

一枝蒿庚素的药理作用研究进展

刘健, 曹井龙, 薛慧, 李艳楠, 侯文爽, 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】雪上一枝蒿是我国传统药用植物, 用于治疗风湿疼痛、跌打损伤等病症。一枝蒿庚素是从雪上一枝蒿中提取分离出的一种 C₂₀-二萜生物碱。药理学研究表明, 一枝蒿庚素具有抗炎、抗焦虑、抗肿瘤、抗心律失常及抗心脏衰竭等多种药理作用。本文对近年来一枝蒿庚素药理作用的研究进行综述, 以期为一枝蒿庚素的深入研究及临床应用提供理论依据。

【关键词】一枝蒿庚素; 二萜生物碱; 抗炎; 抗癌; 药理作用

【基金项目】2020 年中央支持地方高校改革发展基金人才培养项目“玉米黄质提纯工艺优化及其抗肿瘤分子机制研究”(项目编号: 2020GSP16)

【收稿日期】2023 年 1 月 30 日 **【出刊日期】**2023 年 3 月 14 日 **【DOI】**10.12208/j.jcmb.r.20230002

Research progress on pharmacological action of songorine

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

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

【Abstract】 Shortstalk monkshood root is a traditional medicinal plant used to treat rheumatic pain, injury and other diseases. Songorine is a C₂₀-diterpenoid alkaloid extracted and isolated from shortstalk monkshood root. Pharmacological studies have shown that songorine has anti-inflammatory, anti-anxiety, anti-tumor, anti-arrhythmia and anti-heart failure pharmacological action. In this paper, the pharmacological effects of songorine in recent years were reviewed in order to provide theoretical basis for further research and clinical application of songorine.

【Keywords】 Songorine; diterpenoid alkaloids; anti-inflammatory; anti-tumor; pharmacological action

前言

雪上一枝蒿 (Shortstalk Monkshood Root) 又名雪山一枝蒿、一枝蒿、铁棒锤、铁牛七、三转半等, 是毛茛科乌头属植物短柄乌头 (Aconitum brachypodum Diels)、铁棒锤 (Aconitum pendulum Busch) 及宣威乌头 (Aconitum carmichaelii Debeaux) 的干燥块根^[1]。雪上一枝蒿主要分布于我国云南、贵州及四川等地, 具有祛风除湿、消炎镇痛等功效, 1977 年《中华人民共和国药典》将雪上一枝蒿收录为我国传统药用植物, 用于治疗风湿疼痛、跌打损伤等病症^[2]。雪上一枝蒿的主要化学成分为 C₁₉-二萜生物碱与 C₂₀-二萜生物碱。一枝蒿庚素 (Bullatine G; Songorine) 又被称为雪上一枝蒿庚素、宋果灵、准

噶尔乌头碱、华北乌头碱等, 是从雪上一枝蒿等乌头属植物提取出来的一种 C₂₀-二萜生物碱^[3]。近年来, 一枝蒿庚素因具有抗炎、抗肿瘤、抗焦虑及抗心律失常等多种药理活性受到国内外研究者的广泛关注^[4]。本文对近年来一枝蒿庚素药理作用的研究进展进行综述, 以期为一枝蒿庚素的深入研究及临床应用提供理论依据。

1 一枝蒿庚素的药理作用

1.1 一枝蒿庚素的抗炎作用

炎症是机体对有害刺激及条件 (如感染与组织损伤) 引发的防御性反应, 临床特征是身体局部位出现红、肿、痛及功能障碍。不仅如此, 炎症更是癌症与心血管疾病的主要诱因之一, 严重威胁人

作者简介: 刘健 (1999-) 男, 黑龙江大兴安岭, 硕士研究生, 主要从事中草药活性物质药理学研究。

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

们的身体健康。

研究报道, 一枝蒿庚素具有良好的抗炎作用。Zhang 等^[5]用一枝蒿庚素处理体外培养的人类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞 (HFLS-RA) 后, 采用细胞增殖毒性检测实验 (CCK-8) 检测细胞活力, 通过酶联免疫吸附实验 (ELISA) 检测细胞培养上清液中不同细胞因子的含量。结果发现, 一枝蒿庚素可显著抑制 HFLS-RA 细胞的增殖, 半抑制浓度 (IC₅₀) 为 350 μg/mL, 并可显著降低脂多糖 (LPS) 诱导后的细胞培养上清液中 IL-6、IL-1β、TNF-α 及 PGE-2 的含量。进一步通过实时荧光定量 (RT-qPCR) 与蛋白质免疫印迹实验 (Western Blot, WB) 检测 mRNA 及蛋白表达水平发现, 一枝蒿庚素可显著降低 LPS 诱导后的 HIF-1α、VEGFA、TLR4 的 mRNA 及蛋白表达水平。这些研究结果表明, 一枝蒿庚素可能通过 HIF-1α、VEGFA 及 TLR4 信号通路抑制 HFLS-RA 细胞增殖, 改善 LPS 诱导的细胞内炎症反应。Nesterova 等^[6]采用预防性给药与治疗性给药两种给药方式, 将一枝蒿庚素注入角叉菜胶诱导的急性炎症小鼠模型, 通过比较炎症部位重量检测小鼠水肿抑制率。结果发现, 一枝蒿庚素可显著改善炎症小鼠的水肿, 但两种给药方式的治疗效果相差不大, 水肿抑制率分别为 23% 与 27%。小鼠胃肠道溃疡效应采用 4 分制进行评估。结果发现, 一枝蒿庚素的致溃疡指数小于 2, 可导致小鼠胃肠道充血但不会导致溃疡。综上所述, 一枝蒿庚素具有良好的抗炎作用, 且与目前的抗炎药物相比具有更好的安全性。

1.2 一枝蒿庚素的抗肿瘤作用

癌症 (Cancer) 也称恶性肿瘤, 是全球第二大死因, 每年有近 1000 万人因癌症死亡, 已成为世界范围内威胁人类健康的一大难题。目前, 癌症的治疗方法主要包括手术治疗、放射治疗及化学药物治疗三种治疗方法。近年来, 天然药物的抗肿瘤作用成为研究热点, 与现有的癌症治疗方法相比, 天然药物具有高效、低毒、廉价易得等优点^[7]。

研究报道, 一枝蒿庚素具有良好的抗肿瘤作用。孙建瑞等^[8]用一枝蒿庚素处理体外培养的人类肝癌 HepG2 细胞, 通过 MTT 实验检测细胞活力。结果发现, 一枝蒿庚素可以显著抑制 HepG2 细胞增殖, 且这种抑制作用随着一枝蒿庚素浓度的增加与作用时间的延长逐步增强, 最高可达 98.48%。进一步通过

Annexin V/PI 染色实验及流式细胞术检测细胞凋亡发现, 一枝蒿庚素可有效诱导 HepG2 细胞发生凋亡, 大幅提升细胞发生早期凋亡及晚期凋亡的能力, 其中早期细胞凋亡率可上升至 41.02%。此外, Zhang 等^[9]用一枝蒿庚素处理体外培养的人上皮性卵巢癌细胞 SKOV3 与 A2780 细胞后, 通过 MTT 实验与流式细胞术检测细胞活力。结果发现, 一枝蒿庚素可有效抑制 SKOV3 与 A2780 细胞的增殖, 并诱导细胞发生凋亡。进一步通过 Western Blot 实验检测细胞迁移相关蛋白的表达水平发现, 一枝蒿庚素可调节细胞迁移相关蛋白的表达水平, 致使 MMP-2、MMP-9、p-GSK3β、β-catenin、N-cadherin、Vimentin 蛋白表达水平下降, E-cadherin 蛋白表达水平上升。这些研究结果表明, 一枝蒿庚素可能通过调控 EMT 过程及 GSK3β/β-catenin 信号通路抑制 SKOV3 与 A2780 细胞的迁移与侵袭能力。为了确定一枝蒿庚素的安全性, Zhang 等构建了 SKOV-3 肿瘤裸鼠模型, 采用腹腔注射方式给药, 通过血液毒性分析实验检测药物毒性, 结果发现, 一枝蒿庚素无明显毒副作用。综上所述, 一枝蒿庚素具有良好的抗癌活性, 同时安全性良好。

1.3 一枝蒿庚素的伤口愈合作用

伤口愈合是指机体遭受外力作用, 皮肤等组织出现离断或缺损后的愈合过程, 包括各种组织的再生、肉芽组织增生及瘢痕组织形成的复杂组合。

研究报道, 一枝蒿庚素具有良好的伤口愈合作用。Zyuz'kov 等^[10]构建了小鼠皮肤创伤模型, 将一枝蒿庚素在内的多种二萜生物碱水溶液涂抹在小鼠创面, 通过观察创面平均直径、直径减径率及伤口缺损处皮肤的组织学检测评估其伤口愈合效果。结果发现, 一枝蒿庚素可提高小鼠的伤口愈合速度, 减少伤口边缘、皮肤及下面组织中的白细胞浸润, 并在第 14 天时完全愈合, 而未注射过这些生物碱的小鼠在第 18 天才完全愈合。进一步通过体外克隆检测成纤维细胞集落形成单位 (Colony-forming unit-fibroblast, CFU-F) 实验发现, 一枝蒿庚素可刺激间充质干细胞, 显著提高其增殖与分化活性, 进而增加肉芽层中的成纤维细胞含量, 促进伤口愈合。这些研究结果表明, 一枝蒿庚素可显著提高间充质干细胞的增殖与分化活性, 进而促进伤口愈合。

1.4 一枝蒿庚素的抗焦虑作用

流行病学调查结果显示, 我国近 8000 万人患有

焦虑症, 如不能得到及时控制, 后期可能会发展为抑郁症, 严重影响人们的身心健康安全。目前存在的抗焦虑药物虽然有一定的治疗效果, 但副作用严重, 可导致记忆力受损、肌张力降低及认知过程受损。因此, 开发一种高效、安全、价廉的抗焦虑药物迫在眉睫。

研究报道, 一枝蒿庚素具有良好的抗焦虑作用。Nesterova 等^[11]采用灌胃方式给药, 通过 Vogel 饮水冲突实验观察小鼠行为, 记录小鼠的舔水次数与被电击次数。结果发现, 一枝蒿庚素可显著增加小鼠的饮水次数, 缓解小鼠的焦虑行为。Bali 等^[12]采用皮下注射的方式将一枝蒿庚素注入小鼠体内, 通过高架零迷宫实验观察小鼠访问开阔地带的次数、开阔地带停留的时间。结果发现, 小鼠访问开阔地带的次数及开阔地带停留的时间均显著增加, 且随着一枝蒿庚素剂量的增加, 小鼠在开阔地带停留的时间也随之增加。进一步通过精神运动警觉性测试实验观察小鼠反应时间、杠杆按压次数及遗漏次数等行为发现, 与对照组相比, 注入一枝蒿庚素后小鼠的反应时间、杠杆按压次数及遗漏次数均无显著差异。这些研究结果表明, 一枝蒿庚素可显著改善小鼠的焦虑行为, 具有良好的抗焦虑作用, 效果明显高于阳性对照组芬纳西洋, 且不会损伤基本精神运动及认知功能, 具有良好的安全性。

1.5 一枝蒿庚素的抗心律失常作用

心律失常 (Cardiac arrhythmia) 是冠状动脉粥样硬化性心脏病、风湿性心脏病及心肌病等器质性心脏病常见的并发症, 发病速度快且病情较为严重, 发病后会出现心绞痛、昏厥或心脏骤停等临床症状。由心律失常引发的心脏性猝死 (Sudden cardiac death, SCD) 是全球范围内死亡的主要原因之一, 据统计, 我国每年有近 60 万人死于心脏性猝死。

研究报道, 一枝蒿庚素具有良好的抗心律失常作用。Dzhakhangirov 等^[13]构建大鼠心律失常模型与小鼠不可逆心脏纤维性颤动模型, 分别采用静脉注射与腹腔注射两种方式处理一枝蒿庚素后, 观察大鼠与小鼠发生心律失常反应的潜伏时间。结果发现, 大鼠与小鼠发生心律失常反应的潜伏时间都延长了 5 倍以上, 大鼠的半数有效剂量 (ED₅₀) 为 7.3 mg/kg, 半数致死剂量 (LD₅₀) 为 142.5 mg/kg; 小鼠的 ED₅₀ 为 25 mg/kg, LD₅₀ 为 480 mg/kg, 治疗指数 (LD₅₀/ED₅₀) 接近 20。这些研究结果表明, 一枝蒿

庚素具有良好的抗心律失常作用, 同时具有良好的安全性, 有望用于心律失常相关疾病的治疗中。

1.6 一枝蒿庚素的镇痛作用

现代医学定义的疼痛 (Pain), 是一种复杂的生理心理活动, 是临床上最常见的症状之一。它包括伤害性刺激作用于机体所引起的痛觉, 以及机体对伤害性刺激的痛反应 (躯体运动性反应)。

吴超等^[14]从准格尔乌头中提取准格尔乌头碱等成分, 采用灌胃方式处理一枝蒿庚素后, 通过辐射热刺激实验测定末次给药后不同时间小鼠的痛阈值。结果发现, 给药 60min、90min 及 120min 后, 各给药组的痛阈值均明显增大。进一步采用腹腔注射的方式注射冰醋酸, 观察小鼠的扭体反应 (腹部收缩内凹、臀部抬高、尾椎上翘、伸展后肢、爬行) 的次数及时间, 计算扭体次数抑制率。结果发现, 一枝蒿庚素可显著减少小鼠扭体次数, 扭体次数抑制率最高可达 59.28%。Nesterova 等^[15]从贝加尔乌头中提取分离出一枝蒿庚素, 构建由乙酸诱导的小鼠痉挛模型, 采用腹腔注射方式处理一枝蒿庚素后, 观察并记录小鼠出现痉挛反应的潜伏时间及痉挛次数。结果发现, 与对照组相比, 一枝蒿庚素处理组的小鼠出现痉挛反应的潜伏时间延长了 1.7-3.4 倍, 痉挛次数降低了 52%-65%。这些研究结果表明, 一枝蒿庚素可有效缓解小鼠的疼痛反应, 具有良好的镇痛作用。

1.7 一枝蒿庚素的抗心力衰竭作用

慢性心力衰竭 (Chronic heart failure, CHF) 是一种世界性流行病, 死亡率高达 50%, 主要受心脏前负荷、心脏后负荷、心肌收缩率、心力及心肌收缩的协调五个因素影响。目前我国慢性心力衰竭患病人数约为 890 万, 且患病率会随着年龄的增长而增加, 已成为老年人死亡的主要原因之一。

Xu 等人^[16]构建肾上腺腹主动脉缩窄手术 (AAC) 诱导的大鼠心率衰竭模型, 采用灌胃方式处理一枝蒿庚素后, 通过超声心动图检测大鼠左心室功能 (LV)。结果发现, 一枝蒿庚素可显著改善大鼠心率衰竭模型中左心室射血分数及左室短轴缩短率的降低。通过 Masson 染色、HE 染色及 ELISA 实验检测心肌肥大、心肌纤维化及其相关因子的表达水平。结果发现, 一枝蒿庚素可显著减轻大鼠心率衰竭模型的心肌肥大与心脏纤维化, 并抑制血清中 ANP、NT-pro BNP、TNF- α 、IL-6、MMP-2、MMP-9、

α -SMA、Col 及 Col III 等心率衰竭相关因子的表达水平。进一步通过 Western-Blot 实验检测信号通路相关蛋白表达水平发现, 一枝蒿庚素可下调 SERCA2a、RyR2mRNA 蛋白的表达水平。这些研究结果表明, 一枝蒿庚素可能是通过调控 RyR2 与 SERCA2a 蛋白的表达水平, 进而调节钙信号, 改善 AAC 诱导的大鼠心力衰竭模型中左心室功能减弱、心肌肥大及心脏纤维化等症状。

2 总结与展望

一枝蒿庚素是传统中药雪上一枝蒿的主要有效化学成分之一, 具有抗炎、抗焦虑、抗肿瘤、抗心律失常及创伤愈合等多种药理作用, 但其相关药理作用分子机制仍有待进一步深入研究。此外, 一枝蒿庚素的临床应用仍处于初级阶段, 由于缺少在动物模型中药理活性及毒性相关具体分析评价, 所以还不能直接通过临床研究进一步评估其发挥药理作用的潜在机制。为进一步开发一枝蒿庚素的药用价值, 还需要对其特性与安全性进行全面评估并加强药理机制与临床应用的研究。

参考文献

- [1] 吴玉梅, 陈晓兰, 魏文珍, 等. 雪上一枝蒿的研究进展[J]. 黔南民族医学学报, 2015, 28(02): 98-100+118.
- [2] 中华人民共和国卫生部药典委员会. 中华人民共和国药典 1977 年版(一部)[S]. 北京: 人民卫生出版社: 1977, 530-531.
- [3] 杨立国, 夏伟军, 唐梦云, 等. 雪上一枝蒿化学成分和药理作用研究概况[J]. 云南中医学院学报, 2016, 39(06): 95-97+102.
- [4] 杨舜伊, 袁纯红, 蒋高华, 等. 乌头属植物生物碱研究新进展[J]. 湖北农业科学, 2020, 59(23): 5-10.
- [5] Zhang L, Siyiti M, Zhang J, et al. Anti-inflammatory and anti-rheumatic activities in vitro of alkaloids separated from *Aconitum soongoricum* Stapf[J]. *Exp Ther Med*. 2021; 21(5): 493.
- [6] Nesterova YV, Povetieva TN, Suslov NI, et al. Anti-inflammatory activity of diterpene alkaloids from *Aconitum baikalense* [J]. *Bull Exp Biol Med*, 2014, 156(5): 665-668.
- [7] 张强, 李恒平, 王俊, 等. 多西紫杉醇影响胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的作用机制[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(15): 3344-3349.
- [8] 孙建瑞, 邱智军, 王大红, 等. 铁棒锤中 3-乙酰乌头碱和宋果灵抗肿瘤活性[J]. 精细化工, 2018, 35(07): 1163-1169.
- [9] Zhang H, Dong R, Zhang P, et al. Songorine suppresses cell growth and metastasis in epithelial ovarian cancer via the Bcl-2/Bax and GSK3 β / β -catenin signaling pathways[J]. *Oncol Rep*. 2019; 41(5): 3069-3079.
- [10] Zyuz'kov GN, Krapivin AV, Nesterova YV, et al. Mechanisms of regenerative effects of baikal aconite diterpene alkaloids[J]. *Bull Exp Biol Med*. 2012; 153(6): 846-850.
- [11] Nesterova YV, Povet'eva TN, Suslov NI, et al. Anxiolytic Activity of Diterpene Alkaloid Songorine. *Bull Exp Biol Med*. 2015; 159(5): 620-622.
- [12] Bali ZK, Bruszt N, Kőszegi Z, et al. Aconitum Alkaloid Songorine Exerts Potent Gamma-Aminobutyric Acid-A Receptor Agonist Action In Vivo and Effectively Decreases Anxiety without Adverse Sedative or Psychomotor Effects in the Rat. *Pharmaceutics*. 2022; 14(10): 2067.
- [13] Dzhakhangirov FN, Sultankhodzhaev MN, Tashkhodzhaev B, et al. Diterpenoid alkaloids as a new class of antiarrhythmic agents[J]. Structure-activity relationship. *Chem Nat Compd*. 1997, 33(3): 190-02.
- [14] 吴超, 赵翡翠, 姜林, 等. 新疆准噶尔乌头及其炮制品的急性毒性和镇痛作用实验研究[J]. 新疆医科大学学报, 2012, 35(02): 197-201.
- [15] Nesterova YV, Povet'yeva TN, Suslov NI, et al. Analgesic activity of diterpene alkaloids from *Aconitum baikalense* [J]. *Bull Exp Biol Med*. 2014, 157(4): 488-491.
- [16] Xu X, Xie X, Zhang H, et al. Water-soluble alkaloids extracted from *Aconiti Radix lateralis* praeparata protect against chronic heart failure in rats via a calcium signaling pathway. *Biomed Pharmacother*. 2021; 135: 111184.

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。

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



OPEN ACCESS