

# 瑶药钴类药材化学成分抗肿瘤作用的研究进展<sup>Δ</sup>

潘祥龙<sup>1,2,3\*</sup>, 郝二伟<sup>1,2,3#</sup>, 杨雪<sup>1,2,3</sup>, 伏江龙<sup>1,2,3</sup>, 韦玮<sup>1,2,3</sup>, 秦健峰<sup>1,2,3</sup>, 杜正彩<sup>1,2,3</sup>, 侯小涛<sup>1,2,3</sup>, 邓家刚<sup>1,2,3</sup> (1.广西中医药大学药学院, 南宁 530001; 2.广西中医药大学广西中药药效研究重点实验室, 南宁 530001; 3.广西农作物废弃物功能成分研究协同创新中心, 南宁 530200)

中图分类号 R962 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)19-2426-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.19.22

**摘要** 目的:对瑶药钴类药材化学成分抗肿瘤作用进行综述,为其进一步开发和利用提供参考。方法:以“瑶药”“钴类”“化学成分”“肿瘤”“十八钻”“Yao medicine”“Zuan medications”“Chemical composition”“Tumor”等为关键词,在中国知网、万方数据、维普、PubMed等数据库中组合查询1995年1月—2020年4月发表的相关文献,对瑶药“十八钻”药材(九龙钻、大钻、大红钻、小钻、小红钻、地钻、六方钻、双钩钻、四方钻、白钻、铁钻、黄钻、天钻、铜钻、麻骨钻、葫芦钻、黑钻、槟榔钻)化学成分的体内外抗肿瘤作用进行汇总和分析。结果与结论:瑶药钴类药材的化学成分主要有黄酮类、木脂素类、甾体类、萜醌类、酚酸类、生物碱类、挥发油类、蒽类、芪类等,其中具有抗肿瘤作用的主要成分为木脂素类、酚酸类、挥发油类、蒽类;这些化学成分对肝癌、乳腺癌、肺癌、胃癌、结肠癌、宫颈癌、舌癌、鼻咽癌、白血病等肿瘤细胞及体内瘤的生长增殖具有一定抑制作用。目前,瑶药钴类药材抗肿瘤作用的研究多以体外实验为主,对体内抗肿瘤作用的研究较少,且其抗肿瘤作用分子机制及信号通路的研究相对匮乏。此外,这些抗肿瘤化学成分在逆转肿瘤细胞多药耐药、调节机体免疫功能、诱导肿瘤细胞凋亡、调控相关信号通路、阻滞肿瘤细胞增殖周期、影响细胞因子及信号传导途径、抑制肿瘤血管生成等方面的研究还有待开展,需通过体内外研究进一步明确其抗肿瘤的作用机制。

**关键词** 瑶药;钴类;化学成分;肿瘤;老班药

近年来,恶性肿瘤的发病率和病死率逐年上升,严重威胁人类生命和健康,并已成为全球性公共卫生问题。恶性肿瘤是由控制细胞生长增殖机制失常而引起

的疾病,具有易转移、易复发的特点,病死率仅次于心脑血管疾病<sup>[1]</sup>。临床治疗肿瘤常采用化疗方式,但其费用昂贵且毒副作用大、易产生耐药性等,往往限制了其临

- clinical study with a 16-week, double-blind period and a 36-week, open-label period[J]. *Curr Med Res Opin*, 2018, 34(6):981-994.
- [13] KUSUNOKI M, NATSUME Y, MIYATA T, et al. Effects of concomitant administration of a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in Japanese patients with type 2 diabetes showing relatively good glycemic control under treatment with a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor[J]. *Drug Res*, 2018, 68(12):704-709.
- [14] SEINO Y, INAGAKI N, HANEDA M, et al. Efficacy and safety of luseogliflozin added to various oral antidiabetic drugs in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Diabetes Investig*, 2015, 6(4):443-453.
- [15] SAKAI S, KAKU K, SEINO Y, et al. Efficacy and safety of the SGLT2 inhibitor luseogliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus stratified according to baseline body mass index: pooled analysis of data from 52-week phase III trials[J]. *Clin Ther*, 2016, 38(4):843-862.
- [16] ZHANG Y, NAKANO D, GUAN Y, et al. A sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor attenuates renal capillary injury and fibrosis by a vascular endothelial growth factor-dependent pathway after renal injury in mice[J]. *Kidney Int*, 2018, 94(3):1-12.
- [17] HANDELSMAN Y, BLOOMGARDEN ZT, GRUNBERGER G, et al. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology-clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan 2015[J]. *Endocr Pract*, 2015, 21(Suppl 1):S1-S87.

Δ 基金项目:广西重点研发计划项目(No.桂科AB17195019);广西科技基地和人才专项(No.桂科AD19110155);广西科技重大专项项目(No.桂科AA18242040);广西重点实验室建设项目(No.17-259-20)

\* 硕士。研究方向:中药药效筛选及中药基础理论。E-mail: 1131775623@qq.com

# 通信作者:研究员,硕士生导师,博士。研究方向:中药药效筛选及中药基础理论。E-mail: ewhao@163.com

(收稿日期:2020-04-27 修回日期:2020-09-15)

(编辑:罗 瑞)

床应用<sup>[2]</sup>。中药可作用于肿瘤发生、发展的多个环节,具有多靶点、多环节、多效应的特点,其在抑制和杀伤肿瘤细胞,改善患者症状与体征,减轻放化疗不良反应及延长生存期等方面起着重要作用<sup>[1]</sup>。中草药、植物药等天然产物中存在广泛的抗肿瘤活性物质,从中筛选出高效低毒、效果显著的抗肿瘤药物及活性成分尤为关键<sup>[3]</sup>。瑶药是瑶族人民在长期的生产实践中形成的具有地域特色的民族用药体系,最常用的是“五虎”“九牛”“十八钻”“七十二风”共104种,被瑶族医学尊称为“老班药”。瑶医认为部分“钻”类药材性能强劲、通达经络、透利关节,为行气止痛、散瘀消肿药,对瘀阻、湿滞的患者较为适宜,在瑶族民间多用于治疗各种“肿症”,是瑶族传统治癌的“打药”<sup>[4]</sup>。为总结瑶药钻类药材化学成分抗肿瘤作用的研究进展,笔者以“瑶药”“钻类”“化学成分”“肿瘤”“十八钻”“Yao medicine”“Zuan medications”“Chemical composition”“Tumor”等为关键词,在中国知网、万方数据、维普、PubMed等数据库中组合查询1995年1月—2020年4月发表的相关文献,并对该类药材化学成分的抗肿瘤作用进行综述,为其进一步的开发利用提供参考。

## 1 瑶药的临床应用分类

“风打”是一个既对立又统一的概念:风,即柔弱、柔软;打,即坚硬、坚强;二者是相对而言<sup>[5]</sup>。瑶医早有名训:“非风不足以调滋,非打不足以去暴”,提示人们风药和缓调养,但却须防其滋润碍胃、敛邪收滞之嫌;打药可用于急速祛邪逐瘀,但通常有耗伤正气之偏,故须提防其伤正之弊<sup>[6]</sup>。风打相兼药,既可使药物速达病所,又可延长药物的作用时间,其效用互补,可扬长避短、提高疗效,既避免打药力猛,使其不致伤正,又可避免风药力缓,使其不致凝敛太过。

### 1.1 风类药

“风药”具有清热解毒、活血散瘀、祛风除湿、补气补血、健脾胃、益肝肾的功效。其包括“牛”类、“风”类及部分“钻”类药材,如麻骨风、四方藤、半边风、白背风、鸭脚木、血藤、九龙藤、大发散、小发散等,临床上常用于治疗痧病、肝胆疾病、消化道疾病、妇科疾病、神经系统疾病及小儿疳积等<sup>[6]</sup>。

### 1.2 打类药

“打药”具有散瘀消肿、止痛的功效。其包括“虎”类及部分“钻”类药材,如田七、青蒿、杉树、松树、乌不站、尖尾风、透骨消等,临床上常用于治疗跌打损伤、毒蛇咬伤、风湿骨痛、无名肿毒等病症<sup>[7]</sup>。

### 1.3 风打相兼类药

“风打相兼药”既具有风类药的功能,又具备打类药的特性,具有行气止痛、舒筋活络、祛风除湿、健脾消气、

散瘀消肿的功效。其中包括部分“钻”类药材,如九龙钻、双钩钻、槟榔钻、大红钻、小红钻、六方钻、四方钻、大钻、小钻等,临床上常用于治疗风湿痹痛、筋骨痛、腰腿痛、跌打损伤、头晕目眩、坐骨神经痛、急性肠炎、小儿疳积、慢性胃炎、胃溃疡、产后腹痛、产后风瘫等症<sup>[7-8]</sup>。瑶药“十八钻”的植物来源、性味功能、瑶药分类和功效应用见表1<sup>[4,9]</sup>。

## 2 瑶药钻类药材化学成分的抗肿瘤作用

### 2.1 抗肝癌作用

研究证明,买麻藤(麻骨钻)的50%、95%乙醇提取物对人肝癌Bel-7402细胞均具有明显的生长抑制作用;当50%乙醇提取物质量浓度为1 mg/mL时,细胞抑制率为89.6%;当95%乙醇提取物质量浓度为1 mg/mL时,细胞抑制率为61.0%<sup>[10-11]</sup>。Xu LJ等<sup>[12]</sup>从异型南五味子(大红钻)中分离出的Longipedlactone A(化合物1)、Longipedlactone F(化合物2)对人肝癌HepG2、Bel-7402细胞具有增殖抑制作用,其半数抑制浓度(IC<sub>50</sub>)分别为1.22、17.5 μmol/L和1.05、0.92 μmol/L。从大红钻中分离出的倍半萜类化合物Balsamiferine B(化合物3)、Asterothamnone A(化合物4)及Asterothamnone B(化合物5)对人肝癌SMMC-7721细胞具有抑制活性,IC<sub>50</sub>分别为10.6、9.5、15.5 μmol/L<sup>[13-14]</sup>。Gao XM等<sup>[15]</sup>从黑老虎(大钻)中分离得到的Kadlongilactone型三萜类化合物Kadlongilactone A(化合物6)、Kadlongilactone B(化合物7)对人肝癌Bel-7402细胞具有显著的增殖抑制作用。赵明宏等<sup>[16]</sup>从钩藤(双钩钻)中分离的钩藤酸E(化合物8)能抑制人肝癌HepG2细胞增殖;同时,采用流式细胞术分析发现,钩藤酸E能诱导HepG2细胞凋亡,且凋亡主要发生在G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期。有学者研究了定心藤(铜钻)茎提取挥发油对人肝癌Bel-7402细胞的抗肿瘤活性,结果表明其对Bel-7402细胞的IC<sub>50</sub>为695.21 μg/mL<sup>[17]</sup>。

### 2.2 抗乳腺癌作用

研究表明,大血藤(槟榔钻)茎的乙醇提取物在质量浓度为100 μg/mL时对小鼠乳腺癌tsFT210细胞有很强的G<sub>2</sub>/M期抑制和坏死性细胞毒作用;采用活性追踪法对其乙酸乙酯部位及正丁醇部位进行了活性成分研究,结果表明乙酸乙酯部位在质量浓度为100 μg/mL时具有G<sub>2</sub>/M期抑制和坏死性细胞毒作用,正丁醇部位在质量浓度为100 μg/mL时仅具有G<sub>2</sub>/M期抑制作用;同时,从大血藤中分离得到的缩合鞣质B2(化合物9)在25 μg/mL质量浓度时可对G<sub>2</sub>/M期的tsFT210细胞产生抑制作用<sup>[18-20]</sup>。Hou XT等<sup>[21]</sup>从长蕊五味子(白钻)提取物中分离得到五味子脂素M2(化合物10)、(-)-红花五味子素(化合物11)、Schisanol(化合物12)等单体化合物,通过MTT法检测发现,上述3种化合物对人乳腺癌MCF7细

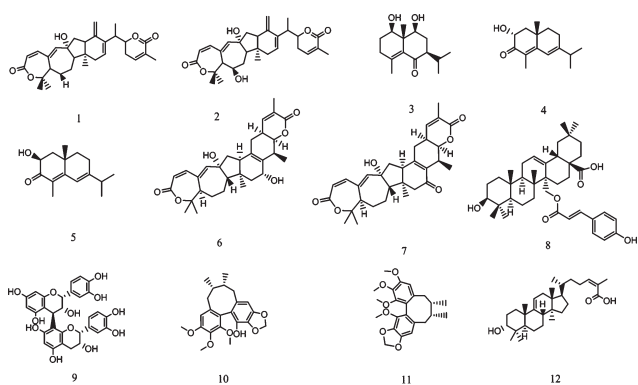
表1 瑶药“十八钻”的植物来源、性味功能、瑶药分类和功效应用

序号	瑶药材名称	别名	来源植物拉丁名	性味功能	瑶药分类	功效应用
1	九龙钻	龙须藤	<i>Bauhinia championii</i> (Benth.)Benth	味苦、涩,性平;祛风除湿,活血止痛,健脾理气,通经活络	风打相兼类	风湿性关节炎、胃溃疡、月经不调、老人病后虚弱、小儿疳积、跌打损伤
2	大钻	黑老虎	<i>Kadsura coccinea</i> (Lem.)A.C. Smith	味苦、辛、涩,性温;行气活血,祛风止痛,散瘀消肿,舒筋活络	打类	胃脘痛、风湿痹痛、肝硬化腹水、痛经、疝气痛、跌打损伤
3	大红钻	异型南五味子	<i>Kadsura heteroclita</i> (Roxb.)Craib	味辛,性微温;祛风散寒,行气止痛,舒筋活络,活血消肿	风打相兼类	风湿性痹痛、腰肌劳损、产后风瘫、坐骨神经痛、胃痛
4	小钻	南五味子	<i>Kadsura longipedunculata</i> Finet et Gagnep	味辛、苦,性温;祛风通络,理气止痛,活血消肿,健脾补肾	风打相兼类	风湿痹痛、月经不调、产后腹痛、跌打损伤、肾虚腰痛、胃脘痛、筋骨痛
5	小红钻	冷饭藤	<i>Kadsura oblongifolia</i> Merr	味甘,性温;祛风除湿,强筋壮骨,补肾健脾,散寒,行气止痛	风打相兼类	风湿痹痛、肠炎胃痛、肾虚阳痿、腹痛、痛经、感冒
6	地钻	蔓性千斤拔、大叶千斤拔	<i>Flemingia philippinensis</i> Merr.et Rolfe, <i>Flemingia macrophylla</i> (Willd.)Prain	味甘、微涩,性温;强筋壮骨,壮腰补肾,健脾消食,祛风除湿	风类	风湿、类风关节炎、腰肌劳损、偏瘫、水肿、支气管炎、小儿疳积、阳痿遗精
7	六方钻	翅茎白粉藤	<i>Cissura hexangularis</i> Thorel er Planch	味微苦,性凉;祛风除湿,活血通络	风打相兼类	风湿痹痛、腰肌劳损、跌打损伤
8	双钩钻	钩藤	<i>Uncaria rhycolophylla</i> (Mip.)Mip.ex Havil	味苦,性微寒;清热镇痉,平肝熄风,降压消炎	风打相兼类	风热烦躁不安、半身不遂、高血压、头晕目眩、风热头痛、小儿惊风
9	四方钻	四方藤	<i>Cissura pteroclada</i> Hayata	味微酸、涩,性平;祛风除湿,活血通络	风打相兼类	风湿痹痛、腰肌劳损、跌打损伤、坐骨神经痛
10	白钻	长蕊五味子	<i>Schisandra uiridis</i> A.C.Smith	味辛,性温;祛风除湿,温阳补肾,理气止痛	风打相兼类	肾虚阳痿、风湿骨痛、跌打损伤、产后腹痛、骨折
11	铁钻	瓜馥木	<i>Fissistigma oldhamii</i> (Hensl.)Merr	味辛、微涩,性温;祛风镇痛,活血化痰,消肿止痛,强筋骨	风打相兼类	坐骨神经痛、风湿性关节炎、跌打损伤、手脚麻木、小儿惊风、小儿麻痹后遗症
12	黄钻	东南五味子	<i>Schisandra henryi</i> C.B.Clarke subsp.marginalis (A. C.Smith)R.M.K.Saund. Clarke	味淡、甘、辛,性平;祛风除湿,行气止痛,活血止痛,通经止痛,平肝熄风	风打相兼类	风湿痹痛、胃寒痛、肺热咳嗽、劳伤吐血、闭经、月经不调、金疮肿毒
13	天钻	广西马兜铃	<i>Aristolochia kwangsiensis</i> Chun et How ex C.F. Liang	味苦,性寒;清热解毒,利水消肿,止痛	打类	胃痛、腹痛、急性胃肠炎、十二指肠溃疡、胃溃疡、蛇虫咬伤
14	铜钻	定心藤	<i>Mappianthus iodides</i> Hand-Mazz	味甘、淡,性平;祛风除湿,通经活络,活血调经,止痛	风打相兼类	风湿腰痛、黄疸肝炎、月经不调、产后腹痛、毒蛇咬伤、跌打损伤
15	麻骨钻	买麻藤	<i>Gnetum montanum</i> Markgr	味苦、涩,性平;祛风活血,消肿止痛,活血散瘀,化痰止咳	风打相兼类	风湿性关节炎、筋骨酸软疼痛、跌打损伤、腰肌劳损、小便不利、骨折
16	葫芦钻	石柑子	<i>Pothos chinensis</i> (Raf.)Merr	味淡、涩,性凉;舒筋活络,散瘀消肿,导滞去积,清热解毒,利尿消肿	打类	肝硬化腹水、风湿痹痛、骨折、跌打损伤、小儿疳积、蛇虫咬伤、咳嗽
17	黑钻	柠檬清风藤	<i>Sabia limoniaca</i> Wall	味苦、涩,性平;祛风除湿,散瘀止痛,利湿消肿	风打相兼类	风湿痹痛、产后腹痛、肾炎水肿、骨折
18	槟榔钻	大血藤	<i>Sargentodoxa cuneata</i> (Oliv.)Rehd.et Wils	味苦、涩,性平;活血通经,清热解毒,祛风止痛	打类	肠痈腹痛、热毒疮痍、闭经痛经、跌扑肿痛、风湿痹痛

胞均有增殖抑制作用,且其对MCF7细胞的IC<sub>50</sub>分别为14.5、13.4、10.6 mg/mL。Yang YG等<sup>[22]</sup>从白钻中分离出单体化合物(五味子脂素M2),采用磁珠分选法从人乳腺癌MDA-MB-231、HCC1806细胞中富集了CD44<sup>+</sup>/CD24<sup>-</sup>乳腺癌干细胞,并从体外和体内评估了五味子脂素M2杀死乳腺癌干细胞的能力。结果表明,五味子脂素M2能显著抑制三阴性乳腺癌干细胞的增殖和乳球形成,并下调Wnt/ $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)的自我更新途径,诱导细胞凋亡并阻断乳腺癌干细胞的线粒体膜电位;此外,其在斑马鱼体内能显著抑制异种移植MDA-MB-231细胞和HCC1806细胞的增殖与转移。化合物1~12的化学结构式见图1。

### 2.3 抗肺癌作用

有学者从黑老虎(大钻)根部中分离得到3个羊毛脂烷型三萜类化合物南五味子脂素A(化合物13)、2-methylformate-25-carboxy-kadsuracoccinic acid A(化合物14)及2,25-甲酸二甲酯-南五味子脂素A(化合物15)并进行了抗肿瘤活性研究,结果表明3种化合物均可显著抑制肺癌A549细胞的增殖,IC<sub>50</sub>分别为1.20、1.45、4.70  $\mu$ mol/L<sup>[23-24]</sup>。Gao XM等<sup>[15]</sup>从大钻中分离得到的



注:1. Longipedactone A; 2. Longipedactone F; 3. Balsamiferine B; 4. Asterothamnone A; 5. Asterothamnone B; 6. Kadlongilactone A; 7. Kadlongilactone B; 8. 钩藤酸E; 9. 缩合鞣质B2; 10. 五味子脂素M2; 11. (一)-红花五味子素; 12. Schisanol

图1 化合物1~12的化学结构式

Kadlongilactone A、Kadlongilactone B对肺癌A549细胞具有显著的增殖抑制作用。有研究发现,钩藤(双钩钻)中的钩藤酸类及三萜酯类成分对磷脂酶C $\gamma$ 1具有抑制作用,对磷脂酶C $\gamma$ 1过表达的人肺癌A549细胞有较好的增殖抑制作用;异钩藤碱(化合物16)可以逆转人肺腺癌耐顺铂株(A549/DDP)细胞的多药耐药性,逆转作用

与药物浓度有关,逆转机制可能与增加细胞内化疗药物的蓄积和增强化疗药物诱导的细胞凋亡有关<sup>[25-26]</sup>。曾立等<sup>[17]</sup>研究了从定心藤(铜钴)茎提取的挥发油对人肺癌SPC-A-1细胞的抗肿瘤活性,结果表明其对SPC-A-1细胞有增殖抑制作用,IC<sub>50</sub>为169.54 μg/mL。

有研究发现,从南五味子(小钴)茎叶中分离得到的三萜双内酯Kadlongilactone C(化合物17)、Kadlongilactone D(化合物18)、Kadlongilactone E(化合物19)、Kadlongilactone F(化合物20)对人肺癌A549细胞有显著的增殖抑制作用,IC<sub>50</sub>值为0.49~3.61 μmol/L<sup>[27-30]</sup>。

## 2.4 抗胃癌作用

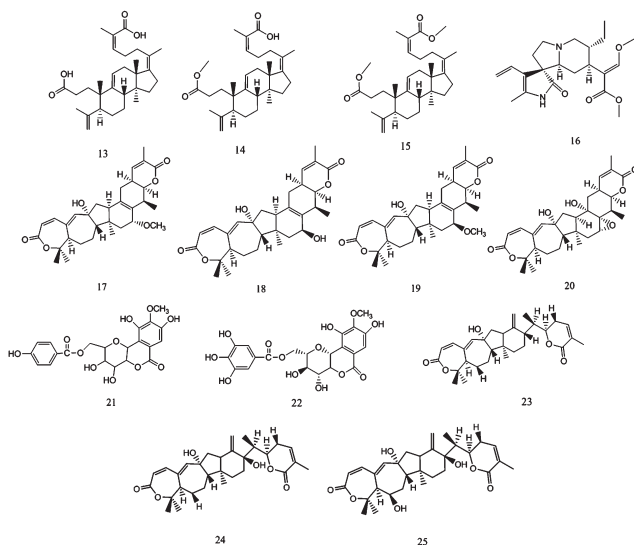
有研究发现,石柑子(葫芦钴)乙酸乙酯部位和正丁醇部位对人胃癌SGC-7901细胞有一定的杀伤作用,其抑制率呈浓度依赖性,当药物质量浓度为50 μg/mL时,抑制率均大于50%,且乙酸乙酯部位作用效果强于正丁醇部位<sup>[31-34]</sup>。钟海微等<sup>[35]</sup>应用超临界CO<sub>2</sub>萃取法从定心藤(铜钴)茎中提取挥发油,采用MTT法探讨其对胃癌SGC-7901细胞的抗肿瘤活性,结果显示该挥发油对SGC-7901细胞具有增殖抑制作用。

## 2.5 抗结肠癌作用

池翠云<sup>[36]</sup>从四方藤(四方钴)中分离出的单体化合物11-O-(4'-hydroxy benzoyl)bergenin(化合物21)、11-O-没食子酰岩白菜素(化合物22)对结肠癌HT-29细胞具有显著的增殖抑制作用,其IC<sub>50</sub>分别为12.36、16.33 μg/mL,推测其为四方藤抗肿瘤活性的主要单体成分之一。Mulyaningsih S等<sup>[37]</sup>从南五味子(小钴)中分离出的挥发油,采用MTT法检测其对结肠癌SW480细胞的抗肿瘤活性,结果表明该挥发油对SW480细胞具有一定程度的细胞毒性作用,其IC<sub>50</sub>为136.62 mg/mL。有研究发现,从南五味子茎叶中分离得到的三萜双内酯Kadlongilactone C、Kadlongilactone D、Kadlongilactone E、Kadlongilactone F对HT-29细胞具有显著的细胞毒性作用,IC<sub>50</sub>值为0.49~3.61 μmol/L;同时,Longipedlactone A、Longipedlactone B(化合物23)、Longipedlactone C(化合物24)、Longipedlactone F、Longipedlactone H(化合物25)对HT-29细胞也具有显著的细胞毒性作用,IC<sub>50</sub>值为0.24~11.38 μmol/L<sup>[27-30]</sup>。化合物13~25的化学结构式见图2。

## 2.6 抗宫颈癌作用

Shen YC等<sup>[38]</sup>从异型南五味子(大红钴)中分离得到的Taiwankadsurin B(化合物26)对人宫颈癌HeLa细胞具有显著的增殖抑制作用,其IC<sub>50</sub>为12.7 μg/mL。池翠云<sup>[36]</sup>采用MTT法对四方藤(四方钴)进行抗肿瘤活性成分研究,结果表明四方藤乙酸乙酯萃取物、正丁醇萃取



注:13.南五味子胭脂虫酸A;14. 2-methylformate-25-carboxy-kad-suracoccinic acid A;15. 2,25-甲酸二甲酯-南五味子胭脂虫酸A;16.异钩藤碱;17. Kadlongilactone C;18. Kadlongilactone D;19. Kadlongilactone E;20. Kadlongilactone F;21. 11-O-(4'-hydroxy benzoyl)bergenin;22. 11-O-没食子酰岩白菜素;23. Longipedlactone B;24. Longipedlactone C;25. Longipedlactone H

图2 化合物13~25的化学结构式

物对宫颈癌HeLa细胞具有增殖抑制作用,IC<sub>50</sub>分别为69.26、62.67 μg/mL,并且随着药物浓度的升高,增殖抑制作用逐步增强;分离出的单体化合物11-O-(4'-hydroxy benzoyl)bergenin、11-O-没食子酰岩白菜素对宫颈癌HeLa细胞具有一定的抑制作用,其IC<sub>50</sub>分别为33.44、24.45 μg/mL。曾立等<sup>[39]</sup>从定心藤(铜钴)中分离得到酚性化合物青藤碱(化合物27)、槲皮素(化合物28),其中青藤碱对人体宫颈癌有抑制作用,槲皮素能显著抑制肿瘤细胞内部分原癌基因和抑癌基因的表达。张瑜等<sup>[40]</sup>采用不同浓度的青藤碱处理HeLa细胞,发现其能明显抑制Hela细胞生长,机制可能与阻滞细胞周期、诱导细胞凋亡有关。

## 2.7 抗舌癌作用

Hou XT等<sup>[21]</sup>从长蕊五味子(白钴)提取物中分离得到五味子脂素M2、(-)-红花五味子素、Schisanol,并通过MTT法检测发现三者对人舌癌CAL27细胞的IC<sub>50</sub>分别为21.2、17.9、11.7 mg/mL。

## 2.8 抗鼻咽癌作用

池翠云<sup>[36]</sup>对四方藤(四方钴)进行抗肿瘤活性成分研究,采用MTT法检测发现,四方藤乙酸乙酯萃取物、正丁醇萃取物对人鼻咽癌CNE细胞具有抑制作用,IC<sub>50</sub>分别为35.55、69.26 μg/mL,且随着药物浓度的升高,其对细胞增殖的抑制作用逐步增强;同时,从四方藤分离出的单体化合物11-O-(4'-hydroxy benzoyl)bergenin、11-O-没食子酰岩白菜素对CNE细胞具有抑制作用,其

IC<sub>50</sub>分别为26.41、32.64 μg/mL。

## 2.9 抗白血病作用

有研究表明,买麻藤(麻骨钻)的50%、95%乙醇提取物对人白血病HL-60细胞均有显著的生长抑制作用;当50%乙醇提取物质量浓度为0.063 mg/mL时,细胞抑制率为87.0%;当95%乙醇提取物质量浓度为0.063 mg/mL时,细胞抑制率为82.5%<sup>[11-12]</sup>。Li XM等<sup>[41]</sup>研究了从买麻藤中分离得到的大子买麻藤乙素B(化合物29)在 $1 \times 10^{-5}$  mol/L浓度下对肿瘤坏死因子α(TNF-α)的抑制情况,结果表明其抑制率达到58.10%,其IC<sub>50</sub>为 $1.49 \times 10^{-6}$  mol/L。

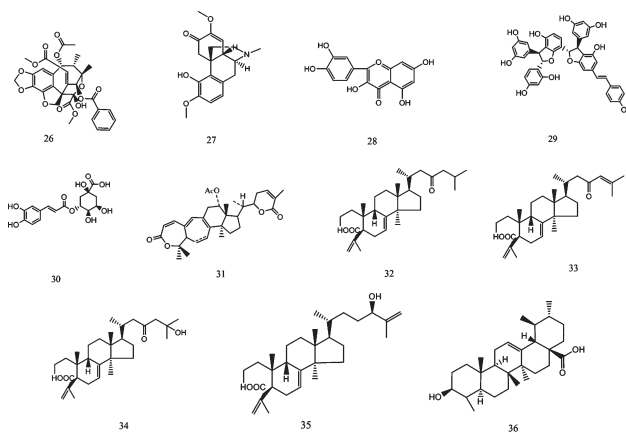
有研究测定了大血藤(槟榔钻)中酚酸类化合物的抗肿瘤活性,结果表明绿原酸(化合物30)对人慢性髓性白血病K562细胞的IC<sub>50</sub>为97.2 μg/mL<sup>[19-20]</sup>。Wang W等<sup>[42]</sup>研究发现,从异型南五味子(大红钻)中分离出的三萜类化合物对人原髓细胞白血病HL-60细胞有中等细胞毒活性,其中单体化合物Heteroclitalactone D(化合物31)对HL-60细胞的抑制作用最强,IC<sub>50</sub>为6.76 μmol/L。有研究从黑老虎(大钻)中分离得到Seco-coccinic acid A(化合物32)、Seco-coccinic acid B(化合物33)、Seco-coccinic acid C(化合物34)及Seco-coccinic acid E(化合物35),检测发现其均能显著抑制HL-60细胞的增殖,半数生长抑制浓度(GI<sub>50</sub>)为6.80~42.10 μmol/L<sup>[43-44]</sup>。Gao XM等<sup>[15]</sup>从黑老虎(大钻)中分离得到的Kadlongilactone A、Kadlongilactone B对人慢性髓系白血病K562细胞具有显著的增殖抑制作用。钟海微等<sup>[35]</sup>应用超临界CO<sub>2</sub>萃取法从定心藤(铜钻)茎中提取挥发油,并采用MTT法检测其对K562细胞的抗肿瘤作用,结果显示该挥发油对K562细胞具有显著的抑制作用,其IC<sub>50</sub>为13.95 μg/mL。有学者从南五味子(小钻)茎叶中分离得到三萜双内酯类化合物Kadlongilactone C、Kadlongilactone D、Kadlongilactone E、Kadlongilactone F,并发现四者对人慢性髓系白血病K562细胞均有显著的细胞毒性,IC<sub>50</sub>值为0.49~3.61 μmol/L;同时,Longipedlactone A、Longipedlactone B、Longipedlactone C、Longipedlactone F、Longipedlactone H对K562细胞也具有显著的细胞毒性作用,IC<sub>50</sub>值为0.24~11.38 μmol/L<sup>[27-30]</sup>。

## 3 瑶药钻类药材提取物对腹水瘤及肉瘤模型动物的抗肿瘤作用

有研究通过复制小鼠S180、H22腹水瘤和肉瘤动物模型,分别观察广西20种传统瑶药对荷瘤小鼠的生命延长率和肿瘤抑制率,结果显示槟榔钻及铜钻提取物对S180肉瘤的平均抑制率超过30%,有一定的抗肿瘤作用<sup>[45-46]</sup>。黄琳芸等<sup>[47]</sup>通过体内实验复制S180、H22腹水瘤和肉瘤小鼠模型,观察葫芦钻提取物对荷瘤小鼠的平

均生命延长率和肿瘤抑制率,结果显示葫芦钻水提物和醇提取物均能明显提高S180腹水瘤模型小鼠的存活率,小鼠生命延长率达到73.65%~97.43%,给药组小鼠平均生存期较模型组延长10 d以上;高剂量葫芦钻醇提取物在改善H22腹水瘤模型小鼠存活率方面作用明显,可使小鼠生命延长率达到54.75%;葫芦钻水提物和醇提取物对S180、H22肉瘤均有明显的抑制作用,对S180肉瘤平均抑制率大于30%,对H22肉瘤平均抑制率大于50%,与模型组比较有显著差异。

钟鸣<sup>[48]</sup>通过复制S180、H22腹水瘤和肉瘤小鼠模型,分别观察15种钻类药材对荷瘤小鼠生存天数的影响和对S180、H22肉瘤的抑制作用。结果显示,在生命延长率方面,双钩钻(钩藤)高、低剂量组S180腹水瘤模型小鼠生命延长率超过50%,双钩钻高剂量组H22腹水瘤小鼠生命延长率超过50%;在肿瘤抑制率方面,双钩钻高剂量组对S180肉瘤抑制率超过30%。杨君等<sup>[49]</sup>的研究发现,双钩钻中的三萜类化合物乌索酸(化合物36)在体内外都具有较强的抗肿瘤活性,对U20S骨肉瘤细胞及小鼠体内的S180肉瘤都有较强的抑制作用。化合物26~36的化学结构式见图3。



注:26. Taiwankadsurin B; 27. 青藤碱; 28. 榭皮素; 29. 大子买麻藤乙素B; 30. 绿原酸; 31. Heteroclitalactone D; 32. Seco-coccinic acid A; 33. Seco-coccinic acid B; 34. Seco-coccinic acid C; 35. Seco-coccinic acid E; 36. 乌索酸

图3 化合物26~36的化学结构式

## 4 结语

近年来,我国在中药抗肿瘤药物的研发方面取得了瞩目的成绩,随着肿瘤发生、发展过程中各种机制的发现,以及现代分离分析技术的发展,为从分子机制上研究中药单体成分的抗肿瘤作用以及明确药物作用靶点提供了条件。但是,中药抗肿瘤机制的研究具有复杂性,中药的提取物中含有多种成分且作用靶点具有多样性,具体的抗肿瘤作用分子机制及信号通路还有待更深入研究<sup>[50-51]</sup>。

瑶药钻类药材在临床应用上主要具有祛风除湿、行

气止痛、舒筋活络、散瘀消肿、平肝熄风等功效,瑶医民间有用于治疗各种石痈(肿瘤)的习惯;瑶药对肿瘤的治疗有自己独特的治疗原则和用药方式<sup>[52]</sup>。在传统的临床应用中,钴类药材抗肿瘤的臨床使用主要是药材的根、藤茎等药用部位。目前研究表明,大红钴、小钴为肺癌骨转移饮液方的组成部分,临床上可应用于肺癌骨转移的治疗<sup>[53]</sup>。

根据文献研究报道,瑶药“十八钴”药材中确定具有抗肿瘤作用的有麻骨钴、槟榔钴、白钴、大红钴、大钴、葫芦钴、双沟钴、四方钴、铜钴及小钴,其余药材的抗肿瘤活性研究比较薄弱。目前,瑶药钴类药材抗肿瘤作用的研究多以体外实验为主,对体内抗肿瘤作用的研究较少,且其抗肿瘤作用分子机制及信号通路的研究相对匮乏,而其抗肿瘤活性部位筛选、有效成分分离及鉴定、化学成分抗肿瘤作用机制等还有待进一步深入研究<sup>[54]</sup>。

肿瘤细胞之间的异质性与传统化疗药物的长期使用会引起肿瘤细胞的耐药,而多药耐药是导致肿瘤化疗失败的主要原因<sup>[55-56]</sup>。随着现代医学研究的深入,瑶药钴类药材抗肿瘤的化学成分在逆转肿瘤细胞多药耐药、调节机体免疫功能、诱导肿瘤细胞凋亡、调控相关信号通路、阻滞肿瘤细胞增殖周期、影响细胞因子及信号传导途径、抑制肿瘤血管生成等方面还有待于深入开展<sup>[57]</sup>,需要通过体内外研究进一步明确其抗肿瘤的作用机制,以期为瑶药钴类药材的临床推广及新药开发提供依据。

## 参考文献

[1] FREDDIE B, JACQUES F, ISABELLE S, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394-424.

[2] JOHNSON JI, DECKER S, ZAHAREVITZ D, et al. Relationships between drug activity in NCI preclinical in vitro and in vivo models and early clinical trials[J]. *Br J Cancer*, 2001, 84(10):1424-1431.

[3] 张晶, 李晓芳, 刘昱, 等. 肿瘤流行病学现状及抗肿瘤中药的研究进展[J]. *山东化工*, 2015, 44(12):42-44.

[4] 覃迅云, 罗金裕, 高志刚. 中国瑶药学[M]. 北京: 中国民族出版社, 2002:37-159.

[5] 傅景华. 瑶医药理论的特色与优势[J]. *中国民族医药杂志*, 2007, 13(12):1-2, 57.

[6] 闫国跃, 马艳, 李耀燕, 等. 瑶医老班药临床应用理论研究[J]. *大众科技*, 2016, 18(2):95-96, 101.

[7] 李彤, 陈浪, 闫国跃, 等. 瑶医风打理论与组方用药浅析[J]. *中国中医药信息杂志*, 2011, 18(4):3, 112.

[8] 李彤, 唐农, 秦胜军, 等. 实用瑶医学[M]. 北京: 中国医药

科技出版社, 2005:1-15.

[9] 秦健峰, 郝二伟, 梁跃辉, 等. 基于文献挖掘与分子对接技术的瑶药“十八钴”抗新型冠状病毒活性成分筛选[J]. *中草药*, 2020, 51(8):2024-2034.

[10] 姚柳利, 代光辉, 张永煜, 等. 买麻藤乙醇提取物抗氧化和抑制肿瘤作用的研究[J]. *中草药*, 2008, 39(4):574-576.

[11] 刘遥. 小叶买麻藤茎的化学成分研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2015.

[12] XU LJ, PENG ZG, CHEN HS, et al. Bioactive triterpenoids from *Kadsura heteroclita*[J]. *Chem Biodivers*, 2010, 7(9):2289-2295.

[13] 姜醒, 孙琦, 朱景鑫, 等. 异型南五味子根茎中倍半萜类化学成分及其细胞毒活性[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(9):46-50.

[14] 张萌, 周江煜, 韦玮, 等. 瑶药大红钴化学成分及药理作用研究进展[J]. *中草药*, 2019, 50(14):3493-3502.

[15] GAO XM, PU JX, XIAO WL, et al. Kadcoccolactones K-R, triterpenoids from *Kadsura coccinea*[J]. *Cheminform*, 2008, 64(51):11673-11679.

[16] 赵明宏, 郭涛, 王敏伟. 钩藤酸E对人肝癌HepG2细胞的抑制作用及其机制研究[J]. *现代肿瘤医学*, 2010, 18(11):2091-2094.

[17] 曾立, 向荣, 傅春燕, 等. 瑶药定心藤挥发油的抗肿瘤活性研究[J]. *现代肿瘤医学*, 2013, 21(4):710-712.

[18] NAIR HK, RAO KV, AALINKEEL R, et al. Inhibition of prostate cancer cell colony formation by the flavonoid quercetin correlates with modulation of specific regulatory genes[J]. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2004, 11(1):63-69.

[19] 毛水春. 中药大血藤 *Sargentodoxa cuneata* 抗癌活性成分的分离与鉴定[D]. 青岛: 中国海洋大学, 2003.

[20] 毛水春, 顾谦群, 崔承彬, 等. 中药大血藤中酚类化学成分及其抗肿瘤活性[J]. *中国药物化学杂志*, 2004, 14(6):12-16, 3.

[21] HOU XT, DENG JG, ZHANG Q, et al. Cytotoxic ethnic Yao medicine Baizuan, leaves of *Schisandra viridis* A. C. Smith[J]. *J Ethnopharmacol*, 2016. DOI: 10.1016/j.jep.2016.09.016.

[22] YANG YG, HAO EW, PAN XL, et al. Gomisins M2 from Baizuan suppresses breast cancer stem cell proliferation in a zebrafish xenograft model[J]. *Aging: Albany NY*, 2019, 11(19):8347-8361.

[23] 李贺然. 新型羊毛甾烷类化合物、其制备方法及其抗癌用途. 中国: CN101607886A[P]. 2009-12-23.

[24] 舒永志, 成亮, 杨培明. 黑老虎的化学成分及药理作用研究进展[J]. *中草药*, 2011, 42(4):805-813.

[25] 叶齐, 齐荔红. 钩藤的主要成分及生物活性研究进展[J].

西北药学杂志,2012,27(5):508-510.

- [26] JI SUK L, JINWOONG K, BO YEON K, et al. Inhibition of phospholipase C $\gamma$ 1 and cancer cell proliferation by triterpene esters from *Uncaria rhynchophylla*[J]. *J Nat Prod*,2000,63(6):753-756.
- [27] PU JX, XIAO WL, LU Y, et al. Kadlongilactones A and B, two novel triterpene dilactones from *Kadsura longipedunculata* possessing a unique skeleton[J]. *Org Let*,2005,7(22):5079-5082.
- [28] PU JX, HUANG SX, REN J, et al. Isolation and structure elucidation of kadlongilactones C-F from *Kadsura longipedunculata* by NMR spectroscopy and DFT computational methods[J]. *J Nat Prod*,2007,70(11):1706-1711.
- [29] PU JX, LI TR, XIAO WL, et al. Longipedilactones A-I, nine novel triterpene dilactones possessing a unique skeleton from *Kadsura longipedunculata*[J]. *Cheminform*,2006,62(25):6073-6081.
- [30] 唐炳兰,莫单丹,周小雷,等.瑶药小钻化学成分及药理作用研究概况[J].中国民族民间医药,2013,22(13):1-2.
- [31] 黄琳芸,郭力城,余胜民,等.瑶药葫芦钻不同提取部位体外抗肿瘤实验研究[J].中国民族医药杂志,2012,18(2):40-41.
- [32] 曾立,王晓慧,傅春燕,等.瑶药葫芦钻的研究进展[J].江苏农业科学,2012,40(7):16-17.
- [33] 魏江存,陈勇,张昕,等.瑶药石柑子植物研究进展[J].亚太传统医药,2016,12(18):13-15.
- [34] 纪明昌.石柑子化学成分及药理活性研究[D].泸州:西南医科大学,2015.
- [35] 钟海微,彭小勇,武晶晶,等.应用MTT比色法测定瑶药定心藤挥发油对肿瘤细胞的抑制作用[J].求医问药:下半月,2013,11(3):173-174.
- [36] 池翠云.瑶药四方藤(*Cissus Pterocladia* Hayata)和千斤拔(*Flemingia philippinensis* Merr.et Rolfe.)的化学成分及抗肿瘤活性研究[D].广州:暨南大学,2011.
- [37] MULYANINGSIH S, YOUNS M, EL-READI MZ, et al. Biological activity of the essential oil of *Kadsura longipedunculata* (Schisandraceae) and its major components[J]. *J Pharm Pharmacol*,2010,62(8):1037-1044.
- [38] SHEN YC, LIN YC, CHENG YB, et al. Taiwankadurins A, B, and C, three new C19 homolignans from *Kadsura philippinensis*[J]. *Org Let*,2005,7(23):5297-300.
- [39] 曾立,尹文清.定心藤中酚性成分的研究[J].中华中医药杂志,2011,26(4):838-840.
- [40] 张瑜,吴敏,李新国.青藤碱抑制人宫颈癌的研究[J].现代生物医学进展,2006,6(7):38-40.
- [41] LI XM, LIN M, WANG YH, et al. Four new stilbenoids from the lianas of *Gnetum montanum* f. *megalocarpum*[J]. *Planta Med*,2004,70(2):160-165.
- [42] WANG W, LIU J, HAN J, et al. New triterpenoids from *Kadsura heteroclita* and their cytotoxic activity[J]. *Planta Med*,2006,72(5):450-457.
- [43] WANG N, LI Z, SONG D, et al. Lanostane-type triterpenoids from the roots of *Kadsura coccinea*[J]. *J Nat Prod*,2008,71(6):990-994.
- [44] 王楠,李占林,刘晓秋,等.黑老虎根化学成分的研究:II[J].中国药物化学杂志,2012,22(4):305-309.
- [45] 庞声航,余胜民,黄琳芸,等.广西20种传统瑶药抗肿瘤筛选研究[J].广西中医药,2006,29(4):53-57.
- [46] 周雅琴,周小雷,王硕,等.瑶药槟榔钻的现代研究进展[J].现代中药研究与实践,2013,27(4):67-69.
- [47] 黄琳芸,余胜民,钟鸣,等.瑶药葫芦钻提取物抗肿瘤作用的实验研究[J].时珍国医国药,2007,18(7):1590-1591.
- [48] 钟鸣.15种“钻”类传统瑶药抗肿瘤作用筛选[C]//中国药理学会.中国药理学会第九次全国会员代表大会暨全国药理学术会议论文集.中国药理学会,2007:139.
- [49] 杨君,张有为,宋纯清,等.大叶钩藤中非生物碱成分对骨肉瘤细胞增殖的影响[J].植物资源与环境学报,2001,10(4):55-56.
- [50] 马家宝,陈小媛,康梦莹,等.瑶药抗肿瘤作用研究进展[J].亚太传统医药,2014,10(7):10-12.
- [51] 钟鸣.十五种“钻”类传统瑶药抗肿瘤筛选研究[C]//中国民族医药学会、广西区卫生厅、广西中医学院.2005全国首届壮医药学术会议暨全国民族医药经验交流会论文集.中国民族医药学会、广西区卫生厅、广西中医学院:中国民族医药学会,2005:366-370.
- [52] 王三虎.应用瑶药抗癌的思路和方法[J].中国民族民间医药,2012,21(20):6-7、10.
- [53] 覃建峰,覃建雄.抗癌指南[M].北京:中国中医药出版社,2013:6-15.
- [54] 张秀云.抗肿瘤中药有效部位及化学成分研究进展[J].科技视界,2012,2(7):177-178、172.
- [55] 王杰钦,游辅宇,彭青,等.肿瘤药敏试验的最新研究进展[J].肿瘤,2018,38(9):894-900.
- [56] 姚宇红,严鲁萍,李秀军,等.解毒化痰含药血清抗白血病细胞及白血病多药耐药细胞的体外实验研究[J].中华中医药杂志,2011,26(4):828-830.
- [57] LI Y J, LEI YH, YAO N, et al. Autophagy and multidrug resistance in cancer[J]. *Chin J Cancer*,2017,36(8):342-351.

(收稿日期:2020-04-27 修回日期:2020-08-25)

(编辑:罗 瑞)