

半枝莲化学成分的抗肿瘤作用研究进展^Δ

牛淑睿^{1*}, 石芸², 杨鑫¹, 杨东姨¹, 孙媛², 高珣¹, 李伟东², 秦昆明^{1#} (1.江苏海洋大学药学院, 江苏连云港 222005; 2.南京中医药大学药学院, 南京 210023)

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)15-1915-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.15.21



摘要 目的:综述半枝莲化学成分的抗肿瘤作用研究进展。方法:以“半枝莲”“化学成分”“抗肿瘤作用”“*Scutellaria barbata* D. Don”“chemical composition”“anti-tumor effect”等为关键词,在中国知网、万方数据、维普网、PubMed、GreenMedical等数据库中,组合检索2009年1月—2020年10月发表的相关文献,对半枝莲化学成分的抗肿瘤作用进行综述。结果与结论:半枝莲含有黄酮类、二萜类、多糖类、挥发油类等多种化学成分。半枝莲不同提取物或不同化学成分均具有一定的抗肿瘤活性,其作用机制主要包括抑制肿瘤细胞增殖、侵袭、转移与分化,诱导肿瘤细胞自噬和凋亡,调节机体免疫功能,抗肿瘤血管生成等;所涉及的通路主要包括Hedgehog信号通路、信号转导及转录激活蛋白3(STAT3)信号通路、Wnt/ β -联蛋白(β -catenin)信号通路、Notch1信号通路、磷脂酰肌醇3激酶/丝氨酸蛋白激酶(PI3K/Akt)信号通路、c-Met信号通路等。半枝莲中的抗肿瘤化学成分众多,但这些成分之间是否存在一定的协同作用尚不明确。后续研究可从质量标志物角度探讨半枝莲抗肿瘤作用的物质基础,并基于组分配伍角度揭示半枝莲抗肿瘤的作用机制,以期为开发利用半枝莲中抗肿瘤活性成分提供科学依据。

关键词 半枝莲;化学成分;抗肿瘤;作用机制

中药半枝莲为唇形科植物半枝莲 *Scutellaria barbata* D. Don 的干燥全草,在我国多个省份均有分布;其味辛、微苦,性平、无毒,具有消肿止痛、清热解毒、保肝利尿的功效;临床上常用于咽喉肿痛、肿瘤、肝炎、泌尿系统结石等疾病的治疗,且治疗效果较好^[1]。近年来,国内

外很多专家对其抗肿瘤作用较为系统地进行了研究,发现半枝莲可用于胰腺癌等多种癌症的治疗,并显示出很好的临床疗效^[2]。现有研究表明,半枝莲中的主要成分有黄酮类、二萜类、多糖类、挥发油类等,但到底哪些成分是半枝莲抗肿瘤作用的药效物质基础,尚不明确。基

show4671.html.

[26] 浙江省药械采购平台.浙江省医疗保障局关于印发浙江省部分药品集中带量采购工作方案的通知[EB/OL]. [2021-01-06]. <http://www.zjyxcg.cn/detail.html?infoId=4459&CatalogId=4>.

[27] 浙江省药械采购平台.浙江省部分药品集中带量采购公告[EB/OL]. [2021-01-06]. <http://www.zjyxcg.cn/detail.html?infoId=4402&CatalogId=3>.

[28] 云南省医疗保障局.关于发布《重庆市贵州省云南省湖南省广西壮族自治区第一批常用药品联合带量采购文件》的公告[EB/OL]. [2021-01-06]. <http://ylbz.yn.gov.cn/index.php?c=show&id=1071>.

[29] 山东省公共自愿交易中心,山东省政府采购平台.山东省药品集中带量采购公告[EB/OL]. [2021-01-06]. <http://www.sdpcytc.com>.

ggzyjygzx.shandong.gov.cn/art/2020/10/10/art_131778_10288526.html.

[30] 医药魔方.湖北药品带量采购:入围1~2家的品种进行谈判、议价[EB/OL]. [2021-01-06]. <https://xueqiu.com/8965749698/162964094>.

[31] 湖北省医保局.关于发布湖北省首批药品集中带量采购实施细则的通知[EB/OL]. [2021-01-06]. http://ybj.hubei.gov.cn/zfxxgk/zc/qtzdgkwj/202012/t20201225_3126341.shtml.

[32] 邹银奎.原料药产地变更对药品质量的影响分析[J].临床医药文献电子杂志,2020,7(32):194.

[33] 王茹茹,何祖新.中药仿制一致性评价的思考[J].中国药房,2014,25(19):1820-1822.

[34] 许明哲,陈敬,翟琛琛,等.我国仿制药质量差异研究[J].中国新药杂志,2020,29(18):2148-2152.

[35] 联众医药网,赛柏蓝阿妮娅.29个大品种,带量采购正式执行(附名单)[EB/OL]. [2021-01-22]. https://www.sohu.com/a/439698617_464397.

^Δ 基金项目:江苏省“六大人才高峰”高层次人才选拔培养资助项目(No.SWYY-108);2019年度江苏省高校优秀科技创新团队项目

* 硕士研究生。研究方向:中药质量标准。电话:025-68193567。E-mail: niushurui@qq.com

通信作者:研究员,硕士生导师,博士。研究方向:中药质量标准。电话:025-68193567。E-mail: qinkm123@126.com

(收稿日期:2021-02-08 修回日期:2021-05-15)
(编辑:刘明伟)

于此,笔者以“半枝莲”“化学成分”“抗肿瘤作用”“*Scutellaria barbata* D. Don”“chemical composition”“anti-tumor effect”等为关键词,在中国知网、万方数据、维普网、PubMed、GreenMedical 等数据库中,组合检索2009年1月—2020年10月发表的相关文献,对中药半枝莲化学成分抗肿瘤作用研究进行综述,以期揭示半枝莲抗肿瘤作用物质基础及作用机制提供参考。

1 半枝莲的化学成分研究

1.1 黄酮类

半枝莲中含有多种黄酮类成分,结构类型包括黄酮类、二氢黄酮类等。汪琛媛等^[3]采用多种常压柱色谱法从半枝莲中分离出野黄芩素、黄芩苷、芹菜素、汉黄芩素、木犀草素、柚皮素等黄酮类化合物。梁晨等^[4]从半枝莲中分离出芹菜素、野黄芩苷、野黄芩素、木犀草素、野黄芩苷甲酯、异高山黄芩素等14种黄酮类化合物。半枝莲中部分黄酮类成分的结构式见图1。

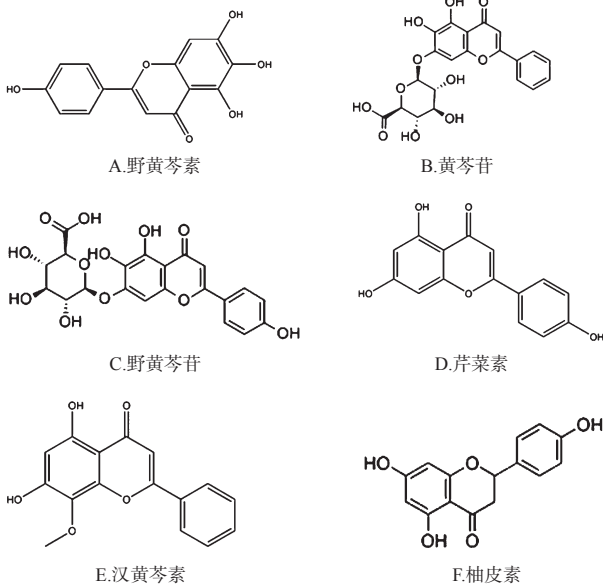


图1 半枝莲中部分黄酮类成分的结构式

1.2 二萜类

半枝莲中含有二萜类和二萜生物碱类成分。曲桂武^[5]从半枝莲全草的氯仿萃取部位分离出30个克罗烷型二萜化合物,其中 scutelinquinane A~D、6-acetoxybarbatin C 等为新化合物。苑青青^[6]从半枝莲全草的丙酮提取物中分离出10个克罗烷型二萜化合物,其中 scubatine A~F 等为新化合物。Li 等^[7]从半枝莲地上部分的乙酸乙酯提取物中分离出34个克罗烷型二萜化合物,其中 scutebarbolide A~M 等为新化合物。Dai 等^[8]从半枝莲全草中分离得到6种克罗烷型二萜生物碱,包括 scutehenanine A~D 等。半枝莲中部分二萜类成分的结构式见图2。

1.3 多糖类

孟延发等^[9]通过热水提取、乙醇沉淀、DEAE-纤维素

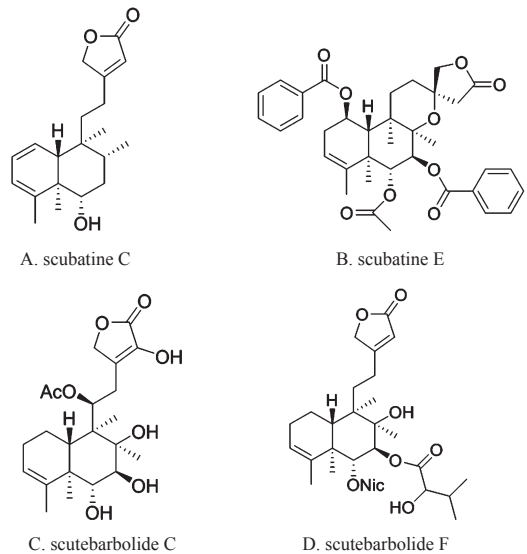


图2 半枝莲中部分二萜类成分的结构式

和凝胶柱层析等方法从半枝莲中分离出了多糖成分;进一步研究发现,半枝莲多糖由鼠李糖、岩藻糖、阿拉伯糖、木糖、葡萄糖、半乳糖和甘露糖等组成。Li 等^[10]通过乙醇沉淀、脱蛋白、冷冻干燥、DEAE-纤维素和凝胶柱层析等方法,从半枝莲中分离纯化出一种水溶性多糖;进一步研究发现,该多糖由鼠李糖(2.51%)、阿拉伯糖(25.68%)、木糖(10.94%)、甘露糖(12.56%)、葡萄糖(20.59%)、半乳糖(27.72%)等单糖组成。

1.4 挥发油类

杨文文等^[11]通过优化超临界 CO₂ 流体提取工艺,从半枝莲中提取出43种挥发性化合物,其中相对含量较高的化合物依次为棕榈酸(21.03%)、亚油酸(17.07%)、反式-13-十八碳烯酸(14.10%)、豆甾烷醇(2.59%)、十八烷酸(2.52%)。王兆玉等^[12]采用气相色谱-质谱法,从半枝莲中提取出54种挥发油类化合物,其中相对含量较高的化合物依次为棕榈酸(34.07%)、亚油酸(13.21%)、叶绿醇(5.90%)、(Z,Z,Z)-9,12,15-亚麻酸(4.78%)。

1.5 其他类

曹英夕^[13]从半枝莲中分离出二十七烷醇、三十烷醇、5-羟甲基糠醛等化合物。邱佳等^[14]从半枝莲地上部分的乙酸乙酯提取物中分离出豆甾-5,22-二烯-3-O-β-D-吡喃葡萄糖苷和β-谷甾醇。杨文文等^[11]在分离半枝莲化学成分的过程中,发现了大量的甾类化合物,如3,5,22-三烯豆甾烷、菜油甾醇、豆甾醇等。

2 半枝莲化学成分的抗肿瘤作用研究

2.1 半枝莲提取物的抗肿瘤作用

近年来,相关研究发现,半枝莲醇提取物、水提取物、氯仿部位提取物均具有一定抗肿瘤作用^[15-33],如半枝莲80%乙醇提取物可上调E-钙黏素的表达,下调扭曲蛋白(Twist)的表达,从而抑制人大肠癌 LoVo 细胞的增殖和侵袭^[15];半枝莲水提取物可抑制血管内皮生长因子

(VEGF)的分泌、下调 VEGF mRNA 的表达水平,从而抑制白血病 K562 细胞的增殖^[29];半枝莲氯仿部位提取物可下调增殖细胞核抗原(PCNA)、生存蛋白的表达,从而诱导人结肠癌细胞 SW620 的凋亡^[32]。半枝莲提取物的抗肿瘤作用详见表 1。

2.2 半枝莲黄酮类成分的抗肿瘤作用

半枝莲中含有多种黄酮类成分,结构多样,且含量较高。国内外研究显示,黄酮类成分是半枝莲抗肿瘤作用的重要物质基础,其总黄酮及黄酮单体成分均具有良好的抗肿瘤活性^[34-44]。如半枝莲总黄酮可通过抑制磷脂酰肌醇 3 激酶/丝氨酸蛋白激酶/雷帕霉素靶蛋白(PI3K/Akt/mTOR)通路,从而诱导黑色素瘤细胞的自噬和凋亡^[34];野黄芩苷可通过下调 Hedgehog 信号通路活性,从而抑制结肠癌肿瘤干细胞的生长和分化^[44]。半枝莲总黄酮、黄酮单体成分的抗肿瘤作用详见表 2、表 3。

2.3 半枝莲二萜类成分的抗肿瘤作用

半枝莲中的克罗烷型二萜类成分和二萜生物碱类成分均具有抗肿瘤活性。李锦梅等^[45]研究发现,半枝莲中 4 种克罗烷型二萜化合物具有体外逆转肿瘤多药耐药的作用,其作用机制可能与抑制 P-糖蛋白的外排功能有关。Wang 等^[46]研究发现,半枝莲中 16 种克罗烷型二萜类化合物对 4 种人癌细胞(结肠癌 LoVo 细胞、乳腺癌 MCF-7 细胞、肝癌 SMMC-7721 细胞、结肠癌 HCT-116 细胞)具有不同程度的抑制活性;其中化合物 scutebata A 对上述 4 种肿瘤细胞均表现出明显的抑制活性,其半数抑制浓度(IC₅₀)分别为 4.57、7.68、5.31、6.23 μmol/L。Wang 等^[47]研究发现,克罗烷型二萜类化合物 barbatin F

和 barbatin G 对结肠癌 HCT-116 细胞的 IC₅₀ 分别为 44.3、32.3 μmol/L;化合物 scutebata A 对结肠癌 LoVo 细胞、肝癌 SMMC-7721 细胞、乳腺癌 MCF-7 细胞、结肠癌 HCT-116 细胞的 IC₅₀ 分别为 4.57、7.68、5.31、6.23 μmol/L,化合物 scutebata B 对这 4 种肿瘤细胞的 IC₅₀ 分别为 10.7、19.0、10.3、28.5 μmol/L。Yang 等^[48]研究发现,半枝莲中的克罗烷型二萜化合物 scutebata C1 对胃癌 SGC-7901、MCF-7、A-549 细胞均具有抑制活性,IC₅₀ 分别为 17.9、29.9、35.7 μmol/L。Dai 等^[8]研究发现,6 种半枝莲克罗烷型二萜生物碱化合物对鼻咽癌 HONE-1 细胞和口腔表皮样癌 KB、HT29 细胞均具有抑制活性,其 IC₅₀ 在 2.8~6.4 μmol/L 之间。Dai 等^[49]进一步研究发现,2 种半枝莲克罗烷型二萜生物碱化合物对 HONE-1 细胞和 KB、HT29 细胞均有抑制活性,其 IC₅₀ 在 2.1~5.7 μmol/L 之间。Yang 等^[50]研究发现,scutebarbatine A 可上调肺癌 A549 细胞中细胞色素 c、caspase-3、caspase-9 蛋白的表达,下调 Bcl-2 蛋白的表达,从而诱导 A549 细胞凋亡。

2.4 半枝莲多糖成分的抗肿瘤作用

半枝莲多糖成分对多种肿瘤细胞或动物模型均具有一定的抑制作用^[51-57]。如半枝莲多糖可通过调节辅助性 T 细胞 1/2(Th1/Th2)平衡,增强机体的免疫功能^[51];可通过上调小鼠外周血清中 p21 蛋白表达、下调 VEGF 蛋白表达,抑制胃癌细胞增殖和扩散^[53];可通过降低血小板-内皮细胞黏附分子(CD31)的密度,抑制肿瘤血管的生成^[54]。半枝莲多糖成分的抗肿瘤作用详见表 4。

表 1 半枝莲提取物的抗肿瘤作用研究

序号	提取物种类	动物/细胞模型	作用机制	作用途径	参考文献
1	80%乙醇提取物	人大肠癌 LoVo 细胞	抑制肿瘤细胞侵袭和增殖	升高 E-钙黏素表达水平,降低 twist 蛋白表达水平	[15]
2	85%乙醇提取物	人大肠癌 HT-29 细胞和结肠癌干细胞	抑制肿瘤细胞生长	升高 β-连环蛋白(β-catenin)的磷酸化水平	[16]
3	85%乙醇提取物	人结肠腺瘤干细胞	抑制肿瘤干细胞自我更新	下调 CD133、G 蛋白偶联受体 5(Lgr5)的 mRNA 表达水平,降低 Hedgehog 信号通路中膜受体补丁 1(Ptch1)、锌指转录因子(Gli1)的 mRNA 表达水平	[17]
4	85%乙醇提取物	结直肠癌移植模型小鼠	诱导肿瘤细胞凋亡、抑制细胞增殖和肿瘤血管生成	抑制信号转导及转录激活蛋白 3(STAT3)、细胞外调节蛋白激酶(ERK)和 p38 蛋白激酶(p38MAPK)的激活,改变 B 淋巴细胞瘤 2(Bcl-2)、Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)、G1/S-特异性周期蛋白 D1(Cyclin D1)和细胞周期蛋白依赖性激酶抑制蛋白 p21 等的表达	[18]
5	85%乙醇提取物	结直肠癌异种移植模型小鼠	抑制肿瘤细胞增殖	抑制 Wnt/β-连环蛋白(β-catenin)信号通路的表达	[19]
6	80%乙醇提取物	鼻咽癌 CNE-2 细胞	抑制肿瘤细胞增殖	降低 X 连锁凋亡抑制蛋白(XIAP)的表达水平	[20]
7	85%乙醇提取物	人结肠癌 HT-29 细胞	抑制肿瘤细胞增殖并诱导其凋亡	抑制 STAT3 磷酸化水平和转录活性升高,抑制 CyclinD1、Bcl-2 蛋白的表达	[21]
8	乙醇提取物	人胃腺癌 MKN-45 细胞	抑制肿瘤细胞增殖并诱导其凋亡	通过线粒体、胱天蛋白酶(caspase)和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)途径介导细胞凋亡	[22]
9	乙醇提取物	人卵巢癌 A2780 细胞	抑制肿瘤细胞增殖并诱导其凋亡	通过线粒体途径,下调 Bcl-2 蛋白表达和上调 caspase-3、caspase-9 蛋白的表达	[23]
10	80%乙醇提取物	实体瘤模型小鼠	调节机体免疫功能	抑制小鼠肉瘤、子宫颈癌、艾氏腹水癌和肝癌等多种实体瘤生长,提高机体免疫功能	[24]
11	85%乙醇提取物	肝癌 H22 荷瘤模型小鼠	调节机体免疫功能	下调调节性 T 细胞(Treg)的数量,调节辅助型 T 细胞 1/辅助型 T 细胞 17(Th1/Th17)的免疫应答	[25]
12	70%乙醇提取物	肺癌模型小鼠	抗肿瘤血管生成	降低肿瘤细胞缺氧诱导因子 1α(HIF-1α)和 VEGF 的表达,抑制内皮细胞的迁移和增殖	[26]
13	85%乙醇提取物	结直肠癌异种移植模型小鼠	抗肿瘤血管生成	抑制音猬因子(Sonic Hedgehog, SHH)信号通路关键调节因子和 VEGF-A 蛋白的表达	[27]
14	85%乙醇提取物	人结肠癌 HCT-8/5-FU 耐药细胞	逆转肿瘤细胞多药耐药	下调 CyclinD1、Bcl-2 蛋白的表达,上调 p21、Bax 蛋白的表达,抑制磷脂酰肌醇 3 激酶/丝氨酸蛋白激酶(PI3K/Akt)通路的活性	[28]
15	水提取物	人白血病 K562 细胞	抑制肿瘤细胞增殖	抑制 VEGF 的分泌,下调 VEGF mRNA 的表达	[29]
16	水提取物	肝癌模型大鼠	抑制肿瘤细胞生长	下调 Notch1 信号通路相关蛋白的表达	[30]
17	水提取物	前列腺癌模型小鼠	诱导肿瘤细胞凋亡	上调抑癌基因(p53)、Akt、Bax 和 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)的表达	[31]
18	氯仿部位提取物	人结肠癌 SW620 细胞	诱导肿瘤细胞凋亡	下调 PCNA、生存蛋白的表达	[32]
19	氯仿部位提取物	人结肠癌 SW620 细胞	诱导肿瘤细胞凋亡并抑制其增殖	上调 Bax/Bcl-2 比值,降低 CyclinD1、周期蛋白依赖性激酶 4(Cdk4)的表达水平	[33]

表2 半枝莲总黄酮的抗肿瘤作用研究

序号	动物/细胞模型	作用机制	作用途径	参考文献
1	黑色素瘤荷瘤模型小鼠	诱导肿瘤细胞自噬和凋亡	抑制PI3K/Akt/mTOR通路	[34]
2	人乳腺癌MDA-MB-231细胞和乳腺癌骨转移模型小鼠	抑制肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭	调控甲状旁腺激素相关蛋白(PTHrP)及其下游骨保护素/核因子 κ B受体活化因子配体(OPG/RANKL)的表达	[35]
3	U937巨噬细胞和人子宫内膜癌细胞	抑制肿瘤相关巨噬细胞的活化	阻断Toll样受体4/髓样分化因子88/核因子 κ B(TLR4/MyD88/NF- κ B)信号通路相关蛋白的表达	[36]
4	人乳腺癌MDA-MB-231细胞	抑制肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭	下调PTHrP mRNA的表达	[37]
5	顺铂耐药人卵巢癌细胞	逆转肿瘤细胞多药耐药	增强人卵巢癌细胞对顺铂的敏感性	[38]

表3 半枝莲黄酮单体成分的抗肿瘤作用研究

序号	单体成分	动物/细胞模型	作用机制	作用途径	参考文献
1	野黄芩素	人结肠癌HCT116细胞	诱导肿瘤细胞自噬或凋亡	升高细胞内活性氧簇(ROS)和caspase-3水平,下调Bcl-2蛋白的表达,上调Bax蛋白的表达,释放线粒体细胞色素c	[39]
2	野黄芩苷	食管鳞癌肿瘤模型小鼠	抑制肿瘤细胞生长	抑制Akt1/2蛋白表达,诱导细胞周期阻滞于G ₂ 期	[40]
3	黄芩素	人胰腺癌干细胞	抑制肿瘤干细胞自我更新	下调神经胶质瘤相关的癌基因2(Gli-2)表达,抑制SHH信号通路活性,下调性别决定相关基因簇2(SOX-2)、八聚体结合转录因子4(OCT-4)等表达	[41]
4	灯盏花素	人肺癌A549细胞	抑制肿瘤细胞增殖并诱导其凋亡	上调miRNA-7和胰岛素样生长因子结合蛋白4(IGFBP-4)的表达,升高Bax/Bcl-2的比值	[42]
5	黄芩苷	人胰腺癌SW1990细胞	抑制肿瘤细胞增殖并诱导其凋亡	调节JNK/叉头状转录因子/Bcl-2相互作用细胞死亡介导因子(JNK/FOXO1/BIM)信号通路	[43]
6	野黄芩苷	人结肠癌肿瘤干细胞和裸鼠移植瘤模型	抑制肿瘤干细胞生长、转化与分化	调节Hedgehog信号通路	[44]

表4 半枝莲多糖的抗肿瘤作用研究

序号	动物/细胞模型	作用机制	作用途径	参考文献
1	C26结肠癌移植瘤模型小鼠	调节免疫功能	调节Th1/Th2平衡,增强机体的免疫功能	[51]
2	S180荷瘤模型小鼠	调节免疫功能	改善小鼠红细胞膜的功能,提高细胞膜的流动性,增强红细胞的免疫功能	[52]
3	胃癌模型小鼠	抑制肿瘤细胞增殖和扩散	上调小鼠外周血清中p21蛋白表达,下调VEGF蛋白表达	[53]
4	人肺癌95-D细胞和异种移植模型小鼠	抑制肿瘤细胞增殖以及抗肿瘤血管生成	调节c-Met信号通路,抑制其下游信号分子的磷酸化水平,降低CD31的密度	[54]
5	非小细胞肺癌Calu-3异种移植模型小鼠	抑制肿瘤细胞增殖以及抗肿瘤血管生成	抑制细胞增殖和人表皮生长因子受体2(HER-2)的磷酸化,下调细胞外信号相关激酶的表达	[55]
6	人结肠癌HT29细胞	抑制肿瘤细胞增殖并诱导其凋亡	抑制PI3K/Akt通路活性,升高Bax、Bak蛋白表达水平,降低Bcl-2和纤维黏连蛋白(FN)的表达水平	[56]
7	肝癌H22荷瘤模型小鼠	抑制肿瘤细胞生长	抑制肝癌细胞的生长,并影响血清蛋白质组学特征	[57]

2.5 半枝莲挥发油成分和甾体类成分的抗肿瘤作用

张海方等^[58]采用MTT法测定了半枝莲挥发油成分对人组织细胞淋巴瘤U937细胞和人胃腺癌AGS细胞的体外抗肿瘤活性,结果发现,半枝莲挥发油成分对这两种肿瘤细胞均表现出良好的抑制作用。Nagata等^[59]研究发现,棕榈酸具有抗多发性骨髓瘤的活性,能够降低人骨髓瘤U266细胞的存活率,并诱导其凋亡。程杏安等^[60]研究发现, β -谷甾醇和棕榈酸均可不同程度地抑制小鼠黑色素瘤B16-F10细胞和人黑色素瘤A375细胞的生长。林明珠等^[61]研究发现, β -谷甾醇可能通过调节IL-6、 γ 干扰素(IFN- γ)和VEGF蛋白的表达,诱导肝癌H22细胞的凋亡。Wang等^[62]研究发现, β -谷甾醇可通过上调p53蛋白的表达,抑制乳腺癌耐药蛋白(BCRP)的表达,发挥逆转结直肠肿瘤多药耐药的作用。

3 结语

目前,肿瘤的治愈还是一项世界难题,但中医药治疗肿瘤具有很大的潜力。半枝莲在临床上被广泛应用于各种肿瘤,如其可抑制肿瘤的生长,协助化疗并减少化疗的不良反应,改善患者症状,增强患者免疫力,提高晚期癌症患者的生存质量等^[63]。半枝莲中含有黄酮类成分、多糖类成分、二萜类成分等主要抗肿瘤作用成分,其作用机制主要包括抑制肿瘤细胞增殖、侵袭、转移与分化,诱导肿瘤细胞自噬和凋亡,调节机体免疫功能,抗肿瘤血管生成等;所涉及的通路主要包括Hedgehog信号通路、STAT3信号通路、Wnt/ β -catenin信号通路、Notch1信号通路、PI3K/Akt信号通路、c-Met信号通路等。

半枝莲中抗肿瘤活性成分很多,但这些成分之间是否存在一定的协同作用尚不明确。因此,到底使用半枝莲的单一成分还是联用多种成分作为抗肿瘤药物,还有待进一步研究。后续研究可从质量标志物角度探讨半枝莲抗肿瘤作用的物质基础,并基于组分配伍角度揭示半枝莲抗肿瘤的作用机制,以期为开发利用半枝莲中抗肿瘤活性成分提供科学依据。

参考文献

- [1] 王莹.中药半枝莲的研究探讨[J].临床合理用药杂志, 2013,6(29):58.
- [2] 王振宇,钱祥,刘鲁明,等.大剂量半枝莲联合沙利度胺治疗胰腺癌经验浅述[J].浙江中医杂志, 2017, 52(3): 219-220.
- [3] 汪琛媛,段贤春,李瑛,等.半枝莲黄酮类化学成分分析[J].安徽医学, 2019,40(8):848-851.
- [4] 梁晨,杨国春,李丹慧,等.半枝莲化学成分研究[J].中草药, 2016,47(24):4322-4325.
- [5] 曲桂武.安徽半枝莲中新克罗烷型二萜化合物的发现及抗肿瘤活性研究[D].青岛:中国海洋大学,2012.
- [6] 苑青青.结构多样的二萜类化合物的发现及活性研究[D].

北京:中国科学院大学,2017.

- [7] LI H Y, WEI W J, MA K L, et al. Phytotoxic neo-clerodane diterpenoids from the aerial parts of *Scutellaria barbata*[J]. *Phytochemistry*, 2020, 171: 112230.
- [8] DAI S J, PENG W B, ZHANG D W, et al. Cytotoxic neo-clerodane diterpenoid alkaloids from *Scutellaria barbata*[J]. *J Nat Prod*, 2009, 72(10): 1793-1797.
- [9] 孟延发,李志孝,张立,等.半枝莲多糖SPS_i组分的纯化性质及分析[J].*生物化学杂志*, 1993, 8(2): 224-228.
- [10] LI H Q, SU J, JIANG J Y, et al. Characterization of polysaccharide from *Scutellaria barbata* and its antagonistic effect on the migration and invasion of HT-29 colorectal cancer cells induced by TGF- β_1 [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 131: 886-895.
- [11] 杨文文,胡金芳,杨帅,等.正交试验优选半枝莲超临界二氧化碳萃取条件及GC/MS分析[J].*现代仪器*, 2012, 18(5): 11-14, 24.
- [12] 王兆玉,汪铁山,陈飞龙,等.半枝莲全草挥发油的GC-MS分析[J].*南方医科大学学报*, 2009, 29(7): 1482-1483.
- [13] 曹英夕.半枝莲化学成分研究[D].北京:中国中医科学院,2015.
- [14] 邱佳,秦民坚,唐楠,等.半枝莲地上部分的化学成分[J].*植物资源与环境学报*, 2009, 18(1): 91-93.
- [15] 陈志成,史仁杰.半枝莲提取物对LoVo细胞增殖及侵袭能力的影响[J].*时珍国医国药*, 2014, 25(11): 2629-2631.
- [16] 魏丽慧,林久茂,李琼瑜,等.半枝莲对大肠癌细胞及干细胞生长和 β -catenin活化的影响[J].*福建中医药*, 2015, 46(2): 27-30.
- [17] 卢小路,徐海波,石梦莹,等.半枝莲通过Hedgehog信号通路抑制结肠肿瘤干细胞自我更新[J].*中药药理与临床*, 2015, 31(1): 139-141.
- [18] LIN J M, CHEN Y Q, CAI Q Y, et al. *Scutellaria barbata* D. Don inhibits colorectal cancer growth via suppression of multiple signaling pathways[J]. *Integr Cancer Ther*, 2014, 13(3): 240-248.
- [19] WEI L H, LIN J M, CHU J F, et al. *Scutellaria barbata* D. Don inhibits colorectal cancer growth via suppression of Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Chin J Integr Med*, 2017, 23(11): 858-863.
- [20] 夏春波,蒋常文,戴支凯,等.半枝莲提取物对鼻咽癌CNE-2细胞XIAP蛋白表达的影响[J].*中国新药杂志*, 2010, 19(7): 602-604, 594.
- [21] JIANG Q Q, LI Q Y, CHEN H W, et al. *Scutellaria barbata* D. Don inhibits growth and induces apoptosis by suppressing IL-6-inducible STAT3 pathway activation in human colorectal cancer cells[J]. *Exp Ther Med*, 2015, 10(4): 1602-1608.
- [22] SHIM J H, GIM H J, LEE S, et al. Inductions of caspase-, MAPK- and ROS-dependent apoptosis and chemotherapeutic effects caused by an ethanol extract of *Scutellaria barbata* D. Don in human gastric adenocarcinoma cells[J]. *J Pharmacopuncture*, 2016, 19(2): 129-136.
- [23] ZHANG L, REN B L, ZHANG J, et al. Anti-tumor effect of *Scutellaria barbata* D. Don extracts on ovarian cancer and its phytochemicals characterisation[J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 206: 184-192.
- [24] 窦锦明,荆汉卫.半枝莲黄酮类有效部位体内抗肿瘤实验研究[J].*药学与临床研究*, 2015, 23(1): 21-22.
- [25] KAN X F, ZHANG W L, YOU R X, et al. *Scutellaria barbata* D. Don extract inhibits the tumor growth through down-regulating of Treg cells and manipulating Th1/Th17 immune response in hepatoma H22-bearing mice[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17(1): 41.
- [26] SHIAU A L, SHEN Y T, HSIEH J L, et al. *Scutellaria barbata* inhibits angiogenesis through downregulation of HIF-1 α in lung tumor[J]. *Environ Toxicol*, 2014, 29(4): 363-370.
- [27] WEI L H, LIN J M, XU W, et al. *Scutellaria barbata* D. Don inhibits tumor angiogenesis via suppression of Hedgehog pathway in a mouse model of colorectal cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(8): 9419-9430.
- [28] LIN J M, FENG J Y, YANG H, et al. *Scutellaria barbata* D. Don inhibits 5-fluorouracil resistance in colorectal cancer by regulating PI3K/AKT pathway[J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(4): 2293-2300.
- [29] 石锐,郭素青,刘珊,等.半枝莲对白血病K562细胞VEGF表达的影响[J].*中国实验血液学杂志*, 2016, 24(5): 1339-1342.
- [30] 蔡林雪,刘澍楠.半枝莲提取物对黄曲霉素B1所诱发肝癌Notch1的影响[J].*世界中医药*, 2015, 10(1): 83-85.
- [31] WONG B Y Y, NGUYEN D L, LIN T X, et al. Chinese medicinal herb *Scutellaria barbata* modulates apoptosis and cell survival in murine and human prostate cancer cells and tumor development in TRAMP mice[J]. *Eur J Cancer Prev*, 2009, 18(4): 331-341.
- [32] 黄雅娜,张铃,林炜.半枝莲对人结肠癌细胞SW620增殖和凋亡的影响[J].*福建中医药*, 2020, 51(2): 33-35, 91.
- [33] ZHANG L, CAI Q Y, LIN J M, et al. Chloroform fraction of *Scutellaria barbata* D. Don promotes apoptosis and suppresses proliferation in human colon cancer cells[J]. *Mol Med Rep*, 2014, 9(2): 701-706.
- [34] 陈明,王举涛,吴珍妮,等.半枝莲总黄酮通过PI3K/AKT/mTOR通路诱导肿瘤细胞自噬的体内实验研究[J].*中国中药杂志*, 2017, 42(7): 1358-1364.
- [35] ZHENG X, KANG W, LIU H H, et al. Inhibition effects of total flavonoids from *Scutellaria barbata* D. Don on human breast carcinoma bone metastasis via downregulating PTHrP pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(6): 3137-

- [36] BAO X X, LI L Y, XUE X O. Flavonoids from *Scutellaria barbata* inhibit activation of tumor-associated macrophages by blocking the Toll-like receptor 4/myeloid differentiation factor 88/nuclear factor- κ B signaling pathway[J]. *J Tradit Chin Med*, 2019, 39(2):160-165.
- [37] 郑晓, 郭善禹, 康文, 等. 半枝莲总黄酮提取物对乳腺癌细胞及甲状旁腺相关蛋白的抑制[J]. *外科理论与实践*, 2015, 20(3):246-251.
- [38] LI J, WANG Y, LEI J C, et al. Sensitisation of ovarian cancer cells to cisplatin by flavonoids from *Scutellaria barbata*[J]. *Nat Prod Res*, 2014, 28(10):683-689.
- [39] GUO F, YANG F, ZHU Y H. Scutellarein from *Scutellaria barbata* induces apoptosis of human colon cancer HCT116 cells through the ROS-mediated mitochondria-dependent pathway[J]. *Nat Prod Res*, 2019, 33(16):2372-2375.
- [40] LIU F F, ZU X Y, XIE X M, et al. Scutellarin suppresses patient-derived xenograft tumor growth by directly targeting AKT in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Prev Res*, 2019, 12(12):849-860.
- [41] SONG L B, CHEN X Y, WANG P, et al. Effects of baicalin on pancreatic cancer stem cells via modulation of sonic Hedgehog pathway[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2018, 50(6):586-596.
- [42] 曾剑. 灯盏花素通过调节 miRNA-7 和 IGFBP-4 的表达抑制非小细胞肺癌生长的机制研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2018.
- [43] HUANG Q, ZHANG J S, PENG J B, et al. Effect of baicalin on proliferation and apoptosis in pancreatic cancer cells[J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(9):5645-5654.
- [44] 雷楠, 熊思会, 谭溧, 等. 野黄芩苷通过 Hedgehog 信号通路抑制结肠肿瘤干细胞分化的研究[J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(7):1676-1683.
- [45] 李锦梅, 李丹丹, 严威, 等. 半枝莲新克罗烷型二萜成分逆转肿瘤多药耐药活性研究[J]. *天然产物研究与开发*, 2020, 32(3):365-372.
- [46] WANG M L, MA C Y, CHEN Y, et al. Cytotoxic neoclerodane diterpenoids from *Scutellaria barbata* D. Don[J]. *Chem Biodivers*, 2019, 16(2):e1800499.
- [47] WANG M L, CHEN Y Y, HU P, et al. Neoclerodane diterpenoids from *Scutellaria barbata* with cytotoxic activities[J]. *Nat Prod Res*, 2020, 34(10):1345-1351.
- [48] YANG G C, HU J H, LI B L, et al. Six new neo-clerodane diterpenoids from aerial parts of *Scutellaria barbata* and their cytotoxic activities[J]. *Planta Med*, 2018, 84(17):1292-1299.
- [49] DAI S J, PENG W B, SHEN L, et al. Two new neo-clerodane diterpenoid alkaloids from *Scutellaria barbata* with cytotoxic activities[J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2009, 11(5):451-456.
- [50] YANG X K, XU M Y, XU G S, et al. In vitro and in vivo antitumor activity of scutebarbatine A on human lung carcinoma A549 cell lines[J]. *Molecules*, 2014, 19(7):8740-8751.
- [51] 叶华, 吴琼, 郭蒙, 等. 半枝莲多糖对 C26 荷瘤小鼠血清 Th1/Th2 亚群细胞因子的影响[J]. *癌症进展*, 2013, 11(1):68-70, 81.
- [52] 张晶, 赵伟杰. 半枝莲多糖对 S180 荷瘤小鼠红细胞功能的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(22):265-268.
- [53] 陈爱东, 朱正日, 陈东麟. 半枝莲多糖对小鼠胃癌模型中 P21 和 VEGF 表达的影响[J]. *中国药物经济学*, 2013, 8(6):296-297.
- [54] YANG X K, YANG Y D, TANG S Q, et al. Anti-tumor effect of polysaccharides from *Scutellaria barbata* D. Don on the 95-D xenograft model via inhibition of the c-Met pathway[J]. *J Pharmacol Sci*, 2014, 125(3):255-263.
- [55] YANG J F, YANG G Y, HOU G J, et al. *Scutellaria barbata* D. Don polysaccharides inhibit the growth of Calu-3 xenograft tumors via suppression of the HER2 pathway and angiogenesis[J]. *Oncol Lett*, 2015, 9(6):2721-2725.
- [56] SUN P D, SUN D, WANG X D. Effects of *Scutellaria barbata* polysaccharide on the proliferation, apoptosis and EMT of human colon cancer HT29 cells[J]. *Carbohydr Polym*, 2017, 167:90-96.
- [57] LI L, XU X Y, WU L L, et al. *Scutellaria barbata* polysaccharides inhibit tumor growth and affect the serum proteomic profiling of hepatoma H22-bearing mice[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(3):2254-2262.
- [58] 张海方, 许化溪. 半枝莲超临界 CO₂ 萃取物化学成分分析及其体外抗肿瘤作用[J]. *山东医药*, 2010, 50(47):47-48.
- [59] NAGATA Y, ISHIZAKI I, WAKI M, et al. Palmitic acid, verified by lipid profiling using secondary ion mass spectrometry, demonstrates anti-multiple myeloma activity[J]. *Leuk Res*, 2015, 39(6):638-645.
- [60] 程杏安, 蒋旭红, 刘展眉, 等. 僵蚕七种化学成分抗肿瘤活性的初步研究[J]. *仲恺农业工程学院学报*, 2015(4):35-39.
- [61] 林明珠, 赵岩, 蔡恩博, 等. β -谷甾醇对 H22 荷瘤小鼠体内抗肿瘤作用[J]. *中国公共卫生*, 2017, 33(12):1797-1800.
- [62] WANG Z Y, ZHAN Y P, XU J, et al. β -sitosterol reverses multidrug resistance via BCRP suppression by inhibiting the p53-MDM2 interaction in colorectal cancer[J]. *J Agric Food Chem*, 2020, 68(12):3850-3858.
- [63] 陈雷, 彭晓, 胡兵. 半枝莲抗肿瘤作用及临床应用研究进展[J]. *新中医*, 2020, 52(10):14-18.

(收稿日期:2021-01-27 修回日期:2021-06-11)

(编辑:唐晓莲)