

[3] 吕长淮. 薄层色谱法在药物分析中的应用进展[J]. 中国药房, 2006,17(22):1748-1749.

[4] 李晓敏,毕雪艳,李莉,等. 平喘镇咳中成药中非法添加两种化学药品检验方法研究[J]. 中国药事,2007,21(6):447.

[5] 刘吉金. 降压保健品及中成药中非法添加化学成分的快速检测方法研究[J]. 中成药,2008,30(1):144-146.

[6] 李亚琴,钱丽华,申兰慧. 薄层色谱法快检降糖中药添加的格列齐特[J]. 药物分析杂志,2008,28(2):319-320.

[7] 马春燕,钱丽华,冯益明,等. 天麻胶囊中非法掺入西药吡唑美辛的检出方法[J]. 中国药品标准,2007,8(2):66-68.

[8] 徐灿辉,何维为. 高效液相色谱法测定神风液中添加的双氯芬酸钠[J]. 中国药业,2006,15(21):37-38.

[9] 夏瑞,车宝泉. RP-HPLC 鉴别中药制剂中的糖皮质激素[J]. 药物分析杂志,2008,28(2):316-318.

[10] 鄢冰冰,郭瑞峰,何建峰. 反相高效液相色谱法检查中药保健品中8种激素类成分[J]. 中国药业,2007,16(17):19.

[11] 华玉琴,祝波,栾成章. 高效液相色谱法检测止咳平喘中药制剂中违法添加的茶碱[J]. 中国药业,2007,16(24):34-35.

[12] 王晓琦,田永庆,孙会昌,等. RP-HPLC 检测治疗消渴症制剂中多种磺酰脲类化学成分[J]. 中成药,2007,29(7):1011-1012.

[13] 谢英新,王峰. HPLC-MS 联用技术在药学中的应用[J]. 黑龙江医药,2007,20(5):495-496.

[14] 江生. 非法掺入哮喘保健品中的盐酸麻黄碱鉴别[J]. 中国药业,2006,15(1):41.

[15] 郭瑞峰,鄢冰冰,何建峰. 液相色谱-质谱联用法检测百花定喘丸中掺有的激素成分[J]. 中国药业,2007,16(18):28-29.

[16] 张翠英,李振国,徐金玲,等. 超高效液相色谱-串联质谱法测定中成药中非法添加枸橼酸西地那非的研究[J]. 中成药,2007,29(9):1315-1318.

[17] 胡景莲,吕浩然,于黎明. 高效毛细管电泳法在药物分析及体内分析中的应用[J]. 中国临床医药研究杂志,2006,12(9):1246-1249.

[18] 徐远金,许桂苹. 胶束电动毛细管色谱法测定减肥保健品中的西布曲明吗达帕胺丁脲胺和氯噻嗪[J]. 药物分析杂志,2005,25(12):1456-1458.

[19] 陆卫,王依婷,朱自强,等. 用红外光谱检测中药中化学药物的方法[P]. 中国:1487280A.

[20] 李树,乐健,陈桂良,等. 中药掺伪的二维相关红外光谱法分析[J]. 光谱学与光谱分析,2007,27(11):2212-2215.

[21] 林丽红,徐灿辉,唐益华. 冰黄肤乐软膏中非法掺入地塞米松的检测[J]. 中成药,2006,28(11):1684-1685.

[22] 王世清. 制剂中非法添加麻黄碱的检出[J]. 中国药师,2007,10(1):81-82.

[23] 刘晓哲. 茯苓山药片中添加格列本脲的定性方法研究[J]. 安徽医药,2007,11(7):611-612.

[24] 韩加怡,罗金文,郑国钢,等. 用 LC/MS 和 AA 等方法检测确定中成药豨莶风湿片中掺有双氯芬酸钠[J]. 中国药品标准,2007,8(4):60-63.

白花蛇舌草抗肿瘤作用研究进展

芦柏震,周俐斐,侯桂兰,王春雷

(浙江省肿瘤医院药剂科,杭州 310022)

[摘要] 白花蛇舌草抗肿瘤的活性成分主要有黄酮类化合物、甾醇类化合物、三萜类化合物、多糖等成分。体内外药理实验显示,其抗肿瘤作用明显。白花蛇舌草在临床上已广泛应用于抗肿瘤治疗,对消化、呼吸、血液等系统的恶性肿瘤取得了较好的疗效。

[关键词] 白花蛇舌草;抗肿瘤;活性成分

[中图分类号] R282.71;R285.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1004-0781(2009)03-0344-03

白花蛇舌草为茜草科植物白花蛇舌草 (*Hedyotis diffusa* Willd.) 带根全草,其味甘、淡,性凉,归胃、大肠、小肠经,具清热解暑、消肿镇痛的功效。主治阑尾炎、气管炎、尿道感染、毒蛇咬伤、肿瘤、肠风下血等^[1]。随着白花蛇舌草在临床上的广泛应用,其抗肿瘤活性成分、作用机制、临床使用等各方面的研究都取得了进展。现综述如下。

1 白花蛇舌草抗肿瘤活性成分

至今从白花蛇舌草中已分离得到 30 多种化合物。其中,具有抗肿瘤活性的成分主要集中在黄酮类化合物、甾醇类化合

种黄酮类化合物,并发现其具有抗癌活性的 DNA 裂解作用。其中山柰酚、山柰酚-3-O-β-D-吡喃葡萄糖苷、山柰酚-3-O-(6"-O-α-L-鼠李糖基)-β-D-吡喃葡萄糖苷、槲皮素-3-O-(2"-O-葡萄糖基)-β-D-吡喃葡萄糖苷首次从该植物中分离。张硕等^[3]采用噻唑蓝(MTT)法评价白花蛇舌草总黄酮对人肝癌细胞 SMMC-7721、BEL-7402 的抑制率变化,对小鼠移植性肝癌 H22 的体内抑制率,H22 细胞周期、凋亡及免疫功能等影响研究发现,黄酮类化合物对人肝癌 SMMC-7721、BEL-7402 细胞具有体外抑制作用,且呈剂量依赖性和时间依赖性、通过增加 G₀~G₁ 期细胞比例实现细胞周期阻滞,促进肿瘤细胞凋亡,维护机体正常免疫功能,并提高肿瘤坏死因子(TNF)-α、IFN-γ 水平。为了深入研究黄酮类化合物抗肝癌的机制,张硕等^[4]还采用基因芯片技术研究白花蛇舌草总黄酮抑制人肝癌细胞 SMMC-7721 的靶基因调控,共找到 20 条黄酮类化合物抑制肝癌细胞

[收稿日期] 2008-03-14 **[修回日期]** 2008-05-07

[作者简介] 芦柏震(1956-),男,浙江嘉兴人,主任药师,从事医院中药学研究工作。电话:0571-88122425,E-mail:lbz337@163.com。物、三萜类化合物、多糖等成分。

1.1 黄酮类化合物 张海娟等^[2]从白花蛇舌草中分离得到 5

的有效靶基因,即给予黄酮类化合物后,通过上调或下调,这些显著异常表达的基因被恢复到正常水平。其中,癌基因 *pim-1*、*rel*、*ras*、*fos*、*myc*、*met*、以及编码 *Bcl-2* 相关蛋白的基因被显著下调;成纤维细胞生长因子、胰岛素样生长因子结合蛋白、G 蛋白偶联受体、酪氨酸蛋白磷酸化酶、转录因子 12、转录因子 CP2 等与细胞生长相关的信号转导分子被显著下调;细胞因子白细胞介素(IL)-1 被显著下调,丝裂原活化的蛋白激酶(MAPK)信号传导通路成员 MAP2K6 和 MAP3K12 被显著上调;抑癌基因 NF-2 被显著上调;编码 T 细胞活化共刺激信息分子的 TNFSF9、TNFSF7 基因被显著上调。这些基因均与肝癌的发生、发展密切相关。

1.2 三萜类化合物 文献报道,从白花蛇舌草中分离得到 10 多种萜类化合物^[5]。目前常用高效液相色谱(HPLC)法测定白花蛇舌草中齐墩果酸和熊果酸的含量。该方法稳定可靠^[6,7]。有学者对五环三萜类化合物抗人肺癌细胞增殖、侵袭和诱导细胞凋亡作用机制的系列研究中指出,五环三萜类化合物可通过对癌细胞黏附作用、趋化运动和抑制组织蛋白酶 B 的分泌而发挥抗侵袭的作用,并且其抗侵袭机制不是对侵袭某一环节的阻断,而是对侵袭各个基本环节都有抑制作用^[8]。还有研究通过检测小鼠巨噬细胞中一氧化氮(NO)、TNF- α 的释放以及诱导型一氧化氮合酶(iNOs)、TNF- α 的基因表达水平发现,白花蛇舌草中的齐墩果酸能诱导一氧化氮和 TNF- α 的释放减少,并通过细胞核因子(NF- κ B)的转活正性调节 iNOs 和 TNF- α 的基因表达,从而发挥其抗癌作用^[9]。

1.3 甾醇类化合物 谭宁华等^[10]对白花蛇舌草的乙醇提取物及不同的溶剂萃取部位在肿瘤细胞株上进行了细胞毒活性筛选,发现白花蛇舌草的 CH₃OH:H₂O(9:1)部位有一定的细胞毒活性,特别是对乳腺癌细胞株有中等强度活性。并且从该部位分离得到了 3 个已知的化合物,即豆甾醇-5, 22-二烯-3 β , 7 α -二醇(Stigmasta-5, diene-3 β , 7 α -diol, 1); 豆甾醇-5, 22-二烯-3 β , 7 β -二醇和熊果酸,其中前两种和化合物系首次从该植物中分离得到。张 硕等^[11]应用基因芯片技术研究白花蛇舌草豆甾醇抑制人肝癌细胞 SMMC-7721 生长的靶基因调控。研究表明豆甾醇对 SMMC-7721 具有体外抑制作用且呈剂量依赖性和时间依赖性;豆甾醇使癌基因 *fos*、*myc*、*ras*、*pim-1*、*met*、*rel* 下调至正常水平,使抑癌基因 NF-2 和磷酸激酶 MAP2K6 的表达上调至正常水平。说明豆甾醇抑制 SMMC-7721 细胞的作用由多条靶基因协同,并通过胞内外信号转导途径协调完成。

1.4 多糖 凌育赵^[12]从白花蛇舌草中提取水溶性多糖,经薄层层析法鉴定其多糖由鼠李糖、葡萄糖、半乳糖及甘露糖等组成,含量为 15.10%。文献报道,白花蛇舌草水提取物(主要为多糖)可刺激机体免疫系统,促进小鼠脾 B、T 淋巴细胞的增殖,而对正常细胞几乎无毒副作用。白花蛇舌草不仅对淋巴细胞增殖有明显促进作用,而且还可明显促进小鼠抗体形成细胞的形成,刺激抗体的产生,使抗体分泌量增加;同时促进小鼠骨髓细胞增殖和 IL-2 的分泌,提高网状内皮系统吞噬功能,使 B、T 淋巴细胞和单核细胞发挥协同作用,杀伤和吞噬肿瘤细胞,从而达到增强免疫效应^[13]。

2 白花蛇舌草抗肿瘤药理研究

2.1 体外抗肿瘤作用研究 于春艳等^[14]通过 MTT 比色实验、集落形成实验表明,白花蛇舌草 70℃ 水浸泡液对人多药耐药肿瘤细胞 Bel-7402 具有剂量依赖性的抑制作用,并经透射电镜观察后推测其作用机制为直接影响能量代谢而发挥对 Bel-7402 细胞的杀伤作用;通过淋巴细胞转化实验表明白花蛇舌草 70℃ 水浸泡液可促进小鼠脾淋巴细胞的增殖。钱韵旭等^[15]通过 MTT 比色实验研究证实,白花蛇舌草 95% 乙醇提取物(SCD)对人类口腔表皮样癌细胞(KB)、人低分化胃腺癌细胞(BGC)、人原髓细胞白血病细胞(HL-60)、小鼠黑色素瘤细胞(B16)、人肺癌细胞(A549)存在量效关系的抑制作用。而对人肝癌细胞(SMMC)、人宫颈癌细胞(HELA)生长抑制则在高浓度和一个中低浓度间出现两个抑制峰,提示高浓度和中低浓度的 SCD 可能通过不同途径发挥抗肿瘤效果。

2.2 体内抗肿瘤作用研究 袁志诚等^[16]将低分化人脑胶质瘤体外细胞系 SHG44 移植于裸小鼠,制成可移植性实体瘤模型,以博莱霉素为对照组,在肿瘤间质内注射药物,观察实体瘤的瘤重及组织细胞的形态变化,结果表明白花蛇舌草有明显抑制肿瘤生长的作用($P < 0.05$)。李 瑞等^[17]报道了白花蛇舌草(H1 和 H2)不但能抑制小鼠移植性 S-180 实体瘤的生长,而且与环磷酰胺合用,可以明显改善环磷酰胺所致的免疫器官萎缩和造血系统的损伤。

2.3 抗肿瘤机制研究 实验证明,白花蛇舌草可促进小鼠脾 B、T 淋巴细胞的增殖,促进小鼠抗体形成细胞的形成,刺激抗体的产生,促进小鼠骨髓细胞增殖反应和 IL-2^[18]的分泌,表明白花蛇舌草可增强机体免疫应答发挥抗肿瘤作用;于春艳等^[19]在研究中观察到白花蛇舌草提取物作用后的 Bel-7402 细胞,其体积变小,细胞核固缩,异染色质块状聚集浓染,核分裂像显著减少,线粒体变大变圆,基质变淡,线粒体嵴变短变少甚至消失,在极度肿胀时,线粒体转化为小空泡状结构,并有细胞膜破裂受损现象,肿瘤细胞内出现大量的脂褐素。这些变化提示白花蛇舌草提取物可能影响线粒体内糖代谢中酶的活性,直接干扰了肿瘤细胞的能量代谢,从而达到抑制肿瘤细胞增殖的作用;另外高 冬等^[20]研究发现白花蛇舌草对宫颈癌细胞钙信号有影响,可显著提高宫颈癌细胞内游离钙的浓度,这一结果提示白花蛇舌草的抗癌机制可能与诱导癌细胞进入凋亡程序有关。

3 白花蛇舌草抗肿瘤临床应用

卵巢癌、胃癌、结肠癌、肝癌、淋巴瘤等常可引起恶性腹腔积液。罗丽莹等^[21]用白花蛇舌草联合化疗药物腹腔内灌注治疗恶性腹腔积液,结果显示白花蛇舌草+顺铂组疗效明显优于腹腔单纯灌注顺铂化疗药物。以白花蛇舌草为君药的医院制剂中肝合剂,在治疗中晚期原发性肝癌的临床疗效显示,中肝合剂能显著提高Ⅲ期原发性肝癌患者的生活质量,延长生存时间^[22]。唐立明等^[23]静脉滴注白花蛇舌草注射液治疗中晚期食管癌 106 例,结果完全缓解 17.9%,部分缓解 40.6%,稳定 25.5%,进展 16.0%。且对胸腹腔积液、癌性疼痛及癌性发热具有一定的抑制作用,静脉滴注用药无明显毒副作用。中肺合剂是以白花蛇舌草为主药的医院制剂,谭 萍等^[24]对 100 例中

晚期非小细胞肺癌临床疗效观察显示,加服中肺合剂的治疗组的生存率、生活质量明显高于对照组。黄景玉等^[25]用白花蛇舌草注射液联合化疗对 19 例急性非淋巴细胞白血病患者临床观察,结果显示,白花蛇舌草注射液联合化疗组的缓解率明显高于单用化疗组,说明白花蛇舌草注射液对急性非淋巴细胞白血病有一定疗效。

4 结束语

白花蛇舌草抗肿瘤已广泛应用于临床,对消化、呼吸、血液等系统的恶性肿瘤治疗取得了较好的疗效。在我国,白花蛇舌草资源丰富,价格低廉,应用广泛,毒副作用小^[26]。为了使白花蛇舌草更好地造福于人类,抵抗恶性肿瘤对人们的危害,研制出新的制剂是药学工作者今后努力的目标。其抗肿瘤作用的机制,尤其是分子生物学机制还需进一步阐明,以便为临床用药提供可靠的理论依据。

[DOI] 10.3870/yydb.2009.03.031

[参考文献]

[1] 浙江省卫生厅.浙江省炮制规范[M].杭州:浙江科学技术出版社,2005:234.

[2] 张海娟,陈业高,黄荣.白花蛇舌草黄酮成分的研究[J].中药材,2005,28(5):385-387.

[3] 张硕,宋衍芹,周三,等.白花蛇舌草总黄酮对肝癌的体内外抑制作用及对小鼠移植黄酮类化合物性肝癌 H22 细胞增殖周期凋亡免疫环境的影响[J].世界华人消化杂志,2007,15(12):1347-1352.

[4] 张硕,宋衍芹,周三,等.白花蛇舌草总黄酮抑制人肝癌细胞的靶基因调控[J].世界华人消化杂志,2007,15(10):1060-1066.

[5] 遂萍,戴乾圆.白花蛇舌草化学成分研究进展[J].北京工业大学学报,2000,26(3):68-72.

[6] 张才华,郭兴杰,李芳,等.高效液相色谱(HPLC)法同时测定白花蛇舌草中齐墩果酸和熊果酸的含量[J].沈阳药科大学学报,2004,21(5):358-360.

[7] 谢艳,林圣云,任其龙.白花蛇舌草中齐墩果酸和熊果酸的高效液相色谱(HPLC)测定[J].中国医药工业杂志,2006,37(8):559-561.

[8] 黄炜,黄济群,张东方,等.五环三萜类化合物抗人肺癌细胞侵袭和诱导细胞凋亡的研究[J].中国肺癌杂志,2003,6(4):254.

[9] CHOI C Y, YOU H J, JEONG H G. Nitric oxide and tumor necrosis factor-alpha production by oleanolic acid via nuclear factor-kappa B

activation in macrophages[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 288(1):49.

[10] 谭宁华,王双明,杨亚滨,等.白花蛇舌草的抗肿瘤活性和初步化学研究[J].天然产物研究与开发,2002,14(5):33-36.

[11] 张硕,王宏韬,石振艳,等.应用基因芯片技术研究白花蛇舌草豆甾醇抑制人肝癌细胞体外生长的靶基因调控[J].现代生物医学进展,2007,7(8):1181-1183.

[12] 凌育赵.白花蛇舌草多糖的分离提取及含量测定[J].生物技术,2005,15(4):48-50.

[13] 孟玮,刘志强,邱世翠,等.中药白花蛇舌草对小鼠免疫功能影响的初步研究[J].现代中西医结合杂志,2005,14(2):163-164.

[14] 于春艳,李薇,刘玉和,等.白花蛇舌草体外对人肝癌多药耐药细胞 Bel-7402 抗肿瘤活性的研究[J].北华大学学报,2004,5(3):221-223.

[15] 钱韵旭,赵浩如,高展.白花蛇舌草提取物体外抗肿瘤活性[J].江苏药学与临床研究,2004,12(4):36.

[16] 袁志诚,李巧玉,陈波,等.白花蛇舌草在裸鼠胶质瘤间质化疗的实验研究[J].江苏医药杂志,2003,29(11):808-810.

[17] 李瑞,赵浩如,林以宁.白花蛇舌草水溶性提取物的抗肿瘤作用和对化疗损伤的保护作用的研究[J].中国药学(英文版),2002,11(2):54-58.

[18] 孟玮,刘志强,邱世翠,等.中药白花蛇舌草对小鼠免疫功能影响的初步研究[J].现代中西医结合杂志,2005,14(2):163-164.

[19] 于春艳,李薇,刘玉和,等.白花蛇舌草提取物体外抗肿瘤作用及机制研究[J].北华大学学报,2004,5(5):414-415.

[20] 高冬,高永琳,白平,等.白花蛇舌草对宫颈癌细胞钙信号的影响[J].福建中医学院学报,2002,12(4):37-39.

[21] 罗丽莹,张涵英.腹腔灌注白花蛇舌草治疗恶性腹腔积液 40 例临床观察[J].现代肿瘤医学,2004,12(2):147.

[22] 姜初明,龚黎燕.中肝合剂治疗中晚期原发性肝癌 58 例[J].中国中西医结合杂志,2005,29(9):848.

[23] 唐立明,汪金华,周洪进.静脉滴注白花蛇舌草注射液治疗中晚期食道癌 106 例临床观察[J].海南医学,2003,14(2):75.

[24] 谭萍,包文龙,朱姻如,等.中肺合剂治疗中晚期非小细胞肺癌 100 例[J].浙江中西医结合杂志,2005,15(1):12.

[25] 黄景玉,王祥麒,高萍.白花蛇舌草针联合化疗治疗急性非淋巴细胞白血病临床观察[J].河南中医药刊,2001,16(4):38.

[26] 芦柏震,林能明,何晓波,等.白花蛇舌草在我院抗肿瘤治疗中的应用分析[J].中国中药杂志,2006,31(18):1550-1552.