

蛇床子素的药理作用及其分子机制研究进展

文静静, 徐 婷, 崔宇赫, 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】蛇床子是一种伞形科一年生草本植物, 是一种传统的中药材, 又称为野茴香, 具有良好的燥湿祛风、温肾壮阳及解毒止痛等功效, 常用于治疗肿瘤、癣疮及类风湿等病症, 近年来逐渐被世界认识并接受。蛇床子素是从蛇床子中提取分离的一种香豆素类化合物, 是一种天然植物源农药的活性物质。研究发现, 蛇床子素具有抗癌、抗炎、防治心血管疾病、神经保护、抗氧化以及降血糖等多种药理作用。因目前对蛇床子素的药理活性及其作用机制研究正处研究初期, 本文将围绕蛇床子素的药理作用及其分子机制的相关研究进展进行综述, 旨在为蛇床子素的进一步基础研究和临床应用提供新思路。

【关键词】蛇床子素; 药理作用; 抗癌; 抗炎; 防治心血管疾病; 神经保护

【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 23 日 **【DOI】**10.12208/j.ijmd.20230119

Advances in pharmacological action and molecular mechanism of Osthole

Jingjing Wen, Ting Xu, Yuhe Cui, Jundong Guan, Changtao Cai, Chenghao Jin*

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

【Abstract】Cnidium monnieri is a kind of annual herb in the umbrellaceae family, is a traditional Chinese medicine, also known as wild fennel, with good effects of drying dampness and wind, warming kidney and aphrodisiac, detoxification and pain relief, and is often used in the treatment of tumors, tinea sores and rheumatoid diseases, and has gradually been recognized and accepted by the world in recent years. Osthole is a coumarin compound extracted from cnidium monnieri. It is an active substance of natural plant pesticide. Studies have found that osthole has anticancer, anti-inflammation, prevention and treatment of cardiovascular diseases, neuroprotection, antioxidant and hypoglycemic effects. Because the current research on the pharmacological activity and mechanism of osthole is in the early stage, this paper will review the relevant research progress on the pharmacological action and molecular mechanism of osthole, aiming to provide new ideas for further basic research and clinical application of osthole.

【Keywords】Osthole; Pharmacological effects; Anticancer; Anti-inflammation; Prevention and treatment of cardiovascular diseases; Neuroprotection

前言

蛇床子(Cnidium monnieri (L.) Cuss.), 又名野茴香、蛇床实、蛇床仁、蛇珠、野萝卜碗子等。蛇床子分布范围广泛, 分布于我国华东、中南、西南、西北、华北、东北等地区。蛇床子是一年生草本植物, 具有良好的燥湿祛风、温肾壮阳及解毒止痛

等功效。蛇床子素是从蛇床子中提取的一种香豆素类化合物^[1], 溶于乙醇、氯仿、DMSO 等有机溶剂, 分子式为 C₁₅H₁₆O₃, 分子量为 244.29, 其外观呈白色针状结晶粉末。大量研究报道, 蛇床子素具有抗癌、抗炎、防治心血管疾病、神经保护、抗氧化以及降血糖等广泛的药理活性。现将对蛇床子素的药理

第一作者简介: 文静静(2000-)女, 山西大同, 硕士研究生, 主要从事抗癌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, 研究方向: 主要从事抗癌药物制备工艺及其药理活性研究。

作用及其分子机制研究进展进行综述, 为蛇床子素的基础研究及开发利用提供理论支撑。

1 蛇床子素的抗癌作用

癌症(Cancer)是指机体在化学、物理、病毒等致癌因素的长期作用下, 局部组织细胞异常增生而导致的疾病。癌细胞生长速度快, 并呈浸润性生长, 癌症晚期患者会出现消瘦、无力、贫血、食欲不振、发热以及脏器功能受损等症状, 最终造成患者死亡。研究发现, 蛇床子素是一种高效、安全、价廉的天然抗癌药物, 可有效抑制多种癌细胞的增殖并诱导癌细胞的凋亡。

1.1 蛇床子素对癌细胞的抑制增殖作用

癌细胞的无限增殖是癌症的最主要特征, 是增加病患死亡率的主要原因之一。司丽慧等^[2]通过MTT实验检测蛇床子素对人卵巢癌细胞的抑制增殖作用。结果发现, 对人卵巢癌SKOV、OVCAR-3细胞处理蛇床子素后, SKOV、OVCAR-3细胞活力显著降低, 进而抑制卵巢癌SKOV、OVCAR-3细胞的增殖。进一步通过ELISA实验与蛋白免疫印迹实验检测蛇床子素对人卵巢癌细胞凋亡相关蛋白及细胞色素c表达水平的影响。结果发现, SKOV、OVCAR-3细胞中细胞色素c表达水平、凋亡酶激活因子(Apaf-1)表达水平显著升高, 进而提高半胱氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)、半胱氨酸蛋白酶-9(Caspase-9)的活化程度, 说明蛇床子素可通过上调Apaf-1表达水平, 激活Caspase-3、Caspase-9, 进而诱导卵巢癌SKOV、OVCAR-3细胞凋亡。

邓冬杰等^[3]通过CCK-8实验检测蛇床子素对人肝内胆管癌细胞的抑制增殖作用。结果发现, 对人肝内胆管癌HuCCT1细胞处理蛇床子素后, 与对照组相比, 蛇床子素处理组细胞存活率降低, 其半数抑制浓度(IC₅₀)为63.8 μmol/L。进一步通过Hoechst 33342荧光染色实验检测蛇床子素对HuCCT1细胞凋亡形态的影响。结果发现, 与对照组相比, 蛇床子素处理组细胞数量明显减少, 核固缩、碎裂增多, 细胞凋亡率显著增加。通过蛋白免疫印迹实验检测蛇床子素对HuCCT1细胞周期及细胞凋亡的影响。结果发现, 对HuCCT1细胞处理蛇床子素后, HuCCT1细胞中周期蛋白B1(cyclin B1)、增殖细胞核抗原(PCNA)、B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)、Caspase-3、Caspase-9、磷酸化蛋白激酶B(p-AKT)、磷酸化哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(p-mTOR)、磷酸化核糖体

蛋白(p-RPS6)表达水平降低, 相反裂解的Caspase-9(cleaved Caspase-9)、裂解的Caspase-3(cleaved Caspase-3)、裂解的多聚酶PARP(cleaved PARP)表达水平升高, 说明蛇床子素可通过调控AKT/mTOR信号通路诱导人肝内胆管癌HuCCT1细胞凋亡, 进而抑制其增殖。

皇甫梦杰^[4]通过MTT实验检测蛇床子素对人宫颈癌细胞的抑制增殖作用。结果发现, 对人宫颈癌HeLa细胞处理蛇床子素后, HeLa细胞的增殖活力显著降低。进一步通过Hoechst 33342荧光染色实验与流式细胞术实验检测蛇床子素对HeLa细胞凋亡率及细胞核形态学变化的影响。结果发现, 对HeLa细胞处理蛇床子素后, 凋亡相关因子cleaved Caspase-3与cleaved-PARP-1的表达水平升高。通过蛋白质免疫印迹实验检测蛇床子素对HeLa细胞凋亡、继发性坏死及线粒体自噬相关蛋白表达水平的影响。结果发现, 对HeLa细胞处理蛇床子素后, HeLa细胞中凋亡相关因子cleaved Caspase-3与cleaved-PARP-1、继发性坏死因子削皮素E-N(GSDME-N)以及线粒体自噬相关因子丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶1(PINK1)、Parkin的表达水平升高, 说明蛇床子素可通过醌氧化还原酶1(NQO1)介导的凋亡与继发性坏死抑制宫颈癌HeLa细胞的增殖, 并诱导线粒体自噬的发生。以上结果表明, 蛇床子素通过调控凋亡相关蛋白表达水平等方式诱导多种癌细胞凋亡, 进而抑制癌细胞的增殖。

1.2 蛇床子素对癌细胞的抑制迁移和侵袭作用

迁移和侵袭是癌细胞的典型特征与特有功能, 是肿瘤恶化和预后不良的主要原因之一。史璟等^[5]通过CCK-8实验与Transwell实验检测蛇床子素对人卵巢癌细胞迁移和侵袭能力的影响。结果发现, 对人卵巢癌HO-8910细胞处理蛇床子素后, HO-8910细胞存活率、细胞迁移数、细胞侵袭数均有所下降, 且呈浓度依赖性。进一步通过流式细胞术与蛋白质免疫印迹实验检测蛇床子素对HO-8910细胞MAPK与PI3K/AKT信号通路相关蛋白的表达水平的影响。结果发现, 磷脂酰肌醇-3-羟激酶(PI3K)、p-PI3K、苏氨酸激酶(AKT)、p-AKT的表达水平显著下降, 但细胞凋亡率、p-p38/p38表达水平显著升高, 说明蛇床子素通过调控PI3K/AKT信号通路抑制卵巢癌HO-8910细胞的增殖、迁移和侵袭, 进而诱导其凋亡。

鲍小栋等^[6]通过 MTT 实验检测蛇床子素对人肝癌细胞的抑制增殖作用。结果发现, 对人肝癌 SMMC-7721、HepG2、Bel-7402 细胞处理蛇床子素 (50、100、150、200 $\mu\text{mol/L}$) 后, 蛇床子素以浓度依赖性的方式抑制 HepG2、SMMC-7721 及 Bel-7402 细胞的增殖, 其 IC_{50} 值分别为 141.57、147.62、179.67 $\mu\text{mol/L}$ 。进一步通过划痕实验及 Transwell 实验检测蛇床子素对人肝癌细胞迁移和侵袭能力的影响。结果发现, 对 HepG2、SMMC-7721 及 Bel-7402 细胞处理蛇床子素后, 这些细胞的迁移和侵袭能力均显著降低。通过蛋白质免疫印迹实验检测蛇床子素对肝癌细胞中迁移相关蛋白表达水平的影响。结果发现, 对 HepG2、SMMC-7721 及 Bel-7402 细胞处理蛇床子素后, 这些细胞中蛋白基质金属蛋白酶 2 (MMP-2) 蛋白的表达水平降低, 上皮细胞-间充质转化 (EMT) 相关蛋白 E-cadherin 的表达水平增加, 说明蛇床子素可通过下调 MMP-2 蛋白、激活 E-cadherin 蛋白的表达水平, 抑制肝癌 HepG2、SMMC-7721 及 Bel-7402 细胞的迁移和侵袭。

姜习凤等^[7]通过 MTT 实验检测蛇床子素对人骨肉瘤细胞的抑制增殖作用。结果发现, 蛇床子素以浓度依赖性的方式抑制人骨肉瘤 U2-OS 细胞的增殖作用。进一步通过 Transwell 实验及克隆形成实验检测蛇床子素对 U2-OS 细胞克隆形成、迁移与侵袭能力的影响。结果发现, 对 U2-OS 细胞处理蛇床子素后, U2-OS 细胞的迁移、侵袭能力及克隆形成能力均明显降低。通过蛋白质免疫印迹实验检测蛇床子素对 U2-OS 细胞迁移相关蛋白表达水平的影响。结果发现, 对 U2-OS 细胞处理蛇床子素后, U2-OS 细胞中 PTEN 蛋白的表达水平明显增加, p-AKT 蛋白的表达水平明显下降, 并呈剂量依赖性, 说明蛇床子素通过调控 PTEN-AKT 信号通路抑制人骨肉瘤细胞 U2-OS 增殖、迁移与侵袭。以上结果表明, 蛇床子素可通过调控 MAPK、PTEN-AKT 及 PI3K/AKT 等信号途径抑制癌细胞的增殖, 同时抑制癌细胞的迁移与侵袭。

2 蛇床子素的抗炎作用

炎症 (Inflammation) 是指机体组织对有害因子所产生的复杂的防御反应。是十分重要而又常见的病理过程。赵丽娜^[8]通过 ELISA 实验检测蛇床子素对肺炎模型大鼠血清中炎症因子表达水平的影响。结果发现, 对肺炎模型大鼠处理蛇床子素后, 模型

大鼠肺组织血清中肺炎支原体 IgM 抗体、白介素-6、肿瘤坏死因子- α 水平显著升高。进一步通过 TUNEL 染色实验与 HE 染色实验检测蛇床子素对肺炎模型大鼠的肺组织病理学变化。结果发现, 对模型大鼠处理蛇床子素后, 诸多炎症细胞浸润在支气管血管与肺泡周围, 与此同时肺炎模型大鼠的肺组织细胞的凋亡数量明显降低。通过 RT-qPCR 法和蛋白免疫印迹法检测蛇床子素对肺炎模型大鼠的肺组织基因与蛋白表达水平的影响。结果发现, 蛇床子素可上调大鼠肺组织核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2)、SLC 家族氨基酸转运蛋白 (SLC7A11)、谷胱甘肽过氧化物酶 4 mRNA (Gpx4 mRNA) 表达量, 且显著升高 Nrf2、SLC7A11、Gpx4 蛋白表达水平, 说明蛇床子素可有效改善炎症反应, 进而减轻肺炎模型大鼠的肺损伤程度。

王菲菲^[8]等通过二氯荧光黄双乙酸盐 (DCFH-DA) 荧光探针检测蛇床子素对巨噬细胞内 ROS 生成的影响。结果发现, 对巨噬细胞 RAW264.7 处理蛇床子素后, 蛇床子素浓度越高, DCFH-DA 荧光染色越弱, 同时发现, 蛇床子素 (25 $\mu\text{mol/L}$) 对 RAW264.7 细胞内 ROS 的生成抑制作用最强。胡亚静^[9]通过流式细胞术检测蛇床子素对毛细支气管炎模型小鼠的外周血 Th1 与 Th2 细胞比例的影响。结果发现, 蛇床子素可显著降低 Th2 细胞因子的分泌表达量, 改善由 Th2 造成的过敏性哮喘的严重症状, 进而调节 Th1 与 Th2 细胞的比例, 增强模型小鼠免疫力。进一步通过蛋白质印迹法检测蛇床子素对毛细支气管炎模型小鼠肺组织炎症相关蛋白的表达水平的影响。结果发现, 与模型组比较, 对毛细支气管炎模型小鼠肺组织蛇床子素处理后, 肺组织中 p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3 含量比值显著升高, 说明蛇床子素可通过抑制 JAK2/STAT3 通路的激活, 平衡 Th1/Th2 细胞比例, 进而减轻毛细支气管炎小鼠肺损伤。以上结果表明, 蛇床子素可通过调控 JAK2/STAT3 等信号途径与炎症相关蛋白表达水平, 进而发挥降低炎症反应的作用。

3 蛇床子素的防治心血管疾病作用

心血管疾病 (Cardiovascular disease) 是指由于高脂血症、血液黏稠、动脉粥样硬化、高血压等所导致的心脏、大脑及全身组织发生的缺血性或出血性疾病。肖遥等^[10]通过蛋白免疫印迹法检测蛇床子素对心肌低氧损伤模型大鼠中相关信号通路相关蛋白

的表达水平的影响。结果发现, 蛋白 MDM2 表达水平、Nrf2 磷酸化水平显著降低, 同时 p53 表达水平、NF- κ B p65、AKT 磷酸化水平显著升高, 对心肌低氧损伤模型大鼠处理蛇床子素后, 可明显减弱上述各项指标变化。Nrf2 抑制剂可扭转蛇床子素心脏保护功能, 说明蛇床子素可通过缓解心肌低氧损伤所致心肌细胞病理性凋亡以及氧化应激, 对新生大鼠心脏起保护作用。岳华^[11]通过蛋白免疫印迹法检测蛇床子素对 T4 致大鼠与 H9c2 心肌细胞损伤相关蛋白表达水平的影响。结果发现, 与对照组相比, T4 处理组大鼠心肌组织中或者 T4 组 H9c2 细胞中的 Akt 和 eNOS 的蛋白表达量均明显的降低; 与 T4 组相比, 蛇床子素干预可以提高大鼠心肌组织中或 H9c2 细胞中上述两种蛋白的表达量, 说明蛇床子素通过促进 Akt 和 eNOS 的表达保护甲氧诱导的心肌损伤。同时在 H9c2 心肌细胞中, 与对照组相比, T4 组 Bax 蛋白表达量明显升高, 而 Bcl-2 的蛋白表达量明显降低, 说明蛇床子素通过调控 Bax、Bcl-2 的表达, 保护 T4 致 H9c2 心肌细胞损伤。以上结果表明, 蛇床子素可通过调控 NF- κ B 等信号途径发挥防治心血管疾病的作用。

4 蛇床子素的神经保护作用

神经系统 (Nervous system) 是机体器官活动的调节中心, 在人体生命活动中起着主导的调节作用。丁利静等^[12]通过 HE 染色与 Nissl 染色检测海马 CA1 区和皮质神经细胞的形态及数量变化情况。结果发现, 对海马神经元处理蛇床子素后, 海马神经元形态受损, 且数量减少。进一步通过蛋白免疫印迹实验检测蛇床子素对神经元细胞内炎症因子相关的蛋白表达水平的影响。结果发现, 炎症因子白细胞介素 (IL) -1 β 和肿瘤坏死因子 (TNF) - α 及炎症趋化因子受体 1 (CX3CR1) 的蛋白表达水平显著增加, 说明蛇床子素可改善血管性痴呆模型大鼠的认知功能损伤。刘义伟^[13]通过 HE 染色法、尼氏染色法及免疫荧光染色法检测蛇床子素对海马区神经元的形态、数量变化及活化的小胶质细胞数量。结果发现, 与假手术组大鼠比较, 模型组大鼠海马 CA3 区神经元出现细胞排列疏松、结构不完整、染色不均一、核不清晰、核仁深染且有严重固缩现象、尼氏体和细胞数量减少等显著的病理损伤。对其处理蛇床子素后, 大鼠海马 CA3 区神经元的病理损伤程度得到有效改善, 说明蛇床子素具有改善神经损伤的作用。

毛小元等^[14]通过蛋白免疫印迹法检测蛇床子素对神经元细胞内相关信号通路蛋白表达水平的影响。结果发现, 对神经元 HT22 细胞处理蛇床子素后, 蛋白 p-PI3K、p-AKT 的表达水平显著升高, 说明蛇床子素可通过调控 PI3K/Akt 信号通路, 缓解海马神经元损伤的症状。以上结果表明, 蛇床子素对神经系统损伤具有良好的改善作用。

5 展望

蛇床子素作为纯天然中草药蛇床子中提取的香豆素类化合物, 具有很高的开发价值与商业前景。大量研究表明, 蛇床子素在抗炎、抗肿瘤、防治心血管疾病及神经保护等方面具有良好的防治作用。虽然目前对蛇床子素的研究报道较多, 但蛇床子素的具体作用分子机制不明确, 还处于初级研究阶段, 缺乏详尽的实验数据支撑与理论依据, 因此, 需要结合相关中医药学、病理学及现代生物学理论, 从分子、细胞及动物水平上开展更详尽、更深入的研究, 以期对蛇床子素的进一步药理基础研究及开发利用提供理论支撑。

参考文献

- [1] 都梦帆, 向汝, 范好, 等. 蛇床子素的药理作用及抗炎活性机制研究进展[J]. 云南中医学院学报, 2020, 43(06): 92-98.
- [2] 司丽慧, 林瑞新, 吴乙时, 等. 蛇床子素联合 TRAIL 诱导人卵巢癌细胞的凋亡及其相关机制[J]. 中国实验诊断学, 2022(09): 1374-1380.
- [3] 邓冬杰, 李励, 王楚婷, 等. 蛇床子素对人肝内胆管癌 HuCCT1 细胞增殖与凋亡的影响及其机制. 中国实验方剂学杂志.
- [4] 皇甫梦杰. 蛇床子素通过 NQO1/ROS 介导的细胞死亡抑制宫颈癌增殖的研究[D]. 桂林医学院. 2021.
- [5] 史璟, 郭勇峰, 常江. 蛇床子素调节 PI3K/AKT/MAPK 信号通路对卵巢癌细胞增殖、凋亡、迁移和侵袭的影响[J]. 中国优生与遗传杂志. 2022(07): 1115-1119.
- [6] 鲍小栋, 方杰, 金俊华, 等. 蛇床子素在体外对人肝癌细胞增殖和侵袭的抑制作用[J]. 温州医科大学学报, 2022(01): 28-34.
- [7] 姜习凤, 李光飞, 曹国文. 蛇床子素对骨肉瘤细胞增殖、迁移和侵袭的抑制作用及其机制[J]. 中国中医骨伤科杂志.

- 2021(05): 12-15+20.
- [8] 赵丽娜, 葛国岚, 李靖等. 蛇床子素通过 Nrf2-Gpx4 铁死亡途径对肺炎支原体肺炎大鼠肺损伤的改善作用[J]. 中成药, 2023,45(01): 48-54.
- [9] 胡亚静, 鹿璨, 张艳娣等. 蛇床子素调控 JAK2/STAT3 通路对毛细支气管炎模型小鼠 Th1/Th2 失衡的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(08): 801-806.
- [10] 肖遥, 方丽, 周建华等. 蛇床子素对新生大鼠的心脏保护作用及机制研究[J]. 沈阳药科大学学报, 2021, 38(09): 916-923.
- [11] 岳华. 蛇床子素对甲亢致心肌损伤的保护作用及机制研究[D]. 山东第一医科大学, 2019.
- [12] 丁利静, 赵丹丹, 刘波等. 蛇床子素抑制小胶质细胞激活改善血管性痴呆大鼠学习记忆能力[J]. 中国新药与临床杂志, 2021, 40(06): 470-475.
- [13] 刘义伟. 蛇床子素对血管性痴呆大鼠认知功能的影响[D]. 遵义医科大学, 2020.
- [14] 毛小元, 王志斌, 周宏灏等. 蛇床子素通过激活 PI3K/Akt 通路减轻谷氨酸诱导的海马神经元损伤[J]. 中南大学学报(医学版), 2015, 40(09): 955-959.

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