

- and genomic analysis of cytochrome P450 enzyme activities in human liver [J]. *Genome Res*, 2010, 20(8): 1020-1036.
- [9] WANG J Y, ZHU C G, XU C F. *Biochemistry(生物化学)* [M]. 3rd Ed. Beijing: Higher Education Press, 2002.
- [10] SHI J, WANG B J, YANG X. Effects of new drug metabolism on CYP1A2 and CYP2E1 [J]. *Chin Hepatol(肝脏)*, 2008, 13(5): 387-389, 417.
- [11] LIU J, ZHAO R Y, LI Q, et al. Effect of *Sophora flavescens* on the metabolic activity of CYP1A2 in rats [J]. *Chin J Clin Pharm(中国临床药理学杂志)*, 2011, 27(10): 773-776.
- [12] WU B L, LIU P, GAO Y, et al. Effect of water from traditional Chinese medicines *Rehmannia glutinosa*, *Scrophularia ningpoensis*, *Asparagus cochinchinensis* and *Ophiopogon japonicus* on contents of CYP450 and activities of CYP3A, CYP2E1 and CYP1A2 in rat [J]. *China J Chin Mater Med(中国中药杂志)*, 2011, 36(19): 2710-2714.
- [13] XIE R F, ZHOU X. The research progress of traditional Chinese medicine on the cytochrome P450 metabolic effects [J]. *Chin J Clin Pharmacol Ther(中国临床药理学与治疗学)*, 2009, 14(6): 697-701.
- [14] WASHIO I, MAEDA M, SUGIURA C, et al. Cigarette smoke extract induces CYP2B6 through constitutive androstane in hepatocytes [J]. *Drug Metab Dispos*, 2011, 39(1): 1-3.
- [15] GERVOT L, ROCHAT B, GAUTIER J C, et al. Human CYP26B: expression, inducibility and catalytic activities [J]. *Pharmacogenetics*, 1999, 9(3): 295-306.
- [16] HANNA I H, REED J R, GUENGERICH F P, et al. Expression of human cytochrome P450 2B6 in *Escherichia coli*: characterization of catalytic activity and expression levels in human liver [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2000, 376(1): 206-216.
- [17] DISTLERATH L M, REILLY P E, MARTIN M V, et al. Purification and characterization of the human liver cytochromes P450 involved in debrisoquine 4-hydroxylation and phenacetin O-deethylation, two prototypes for genetic polymorphism in oxidative drug metabolism [J]. *J Biol Chem*, 1985, 260(15): 9057-9067.
- [18] GUT J, CATIN T, DAYER P, et al. Debrisoquine/sparteinetype polymorphism of drug oxidation: purification and characterization of two functionally different human liver cytochrome P-450 isozymes involved in impaired hydroxylation of the prototype substrate bufuralol [J]. *J Biol Chem*, 261(25): 11734-11743.
- [19] SHIMADA T, YAMAZAKI H, MIMURA M, et al. Interindividual variations in human liver cytochrome P450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens, and toxic chemicals: Studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1994, 270(1): 414-423.
- [20] SIEGLE I, FRITZ P, ECKHARDT K, et al. Cellular localization and regional distribution of CYP2D6 mRNA and protein expression in human brain [J]. *Pharmacogenetics*, 2001, 11(3): 237-245.
- [21] CAI W M. Advance prospect of pharmacogenetics on the personalized medicine [J]. *Chin Pharm J(中国药学杂志)*, 2003, 38(8): 572-575.
- [22] BJORNSSON T D, CALLAGHAN J T, EINOLF H J, et al. The conduct of *in vitro* and *in vivo* drug-drug interaction studies: a Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) perspective [J]. *Drug Metab Dispos*, 2003, 31(7): 815-832.
- [23] BO M H, ZHANG Y, LIU J X, et al. Research approaches of CYP450s' induction/inhibition and their application on drug development [J]. *Chin J Clin Pharmacol Ther(中国临床药理学与治疗学)*, 2011, 16(5): 579-585.
- [24] LOU S J. The effect of Triazolam tablet on patients treated with rifampin [J]. *Mod J Integr Chin Tradit West Med(现代中西医结合杂志)*, 2007, 16(27): 4035.
- [25] YU L J, DREWES P, GUSTAFSSON K, et al. *In vivo* modulation of alternative pathways of P-450-catalyzed cyclophosphamide metabolism: impact on pharmacokinetics and antitumor activity [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1999, 288(3): 928-937.
- [26] LIU X L, TANG J, SONG J, et al. The effect of tetramethylpyrazine on the pharmacokinetics of intragastrically administered cyclosporine A in rats [J]. *Acta Pharm Sin(药学报)*, 2006, 41(9): 882-887.
- [27] LIM M L, MIN S S, ERON J J, et al. Coadministration of lopinavir/ritonavir and phenytoin results in two-way drug interaction through cytochrome P-450 induction [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2004, 36(5): 1034-1040.

收稿日期: 2013-10-30

抗脑胶质瘤中药的研究进展

吕林林, 许丽娜, 彭金咏* (大连医科大学药学院, 辽宁 大连 116044)

摘要: 脑胶质瘤是中枢神经系统最常见的、预后较差的原发性恶性肿瘤, 目前临床上治疗方法是以放射疗法和手术治疗为主, 化学药物治疗为辅。患者对于传统的放化疗方法有较大的不良反应, 而中药对抗肿瘤具有相对安全性和作用持久性而被广泛研究和关注。本文对近年来国内外抗脑胶质瘤天然产物的研究进展作简要综述。

关键词: 脑胶质瘤; 天然产物; 中药复方; 提取物; 有效成分

中图分类号: R285.6

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2014)08-1024-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.08.031

基金项目: 教育部新世纪优秀人才支持计划(NCET-11-1007); 辽宁省高等学校创新团队支持计划(LT2013019)

作者简介: 吕林林, 女, 硕士生 Tel: (0411)86110417 E-mail: lvlinlinyu@126.com *通信作者: 彭金咏, 男, 博士, 博导, 教授 Tel: (0411)8611-0417 E-mail: jinyongpeng2008@126.com

Research Progress of Anti-glioma Chinese Medicine

LYU Linlin, XU Lina, PENG Jinyong* (College of Pharmacy, Dalian Medical University, Dalian 116044, China)

ABSTRACT: Glioma is the most common and poor prognosis primary malignant tumor in central nervous system. Currently, the clinical treatment of glioma includes radiation therapy and surgical treatment, supplemented by chemotherapy. Because of traditional chemotherapy and radiotherapy for patients with toxic side effects, Chinese medicine has been studied extensively and concerns with relative safety and durability. This article briefly summarizes the researched progress of anti-glioma natural products in recent years.

KEY WORDS: glioma; natural products; Chinese herbal compound; extract; active composition

脑胶质瘤是中枢神经系统最常见的、预后较差的原发性恶性肿瘤,占颅内肿瘤的50%~60%^[1],该肿瘤多见于成人,肿瘤好发于额叶、颞叶白质,浸润范围广,常穿过胼胝体到对侧,呈蝴蝶状生长。据统计,脑胶质瘤的发病率为2~3/10万人,即使给予手术联合放化疗,低级别胶质瘤患者的平均存活时间仅为3~5年,高级别胶质瘤为1~2年^[2]。

大多数癌症通过癌细胞扩散全身而导致死亡,但脑胶质瘤与其他肿瘤不同,其肿瘤细胞的生长及侵入正常组织快速,并能够摧毁遇到的所有组织,其不规则的形状很难知道其正确位置。放射疗法和手术是对脑胶质瘤的一线治疗方法,并常以化学药物治疗为辅。目前临床上常用的化疗药物主要有西药替莫唑胺、尼莫司丁和阿伐斯丁等。传统的放化疗治疗方法往往会对患者产生较大的不良反应,如杀伤正常组织细胞、抑制骨髓生长、脱发、胃肠道反应和以及多药耐药等。近年来,随着回归自然热潮的兴起,人们将目光转向了自然界,中药因其相对安全性和作用持久性而被广泛关注和研究^[3],并取得了一些可喜的成果,也有望在抗脑胶质瘤方面取得突破。

常用来研究的中药主要有中药复方、植物提取物和活性单体成分,笔者对抗脑胶质瘤中药的研究进展作一综述。

1 用于脑胶质瘤预防和治疗的中药复方

中医从整体论治观出发,采用扶正固本、解毒抗癌等多种手段,在治疗脑胶质瘤方面已取得可观的效果。中药复方大多从脏腑理论体系出发,以治疗肝、脾、肾三脏虚损,攻逐痰、瘀、湿为主,在控制肿瘤增殖、减毒增效、预防复发、延长生存期和改善生活质量等方面具有独特的优势。近年来,中药复方在抗脑胶质瘤方面的研究报道日渐增多,这有望成为今后抗脑胶质瘤的主

要方向之一。

马兰义^[4]发现一种中药复方,组方包括生地、牛黄、牛蒡子、急性子、女贞子、乳香和没药等,该中药复方适用于未进行手术或手术部分已切除、术后复发和放化疗后的患者,特别对脑瘤引起的头痛、恶心呕吐、耳鸣、肢体麻木、抽搐、精神障碍和视物不清等效果更为明显。王育琴等^[5]发现一种由土茯苓、三七、川贝母、白英、沉香和何首乌等组成的中药复方,这种中药复方具有清热解毒、活血化痰和扶正培本的作用,能有效治疗神经胶质瘤,且不良反应小。除此之外,由半枝莲、白花蛇舌草、生黄芪、土茯苓、当归和大黄等组成的蛇枝黄芩汤也具有抗脑胶质瘤作用,该方能阻滞脑胶质瘤的发展进程,可用于脑胶质瘤的治疗,值得临床推广^[6]。也有报道由党参、太子参、玄参、炒白术和薏苡仁等组成的圣和散^[7]易透过血脑屏障,并对胶质瘤C6细胞增殖具有明显的抑制作用^[8]。黄连解毒汤含有环稀醚萜、生物碱和黄酮类等化学成分,已有研究证实该方能抑制脑胶质瘤C6细胞的生长^[9]。

2 用于脑胶质瘤预防和治疗的中药提取物

中药提取物是以植物为原料,通过物理化学提取分离过程,定向获取和浓集得到的植物中的某一种或多种有效成分,且不改变其有效成分的结构。中药提取物具有服用方便、疗效稳定、质量易于控制等优势,在抗肿瘤方面已得到充分的证实。

蛇六谷又名魔芋,有解毒和软坚散结等作用,广泛用于治疗各种恶性肿瘤。研究发现,蛇六谷的醇提取物、石油醚萃取物和乙酸乙酯萃取物对C6细胞增殖均具有一定的抑制作用^[10]。仙鹤草又名西洋龙芽草,具有良好的收敛效果。仙鹤草多糖是仙鹤草水提物的醇沉物,现代研究表明仙鹤草多糖对脑胶质瘤U251细胞的生长具有抑制作

用^[11]。半枝莲具清热解毒、活血祛瘀、消肿止痛、抗肿瘤等功能，其乙醇提取物能够抑制胶质瘤 C6 细胞的增殖、促进其凋亡，并且能增强荷瘤机体对胶质瘤的抵抗能力^[12]。合欢花为豆科植物合欢的干燥花序，其水提物能够明显抑制胶质瘤 C6 细胞增殖^[13]。紫花前胡是伞形科植物紫花前胡的干燥根，Cho 等^[14]研究证实，紫花前胡的醇提物能够抑制胶质瘤 C6 细胞增殖，并通过增加 caspase-3 和 caspase-7 的活性来诱导细胞凋亡。洋葱的乙醇提取物洋葱总黄酮能有效透过血脑屏障，对人胶质母细胞瘤 U251 细胞增殖有明显的抑制作用，并使 U251 细胞阻滞于 G2/M 期^[15]。研究发现从海带中提取的海带硫酸多糖对胶质瘤 C6 细胞的生长具有明显的抑制作用，并通过影响 p53 的表达及阻滞细胞周期来促进细胞凋亡^[16]。桑黄是一种珍贵的药用真菌，从中分离出的桑黄总三萜对脑胶质瘤 U251 细胞的增殖具有抑制作用^[17]。此外，桑寄生科槲寄生属植物槲寄生也具有一定的抗脑胶质瘤作用，这种作用与其含有的活性高分子化合物如毒肽类、糖蛋白和多糖等有关^[18]。

3 用于脑胶质瘤预防和治疗的中药有效成分

中药有效成分是从药用植物中分离制备并具有生物活性的单体化合物，具有结构和理化性质明确等特点，可以更好地用于质量控制、药理毒理、分子机制和作用靶点等研究。目前发现可用于脑胶质瘤预防和治疗的活性单体化合物主要有皂苷类、萜类、黄酮类、酚类及生物碱类等。

3.1 皂苷及萜类

天然皂苷和萜类化合物以其具有较强的抗肿瘤、抗炎活性，日益受到重视。

人参皂苷(ginsenoside)是人参的主要有效成分，现已明确知道的 GS 单体约有 40 余种，其中研究最多且与肿瘤最为相关的是 Rg3 与 Rh2。大量研究表明，Rg3 与 Rh2 在抗癌方面具有较好的活性。邱建武等^[19]研究发现，Rh2 通过抑制 hTERT 基因表达来诱导人脑胶质瘤 U251 细胞凋亡。人参皂苷 Rg3 可通过激活 AKT 和 p53/p21 信号通路和抑制脑胶质瘤血管内皮细胞生长因子(VEGF)表达来诱导人脑胶质细胞凋亡^[20-21]。廖义林等^[22]经实验发现，人参皂苷 Rg3 可能通过抑制脑胶质瘤 Vimentin 表达和增强 GFAP 的表达而发挥抗抗肿瘤作用。九节龙皂苷(ardipusilloside)是从九节龙全草中分离出的单体化合物，研究表明九

节龙皂苷能提高免疫力，通过调控 caspase-3 和 Bcl-2 表达来诱导胶质瘤 SHG-44 细胞凋亡^[23]；能够有效抑制脑胶质瘤 U87 细胞迁移和侵袭，其机制可能与降低细胞 MMP-2 活性相关^[24]。

研究发现，已有多种萜类化合物对脑胶质瘤具有一定的抑制作用，其中包括二萜类、三萜类、倍半萜类和环烯醚萜类。雷公藤除了有抗炎、免疫和抗生育等作用外，还具有抗肿瘤作用。目前已从雷公藤中分离出 70 多种化学单体，其中二萜内酯类为主要活性成分，雷公藤甲素(triptolide)对胶质瘤 SHG-44、U251 和 C6 细胞的生长均有明显的抑制作用；雷公藤红素(Celastrol)也对胶质瘤细胞的生长具有一定的抑制作用，这种作用可能与促进 bax 表达和抑制 bcl-2 表达有关^[25]。冬凌草甲素(oridonin)是从唇形科香茶菜属植物中提取的一种四环二萜类化合物，研究表明该化合物有广泛的抗菌、抗肿瘤、抗病毒和消炎作用。冬凌草甲素能上调 bax 和 caspase-3 基因表达、下调 bcl-2 基因表达、阻滞细胞于 G2/M 期来诱导人脑胶质瘤 U251 细胞凋亡^[26-27]。紫杉醇(taxol)是从欧洲短叶红豆杉中分离得到一种新的具有抗肿瘤作用的活性物质，它具有独特结构的二萜类成分，是在 taxane 系中发现的第一个具有活性的化合物。紫杉醇具有广谱抗癌活性，现已成为治疗相关癌症的临床一线用药。据报道，紫杉醇能通过增加 CDK1 和 CyclinB1 蛋白的表达，降低 CyclinD1 蛋白的表达来抑制神经胶质瘤 U373 细胞增殖，引起有丝分裂期阻滞，诱导细胞凋亡^[28]；它对胶质瘤 C6 细胞的生长也具有明显的抑制作用，阻滞细胞于 G2/M 期^[29]。土槿皮乙酸(pseudolaric acid B)是从松科植物金钱松的根皮中分离出的有效成分，具有独特的二萜母核结构。现代研究表明，土槿皮乙酸可下调胶质瘤 C6 细胞 Survivin 的表达，上调 LC3 和 cleaved-PARP 的表达，阻滞细胞于 G2/M 期、下调 PCNA 表达来抑制胶质瘤 C6 细胞增殖，并促进其凋亡^[30-31]。

熊果酸(ursolic acid)又名乌索酸、乌苏酸，广泛存在于多种天然植物和草药中，是一种具有抗炎、护肝和降血脂等多种生物学活性的三萜类化合物。该化合物能抑制脑胶质瘤 U251 细胞增殖，这与其下调 p-ERK1/2、cyclinD1 和 survivin 蛋白表达、上调 p21^{waf/cip1} 和 caspase-3 的表达有关^[32]。乳香为橄榄科植物卡氏乳香树的胶状树脂，乳香

经分离得到大量萜类化合物，其中含量最多的为乳香酸(boswellic acids)。研究显示，乳香酸能够在体内抑制脑胶质瘤细胞增殖^[33]而有望成为潜在的治疗脑胶质瘤药物，但作用机制还有待进一步研究。大豆甾醇 B(soyasapogenol B)是从大豆皂醇 B 组中分离得到的一种三萜类化合物。经研究证实，大豆甾醇 B 通过诱导细胞色素 C 的释放，激活 caspase 及联通路来诱导人脑胶质瘤 SNB19 细胞凋亡^[34]，具有潜在的抗脑胶质瘤活性。

青蒿素(artemisinin)是从菊科植物黄花蒿和青蒿中分离的一种有效单体，具有抗疟和清热等功效，是我国首先发现的新构型抗疟药。双氢青蒿素(dihydroartemisinin)是一种活性较强的青蒿素衍生物。近年研究发现，青蒿素对大脑神经胶质瘤细胞具有较强的选择性杀伤作用，能诱导人胶质瘤 U251 细胞凋亡，并抑制其增殖^[35]。双氢青蒿素亦能抑制胶质瘤 C6 细胞增殖，并诱导其凋亡，这种细胞毒作用与其诱导 ROS 产生有关^[36]；它也能抑制人胶质瘤 SHG-44 细胞增殖，这可能与其提高 CyclinB1 的表达有关^[37]。榄香烯(elemene)是从姜科植物温郁金中提取的有效抗肿瘤成分，是一种倍半萜烯化合物，体外研究表明榄香烯能够诱导多种肿瘤细胞凋亡。徐英辉等^[38]研究发现，榄香烯无论是对离体培养的胶质瘤细胞、胶质瘤动物模型，还是临床胶质瘤病例均具有确切的抗胶质瘤细胞增殖、促进凋亡作用，并具有较高的安全性。榄香烯可通过调节胶质瘤细胞中 MAPK 信号传递系统，启动下游效应分子，导致肿瘤细胞周期停滞于 G₀/G₁ 期，抑制细胞增殖、促进凋亡分化，从而发挥抗肿瘤作用。

羟基酪醇(hydroxytyrosol)是一种环烯醚萜类羟基芳族化合物，它主要是以酯化物橄榄苦苷的形式存在于橄榄的各个部位，橄榄苦苷经过水解后可得到游离的羟基酪醇，具有脂溶性和水溶性的醇临二酚。已有研究表明该化合物有抗癌、抗菌和抗炎等多种生物活性。金元宝^[39]研究发现，低浓度的羟基酪醇能够诱导人脑胶质瘤 U251 细胞凋亡并使其阻滞在 S 期。

3.2 黄酮及酚类化合物

黄酮和酚类化合物是广泛存在于多种植物中的酚类化合物，具有广泛的生物学活性，现已成为天然产物抗肿瘤研究的热点领域之一，目前已有多种黄酮及酚类化合物在抗脑胶质方面具有较

好的研究和应用价值。

槲皮素(querletin)是一种天然黄酮类化合物，广泛存在于多种植物的花、叶和果实中，是人类饮食中最主要的生物类黄酮^[40]。近年研究发现，槲皮素是最强的抗癌剂之一，能抑制乳腺癌、肺癌和结肠癌等多种肿瘤细胞的增殖并诱导细胞凋亡。周立祥等^[41]经实验发现槲皮素通过上调 p53 蛋白表达和下调 Bcl-2 蛋白表达来诱导 C6 细胞凋亡。鸢尾酮(iripallidal)是一种国际公认的高级香料，主要存在于鸢尾科植物的根茎以及橡苔植物中，其中含有约 75%的 γ -鸢尾酮、25%的 α -鸢尾酮和微量的 β -鸢尾酮。鸢尾酮对脑胶质瘤多种细胞的生长均有抑制作用，并且是 Akt/mTOR 和 STAT3 信号通路的双重抑制剂^[42]。柚皮苷(naringin)是一种双氢黄酮类化合物，主要存在于芸香科柑橘属植物柚、葡萄柚和酸橙及其变种的果皮及果实中。柚皮苷具有糖脂代谢调节、抗炎、抗氧化应激和心肌保护等作用，也能有效防治心血管疾病。初步研究发现，柚皮苷对脑胶质瘤也具有一定的抑制作用，Devan 等^[43]实验证实，柚皮苷能够通过调节 Bcl-2/Bax 的比例使线粒体中的细胞色素 C 释放，从而激活 caspase-3/9 的活性，增强 Cx43 的表达来诱导 C6 细胞凋亡。水飞蓟素为菊科植物水飞蓟的总提取物，其中含量最高为水飞蓟宾(silibinin)。水飞蓟宾是临床治疗慢性肝炎的常用药物，也具有抗肿瘤作用。它能通过钙蛋白酶依赖通路及 AIF 的核转位作用来诱导脑胶质瘤 U87MG 细胞凋亡^[44]。Kim 等^[45]也在研究中证实水飞蓟宾能够通过 Ca²⁺/ROS/ MAPK 依赖的分子机制来诱导 U87MG 细胞凋亡。山奈酚(kaempferol)主要源于姜科植物山奈的根茎，广泛存在于各种水果和蔬菜中，其药用价值十分广泛，临床上常被用于治疗心血管疾病、痛症及免疫系统疾病。此外，山奈酚还具有防癌和抗癌作用，它能激活 ERK 和 Akt 信号通路，下调 XIAP 和 Survivin 蛋白表达来诱导脑胶质瘤 A172 细胞凋亡^[46]。丹参酮 II A(tanshinone II A)是从丹参中提取出来的一种脂溶性萜醌类化合物，除具有抗炎和抗氧化等作用外，也具有较显著的抗肿瘤作用。丹参酮 II A 能够显著抑制人脑胶质瘤 U251 细胞增殖和分化，其机制主要是阻滞细胞周期，上调 ADPRTL1、GFAP 和 CYP1A1 的蛋白表达，下调 nestin 蛋白表达^[47]。金丝桃素(hypericin)是贯叶连翘中最具生物

活性的物质,具有抗病毒、抗抑郁、抗肿瘤和光动力活性。研究发现金丝桃素能抑制C6细胞增殖,阻滞细胞在G1期^[48];光活化的金丝桃素还能通过抑制细胞的DNA复制和转录能力,从而诱导C6细胞凋亡^[49]。儿茶素(catechins)是茶叶中黄烷醇类物质的总称,约占茶多酚含量的75%~80%。已有研究表明儿茶素具有较好的抗突变和抗癌作用。此外,儿茶素能明显抑制U251细胞增殖,并阻滞细胞于S期^[50]。

白藜芦醇(resveratrol)是一种非黄酮类的多酚化合物,广泛存在于自然界中,多种药用植物和食物中都含有此成分。具有调节脂质代谢、抑制血小板聚集、保护心血管、抗炎、抗肿瘤等多种生物学活性。据报道,白藜芦醇能上调Bax和caspase-3的表达,下调Bcl-2、Bcl-XL、CyclinD1和STAT3表达,抑制U251细胞增殖并诱导其凋亡^[51];也能抑制A172细胞^[52]和SHG-44细胞生长,并诱导其凋亡和细胞周期改变,这为白藜芦醇用于治疗脑胶质细胞瘤提供了实验依据^[53]。姜黄素(Curcumin)是从草本植物姜黄的根茎中提取出来的一种酚类色素,具有抗炎、抗氧化和抗肿瘤等作用。刘恩渝等^[54]研究发现,姜黄素能够以p53依赖方式诱导人脑胶质瘤细胞U251凋亡及细胞周期阻滞;方俊杰等^[55]发现,姜黄素通过调节ERK信号通路及其下游信号分子c-fos、MMP-9、GFAP和Ets-1的表达来抑制人脑胶质瘤U251细胞增殖。

3.3 生物碱类

生物碱是中草药、生物及海洋生物中抗肿瘤的一类主要活性成分,现已开发出多种抗肿瘤药物,在临床上都取得了良好的疗效。

羟基喜树碱(hydroxycamptothecin)是喜树碱的衍生物,临床上主要用于治疗肝癌、胃癌、食管癌等。在抗脑胶质瘤方面,胡婧^[56]证实羟基喜树碱缓释片脑内植入能明显延长荷瘤大鼠的生存期,这表明羟基喜树碱可用于脑胶质瘤的治疗。秋水仙碱(colchicine)是从百合科秋水仙的球茎和种子中提取的一种卓酚酮类生物碱,是一种高效抗痛风药。亦有文献报道,秋水仙碱对G422胶质瘤细胞的生长有明显的抑制作用^[57],也对C6胶质瘤细胞的生长有较明显的抑制作用^[58]。千金藤素(cepharanthine)又名千金藤碱,是从防己科千金藤属植物中提取分离出来的生物碱,临床上多用于

防治肿瘤患者因放、化疗及其他原因所致的白细胞减少症。此外,千金藤素还具有诱导脑胶质瘤细胞凋亡的生物活性^[59]。苦参碱(matrine)是从中药苦参干燥根中提取的一种活性物质,具有抗炎和抗心律失常等药理作用,对多种肿瘤细胞及移植肿瘤的生长有较好的抑制作用。张淑君等^[60]发现,苦参碱通过上调TRADD的表达来诱导胶质瘤C6细胞凋亡;张淑杰等^[61]证实,苦参碱通过启动死亡受体和线粒体信号通路来诱导C6细胞凋亡。波尔定碱(boldine)是一种阿朴啡类生物碱,其广泛存在于波尔丁树木的叶子和树皮中,具有抗炎、抗氧化、抗癌、保肝等活性而受到广泛的关注,也有研究证实它能够抑制U138-MG、U87-MG和C6脑胶质细胞的生长,阻滞U138-MG细胞周期,使其停滞在G2/M期^[62]。小檗碱(berberine)又称黄连素,是一种常见的异喹啉生物碱,具有抗菌、抗炎、抗氧化、抗癌等多方面的药理作用。Lin等^[63]在研究中证实,小檗碱也具有增强As₂O₃,抑制脑胶质瘤C6细胞生长的作用。

3.4 其他类

除上述皂苷类、萜类、生物碱类、黄酮类等多种化合物外,还有木质素类、植物氨基酸类和异硫氰酸盐类等化合物,它们在抗脑胶质瘤方面也具有广泛的应用。

五味子乙素(schizandrin B)是北五味子中含量最高的联苯环辛烯类木脂素,已有报道表明可作为P-糖蛋白抑制剂,能够逆转肿瘤的多药耐药性,也能通过抑制脑胶质瘤血管生成抑制SHG-44细胞的VEGF蛋白表达及细胞生长来发挥抗肿瘤作用^[64]。含羞草氨酸(mimosine)是热带银合欢属豆科植物种子和叶内发现的非蛋白质组分的氨基酸,对动物和微生物具有毒性。对含羞草氨酸的药理活性研究报道较少,但近期有国外学者研究显示^[65],含羞草氨酸能够诱导脑胶质瘤C6细胞产生ROS、激活线粒体通路、激活p38和ERK蛋白表达,诱导肿瘤细胞凋亡。莱菔硫烷(sulforaphane)是十字花科植物中含有的一种异硫氰酸盐类成分,植物西兰花中的含量最高。莱菔硫烷是蔬菜中防癌和抗癌效果最好的天然活性物质之一,对多种癌症都具有很好的防治作用。近期有研究显示,莱菔硫烷通过启动线粒体通路和caspase通路,激活MEK/ERK、NF- κ B和MMP的活性来诱导脑胶质瘤GBM8401细胞凋亡^[66]。抑胶素作为一种特

异性氯离子通道阻滞剂，是一种蝎毒素多肽，其有效成分是氯毒素(chlorotoxin)。它能特异性与胶质瘤细胞表面的氯离子通道结合，进而杀死瘤细胞，因此氯毒素作为人体神经胶质瘤靶向药物有着巨大的应用前景。研究发现，抑胶素能够抑制胶质瘤生长，提高神经细胞活性，使神经细胞黏附分子增加，从而抑制恶性胶质瘤细胞体外侵袭能力^[67]；还能够下调 C6 细胞的 Cx43 蛋白表达，影响细胞间的缝隙连接来发挥体外抗肿瘤作用^[68]；抑胶素也能够抑制 C6 胶质瘤细胞血管内皮生长因子 VEGF^[69]，上调 P16 蛋白表达^[70]。

综上所述，天然产物将以其相对安全性和作用持久性的优势成为治疗脑胶质瘤的新主导，并在抗脑胶质瘤的开发和研究方面已取得了较好的成绩。我国已经对中药复方、提取物及有效成分均进行了广泛和卓有成效的探索，并积累了宝贵的经验和实验资料。由于胶质瘤的发生和发展及其预防和治疗非常复杂，因此研发高效低毒的活性天然产物，以及研究分析天然产物抗脑胶质瘤的分子机制、作用靶点及临床应用等方面的任务还十分艰巨。我们应以天然产物抗脑胶质瘤的研发与应用为目标，开发出更多具有抗胶质瘤活性的天然产物。

REFERENCES

- [1] ROCK K, MCDRALE O, FORDE P, et al. A clinical review of treatment outcomes in glioblastoma multiforme—the validation in a non-trial population of the results of a randomised Phase III clinical trial; has a more radical approach improved survival? [J]. *Br J Radiol*, 2012, 85(1017): 729-733.
- [2] HOPKINS K, CHANDLER C, EATOUGH J, et al. Direct injection of 90Y MoAbs into glioma tumor resection cavities leads to limited diffusion of the radioimmunoconjugates into normal brain parenchyma: a model to estimate absorbed radiation dose [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998, 40(4): 835-844.
- [3] XU Q, BAUER R, HENDRY B M, et al. The quest for modernization of traditional Chinese medicine [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2013, 13: 132. DOI: 10.1186/1472-6882-13-132.
- [4] MA L Q. Traditional Chinese medicine composition for treating brain glioma: China, 201210099266.7 [P]. 2012-07-18.
- [5] WANG Y L, LIN XL, GAO L, et al. Traditional Chinese medicine composition and its preparation method for the treatment of gliomas: China, 201010234220.2 [P]. 2010-12-22.
- [6] JIANG R M, YAN Z L, WANG D L, et al. Clinical analysis of 33 cases of She Zhi Huang Ling Decoction in the treatment of brain glioma [J]. *J Shandong Univ Tradit Chin Med*(山东中医药大学学报), 2010, 34(5): 424-426.
- [7] DONG X Z, TANG X A, GAO Q H, et al. Study on the

auxo-action of borneol accelerating transportation of durg through the BBB [J]. *Chin J Hosp Pharm*(中国医院药学杂志), 2002, 37(4): 275-277.

- [8] XIA Y S, WANG J H, WU Y Z, et al. Inducing differentiation effect of Shenghe powder on C6 brain glioma cells [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*(时珍国医国药), 2007, 5(2): 290-291.
- [9] LI J, YANG M, XU H C. Effects of Huanglian Jiedu decoction on the proliferation of C6 glioma cells [J]. *Shandong Med J* (山东医药), 2011, 51(46): 28-29.
- [10] PAN L, CHEN P F, WU Q F, et al. The empirical study on effect of different extracts of *Rhizoma Amorphophalli* on the proliferation of cell HepG-2 and C6 [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*(中华中医药学刊), 2010, 28(8): 1625-1629.
- [11] ZHU K, ZHANG C, WANG J, et al. Extraction of total polysaccharides from *Agrimonia pilosa* and evaluation of its inhibitory activity on human glioblastoma U251 cells *in vitro* [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*(中国实验方剂学杂志), 2012, 18(12): 188-191.
- [12] JIN X F. Experimental study on the inhibition effect of *Scutellaria barbata* D.Don extract by ethanol upon glioma on brain [D]. Shandong: Shandong Traditional Medical University, 2011.
- [13] ZAN Y W, ZHANG L W, CHEN T G. Growth inhibiting and apoptosis-inducing effects of the aqueous extract of *Albizia julibrissin* Durazz flower on rat glioma cells C6 [J]. *J Shanxi Univ(Nat Sci Ed)*(山西大学学报: 自然科学版), 2012, 35(1): 122-125.
- [14] CHO S H, KIM D K, KIM C S, et al. Induction of apoptosis by *Angelica decursiva* extract is associated with the activation of caspases in glioma cells [J]. *J Korean Soc Appl Biol Chem*, 2009, 52(3): 241-246.
- [15] HE D, FAN X J, YANG M M, et al. The study of flavanoids extracted from onion by two method permeating through blood-brain barrier and their repression effects on the viability of U251 cells [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med*(中药药理与临床), 2011, 27(3): 84-87.
- [16] LI X, XU C S, ZHAO Y F, et al. Laminaria polysaccharide sulphate inhibited the proliferation of brain tumor cells [J]. *Chin J Biochem Pharm*(中国生化药物杂志), 2012, 33(4): 399-401.
- [17] XIE J N, SONG S F, LI X, et al. Extraction of total triterpenoids from *Phellinus igniarius* and evaluation its inhibitory activity on human glioblastoma U251 cells *in vitro* [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*(中国实验方剂学杂志), 2012, 18(5): 24-26.
- [18] UCAR E Ö, ARDA N, AITKEN A. Extract from mistletoe, *Viscum album* L., reduces Hsp27 and 14-3-3 protein expression and induces apoptosis in C6 rat glioma cells [J]. *Genet Mol Res*, 2012, 11 (3): 2801-2813.
- [19] QIU J W, LUO J S, GU L X, et al. The studies on the apoptosis of human glioma U251 cells induced by GS-Rh2 [J]. *Liaoning J Tradit Chin Med*(辽宁中医杂志), 2011, 38(4): 773-776.
- [20] SIN S, KIM S Y, KIM S S. Chronic treatment with ginsenoside Rg3 induces Akt-dependent senescence in human glioma cells [J]. *Int J Oncol*, 2012, 41(5): 1669-1674.
- [21] ZHANG J P, FU Y G, LIU D Q. Effects of ginsenoside Rg3 GFAP and Vimentin expression in rat glioma [J]. *J Fourth Mil Med Univ*(第四军医大学学报), 2009, 30(13): 1173-1176.
- [22] LIAO Y L, ZHANG J P, SUN X M. Ginsenoside induces differentiation of C6 glioma cells in rat [J]. *Chin J Clin*

- Anatom(中国临床解剖学杂志), 2010, 33(2): 207-210.
- [23] LI J, ZHANG L, FEI Z. Apoptosis of glioma SHG-44 cells induced by ardupusilloside and its mechanism [J]. J Clin Neurosurg(临床神经外科杂志), 2009, 5(2): 57-60.
- [24] WANG L, WANG R, LI X B, et al. Effects of ardupusilloside- I on cell migration and invasion ability of glioma U87 cells [J]. Chin Tradit Pat Med(中成药), 2012, 34(10): 1861-1865.
- [25] ZHOU Y X, HUANG Y L, XU Q N, et al. Several monomes from *Tripterygium wilfordii* inhibit proliferation of glioma cells *in vitro* [J]. Chin J Cancer(癌症), 2002, 14(6): 372-373.
- [26] LIN T, LI G, LIU Q L, et al. Effects of oridonin on the progress of apoptosis in human glioma U251 cells and its mechanisms [J]. J Shandong Univ (Health Sci)(山东大学学报: 医学版), 2010, 48(8): 8-12.
- [27] YIN B, YU L S, LIN J, et al. Apoptosis of C6 astrocytoma cells induced by oridonin [J]. J Wenzhou Med Coll(温州医学院学报), 2010, 42(5): 436-440.
- [28] WEI X Y, TU Y, XU Z W, et al. The mechanism of the induction of cell cycle arrest and inhibition on U373 cells by PTX [J]. Chin Pharmacol Bull(中国药理学通报), 2011, 27(4): 543-547.
- [29] GUO W S, LIU X B. Effects of paclitaxel on the inhibition of proliferation of glioma cell line C6 [J]. Pract J Med Pharm(实用医药杂志), 2006, 23(5): 581-584.
- [30] CHEN Z J, SUN D T, YUAN Y. Inhibitory effect of pseudolaric acid B on growth of rat glioma C6 cells [J]. J Shanghai Jiaotong Univ(上海交通大学学报), 2012, 32(6): 716-719, 725.
- [31] CHEN Z J, SUN D T, YUAN Y. Inhibitory effect of pseudolaric acid B on proliferation of rat glioma C6 cells [J]. Acad J Sec Milit Med Univ(第二军医大学学报), 2012, 33(5): 484-487.
- [32] YUAN H S, WANG P. Effects of ursolic acid on the proliferation of glioma cell line U251 [J]. China Med Her(中国医药导报), 2008, 27(12): 1440-1442.
- [33] WINKING M, SARIKAYA S, RAHMANIAN A, et al. Boswellic acids inhibit glioma growth: a new treatment option? [J]. J Neurooncol, 2000, 46(2): 97-103.
- [34] YANAMANDRA N, BERLOW M A, KONDURI S, et al. Triterpenoids from Glycine max decrease invasiveness and induce caspase-mediated cell death in human SNB19 glioma cells [J]. Clin Exp Metastasis, 2003, 20(4): 375-383.
- [35] YAO Q M, CHENG G X, TANG D X, et al. Effect of artemisinin on apoptosis and proliferation of human U251 cells *in vitro* [J]. J Pract Med(实用医学杂志), 2008, 24(24): 4177-4179.
- [36] MA Z Q, HUANG X J, ZHANG W P, et al. Dihydroartemisinin inhibits proliferation and induces apoptosis of rats glioma C6 cells [J]. J Zhejiang Univ(浙江大学学报), 2007, 36(3): 267-272.
- [37] JIANG Q, CAO J P, JI R, et al. Investigation radiation sensitivity and mechanism on SHG-44 cells of human glioma induced by dihydroartemisinin [J]. J Radiat Res Radiat Proc(辐射研究与辐射工艺学报), 2011, 29(3): 163-168.
- [38] XU Y H, DONG B, YAO Y Q, et al. Elemene anti-glioma proliferation mechanism based on mitogen-activated protein kinase signal transduction systems [Z]. 2010.
- [39] JIN Y B. Purification of hydroxytyrosol and the mechanism of apoptosis on brain glial cells HEB and U251 glioma cell [D]. Nanchang: Nanchang University, 2012.
- [40] LIU Y, EHTESHAM M, SAMOTO K, et al. In situ adenoviral interleukin 12 gene transfer confers potent and long-lasting cytotoxic immunity in glioma [J]. Cancer Gene Ther, 2002, 9(1): 9-15.
- [41] ZHOU L X, LUO Y N, FU S L, et al. Effect of quercetin on proliferation of rat glioma C6 cells [J]. J Jilin Univ(吉林大学学报), 2006, 32(2): 251-256.
- [42] KOUL N, SHARMA V, DIXIT D, et al. Bicyclic triterpenoid Iripallidal induces apoptosis and inhibits Akt/mTOR pathway in glioma cells [J]. BMC Cancer, 2010(10): 328. Doi: 10.1186/1471-2407-10-328.
- [43] DEVAN S, PALANI M, ARAMBAKKAM J V. Naringenin promote apoptosis in cerebrally implanted C6 glioma cells [J]. Mol Cell Biochem, 2010, 345(1/2): 215-222.
- [44] JEONG J C, SHIN W Y, KIM T H, et al. Silibinin induces apoptosis via calpain-dependent AIF nuclear translocation in U87MG human glioma cell death [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2011(30): 44. DOI: 10.1186/1756-9966-30-44.
- [45] KIM K W, CHOI C H, KIM T H, et al. Silibinin inhibits glioma cell proliferation via Ca^{2+} /ROS/MAPK-dependent mechanism *in vitro* and glioma tumor growth *in vivo* [J]. Neurochem Res, 2009, 34(8): 1479-1490.
- [46] JEONG J C, KIM M S, KIM T H, et al. Kaempferol induces cell death through ERK and Akt-dependent down-regulation of XIAP and survivin in human glioma cells [J]. Neurochem Res, 2009, 34(5): 991-1001.
- [47] WANG J, WANG X J, JIANG S, et al. Growth inhibition and induction of apoptosis and differentiation of tanshinone IIA in human glioma cells [J]. J Neurooncol, 2007, 82(1): 11-21.
- [48] LIU X J, LI Y L, LUO Y N, et al. The effects of cell cycle by photodynamic hypericin induced C₆ glioma apoptosis [J]. Chin J Lab Diagn(中国实验诊断学), 2003, 7(1): 48-50.
- [49] LIU X J, JU Y, MENG Y, et al. Experimental study of glioma cells induced by light-induced photoactivation of hypericin [J]. Chin J Lab Diagn(中国实验诊断学), 2001, 5(1): 29-30.
- [50] LIANG L Q, JING, DANG J Z, et al. Inhibitory effect of catechins on proliferation of human glioma U251 cells [J]. The J Pract Med(实用医学杂志), 2011, 27(9): 1526-1528.
- [51] LIU H S, WANG J H, XU X N, et al. The effects of resveratrol on U251 glioma cells of expression of Bcl-2, Bcl-XL, CyclinD1 and STAT-3 [J]. World Notes Plant Med(国外医药: 植物药分册), Phytomedicines, 2008, 23(2): 72-74.
- [52] LIU H S, QI A D. Experimental study on resveratrol suppressing the growth of A172 glioma cells [J]. Drug Evaluat Res(药物评价研究), 2009, 32(2): 121-122.
- [53] CHANG H B, ZHANG X, ZHEN H N, et al. Experimental study on resveratrol suppressing the growth of SHG-44 glioma cells [J]. Chin J Neurosurg Dis Res(中华神经外科疾病研究杂志), 2006, 5(2): 119-123.
- [54] LIU E Y, ZHANG X, ZHANG J N, et al. Inhibitory effects of curcumin on glioma and molecular mechanisms study [J]. J Mod Oncol(现代肿瘤医学), 2008, 16(2): 170-173.
- [55] FANG J J. Contribution of ERK pathway to the curative effect of curcumin on human glioma U251 Cells [D]. Fuzhou: Fujian Medical University, 2009.
- [56] HU J. The investigation of HCPT sustained-release tablet implant into brain to cure glioma [D]. Chongqing: Third Military Medical University, 2008.
- [57] LEI S X, ZHOU H J, XIAO Z Y, et al. Effects of colchicine on proliferation and apoptosis of rat glioma G422 cells *in vitro* [J]. J Kunming Medl Univ(昆明医科大学学报), 2008, 29(5): 85-88.

- [58] TIAN B F. Experiment to study the effect of colchicine on rat C6 glioma cells *in vitro* and *in vivo* [D]. Kunming: Kunming Medical College, 2009.
- [59] KONO K, TAKAHASHI J A, UEBA T, et al. Effects of combination chemotherapy with biscochlorine-derived alkaloid (Cepharanthine) and nimustine hydrochloride on malignant glioma cell lines [J]. *J Neurooncol*, 2002, (56): 101-108.
- [60] ZHANG S J, QI J P, CHENG B L, et al. The effects of matrine in apoptosis of C6 glioma cells and TRADD expression [J]. *Prog Mod Biomed(现代生物医学进展)*, 2008, 8(4): 643-645.
- [61] ZHANG S J, WANG X H, CHENG B L. Matrine induces apoptosis of glioma cell C6 and the possible mechanism [J]. *Chin J Cancer Biother(中国肿瘤生物治疗杂志)*, 2008, 15(5): 451-457.
- [62] GERHARDT D, HORN A P, GAELZER M M, et al. Boldine: a potential new antiproliferative drug against glioma cell lines [J]. *Invest New Drugs*, 2009, 27(6): 517-525.
- [63] LIN T H, KUO H C, CHOU F P, et al. Berberine enhances inhibition of glioma tumor cell migration and invasiveness mediated by arsenic trioxide [J]. *BMC Cancer*, 2008(8): 58. Doi: 10.1186/1471-2407-8-58.
- [64] QI L, JIN H, LI Y Q, et al. Effect of schisandrin B on expression of vascular endothelial growth factor in glioma SHG -44 cells and its inhibitory effect on cell growth. [J]. *J Jilin Univ(吉林大学学报)*, 2013, 39 (1): 1-4.
- [65] QIAO S L, MURAKAMI K K, ZHAO Q H, et al. Mimosine-induced apoptosis in C6 glioma cells requires the release of mitochondria-derived reactive oxygen species and p38, JNK activation [J]. *Neurochem Res*, 2012, 37(2): 417-427.
- [66] HUANG T Y, CHANG W C, WANG M Y, et al. Effect of sulforaphane on growth inhibition in human brain malignant glioma GBM 8401 cells by means of mitochondrial and MEK/ERK-mediated apoptosis pathway [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2012, 63(3): 247-259.
- [67] CUI L, LIN W H, JIANG H Y, et al. Antigliomatin inhibitory effect on rat glioma and the impact of neural cell adhesion molecule [J]. *J Apopl Nerv Dis(中风与神经疾病杂志)*, 2005, 22 (22): 128-130.
- [68] LIN W H, MA D H, CUI L, et al. Effect of antigliomatin on expression of connexin 43 in rat glioma [J]. *J Jilin Univ(吉林大学学报)*, 2008, 34(3): 381-384.
- [69] CUI L, LIN W H, YANG Y, et al. Inhibitory effect of antigliomatin on expression of VEGF in rat C6 brain glioma cells [J]. *J Jilin Univ(吉林大学学报)*, 2007, 33(6): 989-991.
- [70] XIE X N, MA D H, LIN W H, et al. Study the effect of Antigliomatin on protein of p16 in C6 glioma cells *in vitro* [J]. *J Apopl Nerv Dis(中风与神经疾病杂志)*, 2005, 22(6): 515-516.

收稿日期: 2013-06-18

冬凌草甲素靶向给药系统研究进展

徐懋琳, 许雅妮, 叶琳, 孙晓译* (浙江大学城市学院医学院, 杭州 310015)

摘要: 目的 介绍冬凌草甲素靶向制剂的研究现状。方法 综述近年来国内外相关研究, 介绍靶向制剂靶向原理和特性、药动药效学研究进展, 并对其可行性和前景进行分析。结果 冬凌草甲素靶向制剂不仅可以提高冬凌草甲素的溶解度, 而且提高了靶部位药物浓度, 增强抗肿瘤效果、降低不良反应。结论 开发更高靶向效率、安全、经济、多类型的给药系统是未来冬凌草甲素靶向制剂的研究焦点。

关键词: 冬凌草甲素; 靶向; 抗肿瘤

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2014)08-1031-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.08.032

Advances in Oridonin Targeted Drug Delivery System

XU Maolin, XU Yani, YE Lin, SUN Xiaoyi* (*Medical College, Zhejiang University City College, Hangzhou 310015, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To introduce the progress on the research in oridonin targeted delivery. **METHODS** The researches of both domestic and abroad were reviewed in recent years. The targeting principal, efficiency, pharmacokinetics as well as pharmacodynamics were summarized. Its feasibility and prospect in drug delivery system was analyzed. **RESULTS** Oridonin targeted drug delivery system not only improves the solubility of oridonin, but also accumulates the drug at targeted sites, increases the anti-tumor activity and decreases toxicity. **CONCLUSION** The future research will focus on the

基金项目: 浙江省卫生厅科研基金(2012KYA067); 浙江省自然科学基金(LQ12H30004)

作者简介: 徐懋琳, 女 Tel: 18768109285 E-mail: 502019070@qq.com *通信作者: 孙晓译, 女, 博士, 讲师 Tel: (0571)88284325 E-mail: sunxiaoyi@zucc.edu.cn