

鬼针草属植物药的药理作用研究进展[△]

邓湘俊^{1,2*}, 潘卫松³, 张婷⁴, 曾晓燕², 李华⁵, 王霆^{1,2#} (1.中南大学湘雅药学院, 长沙 410013; 2.广州一品红制药有限公司, 广州 510760; 3.广州市药品检验所, 广州 510160; 4.上海中医药大学穆拉德中药现代化研究中心, 上海 201203; 5.广东省药品检验所, 广州 510180)

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)13-1860-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.13.37

摘要 目的:为鬼针草属植物药的综合开发与利用提供参考。方法:以“药理作用”“鬼针草”“婆婆针”“三叶鬼针草”“金盏银盘”“*Bidens*”“Pharmacological action”“Research progress”等为关键词,组合查询2007年1月—2016年9月在PubMed、中国知网、万方、维普等数据库中的相关文献,对婆婆针、三叶鬼针草、金盏银盘等鬼针草属常用植物药的药理作用研究进行综述。结果与结论:共检索到相关文献990篇,其中有效文献46篇。鬼针草属植物含有黄酮类、酚酸类、聚多炔类及挥发油化学成分。其中,婆婆针具有抑菌、保护心脑血管、保肝、抗肿瘤、抗炎镇痛、降血糖、降血脂、抗干眼等药理作用,三叶鬼针草具有保肝、抗肝纤维化、抗衰老、降血糖、抗肿瘤、镇痛、防石溶石等药理作用,金盏银盘对代谢失调紊乱性疾病(如糖尿病)可能具有治疗作用。目前对鬼针草属植物药在保肝、抗炎镇痛及抗肿瘤等药理作用研究较多,且以实验性研究为主,尚需进一步研究其药理作用机制。

关键词 鬼针草属;植物药;药理作用;研究进展

鬼针草来源于菊科(Compositae)鬼针草属(*Bidens* L.)多种植物,其野生资源十分丰富而极易采集。鬼针草在各地标准收载中存在同名异物、同物异名的现象,常用的鬼针草药材来源包括婆婆针(*B. bipinnata* L.)、三叶鬼针草(*B. pilosa* L.)、金盏银盘[*B. biternata* (Lour.) Merr. et Sherff]、白花鬼针草(*B. pilosa* L. var. *radiata* Schult. Bip)等的干燥全草^[1-4]。鬼针草属植物药含有黄酮类、酚酸类、聚多炔类及挥发油化学成分,具有抗炎镇痛、保肝、抗肿瘤、降血糖、降血脂等多种药理作用,可用于高血压、急性黄疸型肝炎、痢疾、跌打损伤、烧伤、前列腺肥大、足癣等疾病的临床治疗^[5-8]。笔者以“药理作用”“鬼针草”“婆婆针”“三叶鬼针草”“金盏银盘”“*Bidens*”“Pharmacological action”“Research progress”等为关键词,组合查询2007年1月—2016年9月在PubMed、中国知网、万方、维普等数据库中的相关文献。结果,共检索到相关文献990篇,其中有效文献46篇。现对婆婆针、三叶鬼针草、金盏银盘等鬼针草属常用植物药的药理作用研究进行综述,以期为其综合开发与利用提供参考。

1 婆婆针

1.1 抑菌作用

婆婆针的水煮液、丙酮提取液、乙酸乙酯提取液、三氯甲烷提取液与 β -内酰胺类抗生素、强力霉素、阿米卡星等联合应用时,对产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)大肠

埃希菌的抑菌效应大小为乙酸乙酯提取液>水煮液>丙酮提取液>三氯甲烷提取液,但水煮液能与较多种抗生素联用而显著降低其最小抑菌浓度(MIC)^[9]。宋剑武等^[10]采用体外二倍微量稀释法研究发现,婆婆针血清与抗菌药联合诱导细菌传代对耐药大肠埃希菌有不同程度的抑菌活性,婆婆针血清可明显增强 β -内酰胺类、氨基糖苷类和酰胺醇类抗菌药对耐药菌的抑制作用。婆婆针醇提物抑菌活性比水提物强且浓度与抑菌效果存在量效关系,其抑制金黄色葡萄球菌(MIC为12.5 g/L)、枯草芽孢杆菌(MIC为6.25 g/L)、白色念珠菌、水稻纹枯和荔枝疫霉的效果较好^[11]。婆婆针醇提物抑菌活性具有较好的光和热稳定性,且pH 4~8时抑菌效果稳定。

1.2 保护心脑血管作用

婆婆针总黄酮对大鼠心肌缺血再灌注损伤具有抗氧化应激的保护作用^[12]。婆婆针总黄酮能明显减少心肌缺血再灌注大鼠的心肌梗死范围和血清丙二醛(MDA)含量,提高血清中磷酸肌酸激酶(CPK)、乳酸脱氢酶(LDH)和超氧化物歧化酶(SOD)的活性,且随着剂量增加,婆婆针总黄酮抗氧化应激能力呈逐渐增强趋势。

婆婆针总黄酮对大鼠脑出血后的脑损伤具有保护作用。包雪鸮等^[13]建立大鼠实验性脑出血模型,研究发现婆婆针总黄酮能显著降低脑出血大鼠的脑含水量和全血黏度,升高脑组织中SOD活性,降低MDA和一氧化氮(NO)含量。其对该模型大鼠脑组织损伤的保护作用机制可能与其改善脑水肿、增强血肿周围组织的微循环、减轻细胞膜脂质过氧化损伤、保护细胞膜的完整性和稳定性、抑制NO产生有关。

1.3 保肝作用

婆婆针含有的黄酮类组分对多种原因所致的肝损伤及肝纤维化均有显著的保护作用。笔者列举了近年

[△] 基金项目:广州市专利技术产业化示范项目“馥感味口服液专利技术产业化”基金资助

* 硕士研究生。研究方向:药理学。电话:020-28398668。E-mail:xiangjun5351@126.com

通信作者:教授,博士。研究方向:药理学、新药研发。电话:020-28398668。E-mail:wt1965@qq.com

来部分婆婆针保肝作用的实验研究情况^[14-18],详见表1。

表1 婆婆针保肝作用研究

婆婆针样品	相关研究	动物模型	剂量	与模型组比较的研究结果
婆婆针水提物	周毕军等 ^[14] (2014)	脂多糖诱导的急性肝损伤小鼠	2.5, 5.0, 10.0 g/(kg·d)	中、高剂量组血清丙氨酸转氨酶(ALT)、 γ -谷氨酰转氨酶(GGT)、NO及干扰素 γ (IFN- γ)水平明显降低($P < 0.01$);高剂量组MDA显著降低,谷胱甘肽明显增加
婆婆针总黄酮	程新燕 ^[15] (2013)	D-半乳糖胺盐酸盐所致急性肝损伤小鼠	60, 120, 240 mg/kg	各剂量组血清ALT、天冬氨酸转氨酶(AST)及碱性磷酸酶(AKP)水平明显降低,血清白蛋白与总抗氧化能力水平升高($P < 0.01$)
婆婆针总黄酮	吴繁荣等 ^[16] (2012)	猪血清诱导的免疫性肝纤维化大鼠	40, 80, 160 mg/kg	中、高剂量组血清Ⅲ型前胶原及Ⅳ胶原含量明显降低, I型胶原、 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)及转移生长因子 β_1 (TGF- β_1) mRNA表达明显下降($P < 0.01$)
婆婆针总黄酮	Yuan LP等 ^[17] (2008)	四氯化碳诱导的肝纤维化大鼠	40, 80, 160 mg/kg	中、高剂量组肝指数、脾指数、血清ALT及AST水平明显降低,核因子 κ B(NF- κ B)与 α -SMA蛋白表达、TGF- β_1 基因表达明显下降($P < 0.01$)
婆婆针总黄酮	Zhong MM等 ^[18] (2007)	四氯化碳所致急性肝损伤小鼠	50, 100, 200 mg/kg	各剂量组肝质量相对值、ALT与AST水平明显降低,NO产生与NF- κ B表达受到抑制

邓子云^[19]对婆婆针总黄酮提取物进行分离得到多个单体化合物,体外试验显示其中的山柰酚、槲皮素、松脂素、异奥卡宁的浓度为12.5~200 μ mol/L时能显著抑制肝星状细胞T6增殖,山柰酚、6,7,3',4'-四羟基橙酮、槲皮素、奥卡宁的浓度为12.5~100 μ mol/L时可抑制腹腔巨噬细胞RAW 264.7分泌白细胞介素6(IL-6),山柰酚、6,7,3',4'-四羟基橙酮、槲皮素的浓度为25~100 μ mol/L时可抑制腹腔巨噬细胞RAW 264.7分泌肿瘤坏死因子 α (TNF- α)。上述各单体化合物抗肝纤维化作用的差异可能与其结构中羟基取代位置相关,尤其是黄酮类母核上的3,7位及3',4'位的羟基取代,这也可为以后活性化合物的结构修饰提供理论依据。

1.4 抗肿瘤作用

婆婆针提取物的各萃取部位(石油醚、氯仿)在体外对肝癌细胞HepG2和白血病细胞K562显示出不同程度的抑制作用^[20],石油醚部位对2种细胞的最大抑制率分别为99.62%、99.59%,氯仿部位的最大抑制率分别为97.54%、98.12%。

婆婆针提取物对人宫颈癌细胞HeLa显示出体外抑制效应^[21],抑制率达到最高峰值时(48 h)IC₅₀为13.50 μ g/mL。婆婆针提取物对小鼠宫颈癌细胞U14的体外抑制作用呈剂量与时间依赖性,给药浓度为80 μ g/L时抑制率达70.44%;高剂量(10 g/kg)、低剂量(5 g/kg)以及顺铂组的实体瘤抑制率分别为49.13%、2.26%、75.72%^[22]。婆婆针提取物展现出良好的抗肿瘤作用,已成为当前中药抗肿瘤研究的热点之一。

1.5 抗炎、镇痛作用

婆婆针对急性炎症的抗炎机制与调节炎症介质释放有关,对慢性免疫性炎症的保护作用则通过下调酸敏感离子通道亚基(ASIC1a)表达继而调节细胞因子网络

平衡、影响NF- κ B受体活化因子配体/骨保护素通路活性。乙醇提取的婆婆针总黄酮灌胃给药后能降低二甲苯诱导的小鼠耳廓肿胀度和血清TNF- α 、IL-1、IL-6及IL-8水平,升高血清IL-2含量,并能改善大鼠关节炎炎症和减少ASIC1a表达^[23-24]。

婆婆针总黄酮可减轻弗氏完全佐剂诱导的佐剂性关节炎大鼠(AA大鼠)关节炎足肿胀程度、足体积以及关节炎指数,并抑制IL-6、IL-1 β 及TNF- α 生成^[25]。婆婆针总黄酮可能通过调节半胱氨酸蛋白酶3活性而诱导体内滑膜细胞凋亡,具有治疗AA大鼠炎症的潜在作用。婆婆针总黄酮可增加过敏性紫癜血清孵育的人脐静脉内皮细胞中IL-8、TNF- α 和NO的释放,并能抑制NF- κ B和趋化因子表达,减轻过敏性紫癜患者微血管炎症^[26]。

1.6 降血糖及降血脂作用

黄桂红等^[27]通过腹腔注射四氧嘧啶建立糖尿病小鼠模型,以不同剂量婆婆针醇提物灌胃,结果显示高、中、低[585、292、146 mg/(kg·d)]剂量均能明显降低糖尿病小鼠的血糖,并改善糖尿病小鼠糖耐量。婆婆针降血糖作用机制可能是提高葡萄糖氧化分解酶及糖原合成酶的活性,从而促进葡萄糖分解及糖原合成;也可能经调节脂代谢而减弱脂毒性对机体的损伤,改善胰岛素抵抗而发挥降糖作用^[28]。

张媛媛^[29]以高脂乳剂喂养SD大鼠建立大鼠高脂血症模型,研究发现婆婆针总黄酮能显著降低高脂血症大鼠血清三酰甘油和总胆固醇含量,并增加高密度脂蛋白含量,其机制可能与抑制血脂代谢过程的GGT、胆固醇酯转移蛋白及AKP的活性有关。

1.7 抗干眼作用

干眼的表炎症标志物与凋亡标志物表达之间具有相关性,炎症与凋亡在干眼发病机制中具有显著作用。李凯等^[30]建立阿托品滴眼剂干眼兔模型(模拟泪液缺乏型干眼)和去势干眼兔模型(模拟雄激素缺乏型干眼)研究婆婆针水提液抗干眼作用,结果显示阿托品滴眼剂干眼模型兔婆婆针治疗组的泪腺腺泡上皮细胞中凋亡相关因子Fas和致炎因子IL-1蛋白阳性表达量较空白对照组明显减少($P < 0.05$),去势干眼模型兔婆婆针治疗组和对对照组泪腺腺泡上皮细胞中凋亡相关因子Fas与Bcl-2、致炎因子IL-1及TNF- α 的表达比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。婆婆针对泪液分泌不足型干眼疗效较好,可抑制泪腺组织的凋亡和炎性反应,保护干眼泪腺组织。婆婆针具有拟胆碱作用^[31],与副泪腺及睑板腺部位的M受体结合后可降低反射弧的阈值,增强外分泌腺肌上皮细胞的收缩,促进泪液、脂质的分泌,并能使副泪腺和睑板腺中残存的分泌物排空从而治疗干眼。

2 三叶鬼针草

2.1 保肝、抗肝纤维化作用

三叶鬼针草水提物能缓解幼鼠胆总管结扎或切除

所致的胆汁瘀滞,减少肝坏死和肝纤维化,可用于治疗胆汁瘀滞引起的肝脏疾病^[32]。三叶鬼针草水醇粗提取物及乙酸乙酯萃取物含有较多水溶性酚酸和槲皮素,3,3'-二甲基醚7-O-β-D-吡喃葡萄糖苷类衍生物,对1,1-二苯基-2-苦基苯肼活性自由基具有高效清除活性,对脱氧核糖氧化和脂质过氧化具有抑制效应,可降低四氯化碳诱导的脂质过氧化、蛋白质羰基化及DNA片段降解从而保护肝脏^[33]。

2.2 抗衰老作用

Dicamant G等^[34]通过人体皮肤片段和人体成纤维细胞研究评价三叶鬼针草超临界二氧化碳提取物(即BPE-CO₂A,含多组分混合醇、亚麻酸、亚油酸等)的抗衰老作用。采用免疫组化分析维甲酸受体(RAR)、维甲类X受体(RXR)、弹性蛋白、黏多糖,酶联免疫吸附法测定TGF-β₁,以实时荧光定量反转录聚合酶链式反应评价RXR、RAR、表皮生长因子(EGFr)的mRNA表达。BPE-CO₂A可通过调节TGF-β₁、成纤维细胞生长因子(FGF)、EGFr的水平而增强胶原蛋白和弹性蛋白纤维活性,并使RXR基因表达显著增加;BPE-CO₂A产生的作用类似于甚至优于视黄醇及视黄酸。这些结果可为三叶鬼针草提取物作为抗衰老/皮肤修复剂提供理论依据。

2.3 降血糖作用

咸丰草(*B. pilosa* L. var. *radiata*, BPR)、鬼针草(*B. pilosa* L. var. *pilosa*, BPP)和小花鬼针草(*B. pilosa* L. var. *minor*, BPM)是台湾民间治疗糖尿病的常用植物。db/db小鼠口服甲醇粗提物的单次试验(剂量为50 mg/kg,试验时长为4 h)及长期试验(剂量为50 mg/kg,试验持续28 d)均显示BPR比BPP、BPM提取物具有更好的降糖和促胰岛素释放活性,BPR提取物和聚多炔糖苷可显著降低db/db小鼠中糖化血红蛋白的比例,聚多炔糖苷在聚炔类成分中活性最强^[35]。

2.4 抗肿瘤作用

付达华等^[36]采用常规MTT法和Hochest33342染色法研究三叶鬼针草提取物(*B. pilosa* L. extract, BPE)对人肺腺癌细胞A549体外增殖的抑制作用,结果显示其IC₅₀为8.31 μg/mL。流式细胞术分析显示BPE可将肿瘤细胞阻滞在G₀/G₁期,Hochest染色证实BPE可诱导肿瘤细胞凋亡,机制可能是通过阻滞肿瘤细胞周期,进而激活纺锤体检测点而启动细胞凋亡,但这需进一步实验验证。

2.5 镇痛作用

马瑜红等^[37]以阿司匹林为阳性对照药,采用扭体法和热板法研究三叶鬼针草乙醇提取物的镇痛作用。结果显示三叶鬼针草乙醇提取物可有效降低小鼠扭体次数并呈剂量依赖性,可降低小鼠血清中前列腺素E₂(PGE₂)及MDA含量,并提高SOD活性。三叶鬼针草乙醇提取物对小鼠的化学及物理因素所致疼痛均有显著镇痛作用,镇痛机制可能与抑制PGE₂合成及抗自由基

损伤相关。

2.6 防石溶石作用

三叶鬼针草可增强肝细胞处理过饱和胆固醇的能力,抑制胆固醇过饱和和导致的病理性胆汁的形成。陈玲等^[38]以高胆固醇饲料喂养豚鼠造模(模型组+治疗组),治疗组用三叶鬼针草水提物按生药20 g/(kg·d)对豚鼠灌胃,结果显示治疗组豚鼠的成石率明显低于模型组,且血清低密度脂蛋白含量低于模型组。由此提示三叶鬼针草水提物具有一定的防石、溶石作用,可为三叶鬼针草防治胆石病提供实验依据。

3 金盏银盘

α-葡萄糖苷酶在机体代谢过程中发挥多种关键作用,与代谢失调紊乱性疾病(如糖尿病)密切相关,金盏银盘提取物对α-葡萄糖苷酶具有显著抑制作用。韦国兵等^[39]分别用石油醚、乙酸乙酯和正丁醇对金盏银盘乙醇提取物进行萃取,并测定各萃取物对α-葡萄糖苷酶的抑制活性,并初步研究金盏银盘的酶抑制动力学。结果显示,乙酸乙酯萃取物对α-葡萄糖苷酶抑制活性最强,其抑制成分在35~55℃时稳定性较好,最佳作用质量浓度为45 μg/mL,抑制作用迅速。金盏银盘在代谢失调紊乱性疾病治疗领域表现出一定的应用潜力,值得更深入的研究。

4 狼把草

狼把草(*B. tripartita* L.)含有黄酮类、鞣质、多糖、酚类、氨基酸、抗坏血酸、有机酸和聚乙炔等组分。Pozharitskaya ON等^[40]以吡啶美辛为阳性对照药,研究发现狼把草地上部分水提物(剂量20 mL/kg)对角叉菜胶诱导的大鼠急性足肿胀具有显著的抗炎、镇痛、解热活性,其活性呈现剂量依赖性。

5 其他

5.1 白花鬼针草

白花鬼针草提取物对人结肠癌细胞RKO、人乳腺癌细胞MCF-7、人肝癌细胞HepG2等肿瘤细胞的抑制活性与黄酮类组分密切相关,在其乙酸乙酯提取物中5,7,4'-三羟基-3,3'-二甲基黄酮含量达0.15%,抑制人结肠癌细胞RKO增殖的IC₅₀值为6.66 μmol/L,凋亡细胞呈剂量依赖性增加^[41-43]。白花鬼针草提取物的抗氧化活性与酚酸和黄酮类组分相关。Lee WC等^[44]经清除自由基和铁还原能力试验,发现2-O-咖啡酰奎宁酸类和三聚乙炔糖苷成分具有抗氧化性。白花鬼针草叶和花的精油提取物抑制亚油酸氧化的活性优于水提物,精油提取物对6种细菌和3种真菌菌株表现出明显抑制活性^[45],花精油提取物对革兰阴性菌的抑制活性高于革兰氏阳性菌。

5.2 大花咸丰草

大花咸丰草的花、茎、叶提取物显示出抗氧化性^[46],还原作用大小为花>叶>茎,花提取物在质量浓度为1.28 g/L时与α-生育醇及丁基羟基茴香醚(BHA)相当。

各部位提取物对亚铁离子螯合能力并不显著。在自由基清除能力方面,以花与叶的提取物效果最佳,分别在质量浓度为1.28、0.37 g/L时,与BHA及 α -生育醇相当;茎的提取物在质量浓度为6.38 g/L时亦有与BHA及 α -生育醇相当自由基清除能力。

6 结语

综上所述,野生资源丰富的鬼针草属植物药具有保肝、保护心脑血管、抗炎、镇痛、抗肿瘤、降血糖及降血脂等多种药理作用。鬼针草属植物药含有的黄酮类组分在改善肝损伤及抗肝纤维化、抗氧化应激、调节炎症介质释放、调节脂代谢等方面均发挥着重要作用,而聚炔类组分在调节血糖方面意义重大。鬼针草属植物提取物对多类肿瘤细胞系均有显著的体外抑制效应,并能诱导肿瘤细胞的凋亡,但其中的有效成分及作用机制则尚需更深入的研究验证,而这也成为当前中药抗肿瘤研究的热点之一。

随着研究的不断深入,鬼针草属植物药逐渐显示出其巨大的开发利用价值与潜力。然而,关于鬼针草属植物药的药理作用研究目前尚存在以实验性研究为主的问题,尚需进一步研究其药理作用机制。

参考文献

[1] 夏至,高致明,李贺敏,等.鬼针草及其近缘种的分子鉴定和亲缘关系研究[J].中草药,2014,45(6):828-834.

[2] 彭慧敏.山东省鬼针草属药材品质评价研究[D].济南:山东中医药大学,2011.

[3] 布紫云.山西省鬼针草药材质量标准研究[D].太原:山西医科大学,2015.

[4] 林慧,梅全喜.金盏银盘的本草考证[J].中国药房,2014,25(47):4504-4505.

[5] Tian X, Zhou SX, Wei HL, et al. Flavonoids from the herb of *Bidens pilosa* L.[J]. *J Chin Pharm Sci*, 2011, 20(5): 518-522.

[6] 黄桂红.鬼针草药理作用研究进展[J].中国药房,2012,23(27):2578-2581.

[7] 陈川.鬼针草的临床应用[J].临床合理用药杂志,2013,6(6):28.

[8] 赵杰,毛晓健,沈留英,等.鬼针草的临床应用概况[J].中国民族民间医药,2008,17(3):41.

[9] 郑艳青,邹知明,何家康,等.鬼针草不同溶剂提取物对耐药大肠杆菌抑菌效果初探[J].中国畜牧兽医,2014,41(3):233-236.

[10] 宋剑武,刘增援,夏娟,等.鬼针草血清与抗菌药联合对耐药E.coli体外抑菌的研究[J].黑龙江畜牧兽医,2015(17):205-207.

[11] 滕蓉.鬼针草提取物抑菌及抗氧化活性研究[D].福州:福建农林大学,2013.

[12] 王中晓.鬼针草总黄酮对大鼠心肌缺血再灌注损伤保护作用的探讨[J].社区医学杂志,2014,12(6):72-73.

[13] 包雪鸮,齐欣,胡媛,等.鬼针草总黄酮对实验性脑出血大

鼠脑损伤的保护作用[J].中国药物警戒,2010,7(12):710-712.

[14] 周毕军,刘菲,黄川锋,等.鬼针草水提取物对急性肝损伤小鼠NO、IFN- γ 和氧化应激的影响[J].中医临床研究,2014,6(16):12-14.

[15] 程新燕.鬼针草总黄酮对D-GalN致急性肝损伤小鼠的保护作用[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(14):268-271.

[16] 吴繁荣,陈飞虎,胡伟.鬼针草总黄酮对免疫性肝纤维化大鼠胶原代谢的影响及机制[J].中国药理学通报,2012,28(4):504-507.

[17] Yuan LP, Chen FH, Ling L, et al. Protective effects of total flavonoids of *Bidens bipinnata* L. against carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in rats[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2008, 60(10):1393-1402.

[18] Zhong MM, Chen FH, Yuan LP, et al. Protective effect of total flavonoids from *Bidens bipinnata* L. against carbon tetrachloride-induced liver injury in mice[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2007, 59(7):1017-1025.

[19] 邓子云.鬼针草总黄酮部分化学成分研究及其抗肝纤维化活性初步筛选[D].合肥:安徽医科大学,2015.

[20] 林丽清,林新华,黄丽英,等.鬼针草提取物的体外抗肿瘤活性研究[J].福建医科大学学报,2010,44(2):83-85.

[21] Yang QH, Yang J, Liu GZ, et al. Study on in vitro anti-tumor activity of *Bidens bipinnata* L. extract[J]. *Afr J Tradit Complement Altern Med*, 2013, 10(3):543-549.

[22] Zhu LH, Qin RY, Guo HM, et al. The inhibitory effect of *Bidens bipinnata* L. extract on U14 tumour in mice[J]. *Afr J Tradit Complement Altern Med*, 2013, 10(4):66-69.

[23] 林梅英,陈飞虎,葛金芳,等.鬼针草总黄酮对急性炎症的保护作用及可能机制研究[J].中国临床药理学与治疗学,2013,18(6):614-620.

[24] 林梅英.鬼针草总黄酮的抗炎作用及部分机制研究[D].合肥:安徽医科大学,2013.

[25] Shen AZ, Li X, Hu W, et al. Total flavonoids of *Bidens bipinnata* L. ameliorate experimental adjuvant-induced arthritis through induction of synovial apoptosis[J]. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2015, 15(1):437-446.

[26] Bo Y, Yuan LP, Zhang JJ, et al. Total flavonoids of *Bidens bipinnata* L. a traditional Chinese medicine inhibits the production of inflammatory cytokines of vessel endothelial cells stimulated by sera from Henoch-Schönlein purpura patients[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2012, 64(6):882-887.

[27] 黄桂红,邓航,付翔,等.鬼针草醇提取物对糖尿病小鼠糖耐量及胸腺、脾脏指数的影响[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(8):183-186.

[28] 李巧兰,党博,褚代芳,等.鬼针草煎液对DM大鼠模型血糖水平及肝HK、血清FFA含量影响的实验研究[J].中华中医药学刊,2012,30(9):1987-1989.

[29] 张媛媛.鬼针草总黄酮对高脂血症大鼠的治疗作用及部分机制研究[D].合肥:安徽医科大学,2012.

基于肿瘤微环境的纳米靶向载体研究进展

陈曦*, 祝星宇, 马博乐, 陈雨晴, 阎雪莹*(黑龙江中医药大学药学院, 哈尔滨 150000)

中图分类号 R944.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)13-1864-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.13.38

摘要 目的:为纳米靶向载体研制提供参考。方法:以“肿瘤微环境”“纳米靶向载体”“靶向治疗”“pH sensitive”“Enzyme responsive”“Redox responsive”等为关键词,组合查询2005—2016年在PubMed、Elsevier、SpringerLink、中国知网、万方、维普等数据库中的相关文献,对肿瘤组织微环境的特点和肿瘤微环境响应性纳米载药系统研究进行综述。结果与结论:共检索到相关文献235篇,其中有效文献39篇。肿瘤组织微环境主要特点包括微酸性、酶代谢异常、细胞内外存在还原性差异、存在影响肿瘤血管生成的因子和信号通路等。基于上述特点,分别研究出基于肿瘤滞留效应设计的纳米载体、pH响应型纳米载体、还原响应型纳米载体、酶响应型纳米载体、温度响应型纳米载体。与这些单响应载体比较,肿瘤微环境多重刺激响应型纳米载体更能充分发挥不同肿瘤微环境响应性物质之间的特点,对实现药物的特异性递送更有意义,这也将是今后的主要研究热点。

关键词 肿瘤微环境;纳米载药系统;靶向治疗;环境响应性

近年来,随着对肿瘤微环境的深入研究,人们发现肿瘤微环境是一个低pH值、缺氧并有多种免疫细胞组

成的复杂结构^[1],对肿瘤的生成、增殖及转移具有重要的调控作用。据此,针对不同的细胞和靶点来设计新型药

- [30] 李凯,王育良,张传伟,等.鬼针草对2种兔干眼模型泪液分泌、泪膜质量及泪腺中致炎因子和凋亡相关因子表达的影响[J].中国中医眼科杂志,2013,23(6):389-392.
- [31] 张传伟.鬼针草提液拟胆碱作用的实验研究[D].南京:南京中医药大学,2010.
- [32] Suzigan MI, Battochio AP, Coelho KL, et al. An aqueous extract of *Bidens pilosa* L. protects liver from cholestatic disease: experimental study in young rats[J]. *Acta Cirúrgica Brasileira*, 2009, 24(5):347-352.
- [33] Kwiecinski MR, Felipe KB, Correia JF, et al. Brazilian *Bidens pilosa* Linné yields fraction containing quercetin-derived flavonoid with free radical scavenger activity and hepatoprotective effects[J]. *Libyan J Med*, 2011, doi: 10.3402/ljm.v6i0.5651.
- [34] Dieamant G, Pereda MDC, Nogueira C, et al. Antiageing mechanisms of a standardized supercritical CO₂ preparation of Black Jack (*Bidens pilosa* L.) in human fibroblasts and skin fragments[J]. *EVID-BASED COMPL ALT*, 2015, doi: 10.1155/2015/280529.
- [35] Chien SC, Young PH, Hsu YJ, et al. Anti-diabetic properties of three common *Bidens pilosa* variants in Taiwan[J]. *Phytochemistry*, 2009, 70(10):1246-1254.
- [36] 付达华,刘志礼,刘军仕.鬼针草提取物对Hela细胞及A549细胞增殖及细胞周期的影响[J].江西医学院学报, 2009, 49(12):50-53.
- [37] 马瑜红,王斌,黄川锋,等.鬼针草乙醇提取物的镇痛作用及对前列腺素E₂、丙二醛、超氧化物歧化酶的影响[J].社区医学杂志, 2015, 13(3):1-3.
- [38] 陈玲,涂春香,施文荣.鬼针草对实验性豚鼠胆囊结石的影响[J].福建中医药, 2009, 40(3):50-51.
- [39] 韦国兵,熊巍.金盏银盘提取物对α-葡萄糖苷酶的抑制作用研究[J].山东化工, 2012, 41(9):1-3.
- [40] Pozharitskaya ON, Shikov AN, Makarova MN, et al. Anti-inflammatory activity of a HPLC-fingerprinted aqueous infusion of aerial part of *Bidens tripartita* L.[J]. *Phytomedicine*, 2010, 17(6):463-468.
- [41] 万仲贤,吴建国,蔡巧燕,等.闽产白花鬼针草对人结肠癌RKO细胞的抑制作用及诱导凋亡[J].福建中医药大学学报, 2011, 21(1):40-42.
- [42] Wu JG, Wan ZX, Yi J, et al. Investigation of the extracts from *Bidens pilosa* Linn.var.radiata Sch.Bip.for antioxidant activities and cytotoxicity against human tumor cells [J]. *J Nat Med*, 2012, 67(1):17-26.
- [43] 吴建国,吴岩斌,万仲贤,等.白花鬼针草乙酸乙酯部位对RKO细胞线粒体膜电位的影响[J].福建中医药, 2015, 46(3):50-51.
- [44] Lee WC, Peng CC, Chang CH, et al. Extraction of antioxidant components from *Bidens pilosa* flowers and their uptake by human intestinal Caco-2 cells[J]. *Molecules*, 2013, 18(2):1582-1601.
- [45] Deba F, Xuan TD, Yasuda M, et al. Chemical composition and antioxidant, antibacterial and antifungal activities of the essential oils from *Bidens pilosa* Linn. var. radiata[J]. *Food Control*, 2008, 19(4):346-352.
- [46] 江淑华,陈志玮,王秀育,等.大花咸丰草不同部位之抗氧化性[J].科学与工程技术期刊, 2008, 4(3):1-7.

* 硕士研究生。研究方向:缓控释靶向制剂、中药新药研发。电话:0451-87266907。E-mail:qiaofu351@163.com

通信作者:教授,博士。研究方向:缓控释靶向制剂、中药新药研发。电话:0451-87266988。E-mail:15159267@qq.com

(收稿日期:2016-09-09 修回日期:2016-12-12)
(编辑:余庆华)