

科罗索酸在抗肿瘤方面的研究进展

杜 会¹ 综述,徐燕丰² 审校

摘要 近年来 科罗索酸因具有抗炎、抗氧化应激及降血糖等多种药理学作用,已在科研与临床方面引起广泛关注,尤其是在抗肿瘤作用方面,更是研究的热点。该文综述了近5年科罗索酸在肝癌、肺癌等肿瘤方面的研究,并展望其在未来的应用前景。

关键词 科罗索酸;抗肿瘤;综述

中图分类号 R 932

文献标志码 A **文章编号** 1000 - 1492(2018)08 - 1320 - 03
doi:10.19405/j.cnki.issn1000 - 1492.2018.08.034

科罗索酸(corosolic acid, CA),又名2 α -羟基熊果酸,其分子式为: C₃₀H₄₈O₄,是一种天然的五环三萜酸,存在于对萼猕猴桃、北五味子、枇杷、沙棘等植物中。作为一类极具开发潜力的天然产物,最初因

其显著的降血糖作用而引起重视^[1],被称为“植物胰岛素”,现CA已经在研究界引起了广泛关注。科罗索酸具有抗炎、抗氧化、降血糖、减肥、抗病毒和抗心脑血管疾病作用,具有广阔的应用前景。从猫人参中提取的单体化合物,CA在体外对大多数入肿瘤细胞具有明显抑制生长作用,能诱导细胞周期阻滞,导致细胞凋亡^[2]。

1 呼吸系统癌症

有研究^[3]表明CA以浓度和时间依赖性的方式,诱导细胞停滞于亚G1期,抑制肺癌A549细胞活力,通过以活性氧(ROS)依赖性方式减少抗凋亡蛋白,增加含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(cysteiny l aspartate specific proteinase, caspase)活性,进而诱导细胞凋亡。体内实验^[4]也表明,CA通过抑制信号转导和转录激活因子3(signal transduction and activator of transcription 3, STAT3)的活化,增加浸润淋巴细胞的数量,显著抑制鼠肉瘤模型中的皮下瘤的发展和肺癌细胞的转移。经证实,CA对人肺癌A549细胞实体瘤具有一定的治疗作用,其作用

2018 - 03 - 27 接收

基金项目:上海市科委自然科学基金(编号:17ZR1428200)

作者单位:上海中医药大学附属上海市中医医院¹ 中心实验室、² 药剂科,上海 200071

作者简介:杜 会,女,硕士研究生;

徐燕丰,男,副主任药师,硕士生导师,责任作者,E-mail: yf_xu@126.com

and halo nevi: a retrospective study [J]. *Arch Dermatol Res*, 2017, 309(5):323 - 33.

[12] Botella-Estrada R, Kutzner H. Study of the immunophenotype of the inflammatory cells in melanomas with regression and halo nevi [J]. *Am J Dermatopathol*, 2015, 37(5):376 - 80.

[13] Ding G Z, Zhao W E, Li X, et al. A comparative study of mitochondrial ultrastructure in melanocytes from perilesional vitiligo skin and perilesional halo nevi skin [J]. *Arch Dermatol Res*, 2015, 307(3):281 - 9.

[14] Kurobe R, Hirano Y, Niwa N, et al. Wide-field fluorescein and indocyanine green angiography findings in the eyes with Vogt-Koyanagi-Harada disease [J]. *J Ophthalmic Inflamm Infect*, 2017, 7(1):16.

[15] Crosson J N, Laird P W, Debiec M, et al. Vogt-Koyanagi-Harada-like syndrome after CTLA-4 inhibition with ipilimumab for metastatic melanoma [J]. *J Immunother*, 2015, 38(2):80 - 4.

[16] Greco A, Fusconi M, Gallo A, et al. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome [J]. *Autoimmun Rev*, 2013, 12(11):1033 - 8.

[17] Silpa-Archa S, Silpa-Archa N, Preble J M, et al. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome: perspectives for immunogenetics, multimodal

imaging, and therapeutic options [J]. *Autoimmun Rev*, 2016, 15(8):809 - 19.

[18] Otani S, Sakurai T, Yamamoto K, et al. Frequent immune response to a melanocyte-specific protein KU-MEL-1 in patients with Vogt - Koyanagi - Harada disease [J]. *Br J Ophthalmol*, 2006, 90(6):773 - 7.

[19] Solano-López G, Pérez-Plaza A, Fraga J, et al. Lymph node melanosis. Should it be managed as a high-risk melanoma? A case report and review of the literature [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016, 30(3):511 - 3.

[20] Rongioletti F, Pavesi A, Carli C, et al. Lymph node melanosis from a primary cutaneous lesion combining a nodular (tumoral) melanosis and a congenital dermal melanocytic nevus [J]. *Am J Dermatopathol*, 2012, 34(6):653 - 7.

[21] Dogruk K S, Ozuguz P, Karaca S, et al. Tumoral melanosis in an adolescent after trauma: a clinicopathological dilemma [J]. *Pediatr Dermatol*, 2014, 31(2):69 - 70.

[22] Staser K, Chen D, Solus J, et al. Extensive tumoral melanosis associated with ipilimumab-treated melanoma [J]. *Br J Dermatol*, 2016, 175(2):391 - 3.

机制可能与抑制肿瘤组织中血管内皮生长因子 VEGF 和 CD34 蛋白的表达有关^[5]。李标等^[6]也证实 CA 可以抑制鸡胚绒毛尿囊膜 CAM 和卵黄囊膜 YSM 血管生成,表明 CA 对 A549 的抑制生长作用机制可能是通过抑制肿瘤血管生成而实现的。

2 消化系统癌症

CA 对人胃癌 BGC823 细胞的抑制作用呈时间、剂量依赖性^[7],其中可能的机制是抑制 NF- κ B 亚基 p65 的表达,增加 I κ B α 的表达。CA 联合 5-氟尿嘧啶处理胃癌 SNU-620 细胞可以抑制细胞活力,通过降低 Bcl-2,升高 Bim,抑制 mTOR 来增加 5-氟尿嘧啶的抗癌活性^[8]。CA 通过与 ATP 结合口袋直接相互作用来抑制 VEGFR2 激酶活性,从而降低对 VEGFR2 / Src / FAK / cdc42 轴的控制,降低 F-肌动蛋白的形成和迁移活性,可能是治疗肝细胞肝癌 (HCC) 的新手段^[9]。CA 可以提高 β TrCP 蛋白质的稳定性,通过提高 LATS1 的磷酸化来增强 β TrCP 依赖性的 YAP 的泛素化,放线菌素 D (AD) 通过升高 YAP 同时下调 β TrCP 来增强 CA 诱导的肝癌细胞凋亡^[10]。

CA 可以通过促进 β -联蛋白 N 末端的磷酸化降低结肠癌细胞内 β -联蛋白的表达,并抑制由腺瘤性结肠息肉病大肠杆菌 APC 突变导致的结肠癌细胞的生长,发挥其对结肠癌细胞的抗癌活性^[11]。也有研究^[12]表明,CA 剂量依赖性地抑制结肠癌 HCT116 细胞的活性,是因为上调促凋亡蛋白(如 Bax、Fas 和 FasL)的水平,并降低抗凋亡蛋白(如 Bcl-2 和 survivin)的水平,激活了 caspase-3、caspase-8、caspase-9 的活性。研究^[13]也表明,CA 对结肠癌 HT-29 细胞确实有抑制生长和增殖的作用。CA 还可以抑制结肠癌 LoVo 细胞的活性,并呈剂量依赖性抑制 STAT3 的活性,促进细胞凋亡,其机制可能与抑制 STAT3 的磷酸化有关^[14]。也有观点显示,可能与下调 MMP-2、MMP-9 的表达有关^[15]。CA 能够诱导结肠癌 CT-26 细胞的凋亡,降低粘着斑激酶 (FAK) 和 ERK1/2 的磷酸化,说明 CA 含有能抑制血管生成素-1 诱导的 FAK 信号传导的抗血管生成活性^[16]。

3 生殖系统癌症

经 CA 处理的宫颈癌 HeLa 细胞,Bax 蛋白表达明显增高,而 Bcl-2 不变,导致 Bax/Bcl-2 比率增加,线粒体通透性增加,进而诱导细胞凋亡^[17]。CA 通过诱导细胞停滞于 G2/M 期,下调 PI3K 和 Akt 蛋白

的表达,进而抑制宫颈癌上皮细胞 CaSki 的增殖^[18]。作为 STAT3 的抑制剂,CA 能够增加上皮卵巢癌细胞对化疗药物的敏感性,增强紫杉醇、顺铂和阿霉素的抗癌作用,并抑制上皮卵巢癌细胞与致瘤性巨噬细胞的细胞-细胞相互作用^[19]。CA 对乳腺癌细胞 MCF-7、MDA-MB-231 及正常乳腺细胞 MCF-10A 均具有明显抑制作用^[20]。CA 也是通过增加 Bax/Bcl-2 的比率来诱导人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的凋亡,可能的机制是调节了 p38/MAPK 信号转导途径^[21]。研究^[22]表明人工合成 CA 的类似物也对乳腺癌 MDA-MB-231 细胞起作用,可以使其停滞于有丝分裂期。

4 其他癌症

CA 以剂量和时间依赖性的方式抑制骨肉瘤 MG-63 细胞的生存能力,这与 caspase-3 和 caspase-9 的活化,及线粒体膜电位的丧失和线粒体中细胞色素 C 的释放有关,表明 CA 是通过激活线粒体途径诱导骨肉瘤细胞凋亡的^[23]。CA 可能通过靶向骨髓来源的抑制细胞 (MDSC) 的免疫抑制活性,增强阿霉素和顺铂的抗肿瘤作用,可能与降低环氧合酶-2 和 CCL2 的 mRNA 表达有关^[24]。CA 可以剂量依赖性地抑制人早幼粒白血病细胞 HL-60 的增殖,并能诱导该细胞的分化^[25]。研究^[26]表明,CA 通过诱导 HL-60 细胞染色质缩合和 DNA 断裂,增强线粒体功能障碍和 caspase-3、caspase-8 和 caspase-9 活化,上调 Bid 和 Bax,而 Bcl-2 和 Bcl-xL 不受 CA 的影响,CA 可能是治疗人类白血病的潜在化学治疗剂。

5 结语及展望

五环三萜类化合物在植物界中的分布极为广泛,是许多中草药的主要有效成分,在抗肿瘤药物的筛选中获得了不少有活性的化合物。作为中药猫人参的主要有效成分,目前对于 CA 的研究还不够全面,曾志等^[27]研究发现,猫人参醇提取物对胃癌 SGC-7901 细胞的增殖有明显的抑制作用,且作用程度与浓度、时间相关,还可以使该细胞的形态学发生明显变化,出现细胞凋亡的典型特征,但并未提及该醇提取物是何物。CA 显著降低了磷酸化 I κ B 激酶- β (IKK β) 蛋白表达及 NF- κ B 的转录活性,或许可以治疗与 NF- κ B 信号通路相关的疾病^[28]。TEO,一种 CA 的类似物,可以诱导 HCC 细胞株阻滞于 G1 期,降低线粒体膜电位,改变线粒体超微结构,降低抗凋亡 Bcl-2 蛋白表达,增加凋亡 Bax 和 Bid 蛋白表达,

增加 Bax / Bcl-2 比例^[29]。CA 是否也有这些作用, 目前尚无报道。另外, 对于 CA 的其他药理学作用、作用机制和临床药理学研究还有待进一步完善。

参考文献

- [1] Choi M S, Ryu R, Seo Y R, et al. The beneficial effect of soybean (*Glycine max* (L.) Merr.) leaf extracts in adults with pre-diabetes: a randomized placebo controlled trial [J]. *Food Funct*, 2014, 5(7):1621–30.
- [2] 冯旭, 李代萍, 陈虹, 等. 科罗索酸研究进展 [J]. *解放军药学学报*, 2016, 32(5):451–4.
- [3] Nho K J, Chun J M, Kim H K. Corosolic acid induces apoptotic cell death in human lung adenocarcinoma A549 cells *in vitro* [J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, 56: 8–17.
- [4] Contrast I. A novel strategy for inducing the antitumor effects of triterpenoid compounds: blocking the protumoral functions of tumor-associated macrophages *via* STAT3 inhibition [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014:348539.
- [5] 李标, 林伟民, 田树红, 等. 科罗索酸抗肺癌作用机制的初步研究 [J]. *中国现代医学杂志*, 2015, 25(8):12–6.
- [6] 李标, 林伟民, 田树红, 等. 科罗索酸的抗肿瘤作用及其对 CAM 和 YS M 血管生成的影响 [J]. *中国生化药物杂志*, 2014, 34(4):22–3 27.
- [7] Cheng Q L, Li H L, Li Y C, et al. CRA (corosolic acid) isolated from *actinidia valvata* dunn. radix induces apoptosis of human gastric cancer cell line BGC823 *in vitro via* down-regulation of the NF- κ B pathway [J]. *Food Chem Toxicol* 2017, 105:475–85.
- [8] Lee H S, Park J B, Lee M S, et al. Corosolic acid enhances 5-fluorouracil-induced apoptosis against SNU-620 human gastric carcinoma cells by inhibition of mammalian target of rapamycin [J]. *Mol Med Rep* 2015, 12(3):4782–8.
- [9] Ku C Y, Wang Y R, Lin H Y, et al. Corosolic acid inhibits hepatocellular carcinoma cell migration by targeting the VEGFR2/Src/FAK pathway [J]. *PLoS One* 2015, 10(5):e0126725.
- [10] Xu Y, Zhao Y, Xu Y, et al. Blocking inhibition to YAP by ActinomycinD enhances anti-tumor efficacy of Corosolic acid in treating liver cancer [J]. *Cellular Signal* 2017, 29:209–17.
- [11] Kim J H, Kim Y H, Song G Y, et al. Ursolic acid and its natural derivative corosolic acid suppress the proliferation of APC-mutated colon cancer cells through promotion of β -catenin degradation [J]. *Food Chem Toxicol* 2014, 67:87–95.
- [12] Sung B, Kang Y J, Kim D H, et al. Corosolic acid induces apoptotic cell death in HCT116 human colon cancer cells through a caspase-dependent pathway [J]. *Int J Mol Med* 2014, 33(4): 943–9.
- [13] Manayi A, Saeidnia S, Ostad S N, et al. Chemical constituents and cytotoxic effect of the main compounds of *Lythrum salicaria* L [J]. *Z Naturforsch C* 2013, 68(9–10):367–75.
- [14] 张军要, 梁树才, 朱宝安. 科罗索酸调控 STAT3 信号通路诱导结肠癌 LoVo 细胞凋亡 [J]. *医药导报*, 2016, 35(1):31–4.
- [15] 张军要, 梁树才, 朱宝安. 科罗索酸下调 MMP-2、MMP-9 抑制结肠癌 LoVo 细胞的迁移与侵袭 [J]. *河南科技大学学报(医学版)* 2017, 35(1):11–3.
- [16] Yoo K H, Park J H, Lee D Y, et al. Corosolic acid exhibits anti-angiogenic and anti-lymphangiogenic effects on *in vitro* endothelial cells and on an *in vivo* CT-26 colon carcinoma animal model [J]. *Phytother Res* 2015, 29(5):714–23.
- [17] 徐燕丰, 李凯, 辛海亮, 等. 科罗索酸上调 Bax 表达诱导宫颈癌细胞凋亡 [J]. *中国新药与临床杂志* 2012, 31(4):220–3.
- [18] Xu Y Q, Zhang J H, Yang X S. Corosolic acid induces potent anti-cancer effects in CaSki cervical cancer cells through the induction of apoptosis, cell cycle arrest and PI3K/Akt signalling pathway [J]. *Pharmacol* 2016, 11(2): 453–9.
- [19] Fujiwara Y, Takaishi K, Nakao J, et al. Corosolic acid enhances the antitumor effects of chemotherapy on epithelial ovarian cancer by inhibiting signal transducer and activator of transcription 3 signaling [J]. *Oncol Lett* 2013, 6(6):1619–23.
- [20] 柏玉冰, 李春, 周亚敏, 等. 夏枯草的化学成分及其三萜成分的抗肿瘤活性研究 [J]. *中草药*, 2015, 46(24):3623–9.
- [21] Jiang X, Li T, Liu R H. 2 α -Hydroxyursolic acid inhibited cell proliferation and induced apoptosis in MDA-MB-231 human breast cancer cells through the p38/MAPK signal transduction pathway [J]. *J Agric Food Chem* 2016, 64(8):1806–16.
- [22] Pattnaik B, Lakshmi J K, Kavitha R, et al. Synthesis, structural studies, and cytotoxic evaluation of novel ursolic acid hybrids with capabilities to arrest breast cancer cells in mitosis [J]. *J Asian Nat Prod Res* 2016, 19(3):260–71.
- [23] Jia Y, Yuan H, Shan S, et al. Corosolic acid inhibits the proliferation of osteosarcoma cells by inducing apoptosis [J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(5):4187–94.
- [24] Horlad H, Fujiwara Y, Takemura K, et al. Corosolic acid impairs tumor development and lung metastasis by inhibiting the immunosuppressive activity of myeloid-derived suppressor cells [J]. *Mol Nutr Food Res* 2013, 57(6):1046–54.
- [25] 柳军, 于东升, 尚靖, 等. 山楂酸、科罗索酸及其衍生物抑制 HL-60 细胞增殖和诱导其分化的研究 [J]. *实用癌症杂志*, 2012, 27(1):9–11.
- [26] Uto T, Sakamoto A, Tung N H, et al. Anti-proliferative activities and apoptosis induction by triterpenes derived from *eribotrya japonica* in human leukemia cell lines [J]. *Int J Mol Sci* 2013, 14(2):4106–20.
- [27] 曾志, 王霞, 张丹, 等. 猫人参醇提取物对胃癌 SGC-7901 细胞增殖的影响 [J]. *江苏中医药*, 2015, 47(10):77–8.
- [28] Patil K R, Mohapatra P, Patel H M, et al. Pentacyclic triterpenoids inhibit IKK β mediated activation of NF- κ B pathway: *in silico* and *in vitro* evidences [J]. *PLoS One* 2015, 10(5):e0125709.
- [29] Qu L, Zhang H, Yang Y, et al. Corosolic acid analogue, a natural triterpenoid saponin, induces apoptosis on human hepatocarcinoma cells through mitochondrial pathway *in vitro* [J]. *Pharm Bio*, 2016, 54(8):1445–57.