

## 植物抗肿瘤药物研究概况Ⅷ

顾关云<sup>1,2</sup>, 蒋 昱<sup>1</sup>

[1. 复旦大学上海医学院, 上海 200032; 2. 如新(中国)日用保健品公司, 上海 201203]

**摘 要** 自21世纪以来研究的、来源于天然植物的主要抗肿瘤剂分布于70余科300余种植物中, 具有不同的化学类别与结构特征, 常见的有生物碱类、苯丙素酚类(香豆素、木脂素)、黄酮类、萜类等, 为研发抗肿瘤新药提供大量先导化合物。对伞形科、苧麻科、败酱科、马鞭草科、姜科、蒺藜科的抗肿瘤植物研究进行概述。

**关键词** 细胞毒; 植物抗肿瘤剂; 活性成分; 抗促癌剂; 抗肿瘤植物

**中图分类号**: R979.9

**文献标识码**: A

**文章编号**: 1674-5515(2009)03-0137-10

(接上期)

## 66 伞形科 Umbelliferae

## 66.1 当归属

当归属 *Angelica* L. 植物全球约有80种, 主要分布于北温带, 药用植物超过60种。

66.1.1 弓状归<sup>[1]</sup>

冰岛产弓状归(又名圆当归) *A. archangelica* L. 的果实, 经水蒸气蒸馏获得3个挥发油样品。GC-MS分析显示, 这些挥发油属于2种化学类型, 其主要差异是 $\beta$ -水茴香萜( $\beta$ -phellandrene)的缺乏或存在。用线粒体酶检测四氮唑盐减少, 以观察2种化学类型的弓状归挥发油于10~400  $\mu\text{g/mL}$ 时对人胰腺癌 PANC-1 和小鼠乳腺癌 Crl 细胞系的作用。结果表明, 挥发油对 PANC-1 细胞的  $\text{ED}_{50}$  为 48.6~108.3  $\mu\text{g/mL}$ , 对 Crl 细胞的  $\text{ED}_{50}$  为 48.0~91.6  $\mu\text{g/mL}$ 。挥发油的化学差异与细胞毒活性无密切相关性。

66.1.2 兴安白芷<sup>[2-4]</sup>

Pae 等<sup>[2]</sup>从兴安白芷 *A. dahurica* Benth. et Hook. f. 根中分得具生物活性的呋喃香豆素欧前胡醚(imperatorin)。DNA断裂分析、形态学观察和流式细胞分析表明, 该化合物于  $\mu\text{mol/L}$  水平能引起 HL-60 细胞凋亡、坏死或分化。其诱导凋亡途径: 线粒体膜去极化、Bcl-2 表达下调、细胞色素 C 从线粒体释放、胱天蛋白酶-9 和胱天蛋白酶-3 激活, 以及多(ADP-核糖)聚合酶裂解。欧前胡醚诱导细胞凋亡能明显地被胱天蛋白酶抑制剂 Z-VAD-FMK、Z-LEHD-FMK 和 Ac-DMQD-CHO 阻断。

Thanh 等<sup>[3]</sup>对该植物反复进行色谱分离, 自其根分得10个香豆素类化合物。MTT法测定显示, 潘当归素(pangelin, 5)和氧前胡内酯丙酮水合物

(7)具强的细胞毒活性, 对 L1210、HL-60、K562、B16F10 的  $\text{IC}_{50}$  为 8.6~14.6  $\mu\text{g/mL}$ , 其他化合物显示中等细胞毒活性或无活性。Kim 等<sup>[4]</sup>从该植物提取物的己烷溶部位分离了6个香豆素: 欧前胡素、异欧前胡素、蛇床素(cnidicin)、氧前胡素(oxypeucedanin)、白芷脑(byakangelicol)、氧前胡素水合物, 它们对人 A549、SK-OV-3、SK-MEL-2、XF498、HCT15 癌细胞的增殖均具明显的抑制作用, 并呈剂量相关。

66.1.3 大当归<sup>[5-6]</sup>

大当归 *A. gigas* Nakai 分布于中国东北、朝鲜和日本。从该植物分离的果胶多糖 angelan 是一种免疫刺激剂, 能激活 B 细胞和巨噬细胞的免疫功能。Angelan 能明显提高接种 B16F10 黑素瘤小鼠的存活率, 减少肺转移率, 其与阿霉素合并用药, 较任一化合物单用, 能更有效地抑制肿瘤生长和转移。研究发现 angelan 经胞外基质直接抑制肿瘤细胞的黏附和侵犯, 激活 B 细胞和巨噬细胞的免疫功能。Angelan 还经由 TLR4 信号途径诱导树突细胞(DC)成熟, 提示其用于 DC-基础的免疫治疗的可能性。

66.1.4 滨海当归<sup>[7-9]</sup>

成神经细胞瘤是儿童最常见的实体肿瘤, 化疗预后甚差。自滨海当归(又名明日叶) *A. keiskei* (Miq.) Koidzumi 茎分得6个查耳酮。MTT法检测显示, 分得的查耳酮对人成神经细胞瘤 IMR-32 和 NB-39 细胞系均显示细胞毒活性; 对正常原代培养的大鼠小脑粒细胞, 异补骨脂查耳酮(isobavachalcone)和 xanthoangelol H 无作用。用异补骨脂查耳酮处理的瘤细胞经 Hoechst 33342 染色, 可

观察到包括细胞皱缩、染色质凝聚、核断裂和凋亡体形成等典型的细胞凋亡形态学特征。

滨海当归茎渗出液中的主要成分 xanthoangelol 能诱导成神经细胞瘤细胞和白血病细胞产生胱天蛋白酶-3 依赖性凋亡,台盼蓝排斥试验显示 2 种细胞的成活率呈剂量相关性减少。癌细胞与 xanthoangelol 保温 4 h,用膜联蛋白 V 和碘化丙锭双重染色,流式细胞术检测到诱导的早期凋亡细胞;蛋白质印迹分析表明,xanthoangelol 能明显降低前体胱天蛋白酶-3 水平和增加裂解胱天蛋白酶-3 水平,但 Bax 和 Bcl-2 蛋白不受影响。对 IMR-32 细胞系的机制研究显示,xanthoangelol 通过活性氧物质的产生引发氧化应激,并通过细胞色素 C 释放和胱天蛋白酶-9 的激活诱导细胞凋亡。用抗氧化剂维生素 E 预处理,可预防 xanthoangelol 诱导的活性氧物质增加和细胞凋亡。双向电泳和 MALDI-TOF-MS 分析显示:xanthoangelol 诱导细胞凋亡的过程与 DJ-1 蛋白有关。DJ-1 蛋白是由自身氧化应激状态下产生的,经 xanthoangelol 作用而下调,导致抗氧化功能丧失和加速细胞凋亡。Xanthoangelol 还对耐药的 LA-N-1 和 NB-39 细胞系及药物敏感的 IMR-32 和 SK-N-SH 细胞系具有细胞毒作用。研究提示 xanthoangelol 通过增加活性氧物质和靶向 DJ-1 蛋白诱导细胞凋亡,此作用机制可能有效地用于进行性成神经细胞瘤的治疗。

#### 66.1.5 当归<sup>[10-11]</sup>

当归 *A. sinensis* (Oliv.) Diels 系中国传统药物。其丙酮提取物(AsE)能剂量相关地抑制人肿瘤 A549、HT29、DBTRG-05MG 和 J5 细胞系的增殖,用 AsE 处理上述细胞系 24 h 的  $IC_{50}$  为 35~50  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ;处理 72 h,A549 细胞增殖明显减少,为对照的 24%。细胞周期分析显示,AsE 诱导  $G_0/G_1$  期细胞大量增加,同时伴 S 期细胞大量减少。Hoechst33342DNA 染色和膜联蛋白 V 染色证实,AsE 引起 A549 细胞染色质改变和细胞凋亡。A549 细胞用 AsE 处理所致胱天蛋白酶-9 和-3 激活及诱导细胞凋亡的作用,能被广谱胱天蛋白酶抑制剂 Z-VAD-FMK 所抑制。蛋白质印迹检测表明,AsE 诱导细胞凋亡经由 Bcl-2 癌基因蛋白表达抑制,而非 p53 或 Bax 介导的。还观察到 cdk4 水平降低。

用细胞毒分析指导当归甲醇提取物的分离,获得新的二聚 Z-藁本内酯,拟名 neodiligustilide(1),同时还分得 3 个已知的化合物 Z-藁本内酯(2)和 2

个多炔(3,4)。化合物 2 对 L1210、K562 细胞系显示最强的细胞毒活性, $IC_{50}$  分别为 2.27、4.78  $\mu\text{mol}/\text{L}$ ;化合物 1 具中等细胞毒活性, $IC_{50}$  为 5.45、9.87  $\mu\text{mol}/\text{L}$ ;化合物 3 和 4 仅对 L1210 有选择性活性, $IC_{50}$  分别为 2.6、2.87  $\mu\text{mol}/\text{L}$ 。

#### 66.2 柴胡属

柴胡属 *Bupleurum* L. 植物约 120 种,分布于北半球的亚热带地区。中国产 36 种 17 变种,大多分布在西北和西南高原,药用约 20 种。

##### 66.2.1 高氏柴胡<sup>[12]</sup>

高氏柴胡 *B. kaoi* Liu, Chao et Chuang 分布于中国台湾。其富含皂苷的提取物(SEF)对人非小细胞肺癌 A549 细胞系具有抗增殖活性。Fas 及其 2 个配体变型,即膜结合的 Fas 配体(mFasL)和可溶性 Fas 配体(sFasL)的增加,是 SEF 诱导癌细胞凋亡作用的应答。研究提示 Fas/Fas 配体凋亡系统的活性可能参与 SEF 对 A549 细胞的抗增殖作用。

##### 66.2.2 大叶柴胡<sup>[13]</sup>

大叶柴胡 *B. longiradiatum* Turcz. 分布于中国东北、内蒙、皖、浙、赣等省区;韩、日、蒙、俄也产。You 等发现该植物提取物的醋酸乙酯溶部位对人脐静脉内皮(HUVE)细胞管样形成具有抑制活性,从该部位分离和鉴定的活性化合物是乙酰柴胡毒素(acetyl bupleurotoxin, 1)和柴胡毒素(bupleurotoxin, 2)。在低于细胞毒质量浓度(30  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )下,化合物 1 和 2 能完全抑制 HUVE 细胞的管样形成。虽然这 2 个化合物具抗血管生成活性,但对荷 Lewis 肺癌细胞 BDF1 小鼠未显示抗肿瘤活性。

##### 66.2.3 狭叶柴胡<sup>[14-15]</sup>

狭叶柴胡 *B. scrozonnerifolium* Willd. 又名红柴胡,其丙酮提取物(BsE)能抑制 A549 细胞增殖和诱导细胞凋亡。抗增殖机制和体内抗癌作用研究显示:BsE 能使 A549 细胞周期静止于  $G_2/M$  期,诱导微管蛋白聚合作用,激活胱天蛋白酶-3 和-9。BsE 诱导的细胞凋亡可被广谱胱天蛋白酶抑制剂 Z-VAD-FMK 大部分阻断。BsE 体内能抑制 A549 细胞皮下异种移植肿瘤的生长。从 BsE 分离和鉴定了一新的木脂素 isochaihulatone,该化合物对不同的人肿瘤细胞系的  $IC_{50}$  为 10~50  $\mu\text{mol}/\text{L}$ 。体内外实验显示,isoaihulactone 能抑制癌细胞微管蛋白聚合作用并呈剂量相关;可使细胞静止于  $G_2/M$  期和凋亡并呈时间和剂量相关,其使细胞阻止在  $G_2/M$  期与  $p^{21}/WAF1$  水平上调、限制点蛋白细胞周期蛋白



B1/cdc 2 的下调和 cdc 25 的迁移变动有关。Isochaihulactone 30、50 mg/kg 能抑制裸鼠非小细胞肺癌 A549 异种移植肿瘤的生长。这些发现表明 isochaihulactone 具潜在的临床应用价值并有望作为抗有丝分裂的新抗癌剂。

### 66.3 积雪草<sup>[16]</sup>

积雪草 *Centella asiatica* (L.) Urban 的水提取物体外对角质形成细胞具抗增殖作用,从中分离的 2 个三萜皂苷,即羟基积雪草苷(madecassoside)和积雪草苷(asiaticoside)对角质形成细胞的 IC<sub>50</sub> 均为 8.6  $\mu\text{mol/L}$ 。与天然补骨脂素、合成的抗牛皮癣剂蒽林(anthralin)的比较研究提示,积雪草提取物是有价值的和潜在的抗牛皮癣剂。

### 66.4 粗毛细叶芹<sup>[17]</sup>

从采自意大利的粗毛细叶芹(拟) *Chaerophyllum hirsutum* L. 根中分得 2 个新木脂素(1,2),结构由 1D、2D NMR 和 HRMS 光谱阐明,还分得已知的茛菪亭(3)、咖啡酸甲酯(4)、桐花醇(falcarindiol, 5)、3,5-二咖啡酰奎尼酸及其甲酯等。测定了化合物 1~5 对人 HL-60、纤维肉瘤(HT-1080)、肠腺癌(LoVo)和 LoVo/Doxo(由阿霉素诱导的能表达多药耐药因子的 LoVo)细胞系的细胞毒活性,见表 1。

表 1 粗毛细叶芹中化合物的细胞毒活性

化合物	IC <sub>50</sub> /( $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )			
	HL-60	HT-1080	LoVo	LoVo/Doxo
1	11.3	36.0	13.9	>40
2	11.5	30.6	16.4	19.6
3	9.5	12.5	7.3	18.5
4	7.5	11.1	5.8	>40
5	8.9	13.0	4.3	>40
阿霉素	0.01	0.012	0.2	13.2

### 66.5 蛇床<sup>[18-19]</sup>

蛇床 *Cnidium monnieri* (L.) Cusson 果实(蛇床子)系 TCM 强壮剂。经细胞毒活性物质筛选对 HL-60、HeLa 和 Colo 250 细胞系具强的抑制活性。

蛇床子提取物经硅胶柱色谱分离和重结晶得 5 个香豆素类:欧芹酚甲醚(osthol)、欧前胡醚、香柠檬烯、异茴芹素和花椒毒素。其中欧芹酚甲醚对癌细胞显示最强的细胞毒活性。构效关系研究表明,异戊二烯基与化合物的细胞毒活性密切相关;欧前胡醚对 HL-60 细胞最为敏感,对正常的人外周血单核细胞(PBMCs)具最小的细胞毒性。欧芹酚甲醚和欧前胡醚均能诱导 HL-60 细胞凋亡体、DNA 断裂和增加 RAPR 降解,故是蛇床子的细胞毒活性标

记物。欧芹酚甲醚 30 mg/(kg·d),连给 9 d,能延长 P-388 D1 荷瘤 CDF1 小鼠的生存期。

### 66.6 田刺芹<sup>[20]</sup>

从田刺芹 *Eryngium campestre* L. 的根分离和鉴定了 5 个新三萜皂苷:3-O- $\alpha$ -L-吡喃鼠李糖基-(1 $\rightarrow$ 2)- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖醛酸基-22-O- $\beta$ , $\beta$ -二甲基丙烯酰-A1-玉蕊醇(1)、3-O- $\alpha$ -L-吡喃鼠李糖基-(1 $\rightarrow$ 2)- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖醛酸基-22-O-当归酰-R1-玉蕊醇(2)、3-O- $\alpha$ -L-吡喃鼠李糖基-(1 $\rightarrow$ 2)- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖醛酸基-21-O-乙酰基-22-O-当归酰-R1-玉蕊醇(3)、3-O- $\alpha$ -L-吡喃鼠李糖基-(1 $\rightarrow$ 2)- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖醛酸基-21-O-乙酰基-22-O- $\beta$ , $\beta$ -二甲丙烯酰-R1-玉蕊醇(4)和 3-O- $\alpha$ -L-吡喃鼠李糖基-(1 $\rightarrow$ 2)- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖醛酸基-22-O-当归酰基-28-O-乙酰-R1-玉蕊醇(5)。化合物 1~4 和曾从该植物分离的 3-O- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基-(1 $\rightarrow$ 2)-[ $\alpha$ -L-吡喃鼠李糖基-(1 $\rightarrow$ 4)]- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖醛酸基-22-O- $\beta$ , $\beta$ -二甲丙烯酰-A1-玉蕊醇,对人结肠癌 HCT116 和 HT29 细胞系均显示弱的细胞毒活性。

### 66.7 阿魏属

阿魏属 *Ferula* L. 植物约 150 种,分布于地中海、中亚及其邻近地区,中国有 26 种 1 变种。

#### 66.7.1 大阿魏<sup>[21]</sup>

意大利都灵大学研究者自大阿魏 *F. communis* L. 分得具生物活性的异戊二烯化 4-羟基香豆素 ferulenol,体外研究显示该化合物刺激微管蛋白聚合,抑制放射性同位素标记的秋水仙碱与微管蛋白的结合,可将细胞微管网重排为短纤维,以及改变细胞核的形态。Ferulenol 对 MCF-7、CaCo 2、HL-60、SK-OV-3 等多种人肿瘤细胞系的细胞毒活性呈剂量相关。

#### 66.7.2 索兹阿魏<sup>[22-23]</sup>

恶性黑素瘤由于可发展至肺、肝和脑转移而预后不良,中位生存期为 6~8 个月。以刃天青还原试验和荧光激活细胞分选术,研究从索兹阿魏 *F. szowitsiana* DC. 分离的伞形花素(umbelliprenin)对人实体瘤细胞和人原代成纤维细胞的抑制作用和细胞毒活性,观察到癌细胞对伞形花素的敏感性依次为:转移性色素恶性黑素瘤 M4Beu>非小细胞肺癌细胞 A549>雄激素-抗性前列腺癌细胞 PC3>卵巢畸胎瘤细胞 PA1>人原代成纤维细胞 $\approx$ 乳腺癌细胞 MCF-7>结肠腺癌细胞 DLD1。对 M4Beu 细胞增殖的抑制作用是通过其使细胞周期阻滞于 G<sub>1</sub> 期和诱导胱天蛋白酶依赖性细胞凋亡而产生的。伞

形花素抑制 M4Beu 细胞增殖的  $IC_{50}$  为  $12.3 \mu\text{mol/L}$ , 较香豆素橙皮油素 (auraptene,  $IC_{50}$  为  $17.1 \mu\text{mol/L}$ ) 更强, 后者能抑制荷 B16BL6 黑素瘤小鼠的肺转移。伞形花素对 M4Beu 的细胞毒作用远强于对原代成纤维细胞的作用, 提示其有利于对癌症的治疗。伞形花素口服给药或食用含此化合物的民间药, 可能对恶性黑素瘤的发展和早期复发提供保护作用。从该植物根的丙酮提取物分得 2 个新倍半萜香豆素, 拟名为 szowitsiacoumarin A 和 B。作为主要成分分离的异戊二烯化香豆素橙皮油素和伞形花素, 与硕大利什曼原虫 *Leishmania major* 前鞭毛体保温 48 h 后, 对寄生虫具明显抑制活性,  $IC_{50}$  分别为  $4.9$ 、 $5.1 \mu\text{g/mL}$ 。

#### 66.7.3 变异阿魏<sup>[24]</sup>

从变异阿魏 (似) *F. varia* (Schrekh) Trautv. 根的甲醇提取物的醋酸乙酯溶部位, 分得 6 个新的倍半萜内酯 (1~6) 及 5 个已知的倍半萜 (7~11)。新化合物结构由光谱确证。化合物 4 对多药耐药 KBC2 癌细胞系具明显选择性细胞毒活性。在非毒性浓度秋水仙碱存在下, 能增加化合物 1、3、5、8、11 对 KB-C2 细胞系的细胞毒活性。

#### 66.8 *Pituranthos tortuosus*<sup>[25]</sup>

*P. tortuosus* Desf, Benth Hook 产埃及、突尼斯等国。鼠伤寒沙门氏菌 Ames 试验和大肠杆菌 PQ37 SOS 比色分析显示, 其地上部分的醋酸乙酯、丙酮、甲醇提取物和总低聚黄酮类, 能降低直接诱变物 NF、SA 和间接诱变物 AFB1 诱导的致突变性, 尤其对 AFB1 的诱变性显示最强的抑制作用。采用白血病 L1210 和 K562 细胞系, 观察这些提取物的抗增殖和诱导凋亡的活性, 结果这些提取物均具明显的细胞毒活性, 尤对 K562 细胞系的作用更强, 但不能诱导细胞凋亡。

#### 66.9 棱子芹<sup>[26-27]</sup>

棱子芹 *Pleurospermum kamtschaticum* Hoffm. 中国产东北、内蒙、冀、晋等省区, 朝、日、俄也有分布。自其地上部分分离和鉴定了 2 个皂苷: buddlejasaponin IV (1) 和 buddlejasaponin IVa (2)。化合物 1 对脂多糖 (LPS) 激活的巨噬细胞 Raw 264.7 细胞系 NO 产生具明显抑制作用, 也明显降低前列腺素  $E_2$  ( $PGE_2$ ) 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 的释放, 但化合物 2 则缺乏此活性。化合物 1 和 2 水解分别所得的苷元 saikogenin A (3)、H (4), 虽然具有强的 NO 抑制活性, 但对 Raw 264.7 细胞系可产生细

胞毒性。结果表明, 棱子芹中的 buddlejasaponin IV 是 NO、 $PGE_2$  和 TNF- $\alpha$  产生的主要抑制剂; 还能明显抑制模型大鼠高脂血症和高胆固醇血症。

#### 66.10 防风<sup>[28]</sup>

防风 *Saposhnikovia divaricata* (Turcz.) Schischk. 系 TCM 草药, 研究其 70% 乙醇提取物的体外抗增殖、抗氧化和抗炎活性。结果显示, 试药在非细胞毒水平能增加化疗药物喜树碱或紫杉醇对 K562、HL-60 和 MCF-7 细胞的抗增殖作用, 并对 MDA-MB-468 细胞显示拮抗活性, 明显和剂量相关地减少由 LPS 激活的 Raw 264.7 细胞 NO 的产生, 明显减弱 iNOS 及其 mRNA 的表达。实验还表明防风乙醇提取物对 12 种人肿瘤细胞系具有强的抗增殖活性, 对 HL-60 细胞具温和的粒细胞分化诱导活性, 对激活的 Raw 264.7 细胞具强的抗氧化、抗炎和保护活性。

#### 66.11 一年生邪蒿<sup>[29-30]</sup>

从一年生邪蒿 (拟) *Seseli annuum* L. 地上部分鉴定一新的四氢呋喃类木脂素 seselinone, 同时分离了 3 个已知木脂素桉素、magnone A 和 hernone 及一个异戊二烯香豆素伞形花素。Seselinone 和桉素对培养的 C6 大鼠神经胶质瘤细胞显示细胞毒活性<sup>[29]</sup>。经 GC 和 GC-MS 鉴定, 产于塞尔维亚的该植物野生品种的全草水蒸气蒸馏所得挥发油, 含 43 个成分 (占 96.5%), 主要成分为大根香叶烯 D (29.8%)、桉烯 (10.3%)、 $\beta$ -罗勒烯 Z (9.8%) 和柠檬烯 (8.6%)。挥发油对 15 种真菌显示抑制活性, MIC 为  $12.5 \sim 50 \mu\text{L/mL}$ <sup>[30]</sup>。

#### 66.12 毒胡萝卜<sup>[31]</sup>

毒胡萝卜 *Thapsia garganica* L. 分布于欧洲-地中海地区, 普遍生长于北非诸国, 为民间重要药用植物, 有利尿、催吐和致泻作用。从其皮和根提取的树脂作为刺激剂, 家畜误食会中毒。从其果实分得 4 个苯丙素类化合物和 1 个毒胡萝卜素同系物, 结构和相关立体化学由光谱阐明。这些苯丙素类化合物是强烈的细胞毒素。

#### 66.13 窃衣<sup>[32]</sup>

窃衣 (又名破子草) *Torilis japonica* (Houtt.) DC. 分布于北亚、欧洲、非洲, 在中国几乎遍布全国。从其果实甲醇提取物的二氯甲烷溶部位分得 3 个愈创木烷型倍半萜: 窃衣素 (torilin, 1)、 $1\beta$ -羟基窃衣素 ( $1\beta$ -hydroxytorilin, 2) 和  $1\alpha$ -羟基窃衣素 (3)。化合物 1~3 对人 A549、SK-OV-3、SK-MEL-2 和



HCT 15 肿瘤细胞系均显示细胞毒活性。

## 67 荨麻科 Urticaceae

### 67.1 束序苳麻<sup>[33]</sup>

束序苳麻 *Boehmeria siamensis* Craib 中国产滇、黔、桂等省区,越、老、泰也有分布,全草为民间药,用治荨麻疹、关节炎等。采自中国西双版纳的该植物用水醇提取,分得2个新的菲喹嗪类生物碱 boehmeriasin A 和 B。Boehmeriasin A 对 K562、HL-60、Du-154、PC-3、A549、NCI-H460、MCF-7、HT-29、MDA-MB-231、ACHN、UO-31、COLO-205 细胞系具细胞毒活性,GI<sub>50</sub>为0.2~100 ng/mL,阳性对照药紫杉醇的 GI<sub>50</sub>为20~100 ng/mL,而 boehmeriasin B 则显示低的活性。

### 67.2 异株荨麻<sup>[34]</sup>

异株荨麻 *Urtica dioica* L. 又名大荨麻、欧荨麻,分布于亚洲中西部、欧洲、北非和北美洲,中国产青、藏、新等省区。应用比色分析法,检测德国市售的该植物根20%甲醇提取物(ME-20)对人前列腺表皮 LNCaP 细胞和子宫内膜 hPCPs 等细胞系的抑制活性,于第7天仅观察到对 LNCaP 有明显的抗增殖作用,且与剂量相关,而 hPCPs 细胞的生长保持不变。与未经试药处理的对照组比较,提取物6 mg/mL 可产生时间相关的细胞增殖抑制作用,于第5天抑制作用达峰值(细胞减少30%)。

## 68 败酱科 Valerianaceae

### 68.1 败酱属

败酱属 *Patrinia* Juss. 植物全球约20种,分布于亚洲中部至东部,中国有13种。

#### 68.1.1 异叶败酱<sup>[35]</sup>

异叶败酱 *P. heterophylla* Benge 系 TCM 药物,用治脓肿、肝炎、溃疡等。研究提示其具抗肿瘤活性。从该植物全草提取物分离和精制了5个化合物,其中2个已知黄酮缺乏活性,1个已知异香豆素苷对 HeLa 细胞显示弱的细胞毒活性,2个新的化合物对 HeLa 细胞具有相当的细胞毒活性。

#### 68.1.2 糙叶败酱<sup>[36]</sup>

用水蒸气蒸馏法从糙叶败酱 *P. scabra* Bunge 根分得挥发油,该挥发油经柱色谱法分离到4个主要流份(A~D),用 GC-MS 联用技术鉴定出39个成分。流份 A 显示最强的细胞毒活性,对人卵巢癌 HO-8910 细胞的 IC<sub>50</sub>为21 μg/mL,对肝癌 Bel-7402 细胞的 IC<sub>50</sub>为16 μg/mL。挥发油中具细胞毒活性

的成分是木脂素类和甘菊色素类(azulenes)化合物,可能用作癌症化疗药物的候选化合物。

### 68.2 花楸叶缬草<sup>[37]</sup>

以生物活性分析为导向,从花楸叶缬草(拟) *Valeriana sorbifolia* Kunth 地上部分具细胞毒活性的己烷和甲乙酮粗提取物中分得4个新的二烯缬草三酯类(valepotriates)化合物,即 sorbifolivaltrate A~D(1~4),还分得已知物异缬草素(isovaltrate, 5)、缬草素(6)、千里光缬草素(seneciovaltrate, 7)、valtrate hydrine B3、valtrate hydrine B7 等。全部化合物对人转移性前列腺癌 PC-3M 细胞系显示弱至中等的细胞毒活性。

## 69 马鞭草科 Verbenaceae

### 69.1 黑皮红树<sup>[38]</sup>

美洲黑皮红树 *Avicennia germinans* L. (英文名 black mangrove),又名发芽海榄雌,系常绿海岸盐生乔木。采自南佛罗里达沿海地区的该植物叶和枝对几种癌细胞系具细胞毒活性。在活性追踪分析中,从该植物石油醚溶提取部位分得抗肿瘤的3-氯脱氧黄钟花醌(3-chlorodeoxylapachol),在小鼠中空纤维抗肿瘤模型分析中显示选择性抗 KB 细胞活性。

### 69.2 紫花马缨丹<sup>[39]</sup>

从采自波多黎各雨林植物紫花马缨丹(又名总苞马缨丹) *Lantana involucrata* L. 中分离和鉴定了3个新的异丙烯基呋喃-β-萘醌化合物 lantalucratin A(1)、B(2)、C(3),3个新的异戊二烯基-α-萘醌化合物 lantalucratin D(4)、E(5)、F(6)。化合物1和2对人肿瘤 KB、A549、1A9、CAKI、MCF-7、U87-MG、HOS 及其耐药细胞系显示细胞毒活性,IC<sub>50</sub>为1.0~4.9 μmol/L;化合物3及已知的萘醌化合物7和8均具相当的细胞毒活性,IC<sub>50</sub><10 μmol/L。

### 69.3 过江藤属

过江藤属 *Lippia* L. 植物约200种,分布于热带美洲和非洲,中国西部至台湾也有分布。

#### 69.3.1 小叶过江藤<sup>[40]</sup>

从巴西产小叶过江藤 *L. microphylla* Cham. 根分离和鉴定了具细胞毒活性的异戊二烯萘醌二聚体:microphyllaquinone(1)、6-甲氧基-萘[2,3-b]-呋喃-4,9-醌与7-甲氧基-萘[2,3-b]-呋喃-4,9-醌混合物(2a/2b)及 tecomaquinone I (3)。评价了这些化合物体外对5个肿瘤细胞系的细胞毒活性。

#### 69.3.2 立比草<sup>[41]</sup>

立比草 *L. sidoides* Cham. 亦称拟黄花稔过江

藤,采自巴西,从其乙醇提取物分得新的异戊二烯萘醌 lippsidoquinone 及 11 个已知的化合物。对 HL60、SW1573、CEM 细胞系的体外细胞毒活性分析表明,仅柚木醇 (tectol) 和 lippsidoquinone 对 HL60、CEM 细胞系显示明显的活性,柚木醇的  $IC_{50}$  分别为 1.79、0.78  $\mu\text{g/mL}$ ; 后一化合物的  $IC_{50}$  分别为 2.38、2.53  $\mu\text{g/mL}$ 。

#### 69.4 绒毛腐婢<sup>[42]</sup>

从绒毛腐婢(拟) *Premna tomentosa* L. 叶提取物的氯仿溶部位分得 3 个赈桐烷型二萜 premnone A~C(1~3), 4 个已知黄酮和 3 个已知三萜。化合物 1~3 对几个肿瘤细胞系均显示细胞毒活性。但在中空纤维法检测中, premnone A 即使剂量高达 50 mg/kg, 也未发现其在体内对 LNCaP、Lul、MCF-7 细胞系有活性。

#### 69.5 牡荆属

牡荆属 *Vitex* L. 植物约 250 种, 主要分布于热带地区, 少量在温带, 中国约有 20 种。

##### 69.5.1 穗花牡荆<sup>[43-45]</sup>

检测生长于以色列的穗花牡荆 *V. agnus-castus* L. 成熟果实的乙醇粗提物对人 HCF、HE-21、MCF-7、SKG-3a、SKOV-3、KATO-III、COLO 201 和 Lu-134-A-H 等细胞系的细胞毒活性<sup>[43]</sup>。对数生长期的细胞培养 24 h 或稳定期的细胞培养 72 h, 用不同浓度的乙醇粗提物处理, 结果对稳定期细胞的细胞毒活性小于对数期生长细胞。观察经乙醇粗提物处理的 SKOV-3、KATO-III、COLO 201 和 Lu-134-A-H 细胞, 可见 DNA 断裂, KATO-III 细胞 DNA 断裂伴随血红素加氧酶-1 蛋白和硫氧蛋白还原酶 mRNA 水平升高, Mn-超氧化物歧化酶和过氧化氢酶 mRNAs 抑制, 细胞色素 C 从线粒体释放进入胞质中, 胱天蛋白酶-8、-9 和 -3 被激活, Bcl-2、Bcl-XL 和 Bid 蛋白水平降低, Bad 蛋白水平增加, 胞内氧化状态增加, 而胞内 GSH 明显降低<sup>[44]</sup>。这些凋亡改变可被抗氧化剂 N-乙酰-半胱氨酸和吡咯烷二硫代氨基酸或外源性 GSH 所阻断。乙醇粗提物还能抑制人 BPH-1、LNCaP、PC-3 等细胞系的生长和诱导细胞凋亡<sup>[45]</sup>。

##### 69.5.2 黄荆<sup>[46]</sup>

黄荆 *V. negundo* L. 分布于亚洲南部、非洲东部和南美洲, 几乎遍布全中国。从采自印尼的该植物叶氯仿溶部位分得的已知黄酮蔓荆子黄素(vitex-icarpin, 1)及其酰化反应产物乙酰蔓荆子黄素(3)、

5,3'-二乙酰氧基-3,6,7,4'-四甲氧基黄酮(9), 对人肿瘤 Col 2、hTERT-RPE1、HUVEC、KB、LNCaP、Lul 细胞系具广谱的或选择性细胞毒活性, 这 3 个化合物对上述细胞系的  $ED_{50}$  分别为 12.7、0.2、0.6、0.2、0.5、0.8  $\mu\text{g/mL}$ , 15.9、0.4、0.1、0.2、0.1、0.7  $\mu\text{g/mL}$ , >20、0.4、11.1、0.5、0.5、0.7  $\mu\text{g/mL}$ 。

#### 70 姜科 Zingiberaceae

##### 70.1 山姜属

山姜属 *Alpinia* L. 植物约 250 种, 分布于亚洲热带地区, 中国 46 种, 产西南至台湾等省区。

##### 70.1.1 距花山姜<sup>[47]</sup>

距花山姜 *A. calcarata* Rosc. 中国产粤、滇等省, 印度、斯里兰卡也产。从其根茎分离 5 个新的半日花烷型二萜类化合物 calcaratarin A~E, 及 6 个已知二萜、1 个倍半萜和 1 个香豆素。Calcaratarin C(1)和 D(2)是一对双-半日花烷型二萜立体异构物, 体外对人 KB 细胞系显示细胞毒活性, 化合物 1 和 2 的  $IC_{50}$  分别为 0.12、0.15  $\mu\text{g/mL}$ , 对照药阿霉素为 0.09  $\mu\text{g/mL}$ 。

##### 70.1.2 高良姜和大高良姜<sup>[48-51]</sup>

高良姜 *A. officinarum* Hance 和大高良姜 *A. galanga* (L.) Willd. 系泰国和马来西亚传统药用植物<sup>[48]</sup>。两植物根茎的甲醇和二氯甲烷提取物对人肺癌 COR L23、乳腺癌 MCF-7 细胞系显示明显的细胞毒活性。来自这 2 个国家的同一植物根茎的细胞毒活性有差异: 泰国产高良姜甲醇、二氯甲烷提取物对 COR L23 的  $IC_{50}$  分别为 13.3、5.4  $\mu\text{g/mL}$ ; 泰国产和马来西亚产大高良姜甲醇提取物对 MCF-7 的  $IC_{50}$  分别为 9.0、5.4  $\mu\text{g/mL}$ , 二氯甲烷提取物对 COR L23、MCF-7 的  $IC_{50}$  分别为 4.7、6.1  $\mu\text{g/mL}$  和 35.8、12.7  $\mu\text{g/mL}$ 。从山姜属这 2 种植物分得 1'-acetoxychavicol acetate (1)、trans-p-coumaroyl diacetate (2)、4-hydroxycinnamoylaldehyde (3)。化合物 1 是主要的细胞毒成分, COR L23、MCF-7、MCF-5 细胞系暴露给化合物 1 达 48 h 且无恢复期的  $IC_{50}$  分别为 7.8、23.9、18.9  $\mu\text{mol/L}$ , 暴露 48 h 且具 72 h 恢复期的  $IC_{50}$  分别为 5.8、8.6、16.4  $\mu\text{mol/L}$ 。化合物 2、3 显示中等和边缘的细胞毒活性。

从高良姜根茎甲醇提取物分离和鉴定了 2 个新的二芳基庚烷类化合物 alpinoid D 和 E, 及 15 个已知二芳基庚烷(3~17)<sup>[49]</sup>。其中化合物 11、12、14 对人成神经细胞瘤 IMR-32 细胞系显示最强的细胞毒活性,  $IC_{50}$  分别为 0.83、0.23、0.11  $\mu\text{mol/L}$ 。Tian



等<sup>[50]</sup>从高良姜分得9个二芳基庚烷类化合物,对1-(4-羟基-3-甲氧苯基)-7-(3,4-二羟苯基)-4E-烯-3-庚酮(1)进行细胞毒机制研究,结果该化合物能诱导SH-SY5Y细胞周期静止于S期,并经由ATF3上调、p<sup>53</sup>稳定而致细胞凋亡;其可能是治疗人成神经细胞瘤有希望的先导化合物。Muangnoi等<sup>[51]</sup>研究了大高良姜根茎提取物对6种人正常的和肿瘤细胞系的细胞毒、细胞凋亡和DNA损害的诱导作用。

#### 70.1.3 短穗山姜<sup>[52]</sup>

短穗山姜 *A. pricei* Hayata 产中国台湾,著名TCM药物。研究其根茎70%乙醇提取物诱导KB细胞凋亡的能力:以不同质量浓度醇提物(25~200  $\mu\text{g/mL}$ )处理KB细胞,使其发生程序性凋亡、活力丧失、形态学改变与核小体内DNA断裂。该植物提取物诱导凋亡细胞死亡与KB细胞中线粒体膜电位丧失、细胞色素C易位、胱天蛋白酶-3和-9激活及多-核糖聚合酶(PARP)降解有关,也与Bcl-2减少、Bax蛋白水平增加有关。该植物根茎提取物剂量相关地诱导KB细胞中活性氧物质升高。结果表明,短穗山姜对KB细胞具抗增殖作用和生长抑制作用,并经由线粒体相关凋亡途径。

### 70.2 姜黄属

姜黄属 *Curcuma* L. 植物全球有50余种,分布于亚洲东南部,为药用和芳香植物,中国有5种。

#### 70.2.1 莪术<sup>[53]</sup>

莪术 *C. zedoaria* (Berg.) Rosc. 分布于中国南部、印度至马来西亚。研究其根茎水提物(CzE)对B16黑素瘤细胞的肺转移抑制作用。结果显示在肿瘤接种2周时,CzE给药250、500 mg/kg,为期6周,能明显减少肿瘤肺转移的表面结节,延长实验动物的平均生存期。CzE的抗转移作用是通过调节巨噬细胞功能,增加NO产生,杀灭肿瘤细胞而产生的。结果提示CzE在抑制癌症转移中起重要作用。

#### 70.2.2 温郁金<sup>[54-55]</sup>

温郁金 *C. wenyujin* Y. H. Chen et C. Ling 系TCM药物。Xiao等<sup>[54]</sup>以温郁金精油(CwO)处理人肝癌细胞系,能诱导细胞周期静止于S/G<sub>2</sub>期,进而抑制癌细胞的生长。HepG<sub>2</sub>细胞用CwO 70  $\mu\text{g/mL}$ 处理,观察到DNA断裂、细胞色素C易位、胱天蛋白酶-3激活、PARP裂解,以及线粒体跨膜电位降低;该过程与线粒体-胱天蛋白酶依赖性细胞凋亡途径有关。Ma等<sup>[55]</sup>研究从温郁金分离的化合物呋喃二烯(furanodiene)对人白血病HL-60细胞

系的作用,观察到化合物诱导细胞凋亡的一系列特征出现,并证实该作用被可溶性肿瘤坏死因子受体1(TNFR1)所拮抗。结果提示CwO和呋喃二烯是潜在的化疗剂。

### 70.3 姜属

姜属 *Zingiber* Boeh. 植物全球约30种,分布于亚洲热带、亚热带地区,中国有14种、产西南至东南部。

#### 70.3.1 卡萨蒙纳姜<sup>[56]</sup>

卡萨蒙纳姜 *Z. cassumunar* Roxb. 广泛分布于东南亚热带,传统用治胃肠疾病和预防运动病。采用细胞毒活性分析指导分离,从印尼产该植物根茎分离和鉴定了新的细胞毒成分苯丁烯二聚体(±)-反式-3-(4-羟基-3-甲氧苯基)-4-[(E)-3,4-二甲氧苯乙基]环己-1-烯(1),并3个已知物(±)-反式-3-(3,4-二甲氧苯基)-4-[(E)-3,4-二甲氧苯乙基]环己-1-烯(2)、4-(3,4-二甲氧苯基)丁-1,3-二烯和4-(2,4,5-三甲氧苯基)丁-1,3-二烯。化合物1对A549、Col 2、SMU-638、HF-1080细胞系的IC<sub>50</sub>分别为23.0、30.6、18.0、21.3  $\mu\text{g/mL}$ ;化合物2的IC<sub>50</sub>分别为12.6、15.5、8.7、16.1  $\mu\text{g/mL}$ 。

#### 70.3.2 藁荷<sup>[57]</sup>

藁荷 *Z. mioga* (Thunb.) Rosc. 又名日本姜,中国产黔、桂、琼、粤、湘、赣、浙。从其花芽分离的高良姜萜醛(galanals)A和B对人T淋巴瘤Jurkat细胞显示最强的细胞毒活性。当人Jurkat T-细胞白血病细胞暴露于高良姜萜醛时,通过DNA断裂和胱天蛋白酶-3激活推断凋亡细胞死亡。高良姜萜醛诱导的细胞凋亡(伴有跨膜电位改变和细胞色素C释放)与线粒体损害途径有关。经高良姜萜醛处理后,抗凋亡Bcl-2蛋白下调,同时Bax表达增强。研究证明高良姜萜醛是与姜黄色素类化合物不同的姜-特异性潜在抗癌剂。

#### 70.3.3 姜<sup>[58-61]</sup>

自姜 *Z. officinale* Rosc. 根茎分得5个新的二芳基庚烷类化合物,20个已知的二芳基庚烷和姜辣素类化合物<sup>[58]</sup>。化合物1a、2a、5、6a、6b和7对人骨髓细胞性白血病HL-60细胞系具有明显的细胞毒活性,IC<sub>50</sub> < 50  $\mu\text{mol/L}$ 。构效关系测定表明:侧链3-和5-位为乙酰氧基、侧链的烷基较长和侧链具 $\alpha$ 、 $\beta$ -不饱和酮部分等增加化合物的活性。姜提取物致HEp-2细胞凋亡的诱导作用是由活性氧物质(ROS)介导的<sup>[59]</sup>。姜的芳香成分6-姜酚(6-gin-

gerol)体外能抑制 VEGF-和 bFGF-诱导的人内皮细胞的增殖,阻断大鼠主动脉内皮细胞、小鼠角膜的血管发生;给小鼠 iv B16F10 黑素瘤细胞,并 ip 6-姜酚(低于细胞毒水平),能减少肿瘤肺转移的结节数<sup>[60]</sup>。从姜根茎甲醇提取物氯仿溶部位分得 5 个化合物 4-姜酚、6-姜酚、8-姜酚、10-姜酚和 6-姜烯酚(6-sho-gaol),其中 6-姜烯酚对人 A549、SK-OV-3、SK-MEL-2、HCT 15 癌细胞系显示最强的细胞毒性,抑制转基因小鼠卵巢癌细胞系 C1 和 C2 增殖的 ED<sub>50</sub>分别为 0.58、10.7  $\mu\text{mol/L}$ <sup>[61]</sup>。

## 71 蒺藜科 Zygophyllaceae

### 71.1 矮橡树<sup>[62]</sup>

矮橡树 *Larrea tridentata* (DC.) Cov.,又名三指拉瑞阿,系分布于美国西南和新墨西哥州的沙漠灌木,是罕见的适应性极强的植物,树龄可高达 1 200 年。从其花枝分得的 6 个木脂素和 1 个黄酮酮,对人乳腺癌、结肠癌和黑素瘤细胞系的生长具抑制活性,木脂素的 IC<sub>50</sub>为 5~60  $\mu\text{mol/L}$ ,其中以线性丁烷型木脂素的作用最强,而结肠癌细胞的敏感性最小,对乳腺癌的作用则与分子中的 O-甲基数呈正相关。

### 71.2 骆驼蓬<sup>[63]</sup>

骆驼蓬 *Peganum harmala* L. (简称 Ph)分布于西亚,中国产华北、西北干旱草甸和盐碱化荒地。含 Ph 种子的伊朗传统植物制剂用治肿瘤。Ph 提取物对 HL-60、K562 等癌细胞系具细胞毒活性,主要有效成分为  $\beta$ -咔啉型生物碱哈尔马灵碱(harmaline)和哈尔明碱(harmine)。HPTLC 测定每克 Ph 种子提取物含哈尔明碱和哈尔马灵碱分别为 55.5、79.0 mg。细胞毒机制研究显示,在 DNA 旋解检测中,对拓扑异构酶效价依次为哈尔明碱>harmane>哈尔马灵碱>提取物,最具活性的哈尔明碱的 IC<sub>50</sub>为 13.5  $\mu\text{g/mL}$ 。

### 71.3 蒺藜属

蒺藜属 *Tribulus* L. 植物世界有 15 种,中国有 2 种,主产于温带地区的滨海砂地。

#### 71.3.1 细刺蒺藜<sup>[64]</sup>

细刺蒺藜(拟) *T. parvispinus* C. Presl 分布于印度、巴基斯坦、伊朗、伊拉克、阿拉伯热带地区及非洲。从其地上部分分离和鉴定了 2 个新呋甾皂苷及其 O-甲基衍生物(1~4),及芰皂苷(gitonin, 5)和 5 个 megastigmane 葡萄糖苷(6~10)。化合物 1~6 对 U937、MCF-7、HepG<sub>2</sub> 细胞系显示细胞毒活性;其

中(25R)-26-O- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基-5 $\alpha$ -呋甾烷-3 $\beta$ , 22 $\alpha$ , 26-三醇-3-O-{ $\beta$ -D-吡喃半乳糖基(1 $\rightarrow$ 2)-O-[ $\beta$ -D-吡喃木糖基-(1 $\rightarrow$ 3)]-O- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基-(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D-吡喃半乳糖苷}(2)和芰皂苷对 U939 具最强的活性,IC<sub>50</sub>分别为 0.5、0.1  $\mu\text{mol/L}$ 。

#### 71.3.2 蒺藜<sup>[65]</sup>

蒺藜 *T. terrestris* L. 分布于全球温带地区,中国广布,尤以长江以北各省区分布较多。来自该植物的螺甾皂苷(1~3)对白色念珠菌和新型隐球菌显示强的抗真菌活性,MIC 为 1.5~6.2  $\mu\text{g/mL}$ ;对人恶性黑素瘤 SK-MEL、口腔表皮样癌 KB、乳管癌 BT-549、卵巢癌 SK-OV-3 细胞系,具明显的细胞毒活性,而具呋甾骨架的皂苷(4~7)则缺乏生物活性。最具活性的化合物 3 有广谱抗肿瘤活性,对 SK-MEL、KB、BT-549、SK-OV-3 的 IC<sub>50</sub>分别为 6.0、7.0、6.0、8.2  $\mu\text{g/mL}$ ;化合物 1 和 2 具选择性细胞毒活性,对 SK-MEL 的 IC<sub>50</sub>分别为 6.7、9.1  $\mu\text{g/mL}$ 。

#### 参考文献

- [1] Sigurdsson S, Ogmundsdottir H M, Gudbjarnason S. The cytotoxic effect of two chemotypes of essential oils from the fruits of *Angelica archangelica* L. [J]. Anticancer Res, 2005, 25(38): 1877-1880.
- [2] Pae H O, Oh H, Yun Y G, et al. Imperatorin, a furanocoumarin from *Angelica dahurica*, induces cytochrome c-dependent apoptosis in human promyelocytic leukaemia, HL-60 cells [J]. Pharmacol Toxicol, 2002, 91(1): 40-48.
- [3] Thanh P N, Jin W, Song G, et al. Cytotoxic coumarins from the root of *Angelica dahurica* [J]. Arch Pharm Res, 2004, 27(12): 1211-1215.
- [4] Kim Y K, Kim Y S, Ryu S Y. Antiproliferative effect of furanocoumarins from the root of *Angelica dahurica* on cultured human tumor cell lines [J]. Phytother Res, 2007, 21(3): 288-290.
- [5] Han S B, Lee C W, Kang M R, et al. Pectic polysaccharide isolated from *Angelica gigas* Nakai inhibits melanoma cell metastasis and growth by directly preventing cell adhesion and activating host immune functions [J]. Cancer Lett, 2006, 243(2): 264-273.
- [6] Kim J Y, Yoon Y D, Ahn J M, et al. Angelan isolated from *Angelica gigas* Nakai induced dendritic cell maturation through toll-like receptor 4 [J]. Int Immunopharmacol, 2007, 7(1): 78-87.
- [7] Tabata K, Motani K, Takayanagi N, et al. Xanthoangelol, a major chalcone constituent of *Angelica keiskei*, induces apoptosis in neuroblastoma and leukemia cells [J]. Biol Pharm Bull, 2005, 28(8): 1404-1407.
- [8] Nishimura R, Tabata K, Arakawa M, et al. Isobavachalcone, a chalcone constituents of *Angelica keiskei*, induces ap-



- optosis in neuroblastoma [J]. Biol Pharm Bull, 2007, 30 (10): 1878-1883.
- [9] Motani K, Tabata K, Kimura Y, *et al.* Proteomic analysis of apoptosis induced by xanthoangelol, a major constituent of *Angelica keiskei*, in neuroblastoma [J]. Biol Pharm Bull, 2008, 31(4): 618-626.
- [10] Cheng Y L, Chang W L, Lee S C, *et al.* Acetone extract of *Angelica sinensis* inhibits proliferation of human cancer cells via inducing cell cycle arrest and apoptosis [J]. Life Sci, 2004, 75(13): 1579-1594.
- [11] Chen Q C, Lee J, Jin W, *et al.* Cytotoxic constituents from *Angelica sinensis* radix [J]. Arch Pharm Res, 2007, 30(5): 565-569.
- [12] Hsu Y L, Kuo P L, Weng T C, *et al.* The antiproliferative activity of saponin-enriched fraction from *Bupleurum kaoi* is through Fas-dependent apoptotic pathway in human non-small cell lung cancer A549 cells [J]. Biol Pharm Bull, 2004, 27(7): 1112-1115.
- [13] You Y J, Lee I S, Kim Y, *et al.* Antiangiogenic activity of *Bupleurum longiradiatum* on human umbilical venous endothelial cells [J]. Arch Pharm Res, 2002, 25(5): 640-642.
- [14] Cheng Y L, Lee S C, Lin S Z, *et al.* Antiproliferative activity of *Bupleurum scrozonifolium* in A549 human lung cancer cells *in vitro* and *in vivo* [J]. Cancer Lett, 2005, 222 (2): 183-193.
- [15] Chen Y L, Lin S Z, Chang J Y, *et al.* *In vitro* and *in vivo* studies of a novel potential anticancer agent of isochaihulactone on human lung cancer A549 cells [J]. Biochem Pharmacol, 2006, 72(3): 308-319.
- [16] Sampson J H, Raman A, Karlson G, *et al.* *In vitro* keratinocyte antiproliferant effect of *Centella asiatica* extract and triterpenoid saponins [J]. Phytomedicine, 2001, 8(3): 230-235.
- [17] Dall'Acqua S, Viola G, Piacente S, *et al.* Cytotoxic constituents of roots of *Chaerophyllum hirsutum* [J]. J Nat Prod, 2004, 67(9): 1588-1590.
- [18] Yang L L, Wang M C, Chan L G, *et al.* Cytotoxic activity of coumarins from the fruits of *Cnidium monnieri* on leukemia cell lines [J]. Planta Med, 2003, 69(12): 1091-1095.
- [19] Chou S Y, Hsu C S, Wang K T, *et al.* Antitumor effects of *Osthol* from *Cnidium monnieri*; an *in vitro* and *in vivo* study [J]. Phytother Res, 2007, 21(3): 226-230.
- [20] Kartal M, Mitaine-offer A C, Paululat T, *et al.* Triterpene saponins from *Eryngium campestre* [J]. J Nat Prod, 2006, 69(7): 1105-1108.
- [21] Bocca C, Gabriel L, Bozzo F, *et al.* Microtubule-interacting activity and cytotoxicity of the prenylated coumarin ferulenol [J]. Planta Med, 2002, 68(12): 1135-1137.
- [22] Barthomeuf C, Lim S, Iranshahi M, *et al.* Umbelliprenin from *Ferula szowitsiana* inhibits the growth of human M4 Beu metastatic pigmented malignant melanoma cells through cell-cycle arrest in G1 and induction of caspase-dependent apoptosis [J]. Phytomedicine, 2008, 15(1/2): 103-111.
- [23] Iranshahi M, Arfa P, Ramezani M, *et al.* Sesquiterpene coumarins from *Ferula szowitsiana* and *in vitro* antileishmanial activity of 7-prenyloxycoumarins against promastigotes [J]. Phytochemistry, 2007, 68(4): 554-561.
- [24] Suzuki K, Okasaka M, Kashiwada Y, *et al.* Sesquiterpene lactones from the roots of *Ferula varia* and their cytotoxic activity [J]. J Nat Prod, 2007, 70(12): 1915-1918.
- [25] Abdelwahed A, Skandrani I, Kilani S, *et al.* Mutagenic, antimutagenic, cytotoxic, and apoptotic activities of extracts from *Pituranthos tortuosus* [J]. Drug Chem Toxicol, 2008, 31(1): 37-60.
- [26] Jung H J, Kim S G, Nam J H, *et al.* Isolation of saponins with the inhibitory effect on the nitric oxide, prostaglandin E<sub>2</sub> and tumor necrosis factor- $\alpha$  production from *Pleurospermum kamschaticum* [J]. Biol Pharm Bull, 2005, 28(9): 1668-1671.
- [27] Jung H J, Nam J H, Park H J, *et al.* The MeOH extract of *Pleurospermum kamschaticum* and its active component budlejasaponin IV inhibits intrinsic and extrinsic hyperlipidemia and hypercholesterolemia in the rat [J]. J Ethnopharmacol, 2007, 112(2): 255-261.
- [28] Tai J, Cheung S. Antiproliferative and antioxidant activities of *Saposhnikovia divaricata* [J]. Oncol Rep, 2007, 18(1): 227-234.
- [29] Vuckovic I, Trajkovic V, Macura S, *et al.* A novel cytotoxic lignan from *Seseli annuum* L. [J]. Phytother Res, 2007, 21 (8): 790-792.
- [30] Milosavljevic S, Tesevic V, Vuckovic I, *et al.* Composition and antifungal activity of the essential oil of *Seseli annuum* wild growing in Serbia [J]. Fitoterapia, 2007, 78(4): 319-322.
- [31] Liu H, Jensen K G, Tran L M, *et al.* Cytotoxic phenylpropanoids and an additional thapsigargin analogue isolated from *Thapsia garganica* [J]. Phytochemistry, 2006, 67(24): 2651-2658.
- [32] Park H W, Choi S U, Baek N I, *et al.* Guaiane sesquiterpenoids from *Torilis japonica* and their cytotoxic effects on human cancer cell lines [J]. Arch Pharm Res, 2006, 29(2): 131-134.
- [33] Luo Y, Liu Y, Luo D, *et al.* Cytotoxic alkaloids from *Boehmeria siamensis* [J]. Planta Med, 2003, 69(9): 842-845.
- [34] Konrad L, Muller H H, Lenz C, *et al.* Antiproliferative effect on human prostate cancer cells by a stinging nettle root (*Urtica dioica*) extract [J]. Planta Med, 2000, 66(1): 44-47.
- [35] Lu X, Li D, Dalley N K, *et al.* Structure elucidation of compounds extracted from the Chinese medicinal plant *Patrinia heterophylla* [J]. Nat Prod Res, 2007, 12(8): 677-685.
- [36] Sun H, Sun C, Pan Y. Cytotoxic activity and constituents of the volatile oil from the roots of *Patrinia scabra* Bunge [J]. Chem Biodivers, 2005, 2(10): 1351-1357.

- [37] Xu Y M, McLaughlin S P, Gunatilaka A A. Sorbifolivaltrates A—D, diene valepotriates from *Valeriana sorbifolia* (1) [J]. J Nat Prod, 2007, 70(12): 2045-2048.
- [38] Jones W P, Lobo-Echeverri T, Mi Q, et al. Antitumour activity of 3-chlorodeoxylapachol, a naphthoquinone from *Avicennia germinans* collected from an experimental plot in southern Florida [J]. J Pharm Pharmacol, 2005, 57(9): 1101-1108.
- [39] Hayashi K, Chang F R, Nakanishi Y, et al. Antitumor agents 233. Lantalucratins A—F, new cytotoxic naphthaquinones from *Lantana involucrata* [J]. J Nat Prod, 2004, 67(6): 990-993.
- [40] Santos H S, Costa S M, Pessoa O D, et al. Cytotoxic naphthoquinones from roots of *Lippia microphylla* [J]. Z Naturforsch C, 2003, 58(7/8): 517-520.
- [41] Costa S M, Lemos T L, Pessoa O D, et al. Chemical constituents from *Lippia sidoides* and cytotoxic activity [J]. J Nat Prod, 2001, 64(6): 792-795.
- [42] Chin Y W, Jones W P, Mi Q, et al. Cytotoxic clerodane diterpenoids from the leaves of *Premna tomentosa* [J]. Phytochemistry, 2006, 67(12): 1243-1248.
- [43] Ohyama K, Akaike T, Hirobe C, et al. Cytotoxicity and apoptotic inducibility of *Vitex agnus-castus* fruit extract in cultured human normal and cancer cells and effect on growth [J]. Biol Pharm Bull, 2003, 26(1): 10-18.
- [44] Ohyama K, Akaike T, Imai M, et al. Human gastric signet ring carcinoma (KA70-III) cell apoptosis induced by *Vitex agnus-castus* fruit extract through intracellular oxidative stress [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2005, 37(7): 1496-1510.
- [45] Weisskopf M, Schaffner W, Jundt G, et al. A *Vitex agnus-castus* extract inhibits cell growth and induces apoptosis in prostate epithelial cell lines [J]. Planta Med, 2005, 71(10): 910-916.
- [46] Diaz F, Chavez D, Lee D, et al. Cytotoxic flavone analogues of vitexicarpin, a constituent of the leaves of *Vitex negundo* [J]. J Nat Prod, 2003, 66(6): 865-867.
- [47] Kong L Y, Qin M T, Niwa M. New cytotoxic bis-labdanic diterpenoids from *Alpinia calcarata* [J]. Planta Med, 2002, 68(9): 813-817.
- [48] Lee C C, Houghton P. Cytotoxicity of plants from Malaysia and Thailand used traditionally to treat cancer [J]. J Ethnopharmacol, 2005, 100(3): 237-243.
- [49] Sun Y, Tabata K, Matsubara H, et al. New cytotoxic diarylheptanoids from the rhizomes of *Alpinia officinarum* [J]. Planta Med, 2008, 74(4): 427-431.
- [50] Tian Z, An N, Zhou B, et al. Cytotoxic diarylheptanoid induces cell cycle arrest and apoptosis via increasing ATF 3 and stabilizing p<sup>53</sup> in SH-SY5Y cells [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2008, 63(6): 1131-1139.
- [51] Muangnoi P, Lu M, Lee J, et al. Cytotoxicity, apoptosis, and DNA damage induced by *Alpinia galanga* rhizome extract [J]. Planta Med, 2007, 73(8): 748-754.
- [52] Yang H L, Chen S C, Chen C S, et al. *Alpinia pricei* rhizome extracts induced apoptosis of human carcinoma KB cells via a mitochondria-dependent apoptotic pathway [J]. Food Chem Toxicol, 2008, 46(10): 3318-3324.
- [53] Seo W G, Hwang J C, Kang S K, et al. Suppressive effect of *Zedoariae* rhizoma on pulmonary metastasis of B16 melanoma cells [J]. J Ethnopharmacol, 2005, 101(1/3): 249-257.
- [54] Xiao Y, Yang F Q, Li S P, et al. Essential oil of *Curcuma wenyujin* induces apoptosis in human hepatoma cells [J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(27): 4309-4318.
- [55] Ma E, Wang X, Li Y, et al. Induction of apoptosis by furanodiene in HL-60 leukemia cells through activation of TNFR1 signaling pathway [J]. Cancer Lett, 2008, 271(1): 158-166.
- [56] Han A R, Min H Y, Windono T, et al. A new cytotoxic phenylbutenoid dimer from the rhizomes of *Zingiber cassumunar* [J]. Planta Med, 2004, 70(11): 1095-1097.
- [57] Miyoshi N, Nakamura Y, Ueda Y, et al. Dietary ginger constituents, galanals A and B, are potent apoptosis inducers in human T lymphoma Jurkat cells [J]. Cancer Lett, 2003, 199(2): 113-119.
- [58] Wei Q Y, Ma J P, Cai Y J, et al. Cytotoxic and apoptotic activities of diarylheptanoids and gingerol-related compounds from the rhizome of Chinese ginger [J]. J Ethnopharmacol, 2005, 102(2): 177-184.
- [59] Vijaya P V, Arul D C S, Ramkuma K M. Induction of apoptosis by ginger in HEP-2 cell line is mediated by reactive oxygen species [J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2007, 100(5): 302-307.
- [60] Kim E C, Min J K, Kim T Y, et al. 6-Gingerol, a pungent ingredient of ginger, inhibits angiogenesis *in vitro* and *in vivo* [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 335(2): 300-308.
- [61] Kim J S, Lee S I, Park H W, et al. Cytotoxic components from the dried rhizomes of *Zingiber officinale* Roscoe [J]. Arch Pharm Res, 2008, 31(4): 415-418.
- [62] Lambert J D, Sang S, Dougherty A, et al. Cytotoxic lignans from *Larrea tridentata* [J]. Phytochemistry, 2005, 66(7): 811-815.
- [63] Sobhani A M, Ebrahimi S A, Mahmoudian M. An *in vitro* evaluation of human DNA topoisomerase I inhibition by *Peganum harmala* L. seeds extract and its beta-carboline alkaloids [J]. J Pharm Pharmaceut Sci, 2002, 5(1): 19-23.
- [64] Perrone A, Plaza A, Bloise E, et al. Cytotoxic furostanol saponins and a megastigmane glucoside from *Tribulus parvispinus* [J]. J Nat Prod, 2005, 68(10): 1549-1553.
- [65] Bedir E, Khan I A, Walker L A. Biologically active steroidal glycosides from *Tribulus terrestris* [J]. Pharmazie, 2002, 57(7): 491-493.

(收稿日期 2008-12-26, 续完)