

槐果碱药理作用研究进展

季宇彬^{1,2}, 赵贺¹, 王福玲¹

1. 哈尔滨商业大学 生命科学与环境科学研究中心, 黑龙江 哈尔滨 150076

2. 国家教育部抗肿瘤天然药物工程研究中心, 黑龙江 哈尔滨 150076

摘要: 槐果碱是从豆科槐属植物苦参 *Sophora flavescens* 及苦豆子 *S. alopecuroides* 的干燥根和其地面部分中提取出的生物碱。槐果碱的来源较丰富, 在苦参、苦豆子中含量较高, 且极易提取, 具有抗肿瘤、抗炎镇痛、抗病毒及保护肝脏、心血管系统等广泛的药理作用。对槐果碱的药理作用进行综述, 以期对槐果碱治疗相关疾病和新药研发等提供参考。

关键词: 槐果碱; 抗肿瘤; 抗炎; 镇痛; 抗病毒

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)20-4945-04

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.20.035

Research progress on pharmacological effects of sophocarpine

Ji Yu-bin^{1,2}, ZHAO He¹, WANG Fu-ling¹

1. Life Science and Environmental Science Research Center, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China

2. National Ministry of Education Anti-tumor Natural Drug Engineering Research Center, Harbin 150076, China

Abstract: Sophocarpine is an alkaloid extracted from the dry roots and ground parts of Leguminous *Sophora flavescens* or *S. alopecuroides*. Sophocarpine has a wide range of sources, it is abundant in *S. flavescens* and *S. alopecuroides*, and it is easy to extract. Sophocarpine has a wide range of pharmacological effects, such as antitumor, anti-inflammatory and analgesia, antiviral, liver protection, cardiovascular protection and so on. In this paper, the pharmacological effects of sophocarpine were reviewed in order to provide references for the treatment of related diseases and new drug research and development.

Key words: sophocarpine; antitumor; anti-inflammatory; analgesic effect; antiviral

槐果碱(sophocarpine)即13,14-脱二氢苦参碱,曾用名为苦甘草碱甲^[1],分子式为C₁₅H₂₂N₂O,化学结构见图1。槐果碱的来源丰富,是从豆科(Leguminosae)槐属 *Sophora* Linn. 植物苦参 *S. flavescens* Alt. 及苦豆子 *S. alopecuroides* L. 的干燥根和其地面部分中提取出来的生物碱。槐果碱在苦参和苦豆子中含量较高,吕佳等^[2]用高效液相色谱(HPLC)法测得不同产地苦参中槐果碱质量分数在0.476~0.630 mg/g。冷晓红等^[3]采用HPLC法测定不同产地苦豆子样品中槐果碱质量分数在0.330~0.810 mg/g。槐果碱是白色针状结晶,熔点为54~55℃,可溶于甲醇、乙醇、苯等有机溶剂,微溶于水,易溶于稀酸。其具有抗炎、镇痛、抗肝纤维化、抗心律失常等作用^[4-6],通常用于治疗癌症和慢性支

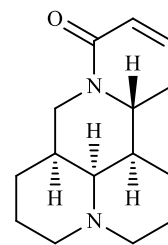


图1 槐果碱的化学结构

Fig. 1 Chemical structure of sophocarpine

气管哮喘^[7]。槐果碱具有较强的抗肿瘤活性^[8],能够抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、抗肿瘤细胞转移等,同时又具有免疫调节、升高白细胞、缓解癌痛等许多常规化疗药物所不具备的优势^[9]。本文对槐果碱抗肿瘤、镇痛消炎、抗病毒、保护肝脏和心

收稿日期: 2018-07-09

基金项目: 哈尔滨商业大学研究生创新项目(YJSCX2017-455HSD)

作者简介: 季宇彬(1956—),男,博士生导师,博士,研究方向为肿瘤药理学。Tel: 18846423001 E-mail: 849632862@qq.com

血管系统等方面的作用进行综述,为研究槐果碱治疗相关疾病和新药研发等提供参考。

1 抗肿瘤作用

研究表明,槐果碱对多种肿瘤都有抑制作用,且多为移植性实体瘤。槐果碱对癌细胞有直接杀伤作用,且具有毒性低、不影响骨髓免疫功能等优点^[10]。Li 等^[11]研究发现苦豆子中槐果碱能诱导宫颈癌 HeLa 细胞凋亡,对细胞生长有明显抑制作用。杨晓艺等^[12]研究结果显示,不同浓度的槐果碱能明显抑制 HeLa 细胞和宫颈癌 Siha 细胞增殖。张平平^[13]研究发现槐果碱浓度为 $1 \times 10^3 \mu\text{mol/L}$ 时对人肝癌 HCC-LM3、MHCC97H 细胞的生长抑制率分别为 $(67.10 \pm 2.12)\%$ 和 $(52.98 \pm 3.44)\%$,且其对细胞的生长抑制作用呈剂量依赖性。槐果碱可显著降低 HCC-LM3、MHCC97H 细胞体外迁移、侵袭能力,可抑制皮下种植瘤生长及肝脏原位种植瘤形成。梁磊等^[14]研究结果表明,槐果碱对结肠癌 SW620 细胞增殖有抑制作用。Wang 等^[15]通过细胞增殖和凋亡实验证实槐果碱具有抗前列腺癌的作用。Dong 等^[16]发现槐果碱对人前列腺癌 PC63、TSU-PR1 细胞的增殖有抑制作用且呈时间依赖性。曹东旭等^[17]采用流式细胞技术发现槐果碱对人慢性髓性白血病 K562 细胞生长有明显的抑制作用,且这种抑制作用呈浓度依赖性和时间依赖性。质量浓度为 0.8、1.0 g/L 的槐果碱作用 48 h 后, K562 细胞呈现出典型的凋亡形态学变化。槐果碱对头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)有抑制作用。Liu 等^[18]通过细胞活力和伤口愈合实验,证明槐果碱能有效抑制 HNSCC 细胞的增殖、侵袭和迁移,槐果碱可作为 HNSCC 治疗的天然药物。以上结果说明槐果碱对宫颈癌、肝癌、结肠癌、前列腺癌、红白血病、头颈部鳞状细胞癌等均有治疗作用。

2 抗炎、镇痛作用

槐果碱具有抗炎、镇痛的作用。槐果碱对化学刺激和热刺激所致的小鼠疼痛反应均有明显抑制作用,能降低正常小鼠的体表温度^[19]。李春梅等^[20]研究结果表明,槐果碱能明显抑制二甲苯所致的小鼠耳廓肿胀和角叉菜胶所致的大鼠足肿胀,证明槐果碱有抗炎作用;可以提高小鼠对热刺激的痛阈值,抑制醋酸导致的小鼠身体疼痛,证明槐果碱有镇痛作用。槐果碱对鹰爪豆碱诱导的小鼠耳廓肿胀也有明显的抑制作用,还能明显抑制小鼠腹腔毛细血管的通透性^[21]。槐果碱对多种急性渗出性炎症均有明

显抗炎作用^[22],对小鼠免疫功能下降也有不同程度的抑制作用^[23]。王永^[10]采用足跖致炎法、皮内染料渗出法、耳廓致炎法和棉球肉芽肿法等方法进行槐果碱抗炎作用的研究,结果证明槐果碱对急性、亚急性和慢性增生性炎症均有显著的抑制作用。已报道槐果碱能减轻大鼠非酒精性脂肪性肝炎,影响脂肪细胞因子合成^[24],可有效治疗由硫酸葡聚糖钠(DSS)诱导的小鼠溃疡性结肠炎^[25]。槐果碱对坐骨神经慢性缩窄性损伤致神经病理性疼痛也有较好的镇痛作用^[26]。

3 抗病毒作用

槐果碱能抗病毒,又能抗心律失常,是一种治疗病毒性心肌炎的有效药物,在临床上已被证明^[27]。槐果碱注射液对柯萨奇病毒 B3m (CVB3m) 具有显著的抑制作用^[28]。张星宇等^[29]研究发现一定浓度的槐果碱有体外抗 CVB3m 的作用,对感染 CVB3m 的 HeLa 细胞具有很强的保护作用。槐果碱能抑制肠道 71 型 (EV71) 病毒在“维络”细胞(非洲绿猴肾异倍体细胞)中的感染,表现为抑制 EV71 病毒的附着和穿透,证明槐果碱在抑制病毒附着方面有效^[30]。

4 对肝脏的保护作用

槐果碱有保护肝脏、抑制肝纤维化和减轻肝损伤的作用。槐果碱在体外具有显著的抑制肝脏分泌 HBs Ag、HBe Ag 的作用,是抗乙肝病毒的有效药物,且高效低毒。槐果碱对 SD 大鼠非酒精性脂肪性肝炎也具有治疗作用,其机制可能与增加保护性细胞因子脂联素的表达、降低瘦素的分泌水平、减少炎症细胞因子和促纤维化细胞因子的合成有关^[31]。槐果碱能通过抑制氧化应激、炎症和诱导细胞凋亡等途径减轻脂多糖(LPS)诱导的肝损伤,提高小鼠的存活率^[32]。黄银秋等^[33]发现槐果碱对聚肌胞苷酸和 D-半乳糖胺诱导的小鼠免疫性肝损伤具有治疗作用,能明显降低小鼠丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 以及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、 γ -干扰素 (INF- γ) 的 mRNA 水平,抑制胆碱酯酶 (CHE) 活性和白蛋白 (ALB)、总蛋白 (TP) 水平。钱慧^[34]研究发现 20 mg/kg 槐果碱可减轻二甲基亚硝胺及胆总管结扎所致的大鼠肝纤维化程度,改善肝功能。槐果碱可明显抑制体外原代培养的大鼠肝星状细胞活化和增殖,通过抑制 Toll 样受体 4 (TLR4) 途径减轻肝纤维化,是一种潜在的慢性肝病治疗药物^[35]。

5 对心血管系统的作用

槐果碱对心血管系统具有保护作用,有降压、抗心律失常、抗心肌纤维化的作用。李军^[36]研究发现槐果碱(20、40 mg/kg)能显著降低大鼠左心室质量和体质量,并有利于左室收缩压(LVSP)和左室舒张末压(LVEDP)的改善。槐果碱对压力超负荷引起的心肌纤维化、心肌损伤具有保护作用^[28]。槐果碱具有抗心肌纤维化作用,该作用可能是通过调节信号传导途径及升高促炎细胞因子的表达、胶原水平以及金属蛋白酶的表达实现的^[37]。王化洲等^[38]观察到 iv 槐果碱可使麻醉的大鼠和犬产生快速的降压效果。冯慧等^[39]通过实验发现,苦豆子中的槐果碱对由药物引起的动物心律失常具有不同程度的抑制作用。槐果碱具有抗心律失常的效应^[40-41],能够延长快反应及慢反应动作电位的时程及有效不应期,降低快反应及慢反应动作电位的幅度和最大除极速度,降低心率^[42],起到保护心血管系统的作用。

6 其他作用

槐果碱具有镇咳平喘的作用,游菁菁等^[43]实验发现槐果碱能松弛豚鼠的支气管平滑肌。槐果碱能明显对抗由组织胺、乙酰胆碱引起的气管平滑肌兴奋,证明槐果碱具有平喘的作用^[22]。王永^[10]研究槐果碱对小鼠自然感染的体内、外寄生虫的抑制作用,结果证明槐果碱对小鼠肠道寄生虫有驱杀作用。Zhou 等^[44]研究发现槐果碱可通过抑制破骨细胞形成和骨吸收来防止植入物松动,从而抑制骨植入物翻转、提高植入体的稳定性。说明槐果碱可能是预防假体松动和溶骨性疾病的新型治疗剂。

7 结语

槐果碱的药理作用十分广泛,对多种疾病具有显著的疗效,对肺癌、白血病、宫颈癌、肝癌、结肠癌、前列腺癌、头颈部鳞状细胞癌等多种肿瘤细胞具有抑制作用。如今肿瘤疾病已成为世界性难题,具有抗肿瘤作用的槐果碱应被充分研究和开发。除抗肿瘤作用外,槐果碱的抗炎镇痛、抗病毒、对心脏和肝脏的保护作用等都具有非常重要的开发价值,但是目前关于槐果碱的药理作用研究还不够全面。随着科学技术和研究方法的不断发展与创新,未来应对槐果碱的药理作用机制做进一步的研究,对其合理的应用和新药的开发有非常重要的意义。

参考文献

[1] 张明发,沈雅琴.苦参碱类生物碱的毒性研究进展[J].药物评价研究,2018,41(4):682-691.

- [2] 吕佳,王丹,张振秋,等. HPLC 同时测定苦参药材中 5 种生物碱含量[J]. 中国中医药信息杂志, 2013, 20(9): 61-62.
- [3] 冷晓红,陈海燕,郭鸿雁,等. 不同提取方法对苦豆子中氧化槐果碱与槐果碱含量的影响[J]. 西北药学杂志, 2013, 28(5): 457-458.
- [4] 马琳,李玉香,余建强. 氧化槐果碱对小鼠的镇痛作用及其与 GABA-A 受体的关联[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(4): 450-454.
- [5] Kariya Y, Moriya T, Suzuki T, *et al.* Sex steroid hormone receptors in human skin appendage and its neoplasms[J]. *Endocr J*, 2005, 52(3): 317-325.
- [6] Zhang P P, Wang P Q, Qiao C P, *et al.* Differentiation therapy of hepatocellular carcinoma by inhibiting the activity of Akt/GSK-3 β /catenin axis and TGF- β induced EMT with sophocarpine[J]. *Cancer Lett*, 2016, 376(1): 95-103.
- [7] Sun S, Zhang H, Sun F, *et al.* Intestinal transport of sophocarpine across the Caco-2 cell monolayer model and quantification by LC/MS[J]. *Biomed Chromatogr*, 2014, 28(6): 885-890.
- [8] Cao H W, Zhang H, Chen Z B, *et al.* Chinese traditional medicine matrine: A review of its antitumor activities[J]. *J Med Plants Res*, 2011, 5(10): 1806-1811.
- [9] 卢前微,陈建斌,汤为学,等. 槐果碱诱导 U937 细胞分化及其相关机制[J]. 第四军医大学学报, 2009, 30(18): 1714-1717.
- [10] 王永. 槐果碱的抗炎与抗寄生虫作用研究[D]. 呼和浩特: 内蒙古农业大学, 2004.
- [11] Li J G, Yang X Y, Huang W. Total alkaloids of *sophora alopecuroides* inhibit growth and induce apoptosis in human cervical tumor HeLa cells *in vitro* [J]. *Pharmacogn Mag*, 2016, 12(46): 5253-5257.
- [12] 杨晓艺,曾诚,李建光. 槐果碱体内药动学和体外抗肿瘤研究[J]. 中药新药与临床药理, 2017, 28(5): 644-648.
- [13] 张平平. 槐果碱抗实验性小鼠肝癌作用及其机制研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2013.
- [14] 梁磊,王晓燕,张绪慧,等. 苦豆子生物碱抗结肠腺癌细胞株 SW620 的作用筛选[J]. 中药材, 2008, 31(6): 866-869.
- [15] Wang Q, Xu J, Li X, *et al.* Comprehensive two-dimensional PC-3 prostate cancer cell membrane chromatography for screening anti-tumor components from *Radix Sophorae flavescentis* [J]. *J Separat Sci*, 2017, 40(13): 2688-2693.
- [16] Dong S F, Yang J X, Lv G Y, *et al.* Anti-proliferative and apoptotic action of sophocarpine in human prostate

- cancer cell lines [J]. *Biomed Res*, 2017, 28(5): 2114-2119.
- [17] 曹东旭, 元英进. 槐果碱对人红白血病 K562 细胞的增殖抑制和诱导凋亡作用 [J]. 天津科技大学学报, 2006(4): 33-36.
- [18] Liu W, Zhang B, Chen G, *et al*. Targeting miR-21 with sophocarpine inhibits tumor progression and reverses epithelial-mesenchymal transition in head and neck cancer [J]. *Mol Ther*, 2017, 25(9): 2129-2139.
- [19] 高红英, 李国玉, 王金辉. 苦豆子种子中生物碱的研究进展 [J]. 农垦医学, 2010, 32(4): 340-343.
- [20] 李春梅, 李桂生, 李 敏, 等. 槐果碱的镇痛抗炎作用研究 [J]. 时珍国医国药, 2008, 19(4): 947-948.
- [21] 钱利武, 戴五好, 周国勤, 等. 苦参及山豆根主要生物碱镇痛抗炎作用研究 [J]. 中成药, 2012, 34(8): 1593-1596.
- [22] 张为民, 张彦明, 张 涛, 等. 苦豆子生物碱抑菌抗炎作用研究 [J]. 动物医学进展, 2005, 26(10): 82-85.
- [23] 马别厚, 张尊听. 苦豆子豆籽油化学成分研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2003, 15(2): 133-134.
- [24] Song C Y, Shi J, Zeng X, *et al*. Sophocarpine alleviates hepatocyte steatosis through activating AMPK signaling pathway [J]. *Toxicol In Vitro*, 2013, 27(3): 1065-1071.
- [25] Wang X J, Deng H Z, Jiang B, *et al*. The natural plant product sophocarpine ameliorates dextran sodium sulfate-induced colitis in mice by regulating cytokine balance [J]. *Inter J Colorectal Dis*, 2012, 27(5): 575-581.
- [26] 金少举, 任丽平, 马奔晖, 等. 槐果碱对神经病理性疼痛小鼠 GABA 信号通路的影响 [J]. 中药药理与临床, 2016, 32(3): 24-28.
- [27] 张明发, 沈雅琴. 苦参碱类生物碱抗病毒的临床药理作用研究进展 [J]. 抗感染药学, 2018, 15(2): 185-191.
- [28] Li J, Li L, Chu H, *et al*. Oral sophocarpine protects rat heart against pressure overload-induced cardiac fibrosis [J]. *Pharm Biol*, 2014, 52(8): 1045-1050.
- [29] 张星宇, 陈曙霞, 刘晶星. 槐果碱体外抗柯萨奇病毒 B3m 的作用 [J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2006, 26(8): 892-894.
- [30] Jin Z J, Yang L X, Ding G T, *et al*. Sophocarpine against enterovirus 71 *in vitro* [J]. *Exper Ther Med*, 2017, 14(4): 3792-3797.
- [31] 宋春艳. 槐果碱对非酒精性脂肪性肝炎防治作用的实验研究 [D]. 上海: 第二军医大学, 2009.
- [32] Jiang Z Y, Meng Y, Bo L L, *et al*. Sophocarpine attenuates LPS-induced liver injury and improves survival of mice through suppressing oxidative stress, inflammation, and apoptosis [J]. *Mediat Inflamm*, 2018, 5(16): 1-12.
- [33] 黄银秋, 周厚琴, 张 璐, 等. 槐果碱对小鼠免疫性肝损伤保护作用的研究 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2017, 17(3): 297-299.
- [34] 钱 慧. 槐果碱抗实验性大鼠肝纤维化作用及机制研究 [D]. 上海: 第二军医大学, 2008.
- [35] Qian H, Shi J, Fan T T, *et al*. Sophocarpine attenuates liver fibrosis by inhibiting the TLR4 signaling pathway in rats [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(7): 1822-1832.
- [36] 李 军. 槐果碱保护心脏防止压力超负荷引发心肌纤维化 [D]. 济南: 山东大学, 2014.
- [37] Wang J, Li Y, Zu X B, *et al*. Dauricine can inhibit the activity of proliferation of urinary tract tumor cells [J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2012, 5(12): 973-976.
- [38] 王化洲, 金 英, 张云芳, 等. 槐胺碱对心肌收缩性和麻醉犬血流动力学的影响 [J]. 中国药理学通报, 1995, 11(3): 224-227.
- [39] 冯 慧, 周远鹏. 苦豆子八种生物碱抗心律失常作用研究概况 [J]. 中药药理与临床, 2000, 16(3): 47-49.
- [40] Zhang X, Chen S, Liu J, *et al*. Protection of cardiomyocytes from coxsackievirus b3 by sophocarpine [J]. *Chin J New Drugs Clin Remed*, 2006, 25(9): 709-712.
- [41] 陈曙霞, 陈美芳, 钱富荣, 等. 槐果碱注射液治疗病毒性心肌炎的临床研究 [J]. 临床心血管病杂志, 2005, 21(10): 608-611.
- [42] 董 扬, 张 芬, 王文标, 等. 胺碘酮及槐果碱抗心律失常机制的比较研究 [J]. 心电与循环, 2018, 37(2): 114-116.
- [43] 游菁菁, 李月英, 沙碧莹, 等. 中药苦豆子生物碱的研究进展 [J]. 江西中医药大学学报, 2015, 27(2): 109-113.
- [44] Zhou C H, Shi Z L, Meng J H, *et al*. Sophocarpine attenuates wear particle-induced implant loosening by inhibiting osteoclastogenesis and bone resorption via suppression of the NF-kappa B signalling pathway in a rat model [J]. *Brit J Pharmacol*, 2018, 175(6): 859-876.