

牛蒡子苷元的药理作用研究进展

侯文爽, 曹井龙, 刘健, 薛慧, 李艳楠, 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】牛蒡子苷元是从中草药牛蒡中提取的一种天然活性成分。研究报道,牛蒡子苷元具有良好的抗炎、抗肿瘤、抗病毒及降血糖等多种药理作用。本文对牛蒡子苷元的药理作用及其作用机制进行综述,以期对牛蒡子苷元的深入研究与开发利用提供理论依据。

【关键词】牛蒡子苷元; 抗肿瘤; 抗炎; 抗病毒; 降血糖

【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)

【收稿日期】2023年2月1日 **【出刊日期】**2023年2月17日 **【DOI】**10.12208/j.jafs.20230003

Study and prospect of effects of Arctigenin

Wenshuang Hou, Jinglong Cao, Jian Liu, Hui Xue, Yannan Li, Chenghao Jin*

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

【Abstract】 Arctigenin is a natural active component extracted from famous Chinese herbal medicine *Arctium lappa* L. Studies have shown that arctigenin has good anti-inflammatory, antitumor, antiviral and hypoglycemic pharmacological effects. In this article, the pharmacological effects and mechanism of arctigenin are reviewed, in order to intensive study and development utilization of Arctigenin.

【Keywords】 Arctigenin; Anti-tumor; Anti-inflammatory; Anti-viral; Hypoglycemic

引言

牛蒡子是我国传统中药,是菊科二年生草本植物牛蒡(*Arctium lappa* L.)的干燥成熟果实,又称恶实、东洋参、大力子等,具有疏风散热、宣肺透疹、利咽抗毒等功效,广泛应用于治疗风热感冒、咽喉肿痛、痈肿疮毒、咳多痰饮及急性呼吸道传染病等疾病^[1]。牛蒡子苷元是从牛蒡子中提取的一种木脂素类化合物^[2]。牛蒡子苷元的分子式为 $C_{21}H_{24}O_6$,分子量为372.41,易溶于DMSO等有机溶剂。大量研究表明,牛蒡子苷元在生物医药领域中具有多种生物学活性,包括抗肿瘤、抗炎、抗病毒及降血糖等药理作用。本文将对牛蒡子苷元的药理作用及其分子机制进行综述,为牛蒡子苷元的进一步深入研究及新药开发提供理论依据。

1 牛蒡子苷元的抗肿瘤作用

恶性肿瘤是指机体在各种内部因素与外部因素的长期作用下,局部组织细胞异常增生,进而破坏

组织、器官的结构及功能,最终导致患者因器官功能衰竭而死亡的一种疾病。虽然随着医学技术的不断进步,肿瘤患者生存率明显提高,但目前常用的化疗药物仍具有毒副作用强、价格昂贵、预后不良等诸多缺点,严重危害患者的生活质量和生命安全。研究发现,牛蒡子苷元是一种高效、安全、价廉的中草药活性物质,可有效抑制多种癌细胞的增殖,诱导癌细胞的凋亡,并抑制癌细胞的迁移与侵袭。

1.1 牛蒡子苷元对肿瘤细胞的抑制增殖作用

肿瘤细胞的无限增殖是由于某些基因的突变导致局部组织的某一个细胞在基因水平上失去对其生长的正常调控,从而使其发生克隆性异常增生而形成新生物。细胞周期紊乱是细胞无限增殖的关键步骤。细胞周期包括有丝分裂期与分裂间期。分裂间期分为3期:即G1期(DNA合成前期)、S期(DNA合成期)、G2期(DNA合成后期)。

王静泓等^[3]通过MTT实验检测牛蒡子苷元对人

第一作者简介:侯文爽(1999-)女,汉族,硕士研究生,主要从事抗癌中草药活性物质药理活性研究。

*通讯作者:金成浩(1977-)男,朝鲜族,教授,博导,主要从事抗癌药物制备工艺及其药理活性研究。

肝癌细胞的抑制增殖作用。结果发现, 牛蒡子苷元以浓度依赖性的方式抑制肝癌 HepG2 与 Hep3B 细胞的增殖。进一步通过蛋白质免疫印迹实验检测牛蒡子苷元对肝癌细胞中凋亡相关蛋白表达水平的影响。结果发现, 牛蒡子苷元可下调肝癌细胞中抗凋亡蛋白 (Bcl-xL、Mcl-1 及 survivin) 的表达水平, 同时降低雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 与核糖体 S6 激酶 (S6K) 的磷酸化比值, 说明牛蒡子苷元通过调控 PI3K/Akt 信号通路, 下调抗凋亡蛋白的表达水平, 进而诱导 HepG2 与 Hep3B 细胞凋亡, 最终抑制人肝癌细胞的增殖。

张和平等^[4]通过 MTT 实验检测牛蒡子苷元对人结直肠癌细胞的抑制增殖作用。结果发现, 牛蒡子苷元以时间与浓度依赖性的方式抑制结直肠癌 SW480 细胞的增殖。进一步通过 RT-PCR 实验检测牛蒡子苷元对 SW480 细胞中增殖相关基因的表达水平的影响。结果发现, 与对照组相比, SW480 细胞经牛蒡子苷元 (20 mg/L) 处理后, 虽然细胞周期蛋白 A (cyclin A) 基因的表达水平没有明显变化, 但 p21 基因的表达水平明显上升, 且细胞周期蛋白 B (cyclin B)、细胞周期蛋白 E (cyclin E) 基因的表达水平明显下降, 说明牛蒡子苷元通过诱导 SW480 细胞发生 G1/M 期细胞周期阻滞, 进而抑制人结直肠癌细胞的增殖。

杜建新等^[5]通过 MTT 实验检测牛蒡子苷元对人食管癌细胞的抑制增殖作用。结果发现, 牛蒡子苷元以浓度依赖性的方式抑制食管癌 EC-1 细胞的增殖, EC-1 细胞的存活率随着牛蒡子苷元处理浓度的升高而逐渐降低。进一步通过流式细胞术检测牛蒡子苷元对 EC-1 细胞周期变化的影响。结果发现, 随着牛蒡子苷元处理浓度的升高, EC-1 细胞周期中的 G0/G1 期细胞百分率显著增加, 相反 S 期细胞百分率显著降低, 说明牛蒡子苷元可抑制 EC-1 细胞由 G0/G1 向 S 期转换, 进而诱导 EC-1 细胞周期中的 G0/G1 期阻滞, 最终抑制人食管癌 EC-1 细胞的增殖。以上结果表明, 牛蒡子苷元通过诱导 EC-1 细胞周期中的 G0/G1 期阻滞, 进而抑制人食管癌细胞的增殖。

1.2 牛蒡子苷元对肿瘤细胞的抑制迁移和侵袭作用

迁移和侵袭是肿瘤细胞的特有能力和典型特征, 是肿瘤恶化和预后不良的主要原因之一。侵袭

主要是肿瘤细胞在原发部位的浸润, 而迁移是肿瘤细胞随血液或淋巴转移至其他部位。迁移需要肿瘤细胞先通过它们的侵袭能力进入血管或淋巴管道系统, 肿瘤细胞的侵袭能力越强, 越容易出现转移。

薛安琪等^[6]通过 MTT 实验检测牛蒡子苷元对人前列腺癌细胞的抑制增殖作用。结果发现, 牛蒡子苷元以浓度、时间依赖性的方式抑制前列腺癌 PC3 细胞的增殖。进一步通过划痕实验及 Transwell 实验检测牛蒡子苷元对 PC3 细胞迁移和侵袭能力的影响。结果发现, 用 10 $\mu\text{mol/L}$ 与 2.5 $\mu\text{mol/L}$ 的牛蒡子苷元处理 PC3 细胞 12 h 后, 两组细胞的侵袭抑制率分别为 73.5%、51.3%。同时用 10 $\mu\text{mol/L}$ 与 2.5 $\mu\text{mol/L}$ 的牛蒡子苷元处理 PC3 细胞 24 h 后, 两组细胞的迁移能力也明显降低, 并呈浓度依赖性。通过蛋白质免疫印迹实验检测牛蒡子苷元对 PC3 细胞中凋亡相关蛋白表达水平的影响。结果发现, 牛蒡子苷元可下调 PC3 细胞中 Bcl-xL、Mcl-1 及 survivin 的蛋白表达水平, 同时下调细胞中基质金属蛋白酶 9 (MMP-9)、基质金属蛋白酶 2 (MMP-2) 及 CXC 趋化因子受体 4 (CXCR4) 的蛋白表达水平, 说明牛蒡子苷元通过调控凋亡相关蛋白, 诱导人前列腺癌细胞的凋亡, 同时通过调控 MMP 信号通路, 进一步抑制人前列腺癌细胞的迁移和侵袭能力。

杨振方等^[7]通过 MTT 实验检测牛蒡子苷元对人胃癌细胞的抑制增殖作用。结果发现, 牛蒡子苷元以浓度依赖性的方式抑制胃癌 BGC-823 细胞的增殖作用。随着牛蒡子苷元处理浓度的升高, BGC-823 细胞的存活率逐渐降低。进一步通过 Transwell 实验及蛋白质免疫印迹实验检测牛蒡子苷元对 BGC-823 细胞迁移和侵袭能力的影响及其相关蛋白的表达水平的影响。结果发现, 经牛蒡子苷元处理后, 迁移和侵袭的 BGC-823 细胞数量明显降低, 且 cyclin D1、MMP-2、MMP-9 及基质金属蛋白酶 14 (MMP-14) 蛋白表达水平显著下降, 同时 p21 与 p27 蛋白表达水平及组蛋白甲基转移酶 (SETDB1) 蛋白表达水平显著升高。以上结果表明, 牛蒡子苷元通过调控 SETDB1 蛋白表达, 抑制人胃癌细胞的增殖、迁移及侵袭。

1.3 牛蒡子苷元对肿瘤细胞的诱导凋亡作用

细胞凋亡是指由基因控制的细胞自主的有序的死亡, 是维持机体正常的细胞增殖更新的一种生理过程, 可以由各种生理和病理刺激触发。目前, 诱

导肿瘤细胞发生凋亡是治疗癌症的主要方法之一。

常亮等^[8]通过 MTT 实验及 Annexin-V FITC/PI 双染实验检测牛蒡子苷元对人肝癌细胞的抑制增殖作用。结果发现, 经牛蒡子苷元处理 48 h 后, 肝癌 SMMC-7721 细胞的增殖明显受到抑制。进一步通过蛋白质免疫印迹实验检测牛蒡子苷元对 SMMC-7721 细胞中凋亡相关蛋白表达水平的影响。结果发现, 牛蒡子苷元以浓度依赖性的方式上调 SMMC-7721 细胞中内质网应激相关蛋白 (CHOP、GRP78、Caspase-12) 的表达水平, 说明牛蒡子苷元通过调控内质网应激通路, 诱导人肝癌细胞的凋亡。

黄鏊等^[9]通过 CCK-8 实验及流式细胞术实验检测牛蒡子苷元对人胶质瘤细胞的抑制增殖及诱导凋亡作用。结果发现, 经不同浓度的牛蒡子苷元处理后, 胶质瘤 U251 细胞的增殖抑制率及凋亡率明显升高。进一步通过蛋白质免疫印迹实验检测牛蒡子苷元对 U251 细胞中凋亡相关蛋白表达水平的影响。结果发现, 抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达水平显著下降, 而促凋亡蛋白 Bax 表达水平显著升高, 说明牛蒡子苷元通过调控凋亡相关蛋白 Bcl-2 及 Bax 的表达水平诱导其凋亡, 进而抑制人胶质瘤细胞的增殖。

顾启滨等^[10]通过 CCK-8 实验及流式细胞术实验检测牛蒡子苷元对人骨肉瘤细胞的抑制增殖及诱导凋亡作用。结果发现, 牛蒡子苷元可通过诱导 MG-63 细胞的凋亡, 进而抑制骨肿瘤细胞的增殖作用。此外, 通过荧光定量 PCR 实验检测牛蒡子苷元对 MG-63 细胞中凋亡相关基因表达水平的影响。结果发现, 随着牛蒡子苷元浓度的增加, Bcl-2 基因与血管内皮生长因子 (VEGFR-2) 基因的表达水平下降, Bax 基因的表达水平升高, 说明牛蒡子苷元通过抑制抗凋亡蛋白的表达水平和上调促凋亡蛋白的表达水平, 诱导 MG-63 细胞发生凋亡。以上结果表明, 牛蒡子苷元通过调控内质网应激通路, 诱导 MG-63 细胞的凋亡, 最终抑制人骨肉瘤细胞的增殖。

2 牛蒡子苷元的抗炎作用

炎症是指具有血管系统的活体组织对损伤因子的防御性反应, 是十分常见而又重要的基本病理过程。在通常情况下, 炎症对机体是有益的, 是针对有害刺激所产生的一种防御反应, 但在一些情况下, 炎症对机体是有害的, 例如对人体自身组织的攻击、发生在透明组织的炎症等等, 严重危害人类健康。

朴艺花等^[11]建立哮喘模型小鼠后检测牛蒡子苷

元对哮喘各种指标的影响。结果发现, 牛蒡子苷元可有效改善模型小鼠的哮喘症状。进一步通过蛋白质免疫印迹实验检测牛蒡子苷元对哮喘模型小鼠肺组织中分子信号通路相关蛋白表达水平的影响。结果发现, 经牛蒡子苷元处理后, 哮喘模型小鼠血清中的沉默信息调节因子 1 (SIRT1) 蛋白的表达水平升高, 同时天冬氨酸蛋白酶-1 (caspase-1)、NOR 样受体家族 3 (NLRP3)、白细胞介素-18 (IL-18) 及白细胞介素-1 β (IL-1 β) 蛋白的表达水平下降。通过蛋白质免疫荧光实验检测牛蒡子苷元对模型小鼠肺组织中 NLRP3 蛋白荧光强度的影响。结果发现, 模型小鼠肺组织中 NLRP3 蛋白的荧光强度明显减弱, 说明牛蒡子苷元通过调控 SIRT1/NLRP3 信号途径, 减轻哮喘模型小鼠的气道炎症, 进而改善模型小鼠的哮喘症状。

付兴芹等^[12]通过 ELISA 实验及 RT-qPCR 实验检测牛蒡子苷元对由刀豆蛋白 A (ConA) 诱导的小鼠急性肝炎的保护作用。结果发现, 经牛蒡子苷元处理后, 急性肝炎模型小鼠血清中肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、干扰素 γ (IFN- γ) 水平、肝组织中 TNF- α 及 IFN- γ mRNA 的表达水平显著降低。进一步通过流式细胞术实验及生化法检测牛蒡子苷元对骨髓来源抑制细胞 (MDSCs) 中肝脏匀浆丙二醛 (MDA) 及髓过氧化物酶 (MPO) 活性的影响。结果发现, MDSCs 募集活化明显增强, 同时 MDA 与 MPO 活性明显降低, 说明牛蒡子苷元通过调控 MDA 和 MOP 的活性, 下调血清中炎症因子的分泌, 最终对由 ConA 诱导的小鼠急性肝炎发挥良好的保护作用。以上结果表明, 牛蒡子苷元具有良好降低炎症反应及改变炎症调控蛋白表达的作用。

3 牛蒡子苷元的抗甲型流感病毒作用

病毒是指由核酸分子与蛋白质构成的非细胞形态的生命体, 常见的病毒有流感病毒、轮状病毒及呼吸道合胞病毒等, 其中甲型流感病毒具有抗原性漂移与抗原性转变双重特性, 易引起病毒抗原变异, 出现耐药毒株。

Schröder HC 等^[13]通过蛋白质免疫印迹实验检测牛蒡子苷元对 HIV-1 病毒的相关蛋白表达水平的影响。结果发现, 经牛蒡子苷元处理后, 抗 HIV 基质蛋白 (P24) 与抗 HIV 核心蛋白 (P17) 的表达水平显著降低, 说明牛蒡子苷元具有良好的抗 HIV-1 病毒作用。高阳等^[14]通过红细胞凝集实验检测牛蒡

子苷元对甲型流感病毒的抑制增殖作用。结果发现,牛蒡子苷元可有效抑制流感病毒的复制。以上结果表明,牛蒡子苷元通过调控蛋白 P24、P17 的表达水平,抑制流感病毒的增殖。

4 牛蒡子苷元的降血糖作用

糖尿病是指因胰岛素的分泌不足或利用障碍所引起的碳水化合物、蛋白质及脂肪代谢紊乱性疾病,在临床上主要以高血糖为特点。血糖含量一旦异常增多就会引发多种并发症,导致机体多处部位发生衰竭病变且无法治愈。

由高飞等^[15]通过蛋白质免疫印迹实验检测牛蒡子苷元对糖尿病模型小鼠肝脏中分子信号通路相关蛋白表达水平的影响。结果发现,对糖尿病模型小鼠处理牛蒡子苷元后,血清中的 Toll 样受体 (TLR4)、髓样分化因子 (MyD88) 及核因子 κ B (NF- κ B) p65 蛋白表达水平降低,但 TLR4 蛋白表达水平无明显变化。进一步通过苏木精-伊红染色实验检测牛蒡子苷元对小鼠肝组织病理变化情况的影响。结果发现,牛蒡子苷元对肝脏组织损伤有较好的保护作用,说明牛蒡子苷元可通过调控 TLR4、MyD88 及 NF- κ B p65 信号途径,缓解糖尿病模型小鼠的肝损伤的症状。刘汶娟等^[16]通过放射免疫分析实验检测牛蒡子苷元对糖尿病模型大鼠尿素蛋白、TNF- α 及蛋白非酶糖化的影响,结果发现,经牛蒡子苷元处理后,糖尿病模型大鼠中尿素蛋白含量减少, TNF- α 表达水平下降,同时蛋白非酶糖化程度降低,说明牛蒡子苷元通过降低尿蛋白等方式减轻肾脏损伤。马松涛等^[17]通过随机双盲双模拟安慰剂对照多中心临床试验检测牛蒡子苷元对糖尿病患者肾脏中各种指标的影响。结果发现,经牛蒡子苷元治疗后,糖尿病患者的肾小球机械屏障及电屏障得到改善。以上结果表明,牛蒡子苷元对糖尿病具有良好的临床疗效和安全性。

5 展望

牛蒡子苷元作为传统中药牛蒡子的主要天然活性成分,在抗肿瘤、抗炎、抗病毒及降血糖等方面发挥良好的治疗效果,具有很高的药用价值与开发潜力。虽然目前牛蒡子苷元的研究报道较多,但大都停留于牛蒡子苷元的药理作用表象研究,而缺乏系统、详尽的活性相关分子机制报道,需要结合分子生物学、细胞生物学、实验动物学、分子药理学及制药工程学等理论,从分子、细胞及动物水平上

开展更深入的基础研究,以期牛蒡子苷元的进一步开发利用提供理论依据。

参考文献

- [1] 王哲, 王佳贺. 牛蒡子苷元药理作用的研究进展[J]. 中国医药导报, 2018, 15(32): 50-53.
- [2] 孙佰玲. 牛蒡子苷元衍生物的合成及其体外抗肿瘤活性和机制研究[D]. 吉林农业大学, 2021.
- [3] 王静泓, 姜孝新, 曾乐平, 等. 牛蒡子苷元通过抑制 PI3-K/Akt 信号通路诱导肝癌细胞凋亡[J]. 肿瘤药学. 2015, (06): 430-435.
- [4] 张和平, 王敬敏. 牛蒡子苷元对结肠癌细胞增殖的影响及相关机制研究[J]. 西部中医药. 2012, (06): 17-20.
- [5] 杜建新, 马洪德. 牛蒡子苷元对人食管癌细胞增殖和凋亡的影响及机制研究[J]. 河南医学研究. 2013(04): 481-485.
- [6] 薛安琪, 周冰谦, 韩贝贝, 等. 牛蒡子苷元对人前列腺癌 PC3 细胞侵袭、迁移的影响[J]. 食品与药品. 2019(01): 11-15.
- [7] 杨振方, 王保卫, 刘大勇, 等. 牛蒡子苷元通过调控 SETDB1 表达对胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响及其机制研究[J]. 中国药理学杂志. 2020(19): 1596-1602.
- [8] 常亮, 钟文辉, 彭威, 等. 牛蒡子苷元通过内质网应激通路在体外诱导肝癌细胞凋亡的研究[J]. 肿瘤药学, 2020, 10(04): 411-415.
- [9] 黄鏊, 黄军, 杨秋荣, 等. 牛蒡子苷元对人胶质瘤细胞 U251 增殖和凋亡的影响[J]. 肿瘤药学. 2018(04): 524-527.
- [10] 顾启滨, 邓立明, 钟诚. 牛蒡子苷元对人骨肉瘤 MG-63 细胞增殖及细胞凋亡的影响[J]. 临床医学工程. 2017(12): 1670-1672.
- [11] 朴艺花, 宋艺兰, 王知广, 等. 牛蒡子苷元通过 SIRT1/NLRP3 途径减轻哮喘小鼠气道炎症[J]. 中国药理学通报. 2021(04): 498-504.
- [12] 付兴芹, 张惠, 张青青, 等. 牛蒡子苷元对 ConA 诱导小鼠急性肝炎的保护作用[J]. 青岛大学学报(医学版). 2018(03): 268-272.
- [13] Schröder HC, Merz H, Steffen R, et al. Differential in

- vitro anti-HIV activity of natural lignans. *Z Naturforsch C J Biosci.* 1990 Nov-Dec; 45(11-12): 1215-21.
- [14] 高阳. 牛蒡苷元钙拮抗和抗流感病毒作用的实验研究[D]. 辽宁中医学院, 2001.
- [15] 由高飞, 唐金鑫, 孙航, 等. 牛蒡子苷元对四氧嘧啶诱导糖尿病小鼠肝损伤的保护作用[J]. *食品科学.* 2022(19): 184-190.
- [16] 李汶娟, 王桂霞, 王秀军, 等. 中药牛蒡对蛋白非酶糖化、肿瘤坏死因子 α 的影响及防治糖尿病肾病的作用[J]. *中国当代医药.* 2010(03): 9-10+19.
- [17] 马松涛, 刘冬恋, 牛锐, 等. 牛蒡子苷治疗糖尿病肾病的随机双盲安慰剂多中心III期临床试验[J]. *中国临床药理学杂志.* 2011(01): 15-18.

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