神经细胞的凋亡, 从而发挥延缓帕金森病的作用。

### 6 石斛碱的保护内脏器官作用

内脏器官 (Internal organs) 是位于体腔内与体外相连的各个器官的总称, 主要包括心脏、肝脏及胃肠道等器官, 对机体生命活动起主导作用。内脏器官功能不全或丧失会引发机体休克甚至死亡。研究表明, 石斛碱具有良好的保护内脏器官作用。

罗向红等人<sup>[14]</sup>通过血清生化实验检测石斛碱对心肌梗死模型大鼠血清相关心肌酶的影响。结果表明, 石斛碱以剂量依赖性 (10、20、40 mg/kg) 的方

式下调大鼠血清中肌酸激酶 (CK)、肌酸激酶同工酶 (CK-MB)、乳酸脱氢酶 (LDH) 的含量。进一步通过 TTC 实验检测石斛碱对大鼠心肌梗死面积的影响。

结果表明, 随着石斛碱处理浓度的升高, 大鼠心肌梗死面积逐渐减少。进一步通过逆转录 PCR 实验和蛋白免疫印迹实验检测石斛碱对凋亡相关 mRNA 及蛋白表达水平的影响。结果表明, 经石斛碱处理后, 促凋亡蛋白 Bax、Cyto-c、cle-caspase-3 的表达水平显著升高, 同时 Bcl-2 的表达水平显著下降。以上结果表明, 石斛碱通过调控 Bax/Cyto-c/Caspase3 信号通路, 抑制血清心肌酶的表达, 从而起到保护心脏的作用。

潘晓鸥等人<sup>[15]</sup>通过 ELISA 实验检测石斛碱对肠易激综合症模型小鼠神经相关因子表达水平的影响。结果发现, 石斛碱以浓度依赖性 (0、3、6、12 mg/mL) 的方式下调 5-羟色胺 (5-HT)、P 物质 (SP) 水平血清神经生长因子 (NGF)、脑源性神经营养因子 (BDNF) 及胶质酸性纤维蛋白因子 (GFAP) 的表达水平。进一步通过蛋白免疫印迹实验检测石斛碱对结肠组织中神经相关蛋白表达水平的影响。结果发现, 经石斛碱处理后, NGF、BDNF 的蛋白表达水平显著下降。以上结果表明, 石斛碱可通过下调 5-HT、SP 等神经因子的表达保护肠道。

张笑等人<sup>[16]</sup>通过实时定量 PCR 实验检测石斛碱对小鼠肝脏细胞中肝微粒体表达水平的影响。结果发现, 石斛碱以浓度依赖性 (0、0.5、1.5、3 mg/kg) 的方式上调细胞色素 P450 同工酶 (Cyp1A1) 的 mRNA 表达量。进一步通过蛋白免疫印迹实验检测石斛碱对肝微粒体蛋白表达水平的影响。结果发现, 经石斛碱处理后, 细胞色素 P450 同工酶 (Cyp1A1、Cyp2B、Cyp2C19) 的蛋白表达水平显著升高。进一步通过组织切片观察实验检测石斛碱对小鼠肝组织病理变化的影响。结果发现, 经石斛碱处理后, 小鼠肝组织切片形态正常, 肝细胞排列整齐、并未见明显的细胞坏死。以上结果表明, 石斛碱对小鼠肝功能无副作用, 且可通过调控肝脏细胞色素同种型 mRNA 及相关酶蛋白保护肝脏。

### 7 石斛碱的促进细胞成熟作用

细胞成熟 (Cells maturity) 是机体细胞经过一系列细胞增殖、分化, 最终演化成具有特化的细胞类型, 产生特有的功能蛋白并行使特殊功能的过程。

细胞成熟对细胞功能的正常发挥具有重要意义, 与生物体后续发育有着密切联系。研究表明, 石斛碱具有良好的促进细胞成熟作用。

鄂志强等人<sup>[17]</sup>通过免疫荧光染色实验检测石斛碱对卵母细胞增殖相关蛋白表达水平的影响。结果发现, 随着石斛碱处理浓度的升高, 谷胱甘肽(GSH)、基质金属蛋白酶(MMP)水平逐渐上升, 同时卵母细胞的活性氧(ROS)水平逐渐降低。进一步通过实时定量PCR实验检测石斛碱对卵母细胞抗氧化相关酶的影响。结果发现, 经石斛碱处理后, 组蛋白脱乙酰化酶1(SIRT1)、组蛋白脱乙酰化酶2(SIRT2)及超氧化物歧化酶2(SOD2)的mRNA表达水平显著上升。以上结果表明, 石斛碱可通过调控小鼠卵母细胞的ROS、GSH、MMP水平促进小鼠卵母细胞的发育成熟。

## 8 展望

石斛碱是从金钗石斛茎中提取的一种生物碱, 具有抗癌、抗炎、抗甲型流感病毒等多种药理活性, 且因来源丰富、价格低廉等优点广泛受到国内外研究学者的关注。虽然目前对石斛碱的生物活性研究较多, 但大多停留于药理作用表象研究上, 缺乏全面、详尽的作用机制研究和动物实验依据。因此, 需要结合分子生物学、细胞生物学、实验动物学及临床医学等多学科知识, 从分子水平、细胞水平及动物水平上对石斛碱进行更具体、深入的研究, 为石斛碱的进一步开发及临床应用提供理论基础。

## 参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京: 中国医药科技出版社 2015: 92-93.
- [2] 李晓强, 冯利. 癌症≠绝症[J]. 中国健康养生, 2019, 5(05): 10-12.
- [3] 王冬梅, 庞瑞. 恶性肿瘤合并抑郁患者相关因素及中医药治疗[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(24): 2725-2729.
- [4] 刘周江, 罗晓玲, 陈强, 等. 石斛碱对非小细胞肺癌细胞的抑制作用以及对TET1/p53通路的影响[J]. 毒理学杂志, 2022, 36(05): 432-436.
- [5] 陶琦, 李剑勇. 炎症与疾病关系研究进展[J]. 中兽医医药杂志, 2023, 42(05): 34-43.
- [6] 樊小宝, 丁通, 孙燕, 等. 石斛碱对糖尿病肾病大鼠PI3K/Akt/mTOR信号通路及足细胞功能障碍的影响[J]. 河北医药, 2021, 43(11): 1631-1634+1639.
- [7] 李日婵. 石斛碱抑制甲型流感病毒复制的活性研究[D]. 南方医科大学, 2017.
- [8] VADILLO E, DORANTES-ACOSTA E, PELAYO R, et al. T细胞急性淋巴细胞白血病(T-ALL): 血液系统恶性肿瘤中常见和独特的细胞起源和浸润机制的新见解[J]. 血液通报, 2018, 32(1): 36-51.
- [9] NORONHA E P, MARQUES LVC, ANDRADE F G, et al. 小儿T细胞急性淋巴细胞白血病亚群免疫表型及基因型畸变概况分析[J]. 肿瘤前线, 2019, 9(4): 316.
- [10] 郭涛, 纪冬梅, 李艳平, 等. 石斛碱调节JNK信号通路对白血病细胞存活和上皮间质转化的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2020, 37(05): 942-949.
- [11] 梁建庆. 帕金森病的发病机制, 诊断标准及治疗策略[J]. 解放军杂志, 2018, 43(8): 631-635.
- [12] BLOEM BR, OKUN MS, KLEIN C. Parkinson's disease[J]. Lancet, 2021, 397(10291): 2284-2303.
- [13] 苏双巧. 石斛碱对MPP+诱导的帕金森病细胞模型的保护作用及分子机制研究[D]. 合肥工业大学, 2020.
- [14] 罗向红, 李丽娟, 赵婷, 等. 石斛碱对心肌缺血再灌注损伤大鼠的凋亡抑制作用[J]. 中成药, 2023, 45(06): 1839-1844.
- [15] 潘晓鸥, 赵燕, 赵远桥, 等. 石斛碱对肝郁脾虚型肠易激综合征小鼠GFAP、NGF、BDNF表达及内脏敏感性的影响[J]. 中成药, 2021, 43(05): 1186-1190.
- [16] 张笑. 石斛碱和石斛酚对小鼠肝脏细胞色素P450及肝功能影响[D]. 江苏大学, 2021.
- [17] 鄂志强, 赵予晗, 孙敬宇, 等. 石斛碱对卵母细胞体外发育潜能的影响[J]. 中国畜牧杂志, 2022, 58(12): 173-177.

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