

通关藤抗肿瘤主要成分及作用机制研究进展

李双凤, 黄家彦, 韩 笑, 尹双双, 蒲位凌, 于海洋*

天津中医药大学 中医药研究院, 天津 301617

摘要: 恶性肿瘤长久以来威胁着人类的健康, 传统中药通关藤的茎和根以及其他部位已被广泛用于治疗恶性肿瘤、哮喘病、风湿病和气管炎等。近年越来越多的研究聚焦于通关藤的抗肿瘤作用, 由通关藤的提取物制成的消癌平制剂在临床上广泛用于治疗肝癌、肺癌、食道癌和胃癌等。至今为止, 已从通关藤的各个部位提取鉴定出包括C21甾体皂苷、甾醇/环醇类、有机酸类、多糖类、三萜类、脂肪酸类、酯类等在内的几百种化学成分。C21甾体皂苷类为通关藤的首要特征和抗肿瘤活性成分。现代药理学研究证明通关藤在体内均有抗肿瘤活性, 主要体现在抗肝癌、肺癌、血液系统肿瘤、食管癌、胃癌、乳腺癌等。通关藤的单方制剂消癌平的常用剂型有片剂、糖浆、注射液、口服液、胶囊等, 主要用于治疗肝癌、食道癌、非小细胞肺癌、胃癌、结肠癌、宫颈癌、乳腺癌和白血病等。通关藤及其制剂抗肿瘤作用的主要机制包括直接抗肿瘤作用, 具体体现为抑制癌细胞增殖、调节肿瘤细胞血管生成、介导细胞凋亡、促进分化等, 还包括对其他抗癌药物的增效减毒作用。主要综述通关藤抗肿瘤作用的主要成分和作用机制的近年研究进展及现状, 旨在为通关藤的应用开发以及抗肿瘤药物的研发提供参考。

关键词: 通关藤; 抗肿瘤; C21甾体皂苷; 消癌平; 细胞增殖; 血管生成; 细胞凋亡

中图分类号: R284; R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2023)01-0187-11

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.01.025

Research progress in anti-tumor components and mechanism of *Marsdenia tenacissima*

LI Shuangfeng, HUANG Jiayan, HAN Xiao, YIN Shuangshuang, PU Weiling, YU Haiyang

Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: Malignant tumors have been threatening human health for a long time. The stems, roots and other parts of the traditional Chinese herbal medicine *Marsdenia tenacissima* have been widely used to treat malignant tumors, asthma, rheumatism and tracheitis. Recently, more and more studies have focused on the anti-tumor effect of *M. tenacissima*. Xiaoaiping preparation made from the extract of *M. tenacissima* is widely used in clinical treatment of liver cancer, lung cancer, esophageal cancer and gastric cancer. Up to now, hundreds of chemical constituents including C21 steroidal saponins, sterols/cycloalcohols, organic acids, polysaccharides, triterpenes, fatty acids, esters, etc. have been extracted and identified from various parts of *M. tenacissima*. C21 steroidal saponins are the primary characteristics and anti-tumor active components of *M. tenacissima*. Modern pharmacological studies have proved that *M. tenacissima* has anti-tumor activity *in vivo* and *in vitro*, mainly reflected in anti liver cancer, lung cancer, hematological tumor, esophageal cancer, gastric cancer, breast cancer, etc. The commonly used dosage forms of Xiaoaiping, a single prescription preparation of *M. tenacissima*, include tablet, syrup, injection, oral liquid, capsule, etc. It is mainly used to treat liver cancer, esophageal cancer, non-small cell lung cancer, stomach cancer, colon cancer, cervical cancer, breast cancer, leukemia, etc. The main mechanisms of anti-tumor effect of *M. tenacissima* and its preparations include direct anti-tumor effect, which is embodied in inhibition of cancer cell proliferation, regulation of tumor cell angiogenesis, mediation of cell apoptosis, promotion of differentiation, etc., as well as the enhancement and attenuation of other anti-cancer drugs. This article mainly reviews the research progress and status quo of the main components and mechanism of anti-tumor effect of *M. tenacissima* in recent years, aiming to provide reference for the application and development of *M. tenacissima* and the research and development of anti-tumor drugs.

收稿日期: 2022-08-08

基金项目: 国家重点研发计划资助项目(2021YFE0203100); 国家自然科学基金资助项目(81873089)

第一作者: 李双凤, 女, 硕士, 研究方向为中药学。E-mail: lsf1062382137@163.com

*通信作者: 于海洋, 男, 博士, 教授, 主要研究方向为中药抗肿瘤药理及抗肿瘤药物开发。E-mail: hyyu@tjutcm.edu.cn

Key words: *Marsdenia tenacissima* (Roxb.) Wight et Arn.; anti tumor; C21 steroidal saponin; Xiaoaiping; cell proliferation; angiogenesis; apoptosis

全世界恶性肿瘤的发病率和死亡率急剧增长,癌症将成为21世纪全球大多数国家和地区的人类的主要死亡原因,并且也是增加期望寿命值的首要阻碍之一^[1]。中医药为中国特有的治疗疾病的手段,具有安全有效、毒性小、低副作用等优势,因此中医药的抗肿瘤作用越来越受关注^[2-3]。通关藤是萝藦科植物通关藤 *Marsdenia tenacissima* (Roxb.) Wight et Arn. 的干燥藤茎,被用于治疗哮喘、咽炎、肺炎、风湿病、药物或食物中毒等已有数千年的历史^[4]。近年来,临床及药理研究证实,通关藤含有特有的化学成分,具有确切的抗肿瘤、利尿和保肝、抗哮喘和降压作用^[5]。以通关藤提取物为主要原料制备的消癌平制剂在临床上普遍用来治疗肝癌、肺癌、食道癌、胃癌等^[6],并可与化疗、放疗相结合进行抗癌的辅助治疗^[7]。故通关藤及其成方制剂消癌平抗肿瘤的主要活性成分及作用机制值得进一步探索,以期发现更多具有开发潜力的抗肿瘤中药成分,同时也为通关藤及其制剂的临床抗癌应用提供参考与支持。

1 通关藤抗肿瘤作用的主要成分

通关藤化学成分复杂,C21甾体化合物为主要成分,其次还含有其他活性化合物。目前,从其中提取并分离出甾体皂苷类、甾醇/环醇类、有机酸类、多糖类、三萜类、酯类、脂肪酸类、颜料和树脂以及其他类化学成分,其中具有抗肿瘤活性的主要化合物见图1。由通关藤提取物制成的单方制剂有消癌平注射液、消癌平片及消癌平口服液。通关藤的主要抗肿瘤活性成分为C21甾体皂苷,其母核包含21个碳原子,主要包括通光藤苷元甲、乙、丙(tenacigenin A、B、C),西索苷元,苦绳苷元Q,通光素,17 β -通光藤苷元B和二氢肉珊瑚苷元等苷元在内,除此之外,通光藤苷元乙的衍生苷元有6种,合计16个苷元^[8-9]。目前先后从通关藤中分离的C21甾体化合物多达50余种,但并不是每种甾体都有抗肿瘤作用,具体骨架类型为6种不同结构的苷元(I~VI),以II型骨架结构最为常见^[10],具体的骨架结构见图2。其中通关藤苷A、通关藤苷H、通关藤苷F、通光藤苷元乙、17 β -通光藤苷元B和通光藤苷元甲等为通关藤中主要的抗肿瘤活性成分^[11],其结构式见图3。

2 通关藤抗肿瘤作用及机制

研究表明,通关藤单独使用或与化学治疗药物联合使用均具有抗癌作用。其对癌症的影响是多种激活的信号通路和抑制因子以及调节蛋白高表达水平的共同结果。通过改变肿瘤细胞的增殖、衰老与凋亡、迁移、自噬、代谢、周期和血管生成等来达到抑制肿瘤的目的^[12]。通关藤及其制剂可以增强多种化学疗法抗癌症的临床效果并以此来阻止多个不同种类的癌症恶化,包括肝细胞癌、肺癌、血液系统肿瘤、食管癌、胃癌、乳腺癌、结肠癌和卵巢癌以及其他恶性肿瘤^[13]。应用实时无标记细胞分析技术发现通光藤总苷抑制肝癌、食管癌、肺癌、乳腺癌、胃癌细胞的增殖与生长^[14]。鉴于提取分离技术的不断进展,越来越多的通关藤提取物或分离出的单一成分也被证明可以抑制肿瘤发展。

2.1 抗肝癌

世界癌症统计数据显示肝癌死亡率在所有的恶性肿瘤中排在第4位,同时是男性癌症病患的第2大死亡病因^[15]。目前临床上有多种治疗肝癌的方法,包括外科手术、放化疗、生物疗法及中医药治疗等^[16]。研究表明,通关藤可以通过负调节血管内皮生长因子-D(VEGF-D)表达抑制肝癌细胞的增殖和侵袭作用^[17]。Huang等^[18]发现通关藤的水提取物(7.5 mg·mL⁻¹)通过直接靶向内皮细胞抑制体内血管生成,并牵涉血管生成中的关键步骤,包括增殖、存活、迁移和血管形成。还可降低HepG2肝癌细胞中的血管内皮生长因子-A(VEGF-A)表达和人脐静脉内皮细胞(HUVEC)中VEGF-A以及血管内皮生长因子受体-2(VEGFR-2)的表达,这表明通关藤的提取物可以作为潜在的抗血管生成剂,值得深入研究和开发。

通关藤的甾体皂苷类成分及其衍生物的抗肝癌作用也被广泛研究。通关藤总苷(13.5 mg·mL⁻¹)可负调控肝癌细胞的增殖和生长,并显然减弱甲胎蛋白(AFP)的分泌,进而引导肝癌细胞的分化恢复正常方向^[19]。此外通关藤总苷(2.13 mg·mL⁻¹)和通关藤苷A(1.0 mg·mL⁻¹)经过促进肿瘤抑制基因p53升高促凋亡相关基因Bax的表达水平,并且负调节B细胞淋巴瘤/白血病-2(Bcl-2),进而诱发级联反应导致HepG2细胞凋亡,其机制可能是线粒体途径介导的细胞凋亡^[20]。饶玲等^[21]研究发现通关藤苷元

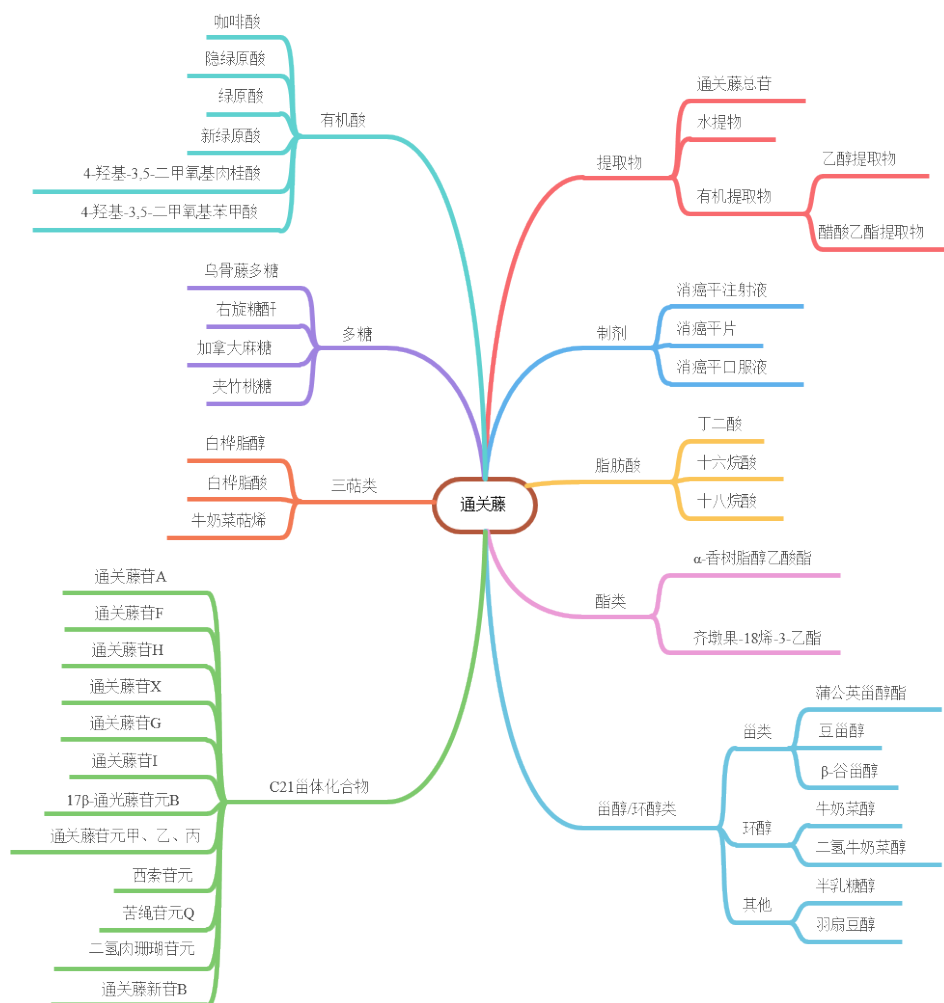


图1 通关藤主要抗肿瘤活性成分

Fig. 1 Anti-tumor compounds of *Marsdenia tenacissima*

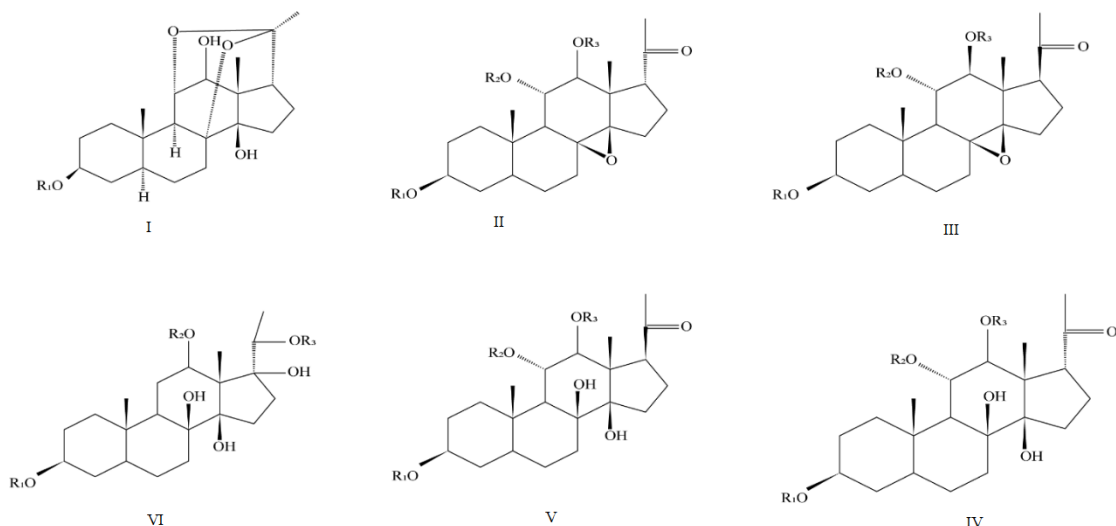


图2 C21甾体的骨架结构

Fig. 2 Skeletal structure of C21 steroids

甲($20 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$)对诱导的肝细胞癌小鼠的肝功能起到有益的保护作用,并激发细胞内部线粒体凋亡,从而改善由二乙基亚硝胺和四氯化碳引起的肝损

伤和肝脂肪变性,控制肝癌的发生和发展。据报道C21甾体皂苷通关藤苷元乙($20 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)还可以降低HepG2细胞对阿霉素的抗药性、使其对药物的敏

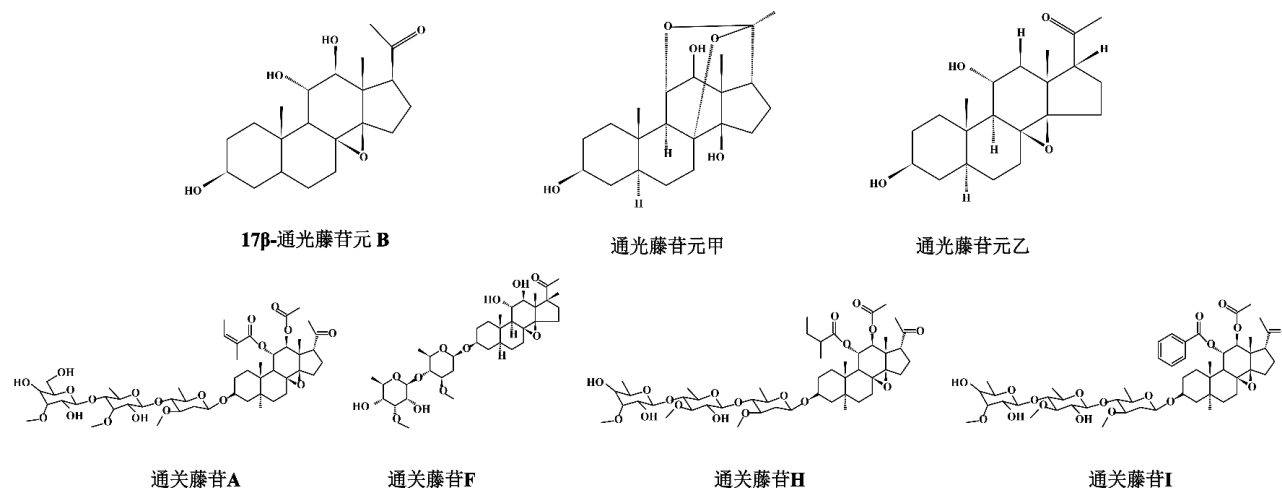


图3 通关藤抗肿瘤活性的苷类成分
Fig. 3 Antitumor-glycosides of *M. tenacissima*

感性有所增强^[22],并且其提取物有很好的调节人体免疫功能的作用^[23]。Xie等^[24]研究表明来自通关藤提取物的纯化成分通光藤苷元乙酯衍生物($30\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)可以强烈抑制细胞色素P450家族成员3A4酶(CYP3A4)在人肝微粒体中的代谢活性且具有C-11和C-12酯基取代的通光藤苷元乙衍生物还可增强紫杉醇的体内抗肿瘤功效。有数据显示^[25],通关藤苷H($20\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)以剂量相关方式抑制肝细胞肝癌(HCC)细胞的增殖,显著提高自噬相关基因LC3B、自噬相关蛋白5(Atg5)、Beclin-1的mRNA和蛋白水平,并通过下调磷脂酰肌醇-3激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)/哺乳动物雷帕霉素蛋白(mTOR)信号通路引发自噬和凋亡来增加HCC细胞的放射敏感性。此外,通关藤中的其他成分如水溶性多糖($200\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)可以显著提高抗氧化物质如谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、超氧化物歧化酶(SOD)和过氧化氢酶(CAT)的活性,从而在正常对照小鼠中发挥免疫调节功能,并能抑制H22肝癌细胞诱导的小鼠肿瘤形成^[26]。

2.2 抗肺癌

原发性肺癌是仅次于非黑色素瘤性皮肤癌的第2大恶性肿瘤,其发病率和死亡率为全球最高。据世界卫生组织推测,死于肺癌的人数高于世界上任何其他恶性肿瘤。肺癌中非小细胞肺癌(NSCLC)占比达80%,而小细胞肺癌(SCLC)在过去20年中在许多国家或地区的发病率一直在不断下降^[27-28]。

吉非替尼是激活表皮生长因子受体(EGFR)突变治疗晚期NSCLC的一线治疗药物。通关藤水提取物($10\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)预处理可通过抑制细胞色素

P450(CYP450)暂时升高吉非替尼的血浆浓度。通关藤水提取物($10\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)在吉非替尼给药后暂时抑制了吉非替尼代谢产物的血浆水平并且抑制了肝脏细胞色素P4502D6(CYP2D6)和细胞色素P4503A4(CYP3A4)的活性。最重要的是,通关藤水提取物通过抑制负责吉非替尼外排的药物转运蛋白——ATP结合盒转运蛋白2(ABCG2)的活性长期促进吉非替尼在小鼠肿瘤组织中的蓄积,且已确定通关藤苷H,而不是通关藤苷I,有助于通关藤水提取物的ABCG2抑制作用^[29]。也有研究表明通关藤水提取物可以通过影响 $\text{Ca}^{2+}/\text{CaM}$ /钙/钙调蛋白依赖性激酶II(CaMKII)信号通路诱导肺癌细胞凋亡,它们增加 Ca^{2+} 水平并降低CaMKII、p-CaMK II、p-丝裂原活化的细胞外信号调节激酶(MEK)1、p-MEK2、p-细胞外调节蛋白激酶(ERK)和钙调蛋白的水平,从而激发凋亡级联反应^[30]。为了验证体内的抗肿瘤活性,Li等^[31]对通关藤醋酸乙酯提取物($200\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)采用A549荷瘤裸鼠模型来考察其抗肿瘤活性,发现EFA阻滞细胞周期于 G_0/G_1 期,并在体外诱导A549肿瘤细胞凋亡且其诱导的凋亡可能与Bcl-2和Bax mRNA水平的下降以及p53、半胱氨酰天冬氨酸特异性蛋白酶-3(caspase-3)和caspase-8蛋白表达的增加有关,并且几乎没有观察到EFA在宿主中的毒性,减弱了醋酸乙酯组分的体外细胞毒性。此外通关藤水提取物($80\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$)还通过上调LC3B和p62表达水平使自噬通量受损,并通过影响溶酶体的功能而抑制自噬体与溶酶体融合。在通关藤水提取物处理后,ERK分子被高度活化,显示ERK信号通路会部分导致由MTE引起的细胞死亡^[32]。

总体来说,通关藤主要通过影响代谢、凋亡和

自噬等进一步影响相关蛋白及酶的表达水平,进而抑制肺癌的发展。

2.3 抗血液系统肿瘤

血液系统恶性肿瘤包含各种类别的骨髓瘤、白血病和淋巴瘤,简称为“血液肿瘤”。血液肿瘤是一种严重危害健康的高度异质性恶性疾病,其特征是正常骨髓细胞和髓外造血器官被破坏成大量可侵袭穿透并扩散到全身的肿瘤细胞,致使患者死亡^[33]。由于化疗药物会发生一系列不良反应,例如骨髓抑制、肝损伤和神经毒性。因此,迫切需要研发出效果明显且引起较少不良反应的新药^[34]。

已有证据表明通关藤提取物具有抗血液肿瘤作用,可以在体外诱导某些白血病、淋巴瘤和骨髓瘤细胞株的凋亡,包括 Jurkat 细胞、NB4 细胞、Raji 细胞、RPMI8226 细胞和 K562 细胞在内的肿瘤细胞株^[35]。Ye 等^[36]研究发现通关藤乙醇提取物在体内($160 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)和体外($160 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)对 K562 肿瘤细胞都有很强的阻遏作用,它具有体外抑制人 K562 肿瘤细胞增殖和诱导其凋亡的作用,并且在体内具有明显的抗血管生成作用。通过正向调节 Bak、caspase-9 和 caspase-3 的蛋白表达水平并降低细胞周期素 D1 (Cyclin D1) 和 Bcl-2 的表达来引发线粒体途径细胞凋亡从而阻断细胞周期于 G_0/G_1 期,减少体内肿瘤微血管密度和 TUNEL 阳性细胞增加是通关藤乙醇提取物抗 K562 肿瘤细胞的具体机制。Wang 等^[37]评估了通关藤水提物($120 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)对急性 T 细胞白血病细胞系 Jurkat 细胞和急性 T 淋巴性白血病 T-ALL0 患者淋巴细胞增殖和凋亡的影响,发现通关藤乙醇提取物处理激活磷酸酶基因 (PTEN) 信号传导,进而影响 PI3K/Akt/mTOR 信号传导,拮抗其抗凋亡途径,同时抑制肿瘤细胞增殖。这些发现为通关藤在临床治疗血液肿瘤方面提供了分子理论基础。

2.4 抗食管癌

食道癌是中国恶性肿瘤中死亡率极高的致命肿瘤之一。目前,中医药已参与食道癌的治疗且优势显著,对食道癌的各个阶段都有一定的影响。中药的耐受性优良,可增强手术、放射和化学疗法的治疗效果与治愈效率,还能改善患者的生活质量^[38]。通关藤的成方制剂消癌平也是临床上用于治疗食管癌的中药制剂之一,除抗肿瘤作用外,它可以减轻化疗带来的毒性和不良反应,延长患者的生存时间并增强免疫功能^[39]。

通关藤抑制食管癌的具体机制是其提取物通

过在人食管癌细胞系 KYSE150 和 Eca-109 中诱导细胞周期 G_0/G_1 阻滞来抑制细胞增殖,并且涉及多个丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路,特别是 ERK 激酶途径对 MTE 调节细胞周期调节蛋白和 MAPK 信号通路来抑制人食管癌细胞的增殖产生了重要作用^[40]。研究证明通关藤苷 H 抑制食管癌在体外 ($10 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$) 和体内 ($100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 的浸润和增殖,具体表现为体外在 S 期阻滞细胞周期,在体内强烈抑制裸鼠移植肿瘤的增殖细胞核抗原 (PCNA) 表达,并显著抑制 PI3K/Akt/核转录因子- κ B (NF- κ B) 转导级联反应中的蛋白表达^[41]。通关藤对食管癌的影响是 C21 甾体皂苷、通关藤多糖和通关藤碱等多种成分综合作用的结果^[42]。

2.5 抗胃癌

中国的胃癌负担很高,形势严峻。化学疗法作为首要而普遍的治疗方法,可用于早期和晚期胃癌患者。为了改善胃癌治疗中的抗癌功效并减少化学疗法的不良反应,研究人员不断开发出源自中药的植物化学物质,并将其用于全世界胃癌护理中的补充和替代疗法^[43],通关藤就是其中的一种。在细胞水平上通关藤提取物可以遏制人胃腺癌 BGC-823 细胞的增殖、诱导细胞凋亡,并调节异黏蛋白 (MTDH) 的 mRNA 的表达,从而预防和阻止胃癌的发生^[44]。陈轶等^[45]还探索到通关藤的水提物 ($0.05 \text{ mL} \cdot \text{g}^{-1}$) 能抑制人胃癌 MKN45 大鼠原位种植模型中肿瘤细胞的生长、迁移及降低环氧合酶-2 (COX-2) 的表达水平,而 COX-2 的低表达会通过加强细胞凋亡、抑制新生血管的形成等来阻遏胃癌的侵袭和转移。研究证实从通关藤中提取的 C21 甾体皂苷 ($160 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 通过抑制人胃癌细胞系中的自噬来促进胃癌细胞凋亡,这通过正调节聚 ADP-核糖聚合酶 (PARP) 和 Bax 以及下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 和 p-Akt 得到证实,特别是当自噬抑制剂氯喹存在的情况下。氯喹降低了 C21 组分诱导的自噬相关蛋白 Beclin-1 和 Atg5 蛋白的积累,相反, p-Akt 的表达显著降低^[46]。消癌平注射液中的主要活性单体通关藤新苷 B ($100 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 已有研究证实其对胃癌 SGC-7901、低分化胃腺癌 BGC-823 及低分化胃癌 MKN-45 在内的 10 株癌细胞都具体一定的阻遏作用,且其抑制程度优于通关藤甾体总苷和消癌平注射液^[47]。

2.6 抗乳腺癌

通关藤可以通过影响细胞周期发挥抗乳腺癌作用。Li 等^[48]研究通关藤水提物 ($60 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$) 对乳

腺癌MDA-MB-231和MCF-7细胞系的细胞周期的停滞作用,观察到通关藤水提物诱导细胞周期调控因子14-3-3σ的上调导致c-Myc的下调,而且降低了与G₂/M细胞周期过程关键蛋白的表达如细胞分裂周期蛋白25同源蛋白C(CDC25C)、p-CDC25C、Cyclin B1和CDK1,导致细胞不能进入有丝分裂期,从而阻遏了细胞增殖和凋亡。

2.7 抗结肠癌

结直肠癌预后差,生存率低。常用的基于5-氟尿嘧啶(5-FU)的化疗在结直肠癌患者中的临床疗效有限,有证据表明,通关藤苷G(100 μmol·L⁻¹)以协同作用增强5-FU的抗癌作用。通关藤苷G通过阻止细胞周期和诱导p53介导的细胞凋亡来增强5-FU对人类结直肠癌的抑制活性,其具体参与协同作用的潜在机制可能包括:(1)半胱天冬酶级联反应的激活增加;(2)增强DNA损伤程度(3)在丝氨酸46处诱导p53磷酸化^[49]。王恺纯等^[50]研究发现通关藤苷G(100 μmol·L⁻¹)阻滞结直肠癌RKO和LoVo细胞的G₀/G₁期,伴随着减弱周期相关蛋白CDK2、CDK4、CDK6、Cyclin D1、Cyclin E的表达,增强DNA损伤蛋白cleaved-PARP、γ-H2AX、ATM/p-ATM、cleaved-caspase-3、p53/p-p53、CHK2/p-CHK2蛋白表达,显示通关藤苷G会加强DNA损伤阻止结直肠癌细胞生长,其机制是促进ATM/CHK2/p53通路介导的细胞凋亡和G₀/G₁周期阻滞。除通关藤苷G外,通关藤苷H(25 μg·mL⁻¹)也被证实可通过下调高尔基磷酸化蛋白-3(GOLPH3)表达和PI3K/Akt/mTOR和Wnt/β-catenin信号通路的活性来介导凋亡并抑制结肠癌细胞的增殖与转移^[51]。

2.8 抗其他肿瘤

除了上述的几种主要癌症,研究还发现通关藤具有其他抗肿瘤作用。消癌平注射液能抑制前列腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭等,机制与其降低波形蛋白表达水平,从而阻止上皮间质转化进程有关^[52]。消癌平注射液(80 mg·mL⁻¹)也能通过影响卵巢癌细胞的凋亡过程和紫杉醇代谢消除,具有潜在的提高紫杉醇疗效的作用。有证据表明该功能可能与消癌平注射液下调孕烷X受体(PXR)及其下游代谢酶CYP2C8、CYP3A4、P-糖蛋白(P-gp)和抗凋亡蛋白Bcl-2有关^[53]。研究^[54]发现通关藤水提物(80 mg·mL⁻¹)剂量相关性地抑制HUVEC的生长,是通过上调蛋白激酶(PKCδ)介导的p53依赖线粒体途径诱导减弱血管内皮生长因子(VEGF)/血管内皮细胞生长因子受体2(VEGFR2)的相互作用,促

进其凋亡作用,从而达到抑制增殖的效果。研究者还发现通过使用允许减少剂量的阿霉素,通关藤水提物(50 mg·mL⁻¹)可用于增加阿霉素的抗肿瘤作用,同时抑制化学疗法的不良反应。通过上调肿瘤细胞中Fas的表达,通关藤水提物能够增强阿霉素化疗对MG63骨肉瘤的疗效^[55]。源于通关藤植株生产的总苷元也能显著增强紫杉醇的体外(10 μg·mL⁻¹)和体内(250 mg·kg⁻¹)抗肿瘤活性,并具有增加KB-3-1、HeLa、HepG2和K562细胞对紫杉醇治疗敏感的能力^[56]。徐加杰等^[57]发现通关藤中的C21甾体皂苷类成分抑制癌细胞增长和增强凋亡分别在唾液腺腺样囊性癌的低转移SACC-83和肺高转移SACC-LM细胞株中,且其机制与凋亡的相关基因如Bcl-2、Bax和KT-3有关。通关藤苷H(60 μmol·L⁻¹)可通过影响p-AKT/P-GSK-3β/Cyclin D1通路,并上调钙黏附蛋白E和下调钙黏附蛋白N、波形蛋白的含量,减少基质金属蛋白酶-2(MMP-2)和MMP-9的分泌,抑制鼻咽癌CNE-2细胞的增殖、侵袭和转移^[58]。通关藤苷元乙在G₁期阻断大量细胞,能有效抑制淋巴瘤细胞的增殖,增加淋巴瘤细胞的凋亡。体内(50 mg·kg⁻¹)和体外(50 μg·mL⁻¹)实验表明,其抗肿瘤机制可以通过抑制中心体调节激酶(Aurora-A)表达来实现,从而抑制PI3K/Akt信号通路的活性,增加p53和p21的活性,导致Raji细胞在体内和体外的增殖减少^[59]。姚闯等^[60]采用硅胶色谱法提取出通关藤皂苷晶体I和II,随后建立负载人宫颈腺癌裸鼠的肿瘤模型,观察关藤皂苷晶体I和II(每只0.5 mL)对荷瘤裸鼠的影响,结果显示肿瘤的体积与质量均明显下降。由此可见,通关藤在多种癌症中均发挥抵抗作用且抗肿瘤活性较强,是一个具备极大潜力的抗癌中药。

通关藤主要单体成分抗肿瘤机制见图4。

3 通关藤制剂——消癌平的抗肿瘤活性

消癌平是通关藤的单一提取物制剂,常用的剂型有片剂、糖浆、注射液、口服液、胶囊等,主要用于治疗肝癌、食道癌、NSCLC、胃癌、结肠癌、宫颈癌、乳腺癌和白血病等癌症^[61]。在癌症治疗过程中,其可单独或与其他抗癌药物协同作用已达到增效的目的。其也用于治疗儿童哮喘和老年慢性支气管炎并具有抗病毒、抗菌、镇痛和解毒功能^[62]。临床研究表明,消癌平注射液不仅明显抑制胃癌细胞的生长,而且使化疗更有效,加强患者生活质量,降低了化疗期间骨髓抑制的发生率^[63]。消癌平还可治疗化疗诱导的血小板减少症(CIT),为非小细胞肺癌患者发生的

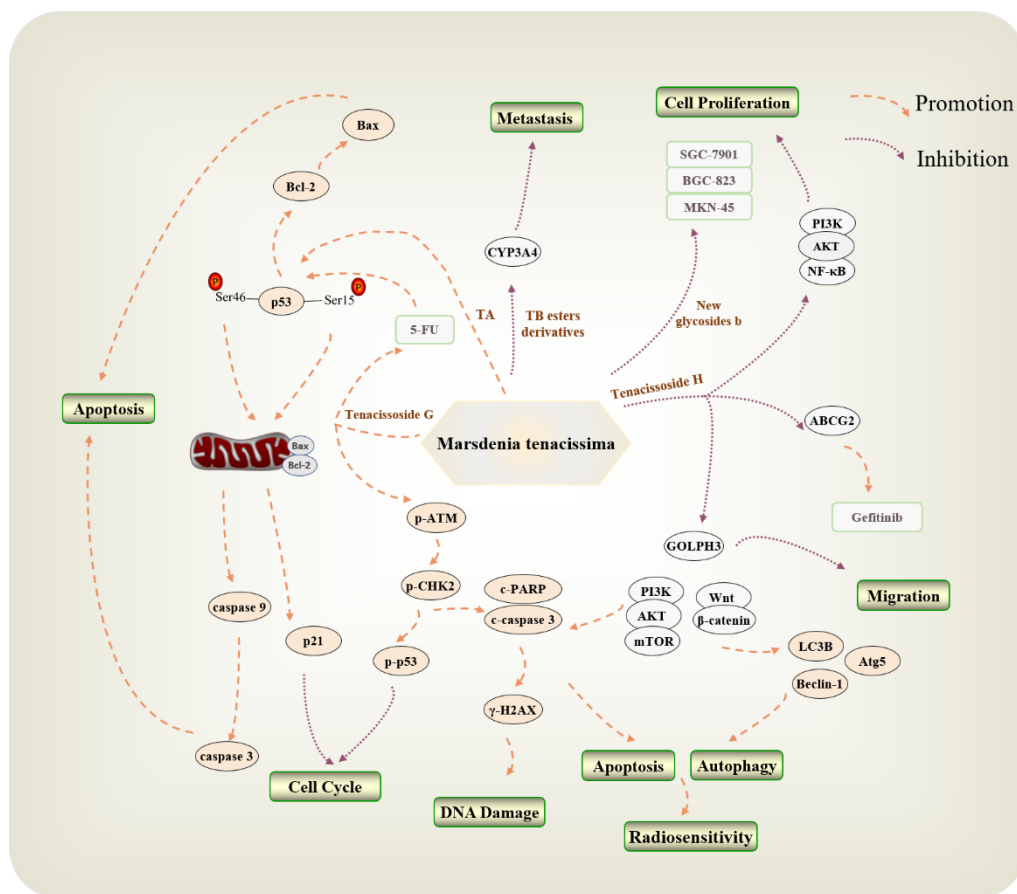


图4 通关藤中主要单体成分抗肿瘤机制示意图

Fig. 4 Schematic diagram of the antitumor mechanism of main monomeric components in *M. tenacissima*

CIT提供安全有效的用药选择^[64]。

消癌平作为单一药物或与顺铂联合使用可诱导细胞周期停滞,引起卵巢癌细胞凋亡和坏死,抑制细胞侵袭和迁移^[65]。消癌平与替吉奥的组合可以增强单一药物抗增殖、转移的能力,其机制可能与VEGF和MMP-9蛋白水平的降低以及对EMT的影响有关^[66]。有证据表明,消癌平($20 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)促进CD8⁺T细胞的浸润和功能,从而增强顺铂对Lewis肺癌细胞异种移植物的抗生长作用^[67]。韩淑燕等^[68]发现消癌平($5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)诱导的血管生成与PI3K等耐药相关蛋白及其下游信号分子的表达有关。由此可见消癌平抗肿瘤药理作用的主要机制包括:(1)直接抗肿瘤作用,如控制癌细胞增殖、调节肿瘤细胞血管生成、介导细胞凋亡、促进分化等;(2)增效作用,与其他抗癌药物联合使用,降低其他药物的毒性作用。

4 结语与展望

中医药预防及治疗肿瘤是现代医学抗肿瘤治疗中的重要组成,由于中医药在增强化疗药物疗效、减弱放化疗的不良反应、提升患者免疫力、调理

改善体质、降低术后复发转移率、提高病患生存质量和延长患者生存期等方面具有独特的优势,其在肿瘤治疗中的作用日益被国内外的学者探索发现^[69-70]。随着现代中医学进程不断推进,中医药治疗肿瘤的基础研究逐步深入至细胞、分子、基因层面。

通关藤及其制剂消癌平于临床上广泛应用,用来治疗消化道炎症、呼吸道炎症、泌尿系统炎症、疮痈肿毒、止痛与解毒以及各种癌症^[71]。由于其抗肿瘤作用确切,不良反应小,因此具备良好的药用价值。以通关藤茎制备的单味制剂消癌平有明显的抗肿瘤作用,临床用于治疗各种恶性肿瘤,疗效优且安全性高,不良反应少,并可辅助配合放疗、化疗来增强疗效,增长患者生存期^[72]。

目前对通关藤的抗肿瘤主要成分及作用机制探究已取得一定成果,通关藤的单体成分、衍生物、制剂和粗提物等多种恶性肿瘤具有抗癌活性以及对肿瘤细胞株都有较好的抑制增殖和促进凋亡的作用,且抗肿瘤的方式和效果随肿瘤类型不同而异,其抗肿瘤具体机制主要为诱导细胞凋亡和细胞自噬、防止增长和迁移、阻滞细胞周期、促进DNA损

伤等方面。但国内外对其活性成分和药理作用机制的联合研究较少,尤其是影响通关藤抗肿瘤临床成效与药理作用的有效物质以及多种化学成分是单独亦或是互相结合共同发挥抗肿瘤作用仍不清晰。目前的研究方向多集中于C21甾体皂苷,对其其他成分探索较少,亟需进一步的探索和发现。对通关藤的化学成分、抗癌机制、药效学等研究仍处于早期研究阶段,仍需要采用更多的手段和方法对其展开深入的研究和开发,使其在临床抗肿瘤治疗及其他领域发挥更大的应用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods [J]. Int J Cancer, 2019, 144(8): 1941-1953.
- [2] Wang Y S, et al. Antitumor effects of immunity-enhancing traditional Chinese medicine [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 121: 109570.
- [3] Min L W. Targeting apoptosis pathways in cancer by Chinese medicine [J]. Cancer Lett, 2013, 332(2): 304-312.
- [4] 于绍帅, 陈明苍, 李志雄, 等. 通关藤的化学成分与药理活性研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(21): 279-283.
Yu S S, Chen M C, Li Z X, et al. Progress on chemical and pharmacological studies of *Marsdenia tenacissima* [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2011, 17(21): 279-283.
- [5] 李本俊, 徐鑫, 李奕诺, 等. 通关藤提取工艺的优化 [J]. 安徽农业科学, 2015, 43(1): 36-38.
Li B J, Xu X, Li Y N, et al. The optimization of extraction process of *Marsdenia tenacissima* [J]. J Anhui Agric Sci, 2015, 43(1): 36-38.
- [6] 周婧倩, 钦松, 马亮亮, 等. 消癌平注射液及其三大类组分抗肿瘤细胞的迁移能力 [J]. 中成药, 2015, 37(2): 256-260.
Zhou J Q, Qin S, Ma L L, et al. Inhibitory effect of Xiaoaiping Injection and effective fractions on tumor cell metastasis [J]. Chin Tradit Pat Med, 2015, 37(2): 256-260.
- [7] 姚小燕. 消癌平注射液治疗晚期恶性肿瘤机制研究进展 [J]. 亚太传统医药, 2014, 10(18): 41-42.
Yao X Y. Research progress on the mechanism of Xiaoaiping Injection for the treatment of advanced malignant tumors [J]. Asia Pac Tradit Med, 2014, 10(18): 41-42.
- [8] 才凤, 初正云, 张慧. 中药通关藤研究进展概况 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2007, 9(1): 37-39.
Cai F, Chu Z Y, Zhang H. Overview of the research progress of Chinese medicine *Marsdenia tenacissima* [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2007, 9(1): 37-39.
- [9] Li Z D. Nitric oxide, a communicator between tumor cells and endothelial cells, mediates the anti-tumor effects of *Marsdenia Tenacissima* extract (MTE) [J]. J Ethnopharmacol, 2020, 250: 112524.
- [10] 成冠蓝, 孔令义, 张仓. 通关藤化学成分和药理作用研究进展 [J]. 药学与临床研究, 2009, 17(2): 135-138.
Cheng G L, Kong L Y, Zhang C. Progress in chemical and pharmacological studies on *Marsdenia tenacissima* [J]. Pharm Clin Res, 2009, 17(2): 135-138.
- [11] 龚晓斌, 曾庆花, 张凤, 等. 消癌平注射液HPLC指纹图谱及7种甾体有效成分的含量测定 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(15): 68-72.
Gong X B, Zeng Q H, Zhang F, et al. Fingerprint analysis of xiaoaping Injection and simultaneous determination of its seven active steroidal components in xiaoaping Injection by HPLC-ELSD [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2016, 22(15): 68-72.
- [12] Wang P, Yang J, Zhu Z, et al. *Marsdenia tenacissima*: A review of traditional uses, phytochemistry and pharmacology [J]. Am J Chin Med, 2018: 2018Oct4; 1-2018Oct432.
- [13] Lv Y N, Shi X P, Fu J, et al. Screening potential antagonists of epidermal growth factor receptor from *Marsdenia tenacissima* via cell membrane chromatography model assisted by HPLC-ESI-IT-TOF-MS [J]. Biomed Chromatogr, 2019, 33(9): e4569.
- [14] 邢旺兴, 赵爱桔, 唐婷. 应用实时细胞分析研究通关藤总苷对癌细胞的抑制作用 [J]. 健康研究, 2014, 34(5): 496-498.
Xing W X, Zhao A J, Tang T. An examination of the effect of total Glycosides from *Marsdenia tenacissima* in inhibiting cancer cells: A real-time cell analysis approach [J]. Heal Res, 2014, 34(5): 496-498.
- [15] 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.
- [16] European Association for the Study of the Liver. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma [J]. J Hepatol, 2018, 69(1): 182-236.
- [17] 彭鹏, 程然, 赵逸超, 等. 通关藤对肝癌细胞的调节作用及相关机制 [J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(3): 627-629.
Peng P, Cheng R, Zhao Y C, et al. The regulatory effects and related mechanisms of *Marsdenia tenacissima* on liver

- cancer cells [J]. Chin J Gerontol, 2020, 40(3): 627-629.
- [18] Huang Z R, Lin H, Wang Y, et al. Studies on the anti-angiogenic effect of *Marsdenia tenacissima* extract *in vitro* and *in vivo* [J]. Oncol Lett, 2013, 5(3): 917-922.
- [19] 邹渭洪, 付成效, 邓丽菁. 乌骨藤总苷抑制肝癌细胞增殖和 AFP 分泌 [J]. 中南医学科学杂志, 2013, 41(4): 344-346.
- Zou W H, Fu C X, Deng L J. Effects of total glycosides in glaucous *Fissistigma* root on the proliferation of hepatocarcinoma cells and secretion of AFP [J]. Med Sci J Central South China, 2013, 41(4): 344-346.
- [20] 李媛媛, 吉海杰, 贺石麟, 等. 通关藤总皂苷对人肝癌 HepG2 细胞增殖抑制作用的研究 [J]. 肿瘤研究与临床, 2019(2): 73-77.
- Li Y Y, Ji H J, He S L, et al. Effect of total saponins from *Marsdenia tenacissima* on the proliferative inhibition of human liver cancer HepG2 cells [J]. Cancer Res Clin, 2019(2): 73-77.
- [21] 饶玲, 常伟. 通关藤苷元甲对雌性肝细胞癌小鼠肝功能的保护作用 [J]. 中国药师, 2018, 21(4): 589-592.
- Rao L, Chang W. Protective effects of tenacigenin A on liver function of female mice with hepatocellular carcinoma [J]. China Pharm, 2018, 21(4): 589-592.
- [22] Hu Y J, Shen X L, Lu H L, et al. Tenacigenin B derivatives reverse P-glycoprotein-mediated multidrug resistance in HepG2/Dox cells [J]. J Nat Prod, 2008, 71(6): 1049-1051.
- [23] 陈兵, 李翠萍, 欧阳建, 等. 通关藤提取物体外对人正常免疫细胞及造血干细胞的影响 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2010, 15(10): 887-890.
- Chen B, Li C P, Ouyang J, et al. Effect of extractive of *Marsdenia tenacissima* on human normal immunocytes and hemopoietic stem cells *in vitro* [J]. Chin Clin Oncol, 2010, 15(10): 887-890.
- [24] Xie B, Lu Y Y, Luo Z H, et al. Tenacigenin B ester derivatives from *Marsdenia tenacissima* actively inhibited CYP3A4 and enhanced *in vivo* antitumor activity of paclitaxel [J]. J Ethnopharmacol, 2019, 235: 309-319.
- [25] Lin J T, Ruan J Y, Zhu H, et al. Tenacissoside H induces autophagy and radiosensitivity of hepatocellular carcinoma cells by PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. Dose Response, 2021, 19(2): 15593258211011023.
- [26] Jiang S, Qiu L M, Li Y Q, et al. Effects of *Marsdenia tenacissima* polysaccharide on the immune regulation and tumor growth in H22 tumor-bearing mice [J]. Carbohydr Polym, 2016, 137: 52-58.
- [27] Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. Ann Oncol, 2018, 29(Suppl 4): iv192-iv237.
- [28] 张汝思, 张兰军. 免疫检查点抑制剂新辅助治疗可切除非小细胞肺癌现状与展望 [J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2020, 27(11): 1348-1352.
- Zhang R S, Zhang L J. Current status and prospective of neoadjuvant immune checkpoint inhibitors for resectable non-small cell lung cancer [J]. Chin J Clin Thorac Cardiovasc Surg, 2020, 27(11): 1348-1352.
- [29] Zhao C, Hao H F, Zhao H Y, et al. *Marsdenia tenacissima* extract promotes gefitinib accumulation in tumor tissues of lung cancer xenograft mice via inhibiting ABCG2 activity [J]. J Ethnopharmacol, 2020, 255: 112770.
- [30] Hu Y L, Liu P, Kang L W, et al. Mechanism of *Marsdenia tenacissima* extract promoting apoptosis of lung cancer by regulating Ca^{2+} /CaM/CaMK signaling [J]. J Ethnopharmacol, 2020, 251: 112535.
- [31] Li X H, Li H T, Jin L Y, et al. Ethyl acetate fraction in ethanol extract from root of "Dai-Bai-Jie" (*Marsdenia tenacissima*): Anti-tumor activity in A549 cancer cells [J]. J Tradit Chin Med, 2018, 38(5): 668-675.
- [32] Jiao Y N, Wu L N, Xue D, et al. *Marsdenia tenacissima* extract induces apoptosis and suppresses autophagy through ERK activation in lung cancer cells [J]. Cancer Cell Int, 2018, 18: 149.
- [33] 刘雪涛, 程瑾, 陈锐, 等. 抗血液肿瘤新药研发进展 [J]. 中国新药杂志, 2014, 23(5): 495-504, 509.
- Liu X T, Cheng J, Chen R, et al. International development of new anticancer medicines for hematological cancers [J]. Chin J New Drugs, 2014, 23(5): 495-504, 509.
- [34] 陆忆娟, 马爱霞. CAR-T 细胞免疫疗法治疗血液恶性肿瘤系统综述 [J]. 中国新药杂志, 2020, 29(5): 534-540.
- Lu Y J, Ma A X. Chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy for patients with hematological malignancies: A review [J]. Chin J New Drugs, 2020, 29(5): 534-540.
- [35] Fas S C, Baumann S, Zhu J Y, et al. Wogonin sensitizes resistant malignant cells to TNF α - and TRAIL-induced apoptosis [J]. Blood, 2006, 108(12): 3700-3706.
- [36] Ye B G. Anti-tumor activity and relative mechanism of ethanolic extract of *Marsdenia tenacissima* (Asclepiadaceae) against human hematologic neoplasm *in vitro* and *in vivo* [J]. J Ethnopharmacol, 2014, 153(1): 258-267.
- [37] Wang Y, Chen B Y, Wang Z, et al. *Marsdenia tenacissima* extraction (MTE) inhibits the proliferation and induces the apoptosis of human acute T cell leukemia cells through inactivating PI3K/AKT/mTOR signaling

- pathway via PTEN enhancement [J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (50): 82851-82863.
- [38] 刘陆, 高小玲, 李墨颜, 等. PI3K/Akt 信号通路影响食管癌细胞生长的机制及中药干预作用研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(14): 217-224.
Liu L, Gao X L, Li M Y, et al. Mechanism of PI3K/Akt signaling pathway in affecting growth of esophageal cancer cell and research progress of intervention of traditional Chinese medicine [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2020, 26(14): 217-224.
- [39] 刘宏伟, 于珊虹, 刘凤林, 等. 消癌平注射液联合化疗治疗晚期食管癌的临床观察 [J]. *当代医学*, 2013, 19(24): 3-4, 23.
Liu H W, Yu S H, Liu F L, et al. Clinical observation on the treatment of advanced esophageal cancer by combining chemotherapy with Xiaoaiping Injection [J]. *Contemp Med*, 2013, 19(24): 3-4, 23.
- [40] Fan W, Sun L, Zhou J Q, Zhang C, et al. *Marsdenia tenacissima* extract induces G₀/G₁ cell cycle arrest in human esophageal carcinoma cells by inhibiting mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway [J]. *Chin J Nat Med*, 2015, 13(6): 428-437.
- [41] Jia Y S, Hu X Q, Gabriella H, et al. Antitumor activity of tenacissoside H on esophageal cancer through arresting cell cycle and regulating PI3K/Akt-NF- κ B transduction cascade [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 464937.
- [42] 李岚. 消癌平注射液联合化疗治疗晚期食管癌的临床观察 [J]. *转化医学电子杂志*, 2018, 5(12): 40-42.
Li L. Clinical observation of xiaoguoping injection combined with chemotherapy in the treatment of advanced esophageal cancer [J]. *E J Transl Med*, 2018, 5(12): 40-42.
- [43] Zhou X, Liu M L, Ren Q, et al. Oral and injectable *Marsdenia tenacissima* extract (MTE) as adjuvant therapy to chemotherapy for gastric cancer: A systematic review [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2019, 19(1): 366.
- [44] 李秋华, 王宁, 潘淑云, 等. 通关藤提取物诱导BGC-823细胞凋亡及对MTDH基因表达的作用研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(4): 892-896.
Li Q H, Wang N, Pan S Y, et al. Effect of extract from *Marsdenia tenacissima* on the apoptosis of BGC-823 gastric cancer cell and the expression of MTDH gene [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2017, 35(4): 892-896.
- [45] 陈轶, 陈益耀, 林诚. 乌骨藤提取物对MKN-45大鼠人原位胃癌模型肿瘤生长、转移及环氧合酶-2表达的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(11): 2939-2941.
Chen Y, Chen Y Y, Lin C. Effects of *Glaucouscent Fissistigma* extract on tumor growth, metastasis and cyclooxygenase-2 expression in orthotopic human gastric carcinoma model of MKN-45 rats [J]. *Chin J Gerontol*, 2015, 35(11): 2939-2941.
- [46] Li K Q, Hao K, Zhang Y, et al. C21 fraction refined from *Marsdenia tenacissima*-induced apoptosis is enhanced by suppression of autophagy in human gastric cell lines [J]. *ACS Omega*, 2020, 5(39): 25156-25163.
- [47] 孟昭珂, 吴春霞. 通关藤新甙B的提取及体外抗肿瘤活性研究 [J]. *海峡药学*, 2009, 21(11): 34-37.
Meng Z K, Wu C X. Extraction and *in vitro* antitumor activity of new glucosides B [J]. *Strait Pharm J*, 2009, 21 (11): 34-37.
- [48] Sun L, Ain Q, Gao Y S, et al. Effect of *Marsdenia tenacissima* extract on G₂/M cell cycle arrest by upregulating 14-3-3 σ and downregulating c-myc *in vitro* and *in vivo* [J]. *Chin Herb Med*, 2019, 11(2): 169-176.
- [49] Wang K C, Liu W, Xu Q F, et al. Tenacissoside G synergistically potentiates inhibitory effects of 5-fluorouracil to human colorectal cancer [J]. *Phytomedicine*, 2021, 86: 153553.
- [50] 王恺纯, 徐勤芬, 刘微, 等. 通关藤苷G通过ATM-CHK2-p53信号通路抑制结直肠癌癌细胞增殖 [J]. *天然产物研究与开发*, 2021, 33(4): 554-562.
Wang K C, Xu Q F, Liu W, et al. Tenacissoside G inhibits the proliferation of colorectal cancer cells via ATM-CHK₂-p53 pathway [J]. *Nat Prod Res Dev*, 2021, 33(4): 554-562.
- [51] Hong Z S, Zhuang H B, Qiu C Z, et al. Tenacissoside H induces apoptosis and inhibits migration of colon cancer cells by downregulating expression of *GOLPH₃* gene [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 2824984.
- [52] 李小兰, 张维权, 陈信, 等. 通关藤提取物通过调控上皮间充质转化抑制前列腺癌细胞的侵袭及迁移 [J]. *中药新药与临床药理*, 2021, 32(5): 612-618.
Li X L, Zhang W Q, Chen X, et al. *Marsdenia tenacissima* extract inhibits the invasion and migration of prostate cancer cells by regulating epithelial to mesenchymal transition [J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol*, 2021, 32(5): 612-618.
- [53] Zhang X Q, Ding Y W, Chen J J, et al. Xiaoaiping injection enhances paclitaxel efficacy in ovarian cancer via pregnane X receptor and its downstream molecules [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 261: 113067.
- [54] Chen B Y, Chen D, Lyu J X, et al. *Marsdenia tenacissima* extract (MTE) suppresses cell proliferation by attenuating VEGF/VEGFR2 interactions and promotes apoptosis through regulating PKC pathway in human umbilical vein endothelial cells [J]. *Chin J Nat Med*, 2016, 14(12): 922-930.
- [55] Huang T, Gong W H, Zou C P, et al. *Marsdenia tenacissima* extract sensitizes MG63 cells to doxorubicin-induced

- apoptosis [J]. Genet Mol Res, 2014, 13(1): 354-362.
- [56] Zhu R J, Shen X L, Dai L L, et al. Total aglycones from *Marsdenia tenacissima* increases antitumor efficacy of paclitaxel in nude mice [J]. Molecules, 2014, 19(9): 13965-1375.
- [57] 徐加杰, 葛明华, 郑国湾, 等. 乌骨藤中 C₂₁甾体苷诱导 SACC-83 和 SACC-LM 细胞凋亡的作用及其机制研究 [J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(10): 1205-1211.
Xu J J, Ge M H, Zheng G W, et al. Apoptosis induced by the C₂₁ sterols in *Marsdeniae tenacissimae* caulis and its molecule mechanism of action in SACC-83 and SACC-LM cells [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2019, 36(10): 1205-1211.
- [58] 陈丽佳, 张岩. 通关藤苷 H 抑制低分化鼻咽癌细胞增殖及转移的作用机制研究 [J]. 天津中医药, 2021, 38(9): 1209-1214.
Chen L J, Zhang Y. Study on tenacissoside H inhibiting proliferation and metastasis of poorly-differentiated human nasopharyngeal carcinoma cells [J]. Tianjin J Tradit Chin Med, 2021, 38(9): 1209-1214.
- [59] Dai X B, Ma B Y, Jiang P J, et al. Tenacigenin B has anti-tumor effect in lymphoma by *in vitro* and *in vivo* study [J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 6563-6573.
- [60] 姚闽, 肖草茂, 李玉云, 等. 乌骨藤皂苷类成分提取及体内抗肿瘤作用 [J]. 南昌大学学报: 理科版, 2015, 39(1): 88-90, 95.
Yao M, Xiao C M, Li Y Y, et al. Chemical constituents of glycosides from *Marsdeniatenaccima* and the anticancer activity *in vivo* [J]. J Nanchang Univ Nat Sci, 2015, 39(1): 88-90, 95.
- [61] 刘殿龙. 消癌平注射液联合一线化疗治疗进展期非小细胞肺癌疗效的队列研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2020.
Liu D L. A cohort study on the efficacy of Xiaoaiping Injection combined with first-line chemotherapy in the treatment of progressive non-small cell lung cancer [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2020.
- [62] 邢婷玉. 消癌平注射液对紫杉醇在大鼠体内药代动力学及组织分布的影响 [D]. 上海: 上海交通大学, 2020.
Xing T. Effect of Xiaoaiping Injection on pharmacokinetics and tissue distribution of paclitaxel in rats [D]. Shanghai: Shanghai Jiao Tong University, 2020.
- [63] Zhang D, Wu J R, Wang K H, et al. Which are the best Chinese herbal injections combined with XELOX regimen for gastric cancer? [J]. Medicine, 2018, 97(12): e0127.
- [64] Qi S, Li X, Dong Q, et al. Chinese herbal medicine (xiaoaiping) injections for chemotherapy-induced thrombocytopenia: A randomized, controlled, multicenter clinical trial [J]. J Altern Complement Med, 2019, 25(6): 648-655.
- [65] Zheng A W, Chen Y Q, Fang J, et al. Xiaoaiping combined with cisplatin can inhibit proliferation and invasion and induce cell cycle arrest and apoptosis in human ovarian cancer cell lines [J]. Biomed Pharmacother, 2017, 89: 1172-1177.
- [66] Wen P Y, Wang H B, Ni T Y, et al. A study on the effect and mechanism of Xiaoaiping (XAP) Injection and S-1 combination therapy in inhibiting the invasion and metastasis of human GC cells [J]. Anticancer Agents Med Chem, 2021, 21(8): 1037-1046.
- [67] 杨洋. 消癌平与抗肿瘤药顺铂联用抑制小鼠 Lewis 肺癌生长的机制研究 [D]. 南京: 南京大学, 2014.
Yang Y. Mechanism of antitumor action of combination with Xiao-ai-Ping and cisplatin for the treatment of murine lewis LungCarcinoma [D]. Nanjing: Nanjing University, 2014.
- [68] 韩淑燕, 郑文献, 何曦冉, 等. 消癌平注射液联合吉非替尼对耐药非小细胞肺癌 H460 和 H1975 裸鼠移植瘤的抑制作用 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2016, 30(1): 44-52.
Han S Y, Zheng W X, He X R, et al. Xiaoaiping injection combined with gefitinib inhibits resistant non-small cell lung cancer xenografts H460 and H1975 [J]. Chin J Pharmacol Toxicol, 2016, 30(1): 44-52.
- [69] Luo H, Vong C T, Chen H B, et al. Naturally occurring anti-cancer compounds: Shining from Chinese herbal medicine [J]. Chin Med, 2019, 14: 48.
- [70] 陈信义, 董青, 田劭丹, 等. 恶性肿瘤中医药维持治疗临床价值与述评 [J]. 北京中医药大学学报, 2021, 44(9): 777-783.
Chen X Y, Dong Q, Tian S D, et al. Comment on the clinical value of traditional Chinese medicine in the maintenance treatment of tumor [J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2021, 44(9): 777-783.
- [71] 王曙. 通光藤抗癌活性物质基础及其制剂研究 [D]. 成都: 四川大学, 2006.
Wang S. Studies on Tongguangteng about its antitumorous compositions and effects, preparation technology of active fractions and injectable powder [D]. Chengdu: Sichuan University, 2006.
- [72] 徐东伟. 傣药通关藤调控细胞凋亡抑制 A549 细胞生长和转移的物质基础和作用机制研究 [D]. 北京: 中央民族大学, 2018.
Xu D W. Study on the material basis and mechanism of action of the Dai medicine *Marsdenia tenacissima* in regulating apoptosis and inhibiting the growth and metastasis of A549 cells [D]. Beijing: Central University for Nationalities, 2018.

[责任编辑 刘东博]