

酸浆苦素 A 的药理作用研究进展

赵娜^{1,2}, 冯心池¹, 潘桂湘³, 邱峰^{1,2*}

1. 天津中医药大学 中药学院, 天津 301617

2. 天津中医药大学 天津市现代中药重点实验室, 天津 301617

3. 天津中医药大学第二附属医院, 天津 300250

摘要: 酸浆苦素 A 是酸浆属植物酸浆的主要活性成分之一, 具有良好的抗肿瘤作用和抗炎作用。药理研究表明酸浆苦素 A 可以显著抑制脂多糖诱导巨噬细胞中一氧化氮的产生, 从而发挥抗炎功效, 作用机制可能与其修饰 I κ B 激酶 β 、抑制 NF- κ B 活性相关; 还显著抑制黑色素瘤、非小细胞肺癌、前列腺癌和肝癌肿瘤细胞的生长, 其抗肿瘤作用机制可能与诱导肿瘤细胞凋亡、抑制 JAK/STAT 3 信号传导相关。对酸浆苦素 A 的药理作用进行综述, 旨在为进一步开发与应用提供文献依据。

关键词: 酸浆苦素 A; 药理作用; 抗炎; 抗肿瘤

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2020) 02-0340-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.02.030

Research progress on pharmacological actions of physalin A

ZHAO Na^{1,2}, FENG Xinchu¹, PAN Guixiang³, QIU Feng^{1,2}

1. School of Chinese Materia Medica, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. Tianjin State Key Laboratory of Modern Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

3. Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300250, China

Abstract: Physalin A is one of the main active constituents of *Physalis alkekengi* L. var. *franchetii* (Mast.) Makino which possesses excellent anti-tumor and anti-inflammatory activities. Pharmacological researches showed that physalin A exerted anti-inflammatory effects via significantly inhibiting the production of nitric oxide in macrophages induced by lipopolysaccharide and its mechanism of action may be related to its inhibition of NF- κ B activity by modifying I κ B kinase β . Additionally, physalin A obviously inhibits the growth of melanoma, non-small cell lung cancer, prostate cancer, and liver cancer tumor cells and its anti-tumor mechanism may be related to its ability to induce tumor cell apoptosis and inhibit JAK/STAT 3 signaling. This article reviews the pharmacological effects of physalin A to provide literature references for the further development and application of physalin A.

Key words: physalin A; pharmacological action; anti-inflammatory; anti-tumor

酸浆最初记载于《神农本草经》, 具有除烦热、清咽利喉的功效, 来源于酸浆 *Physalis alkekengi* L. var. *franchetii* (Mast.) Makino 的干燥宿萼或带果实的宿萼, 又名锦灯笼, 收载于历版《中国药典》中, 其活性成分主要为酸浆苦素类甾体内酯和黄酮类化合物, 用于咽痛音哑、痰热咳嗽、热淋涩痛、天疱疮、湿疹等^[1-2]。酸浆苦素 A (physalin A), 是酸浆的主要活性成分之一 (结构见图 1), 采用 30%~90% 的乙

醇对酸浆药材进行回流提取, 提取物用醋酸乙酯萃取后丙酮重结晶, 即提取得到酸浆苦素 A^[3]。酸浆苦素 A 是一种 13 位, 14 位裂环, 16 位, 24 位环合的 C₂₈ 麦角甾体内酯类化合物, 于 1969 年由日本学者首次从酸浆植物中提取分离得到^[4]。近年研究发现由于结构中含有内酯键, 对碱不稳定, 易水解; 酸浆苦素 A 在 50% 甲醇水溶液中回流可发生互变异构, 形成 C(14)-O-C(27) 缩醛键, 生成酸浆苦素 N^[5]。

收稿日期: 2019-11-06

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81873079); 国家重大新药创制专项 (2017ZX09301012-001)

第一作者: 赵娜 (1994—), 女, 硕士研究生, 研究方向为药物分析。E-mail: runningzn@163.com

*通信作者: 邱峰 (1967—), 男, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药学。Tel: (022) 59596223 E-mail: fengqiu20070118@163.com

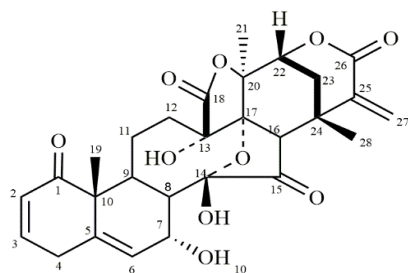


图1 酸浆苦素A的化学结构

Fig.1 Chemical structure of physalin A

酸浆苦素A具有良好的抗肿瘤作用和抗炎作用,已被大量研究证明^[6-11]。作为酸浆苦素A主要来源植物的锦灯笼已被广泛应用于中成药,如橘红化痰丸^[1]、锦花清热胶囊^[12]、舒咽方^[13]、锦黄咽炎片^[14]、芩花胶囊^[15]、急性咽炎片^[16]、锦灯笼注射液^[17]等。尽管现阶段没有直接将酸浆苦素A应用于成方制剂的报道,但是酸浆苦素A作为锦灯笼的主要活性成分之一,极具开发前景。本文基于近年对酸浆苦素A药理作用的研究报道,对其抗炎、抗肿瘤的研究进展进行综述,旨在为酸浆苦素A的进一步开发与临床应用提供依据。

1 抗炎

陈雷等^[18]利用体外细胞实验分别考察了酸浆苦素A(0.78 $\mu\text{mol/L}$)对脂多糖(LPS)诱导的单核巨噬细胞 RAW264.7 细胞形成炎症介质一氧化氮(NO)和酸浆苦素A(6.25 $\mu\text{mol/L}$)对LPS诱导的单核巨噬细胞 RAW264.7 细胞形成炎症介质肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的抑制作用。结果表明酸浆苦素A显著抑制LPS诱导RAW 264.7产生的NO和TNF- α ,抑制率分别为(36.48 $\pm$ 9.10)%和(21.43 $\pm$ 0.32)%,且对TNF- α 产生的抑制作用呈现剂量相关性。Qiu等^[19]进一步对酸浆苦素A抑制LPS诱导RAW264.7细胞产生的NO进行了研究,得到其半数抑制浓度(IC₅₀)为2.57 $\mu\text{mol/L}$ 。

有研究发现,酸浆苦素A的抗炎功效与其调节核因子- κB (NF- κB)信号通路相关。NF- κB 信号通路是抗炎药物的常见靶点,在哺乳动物细胞中,I κB 激酶 β (IKK β)会引起NF- κB 的降解和活化,使其成为炎症反应的主要激活因子^[20]。此外,在IKK β 上已经发现了干扰激酶活性和复杂构象的重要半胱氨酸残基。研究推测亲电物质可通过迈克尔加成反应修饰IKK β ,从而抑制NF- κB 活性。酸浆苦素A的结构具有 α,β -不饱和羰基,可以与IKK β 中的半胱氨酸残基发生迈克尔反应,共价修饰IKK β 蛋白,发挥抗炎活性^[21-22]。

2 抗肿瘤

近年来恶性肿瘤已经成为威胁人类生命安全的严重疾病,2018年全世界约有1 810万恶性肿瘤病例,亚洲发病率占50%^[23]。癌症导致的死亡率不断上升,中国癌症的病发率和死亡率均居于世界第一^[24]。因此开发新型抗肿瘤药物具有十分重要的意义,已经有研究证明酸浆苦素A具有较好的抗肿瘤作用。

2.1 黑色素瘤

He等^[25]在体外考察了不同浓度酸浆苦素A(0、10、20、40、80 $\mu\text{mol/L}$)在24 h内对不同人肿瘤细胞系的生长抑制作用。主要包括HT1080纤维肉瘤、A375-S2黑色素瘤、HepG2肝癌、HeLa宫颈癌、A549肺泡基底上皮细胞癌、U937组织细胞淋巴瘤、HCT116结肠癌、A431表皮癌、MCF7乳腺癌、HL60早幼粒细胞白血病等肿瘤细胞系,结果显示酸浆苦素A可显著抑制HT1080和A375-S2细胞的生长。

进一步对酸浆苦素A诱导人纤维肉瘤HT1080细胞及人恶性黑色素瘤A375-S2细胞凋亡机制进行研究,发现15 $\mu\text{mol/L}$ 酸浆苦素A可时间相关地诱导A375-S2细胞凋亡、自噬及活性氧种(ROS)的生成;10 $\mu\text{mol/L}$ 酸浆苦素A可时间相关地诱导HT1080细胞凋亡及时间相关地诱导HT1080细胞自噬^[26]。同时发现,酸浆苦素A对正常人体细胞的细胞毒性低于常用的抗癌药物5-氟尿嘧啶和紫杉醇,提示酸浆苦素A作为抗肿瘤药物先导化合物,具有较好的研究前景。进一步作用机制研究表明,酸浆苦素A的抗肿瘤作用与其诱导细胞凋亡和细胞保护性自噬相关^[27-28]。

2.2 非小细胞肺癌

非小细胞型肺癌(NSCLC)包括鳞状细胞癌(鳞癌)、腺癌、大细胞癌,与小细胞癌比较起来,其癌细胞生长分裂更慢,其扩散转移相对更晚。多项研究表明信号转导和转录激活因子3(JAK/STAT3)信号通路在NSCLC的发病机制和进展过程起关键效应^[29-31]。Zhu等^[32]采用体外细胞实验研究发现酸浆苦素A(15 $\mu\text{mol/L}$)可以通过调节JAK2和JAK3的磷酸化水平,干预STAT3信号通路,抑制NSCLC细胞的增殖并促进其凋亡。给BALB/c小鼠体内注射H292细胞建立异种移植瘤模型,在肿瘤达到100~150 mm³时,连续10 d腹腔注射PBS,40、80 mg/kg的酸浆苦素A以及5 mg/kg的顺铂,每隔两天测量肿瘤体积,绘制肿瘤生长曲线。10 d后处死小鼠切除肿瘤并称质量,并计算抗肿瘤率。用Western Blot

法检测肿瘤组织中 STAT 3 和 caspase-3 的蛋白表达,实验结果表明酸浆苦素 A 表现出抑制肿瘤细胞生长的作用。陈喆等^[33]发现酸浆苦素 A (5~15 $\mu\text{mol/L}$) 通过特异性地抑制 JAK2-STAT3 信号通路,下调肿瘤凋亡抗性基因 Bcl-2、XIAP 的表达水平和细胞周期素(cyclin)D1 的转录表达,发挥抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡的作用。

2.3 前列腺癌

前列腺癌是在前列腺发生的上皮性恶性肿瘤,其病发率仅低于肺癌,在男性癌症死亡率中排第二位^[34-35]。Han 等^[36]在体外细胞实验中发现酸浆苦素 A (5 $\mu\text{mol/L}$) 可以下调雄激素受体表达,这是前列腺癌对雄激素剥夺治疗的抗性发展和非雄激素相关的前列腺癌进展的关键所在。同时发现酸浆苦素 A 显著抑制两种非雄激素相关性细胞系 C42B 和 CWR22Rv1 的增殖,在 24、48、72 h 的 IC_{50} 值分别为 53.8、13.5、9.6 $\mu\text{mol/L}$ 和 81.5、18.2、14.2 $\mu\text{mol/L}$,并诱导肿瘤细胞凋亡。推测可能的作用机制为酸浆苦素 A 通过调节丝裂原活化蛋白激酶途径抑制雄激素受体信号传导,然后在这两种细胞系上引起细胞凋亡;或者酸浆苦素 A 下调雄激素受体活性,然后激活丝裂原活化蛋白激酶途径诱导细胞凋亡。

2.4 肝癌

肝癌是全世界最常见的癌症之一,近些年研究报道了醌还原酶(QR)编码基因与发生各种癌症风险的关联^[37-38]。因此,QR 可以作为开发潜在的癌症化学预防剂的靶标。Shin 等^[39]在 Hepa-1c1c7 和 HepG2 细胞中采用 QR 活性测定法测定了从酸浆中分离得到的酸浆苦素 A 和其他化合物的活性。核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)是一种氧化应激表达的关键转录因子,调控启动子区域中含有抗氧化反应元件(ARE)的基因的表达,其与抗氧化和解毒有关。ARE 报告基因测定法用于测定酸浆苦素 A 诱导 Nrf2 靶基因转录,而寡核苷酸拉低法用于研究 Nrf2 在酸浆苦素 A 处理后与 AREs 的结合,PCR 和 Western Blot 方法检测 Nrf2 靶基因的表达。QR 检测结果表明酸浆苦素 A (0~40 $\mu\text{mol/L}$) 以剂量相关的方式提高 II 期解毒酶的活性,可能在癌症初期抑制其发展。此外证实了酸浆苦素 A 通过 ERK 和 p38 激活 Nrf2 途径增加了解毒酶的表达。

3 结语

酸浆苦素 A 因其良好的抗炎和抗肿瘤活性备受研究者们的关注,具有较好的开发和应用前景。从目前应用于临床的制剂可以发现,含有锦灯笼的

成方制剂多应用其清热解毒、化痰利咽、生津散结之功效,关于酸浆苦素 A (或锦灯笼)抗肿瘤制剂的研究基本处于空白。通过文献综述,发现酸浆苦素 A 具有抑制多种肿瘤细胞生长的作用,且对正常人体细胞的细胞毒性低于常用的抗癌药物 5-氟尿嘧啶和紫杉醇,提示应该对酸浆苦素 A 进行深入研究,将其开发成高效低毒的抗肿瘤新药。但是,目前酸浆苦素 A 的抗炎和抗肿瘤研究大多停留在体外细胞实验阶段,尚需进一步的动物在体实验以及开展临床研究,确定其作用机制与靶点,并明确其体内代谢过程。

临床前药动学研究方面,Feng 等^[40]使用超高效液相色谱结合四极杆飞行时间串联质谱仪对酸浆苦素 A 在 SD 大鼠体内的代谢进行了综合研究,连续 3 天给大鼠 ig 酸浆苦素 A 15 mg/kg、2/d 次(空白组给予 CMC-Na),在大鼠血浆、胆汁、尿液和粪便中共鉴定出 24 种代谢产物,磺酸化、还原和羟基化是其主要代谢途径。在酸浆苦素 A 的代谢研究中,发现了一种较为罕见的代谢途径,磺酸化代谢,且磺酸化代谢发生在酸浆苦素 A 结构中的 α 、 β -不饱和羰基位点。Liu 等^[41]利用化学手段成功合成了酸浆苦素 A 的两种磺酸化代谢产物,应用 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 和二维 NMR 确定了酸浆苦素 A 两种磺酸化产物的化学结构,进一步证明了酸浆苦素 A 可发生磺酸化代谢。但是,关于酸浆苦素 A 磺酸化代谢的具体作用机制仍未见报道。有研究学者认为含 α 、 β -不饱和羰基的化合物发生磺酸化代谢存在两种可能的机制^[42]:(1)半胱氨酸或还原型谷胱甘肽的巯基进攻双键,随后裂解 C-S 键(由 C-S 裂解酶催化),-SH 氧化成 $-\text{SO}_3\text{H}$;(2)磺酸化代谢途径中的 $-\text{SO}_3\text{H}$ 直接来源于大鼠肠道或食物中的 $-\text{SO}_4^{2-}$,并且非酶促地亲核加成双键。但酸浆苦素 A 的磺酸化代谢途径及其代谢机制需进一步证实,其他临床前药代动力学性质尚未见报道,需进一步实验研究。

鉴于酸浆苦素 A 较好的应用开发前景,应对其进行进一步的研究,使其早日走向临床,造福人类。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [2] 邱峰,赵烽,陈丽霞,等. 一种药物组合物及其应用 [P]. 中国: CN102552301A, 2012-07-11.
- [3] 邱峰,何昊,池岛乔,等. 酸浆苦素 A 提取工艺及医药用途 [P]. 中国: CN103214497A, 2013-07-24.
- [4] Matsuura T, Kawai M. Bitter principles of *Physalis alkekengi* var. *francheti*: structure of physalin B [J].

- Tetrahedron Lett, 1969, 10(22): 1765-1766.
- [5] Makino B, Kawai M, Yamamura H, et al. Tautomerism between exomethylene type physalins and oxymethylene-bridged physalins [J]. Die Pharmazie, 2002, 57(3): 215-216.
- [6] 温 静, 盛洁静. 中药锦灯笼化学成分研究进展 [J]. 黑龙江科技信息, 2017(18): 121.
- [7] Peng X, Wu Q, Gao C, et al. Chemical constituents from the fruit calyx of *Physalis alkekengi* var. *franchetii* [J]. J Chinese Pharm Sci, 2015, 24(9): 600-606.
- [8] 柴军红, 何婷婷, 景云荣, 等. 酸浆的应用研究进展 [J]. 中国林副特产, 2015, (3): 86-88.
- [9] 张 楠, 储小琴, 蒋建勤. 锦灯笼醋酸乙酯部位化学成分的研究 [J]. 中草药, 2015, 46(8): 1120-1124.
- [10] 高品一, 金 梅, 杜长亮, 等. 中药锦灯笼的研究进展 [J]. 沈阳药科大学学报, 2014, 31(9): 732-737.
- [11] 徐丹鸿. 酸浆的研究开发现状及其应用前景 [J]. 农产品加工: 学刊, 2014 (11): 40-41, 44.
- [12] 侯甲福, 郑著家, 刘世娟, 等. 锦花清热胶囊对动物急性及长期毒性研究 [J]. 毒理学杂志, 2016, 30(2): 91-92.
- [13] 崔清华, 田景振. 舒咽处方单煎与合煎液 HPLC 指纹图谱的区别 [J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(3): 568-570.
- [14] 王晓彤. 中药六类新药锦黄咽炎片的研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2008.
- [15] 李丽贤, 黄晓巍. 芩花胶囊质量标准的研究 [J]. 长春中医药大学学报, 2004, 20(3): 48-49.
- [16] 李博萍. 急性咽炎含片的提取浓缩工艺及质量标准研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2008.
- [17] 李秋英, 温振英, 柳文鉴, 等. 锦灯笼注射液治疗小儿上呼吸道感染 191 例临床观察 [J]. 北京中医, 1986, 5(3): 30-31.
- [18] 陈 雷. 锦灯笼抗炎药效物质基础及其作用机制 [A]// 中国药学会、江苏省人民政府. 2012 年中国药学会大会暨第十二届中国药师周论文集 [C]. 南京, 2012: 7.
- [19] Qiu L, Zhao F, Jiang Z H, et al. Steroids and flavonoids from *Physalis alkekengi* var. *franchetii* and their inhibitory effects on nitric oxide production [J]. J Nat Prod, 2008, 71(4): 642-646.
- [20] Delhase M, Hayakawa M, Chen Y, et al. Positive and negative regulation of I κ B kinase activity through IKK β subunit phosphorylation [J]. Science, 1999, 284(5412): 309-313.
- [21] Ma Z, Zhang M, Song Z. Characterization of tanshinones with quinone reductase induction activity from *Radix Salvia miltiorrhiza* by liquid chromatography/tandem mass spectrometry [J]. Rap Comm Mass Spec, 2009, 23 (18): 2857-2866.
- [22] Ji L, Yuan Y, Luo L, et al. Physalins with anti-inflammatory activity are present in *Physalis alkekengi* var. *franchetii* and can function as Michael reaction acceptors [J]. Steroids, 2012, 77(5): 441-447.
- [23] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clinic, 2018, 68(6): 394-424.
- [24] 李媛秋, 刘剑君, 么鸿雁. 肺癌发病和死亡流行情况与人类发展指数的关系分析 [J]. 中国肿瘤, 2019, 28(9): 646-650.
- [25] He H, Zang L H, Feng Y S, et al. Physalin A induces apoptotic cell death and protective autophagy in HT1080 human fibrosarcoma cells [J]. J Nat Prod, 2013, 76(5): 880-888.
- [26] He H, Zang L H, Feng Y S, et al. Physalin A induces apoptosis via p53-Noxa-mediated ROS generation, and autophagy plays a protective role against apoptosis through p38-NF- κ B survival pathway in A375-S2 cells [J]. J Ethnopharmacol, 2013, 148(2): 544-555.
- [27] He H, Feng Y S, Zang L H, et al. Nitric oxide induces apoptosis and autophagy; autophagy down-regulates NO synthesis in physalin A-treated A375-S2 human melanoma cells [J]. Food Chem Toxicol, 2014, 71: 128-135.
- [28] 李嘉欣, 韩东卫, 李 璐, 等. 锦灯笼药理作用最新研究进展 [J]. 吉林中医药, 2019, 39(4): 555-560.
- [29] Kang N, Jian J, Cao S, et al. Physalin A induces G2/M phase cell cycle arrest in human non-small cell lung cancer cells: involvement of the p38 MAPK/ROS pathway [J]. Mol Cell Biochem, 2016, 415(1/2): 145-155.
- [30] 陈 颖, 吕彦天, 徐国鹏. 非小细胞肺癌中 S100P 的表达及其临床意义 [J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(8): 1466-1469.
- [31] 肖丽娜, 周先荣, 张青华. Caspase-3 蛋白在非小细胞肺癌中的表达及其与肿瘤细胞凋亡的关系 [J]. 检验医学与临床, 2019, 16(14): 2034-2036, 2041.
- [32] Zhu F, Dai C, Fu Y, et al. Physalin A exerts anti-tumor activity in non-small cell lung cancer cell lines by suppressing JAK/STAT3 signaling [J]. Oncotarget, 2016, 7(8): 9462.
- [33] 陈 喆, 朱凡凡, 余立雁, 等. 酸浆苦素 A 在制备 JAK2-STAT3 信号通路抑制剂和抗肿瘤药物中的应用 [P]. 中国: CN103784435A, 2014-05-14.
- [34] 前列腺癌成中国增速最快的男性恶性肿瘤 [J]. 肿瘤防治研究, 2019, 46(7): 66.
- [35] 刘 樊, 栗宏伟. 中医药治疗前列腺癌研究进展 [J]. 海南医学, 2018, 29(20): 2946-2949.
- [36] Han H, Qiu L, Wang X, et al. Physalins A and B inhibit androgen-independent prostate cancer cell growth through activation of cell apoptosis and downregulation

- of androgen receptor expression [J]. *Biol Pharma Bull*, 2011, 34(10): 1584-1588.
- [37] Chao C, Zhang Z F, Berthiller J, et al. NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1 (NQO1) Pro187Ser polymorphism and the risk of lung, bladder, and colorectal cancers: a meta-analysis [J]. *Cancer Epid Prev Biomark*, 2006, 15(5): 979-987.
- [38] Zhang J, Schulz W A, Li Y, et al. Association of NAD (P) H: quinone oxidoreductase 1 (NQO1) C609T polymorphism with esophageal squamous cell carcinoma in a German Caucasian and a northern Chinese population [J]. *Carcinogenesis*, 2003, 24(5): 905-909.
- [39] Shin J M, Lee K M, Lee H J, et al. Physalin A regulates the Nrf2 pathway through ERK and p38 for induction of detoxifying enzymes [J]. *BMC Comp Altern Med*, 2019, 19(1): 101.
- [40] Feng X, Liu H, Chai L, et al. Metabolic profiles of physalin A in rats using ultra-high performance liquid chromatography coupled with quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry [J]. *J Chromatogr B*, 2017, 1046: 102-109.
- [41] Liu H, Wang K, Xia G, et al. Two sulfonate metabolites of physalin A in rats [J]. *Xenobiotica*, 2018, 48(1): 11-17.
- [42] Yoshino H, Matsunaga H, Kaneko H, et al. Metabolism of *N*-[4-chloro-2-fluoro-5-[(1-methyl-2-propynyl)oxy]phenyl]-3, 4, 5, 6-tetrahydrophthalimide (S-23121) in the rat: I. identification of a new, sulphonic acid type of conjugate [J]. *Xenobiotica*, 1993, 23(6): 609-619.