

补骨脂乙素药理作用及分子机制的研究进展

梁宏雪¹, 侯文爽², 黄曦醇², 宁钊², 蒋蕾^{1*}, 金成浩^{2*}

¹哈尔滨医科大学大庆校区药学院 黑龙江大庆

²黑龙江八一农垦大学生命科学技术学院 黑龙江大庆

【摘要】补骨脂是豆科补骨脂属, 一年生草本植物, 常用于治疗肾阳不足、肾虚作喘及腰膝冷痛等病症。补骨脂乙素是一种从中药补骨脂果实中分离出的查尔酮类化合物。研究报道, 补骨脂乙素具有良好的抗肿瘤、抗炎、抑菌及抗哮喘等多种药理作用。本文对补骨脂乙素的药理作用及分子机制进行综述, 旨在为补骨脂乙素的深入研究与新药开发提供理论支持。

【关键词】补骨脂乙素; 抗肿瘤; 抗炎; 抑菌; 抗哮喘

【收稿日期】2024 年 11 月 25 日

【出刊日期】2025 年 1 月 22 日

【DOI】10.12208/j.ijmd.20250001

Advances in pharmacological action and molecular mechanism of Isobavachalcone ethyl

Hongxue Liang¹, Wenshuang Hou², Xichun Huang², Zhao Ning², Lei Jiang^{1*}, Chenghao Jin^{2*}

¹College of Pharmacy, Daqing Branch, Harbin Medical University, Daqing, Heilongjiang

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

【Abstract】 Psoralein is an annual herb of the leguminous genus Psoralein. It is often used to treat diseases such as deficiency of kidney Yang, asthenia of kidney and cold pain of waist and knee. Isobavachalcone is a chalcone compound isolated from the fruit of the traditional Chinese medicine psoralein. Studies have reported that isobavachalcone has good pharmacological effects such as anti-tumor, anti-inflammatory, anti-bacteria and anti-asthma. This article reviews the pharmacological action and molecular mechanism of isobavachalcone, aiming to provide theoretical support for the in-depth research and new drug development of isobavachalcone.

【Keywords】 Isobavachalcone; Anti-tumor; Anti-inflammatory; Anti-bacteria; Anti-asthma

补骨脂 (Psoralein) 又名婆固脂、破固纸及胡韭子等, 具有补肾壮阳、固精缩尿与温脾止泻的功效^[1]。补骨脂乙素 (Isobavachalcone) 是一种源自补骨脂的天然活性成分^[2]。补骨脂乙素又名异补骨脂查尔酮, 可溶解于甲醇、乙醇与 DMSO 等溶剂^[3]。补骨脂乙素在生物医药领域中展现出多种生物活性, 包括抗肿瘤、抗炎、抑菌及抗哮喘等药理活性。本文将对补骨脂乙素的药理作用及分子机制进行综述, 为补骨脂乙素的深入研究及其开发利用提供理论依据。

1 补骨脂乙素的抗肿瘤作用及其分子机制

恶性肿瘤 (Malignant tumor) 是指机体在某些致

癌因素的长期共同作用下, 正常细胞发生突变并无限增殖的一种疾病。恶性肿瘤具有无限增殖、强侵袭性及强转移性等特点。研究表明, 补骨脂乙素可有效抑制多种肿瘤细胞的增殖、诱导凋亡并抑制侵袭与迁移。

1.1 补骨脂乙素对肿瘤细胞的抑制增殖作用及其分子机制

任亚利等人^[4]通过 MTT 法检测补骨脂乙素对非小细胞肺癌 H460 细胞的抑制增殖作用。结果显示, 补骨脂乙素以浓度依赖性的方式 (1.9、3.8、7.5、15、30 及 60 $\mu\text{mol/L}$) 和时间依赖性的方式 (24、48 及 72 h) 抑制 H460 细胞的增殖。通过流式细胞术检测

第一作者简介: 梁宏雪 (2002-) 女, 在读硕士生, 从事中草药分子药理学工作;

*通讯作者: 蒋蕾 (1981-) 女, 副教授, 硕导, 从事难溶性中药纳米制剂的制备及抗消化性系统疾病研究; 金成浩 (1977-) 男, 教授, 博导, 从事癌症发病机理研究及药物研发工作。

补骨脂乙素对 H460 细胞周期变化的影响。结果显示, 随着补骨脂乙素处理浓度的增加, H460 细胞周期中 S 期细胞数量逐渐减少, G0/G1 期细胞数量逐渐增加, 说明补骨脂乙素可将 H460 细胞周期阻滞在 G0/G1 期。进一步通过蛋白免疫印迹实验检测补骨脂乙素对 H460 细胞周期相关蛋白表达水平的影响。结果显示, H460 细胞经补骨脂乙素 (30、60 $\mu\text{mol/L}$) 处理后, 细胞周期蛋白 D1 (Cyclin D1) 的表达水平显著下调。这些结果说明, 补骨脂乙素可通过阻滞细胞周期抑制非小细胞肺癌 H460 细胞的增殖。

Yanxi Li 等人^[5]通过 CCK-8 法和集落形成实验检测补骨脂乙素对结直肠癌 HCT116 细胞和 SW480 细胞的抑制增殖作用。结果显示, 补骨脂乙素对 HCT116 细胞和 SW480 细胞具有良好的抑制增殖作用, 且呈浓度依赖性 (20、40、60、80 及 100 $\mu\text{mol/L}$) 和时间依赖性 (24、48 及 72 h)。经补骨脂乙素处理后, HCT116 细胞和 SW480 细胞的数量减少、黏附率下降并出现细胞收缩和胞质浓缩的特征。进一步通过蛋白免疫印迹法检测补骨脂乙素对 HCT116 细胞和 SW480 细胞的增殖相关蛋白表达水平的影响。结果显示, 经补骨脂乙素 (50、100 $\mu\text{mol/L}$) 处理后, HCT116 细胞和 SW480 细胞中 β -连环蛋白 (β -catenin) 的表达水平显著下降, 但其磷酸化水平显著升高, 且蛋白激酶 B (AKT) 及糖原合成酶激酶-3 (GSK-3 β) 的磷酸化水平显著降低, 说明补骨脂乙素可通过调控 AKT/GSK-3 β / β -catenin 信号通路抑制结直肠癌 HCT116 细胞和 SW480 细胞的增殖。

1.2 补骨脂乙素对肿瘤细胞的诱导凋亡作用及其分子机制

任亚利^[6]通过 Hoechst/PI 染色实验检测补骨脂乙素对乳腺癌细胞的诱导凋亡作用。结果显示, 补骨脂乙素以浓度 (10、20 及 40 $\mu\text{mol/L}$) 依赖性的方式诱导乳腺癌 MDA-MB-231 细胞和 MCF-7 细胞的凋亡。通过流式细胞术检测补骨脂乙素对乳腺癌细胞的诱导凋亡作用。结果显示, 补骨脂乙素处理浓度增加时, MDA-MB-231 细胞和 MCF-7 细胞的凋亡率明显上升。通过蛋白免疫印迹实验检测补骨脂乙素对乳腺癌细胞凋亡相关蛋白表达水平的影响。结果显示, 经补骨脂乙素 (10、20 及 40 $\mu\text{mol/L}$) 处理后, MDA-MB-231 细胞和 MCF-7 细胞中的 B 淋

巴细胞瘤-2 基因 (Bcl-2) 的表达水平明显下降, Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax) 的表达水平明显上升, 说明补骨脂乙素可通过调控凋亡相关蛋白诱导乳腺癌 MDA-MB-231 细胞和 MCF-7 细胞的凋亡。

史毅等人^[7]通过流式细胞术检测补骨脂乙素对舌癌细胞的诱导凋亡作用。结果显示, 随着补骨脂乙素处理浓度不断升高, 舌癌 Tca8113 细胞凋亡率逐渐上升。进一步通过蛋白免疫印迹法检测补骨脂乙素对 Tca8113 细胞的凋亡相关蛋白表达水平的影响。结果显示, 经补骨脂乙素 (20、40 $\mu\text{mol/L}$) 处理后, Tca8113 细胞中的 Bax 及胱天蛋白酶 3 (Caspase-3) 的蛋白表达水平显著上升, Bcl-2、磷酸化蛋白激酶 B (p-AKT) 及磷酸化细胞外调节蛋白激酶 (p-ERK) 的蛋白表达水平显著下降, 说明补骨脂乙素可通过调控凋亡相关蛋白诱导舌癌 Tca8113 细胞的凋亡。

王安红等人^[8]通过流式细胞术检测补骨脂乙素对肝癌细胞的诱导凋亡作用。结果显示, 随着补骨脂乙素处理浓度不断升高, 肝癌 HepG2 细胞的凋亡率显著上升。进一步通过蛋白免疫印迹实验检测补骨脂乙素对 HepG2 细胞凋亡相关蛋白表达水平的影响。结果显示, 经补骨脂乙素 (3、4、5、6 及 7 mg/mL) 处理后, HepG2 细胞中的促凋亡蛋白 (Bax、Bid) 的表达水平显著上升, Bcl-2 的蛋白表达水平显著下降, 说明补骨脂乙素可通过调控凋亡相关蛋白诱导肝癌 HepG2 细胞的凋亡。

1.3 补骨脂乙素对肿瘤细胞的抑制迁移及侵袭作用及其分子机制

史毅等人^[9]通过细胞划痕实验和 Transwell 实验检测补骨脂乙素对舌癌细胞的抑制迁移及侵袭作用。结果显示, 随着补骨脂乙素处理浓度的不断升高, 舌癌 Tca8113 细胞划痕愈合速度及侵袭性逐渐下降。进一步通过蛋白免疫印迹实验检测补骨脂乙素对 Tca8113 细胞的迁移及侵袭相关蛋白表达水平的影响。结果显示, 经补骨脂乙素 (10、20 及 40 $\mu\text{mol/L}$) 处理后, Tca8113 细胞内 p-AKT、基质金属蛋白酶 9 (MMP-9) 与基质金属蛋白酶 2 (MMP-2) 的蛋白表达水平明显下降, 说明补骨脂乙素可通过调控 AKT 信号通路抑制舌癌 Tca8113 细胞的迁移及侵袭。

陈胜等人^[10]通过细胞划痕实验及改良 Matrigel Boyden 室测定法检测补骨脂乙素对前列腺癌 PC3

细胞的抑制迁移及侵袭作用。结果显示, 随着补骨脂乙素处理浓度上升, PC3 细胞的迁移率及侵袭数降低。进一步通过蛋白免疫印迹法检测补骨脂乙素对 PC3 细胞迁移及侵袭相关蛋白表达水平的影响。结果显示, 经补骨脂乙素 (10、20 及 40 $\mu\text{mol/L}$) 处理后, PC3 细胞中的核因子红系 2 相关因子 (Nrf2) 蛋白与超氧化物歧化酶 1 (SOD1) 蛋白的表达水平显著上升, 说明补骨脂乙素可通过激活 Nrf2/ARE 信号通路抑制前列腺癌 PC3 细胞的迁移及侵袭。

肖毅等人^[11]通过细胞划痕实验与 Transwell 实验检测补骨脂乙素对鼻咽癌细胞迁移及侵袭的抑制作用。结果显示, 随着补骨脂乙素处理浓度的不断升高, 鼻咽癌 CNE1 细胞的迁移率及侵袭数逐渐降低。进一步通过蛋白免疫印迹实验检测补骨脂乙素 CNE1 细胞迁移及侵袭相关蛋白表达水平的影响。结果显示, CNE1 细胞经补骨脂乙素 (10、20 及 40 $\mu\text{mol/L}$) 处理后, 表皮生长因子受体 (EGFR)、磷酸化磷脂酰肌醇 3-激酶 (p-PI3K)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 的表达水平及 AKT 磷酸化水平显著下降, 说明补骨脂乙素可通过调控 PI3K/AKT/mTOR 信号通路抑制鼻咽癌 CNE1 细胞的迁移及侵袭。

2 补骨脂乙素的抗炎作用及其分子机制

炎症 (Inflammation) 是指机体对外界有害刺激所产生的防御性反应。炎症表现为红、肿、热、痛及功能障碍。研究表明, 补骨脂乙素可通过抑制相关炎症因子的表达改善炎症的症状。Dehong Gao 等人^[12]通过酶联免疫吸附实验检测补骨脂乙素对肺损伤模型大鼠中促炎因子表达水平的影响。结果显示, 经补骨脂乙素 (25、50 mg/kg) 处理后, 肺损伤模型大鼠的血清中支气管肺泡灌洗液 (BAL) 与肺组织中的肿瘤坏死因子 (TNF- α) 的分泌量显著降低, 说明补骨脂乙素可通过降低促炎因子的表达改善肺损伤模型大鼠中的炎症症状。Wenhong Dong 等人^[13]通过 HE 染色实验检测补骨脂乙素对糖尿病模型大鼠肾脏组织的影响。结果显示, 经补骨脂乙素 (12.5、25 及 50 mg/kg) 处理后, 糖尿病模型大鼠的肾组织系膜扩张、肾小球肥大及炎症细胞浸润等现象明显得到改善。进一步通过酶联免疫吸附实验检测补骨脂乙素对糖尿病模型大鼠中促炎因子的表达水平变化的影响。结果显示, 经补骨脂乙素 (12.5、25 及

50 mg/kg) 处理后, 糖尿病模型大鼠血清中的 IL-1 β 、TNF- α 及白细胞介素-6 (IL-6) 的表达水平显著下降, 说明补骨脂乙素可通过降低血清中炎症因子的分泌改善糖尿病模型大鼠的炎症症状。

3 补骨脂乙素的抑菌作用及其分子机制

微生物 (Microbe) 是细菌、真菌、病毒等难以肉眼直接看到的微小生物的总称。微生物最主要的特点是体积小、种类多、繁殖迅速及适应环境能力强等。研究表明, 补骨脂乙素可通过破坏细菌、真菌等微生物的结构、干扰代谢等机制达到抑菌作用。关丽杰等人^[14]通过扫描电子显微镜观察法检测补骨脂乙素对苹果腐烂病菌菌丝形态的变化的影响。结果显示, 补骨脂乙素 (2 mg/L) 处理苹果腐烂病菌后, 菌丝尖端萎缩、菌丝体粗细不均匀且菌丝溶融部位的细胞壁出现空洞。进一步通过透射电子显微镜观察法检测补骨脂乙素对苹果腐烂病菌菌丝细胞结构的变化影响。结果显示, 经补骨脂乙素 (10 mg/L) 处理后, 苹果腐烂病菌的细胞壁严重损伤、细胞质外渗、细胞膜、线粒体膜及细胞核膜界限模糊, 并且细胞内液泡数量增加, 说明补骨脂乙素可通过破坏苹果腐烂病菌的细胞壁及膜系统达到抑菌的效果。

Xiwang Liu 等人^[15]通过微量稀释法检测补骨脂乙素对艰难梭菌 ATCC 43255、BAA-1803 及 CICC 22951 的抑菌活性。结果显示, 补骨脂乙素对 ATCC 43255、BAA-1803 及 CICC 22951 的最低杀菌浓度为 8 $\mu\text{g/mL}$, 表现出显著的抑菌活性。通过扫描电子显微镜观察法检测补骨脂乙素对艰难梭菌形态变化的影响。结果显示, 经补骨脂乙素 (8 $\mu\text{g/mL}$) 处理后, 艰难梭菌的细胞形态迅速变皱。进一步通过 PI 染色实验检测补骨脂乙素对艰难梭菌细胞膜形态变化的影响。结果显示, 经补骨脂乙素 (8 $\mu\text{g/mL}$) 处理后, 被染艰难梭菌的荧光强度高达 1500 RFU, 说明补骨脂乙素可通过破坏艰难梭菌细胞膜的完整性发挥抑菌作用。

4 补骨脂乙素的抗哮喘作用及其分子机制

哮喘 (Asthma) 是一种以嗜酸性粒细胞、肥大细胞反应为主的慢性呼吸道炎症性疾病^[16-17]。白介素家族与气道的慢性炎症和高反应性有关, 其在支气管哮喘的发生发展中发挥重要作用。研究表明, 补骨脂乙素可通过调控白介素家族的表达发挥抗哮喘作用。梁正等人^[18]通过流式细胞术及酶联免疫法

检测补骨脂乙素对哮喘模型小鼠脾脏细胞中炎症因子的表达量的影响。结果显示, 经补骨脂乙素 (25 mg/kg) 处理后, 哮喘模型小鼠脾脏中的 CD4⁺细胞数量及血清中的白细胞介素-4 (IL-4) 的表达水平显著下降, 干扰素 g (IFN-g) 的表达水平显著上升, 说明补骨脂乙素可通过调控细胞因子表达改善模型小鼠的哮喘症状。

5 展望

补骨脂乙素作为一种中药补骨脂果实中的查尔酮类小分子化合物, 在抗肿瘤、抗炎、抑菌及抗哮喘等方面发挥良好的治疗效果, 具备良好的药用价值和开发潜能。虽然现阶段补骨脂乙素的研究报道较多, 但大都局限于补骨脂乙素药理作用的表象研究, 而缺乏系统、详尽的活性相关分子机制与临床应用的报道, 需要结合分子生物学、细胞生物学、结构生物学、生理学、分子药理学及生物制药学等理论, 从分子、细胞及动物水平上开展更深入的基础研究, 以期补骨脂乙素的进一步开发利用提供理论支持。

参考文献

- [1] 鄢羽欣, 王红丽, 黄锦贤, 等. 补骨脂性味功效及用药禁忌考证[J/OL]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 1-18.
- [2] 宋利利, 王伟卫, 孙云, 等. 补骨脂乙素诱导伊马替尼敏感和耐药的慢性粒细胞白血病细胞凋亡[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2014, 34(09): 1309-1314.
- [3] Luan L, Shen X, Liu X, et al. Qualitative analysis of Psoraleae Fructus by HPLC-DAD/TOF-MS fingerprint and quantitative analysis of multiple components by single marker. *Biomed Chromatogr.* 2018, 32(2).
- [4] 任亚利, 赵桂英, 饶华楠, 等. 补骨脂乙素通过调控 Sirtuins 相关信号通路抑制非小细胞肺癌进程[J]. 中药与临床, 2022, 13(04): 33-37+53.
- [5] Li Y, Qin X, Li P, et al. Isobavachalcone isolated from *Psoralea corylifolia* inhibits cell proliferation and induces apoptosis via inhibiting the AKT/GSK-3 β / β -catenin pathway in colorectal cancer cells. *Drug Des Devel Ther.* 2019, 13: 1449-1460.
- [6] 任亚利. 补骨脂乙素通过靶向 SIRT2 和诱导 ROS 相关通路抗三阴性乳腺癌增殖[D]. 成都中医药大学, 2022.
- [7] 史毅, 金晓红, 吴伟忠, 等. 补骨脂乙素对舌鳞状细胞癌 Tca8113 细胞增殖的抑制作用和凋亡诱导作用及其机制[J]. 吉林大学学报(医学版), 2016, 42(04): 725-730.
- [8] 王安红, 卢国彦, 周昆, 等. 补骨脂乙素诱导 HepG2 细胞凋亡及对 Bcl-2 家族表达的影响[J]. 中药药理与临床, 2012, 28(05): 23-25.
- [9] 史毅, 吴伟忠, 霍安, 等. 补骨脂乙素对 Tca8113 细胞迁移及侵袭的抑制作用及其机制[J]. 中国药理学通报, 2015, 31(12): 1741-1745.
- [10] 陈胜, 刘云, 王天宝, 等. 异补骨脂查耳酮对前列腺癌细胞 PC3 增殖、迁移、凋亡、侵袭的影响[J]. 中国药业, 2023, 32(08): 39-43.
- [11] 肖毅, 李佩佩, 周劲, 等. 异补骨脂查耳酮对鼻咽癌 CNE1 细胞增殖和转移的影响及作用机制的研究[J]. 中国药师, 2021, 24(09): 1623-1629.
- [12] Gao D, Liu F, Li Z, et al. Isobavachalcone attenuates Sepsis-induced lung injury via activation of A20 and NRF2/HO-1 in rats. *Eur J Pharmacol.* 2019, 848: 49-54.
- [13] Dong WH, Chu QQ, Liu SQ, et al. Isobavachalcone ameliorates diabetic nephropathy in rats by inhibiting the NF- κ B pathway. *Food Biochem.* 2020, 44(9): e13405.
- [14] 关丽杰, 赵礼慧, 董瑞芳. 异补骨脂查耳酮对苹果腐烂病菌菌丝形态及细胞结构的影响[J]. 农药, 2014, 53(04): 290-292.
- [15] Liu XW, Yang YJ, Qin Z, et al. Isobavachalcone From *Cullen corylifolium* Presents Significant Antibacterial Activity Against *Clostridium difficile* Through Disruption of the Cell Membrane. *Front Pharmacol.* 2022, 13: 914188.
- [16] Mahajan SG, Mehta AA. Suppression of ovalbumin-induced Th2-driven airway inflammation by β -sitosterol in a guinea pig model of asthma. *Eur J Pharmacol.* 2011, 650(1): 458-464.
- [17] Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, et al. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000, 161(5): 1720-1745.
- [18] 梁正, 郝文龙, 孙雪英, 等. 异补骨脂查耳酮抗哮喘作用的实验研究[J]. 湖南中医杂志, 2016, 32(05): 177-179.

版权声明: ©2025 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