

Progress of Reproductive Toxicity and Medicinal Value of Solanine and Its Mechanism

Chen Li, Qing Yang*

College of Veterinary Medicine, Hunan Agricultural University, Changsha Hunan
Email: orangewithyou@qq.com, *qingyanghn@hunau.edu.cn

Received: May 11th, 2017; accepted: May 22nd, 2017; published: May 31st, 2017

Abstract

Solanine is rich in lots of plants, especially potato buds and green peel. Excessive ingestion can lead to poisoning or even death in human and animals. Solanine is also an important glycoalkaloid with a variety of biological effects, and can prevent and treat many diseases, including antimicrobial, anti-inflammatory, anti-tumor properties, etc. In this article, reproductive toxicity and medicinal value of solanine and its mechanism are reviewed.

Keywords

Solanine, Reproduction, Toxicity, Medicinal Value

龙葵素的生殖毒性和药用价值及其作用机制研究进展

黎 陈, 杨 青*

湖南农业大学动物医学院, 湖南 长沙
Email: orangewithyou@qq.com, *qingyanghn@hunau.edu.cn

收稿日期: 2017年5月11日; 录用日期: 2017年5月22日; 发布日期: 2017年5月31日

摘 要

龙葵素(Solanine), 广泛存在于许多植物中, 在马铃薯新芽与绿色果皮中含量丰富, 人畜食用过多会导

*通讯作者。

致中毒甚至死亡。龙葵素也是一种重要的糖苷生物碱, 具有多种生物学作用, 能对多种疾病起到防治的作用, 其中包括抗菌、消炎、杀虫、抗肿瘤等作用。本文主要介绍了龙葵素在生殖毒性、药用价值及其作用机制方面的研究进展。

关键词

龙葵素, 生殖, 毒性, 药用价值

Copyright © 2017 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

龙葵素是一种甾系糖苷生物碱, 它是一种含有多种化学成分的植物药, 在土豆中含量较高。 α -茄碱(α -solanine)和 α -卡茄碱(α -chaconine)是龙葵素的主要成分, 占其总量的 95% 以上[1], 龙葵素的结构和组分见图 1 与表 1。食用含有大量龙葵素的马铃薯及其制品会引起中毒, 虽然轻者只会产生头晕、恶心、腹痛、呕吐等症状, 但重者会导致抽搐、昏迷, 甚至死亡。体内外研究表明, 龙葵素不仅具有一定的生殖毒性, 抑制酶活性, 影响生殖功能, 但作为一种植物药, 近年来, 有许多研究发现龙葵素的抗肿瘤作用特别是抑制肿瘤细胞的生长、诱导其凋亡的效果明显。

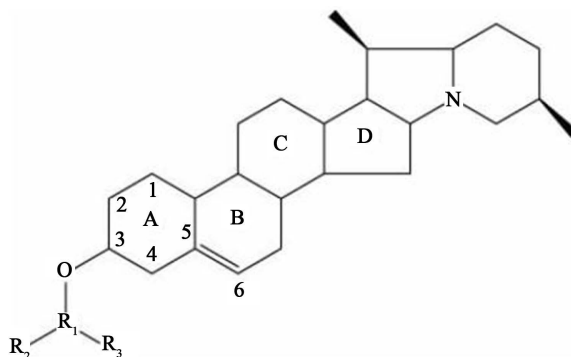


Figure 1. The structure of solanine

图 1. 龙葵素的结构

Table 1. The composition of solanine

表 1. 龙葵素的组分

组分	R ₁	R ₂	R ₃	相对分子质量
α -茄碱	半乳糖	葡萄糖	鼠李糖	867
β -茄碱	半乳糖	葡萄糖		721
γ -茄碱	半乳糖			559
α -卡茄碱	葡萄糖	鼠李糖	鼠李糖	851
β -卡茄碱	葡萄糖	鼠李糖		705
γ -卡茄碱	鼠李糖			559

随着粮食缺口的增大, 马铃薯将成为我国的又一主粮。鉴于其疗效和毒副作用, 开发和利用龙葵素时必须慎重考虑其使用剂量, 所以其作为食品的安全性也越来越受到关注, 完善龙葵素的毒理学研究对实际应用有重要的参考意义。

2. 龙葵素的生殖毒性及作用机制

龙葵素的致毒机理主要是通过抑制胆碱酯酶的活性引起中毒反应。胆碱酯酶是水解乙酰胆碱为乙酸盐和胆碱酯酶, 它在神经冲动传递过程中起重要作用。胆碱酯酶被抑制失活后, 造成乙酰胆碱的累积, 以致胆碱使神经兴奋增强, 引起一系列中毒症状[2]。龙葵素等糖苷生物碱的另一种主要的生物作用是能裂解含固醇的膜, 这种作用能随着糖苷生物碱的吸收和运输损害生物机体的组织和器官, 但由于用人体进行毒性试验较困难, 因此到目前这一点尚不明确。同时, 龙葵素中的 α -茄碱和 α -卡茄碱在破裂膜的过程中有相互协同作用, 从而导致糖苷生物碱总体毒性明显增强[3]。

2.1. 龙葵素对雄性动物生殖的影响

在过去虽然有大量的龙葵素中毒事件报道, 但是其对人的中毒方面的研究却是甚少, 从动物体内外的实验结果可以发现, 高浓度的龙葵素对动物生殖具有一定的毒副作用。当龙葵素的浓度大于 5 mM 时能够显著抑制小鼠睾丸支持细胞的增殖, 减少其对生精细胞的营养供给以及必须的物理支持, 从而影响雄性生殖功能[4]。体内实验研究表明龙葵素可以通过血-生殖腺屏障, 对雄性小鼠的睾丸具有毒性作用, 使其生精功能产生障碍, 出现精子畸形等症状[5]。进一步研究表明龙葵素能够显著的影响支持细胞内波形蛋白的表达, 其中对照组(腹腔注射 0.9% NaCl)支持细胞的波形蛋白呈强阳性显色, 随着腹腔注射龙葵素剂量的增加, 小鼠睾丸支持细胞内的波形蛋白表达明显下调, 向曲细精管内延伸的部分变短, 在 10 mg/kg 龙葵素组中已出现空泡化现象, 20 mg/kg 龙葵素组中波形蛋白崩解, 细胞排列紊乱。小鼠睾丸重量及脏器系数的结果显示, 10 mg/kg 和 20 mg/kg 龙葵素组的小鼠睾丸脏器系数(0.346 ± 0.020 、 0.222 ± 0.050)明显低于对照组(0.416 ± 0.065), 表明龙葵素可显著影响睾丸的发育, 使睾丸重量下降, 结果具有统计学意义($P < 0.05$)。龙葵素最终将导致曲细精管萎缩, 生精细胞与支持细胞分离, 影响精子的发生进而产生雄性生殖毒性[6]。孙晶超等的研究显示, α -茄碱处理对小鼠血清中的睾酮含量无显著影响, 但是随着给药剂量的增加, 睾酮含量有下降的趋势, 而且黄体生成素的含量显著高于对照组, 这可能是由于龙葵素通过睾丸屏障使间质细胞损伤, 从而启动了机体的负反馈调节, 使得下丘脑大量的分泌黄体生成素, 利用旁分泌的方式维持血清中睾酮的含量[7]。研究表明, 龙葵素可显著下调睾丸支持细胞内雄激素结合蛋白, 通过影响睾丸支持细胞及间质细胞的生理功能进而产生睾丸毒性[8], 它能够使睾丸组织细胞中琥珀酸脱氢酶(SDH)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽(GSH)活力降低, 从而导致自由基增多, 呼吸链和氧化磷酸化脱耦联, 三羧酸循环被阻断, 线粒体基质渗透压升高, 内膜肿胀, 使线粒体的功能发生障碍, 线粒体氧化损伤[9]。

2.2. 龙葵素对雌性动物生殖的影响

王学工等的研究表明, 给孕小鼠喂食从马铃薯芽中提取的糖苷生物碱提取物的半数致死量(LD50)为 44.7 mg/kg 体重, 它可导致胚胎的死亡, 影响胚胎的发育, 导致宫内发育迟缓[10]。Wang 等人体外研究发现, 龙葵素对于牛胚胎发育具有显著的影响, 当胚胎用龙葵素处理后会使其受精卵着床受到抑制[11]。Deirdre 等对孕小鼠的研究结果也显示, 用 α -茄碱灌胃后的孕鼠体内活胎数明显减少, 表明龙葵素具有明显的胚胎毒性[12]。另外, Friedman 等通过爪蟾胚胎致畸实验发现, α -卡茄碱的致畸作用和胚胎毒性均比 α -茄碱更强[13]。Kline 等研究发现, 给妊娠大鼠口服 30~40 mg/kg 的龙葵素后, 其新生鼠大多会在产后 3

天内死亡,剖检发现胃中没有乳汁,推测因龙葵素结构与甾体激素(如雌激素、孕激素等)相似,可能发挥类雌激素或孕激素的作用使母鼠体内雌性激素的产生受到抑制,从而影响了母鼠的泌乳功能,导致仔鼠饥饿死亡[14]。

3. 龙葵素的生殖药理作用

尽管人们普遍认为糖苷生物碱包括龙葵素具有毒性,但许多研究已经证明这类生物碱对人类健康有很重要的作用,但这取决于它们的使用浓度及使用的条件。早期的研究表明,龙葵素和其他糖苷生物碱具有抗炎和解热的作用[15][16],并能抵抗致病细菌、病毒、真菌以及原生动植物所致的疾病[17][18][19],表现出抗生生活性。近年来,研究发现龙葵素抗肿瘤作用明显,它能体外抑制不同癌细胞的增殖[20][21][22],在胰腺癌、乳腺癌等小鼠模型中也具有显著作用[21][22][23]。龙葵素抗肿瘤作用主要通过不同的细胞和分子途径诱导细胞发生凋亡和自噬,抑制细胞的迁移和浸润、以及血管发生以及肿瘤的转移而实现[20][21][22][24]。

龙葵素在生殖方面具有显著的效果,它可通过抑制前列腺癌细胞的增殖、干扰其细胞周期、诱导细胞凋亡、上调 $I\kappa B\alpha$ 的表达、下调 $Bcl-2$ 而实现[25][26]。Shen 等人研究发现安全浓度的龙葵素能显著抑制前列腺癌细胞的浸润,并伴随有上皮标记物上皮细胞钙粘蛋白(E-cadherin)表达的升高和间质标记物波形蛋白的表达的下降,以此参与上皮-间质的转分化(EMT);龙葵素可减少癌细胞中基质金属蛋白酶-2/9(MMP-2/9)及其细胞外 MMP 诱导剂(EMMPRIN)的表达,同时促进 MMP 抑制剂(TIMP-1/2)的表达[27]。因此,龙葵素对抑制前列腺癌细胞的浸润可能是通过阻断 EMT 以及降低 MMPs 活性而实现。

宫颈癌是严重威胁着女性健康的生殖系统恶性肿瘤之一。Hasanain 等人研究表明,龙葵素对人宫颈癌细胞也有抑制作用[24]。房昭等人实验结果也显示,龙葵碱可诱导人宫颈癌细胞 HeLa 凋亡,出现典型的细胞核固缩、染色体碎裂形成凋亡小体等形态学变化,基因组 DNA 电泳可见特征性的细胞凋亡梯形条带,降低环氧酶-2(COX-2)的表达水平,进一步表明龙葵碱可诱导细胞凋亡,这可能是其抑癌的作用机制之一[28]。

季宇彬等通过观察龙葵碱对 S_{108} 和 H_{22} 荷瘤小鼠肿瘤细胞的影响,利用激光共聚焦扫描显微镜测定各组肿瘤细胞中的 DNA 和 RNA,结果显示龙葵素可抑制肿瘤细胞内 DNA 转录形成 RNA,进而抑制肿瘤细胞生长,因此,降低肿瘤细胞中 RNA 和 DNA 的比值可能是其另一抗肿瘤作用机制[29]。在对荷瘤小鼠红细胞的研究发现,龙葵碱可增强红细胞免疫粘附肿瘤细胞的能力,提高其免疫粘附作用和红细胞的膜流动性使红细胞免疫功能增强,从而提高机体免疫能力,进而达到综合治疗的效果以抑制肿瘤的扩散和转移,这也可能是龙葵碱抗肿瘤的一个重要机制[30]。另外,龙葵总碱对肿瘤细胞膜 Na^+ , K^+ -ATPase 及 Ca^{2+} , Mg^{2+} -ATPase 活性均有明显的抑制作用,由于细胞代谢所需的能量不足而无法增殖而受到抑制,其抑制作用呈量效正相关,这可能又是其抗肿瘤作用的机理之一[31]。也有研究发现龙葵素能通过促发内质网应激并抑制 Akt/mTOR 信号通路而发挥其抑制肿瘤细胞增殖的作用[24]。

4. 结论与展望

龙葵素作为一种来源广泛的糖苷生物碱,其生物药理作用得到了越来越深入的研究,但是其临床实用价值还没有得到有效的开发,实验过程中,它虽然对肿瘤细胞等具有有效的抑制作用,但对正常细胞也有一定的毒性作用,所以,在使用过程中应严格控制好龙葵素的使用剂量。另外,食品安全问题在当今世界越来越受到重视,我们应减少和避免马铃薯及其制品中龙葵素对人畜造成的危害作用,优化生产管理、检测方法和技术手段,防止食物中毒,保障食品安全。也要充分利用其抗癌抗炎等有效作用,进一步深入研究其作用机制,开发出高效的临床药物。

资助信息

“中国博士后科学基金第七批特别资助”(2014T70770)和“国家自然科学基金”(31572591)。

参考文献 (References)

- [1] 巩江, 倪士峰, 邱莉惠, 等. 龙葵素的药理毒理及药用研究[J]. 安徽农业科学, 2009, 37(09): 4108-4109.
- [2] 段光明, 周小梅. 马铃薯糖苷生物碱对人血胆碱酯酶的抑制[J]. 生物化学杂志, 1994, 10(5): 575-579.
- [3] Eltayeb, E.A., Al-Sinani, S.S. and Khan, I.A. (2003) Determination of the Glycoalkaloids α -Solanine and α -Chaconine Levels in 18 Varieties of Potato(*Solanum tuberosum* L.) Grown in Oman. *Potato Research*, **46**, 57-66. <https://doi.org/10.1007/BF02736103>
- [4] 季宇彬, 王秋平, 郎朗. 龙葵碱毒理学研究[J]. 中国药理通讯, 2009, 26(2): 82.
- [5] 王秋平, 郎朗, 季宇彬. 龙葵碱对雄性小鼠睾丸毒性的初步研究[J]. 食品与药品, 2009, 11(11): 10-13.
- [6] 季宇彬, 孙晶超, 郎朗. 龙葵碱对小鼠睾丸支持细胞波形蛋白表达的影响[J]. 毒理学杂志, 2010, 24(5): 352-355.
- [7] 孙晶超, 季宇彬, 郎朗. 龙葵碱对小鼠睾丸细胞毒性作用机制的研究(英文)[C]//中国毒理学会环境与生态毒理学专业委员会第二届学术研讨会会议论文集, 2011: 9.
- [8] 孙晶超. 龙葵碱对小鼠睾丸细胞毒性作用机制的研究[D]: [硕士学位论文]. 哈尔滨: 哈尔滨商业大学, 2011.
- [9] 季宇彬, 吴盼, 郎朗. 龙葵碱对小鼠睾丸生殖细胞线粒体损伤的研究[J]. 药物评价研究, 2009, 32(2): 117-120.
- [10] 王学工, 李守柔. 土豆类生物碱的提取及其对小鼠胚胎致畸作用的研究[J]. 中华妇产科杂志, 1993, 28(2): 73-75.
- [11] Wang, S., Panter, K.E., Gaffield, W., Evans, R.C. and Bunch, T.D. (2005) Effects of Steroidal Glycoalkaloids from Potatoes (*Solanum tuberosum*) on *in Vitro* Bovine Embryo Development. *Animal Reproduction Science*, **85**, 243-250.
- [12] Bell, D.P., Gibson, J.G., Mccarroll, A.M. and Mcclean G.A. (1976) Embryotoxicity of Solanine and Aspirin in Mice. *Journal of Reproduction and Infertility*, **46**, 257-259. <https://doi.org/10.1530/jrf.0.0460257>
- [13] Friedman, M., Rayburn, J.R. and Bantle, J.A. (1991) Developmental Toxicology of Potato Alkaloids in the Frog Embryo Teratogenesis Assay-Xenopus (FETAX). *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*, **29**, 537-547.
- [14] Kline, B.E., Von, E.H., Dahle, N.A. and Kupchan, S.M. (1961) Toxic Effects of Potato Sprouts and of Solanine Fed to Pregnant Rats. *Experimental Biology and Medicine*, **107**, 807-809. <https://doi.org/10.3181/00379727-107-26762>
- [15] Delporte, C., Backhouse, N., Negrete, R., Salinas, P., Rivas, P., Cassels, B.K. and San, A. (1998) Antipyretic, Hypothermic and Antiinflammatory Activities and Metabolites from *Solanum ligustrinum* Lood. *Phytotherapy Research*, **12**, 118-122. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1573\(199803\)12:2<118::AID-PTR207>3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1573(199803)12:2<118::AID-PTR207>3.0.CO;2-U)
- [16] Choi, E. and Koo, S. (2005) Anti-Nociceptive and Anti-Inflammatory Effects of the Ethanolic Extract of Potato (*Solanum tuberosum*). *Food and Agricultural Immunology*, **16**, 29-39. <https://doi.org/10.1080/09540100500064320>
- [17] Gubarev, M.I., Enioutina, E.Y., Taylor, J.L., Visic, D.M. and Daynes, R.A. (1998) Plant Derived Glycoalkaloids Protect Mice against Lethal Infection with *Salmonella typhimurium*. *Phytotherapy Research*, **12**, 79-88. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1573\(199803\)12:2<79::AID-PTR192>3.0.CO;2-N](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1573(199803)12:2<79::AID-PTR192>3.0.CO;2-N)
- [18] Ikeda, T., Ando, J., Miyazono, A., Zhu, X.H., Tsumagari, H. and Nohara, T. (2000) Anti-Herpes Virus Activity of *Solanum steroidal* Glycosides. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, **23**, 363-364. <https://doi.org/10.1248/bpb.23.363>
- [19] 赵雪淞, 李盛钰, 何大俊, 等. 马铃薯糖苷生物碱抗真菌活性构效关系研究[J]. 食品工业科技, 2013, 34(6): 159-163.
- [20] Lu, M.K., Shih, Y.W., Chang, T.T., Fang, L.H., Huang, H.C. and Chen, P.S. (2010) Alpha-Solanine Inhibits Human Melanoma Cell Migration and Invasion by Reducing Matrix Metalloproteinase-2/9 Activities. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, **33**, 1685-1691. <https://doi.org/10.1248/bpb.33.1685>
- [21] Lv, C., Kong, H., Dong, G., Liu, L., Tong, K., Sun, H., Chen, B., Zhang, C. and Zhou, M. (2014) Efficacy of α -Solanine against Pancreatic Cancer *in Vitro* and *in Vivo*. *PLoS ONE*, **9**, e87868. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087868>
- [22] Mohsenikia, M., Alizadeh, A.M., Khodayari, S., Khodayari, H., Kouhpayeh, S.A., Karimi, A., Zamani, M., Azizian, S. and Mohagheghi, M.A. (2013) The Protective and Therapeutic Effects of Alpha-Solanine on Mice Breast Cancer. *European Journal of Pharmacology*, **718**, 1-9.
- [23] Sun, H., Lv, C., Yang, L., Wang, Y., Zhang, Q., Yu, S., Kong, H., Wang, M., Xie, J., Zhang, C. and Zhou, M. (2014) Solanine Induces Mitochondria Mediated Apoptosis in Human Pancreatic Cancer Cells. *Biomed Research Internation-*

al, 2014, Article ID: 805926. <https://doi.org/10.1155/2014/805926>

- [24] Hasanain, M., Bhattacharjee, A., Pandey, P., Ashraf, R., Singh, N., Sharma, S., Vishwakarma, A.L., Datta, D., Mitra, K. and Sarkar, J. (2015) α -Solanine Induces ROS-Mediated Autophagy through Activation of Endoplasmic RETICULUM Stress and Inhibition of Akt/mTOR Pathway. *Cell Death and Disease*, **6**, e1860. <https://doi.org/10.1038/cddis.2015.219>
- [25] Zhang, J. and Shi, G.W. (2011) Inhibitory Effect of Solanine on Prostate Cancer Cell Line PC-3 *in Vitro*. *National Journal of Andrology*, **17**, 284-287.
- [26] 李志雄, 梁蔚波, 唐晖, 等. 龙葵碱对前列腺癌 LNCaP 及 Du145 细胞系的作用及机制[J]. 广东医学, 2013, 34(08): 1153-1156.
- [27] Shen, K.H., Liao, A.C., Hung, J.H., Lee, W.J., Hu, K.C., Lin, P.T., Liao, R.F. and Chen, P.S. (2014) α -Solanine Inhibits Invasion of Human Prostate Cancer Cell by Suppressing Epithelial-Mesenchymal Transition and MMPs Expression. *Molecules*, **19**, 11896-11914. <https://doi.org/10.3390/molecules190811896>
- [28] 房昭, 杨爱莲, 高福云, 等. 龙葵碱诱导人宫颈癌细胞 HeLa 凋亡的体外实验研究[J]. 华西药学杂志, 2010, 25(3): 266-268.
- [29] 季宇彬, 王宏亮, 高世勇. 龙葵碱对荷瘤小鼠肿瘤细胞 DNA 和 RNA 的影响[J]. 中草药, 2005, 36(8): 1200-1202.
- [30] 季宇彬, 万梅绪, 高世勇, 等. 龙葵碱对荷瘤小鼠红细胞免疫功能的影响[J]. 中草药, 2007, 38(3): 412-414.
- [31] 季宇彬, 高世勇, 王宏量, 等. 龙葵总碱对肿瘤细胞膜钠泵及钙泵影响的研究[J]. 世界科学技术, 2006, 8(4): 40-42.

期刊投稿者将享受如下服务:

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网络覆盖式推广您的研究

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: hjfn@s-hanspub.org