

【综述】

藤苦参的化学成分与药理作用研究进展

宁书怡, 冯心池*

天津中医药大学 中药学院, 天津 301617

摘要: 藤苦参 *Streptocaulon griffithii* 是我国傣族传统用药, 在民间应用广泛, 极具开发前景。藤苦参含有多种生物活性成分, 包括强心甙、三萜、有机酸、木脂素、苯环衍生物等。药理研究表明, 藤苦参及其有效成分具有显著的抗肿瘤、促进创伤愈合、抗癫痫等药理作用。对藤苦参化学成分及药理作用进行综述, 旨在为进一步开发和临床应用提供参考。

关键词: 藤苦参; 强心甙; 三萜; 抗肿瘤; 抗癫痫; 促进创伤愈合

中图分类号: R284.2, R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2020) 06-1167-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.06.035

Research progress on chemical constituents and pharmacological activities of *Streptocaulon griffithii*

NING Shuyi, FENG Xinchu

School of Chinese Materia Medica, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: *Streptocaulon griffithii* is a widely used traditional Chinese medicine of Dai nationality with broad development prospects. *Streptocaulon griffithii* contains various biologically active constituents, including cardiotonic steroids, triterpenoids, organic acids, lignans, benzene ring derivatives and so on. Pharmacological researches showed that *Streptocaulon griffithii* and its active components exerted significant anti-tumor, wound healing and anti-epileptic activities. The chemical constituents and pharmacological activities of *Streptocaulon griffithii* were reviewed to provide references for the further development of *Streptocaulon griffithii* and its clinical application.

Key words: *Streptocaulon griffithii*; cardiotonic steroids; triterpenoids; anti-tumor; anti-epileptic; promote wound healing

藤苦参又名马莲鞍、古羊藤、南苦参、地苦参等, 系萝藦科杠柳亚科马莲鞍属植物马莲鞍 *Streptocaulon griffithii* Hook. f. [*S. juventas* (Lour.) Merr.] 的干燥根, 多产于广西、云南、贵州, 生长于山野坡地、山谷疏林中或路旁灌木丛中。其根入药, 治疗痢疾、湿热腹泻、心胃气痛、感冒发烧、慢性肾炎、跌打^[1-3]。其叶有毒, 误食会引起头晕、腹泻, 但可外用治毒蛇咬伤和烂疮等^[1]。藤苦参是我国傣族传统用药, 是傣族验方雅叫哈顿散的主要成分之一, 该散主要用于治疗感冒发热、喉炎、胸腹胀痛、虚劳心悸、月经不调、产后流血^[4]。

研究显示藤苦参化学成分较为复杂, 包含强心

甙类、三萜类、生物碱、有机酸、苯丙烷类等多种化学成分。藤苦参具有良好的生物活性, 主要包括抗肿瘤、促进创伤愈合和抗癫痫作用, 已被大量研究证明^[5-9]。本文基于近年来对藤苦参的研究报道, 对其化学成分和药理作用进行综述, 旨在为藤苦参的进一步开发与临床应用提供依据。

1 化学成分

已有多名研究人员综合运用硅胶柱色谱、ODS柱色谱、凝胶柱色谱、制备液相、重结晶等分离手段对藤苦参的化学成分进行了系统的分离, 并结合质谱、核磁共振、红外光谱等现代波谱学技术对藤苦参的化学成分进行了鉴定, 分离得到强心甙类、三

收稿日期: 2020-02-01

基金项目: 国家自然科学基金(81973565); 国家重大新药创制专项(2017ZX09301005)

第一作者: 宁书怡(1999—), 女, 研究方向为中药学。E-mail: 420538667@qq.com

*通信作者: 冯心池(1988—), 女, 博士研究生, 副教授, 研究方向为中药分析。Tel: (022)59596221 E-mail: xiaochi0211@163.com

萜类、有机酸类、苯环衍生物等成分。

1.1 强心甙类

强心甙类化合物是藤苦参的一类主要成分,已经从藤苦参中分离得到了数十种强心苷及苷元类成分,主要包括杠柳苷元^[10-11]和洋地黄毒苷元^[10],以及这两种苷元的各种糖苷类成分;此外,还分离得到了藤苦参毒苷元^[10]、藤苦参素^[12]、acovenosigenin A^[13]、乌沙苷元^[14-15]、16-*O*-乙酰基杠柳苷元^[16]、16-*O*-乙酰基洋地黄毒苷元^[16]、夹竹桃苷元^[17-18]、17 β -*H*-periplogenin^[18]、16-*O*-acetylacovenosigenin^[18]、5 β -hydroxygitoxigenin^[18]以及苷类成分杠柳苷元葡萄糖苷^[19]、corchorusoside C^[19]、藤苦参毒苷 A^[10]、acovenosigenin A-3-*O*- β -D-glucoside^[20]、秦岭藤苷 A^[17,19]、箭毒苷^[21]、毒光药木糖苷元葡萄糖苷^[21]、hongheloside G^[19]、echunbioside^[19]、杠柳次苷^[17]、subalpinoside^[17]、glucoevatromonoside^[17]、honghelotrioside A^[17]、夹竹桃苷 G^[18]等。

Zhu等^[22]建立了基于高分辨质谱技术筛选藤苦参中强心甙类化合物的研究策略,利用UPLC-Q-TOF-MS结合质量缺失过滤技术,从藤苦参中筛选出了30个强心甙类成分,总结了该类成分的质谱裂解规律并对其中23个强心甙(11个苷元和12个苷)成分进行了结构鉴定:羊角拗配基(sarmentogenin)、毒光药木糖苷元(acovenosigenin)、杠柳苷元(periplogenin)、7-hydroxyperiplogenin、地高辛(digoxigenin)、14-deoxydigitoxigenin、洋地黄毒苷元(digitoxigenin)、3-dehydrodigoxigenin、xysmalogenin、5-anhydroperiplogenone、3-dehydrodigitoxigenin、acovenosigenin-glucopyranosyl-glucopyranosyl-digitalopyranoside、digitoxigenin-glucopyranosyl-glucopyranosyl-digitoxopyranoside、digitoxigenin-glucopyranosyl-2-*O*-acetyl-digitalopyranoside、杠柳毒苷、3-dehydrodigoxigenin glycoside、digitoxigenin digitaloside、14-deoxydigitoxigenin digitaloside、digitoxigenin glucoside、14-deoxydigitoxigenin glucoside、periplogenin digitoxoside、acovenosigenin digitoxoside、digitoxigenin digitoxoside。这些成分具有相似的母核结构,且苷类成分多为3位羟基的糖基化。

罗宇东等^[23]利用甲型强心苷 α 、 β -不饱和内酯环的显色反应,建立了紫外分光光度法测定藤苦参强心苷含量的分析方法,并测定了不同产地及采收季节的藤苦参样本中强心苷的含量。研究结果表明藤苦参中强心苷的平均含量为2.07 mg/g;产于广

西钦州八寨沟、并于10~12月采收的藤苦参中强心苷的含量最高。

1.2 三萜类

三萜类成分是藤苦参中的另一类主要成分,张琳^[10]从藤苦参中分离得到9个三萜皂苷类成分:羽扇豆醇乙酸酯、羽扇豆醇、 α -香树脂醇乙酸酯、 α -香树脂醇、11-乙氧基-3-乙酰基-12-乌苏烯-3-醇、11-酮基- α -香树脂醇乙酸酯、24-亚甲基环木波罗烷醇、环木波罗-23-烯-3 β ,25-二醇、环木波罗烷-3,24,25-三醇。席鹏洲^[16]从藤苦参中分离得到13个三萜类成分:3 β ,7 β ,12-trihydroxy-4,4,14 α -trimethyl-11,15-dioxo-5 α -chol-8-en-24-oic acid、methyl lucidenate P、methyl lucidenate K、griffithii X、达玛烷-20,24-二烯-3 β -醇、乌苏酸、23-羟基乌苏酸、阿江榄仁酸、3 β ,6 β ,23-trihydroxyolen-12-en-28-oic acid、钩藤苷元 C、积雪草酸、23-羟基古柯二醇、2 α ,3 β ,23,24-四羟基-12-烯-28-齐墩果酸等。

1.3 其他化合物

藤苦参中还含有有机酸、生物碱类、木脂素类、苯环衍生物等化合物。已经分离到的有烟酸^[10]、水杨酸^[14]、丁香酸^[14]、大黄素甲醚^[14]、东莨菪内酯^[14]、糙叶败酱碱^[24]、西瑞香素^[14]、橙皮苷^[14]、 β -谷甾醇^[10]、 β -胡萝卜苷^[14]、3,5-二羟基-4-甲氧基苯甲醛^[16]、香草醛^[16]、阿魏酸^[16]、4-羟基-3,5-二甲氧基苯甲醛^[16]、芳姜黄酮^[16]、7 α -羟基谷甾醇-3-*O*- β -葡萄糖苷^[16]、松脂醇^[24]、黄花菜木脂素 A^[24]、金不换素^[24]等。

2 药理作用

基于复杂而丰富的化学成分,藤苦参表现出了多种药理活性。尤其是藤苦参所含的强心甙类化合物表现出了较强的抗肿瘤活性,同时在抗癫痫和促进创伤愈合方面也有较好的疗效。

2.1 抗肿瘤

藤苦参及其有效成分对肝癌、前列腺癌、宫颈癌、纤维肉瘤、胃癌与食道癌等肿瘤细胞有抑制作用。

2.1.1 肝癌 肝癌是癌症致死的第4大原因,每年有782 000人死于肝癌^[25]。Zhu等^[5]采用MTT法测定了3个从藤苦参中分离得到的C₂₁甙类化合物在体外对肝癌HepG2细胞的细胞毒活性。结果显示(3 β ,20*R*)-pregn-14(15)-ene-3,20,21-triol-3-*O*- β -D-glucopyranoside可显著抑制HepG2细胞生长,半数抑制浓度(IC₅₀)为11.7 μ mol/L,选择指数(人肝细胞和HepG2细胞的细胞毒性比值)为3.5。进一步的流式细胞术研究结果显示该化合物抑制HepG2

细胞生长的主要原因是可诱导 HepG2 细胞凋亡,且成剂量相关,当其浓度为 3、6、12 $\mu\text{mol/L}$ 时,细胞凋亡率分别为 38.4%、44.8% 和 51.7% (对照组细胞凋亡率为 0.5%)。

2.1.2 前列腺癌 前列腺癌作为欧美男性高发的肿瘤之一,近年来在国内男性人群中的患病率也呈上升趋势,且致死率也在逐年升高^[26]。Gerardo 等^[6]发现,体外研究显示从藤苦参中分离得到的 corchorusoside C 可选择性地抑制前列腺癌细胞 DU-145 生长,IC₅₀ 值为 0.08 $\mu\text{mol/L}$ 。作用机制研究显示,corchorusoside C 可调控前列腺癌细胞 DU-145 的细胞周期进程,显著减少 G₁ 期细胞数量,增加 sub-G₁ 期细胞数量,诱导细胞凋亡。Corchorusoside C 可浓度相关地抑制核因子- κB (NF- κB) 的活性以及 I κB 激酶 (IKK) 和细胞间黏附分子 1 (ICAM-1) 蛋白的表达。此外,在胚胎斑马鱼模型中的研究发现,corchorusoside C 0~50 $\mu\text{mol/L}$ 处理 12 h 后,DU-145 细胞中胱天蛋白酶 caspase-3 和 caspase-7 的蛋白质表达显著增高,从而使 DU-145 细胞凋亡数量明显增多。同时,通过与阳性对照地高辛和环己酰亚胺对比发现,corchorusoside C 对癌细胞具有较高选择性,且并未表现出发育毒性。

2.1.3 宫颈癌 宫颈癌是我国女性高发的恶性肿瘤之一,其发病率及病死率约占全球的 33%^[27]。Xuan 等^[28]从藤苦参中分离得到了 7 种强心甙类化合物: periplogenin 3-O- β -gentiobioside、杠柳苷元、periplogenin 3-O- β -D-glucopyranoside、corchorusoside C、杠柳毒苷、periplogenin-3-O- [O- β -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-O- β -D-digitalopyranoside] 和 periplogenin-3-O- [O- β -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-2-O-acetyl- β -D-digitalopyranoside]。并考察了前 6 种强心甙在体外细胞模型中对人宫颈癌细胞 (HeLa) 的细胞毒性。结果显示浓度在 100 $\mu\text{g/mL}$ 时 6 种强心甙对 HeLa 细胞的生长抑制率分别为 60.16%、73.75%、84.02%、69.54%、80.60% 和 73.69%。

2.1.4 纤维肉瘤 纤维肉瘤是一种常见的软组织肉瘤,极易复发,易转移至骨和肺部^[29]。Ueda 等^[7]研究发现在体外细胞模型中,藤苦参的醋酸乙酯和正丁醇萃取物可显著抑制人纤维肉瘤细胞 HT-1080 的生长,IC₅₀ 值分别为 0.57、0.19 $\mu\text{g/mL}$ 。Ueda 等还采用生物活性跟踪法对藤苦参进行了提取分离,得到了 16 个具有抑制人 HT-1080 细胞生长活性的强心甙类成分。其中活性最强的为 digitoxigenin-3-O- [O- β -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 6)-O- β -D-glucopyrano-

syl-(1 $\rightarrow$ 4)- β -D-digitoxopyranoside] 和 echujin, IC₅₀ 值分别为 54、55 nmol/L。

2.1.5 胃癌与食道癌 胃癌是消化道最常见的恶性肿瘤之一,且多数患者诊断时均为中期、晚期,治愈率较低^[30]。食道癌也是常见的消化道恶性肿瘤,致死率较高,发病机制尚不明确^[31]。张琳等^[10]从藤苦参中分离得到了 9 种强心苷化合物 (洋地黄毒苷元、16-O-乙酰基羟基洋地黄毒苷元、杠柳苷元、16-O-乙酰基羟基杠柳苷元、杠柳苷元洋地黄毒苷元、杠柳苷元葡萄糖苷、corchorusoside C、藤苦参毒苷元、藤苦参毒苷 A),并考察了这 9 种强心甙在体外细胞模型中对胃腺癌 BGC-823 和 SGC-7901 细胞增殖的抑制作用。通过 MTT 法测定发现,上述 9 种强心苷在 1、50 $\mu\text{g/mL}$ 两个浓度下,均可抑制 BGC-823 和 SGC-7901 胃腺癌细胞增殖,其中在 50 $\mu\text{g/mL}$ 的浓度处理 48 h 后,对 BGC-823 细胞的抑制率可高达 90%。在 0.5、50 $\mu\text{g/mL}$ 两个浓度下,可显著抑制人食道癌细胞 Eca-109 的生长,50 $\mu\text{g/mL}$ 的浓度处理 72 h,对 Eca-109 细胞的抑制率可高达 100%。由此可见,藤苦参中强心苷成分对胃癌和食道癌细胞的抑制效果较好。

2.1.6 肺癌 肺癌是全世界第二大最常被诊断的癌症,其中 52%~58% 的肺癌患者为晚期,治愈率较低^[32]。肺癌占癌症致死人数的 20%,全世界每年约有 180 万癌症新案例,而非小细胞肺癌 (NSCLC) 约占肺癌患者的 85%^[33-34]。

Ueda 等^[35]最先报道了藤苦参提取物可以抑制人肺腺癌 A549 细胞的增殖,Han 等^[36]采用人肺腺癌 A549 裸鼠荷瘤模型对藤苦参硅胶柱分离得到的活性最佳组分 (SJF) 抑制肺癌功效进行了在体研究。给药 1 次/d,连续给药 15 d 的给药方案,对比研究了 *po* 给药 100、200 mg/kg 和 *sc* 给药 25、50 mg/kg, SJF 的抗肿瘤功效。结果显示 *sc* SJF 25 mg/kg 后,第 10 天和第 15 天观察到肿瘤体积和质量显著降低; 50 mg/kg 剂量 *sc* 和 *po* 给药均未观察到明显的抗肿瘤活性。推测其原因可能是:口服给药后活性成分经过胃肠道和肝脏的首过代谢,转化为不具有活性的代谢产物;皮下注射的高剂量组可能影响到了小鼠体内某些蛋白、酶或者受体的活性,所以表现出极弱的抗肿瘤活性。对 SJF 组分进行了 HPLC 和 NMR 分析,鉴定其中主要成分为洋地黄毒苷元、杠柳毒苷和杠柳苷元葡萄糖苷,提示上述 3 个化合物可能是藤苦参治疗肺癌的物质基础。

Xue 等^[37]考察了从藤苦参中分离得到的 43 个

强心苷类化合物对人肺腺癌 A549 细胞、大细胞肺癌细胞 NCI-H460 和人胚胎成纤维细胞 MRC-5 的生长抑制作用,并对藤苦参强心苷类成分的抗肿瘤构效关系进行了探讨。结果表明大多数藤苦参强心苷类化合物均表现出抑制上述 3 个细胞系生长的活性;在 100 $\mu\text{g/mL}$ 的条件下,化合物 16-*O*-acetylhydroxyperiplogenin-3-*O*- β -*D*-digitoxopyranoside、1 α , 14 β -dihydroxy-5 β -card-20(22)-enolide-3-*O*-[*O*- β -*D*-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)- β -*D*-digitalopyranoside]、acovenosigenin A、acovenosigenin A- β -glucoside、evonogenin、oleandrogenin、subapinoside、digitoxigenin gentiobioside、digitoxigenin sophoroside、digitoxigenin-3-*O*-[*O*- β -*D*-glucosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-3-*O*-acetyl- β -*D*-digitoxoside]、digitoxigenin-3-*O*-[*O*- β -glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 6)-*O*- β -glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-3-*O*-acetyl- β -digitoxopyranoside]、odoroside G、periplogenin glucoside、periplogenin-3-*O*- β -glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-*O*- β -digitaloxopyranoside、periplocymarin、biondianoside A 和 1 β , 3 β , 14 β -trihydroxy-5 β -card-16, 20(22)-dienolide 对 NCI-H460 细胞表现出了较高的抑制增殖活性, IC_{50} 值为 0.063~39.963 $\mu\text{mol/L}$ 。构效关系研究结果表明:C-16 位的羟基化和乙酰基化可增强活性;糖基化的两个糖单元以 C1' $\rightarrow$ C6' 的连接方式的强心苷抗肿瘤活性更强;糖部分的取代基 C-2' 处的羟基游离形式活性增加,乙酰化时则活性降低,C-3' 处的羟基甲基化活性降低,而乙酰化则活性增加。同时,化合物中的洋地黄糖提高了其对 NCI-H460 细胞的抑制增殖活性。

Xue 等^[12]的另一项研究发现藤苦参中分离得到的 acovenosigenin A-3-*O*- β -*D*-glucoside(TXA9)具有与紫杉醇相似的抗肿瘤作用。一方面可以使 A549 细胞周期停滞:对照组细胞 SubG₀/G₁ 期的比例仅为 1.68%,经 600 mg/L 的 TXA9 处理后,该比例明显增加到 3.51%、13.29%、25.33% 和 36.33%(TXA9 分别持续作用 12、24、36、48 h)。另一方面, TXA9 可以诱导 A549 细胞的凋亡途径:经 600 nmol/L TXA9 处理后, Fas 和 Fas 相关死亡域(FADD)的蛋白水平上调;同时, TXA9 时间相关地将 procaspase-8 和 procaspase-3 裂解为活性形式,即 caspase-8 和 caspase-3, 以及其死亡底物(ICAD),激活细胞凋亡途径,促使 A549 细胞凋亡。同时,通过监测小鼠体质量、血小板数值发现,紫杉醇具有对小鼠体质量、血小板计数的降低作用,而经 TXA9 处理的小鼠并没有观察到相似现象。由此可见, TXA9 不仅对

A549 细胞具有良好的抑制作用,且耐受较好。

2.1.7 急性早幼粒细胞白血病 急性早幼粒细胞白血病属急性髓系白血病的一个独特亚型,其临床表现为凝血功能异常导致的全身广泛性出血,进而引起死亡^[38]。其发病率较高,占白血病的 10%^[39]。栾连军等^[40]通过体外细胞实验,给予不同浓度的藤苦参素培养的人 HL-60 白血病细胞 72 h,当藤苦参素浓度为 0.8 $\mu\text{g/mL}$ 时,对 HL-60 细胞的抑制率达到 84%, IC_{50} 值达到 0.199 $\mu\text{g/mL}$ 。证明藤苦参素对 HL-60 细胞表现出了显著的抑制生长作用。

2.2 抗癫痫

癫痫是中枢神经系统常见病之一,影响全球约 1% 的人口^[41]。反复发作的癫痫会对大脑造成损伤,甚至对生命造成威胁^[42]。16-*O*-乙酰基洋地黄毒苷元是一种从藤苦参甲醇提取物中分离得到的强心甙类成分。Tu 等^[8]的研究发现 16-*O*-乙酰基洋地黄毒苷元可通过抑制 p-mTOR/p-70S6K 信号通路的激活减缓毛果芸香碱诱导的小鼠癫痫;同时, 16-*O*-乙酰基洋地黄毒苷元可通过抑制 mTOR 信号通路减缓毛果芸香碱引起的脑损伤。这一研究结果提示藤苦参中的 16-*O*-乙酰基洋地黄毒苷元成分具有显著的抗癫痫功效,藤苦参及其成分 16-*O*-乙酰基洋地黄毒苷元具有开发为治疗癫痫或其他神经系统疾病药物的应用前景。

2.3 创伤愈合

创伤愈合主要包含 3 个阶段:炎症、增殖、重塑。Nguyen 等^[9]研究发现藤苦参乙醇提取物可通过调控炎症和增殖过程发挥促进创伤愈合。在小鼠切除伤口创伤模型中,每天给予 100 mg/kg 的藤苦参乙醇提取物,连续给药 12 d 后模型小鼠的伤口闭合率为 99.47%,与空白组比较,伤口闭合时间减少了约 3 d。创伤模型小鼠连续给予 7 d 藤苦参乙醇提取物后,创口肉芽组织内炎性细胞数量减少了约 2/3 倍;与炎症高度相关的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和 NF- κ B1 基因表达分别下调了 4/5 和 3/4;促进成纤维细胞增殖的 TGF- β 1 和促进血管再生的血管内皮生长因子(VEGF)基因表达水平分别上调了 1.9 倍和 6.5 倍。HE 染色结果显示藤苦参乙醇提取物给药组伤口有新生血管形成。

已有研究报道了藤苦参的主要强心甙成分洋地黄毒苷元和杠柳毒苷具有促进创面愈合的功效。Feng 等^[43]研究发现在体外细胞实验中,洋地黄毒苷元 0.1 nmol/L 可显著促进人成纤维母细胞的胶原合成,与阳性药物哇巴因作用相当;在大鼠切除伤口

创伤模型中,创面局部单次给予洋地黄毒苷元0.01、0.1、1.2 ng可显著促进模型大鼠的创面愈合。

Chen等^[44]对杠柳毒苷进行了研究,发现杠柳毒苷可通过激活Na/K-ATPase/Src信号通路促进纤维母细胞的增殖、迁移以及胶原的合成。在切除伤口创伤模型大鼠中,杠柳毒苷5、10、15 μg/mL促进创面愈合的功效与阳性对照药物重组牛碱性成纤维细胞生长因子相当。生物学研究表明Na/K-ATP酶不仅可以作为离子泵影响细胞内外的离子交换过程,也可以与Src激酶形成复合物,作为受体靶点介导一系列信号通路,干预多种生理和病理过程,如促进创面愈合^[45-47]。

3 结语

藤苦参中富含多种化学成分,目前针对藤苦参生物活性的研究较多集中于强心甙类化合物。研究发现强心甙类具有显著的抗肿瘤功效,对于前列腺癌、宫颈癌、纤维肉瘤、食道癌、胃腺癌、非小细胞型肺癌的细胞有较强的抑制生长的作用^[48]。但是,迄今为止藤苦参提取物及其主要活性成分的抗肿瘤功效大多为体外细胞实验,仅有两项研究涉及了整体动物实验^[12,36]。强心甙类成分具有潜在的心脏毒性,以地高辛为例,血药浓度超过3 ng/mL即表现出显著的心脏毒性^[49]。尽管研究证明了藤苦参强心苷成分TXA9的耐受性较紫杉醇强,但是藤苦参的体内系统暴露量是否会引起心脏毒性是藤苦参能否开发为抗肿瘤药物的一个关键问题,需要进一步的实验加以确定。

藤苦参的另一个药理活性是促进创面愈合。近年来,越来越多的研究人员发现强心甙类化合物具有促进纤维母细胞胶原合成的功效,如海蟾蜍毒素^[50]、地高辛^[51]、杠柳毒苷^[44]、洋地黄毒苷元^[43]等,其作用机制主要与激活Na/K-ATPase/Src信号通路相关,但是藤苦参强心甙类化合物是否可以开发成促进创伤愈合的药物仍需进一步的动物实验及临床研究,明确其作用机制^[52]。

藤苦参中另一类主要成分是三萜类化合物。药理研究表明三萜类成分具有广泛的生物活性,包括抗炎、抗菌、抗病毒、免疫调节、调节血糖、降血压和抗肿瘤活性等,是一类极具开发前景的天然产物^[53-54]。但是目前关于藤苦参三萜类成分的生物活性研究仍存在较大空白,可作为今后藤苦参相关研发的方向之一。

藤苦参作为傣族传统药物,药用资源丰富、临床疗效确切,极具开发前景,但是仍有系列问题需

要进一步深入研究,如:(1)藤苦参抗肿瘤、促进创面愈合作用的在体动物水平评价以及临床研究;(2)藤苦参化学成分,尤其是强心甙成分的体内药动学研究;(3)藤苦参强心甙成分的安全性评价以及“量-效-毒”关系;(4)藤苦参三萜类成分的药理活性研究。上述问题的进一步明确,将有利于藤苦参作为植物药的新药开发,早日应用于临床。

参考文献

- [1] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志 [M]. 北京: 科学出版社, 1997.
- [2] 彭霞, 王志杰, 林艳芳. 傣药藤苦参质量标准研究 [J]. 中国民族民间医药, 2009, 18(1): 30-31.
- [3] 闻杰, 田泽, 刘秀萍, 等. 雅叫哈顿散药效学研究 I [J]. 中成药, 2007, (9): 1272-1274.
- [4] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [5] Zhu W, Su S, Xu Y, et al. C21 steroids from *Streptocaulon juvenas* (Lour) Merr. induce apoptosis in HepG2 [J]. Steroids, 2018, 140: 167-172.
- [6] Anaya-Eugenio G, Addo E, Ezzone N, et al. Caspase-dependent apoptosis in prostate cancer cells and zebrafish by corchoroside C from *Streptocaulon juvenas* [J]. J Nat Prod, 2019, 82(6): 1645-1655.
- [7] Ueda J, Tezuka Y, Banskota A, et al. Constituents of the vietnamese medicinal plant *Streptocaulon juvenas* and their antiproliferative activity against the human HT-1080 fibrosarcoma cell line [J]. J Nat Prod, 2003, 66(11): 1427-1433.
- [8] Tu W, Qian S. Anti-epileptic effect of 16-O-acetyldigitoxigenin via suppressing mTOR signaling pathway [J]. Cell Mol Biol, 2019, 65(5): 59-63.
- [9] Minh C, Dinh T, Kaeko K, et al. Wound healing activity of *Streptocaulon juvenas*, root ethanolic extract [J]. Wound Rep Regen, 2017, 25(6): 956-963.
- [10] 张琳. 傣药藤苦参及箭根薯化学成分的研究 [D]. 北京: 中国协和医科大学, 2005.
- [11] 席鹏洲. 马莲鞍化学成分研究 [D]. 杨凌: 西北农业大学, 2011.
- [12] 王叶飞. 藤苦参、半枝莲抗肿瘤作用及半枝莲质量控制 [D]. 杭州: 浙江大学, 2006.
- [13] Zhang X, Wang K, Wang H. Chemical Constituents of *Streptocaulon griffithii* [J]. Chem Nat Comp, 2018, 54: 803-805.
- [14] Ma C, Huang T, Qi H, et al. Chemical study of *Streptocaulon griffithii* [J]. Chin J Appl Environ Biol, 2005, 11(3): 265-270.
- [15] 马春辉, 黄田芳, 戚华溢, 等. 马莲鞍的化学成分研究 [J]. 应用与环境生物学报, 2005, (3): 265-270.

- [16] Zhang L, Xu L Z, Yang S L. Two new cardenolides from the roots of *Streptocaulon griffithii* [J]. J Asian Nat Prod Res, 2006, 8(7): 613-617.
- [17] Xue R, Han N, Sakurai H, et al. Cytotoxic cardiac glycosides from the roots of *Streptocaulon juvenas* [J]. Planta Med, 2013, 79(2): 157-162.
- [18] Ye C, Wang H, Xue R, et al. Minor cytotoxic cardenolide glycosides from the root of *Streptocaulon juvenas* [J]. Steroids, 2015, 93: 39-46.
- [19] 叶 纯, 韩 娜, 薛 睿, 等. 南苦参的化学成分研究 [A]// 中国药学会中药和天然药专业委员会. 第十四届全国中药和天然药物学术研讨会论文摘要 [C]. 中国药学会中药和天然药专业委员会: 中国药学会, 2014: 414-415.
- [20] Xue R, Han N, Xia M, et al. TXA9, a cardiac glycoside from *Streptocaulon juvenas*, exerts a potent anti-tumor activity against human non-small cell lung cancer cells in vitro and in vivo [J]. Steroids, 2015, 94: 51-59.
- [21] Khine M, Arnold N, Franke K, et al. Phytoconstituents from the root of *Streptocaulon tomentosum* and their chemotaxonomical relevance for separation from *S. juvenas* [J]. Biochem System Ecol, 2007, 35(8): 517-524.
- [22] Zhu X, Liu J, Dong Z, et al. Identification and screening of cardiac glycosides in *Streptocaulon griffithii* using an integrated data mining strategy based on high resolution mass spectrometry [J]. Chin J Nat Med, 2018, 16(7): 74-88.
- [23] 罗宇东, 谭安蕾, 陆施衡, 等. 壮药藤苦参中强心苷的含量测定及不同产地、采收季节对药材含量的影响 [J]. 中国当代医药, 2018, 25(12): 14-17.
- [24] Zhou J, Zhang T, Chen J, et al. Chemical Constituents from the Roots of *Streptocaulon griffithii* [J]. Chin J Nat Med, 2009, 7(2): 108-110.
- [25] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, 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.
- [26] 徐卫华. PSAT与PSAD在前列腺癌位于PSA诊断灰区时的临床应用价值 [J]. 吉林医学, 2017, 38(9): 1628-1629.
- [27] 张艳萍, 王 钰, 杨 辉, 等. 肿瘤标志物联合TCT与HPV DNA检测在宫颈癌及癌前病变中的临床意义 [J]. 中国医学创新, 2018, 15(22): 130-132.
- [28] Bui X, Dang P, Vo T, et al. A new cardenolide glycoside from the roots of *Streptocaulon juvenas* (lour.) merr. (Asclepiadaceae) [J]. Nat Prod Res, 2019: 1-7. doi: 10.1080/14786419.2019.1641806.
- [29] 陈伟达, 罗成华, 苗成利. 隐丹参酮对人纤维肉瘤HT-1080细胞增殖和凋亡影响 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2019, 26(7): 457-462.
- [30] 李长新, 周 滔, 郑 娇, 等. Beclin1、LC3B在不同分化胃腺癌组织中的表达及与Hp感染的关系 [J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(1): 83-88.
- [31] 赵红霞, 江玲娜, 涂开峰, 等. PTEN基因的表达与食道癌的相关性 [J]. 襄阳职业技术学院学报, 2019, 18(6): 70-73.
- [32] Dholaria B, Hammond W, Shreders A, et al. Emerging therapeutic agents for lung cancer [J]. J Hematol Oncol, 2016, 9(1): 138.
- [33] Aggarwal A, Lewison G, Idir S, et al. The state of lung cancer research: a global analysis [J]. J Thor Oncol, 2016; 11(7): 1040-1050.
- [34] Grønberg B, Sundstrøm S, Kaasa S, et al. Influence of comorbidity on survival, toxicity and health-related quality of life in patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving platinum-doublet chemotherapy [J]. Eur J Cancer, 2010, 46(12): 2225-2234.
- [35] Ueda J, Tezuka Y, Banskota A, et al. Antiproliferative activity of Vietnamese medicinal plants [J]. Biol Pharm Bull, 2002, 25(6): 753-760.
- [36] Han N, Yang J, Li L, et al. Inhibitory activity of a phytochemically characterized fraction from *Streptocaulon juvenas* on lung cancer in nude mice [J]. Plant Med, 2010, 76(6): 561-565.
- [37] Xue R, Han N, Ye C, et al. The cytotoxic activities of cardiac glycosides from *Streptocaulon juvenas* and the structure - activity relationships [J]. Fitoterapia, 2014, 98: 228-233.
- [38] 张 娜, 肖 敏. FLT3基因突变在急性早幼粒细胞白血病中的表达及临床意义 [J]. 现代肿瘤医学, 2020(6): 1011-1015.
- [39] 腾 果. 亚砷酸在急性早幼粒细胞白血病治疗中的应用价值研究 [J]. 中国医药指南, 2019, 17(35): 145-146.
- [40] 栾连军, 王叶飞, 张 琳, 等. 藤苦参素的体外抗肿瘤活性及其对癌细胞凋亡的作用 [J]. 药学报, 2007, 42(1): 104-107.
- [41] Berg A, Berkovic S, Brodie M, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on classification and terminology, 2005 - 2009 [J]. Epilepsia, 2010, 51(4): 676-685.
- [42] Torbjörn T, Lina N, Philippe R. Sudden unexpected death in epilepsy: current knowledge and future directions [J]. Lancet Neurol, 2008, 7(11): 1021-1031.
- [43] Feng X, Wang C, Xu Y, et al. Topical digitoxigenin for wound healing: a feasibility study [J]. Bioengineering, 2018, 5(1): E21.
- [44] Chen L, Jiang P, Li J, et al. Periplocin promotes wound healing through the activation of Src/ERK and PI3K/Akt

- pathways mediated by Na/K-ATPase [J]. *Phytomedicine*, 2019, 57: 72-83.
- [45] Cui X, Xie Z. Protein interaction and Na/K-ATPase-mediated signal transduction [J]. *Molecules*, 2017, 22(6): E990.
- [46] Elkareh J, Periyasamy S, Shidyak A, et al. Marinobufagenin induces increases in procollagen expression in a process involving protein kinase C and Fli-1: implications for uremic cardiomyopathy [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2009, 296(5): F1219-1226.
- [47] Xie Z, Xie J. The Na/K-ATPase-mediated signal transduction as a target for new drug development [J]. *Front Biosci*, 2005, 10: 3100-3109.
- [48] 朱晓雨, 白一丹, 李思谦, 等. 藤苦参强心苷抗肿瘤作用研究进展 [J]. *药学进展*, 2018, 42(6): 459-465.
- [49] Aronson J, Grahame-Smith D, Wigley F. Monitoring digoxin therapy. The use of plasma digoxin concentration measurements in the diagnosis of digoxin toxicity [J]. *Quart J Med*, 1978, 47(186): 111-122.
- [50] Elkareh J, Kennedy D, Yashaswi B, et al. Marinobufagenin stimulates fibroblast collagen production and causes fibrosis in experimental uremic cardiomyopathy [J]. *Hypertension*, 2007, 49(1): 215-224.
- [51] El-Okdi N, Smaili S, Raju V, et al. Effects of cardiotonic steroids on dermal collagen synthesis and wound healing [J]. *J Appl Physiol*, 2008, 105(1): 30-36.
- [52] Naz R. Dermatologic therapy with cardiotonic digitalis? [J]. *J Appl Physiol*, 2008, 105(1): 5-6.
- [53] 刘 蒲, 王国权. 五环三萜类化合物的药理作用研究进展 [J]. *海峡药学*, 2018, 30(10): 1-6.
- [54] 董一筱, 张 钊, 陈乃宏. 三萜类化合物的神经药理作用 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2019, 33(10): 860.