

龙葵药理学研究进展*

宋文娟^{1,2}, 顾伟^{2**}

(1. 上海中医药大学 上海 200021; 2. 第二军医大学长海医院 上海 200433)

摘要:龙葵作为传统的中药材常用于治疗疔疮, 痈肿, 丹毒, 跌打扭伤。来研究发现, 龙葵具有抗肿瘤、抗感染、解热镇痛等多种疗效, 越来越受到人们的重视。本文综述了国内外文献, 从其化学成分、药理研究等方面阐述近年来龙葵的研究成果, 发现其有效成分龙葵碱、龙葵多糖等通过多途径发挥抗肿瘤作用, 同时也合理分析了龙葵抗感染、降脂、护肝等其他方面的药用价值。

关键词:龙葵 抗肿瘤 药理 化学成分

doi: 10.11842/wst.2018.02.027

中图分类号: R96

文献标识码: A

龙葵是我国传统的中草药, 别名苦菜、苦葵、老鸦眼、天茄子, 味苦, 性寒。龙葵作为茄科属一年至多年生野生草本植物, 生于路旁或田野中, 全国各地均有分布。书中对其记载较多, 《唐本草》: “食之解劳少睡, 去虚热肿”^[1]。《食疗本草》: “主丁肿, 患火丹疮。和土杵, 敷之”^[2]。《本草纲目》: “消热散血”^[3]。《现代实用中药》: “利尿消炎”^[4]。现代药理学发现龙葵全草含生物碱、龙葵多糖、皂苷及少量阿托品, 此外龙葵中还含维生素、氨基酸、色素、树脂, 龙葵浆果的提取物中还含有酯、羧基化合物、甾醇、酚性化合物等^[5-6]。本文对近年龙葵的研究情况作以详细的总结, 从而为进一步的研究和应用提供一定思路。

1 药理作用:

1.1 抗肿瘤

1.1.1 促进细胞凋亡

研究者从龙葵中提取出六糖苷生物碱, 通过 MTT (methyl thiazolyl tetrazolium)、流式细胞仪、比色法、免疫细胞化学技术检测发现化合物 1 (solasonine), 2 (β 1-solasonine), 3 (solamargine) 和 6 (solanigraside P) 降低

p53 突变, 增加 Bax 与 Bcl-2 的比值, 促进 Caspase-3 活化, 从而诱导胃癌细胞 MGC-803 凋亡^[7]。另外 Li J 等在对宫颈癌 U14 荷瘤小鼠在龙葵多糖给药 12 天后测得血清中 TNF- α 水平下降和突变型基因 p53 显著下降进而导致肿瘤细胞凋亡^[8]。Oh P S 等对宫颈癌 HeLa 细胞研究发现, 50 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ 的龙葵糖蛋白使细胞色素 C 释放到胞浆中, Caspase 8, Caspase 3 激活, PARP 裂解, 作用 4 h 后与对照组相比, 龙葵组 NF- κ B 和 AP-1 活性下降, 发挥了其促凋亡的效应^[9]。

1.1.2 调控细胞周期

Ji Y B 等发现龙葵碱对肝癌细胞, 胃癌细胞, 结肠癌细胞 HepG2, SGC-7901 和 LS-174-T 的半抑制浓度分别为 14.47 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$, >50 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$, >50 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$, 龙葵组肝癌细胞数量在 S 期显著增长, 到 G2/M 却消失^[10]。同样的, Nawab A 等也发现 5-20 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ 的龙葵浆果多酚提取物导致前列腺癌细胞 PZ-HPV-7 在 G2/M 期阻滞^[11]。

1.1.3 抗侵袭转移

Wang H C 等在龙葵水提取物 (Solanum nigrum Linn. water extract, SNWE) 抗黑色素瘤试验中, 发现 1% SNWE 喂养的动物瘤体重量较对照组减少超过 50%, 肺转移结节也相对减少。其能显著抑制细胞迁移和侵袭, 可能是通过降低 Akt 的活性, PKC α , RAS, 和 NF- κ B 蛋白

收稿日期: 2017-11-12

修回日期: 2017-12-20

* 上海市中医药事业发展三年行动计划项目 (ZY3-CCCX-3-7002): 综合性大医院中医药学科的机构设置和内涵建设示范性研究, 负责人: 顾伟。

** 通讯作者: 顾伟, 硕士生导师, 副教授, 主要研究方向: 恶性肿瘤及骨关节损伤的中西医结合康复治疗。

的表达^[12]。Shen K H等报道龙葵碱 α -Solanine对前列腺细胞癌PC-3产生显著抑制作用,机制是通过调控Vimentin、E-cadherin表达,抑制上皮细胞-间质转化;调控MMPs基因转录,抑制肿瘤侵袭转移;抑制ERK、PI3K、Akt的磷酸化,干扰肿瘤信号通路;下调致癌基因miR-21,上调抑癌基因miR-138表达等^[13]。

1.1.4 免疫调节

Li J等发现龙葵多糖减少腹水瘤细胞数,延长宫颈癌U14荷瘤小鼠的生存时间,龙葵多糖治疗后T淋巴细胞亚群测试CD₄⁺/CD₈⁺比值恢复,IFN- γ 显著增加,IL-4显著降低,揭示龙葵多糖可能通过免疫调节起到抗肿瘤作用^[14]。Razali FN等使用龙葵多糖干预乳腺癌荷瘤小鼠10天后,测量发现肿瘤体积和肿瘤重量分别抑制65%和40%,组织学发现肿瘤细胞形态的破坏,血清中TNF- α 水平,IFN- γ 和IL-4 γ 均升高,而IL-6水平明显降低^[15]。他还发现了龙葵多糖激活巨噬细胞,提高吞噬作用,拮抗肿瘤。红细胞具有清除循环免疫复合物、增强T细胞依赖性应答等作用^[16]。Yuan H L等研究报道龙葵多糖能显著提高S180和H22荷瘤小鼠红细胞膜流动性和封闭度,通过增强红细胞免疫功能起到抗肿瘤作用^[17]。

1.1.5 增加药物细胞毒作用

Zhang Y H等在文献中论述用中药细胞毒基因治疗肿瘤,是一个潜在的策略^[18]。Wang C K等发现在肝癌细胞系Hep3B和HepJ5中,AESN增加顺铂和阿霉素的细胞毒性^[19]。其他研究者发现AESN作用于大肠癌细胞DLD-1和HT-29中后48 h后的半抑制浓度分别为0.541和0.948 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$,其联合顺铂、阿霉素、紫杉醇、5-氟尿嘧啶的化疗,增强细胞毒性^[20]。另外研究报道AESN作用于子宫内膜癌细胞HEC1A,HEC1B中,细胞毒性测试显示和多西他赛具有协同作用^[21]。

1.1.6 其他

生物活性肽可以通过诱导细胞凋亡、抑制肿瘤增殖、免疫调节发挥抗肿瘤作用^[22]。多肽Lunasin最初在大豆中发现,具有良好的抗氧化性质^[23]。近来文献报道Lunasin在中药龙葵中含量高于其他中药、豆类及谷类,且该物质只存在于龙葵种子中^[24-25]。其抗肿瘤作用也在进一步证实。Shidal C等研究发现Lunasin通过调控干细胞NANOG基因,酪氨酸酶和小眼畸形转录因子(MITF)表达,靶向性干预黑色素瘤肿瘤启动细胞,对黑色素瘤治疗提供了新思路^[26]。Jeong J B等从龙葵中分离提纯Lunasin,发现其能抑制核心组蛋白H3和

H4的乙酰化和Rb蛋白的磷酸化,对肿瘤治疗有借鉴意义^[25]。

1.2 抗感染

Javed T等试验认为无毒剂量龙葵种子甲醇和氯仿提取物分别显示37%和>50%的丙型肝炎病毒抑制效力^[27]。且氯仿提取物显示出抗HCV NS3蛋白酶活性,且呈剂量依赖性。Chowdhury S等报道龙葵生物碱抑制白色念珠菌的粘附和形态转变,破坏其生物膜屏障,减弱白色念珠菌的毒力,对其在抗真菌领域的作用有借鉴作用^[28]。

1.3 降脂扩血管

研究者通过对糖尿病模型大鼠的血检测,发现龙葵1 g/L加入饮用水8周可以使糖尿病大鼠的Ca²⁺/Mg²⁺、Glu、HDL、LDL、VLDL、TC和TG的含量恢复到正常水平^[29]。Lee S J也发现高脂血症小鼠模型使用龙葵糖蛋白干预后对照组血脂情况改善,推测其机制可能是龙葵糖蛋白可以提高SOD、CAT和GPX活性,抑制肝羧甲基戊二酰辅酶AHMG-CoA还原酶^[30]。Sohrabipour S通过对肠系膜上动脉灌注压的监测,发现低浓度龙葵果提取物(0.000 01-0.02 $\mu\text{g}/\text{ml}$)对糖尿病和非糖尿病大鼠有血管舒张作用,高浓度提取物(0.05-0.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$)初始显著收缩,随后两组都发生继发性松弛^[31]。进一步发现,糖尿病组血管舒张是内皮和平滑肌共同作用,而非糖尿病组是通过平滑肌的直接作用,对治糖尿病血管并发症有指导意义。

1.4 保护肝细胞:

Lin H M等在龙葵水提取对抗四氯化碳中进行诱导的大鼠慢性肝损伤试验中发现龙葵水提取物显著降低大鼠异常的肝功能指标包括GOT、GPT、ALP和TBIL,并且使下降的GSH、SOD、GST、GST A1、GST Mu恢复至正常水平^[32]。肝组织病理学显示减少肝细胞混浊肿胀,淋巴细胞浸润,肝细胞坏死,纤维结缔组织增生的发生率。龙葵水提取物对其保护作用体现在对肝酶的调控、抗氧化和自由基的作用。

Abdel-Rahim E A等在氯化铬中毒大鼠试验中除了肝功能指标恢复正常外,发现龙葵果提取物和龙葵乙醇提取物干预后的大鼠Hb、Hct、RBC、WBC、ALB、TP由降低均恢复至正常^[33]。

Hsieh C C等认为龙葵提取物可降低硫代乙酰胺诱导的小鼠肝纤维化,降低肝组织羟脯氨酸和 α -平滑肌肌动蛋白水平,抑制其肝脏中I型胶原蛋白和转化生长因子(TGF- β 1)的mRNA表达水平^[34]。

1.5 其他

此外龙葵作用还有脏器保护、解热镇痛、抑制突变等。文献报道高剂量龙葵果提取物对治胃溃疡模型大鼠胃粘膜病变和奥美拉唑具有相同甚至更高的效能^[35],可能通过抑制 H^+-K^+-ATP 酶和胃泌素减少胃酸分泌。Prashanth Kumar V等在庆大霉素诱导的肾脏细胞毒性研究中发现龙葵全草50%乙醇提取物可以显著清除羟自由基,从而起到细胞保护作用^[36]。Nirmal S A等发现龙葵浆果的石油醚提取物显著改善可乐定导致的小鼠僵住证,抑制牛奶过敏原导致白细胞和嗜酸性粒细胞计数增加,对可乐定导致的肥大细胞脱颗粒现象显示最大限度的保护作用,揭示其平喘活性^[37]。Zakaria Z A等用龙葵叶粉剂在蒸馏水中浸泡72 h后大鼠皮下注射给药,在扭体实验、热板实验、福尔马林实验表现出明显的镇痛活性。在角叉菜胶致大鼠足跖肿胀和啤酒酵母所致发热试验中显示明显的抗炎解热活性^[38]。Yen G C等使用间接致突变剂——苯并[a]芘(B[a]P)甲基咪唑[4,5-f]喹啉(IQ),直接致突变剂——4-硝基喹啉-N-氧化物(NQNO)诱导鼠伤寒沙门氏菌突变试验发现龙葵提取物没有致突变效应反而是抑制突

变作用^[39]。

2 结语

中药在预防肿瘤的发生,减轻毒副反应、减少肿瘤复发和转移、提高肿瘤患者生存质量中有重要作用^[40]。现代药理学发现龙葵有较多的生物活性,且多数集中在抗肿瘤领域。而其抗肿瘤途径也是多成分多靶点共同参与的。但临床研究不够,也缺少以龙葵作为主要组份的药物剂型,使其应用受到限制。通过文献整理发现龙葵作为较有前景的中药材可以从以下几方面涉及:①龙葵果具有较好的营养成分,国内研究龙葵果具有大量氨基酸、蛋白质、维生素C和B₁及微量元素,可考虑将其进一步开发利用。②虽然国内外对龙葵提取物抗肿瘤研究多集中在细胞毒作用,但相比于蟾酥、蜂毒、莪术等传统中药其细胞毒作用仍较弱,而其免疫调节作用更令人期待。③龙葵有效成分能抗丙肝病毒,保护肝细胞及抑制肝癌细胞增殖,对于其能不能阻断“肝炎——肝硬化——肝癌”这一疾病进程有待更深入研究。

参考文献

- 1 苏敬. 唐. 新修本草. 安徽: 安徽科学技术出版社, 1981: 462
- 2 孟诜 张鼎. 食疗本草. 北京: 人民卫生出版社, 1984: 141
- 3 李时珍. 本草纲目. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 1046-1048
- 4 叶橘泉. 现代实用中药. 上海: 科技卫生出版社, 1958: 471-472
- 5 庞永峰, 陈培丰. 中药龙葵的化学成分及药理毒理研究进展. 山西中医, 2011, 27(1): 47-49
- 6 赫军, 周畅均, 马秉智, 等. 龙葵的化学成分及抗肿瘤药理活性研究进展. 中国药房, 2015, 26(31): 4433-4436
- 7 Ding X, Zhu F, Yang Y, et al. Purification, antitumor activity in vitro of steroidal glycoalkaloids from black nightshade (*Solanum nigrum* L.). *Food Chem*, 2013, 141(2): 1181-6
- 8 Li J, Li Q, Feng T, et al. Antitumor activity of crude polysaccharides isolated from *Solanum nigrum* Linne on U14 cervical carcinoma bearing mice. *Phytother Res*, 2007, 21(9): 832-40
- 9 Oh P S, Lim K T. HeLa cells treated with phytyglycoprotein (150 kDa) were killed by activation of caspase 3 via inhibitory activities of NF- κ B and AP-1. *J Biomed Sci*, 2007, 14(2): 223-32
- 10 Ji Y B, Gao S Y, Ji C F, et al. Induction of apoptosis in HepG2 cells by solanine and Bcl-2 protein. *J Ethnopharmacology*, 2008, 115(2): 194-202
- 11 Nawab A, Thakur V S, Yunus M, et al. Selective cell cycle arrest and induction of apoptosis in human prostate cancer cells by a polyphenol-rich extract of *Solanum nigrum*. *Int J Mol Med*, 2012, 29(2): 277-84
- 12 Wang H C, Wu D H, Chang Y C, et al. *Solanum nigrum* Linn. water extract inhibits metastasis in mouse melanoma cells in vitro and in vivo. *J Agr Food Chem*, 2010, 58(22): 11913-23
- 13 Shen K H, Liao A C, Hung J H, et al. α -Solanine inhibits invasion of human prostate cancer cell by suppressing epithelial-mesenchymal transition and MMPs expression. *Molecules*, 2014, 19(8): 11896-914.
- 14 Li J, Li Q W, Gao D W, et al. Antitumor and immunomodulating effects of polysaccharides isolated from *Solanum nigrum* Linne. *Phytother Res*, 2009, 23(11): 1524-30
- 15 Razali F N, Sinniah S K, Hussin H, et al. Tumor Suppression Effect of *Solanum nigrum* Polysaccharide Fraction on Breast Cancer via Immunomodulation. *Int J Biol Macromol*, 2016, 92: 185-193
- 16 Razali F N, Ismail A, Abidin N Z, et al. Stimulatory Effects of Polysaccharide Fraction from *Solanum nigrum* on RAW 264.7 Murine Macrophage Cells. *Plos One*, 2014, 9(10): 141-152
- 17 Yuan H L, Liu X L, Liu Y J. *Solanum Nigrum* Polysaccharide (SNL) Extract Effects in Transplanted Tumor-bearing Mice- Erythrocyte Membrane Fluidity and Blocking of Functions. *Asian Pac J Cancer P*, 2014, 15(23): 10469-73
- 18 Zhang Y H, Wang Y, Yusufali A H, et al. Cytotoxic genes from traditional Chinese medicine inhibit tumor growth both in vitro and in vivo. *J Integr*

- Med*, 2014, 12: 483–94
- 19 Wang C K, Lin Y F, Tai C J, *et al.* Integrated Treatment of Aqueous Extract of *Solanum nigrum*–Potentiated Cisplatin– and Doxorubicin–Induced Cytotoxicity in Human Hepatocellular Carcinoma Cells. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 3: 545–5
 - 20 Tai C J, Wang C K, Tai C J, *et al.* Aqueous Extract of *Solanum nigrum* Leaves Induces Autophagy and Enhances Cytotoxicity of Cisplatin, Doxorubicin, Docetaxel, and 5–Fluorouracil in Human Colorectal Carcinoma Cells. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013: 386–386
 - 21 Tai C J, Wang C K, Chang Y J, *et al.* Aqueous Extract of *Solanum nigrum* Leaf Activates Autophagic Cell Death and Enhances Docetaxel–Induced Cytotoxicity in Human Endometrial Carcinoma Cells. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012: 859185
 - 22 Ortiz–Martinez M, Winkler R, García–Lara S. Preventive and therapeutic potential of peptides from cereals against cancer. *J Proteomics*, 2014: 165–83.
 - 23 García–Nebot M J, Recio I, Hernández–Ledesma B. Antioxidant activity and protective effects of peptide lunasin against oxidative stress in intestinal Caco–2 cells. *Food Chem Toxicol*, 2014, 65: 155–61.
 - 24 陈琛. 抗肿瘤肽露那辛研究进展. *中国生化药物杂志*, 2010, 31(4): 281–284
 - 25 Jeong J B, Jeong H J, Park J H, *et al.* Cancer–preventive peptide lunasin from *Solanum nigrum* L. inhibits acetylation of core histones H3 and H4 and phosphorylation of retinoblastoma protein (Rb). *J Agr Food Chem*, 2007, 55(26): 10707–13
 - 26 Shidal C, Al–Rayyan N, Yaddanapudi K, *et al.* Lunasin is a novel therapeutic agent for targeting melanoma cancer stem cells. *Oncotarget*, 2016, 7(51): 84128–84141
 - 27 Javed T, Ashfaq U A, Riaz S, *et al.* In–vitro antiviral activity of *Solanum nigrum* against Hepatitis C Virus. *J Virol*, 2011, 8 (1): 1–7
 - 28 Li Y, Chang W, Zhang M, *et al.* Natural product solasodine–3–O– β –D–glucopyranoside inhibits the virulence factors of *Candida albicans*. *Fems Yeast Res*, 2015, 15(6)
 - 29 Sohrabipour S, Kharazmi F, Soltani N, *et al.* Effect of the administration of *Solanum nigrum* fruit on blood glucose, lipid profiles, and sensitivity of the vascular mesenteric bed to phenylephrine in streptozotocin–induced diabetic rats. *Medical Science Monitor Basic Research*, 2013, 19: 133–40
 - 30 Lee S J, Ko J H, Lim K, *et al.* 150kDa glycoprotein isolated from *Solanum nigrum* Linne enhances activities of detoxicant enzymes and lowers plasmic cholesterol in mouse. *Pharmacol Res*, 2005, 51(5): 399–408
 - 31 Sohrabipour S, Kharazmi F, Soltani N, *et al.* Biphasic effect of *Solanum nigrum* fruit aqueous extract on vascular mesenteric beds in non–diabetic and streptozotocin–induced diabetic rats. *Pharmacogn Res*, 2014, 6(2): 148–52
 - 32 Lin H M, Tseng H C, Wang C J, *et al.* Hepatoprotective effects of *Solanum nigrum* Linn extract against CCl₄–induced oxidative damage in rats. *Chem Biol Interact*, 2008, 171(3): 283–293
 - 33 Abdel–Rahim E A, Abdel–Mobdy Y E, Ali R F, *et al.* Hepatoprotective effects of *Solanum nigrum* Linn fruits against cadmium chloride toxicity in albino rats. *Biol Trace Elem Res*, 2014, 160(3): 400–8
 - 34 Hsieh C C, Fang H L, Lina W C. Inhibitory effect of *Solanum nigrum* on thioacetamide–induced liver fibrosis in mice. *J Ethnopharmacol*, 2008, 119(1): 117–121
 - 35 Jainu M, Devi C S. Antiulcerogenic and ulcer healing effects of *Solanum nigrum* (L.) on experimental ulcer models: Possible mechanism for the inhibition of acid formation. *J Ethnopharmacol*, 2006, 104(1–2): 156–163
 - 36 Prashanth Kumar V, Shashidhara S, Kumar M M, *et al.* Cytoprotective role of *Solanum nigrum* against gentamicin–induced kidney cell (Vero cells) damage in vitro. *Fitoterapia*, 2001, 72(5): 481–6
 - 37 Nirmal S A, Patel A P, Bhawar S B, *et al.* Antihistaminic and antiallergic actions of extracts of *Solanum nigrum* berries: Possible role in the treatment of asthma. *J Ethnopharmacol*, 2012, 142(1): 91–7
 - 38 Zakaria Z A, Sulaiman M R, Morsid N A, *et al.* Antinociceptive, anti–inflammatory and antipyretic effects of *Solanum nigrum* aqueous extract in animal models. *Method Find Exp Clin*, 2009, 31(2): 81–8
 - 39 Yen G C, Chen H Y, Peng H H. Evaluation of the cytotoxicity, mutagenicity and antimutagenicity of emerging edible plants. *Food Chem Toxicol*, 2001, 39(11): 1045–53
 - 40 Ling C Q, Yue X Q, Ling C. Three advantages of using traditional Chinese medicine to prevent and treat tumor. *J Integr Med*, 2014, 12(4): 331–335

Research Progress in Pharmacology of *Solanum Nigrum* L.

Song Wenjuan^{1,2}, Gu Wei²

(1. Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200021, China;

2. Changhai Hospital of Shanghai, The Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

Abstract: As a traditional Chinese herbal medicine, *Solanum nigrum* L. is commonly used to treat hard furuncle, abscess, erysipelas, traumatic injury. Recent studies showed that *Solanum nigrum* L. has many effects such as antineoplastic,

anti-infection, antipyretic and analgesic. *Solanum nigrum L.* attracts more and more attention. This paper reviewed the domestic and foreign literatures, and elaborated recent research results of *Solanum nigrum L.* from its chemical composition, pharmacological research, and found that active ingredients such as solanine, polysaccharides from *Solanum nigrum L.* played a role of antineoplastic through multi-path. This paper also made a reasonable analysis on the medicinal value of anti-infection, lipid-lowering, liver protection and other aspects.

Keywords: *Solanum nigrum L.*; antineoplastic; pharmacology; chemical composition

(责任编辑:张娜娜,责任译审:王 晶)