

• 专 论 •

中草药中发现新抗癌药物的途径

刘延泽, 陈士林, 马 培, 肖培根*

中国医学科学院 北京协和医学院 药用植物研究所, 北京 100193

摘 要: 中草药的使用已有数千年的历史, 对于各种疾病包括肿瘤的治疗都取得了十分宝贵的人体经验。丰富的中草药资源也为寻找新抗癌药提供了重要的物质基础。从传统中医药理论结合现代科学发现从 4 个方面阐述了进一步从中草药中发现新抗癌药的途径, 以期对天然产物来源的新抗癌药物的发现起到一定的启发与促进作用。这 4 个方面分别是: 根据传统中医理论发现抗癌药, 包括清热解毒药、活血化瘀药、调节免疫药 (补气扶正药) 及有毒中草药 (以毒攻毒); 从近年发现的抗肿瘤先导化合物中寻找; 通过普筛或高通量筛选从中草药提取物中寻找和依据药用植物亲缘学的原理寻找。

关键词: 中草药; 抗癌药; 先导化合物; 药用植物亲缘学

中图分类号: R282.7 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2012)04 - 0323 - 15

Ways to find new anticancer drugs from Chinese herbal medicines

LIU Yan-ze, CHEN Shi-lin, MA Pei, XIAO Pei-gen

Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100193, China

Abstract: Chinese herbal medicines (CHM) have been used for thousands of years and a great number of experiences used for human body have been obtained for treating various diseases including tumor. The rich CHM resources could provide the important material bases for new anticancer drugs. In this article, the ways to find new anticancer drugs based on the theory of traditional Chinese medicines (TCM) and modern scientific research from four aspects, which could promote the finding of new anticancer drugs from natural products. The four aspects are: to find the new anticancer drugs based on the theory of TCM, including heat-clearing and detoxicating medicine, blood-activating and stasis-resolving medicine, immune regulating medicine (qi-tonifying and reinforcing healthy qi medicine), and toxic CHM (toxicity against toxicity); to find the new anticancer drugs from lead compound; to find the new anticancer drugs from CHM extract by general screening and high-throughput screening, and to find the new anticancer drugs based on the pharmaphylogeny.

Key words: Chinese herbal medicines (CHM); anticancer drugs; lead compounds; pharmaphylogeny

作为中华文明史的重要组成部分, 中草药的使用伴随着中华民族的发展已有数千年的历史, 传统医学典籍中虽然没有“肿瘤”、“癌症”的记载, 但对很多疾病的发生发展与诊断治疗的描述与现代医学中的“肿瘤”和“癌症”极为相似, 如癭瘤瘡疔、症瘕积聚、肺癆、噎食等, 因此从传统医学中寻找这些疾病与现代医学认识的关系将会为治疗有关肿瘤提供重要参考或线索。中国不仅具有数千年的临床经验记载, 也有着十分丰富的中药材资源和民间

使用经验, 仅《中药大辞典》中记载的中草药就有 5 767 种^[1], 《中华人民共和国药典》(2010 年版) (简称中国药典) 收载中草药生药及其制剂 2 136 种^[2], 《中华药海》收录中草药 8 488 种^[3], 《中华本草》收载各种中草药及其制剂 8 980 种^[4]。此外尚有不少未被收载的民间局部习惯用药、少数民族用药、同一药用植物但尚未使用的不同部位及尚无药用记录的普通植物等。由此可见, 丰富的天然药物资源为寻找新抗癌药物提供了一个巨大的物质基础, 近

收稿日期: 2012-03-12

基金项目: 科技部国际科技合作项目 (2007DFB31610)

*通讯作者 肖培根, 中国工程院院士、中国医学科学院药用植物研究所教授、名誉所长。Tel: (010)62894462 E-mail: pgxiao@implad.ac.cn

代科学的发展和在新药发现中取得的巨大成就为进一步寻找新抗癌药提供了有力工具和宝贵经验。近半个世纪的治疗实践充分证明,多数癌症(甚至中晚期)是可以治愈或长时间延期生命的,其中中草药或其衍生出的抗癌剂起到了重要作用。本文仅从以下几个方面对进一步从中草药中发现新抗癌药的途径以实例进行概括与总结,希望能对更快更好地从中草药中发现新抗癌药提供参考。这几个方面主要包括:从中医理论中的清热解毒药、活血化瘀药、调节免疫药(补气扶正药)和有毒中草药(以毒攻毒)中寻找;从近年发现的抗肿瘤先导化合物中寻找;依据药用植物亲缘学的原理寻找和通过筛选或高通量筛选从中草药提取物中寻找。

1 根据传统中医药理论发现抗癌药

传统中医药药性理论将不同中药赋予四气(寒热温凉)五味(酸苦甘辛咸,外加淡和涩)、升降浮沉和归经的特性,同时将人体机能的变化用虚、实、寒、热等症描述之,以此指导临床使用。根据多年发现抗癌药的实践表明,下述中药被证明是发现抗癌药的有效途径。

1.1 清热解毒抗癌中草药

清热解毒药是传统中药中的五类清热药之一,在近 100 种的常用清热药中,约 70%为清热解毒药。清热解毒药是筛选抗癌中草药的重要来源之一^[5]。

传统医学认为,热毒是恶性肿瘤发生、发展的重要原因之一,而热毒的产生与环境、情志、体质和饮食因素又密不可分,如体内长期有热,打破了正常的阴阳气血的平衡,久之则变为致病因素即热邪或热毒。体内津液遇火或热毒凝聚浓缩为痰,血液与火或热毒聚积成瘀,这种痰、瘀、热毒蕴积并阻塞于经络脏腑,即可形成肿瘤。现代药理研究发现清热解毒中药主要通过以下 6 个主要途径发挥抗肿瘤作用,即(1)通过细胞毒作用直接抑制或杀死肿瘤细胞;(2)通过诱导细胞凋亡发挥抗肿瘤作用;(3)通过调节机体免疫功能和 B、T 淋巴细胞的增殖,增强其杀伤和吞噬肿瘤细胞的能力;(4)通过发挥抗炎、抗菌和抗病毒作用达到控制或缩小肿瘤的作用;(5)通过其清除氧自由基的功能间接起到辅助抗肿瘤作用;(6)通过逆转肿瘤细胞的耐药性和增强化疗药物的细胞毒活性,从而起到干预肿瘤细胞获得性多耐药性的产生^[6]。

1.1.1 冬凌草 冬凌草 *Rabdosia rubescens* (Hamst.) C. Y. Wu et Hsuan 为唇形科香茶菜属植物碎米亚的

干燥全草,为 20 世纪 70 年代初中草药普查中发现的草药。太行山区的民间常年当作茶叶饮用,味极苦,具有清热解毒、消炎止痛、健胃活血之效。体外试验发现,冬凌草的水煎剂和醇提取物可有效地抑制甲型、乙型溶血性链球菌、金黄色葡萄球菌等。临床主要用于咽喉肿痛、扁桃体炎、感冒头痛、气管炎、慢性肝炎及关节风湿痛等的治疗或辅助治疗,对食管癌、乳腺癌、直肠癌等有缓解作用。化学研究表明,其主要有效成分为以冬凌草甲素(ordonin)和冬凌草乙素(ponicidin)为主的二萜类化合物^[7-8],动物实验证明,ip 冬凌草甲素 10 mg/kg,对艾氏腹水癌、肝癌及肉瘤 S₁₈₀ 腹水癌等均有明显抗肿瘤作用^[9]。由于冬凌草甲素的抗癌活性和新的二萜类化合物发现,使香茶菜属植物的研究受到了极大关注。由于中国科学院昆明植物所、河南省医药科学研究所、安徽省医药科学研究所及南京药物研究所等单位研究者的卓越工作,使香茶菜属植物中二萜类化合物的研究得到了极大丰富,其中不少化合物被作为抗肿瘤的先导化合物仍在深入研究中^[10]。

1.1.2 薏苡仁 薏苡仁 *Coix lacryma-jobi* L. var. *ma-yuen* (Roman.) Stapf 为禾本科植物薏苡的干燥成熟种仁,不仅为临床常用的清热利湿药,也是常用的保健食品^[11]。由薏苡仁提取制成的注射用薏苡仁油(商品名康莱特)专门用于肺癌、肝癌及其他转移性肿瘤的中、晚期治疗^[12]。药理实验结果表明,本品对多种移植性肿瘤及人体肿瘤细胞移植于裸鼠的瘤株均有较明显的抑瘤作用,并具有一定的免疫功能增强和镇痛效应,故又被称之为典型的扶正祛邪抗癌药之一^[13-14]。对薏苡仁油的化学分析表明,以 HPLC-MS 法从中共检测出 12 种三酰甘油,其中含量大于 3%的三羧酸甘油酯有三亚油酸甘油酯、二亚油酸油酸甘油酯、棕榈酸二亚油酸甘油酯、亚油酸二油酸甘油酯、棕榈酸亚油酸油酸甘油酯、三油酸甘油酯和棕榈酸二油酸甘油酯,总量占三酰甘油的 90%以上。组成三酰甘油的脂肪酸主要为棕榈酸、亚油酸、油酸和硬脂酸,其中硬脂酸含量较少^[15]。薏苡仁油已作为一种药用原料列入《中国药典》2010 年版,规定含十八烯酸酯以十八烯酸计不得少于 450 mg/g,含十八碳二烯酸酯以十八碳二烯酸计不得少于 190 mg/g。从中得到的 coixspirolactam A、coixspirolactam B 和 coixspirolactam C 等 5 种内酰胺(lactam)类化合物对 A549、HT-29 和 COLO 205 细胞显示有抗癌活性,IC₅₀ 为 28.6~72.6 ng/mL^[16]。

1.1.3 乌骨藤 该植物为萝藦科牛奶菜属藤本植物通关藤 *Marsdenia tenacissima* (Roxb.) Moon 的藤茎, 具有清热解毒、止咳平喘、散结止痛等功效, 药理实验表明, 通关藤提取物对白血病 U937、HL60 细胞有明显的抑制和诱导凋亡作用, 能降低 Ec-9706 食管癌细胞株癌细胞的恶性程度, 抑制食管癌细胞生长和诱导癌细胞凋亡, 高浓度时抑制率可达 90%以上^[17-18]。其主要有效成分为 C₂₁-甾体皂苷类混合物, 从中分离得到的 tenacissimoside A 作用于 HepG2/Dox 癌细胞, 能阻止细胞中 P 糖蛋白的过表达, 从而降低癌细胞的耐药性, 增强癌细胞对药物的敏感性^[19]。C₂₁ 甾体皂苷 tenacissoside L 和 tenacissoside M 能够体外抑制 C-26 结肠癌细胞和小鼠 Hepal-6 肝肿瘤细胞的增殖^[20]。以其作为主要原料制成的成药消癌平糖浆和消癌平片具有抗癌、止痛、消炎、平喘的功能。用于食道癌、胃癌、肺癌、肝癌、鼻咽癌、乳腺癌、脑癌、大肠癌、淋巴瘤、宫颈癌、白血病等多种恶性肿瘤, 主要控制肿瘤的扩散和转移, 以及改善肿瘤引起的疼痛等症状。

1.1.4 其他清热解毒抗肿瘤药 具有抗癌作用的常用清热解毒药尚有金银花 *Lonicera japonica* Thunb.^[21]、连翘 *Forsythia suspensa* (Thunb.) Vahl^[22]、蒲公英 *Taraxacum mongolicum* Hand.-Mazz.^[23]、半枝莲 *Scutellaria barbata* D. Don^[24]、板蓝根 *Isatis tinctoria* L.、*I. indigotica* Fort.^[25]、栀子 *Gardenia jasminoides* J. Ellis^[26]、白花蛇舌草 *Hedyotis diffusa* Willd.^[27]、龙葵 *Solanum nigrum* L.^[28]、白英 *Solanum lyratum* Thunb.^[29]、穿心莲 *Andrographis paniculata* Nees.^[30]、重楼 *Paris polyphylla* Smith var. *chinensis* (Franch.) Hara^[31] 及千里光 *Senecio scandens* Buch.-Ham. ex D. Don^[32]等。

1.2 活血化瘀抗癌中草药

中医学认为凡是能通利血脉、促进血行、消散瘀血的药物称之为活血化瘀药。现代药理研究表明, 活血化瘀药具有下述几方面的作用: 增加心脑血管的血流量, 改善微循环, 抗凝血, 抗血栓, 抑制血小板聚集, 降低血液黏度, 降血脂, 兴奋子宫, 镇静, 镇痛, 抗炎及抗肿瘤等。此类药物抗肿瘤作用的重要机制之一就是通过对改善微循环、镇痛、抗炎等达到消除或减轻局部肿瘤、改善全身症状、继而全面消除肿瘤的目的^[33]。

1.2.1 丹参 丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bunge 为唇形科鼠尾草属多年生草本植物, 生药丹参为临床和中

药制药企业最常用的活血化瘀药之一, 主要用于降低血液黏度、增加冠脉血流量、降低血脂、改善微循环等治疗和辅助治疗各种心脑血管疾病。此外, 其良好的保肝、抗炎、抗病毒和抗癌作用在临床上也以其为主或配伍其他中药而得到广泛应用。丹参对人肝癌细胞 HepG2 具有细胞毒作用、显著抑制 HepG2 细胞增殖及引起细胞凋亡^[34]。以丹参为主制成的复方丹参片、丹参滴丸及丹参注射剂等临床上广泛使用。化学研究表明, 丹参中主要含有两大类活性成分, 即菲醌类化合物和酚酸类化合物, 其中菲醌类化合物主要有丹参酮 I、丹参酮 II_A、隐丹参酮等, 该类成分主要显示出抗菌、抗病毒、保护红细胞及钙拮抗作用, 丹参酮 II_A 尚有明显的诱导肿瘤细胞凋亡的作用^[35-36]。体外研究还显示丹参酮类化合物通过影响细胞周期和引发凋亡对人前列腺癌细胞的生长产生剂量相关的抑制作用, 但对正常前列腺上皮细胞的生长几乎没有不良反应, 其中丹参酮 I 作用最强^[37]。由于该类成分的水溶性差, 所以往往将其通过结构改造制成琥珀酸半酯或磺酸盐进行使用。另外, 在常规的水提取过程中如何增加其提取率也是一个必须引起注意的问题。以丹酚酸 B 和丹酚酸 A 为代表的酚酸类化合物是发现较晚的一类水溶性活性成分。丹酚酸 B 具有很强的抗氧化作用, 从而与多种疾病的预防与治疗有关。丹酚酸 B 还表现出突出的心脑血管保护、扩张冠状动脉、增加冠脉血流量及抗肝纤维化作用。丹酚酸 B 500 μg/mL 具有抗前列腺肿瘤作用, 引起肿瘤细胞凋亡^[38]。丹酚酸 B 镁盐对人肿瘤细胞系肾癌 786-0、乳腺癌 MCF-7、肝癌 HepG2、胃癌 SGC-7901 和 AGS 及食管癌 Eca-109, 小鼠肿瘤细胞系黑色素瘤 B16 及乳腺癌 C127 的最大抑制率皆达到 40%以上, 其中对肝癌细胞株 HepG2 的最大抑制率可达到 90%以上^[39]。

1.2.2 莪术 莪术为姜科植物莪术 *Curcuma aeruginosa* Roxb. 等多种同属植物的干燥根茎, 主产于我国广西、四川、浙江、江西等南方各省。作为常用传统中药, 具有破血祛瘀、行气止痛的功效。近年来, 现代研究发现莪术具有抗癌、抗早孕、抗凝血、抗氧化和保肝等活性^[40]。莪术中主要有效成分为挥发油和姜黄素类两大类成分。姜黄素类化合物具有抗炎、抗肿瘤、调血脂、抗氧化、消除自由基等作用, 且毒性低^[41]。莪术挥发油的主要成分为莪术醇、β-榄香烯、蓬莪术环氧酮、蓬莪术酮、蓬

莪术环二烯及姜黄醇酮等半萜烯类^[42]。莪术挥发油已被证实具有抗肿瘤作用,已被作为抗肿瘤药用于肝癌、子宫颈癌和白血病的治疗。温郁金中呋喃二烯的含量为大约 30%,该成分具有抗炎、保肝和抗肿瘤活性^[43]。姜黄素作为一个抗肿瘤先导化合物一直受到极大关注^[44]。 β -榄香烯被认为是温郁金中主要抗肿瘤活性成分,其他成分呋喃二烯也显示出通过引发凋亡抑制 HL60 白血病细胞的生长^[45]。莪术油的抗肿瘤作用机制目前认为有以下 4 种途径^[46]: (1) 直接细胞毒作用, (2) 诱导肿瘤细胞凋亡, (3) 抑制肿瘤细胞异常增殖, (4) 影响癌细胞的核酸代谢。

1.2.3 其他常用活血化瘀中药 具有抗癌作用的常用活血化瘀药尚有赤芍 *Paeonia lactiflora* Pall.^[47]、川芎 *Ligusticum chuanxiong* Hort.^[48-49]、红花 *Carthamus tinctorius* L.^[50]、蒲黄 *Typha angustifolia* L.^[51]、乳香 *Boswellia carterii* Birdw.^[52]、没药 *Commiphora myrrha* (Nees) Engl.^[53-54]、延胡索 *Corydalis yuansuo* W. T. Wang^[55]、三棱 *Sparganium stoloniferum* Buch. Ham.^[56]、桃仁 *Prunus persica* (L.) Batsch^[57] 及乌药 *Lindera aggregata* (Sims) Kosterm.^[58]等。

1.3 增强免疫抗癌中草药

中医药理论认为“正气存内,邪不可干”,正气即现代医学所认为的人体自身免疫力或抵抗力,免疫力的增强将会对肿瘤起到抑制或逐渐消除的作用。

1.3.1 山药 山药为薯蓣科薯蓣属植物山药 *Dioscorea opposita* Thunb.的块茎,是著名药食兼用植物,由于产自河南旧称怀庆府一带的山药质量好,故称怀山药。山药的主要成分为多糖和甾体类化合物,从中得到的一种多糖对荷瘤小鼠模型显示免疫刺激和抗肿瘤活性^[59]。进一步药理研究证明,低剂量山药多糖(50 mg/kg)对 Lewis 肺癌具有显著的抑制作用,中剂量山药多糖对 B16 黑色素瘤和 Lewis 肺癌均有显著的抑制效果。用荷瘤小鼠对山药多糖抗肿瘤机制的研究中发现,山药多糖在体内能显著提高荷瘤小鼠的 T 淋巴细胞增殖能力和 NK 细胞活性,同时还能明显提高小鼠脾脏细胞产生 IL-2 的能力和腹腔巨噬细胞产生 TNF- α 的能力^[60]。由于山药多糖在体外无任何抑瘤活性,只有在体内才发生强烈的抑瘤活性,因此,山药多糖的抗肿瘤作用是通过刺激和调节机体免疫、增强白细胞的吞噬功能而产生,属于宿主介导型抗肿瘤活性。山药常作为增

强免疫力的保健药品和扶正抗癌药使用。

1.3.2 灵芝 灵芝为多孔菌科真菌赤芝 *Ganoderma lucidum* Leyss. ex Fr.或紫芝 *G. sinense* Zhao Xu et Zhang 的干燥子实体,作为拥有数千年药用历史的中国传统珍稀药材,具备很高的药用价值。传统认为其味甘性平,归心、肺、肝、肾经,用于虚劳、咳嗽、气喘、失眠、消化不良及恶性肿瘤等。经过数十年的现代药理学研究证实,灵芝对于增强人体免疫力、调节血糖、控制血压、辅助肿瘤放化疗、保肝护肝及促进睡眠等方面均具有显著疗效^[61]。主要活性成分为三萜和多糖类化合物,这些三萜类化合物具有保肝、降压、降胆固醇和抗组胺、抗肿瘤、抗血管再生活性;多糖类化合物、尤其是 β -葡聚糖已被证明具有通过免疫调节和抗血管再生可发挥抗肿瘤作用^[62]。从中分到的两种粗多糖 GP-1 和 GP-2 能够显著增加巨噬细胞的增殖和胞饮作用及肿瘤细胞抑制作用^[63]。

1.3.3 月见草 月见草为柳叶菜科植物红萼月见草 *Oenothera erythrosepala* Borb.的根,味甘性温,具有强筋壮骨、祛风除湿的功效,泡酒服用主要用于风湿病及关节痛的治疗。该草药临床中并非作为增强体质、调节免疫的药物使用,但是现代科学发现其抗肿瘤活性成分大环可水解鞣质 oenotherin B 是通过调节免疫而杀死癌细胞的。无论在移植肿瘤前或移植肿瘤后腹膜内给药,oenotherin B 经过活化巨噬细胞增强宿主免疫抗力均显示出强的抗 MM2 腹水肿瘤作用^[64-65]。由于该化合物在血浆蛋白存在下细胞毒活性非常低,因此,其抗肿瘤作用与其直接细胞毒活性无关。通过 TUNEL 方法证实 DNA 碎裂和通过 M30 单克隆抗体证实的经活化后的含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(caspase)引起的角蛋白 18 的裂解为其细胞凋亡的主要特征^[66]。

1.3.4 其他常用中草药 人参 *Panax ginseng* C. A. Mey^[67-68]、香菇 *Lentinus edodes* (Berk.) Sing^[69-70]、白术 *Atractylodes macrocephala* Koidz.^[71]、黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch. ex Link) Bunge^[72]、甘薯 *Ipomoea batatas* (L.) Lam.^[73]、芦笋 *Asparagus officinalis* L.^[74]、甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. ex DC.^[75]、大枣 *Ziziphus jujuba* Mill.^[76]、刺五加 *Acanthopanax senticosus* (Rupr. et Maxim.) Harms^[77-78]、党参 *Codonopsis pilosula* (Franch.) Nannf.^[79]均为常用补气中草药,多具有调节免疫、增强体质和抵抗力的作用,也通过其增强免疫的机制发挥抗癌作用。

1.4 有毒抗癌中草药

“以毒攻毒”为中医药治病原理之一。前已述及，肿瘤多为热毒所致。所以，一些有毒中药可通过“以毒攻毒”的原理起到抗癌作用。

1.4.1 芫花 芫花为瑞香科灌木植物芫花 *Daphne genkwa* Sieb. et Zucc. 的干燥花蕾，味辛苦、性温，有毒，具有逐水、涤痰的功效，用于治疗痰饮癖积、喘咳、水肿、胁痛、心腹癥结胀满、食物中毒、疔母及痈肿等。芫花为著名的峻泻利水药，其毒性主要表现在对皮肤及黏膜的强烈刺激性。其根（芫花根）和叶（芫花叶）显示有类似的强刺激性。从根中分离出来的二萜原酸酯类化合物芫花酯甲（yuanhuacine）及其类似物等均显示有极强烈的生物活性，由于其对黏膜的强烈刺激性，芫花酯甲曾被制成药膜用于计划生育中的人工终止早期妊娠^[80]。20 世纪 80 年代初美国学者曾报道芫花酯甲对 P-388 淋巴白血病细胞、L-1210 淋巴系统白血病细胞和人 KB 癌细胞显示有体外抑制活性，IC₅₀ 分别为 6.42、10.1、1.95 μmol/L，认为其机制主要是抑制 DNA 的合成^[81]和引发人类早幼粒 HL-60 细胞凋亡^[82]。张世轩等与美国国立癌症研究院（NCI）合作对芫花酯甲体外对 60 种人肿瘤细胞的抑制作用进行了多剂量筛选，结果表明芫花酯甲体外抗癌活性（LC₅₀ 14.8 μmol/L）强于其他临床常用的天然抗癌药物，如羟基喜树碱（LC₅₀ 27.5 μmol/L）、长春新碱（LC₅₀ 32.3 μmol/L）和紫杉醇（LC₅₀ 86.4 μmol/L），其结构中的原酸酯基是对 DNA topo I 产生抑制活性的必需基团，而这一抑制活性也许就是瑞香烷二萜酯类化合物的抗肿瘤机制，有望成为新一代的天然抗肿瘤药^[83]。另有研究表明，瑞香烷型二萜原酸酯类化合物 yuanhuahine、yuanhualine、yuanhuacine、yuanhuadine 和 yuanhuagine 对 A549 肺癌细胞均显示强的抗增殖作用，IC₅₀ 为 12~53 nmol/L。而这些化合物对 MRC-5 正常肺上皮细胞则几乎相对无毒^[84]。通过以芫花酯甲为先导化合物的结构改造、以期降低毒性、提高活性、增加利用度的深入研究有望不久的将来取得新的突破。

1.4.2 鸦胆子 鸦胆子 *Brucea javanica* (L.) Merr. 为苦木科植物鸦胆子的干燥成熟果实，味苦性寒，有小毒。具有清热解毒、止痢、截疟及腐蚀赘疣等功能。主要用于治疗痢疾、疟疾和外用治疗赘疣和鸡眼。鸦胆子的化学成分除了生物碱、酚性成分及脂肪酸外，其主要成分为结构类似的苦木素类成分鸭

胆子苦醇（brusatol）、鸦胆子素 A~H（bruceine A~H）等。鸦胆子糖苷 C（bruceoside C）显示有强抗 KB、A-549、RPMI 和 TE-671 肿瘤细胞活性^[85]。鸦胆子油的水包油静脉乳液在体外能抑制小鼠艾氏腹水癌细胞及腹水型肝癌细胞^[86]。综合目前活性研究结果分析，鸦胆子的抗肿瘤活性除苦木素类成分外，种仁中的混合脂肪酸似乎也很重要，这一作用与由薏苡仁油制成的抗癌药物康莱特极为相似，如果这是一极为可信的结果的话，那么合理使用日常食用植物油将会对人类抗癌防癌起到极有意义的作用。

1.4.3 乌头 作为有毒中草药，几乎没有任何植物或动物药材比乌头毒性更强和引人注目了。乌头 *Aconitum carmichaeli* Debx. 为毛茛科植物，其母根称为乌头，具有祛寒湿、散风邪、温经、止痛的功效，常与其他药物配伍用于治疗风寒湿痹、历节风痛、四肢拘挛、半身不遂、头风头痛、心腹冷痛及阴疽肿毒等。生长于乌头上的子根称为附子，为中医中的大热之品，具有回阳、逐冷、祛风湿的作用。用于治疗大汗亡阳、四肢厥逆、肾阳衰弱、腰膝冷痛、形寒怕冷、精神不振及风寒湿痹等症。乌头主产于四川，故称川乌头，野生乌头常称之为草乌头，尤其是未加工的生草乌头毒性更加强烈，在接触与使用中必须倍加注意。乌头中的主要活性和有毒成分为二萜类生物碱，尽管不同来源或产地或近似品种间的成分有差异，但多数均以乌头碱、乌头次碱、苯甲酰乌头碱和苯甲酰乌头次碱为主要成分。为了降低乌头的毒性，在使用前一般要经过适当炮制，炮制后使结构中乙酰和苯甲酰基经水解除掉或部分除掉，从而降低由乌头碱类引起的毒性。但是，由于乌头碱类生物碱承担有毒性和活性的双重作用，因此对其加工炮炙或减量使用的争论一直尚未解决。附子的成分、加工和使用具有与乌头类似的性质。乌头碱除具有抗炎、镇痛、调节免疫作用外，近年其抗癌作用受到人们极大关注和兴趣。利用强转移性的路易斯肺癌（LLC）和弱转移性的 LLC-R9 研究含乌头碱草药提取物 BC-1 的抗肿瘤活性，结果表明，BC-1 能显著抑制具强增生和弱转移的 LLC-9R^[87]。另一研究结果显示 BC-1 对实体艾氏腹水癌具有显著的抗癌活性，而对腹水形式的艾氏腹水癌不敏感，其差异无法从 BC-1 直接作用于肿瘤细胞进行解释，更可能的是对两种不同形式肿瘤的血管再生作用的差异引起，与腹水型肿瘤相比，实体瘤的增长是一个依赖血管再生的过程，所以，

BC-1 的抗肿瘤作用的机制是通过抗新生血管再生实现^[88]。另以耐药性口腔鳞状上皮癌细胞 (KBv200) 为研究对象, 采用细胞体外孵育技术中 MTT 比色法测定乌头碱的抗癌效果, 结果显示, 不同浓度的乌头碱能够增加长春新碱对 KBv200 细胞杀伤的敏感性, 表明乌头碱能增加化疗药物的敏感性, 在抗耐药肿瘤方面具有潜在的研究价值^[89]。

1.4.4 其他常见的有毒中草药 其他已发现具抗肿瘤作用的常见有毒中草药尚有狼毒 *Stellera chamaejasme* L.^[90]、大戟 *Euphorbia pekinensis* Rupr.^[91]、斑蝥 *Mylabris phalerata* Pall.^[92]、砒霜^[93]、七叶一枝花 *Paris polyphylla* Sm. var. *chinensis* (Franch.) Hara^[94]、虎掌 *Pinellia pedatisecta* Schott.^[95]、山慈姑 *Tulipa edulis* (Miq.) Baker^[96]、山豆根 *Sophora subprostrata* Chun et Chen^[97]、红花石蒜 *Lycoris radiata* (L'Hér.) Herb.^[98]、蓖麻子 *Ricinus communis* L.^[99]、断肠草 *Gelsemium elegans* Benth.^[100]、蟾酥 *Bufo gargarizans* Cantor 或 *B. Melanostictus* Schneider^[101]、巴豆 *Croton tiglium* L.^[102]、八角莲 *Dysosma versipellis* (Hance) M. Cheng ex T. S. Ying^[103]、藤黄 *Garcinia morella* Desv.^[104] 及喜树 *Camptotheca acuminata* Decne^[105]等。

2 来源于中草药的抗癌先导化合物

先导化合物为 20 世纪晚期由 lead compound 意译而来, 其本意是线索化合物, 即以此化合物为线索或源头, 通过对其进行结构改造合成最大限度的系列化合物或通过植物亲缘关系等从植物中寻找结构类似的系列化合物, 再通过与线索化合物进行药理毒理等新药研究所必需的生物研究, 最后选取综合评价性能最佳的发展成为药物。所以该化合物又可称为母体化合物、原型化合物和关键化合物等。据此, 作为新药发现领域中的一个方法学方面的一个概念, 先导化合物一般应具有以下特征: (1) 为一具有一定生物活性的天然产物或合成物, (2) 一般具有独特的结构母核和较大的可变性, (3) 通过结构改造或从天产物中寻找具有开发出新药的前景。中草药的临床使用已有数千年的经验, 从不同临床功能的中草药中寻找有效成分命中率极高, 从所认定的有效成分中也发现了不少先导化合物。

2.1 鬼臼毒素

鬼臼毒素是从小蘗科鬼臼属植物八角莲 *Dysosma versipellis* (Hance) M. Chen 的根和茎中提取到的木脂类抗肿瘤成分。20 世纪 50 年代初确定其结构,

由于其强烈的不良反应, 其本身未能在临床上直接应用, 但对于其结构改造研究至今一直未间断。由于鬼臼毒素结构复杂, 可变基因多, 因而给化学家展示了巨大的发展空间。Stahelin 分别在 1970 年^[106]和 1973 年^[107]报道了两个半合成鬼臼毒素衍生物 VM-26 (teniposide) 和 VP-16-213 (etoposide) (图 1), 两者均具有很强的抗肿瘤活性。于 20 世纪 70 年代进入临床研究并成为上市药物。两药对小细胞肺癌、睾丸癌、何杰金病和非何杰金淋巴瘤均具有良好的治疗作用, 对中枢神经系统肿瘤、Kaposi 肉瘤和与 AIDS 有关的肿瘤也有效。采用联合用药方式还能治疗非小细胞肺癌、卵巢癌、胃癌和肝癌^[108]。1996 年由美国 Bristol-Myers Squibb 公司研制的 etoposide phosphate^[108]在美国首次上市, 商品名为 Etopophos (Etopofos)。它是 etoposide 的前体药物, 其游离酸和钠盐都极易溶于水, 故其药效性质明显优于 etoposide, 且可制成水溶性注射剂, 在体内迅速吸收且完全转化为 etoposide。该药物的另一显著特点就是能以较高浓度供治疗使用。所以, Etopophos 是迄今临床使用中最独特的鬼臼毒素类抗肿瘤药物^[109-110]。

作为外用药, 98%以上鬼臼毒素制成 0.5%的酞剂用于尖锐湿疣疗效显著^[111]。鬼臼毒素尚用于多发性浅表性上皮瘤病 (如多发性浅表性或浸润性基底细胞上皮瘤, 鳞状细胞上皮瘤和基底鳞状细胞上皮瘤)、疣 (寻常疣、丝状疣) 及疱疹病毒感染等的治疗^[112-113]。鬼臼毒素作为一个优秀的抗肿瘤先导化合物, 在结构上的 A、B、C、D 和 E 环均有改造的巨大空间, 陈再新等^[114]以 4、4'位置为核心设计合成了 82 个 4'去甲基、4-去氧后羧基或羧基取代后进一步衍化形成的六类衍生物, 其中类酯衍生物的活性明显高于酰胺衍生物, 且以脂肪酯的活性强于芳香酯的活性, II-10 的活性最强, 超过 etoposide 两个数量级。脂肪酸酯中主链不超过 3 个碳原子的活性较好, 当碳原子数多于 3 时, 活性均有所下降。对 3 个不同类型的 4-氨基衍生物的体外抑制 L1210、KB 细胞的实验表明, 以 etoposide 为阳性对照物, 其活性大部分与对照物相当, 部分化合物的活性超过对照物两个数量级。近年有关鬼臼毒素及其衍生物的研究进展可见有关综述^[115]。

2.2 鞣花酸

鞣花酸 (ellagic acid) 又称逆没食子酸, 结构为 3,4,5,3',4',5'-六羟基-6,6'-联苯二甲酸的双内酯, 作为一种植物代谢产物, 在植物体内可以单独存在,

但更多的情况是作为逆没食子鞣质中的六羟基联苯 (HHDP) 二甲酸酯取代基存在, 为可水解鞣质中的逆没食子鞣质的基本特征和重要组成部分。逆没食

子鞣质中的 HHDP 经水解后游离出来的六羟基联苯二甲酸酯受空间位阻的影响极不稳定, 迅速发生内酯化反应形成稳定的双内酯, 即逆没食子酸 (图 2)。

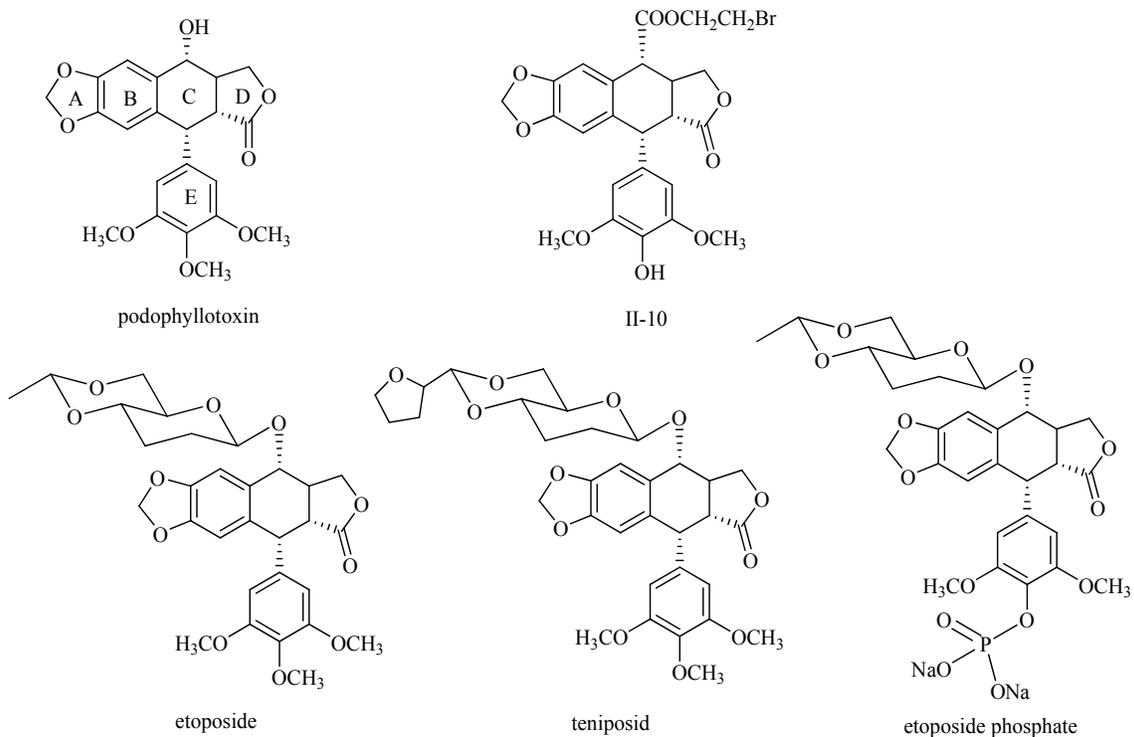


图 1 鬼臼毒素及其衍生物的结构

Fig. 1 Structures of podophyllotoxin and its derivatives

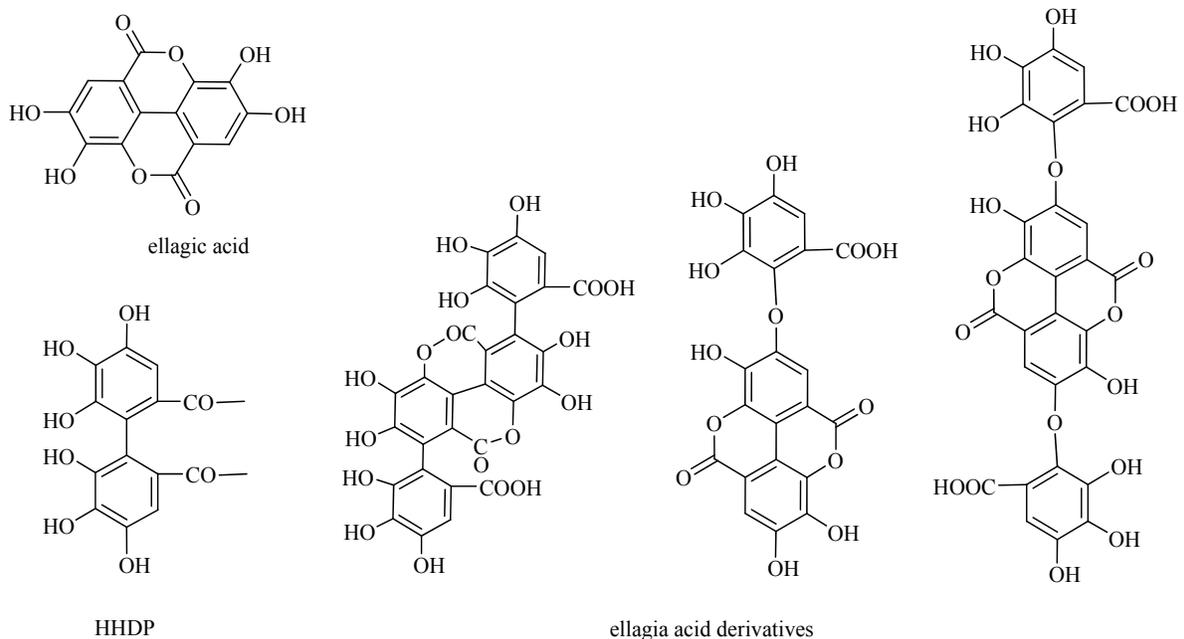


图 2 鞣花酸及其部分衍生物的结构

Fig. 2 Structures of ellagic acid and some of its derivatives

此外, HHDP 也是组成联苯环辛烯型木脂素的基本结构单元。五味子中的有效成分五味子素类化合物及合成五味子素过程中的中间体联苯双酯均含有 HHDP 基团, 为该类成分显示多种活性的有效基团。许多小鼠和人组织体外和体内药理研究都证明逆没食子酸具有抗肿瘤和抗突变作用。对多种肿瘤都有很好的抑制作用, 特别是对结肠癌、食道癌、肺癌、肝癌、乳腺癌和皮肤癌效果十分显著。此外, 鞣花酸也有抑制肿瘤细胞增殖、阻断生长因子信号传导途径、诱导凋亡、抑制血管生成的活性^[116]。

鞣花酸对由黄曲霉毒素诱导突变的抑制作用最大可能是与其抗氧化性有关。黄曲霉毒素 B1 (AFB1) 是一种由真菌寄生曲霉和黄曲霉代谢产生的强致癌物, 细胞色素 P450 可将 AFB1 代谢成很容易与 DNA 形成加合物的 2,3 环氧化物。鞣花酸能抑制 AFB1 的活化, 从而减少其致突变作用^[117]。但也有证据显示, 鞣花酸抑制肿瘤的生物化学和生物学的事实远超出其抗氧化的范围。为证实鞣花酸对人体抗癌作用的临床效果, 南卡罗来纳大学的霍林斯癌症中心正在进行一项有关子宫颈癌患者的双盲研究 ($n=500$), 为具有非典型鳞状上皮细胞的妇女提供逾两年期间剂量的鞣花酸, 至今的相关研究已发现, 浓度在 10~5 mol/L 鞣花酸能够抑制整体细胞生长, 在治疗 72 h 后可引起宫颈癌细胞凋亡^[118]。

逆没食子酸本身的结构并不复杂, 其衍生物主要通过 4 个裸露的酚羟基而变化, 常见的衍生物有从单甲基化到全甲基化的各种搭配的甲基化衍生物、邻二羟基的亚甲基化衍生物和与不同的糖形成的苷类化合物。4 和 (或) 4' 位再与另外的没食子酸通过醚键结合形成 3 或 4 个没食子酸单元的衍生物在逆没食子鞣质中也经常见到。此外, 为了增加逆没食子酸的水溶性, 多种糖苷类化合物也被合成并测试了他们的抗癌活性。近些年逆没食子鞣质的抗癌活性受到了人们的极大关注, 尤其是含有 2 个或 2 个以上 HHDP 基团的逆没食子鞣质二聚体或分子量更大的低聚体, 但是至今科学家们尚未真正阐明这些鞣质作用的分子机制。尽管逆没食子鞣质的作用机制相对较清楚, 但含有 HHDP 的逆没食鞣质是先水解成逆没食子酸后再吸收然后发挥抗癌作用的或整体吸收后整体发挥作用的或整体吸收后经水解成逆没食子酸再发挥作用的有待进一步阐明。

前已提及, 联苯环辛烯型木脂素含有不同衍生化的 HHDP 基团, 这些化合物不但表现出了较好的

保肝、降谷丙转氨酶的活性, 也显示了抗氧化、抗病毒及抗肿瘤活性, 这些活性与 HHDP 基团的关系和由此产生的与逆没食子鞣质的共性为一十分有趣且值得深入研究的领域。

2.3 喜树碱

喜树碱 (camptothecin) 为从天然产物中发现新抗肿瘤药的最成功例子之一。该化合物来自于珙桐科植物喜树 *Camptotheca acuminata* Decne. 的树皮和茎, 1966 年由美国的 Wall 和 Wani 在系统筛选抗肿瘤植物药中发现^[119]。该化合物在初步临床实验中显示了很强的抗癌活性, 与其他抗肿瘤药作用机制不同的是通过 DNA 拓扑异构酶 I 抑制 DNA 松弛, 且对拓扑异构酶 I 和 DNA 所形成的共价复合物产生稳定化作用^[120], 但该化合物的缺点是水溶性差和副作用强。为了克服这些缺点, 又进行了大量研究, 合成了数以千计的喜树碱衍生物, 其中的 3 个已开发成抗肿瘤药 erinotecan、belotecan、topotecan (图 3), 个另有数十衍生物正处于临床或临床前实验阶段^[121]。构效关系研究表明, 7、9 或 10 位取代基可增强其抗肿瘤活性, 而 11 或 5 位取代则导致活性降低^[122]。由于喜树碱全合成的成功和构效关系的不断解密, 为合成理想的喜树碱衍生物开通了宽广的道路和重点方向。Erinotecan (CPT-11) 是由美国辉瑞公司生产的来自于喜树碱衍生物的抗结肠癌药物, 与喜树碱同为拓扑异构酶 I 的抑制剂, 与喜树碱的结构相比, 7 位增加了一个乙基, 10 位增加了一个 4,1'-联吡啶酯键。该化合物仍具有强烈的腹泻和免疫抑制的副作用。拓扑替康 (Topotecan) 作为第一个水溶性口服拓扑异构酶抑制剂于 2007 年获得美国 FDA 批准, 由 GlaxoSmithKline 公司用于宫颈癌、肺癌及其他癌症的化疗。Belotecan 为一半合成喜树碱衍生物, 具有比拓扑替康较强的拓扑异构酶 I 的抑制活性和可接受的毒性, 目前仍在临床实验中。这几个药物均为喜树碱的 7 位或 7 位和 10 位取代衍生物, 目前的共识为 7 位引入亲脂性基团可使活性增加。李明宗等^[123]合成了一系列 7 位亲脂性基团取代衍生物, 部分化合物的细胞毒活性比拓扑替康高出 40 倍左右, 有望成为新的抗肿瘤药物。也曾有构效关系研究认为内酯 E 环为活性基团, 但也有研究曾将该内酯环水解后制备各种衍生物, 产物仍具有不同程度的抗癌活性, 说明喜树碱的抗癌活性是来自结构的多个方面。有关喜树碱研究的更多信息, 还可参见综述性文献^[124]。

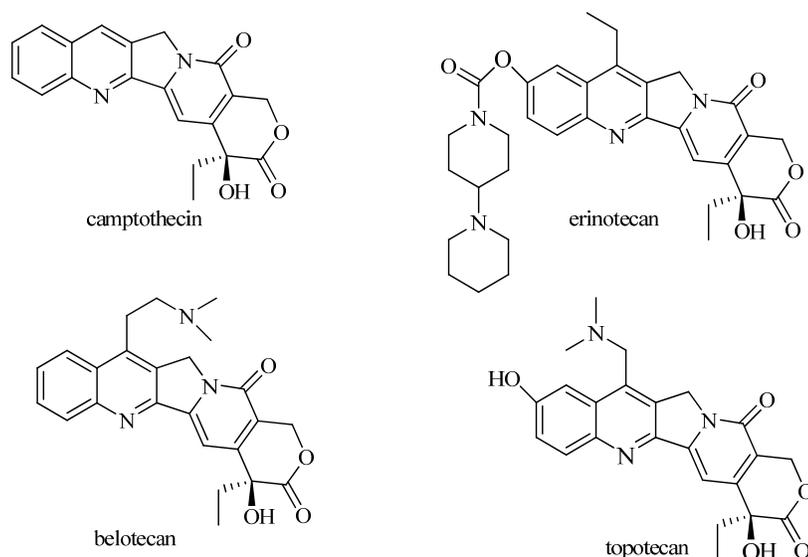


图 3 喜树碱及其部分衍生物的结构

Fig. 3 Structures of camptothecin and some of its derivatives

2.4 其他抗肿瘤先导化合物

其他来自于植物的，部分已开发成功或正在开发研究的抗肿瘤先导化合物包括紫杉醇、柯里拉京 (corilagin)、槐定碱 (sophoridine) 等，见表 1。

3 通过普筛发现的抗癌中草药

喜树碱、紫杉醇等均为典型的通过普筛发现的抗癌天然化合物。尽管在 20 世纪 70 年代初美国曾对世界上数万种天然产物样品进行了大规模筛选，

表 1 来源于中草药的抗癌先导化合物

Table 1 Anticancer lead compounds derived from CHM

化合物名称	植物基源	抗癌作用特点
紫杉醇 ^[125]	红豆杉 <i>Taxus brevifolia</i> Nutt.	抑制微管解聚、诱导细胞凋亡、激活免疫系统杀灭癌细胞
冬凌草甲素 ^[126]	冬凌草 <i>Rabdosia rubescens</i> (Hansl.) Hara.	调控细胞周期、抑制端粒酶活性、由 ERK 或 MAPK、NF-KB、EGFE 诱导细胞凋亡
芫花酯甲 ^[83-84]	芫花 <i>Daphne genkwa</i> Sieb. et Zucc.	引起 HL-60 髓细胞凋亡，抑制 Lewis 肺癌生长，抗 P388 淋巴白血癌细胞生长
长春碱 ^[127]	长春花 <i>Catharanthus roseus</i> (L.) G. Don	抑制微管聚合
三尖杉酯碱 ^[128]	三尖杉 <i>Cephalotaxus fortunei</i> Hook. f.	抑制真核细胞内蛋白质的合成，使多聚核糖体解聚
姜黄素 ^[129]	姜黄 <i>Curcuma longa</i> L.	调控抑癌基因调控细胞凋亡信号、抑制肿瘤细胞侵袭与转移、抑制血管生成
表没食子酰儿茶素没食子酸酯 ^[130]	茶 <i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze.	启动 Fas-Fas 等途径诱导凋亡、诱导细胞周期阻滞、影响 Erk、JNK/SAPK 和 p38 等信号通路、抑制肿瘤细胞转移、抑制端粒酶、抗氧化
柯里拉京 ^[131]	余甘子 <i>Phyllanthus emblica</i> L.	抑制肿瘤细胞增殖、诱导凋亡、调节端粒酶活性、抑制拓扑异构酶 I
槐定碱 ^[132]	苦豆子 <i>Sophora alopecuroides</i> L.	抑制癌细胞拓扑异构酶 I、引起癌细胞凋亡、直接杀伤癌细胞，临床对恶性滋养细胞肿瘤有显著疗效
苦参碱 ^[133]	苦参 <i>Sophora flavescens</i> Ait.	抑制肿瘤细胞增殖、诱导凋亡、抗肿瘤转移、抑制血管形成、减轻致肿瘤炎症和抑制肿瘤耐药性

从中发现不少有意义的抗癌天然活性成分并从中开发成功一些抗癌药物应用于临床,随着科技进步和筛选模型的不断建立,至今仍为有效发现抗癌药物发现途径之一

韦金育等^[134]采用体外抗肿瘤药物筛选 MTT 法,对 50 种广西常用中草药、壮药进行了抗肿瘤作用筛选,结果表明,当稀释至 1%浓度时对肝癌细胞呈现明显抑瘤作用(30%以上)的药物有白花丹 *Plumbago zeylanica* L. (86.37%)、石见穿 *Salvia chinensis* Benth. (72.06%)、溪黄草 *Rabdosia serra* (Maxim.) Hara (70.32%)、中越猕猴桃 *Actinidia indochinensis* Merr. (68.18%)、叶下珠 *Phyllanthus urinaria* L. (82.16%)、钻地风 *Schizophragma integrifolium* Oliv. (60.85%)、金刚刺 *Smilax scobinicaulis* C. H. Wright (60.0%)、穿心莲 *Andrographis paniculata* Nees. (54.54%)、芒果叶 *Mangifera indica* L. (52.35%)、半枝莲 *Portulaca grandiflora* Hook (32.66%)、六月雪 *Serissa japonica* (Thunb.) Thunb. (48.35%)、白花蛇舌草 *Hedyotis diffusa* Willd. (38.82%)、火炭母 *Polygonum chinense* L. (47.73%)、凤尾草 *Cycas guizhouensis* Lan et R. F. Zou. (30.0%)、野菊花 *Chrysanthemum indicum* Thunb. (32.26%)、穿破石 *Cudrania cochinchinensis* (Lour.) Kudo et Masam (35.81%)、龙葵 *Solanum nigrum* L. (35.2%)、寻骨风 *Aristolochia mollissima* Hance (32.26%)、七叶一枝花 *Paris polyphylla* Sm. var. *chinensis* (Franch.) Hara (30.11%)、七星剑 *Mosla cauleriei* Levl. (44.0%)、芦荟 (*Aloe spp.*, 36.55%)、九节风 *Sarcandra glabra* (Thunb.) Nakai (45.3%) 及绞股蓝 *Fiveleaf gynostemma* Herb (35.6%) 29 种。稀释度至 1:1 000 时仍出现明显抑瘤作用的有中越猕猴桃(33.0%)、白花丹(30.0%)、七星剑(47.31%)、叶下珠(32.8%)和溪黄草(35.51%) 5 种。

大量研究证实,病毒与多种肿瘤发生具有直接的关系,如人逆转录肿瘤病毒与白血病、乙肝病毒与原发性肝癌、EB 病毒与鼻咽癌、单纯疱疹病毒-II 与宫颈癌、巨细胞病毒与前列腺癌、结肠癌等。噬菌体为细菌的病毒,与肿瘤病毒相似,其 DNA 也可整合在细菌染色体上,整合在细菌染色体上的噬菌体称为前噬菌体,带有前噬菌体的细菌称为溶原性细菌。有些物质可使前噬菌体 DNA 从溶原性细菌染色体上脱落,复制合成并释放出完整的噬菌体,致使敏感的细菌感染裂解,这种作用称为诱导作用。

具有诱导作用的物质常同时具有抗癌作用。有些抗癌药物具有抗噬菌体作用,因此常用“诱导噬菌体法”和“抗噬菌体法”同时进行筛选抗癌药。童竞亚等^[135]利用此法对 287 种中草药进行了筛选,按诱导噬斑范围或抗噬菌体范围区分为最强、强、中等和弱 4 个档次,将结果按兼具诱导作用和抗噬菌体作用、只有诱导作用、只有抗噬菌体作用和均无作用分为 4 类,结果表明,二者兼具者 14 种,只有诱导作用者 15 种,只有抗噬菌体作用者 174 种,二者皆无者 84 种。其中两种作用都强的有毛茛科的牡丹皮 *Paeonia suffruticosa* Andr.和唇形科的狭叶韩信草 *Scutellaria barbata* D. Don; 只有诱导作用最强的有唇形科的白绒草 *Leucas mollissima* Wall.和苦苣苔科的石吊兰 *Lysionotus pauciflorus* Maxim; 具有强抗噬菌体作用的有 28 种,如小檗科八角连 *Dysosma versipellis* (Hance) M. Cheng 和三颗针 *Berberis pliretii* Schneid.、毛茛科黄连 *Coptis chinensis* Franch.、蔷薇科金樱子 *Rosa laevigata* Michx.、五加科三七 *Panax notoginseng* (Burk.) F. H. Chen、蓼科大黄 *Rheum palmatum* L. 及使君子科诃子 *Terminalia chebula* Retz.等。所有样品均采用 50%乙醇冷浸和 80 °C 温水浸提合并后的浓缩物。这一结果为进一步寻找抗癌药物提供了有意义的参考线索。

何平等^[136]使用体外美兰法和小鼠体内 S₁₈₀ 瘤株,对 25 种海南特有植物的水提取物进行了抗肿瘤活性筛选,只有当体外显示有活性时才进行体内试验。体内试验采用口服 20 g/(kg·d)的剂量,连续给药 7~10 d,结果显示,具有 40%以上抑制率的有樟科的红毛山楠 *Phoebe hungmaoensis* S. Lee、山龙眼科的海南山龙眼 *Helicia hainanensis* Hayata 和裂叶山龙眼 *Heliciopsis lobata* (Merr.) Sleum.、山茶科黄花糙果油茶 *Camellia furfuracea* (Merr.) Cohen-Stuart 和大戟科的木奶果 *Baccaurea ramiflora* Lour. 由于是体内试验的结果,故具有进一步深入研究的价值。

4 通过药用植物亲缘学发现好的抗癌中草药

亲缘关系相近的植物含有相同或相似的化学成分,由此奠定了植物化学分类学的基础。亲缘关系相近的药用植物具有相同或相似的疗效,由此形成了药用亲缘学的核心。甘草属 *Glycyrrhiza* L.、薄荷属 *Mentha*、五味子属 *Schisandra*、贝母属 *Fritillaria* L.、升麻属 *Cimicifuga* L.、忍冬属 *Lonicera* L. 等许多例子充分证明了这一原理。

4.1 冬凌草甲素和冬凌草乙素的发现

冬凌草甲素和冬凌草乙素是根据民间使用冬凌草用于抗炎、保健的基础从河南济源产冬凌草中发现的抗癌活性成分。冬凌草为唇形科香茶菜属植物，世界上有约 150 种，我国有 90 余种，除新疆、青海及内蒙古外几遍布全国，但以西南各省种数最多，其中不少种类常作药用，如香茶菜 *Rabdosia amethystoides* (Benth.) Hara.、毛叶香茶菜 *R. japonica* (Burm. f.) Hara. 及冬凌草 *R. rubescens* (Hemsl.) Hara 等，仅孙汉董院士领导的研究组从该属 60 种植物中就发现该类新化合物 600 余个，其中不少化合物经不同生物模型的筛选发现包括抗肿瘤的多种生物活性。从疏花毛萼香茶菜 *Rabdosia eriocalyx* (Dunn) Hara var. *laxiflora* C. Y. Wu et H. W. Li 植物中发现的二萜类化合物 *eriocalyxin B* 可以靶向 AML1-ETO 原癌蛋白，激活细胞凋亡途径而起到治疗白血病的作用，有望成为一种治疗白血病的潜在药物^[137]。

4.2 瑞香烷二萜类化合物的发现

瑞香烷 (daphnane) 二萜类化合物的发现与系统研究也为药用亲缘学的一个恰好例证。大戟科与瑞香科的多数植物对人们留下的第一印象就是美丽，然后就是其毒性。科学家受其强烈生理活性的吸引，从中发现了一类结构独特的二萜类化合物，从芫花 *Daphne genkwa* Sieb. et Zucc. 中分离出来的二萜原酸酯芫花酯甲 (yuanhuacine) 具有强烈的抗白血病活性，对其他多种肿瘤也显示有一定效果^[83-84,138]，目前正在进行新药临床前研究。之后从瑞香 *Daphne odora* Thunb.、欧亚瑞香 *D. mezereum*、长白瑞香 *D. koreana* Naka、凹叶瑞香 *D. retusa* Hemsl. 等同属植物中相继分离得到数十种该类化合物，其中不少显示有非常有意义和开发前景的抗肿瘤活性^[139-140]。

4.3 大环状逆没食子鞣质类化合物的发现

逆没食子鞣质抗肿瘤作用的发现及构效关系的不断阐明打破了人们多年来对鞣质类化合物认识的误解，尤其是从柳叶菜科月见草中发现第一个具大环状结构的没食子鞣质二聚体 *oenothein B* 对小鼠移植肿瘤的抑制作用为抗肿瘤药物的发现打开了一扇新的大门。柳叶菜科的多种植物多生长在河边潮湿的地方，与千屈菜科植物无论在生境或功效方面都有相似之处，从千屈菜科植物虾子花 *Woodfordia fruticosa* L. Kurz 中不但分离得到 *oenothein B*，还得到相对分子质量更大的类似物 *woodfordin I*，细胞药

理学证实该化合物能够引起人慢性粒细胞性白血病细胞凋亡，提示 *woodfordin I* 有望成为治疗白血病药物的先导化合物^[141]。

4.4 姜黄素类化合物的发现

姜黄属植物约 49 种，分布较广，盛产于东南亚和澳大利亚北部，在分布我国的约 16 种，近期报道将国产姜黄属植物系统整理为 9 种、1 种复合体和 3 个栽培变种^[142]。其中常用中药有姜黄 *Curcuma longa* L.、郁金 *C. wenyujin* Y. H. 和莪术 *C. zedoaria* (Christm.) Rosc.。现代药理研究发现姜黄素类化合物具有广谱抗癌作用，对肺癌、乳腺癌、胃癌、结肠癌、白血病、黑色素瘤、前列腺癌等均有效，说明其作用靶点也是多方位的，目前已进入临床研究^[143-144]。

姜黄素为二苯基庚烷类衍生物，苯基上的取代基多为羟基和甲氧基，庚烷链变化较多，可以是不同数目与排列的羰基、羟基、双键及少数的羟基酰化和环状衍生物，目前已从姜科姜黄属植物中分离得到近 20 余个该类化合物，为从该类化合物中寻找新型抗癌药提供了丰富资源和参考价值。

5 结语

中国医药学是一个伟大的宝库，丰富的中草药资源是这一宝库中的宝贵物质基础，数千年的临床实践为人类战胜各种疾病积累了丰富的经验^[145]。对任一疾病的发生都能找到相应的对策，如寒者热之、热者寒之、结者散之、瘀者化之、亢者抑之、虚者补之等。随着新抗癌药和新作用机制的不断发现，根据中医个性化用药的特点和肿瘤发生或被发现的不同阶段采取不同对策，癌症对人类生命的威胁将会进一步得到遏制。端粒酶与肿瘤关系的发现为从中草药中寻找新抗癌药又开辟了一条新途径，现代科学的发展为中医药学的发展不断注入巨大活力，为新医学的催生提供了强有力的工具。丰富的中草药宝库中被认识清楚的还仅是极少数，还有许多的奥秘和神秘的面纱未被揭开，相信随着现代科学技术的不断发展和在中医药学中应用的不断深入，人类战胜癌症的目标已不再遥远。

参考文献

- [1] 赵国平, 戴 慎, 陈仁寿. 中药大辞典 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2006.
- [2] 中国药典 [S]. 一部. 2010.
- [3] 冉先德. 中华药海 [M]. 北京: 东方出版社, 2010.
- [4] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草 [M].

- 上海: 上海科学技术出版社, 1999.
- [5] 任剑军. 浅议常用的抗癌中草药 [J]. 陕西中医, 2000, 21(8): 376.
- [6] 巨大维, 魏品康. 清热解毒中药在恶性肿瘤防治中的药用机理与应用 [J]. 吉林中医药, 2007, 27(1): 60-62.
- [7] Meade-Tollin L C, Wijeratne E M, Cooper D, et al. Ponicidin and oridonin are responsible for the antiangiogenic activity of *Rabdosia rubescens*, a constituent of the herbal supplement PC SPES [J]. *J Nat Prod*, 2004, 67(1): 2-4.
- [8] Hsieh T C, Wijeratne E K, Liang J Y, et al. Differential control of growth, cell cycle progression, and expression of NF-kappa B in human breast cancer cells MCF-7, MCF-10A, and MDA-MB-231 by ponicedin and oridonin, diterpenoids from the Chinese herb *Rabdosia rubescens* [J]. *Biochem Biophys Res Comm*, 2005, 337(1): 224-231.
- [9] 刘 净, 梁敬钰, 谢 韬. 冬凌草研究进展 [J]. 海峡药学, 2004, 16(2): 1-7.
- [10] 梁宇光. 香茶菜属二萜类化合物抗肿瘤作用的构效关系及其分子机制研究 [D]. 北京: 军事医学科学院, 2007.
- [11] Woo J H, Li D P, Wilsbach K, et al. Coix seed extract, a commonly used treatment for cancer in China, inhibits NF kappa B and protein kinase C signaling [J]. *Cancer Bio Ther*, 2007, 6(12): 2005-2011.
- [12] 李大鹏. 康莱特注射液药效学及临床研究进展 [J]. 中国新药与临床杂志, 2007, 26(10): 778-782.
- [13] 李炳生, 陈秀华, 任文龙, 等. 康莱特注射液的抗肿瘤作用 [J]. 中国医药工业杂志, 1998, 29(10): 456-458.
- [14] 谭煌英, 李 园, 于莉莉, 等. 康莱特对大鼠的镇痛作用及其对促炎细胞因子的影响 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2007, 13(2): 152-155.
- [15] 向智敏, 祝 明, 陈碧莲, 等. HPLC-MS 分析薏苡仁油中的甘油三酯成分 [J]. 中国中药杂志, 2005, 30(18): 1436-1438.
- [16] Lee M Y, Lin H Y, Cheng F W, et al. Isolation and characterization of new lactan compounds that inhibit lung and colon cancer cells from adlay (*Coix lachryma-jobi* L. var. *ma-yuen* Stapf) brand [J]. *Food Chem Tox*, 2008, 46(6): 1933-1939.
- [17] 李 东, 欧阳建, 李翠萍, 等. 通关藤诱导白血病细胞 U937, HL60 细胞凋亡的实验研究 [J]. 中国生化药物杂志, 2008, 29(1): 33-37.
- [18] 张明智, 何 振, 吴广银, 等. 消癌平对 Ec-9706 食管癌细胞的作用及机制实验研究 [J]. 时珍国医国药, 2008, 19(5): 1182-1184.
- [19] 马 科, 马立凤, 马治国, 等. 回药爱康方治疗中晚期肺癌机理探讨 [J]. 宁夏医科大学学报, 2010, 32(4): 475-480.
- [20] Wang S, Lai Y H, Tian B, et al. Two new C₂₁ steroidal glycosides from *Marsdenia tenacissima* (Roxb.) Wight et Aan [J]. *Chem Pharm Bull*, 2006, 54: 696-698.
- [21] 武晓红, 田智勇, 王 焕. 金银花的研究新进展 [J]. 时珍国医国药, 2005, 16(12): 1303-1304.
- [22] 孟祥乐, 李俊平, 李丹, 等. 连翘的化学成分及其药理活性研究进展 [J]. 中国药房, 2010, 21(43): 4117-4119.
- [23] 徐 艳. 两种药用植物的化学成分及其生物活性研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2008: 3-25.
- [24] 邹箴蕾, 吴启南. 半枝莲的化学成分及药理作用研究进展 [J]. 时珍国医国药, 2005, 16(2): 149-150.
- [25] 崔树玉, 薛 原, 杨建莉, 等. 板蓝根研究进展 [J]. 中草药, 2001, 32(7): 670.
- [26] 谢学建, 张俊慧, 马爱华. 中药栀子研究进展 [J]. 时珍国医国药, 2000, 11(10): 943-945.
- [27] 马 超, 朴惠善. 白花蛇舌草的研究进展 [J]. 时珍国医国药, 2006, 17(2): 269-270.
- [28] 徐东花, 于春月, 韩成花. 龙葵的化学成分及药理作用研究 [J]. 黑龙江中医药, 2007, (2): 46-47.
- [29] 徐 顺, 王林江, 刘宏民. 白英化学成分和药理作用研究进展 [J]. 时珍国医国药, 2006, 17(4): 523-524.
- [30] 李 荣, 肖顺汉. 穿心莲的药理作用研究进展 [J]. 四川生理科学杂志, 2008, 30(3): 131-133.
- [31] 武珊珊, 高文远, 段宏泉, 等. 重楼化学成分和药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2004, 35(3): 344-347.
- [32] 陈录新, 李 宁, 张 勉, 等. 千里光的研究进展 [J]. 海峡药学, 2006, 18(5): 13-16.
- [33] 陈雨凤, 张少华. 活血化瘀药抗肿瘤及肿瘤转移的作用机理探讨 [J]. 陕西中医学院学报, 2006, 29(2): 62-63.
- [34] Liu J, Shen H M, Ong C N. *Salvia miltiorrhiza* inhibits cell growth and induces apoptosis in human hepatoma HepG2 cells [J]. *Cancer Lett*, 2000, 153(1/2): 85-93.
- [35] 杜冠华, 张均田. 丹参现代研究与进展(续-1) [J]. 医药导报, 2004, 23(6): 355-360.
- [36] 雷 宇, 李 森, 林 霖, 等. 丹参酮 II_A 对阿霉素抑制肿瘤细胞生长作用的影响 [J]. 药物评价研究, 2010, 33(2): 91-94.
- [37] Gong Y, Li Y, Lu Y, et al. Bioactive tanshinones in *Salvia miltiorrhiza* inhibit the growth of prostate cancer cells *in vitro* and in mice [J]. *Int J Cancer*, 2010, 129: 1042-1052.
- [38] 宋晓冬, 杨 玥, 杨军厚, 等. 丹酚酸 B 抗前列腺肿瘤的作用 [J]. 滨州医学院学报, 2007, 6(1): 15-16.
- [39] 张伟伟, 陆 茵. 丹参抗肿瘤活性成分研究新进展 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(3): 389-392.
- [40] 陈 铭, 肖玮琳, 刘 冬, 等. 消癌散结抑癌灌肠剂治疗晚期前列腺癌的临床研究 [J]. 广州中医药大学学报, 2010, 27(5): 33-36.
- [41] 黄燕芬, 洪行球. 二脱甲氧基姜黄素抗肿瘤作用研究 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33(15): 1909-1911.
- [42] 成晓静, 刘华钢, 赖茂祥. 莪术的化学成分及药理作用

- 研究概况 [J]. 广西中医学院学报, 2007, 10(1): 79-82.
- [43] Sasaki Y, Goto H, Tohda C, *et al.* Effects of curcuma drugs on vasomotion in isolated rat aorta [J]. *Biol Pharm Bull*, 2003, 26: 1135-1143.
- [44] 梁 广, 田吉来, 邵丽丽, 等. 姜黄素的构效关系及其为先导物的抗肿瘤化合物研究进展 [J]. 化学通报, 2008, (2): 32-39.
- [45] Ma E L, Wang X L, Li Y C, *et al.* Induction of apoptosis by furanodiene in HL60 leukemia cells through activation of TNFR1 signaling pathway [J]. *Cancer Lett*, 2008, 271(1): 158-166.
- [46] 李国栋, 许 付, 沈爱军. 莪术油的研究进展 [J]. 中国药学杂志, 2002, 37(11): 806-809.
- [47] 杨媛媛, 周 刚, 马晓康, 等. 赤芍的研究进展 [J]. 医药导报, 2008, 27(1): 67-69.
- [48] 舒 冰, 周重建, 马迎辉, 等. 中药川芎中有效成分的药理作用研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2006, 22(9): 1043-1047.
- [49] 李秋怡, 干国平, 刘焱文. 川芎的化学成分及药理研究进展 [J]. 时珍国医国药, 2006, 17(7): 1298-1299.
- [50] 施 峰, 刘焱文. 红花的化学成分及药理研究进展 [J]. 时珍国医国药, 2006, 4(9): 1666-1667.
- [51] 严 辉, 陈佩东, 丁安伟. 蒲黄的炮制及其化学成分、药理作用的研究进展 [J]. 江苏中医药, 2005, 26(1): 59-61.
- [52] 郭 辉, 张 玲. 乳香中化学成分和药理作用的研究进展 [J]. 食品与药品, 2007, (9)5A: 50-52
- [53] 王小玲, 孔 峰, 许爱辉, 等. 没药倍半萜抑制前列腺癌细胞的增殖活性初探 [J]. 山东大学学报: 医学版, 2007, 45(12): 1189-1192.
- [54] 沈 涛, 姜红祥. 没药的化学成分及其生物活性 [J]. 天然产物研究与开发, 2008, 20(2): 171-177.
- [55] 贺 凯, 高建莉, 赵光树. 延胡索化学成分、药理作用及质量控制研究进展 [J]. 中草药, 2007, 38(12): 1909-1912.
- [56] 黄新炜, 段玉峰, 韩果萍, 等. 中药三棱的化学及药理研究进展 [J]. 西安联合大学学报, 2003, 6(4): 22-25
- [57] 修 春, 李铭源, 宓穗卿, 等. 桃仁的主要化学成分及药理研究进展 [J]. 中国药房, 2007, 18(24): 1903-1904.
- [58] 王军伟, 阮 冰. 乌药的植化及药理研究概况 [J]. 浙江中医杂志, 2006, 41(11): 675-677.
- [59] 赵国华, 李志孝, 陈宗道. 山药多糖 RDPS-I 的结构分析及抗肿瘤活性 [J]. 药学学报, 2003, 38(1): 37-41.
- [60] Zhao G H, Chen Z D, Li Z X, *et al.* Effects of Chinese yam polysaccharide on immune function of cancer bearing mice [J]. *Acta Nutr Sin*, 2003, 25: 110-112.
- [61] 卢 振, 陈金和, 王雨来, 等. 灵芝的研究及应用进展 [J]. 时珍国医国药, 2003, 14(9): 577-581.
- [62] Bojana B, Berovic M, Zhang J S, *et al.* *Ganoderma lucidum* and its pharmaceutically active compounds [J]. *Biotechnol Ann Rev*, 2007, 13: 265-301.
- [63] Zhao L Y, Dong Y H, Chen G T, *et al.* Extraction, purification, characterization and antitumor activity of polysaccharides from *Ganoderma lucidum* [J]. *Carbohydr Polymers*, 2010, 80(3): 783-789.
- [64] Miyamoto K, Nomura M, Sasakura M, *et al.* Antitumor activity of oenothien B, a unique macrocyclic ellagitannin [J]. *Jpn J Cancer Res*, 1993, 84(1): 99-103.
- [65] 顾关云, 王 欢, 蒋 昱. 月见草的化学、药理与临床研究 [J]. 国外医药: 植物药分册, 2005, 20(6): 231-236.
- [66] Sakagami H, Jiang Y, Kusama K, *et al.* Cytotoxic activity of hydrolyzable tannins against human oral tumor cell lines—a possible mechanism [J]. *Phytomedicine*, 2000, 7(1): 39-47.
- [67] 黎 阳, 张铁军, 刘素香, 等. 人参化学成分与药理研究的进展 [J]. 中草药, 2001, 40(3): 164-166.
- [68] 陈 曦, 陈 鲁. 人参皂苷 Rg3 的抗肿瘤作用研究进展 [J]. 中国当代医药, 2011, 18(36): 17-19.
- [69] 李月梅. 香菇的研究现状及发展前景 [J]. 微生物学通报, 2005, 32(4): 149-152.
- [70] 丛 阳, 黄 敏. 香菇多糖抗肿瘤的基础研究及临床应用进展 [J]. 大连医科大学学报, 2010, 32(4): 465-469.
- [71] 宿廷敏, 王敏娟, 阮时宝. 白术的化学成分及药理作用研究概述 [J]. 贵阳学院学报: 自然科学版, 2008, 3(2): 32-35.
- [72] Liu J, Zhao Z Z, Chen H B. Review of *Astragali Radix* [J]. *Chin Herb Med*, 2011, 3(2): 90-105.
- [73] 尹永芹, 罗建光, 孔令义. 甘薯的化学成分研究 [J]. 中草药, 2007, 38(4): 508-510.
- [74] 周利亘, 王春辉, 王君虹, 等. 芦笋的活性成分及其生物学功能 [J]. 安徽农学通报, 2006, 12(2): 23-25.
- [75] 高雪岩, 王文全, 魏胜利, 等. 甘草及其活性成分的药理活性研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(21): 2695-2700.
- [76] 张文杰, 陈锦屏, 马娟峰, 等. 红枣主要活性成分及其药理作用的研究进展 [J]. 农产品加工, 2008, (10): 48-50.
- [77] 贾继明, 王宏涛, 王宗权, 等. 刺五加的药理活性研究进展 [J]. 中国现代中药, 2010, 12(2): 7-11.
- [78] 杨书良, 王 燕, 陈 宁. 刺五加多糖的研究现状及进展 [J]. 黑龙江医药, 2006, 19(6): 452-454.
- [79] 马雪梅, 吴朝峰. 药用植物党参的研究进展 [J]. 安徽农业科学, 2009, 37(15): 6981-6983.
- [80] 李荣丽, 苗振华, 刘正英, 等. 芫花酯甲药膜抗早孕 300 例 [J]. 中原医刊, 1989(3): 30-31.
- [81] Hall I H, Kasai R, Wu R Y, *et al.* Antitumor agents LV: Effects of genkwadaphnin and yuanhuacine on nucleic acid synthesis of P-388 lymphocytic leukemia cells [J]. *J Pharm Sci*, 1982, 71(11): 1263-1267.

- [82] Park B Y, Min B S, Ahn K S, *et al.* Daphnane diterpene esters isolated from flower buds of *Daphne genkwa* induce apoptosis in human myelocytic HL-60 cells and suppress tumor growth in Lewis lung carcinoma (LLC)-inoculated mouse model [J]. *J Ethnopharmacol*, 2007, 111: 496-503.
- [83] Zhang S X, Li X N, Zhang F H, *et al.* Preparation of yuanhuacine and relative daphne diterpene esters from *Daphne genkwa* and structure-activity relationship of potent inhibitory activity against DNA topoisomerase I [J]. *Bioorg Med Chem*, 2006, 14: 3888-3895.
- [84] Hong J Y, Nam J W, Seo E K, *et al.* Daphnane diterpene esters with anti-proliferative activities against human lung cancer cells from *Daphne genkwa* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2010, 58(2): 234-237.
- [85] Fukamiya N, Okano M, Miyamoto M, *et al.* Antitumor agents, 127. bruceoside C, a new cytotoxic quassinoid glucoside, and related compounds from *Brucea javanica* [J]. *J Nat Prod*, 1992, 55 (4): 468-475.
- [86] 李 民, 刘 海, 丛义滋, 等. 鸦胆子抗肿瘤的研究 15. 油酸对艾氏腹水癌细胞 DNA 合成影响的研究 [J]. 沈阳药学院学报, 1984(1): 44-47.
- [87] Solyanik G I, Pyaskovskaya O N, Garmanchuk L V. Cisplatin-resistant Lewis lung carcinoma cells possess increased level of VEGF secretion [J]. *Exp Oncol*, 2003, 25: 260-265.
- [88] Dasyukevich O I, Solyanik G I. Comparative study of anticancer efficacy of aconitine-containing BCl against ascite and solid forms of Ehrlich's carcinoma [J]. *Ex Oncol*, 2007, 29(4): 317-319.
- [89] 李 峨, 陈信义. 乌头碱抗耐药性口腔鳞状上皮癌细胞作用的体外研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2004, 11(2): 103-105.
- [90] 卓兆莲, 高 英, 李卫民. 蒙药瑞香狼毒化学成分研究进展 [J]. 中国药房, 2007, 18(27): 2152-2153.
- [91] 张瑜洋. 京大戟化学成分的研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2010.
- [92] 江励华, 王明艳. 斑蝥的研究进展 [J]. 医药导报, 2004, 23(6): 389-391.
- [93] 黄世林, 向 阳. 雄黄砒霜及其复方治疗白血病的现代研究 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004.
- [94] 崔 艳. 中药七叶一枝花某些活性成分化学结构研究 [D]. 北京: 北京化工大学, 2006.
- [95] 于 强, 于 洋. 天南星化学成分和药理作用研究概况 [J]. 中医药信息, 2007, 24(5): 26-28.
- [96] 董海玲, 郭顺星, 王春兰, 等. 山慈菇的化学成分和药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2007, 38(11): 1734-1738.
- [97] 范 健, 吕建峰. 山豆根的化学成分与药理研究进展 [J]. 实用医技杂志, 2003, 10(11): 1254-1255.
- [98] 令狐昱慰. 石蒜中加兰他敏等有效成分的提取及含量分析 [D]. 西安: 西北大学, 2007.
- [99] You W K, Kasman I, Hu-Lowe D D, *et al.* Ricinus communis agglutinin I leads to rapid down-regulation of VEGFR-2 and endothelial cell apoptosis in tumor blood vessels [J]. *Am J Pathol*, 2010, 176(4): 1927-1940.
- [100] 刘 浩, 俞昌喜. 钩吻的研究进展 [J]. 福建医科大学学报, 2008, 42(5): 406-408.
- [101] 高艳荣, 张 莉, 张 磊. 蟾酥及其有效成分的药理作用及机制研究进展 [J]. 武警医学院学报, 2003, (5): 406-408.
- [102] 张少梅. 广西产川黄柏和巴豆中抗癌活性成分的初步研究 [D]. 桂林: 广西师范大学, 2008.
- [103] 夏提古丽·阿不利孜, 贾晓光, 熊元君, 等. 八角莲的研究进展 [J]. 新疆中医药, 2010, 28(3): 69-72.
- [104] Palempalli U D, Gandhi U, Kalantari P, *et al.* Gambogic acid covalently modifies I κ B-kinase- β subunit to mediate suppression of lipopolysaccharide-induced activation of NF- κ B in macrophages [J]. *Biochem J*, 2009, 419(2): 401-409.
- [105] 洪鸣凰, 裴元英. 羟喜树碱及其制剂的研究进展 [J]. 中国临床药学杂志, 2008, 17(4): 255-258.
- [106] Stähelin H. 4'-Demethylepipodophyllotoxin thenylidene glucoside (VM-26), a podophyllum compound with a new mechanism of action [J]. *Eur J Cancer*, 1970, 6: 303-311.
- [107] Stähelin H. Activity of a new glycosidic lignan derivative (VP-16-213) related to podophyllotoxin in experimental tumors [J]. *Eur J Cancer*, 1973, 9: 215-221.
- [108] Aisner J, Lee E J. Etoposide. Current and future status [J]. *Cancer*, 1991, 67(Suppl 1): 215-219.
- [109] Doyle T W, Vyas D M. Second generation analogs of etoposide and mitomycin C [J]. *Cancer Treat Rev*, 1990, 17(2/3): 127-131.
- [110] Saulnier M G. Preparation of phosphorus containing etoposide derivatives as antitumor agents [P]. US: 4916217, 1990-04-10.
- [111] 章 伟, 钱伊弘, 张 刚, 等. 0.5%鬼臼毒素治疗尖锐湿疣的疗效分析 [J]. 临床皮肤科杂志, 2001, 30(3): 172-173.
- [112] 吴文其, 蔡 葵, 王继昌, 等. 针刺加外用鬼臼毒素酊治疗扁平疣疗效观察 [J]. 人民军医, 2007, 50(9): 543-544.
- [113] 张晓云, 倪京满, 乔 华. 鬼臼毒素纳米脂质体抗肿瘤作用的研究 [J]. 中国中药杂志, 2006, 31(2): 148-150.
- [114] 陈再新, 马维勇, 王金娣, 等. 4- β -酯取代-4-脱氧-4'-去甲表鬼臼毒素生物的合成及其抗肿瘤活性 [J]. 药学报, 2000, 35(5): 353-357.
- [115] 刘 杰. 天然抗肿瘤药鬼臼毒素及其衍生物研究进展 [J]. 天津化工, 2011, 25(5): 8-10.

- [116] 郑英俊, 梁武. 鞣花酸抗肿瘤作用的分子机制 [J]. 国际肿瘤学杂志, 2007, 34(1): 11-14.
- [117] Loarca-Piña G, Kuzmicky P A, de Mejía E G, *et al.* Inhibitory effects of ellagic acid on the direct-acting mutagenicity of aflatoxin B1 in the Salmonella microsuspension assay [J]. *Mutat Res*, 1998, 398(1/2): 183-187.
- [118] Narayanan B A, Geoffroy O, Willingham M C, *et al.* p53/21 (WAF1/CIP1) expression and its possible role in G1 arrest and apoptosis in ellagic acid treated cancer cells [J]. *Cancer Lett*, 1999, 136(2): 215-221.
- [119] Wall M E, Wani M C, Cook C E, *et al.* Plant antitumor agents. 1. The isolation and structure of camptothecin, a novel alkaloidal leukemia and tumor inhibitor from *Camptotheca acuminata* [J]. *J Am Chem Soc*, 1966, 88: 3888-3890.
- [120] Thomas C J, Rahier N J, Hecht S M. Camptothecin: current perspectives [J]. *Bioorg Med Chem*, 2004, 12(7): 1585-604.
- [121] Li Q Y, Zu Y G, Shi R Z, *et al.* Review camptothecin: current perspectives [J]. *Curr Med Chem*, 2006, 13(17): 2021-2039.
- [122] Basili S, Moro S. Novel camptothecin derivatives as topoisomerase I inhibitors [J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2009, 19(5): 555-574.
- [123] 李明宗. 喜树碱衍生物的合成及其抗肿瘤活性的研究 [D]. 合肥: 中国科学技术大学, 2009.
- [124] 孟繁浩, 巩丽颖, 佟馨. 抗癌药物—喜树碱类衍生物研究进展 [J]. 生命的化学, 2002, 22(3): 265-267.
- [125] 唐朝晖, 钟德. 紫杉醇抗肿瘤的分子机制 [J]. 中国临床康复, 2006, 10(27): 125-127.
- [126] 王珍妮, 沃兴德, 周永列. 冬凌草甲素抗肿瘤机制实验研究概况 [J]. 中国医药导报, 2008, 5(28): 14-16.
- [127] Mohan R, Rastogi N, Namboothiri I N, *et al.* Synthesis and evaluation of α -hydroxymethylated conjugated nitroalkenes for their anticancer activity: Inhibition of cell proliferation by targeting microtubules [J]. *Bioorg Med Chem*, 2006, 14(23): 8073-8085.
- [128] 张艳艳, 韩婷, 吴令上, 等. 三尖杉碱类化合物的来源、药理作用及临床应用研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2011, 26(5): 370-374.
- [129] 饶佳, 黄仁魏. 姜黄素抗肿瘤作用及机制的研究进展 [J]. 新医学, 2011, 42(2): 127-130.
- [130] 陈志鸿, 罗招阳. 表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)抗肿瘤研究进展 [J]. 中国肿瘤, 2006, 15(7): 453-456.
- [131] 陈一燕, 陈崇宏. 柯里拉京药理活性研究进展 [J]. 中国现代应用药学, 2010, 27(5): 390-394.
- [132] 李雪梅, 吴运光, 潘达鑫, 等. 新型抗肿瘤药槐定碱 [J]. 中国新药杂志, 2006, 15(8): 654-657.
- [133] 张鸣杰, 黄建. 苦参碱类抗肿瘤作用机制研究的新进展 [J]. 中国中药杂志, 2004, 29(2): 115-118.
- [134] 韦金育, 李延, 韦涛, 等. 50种广西常用中草药、壮药抗肿瘤作用的筛选研究 [J]. 广西中医学院学报, 2003, 6(4): 3-7.
- [135] 童竞亚, 张启兴. 用噬菌体筛选抗癌药 [J]. 赣南医学院学报, 1994, 14(2): 88-100.
- [136] 何平, 陈艳梅. 25种海南特有植物抗癌筛选结果初步报告 [J]. 海南医学, 1994, 5(2): 93-95.
- [137] Wang L, Zhao W L, Yan J S, *et al.* Eriocalyxin B induces apoptosis of t(8;21) leukemia cells through NF-kappaB and MAPK signaling pathways and triggers degradation of AML1-ETO oncoprotein in a caspase-3-dependent manner [J]. *Cell Death Differ*, 2007, 14(2): 306-17.
- [138] Hall I H, Kasai R, Wu R Y, *et al.* Antitumor agents LV: Effects of genkwadaphnin and yuanhuacine on nucleic acid synthesis of P-388 lymphocytic leukemia cells [J]. *J Pharm Sci*, 1982, 71(11): 1263-1267.
- [139] 鞠秀兰. 芫花及其主要有效成分芫花酯甲抗癌活性研究进展 [J]. 科技创新导报, 2010(15): 16.
- [140] 张薇, 柳润辉, 张川, 等. 瑞香属植物化学成分及其药理与临床作用的研究 [J]. 药学进展, 2005, 29(1): 23-27.
- [141] Liu M J, Wang Z, Li H X, *et al.* Mitochondrial dysfunction as an early event in the process of apoptosis induced by woodfordin I in human leukemia K562 cells [J]. *Tox App Pharm*, 2004, 194(2): 141-155.
- [142] 肖小河, 钟国跃, 舒光明, 等. 国产姜黄属药用植物的数值分类学研究 [J]. 中国中药杂志, 2004, 29(1): 15-24.
- [143] 梁广, 杨树林, 李校堃. 姜黄属植物的植物化学研究进展 [J]. 化学通报, 2006, 69: 1-9.
- [144] Anand P, Sundaram C, Jhurani S, *et al.* Curcumin and cancer: An "old-age" disease with an "age-old" solution [J]. *Cancer Lett*, 2008, 267: 133-164.
- [145] Liu C X, Xiao P G, Peng Y, *et al.* Challenges in research and development of traditional Chinese medicines [J]. *Chin Herb Med*, 2009, 1(1): 1-28.