

- [19] Rómulo O, Sofia V, Juanita F, et al. Evaluation of fungal endophytes for lignocellulolytic enzyme production and wood biodegradation [J]. *Int Biodegrad Biodegr*, 2006, 57(2): 129-135.
- [20] Wang J W, Wu J H, Huang W Y, et al. Laccase production by *Monotropa* sp., an endophytic fungus in *Cynodon dactylon* [J]. *Bioresour Technol*, 2006, 97(5): 786-789.
- [21] Lee A, Charles N, Reynolds M. Bacteria and phytoremediation: new uses for endophytic bacteria in plants [J]. *Trends Biotechnol*, 2005, 23(1): 6-8.
- [22] Cankar K, Kraigher H, Ravnkar M, et al. Bacterial endophytes from seeds of Norway spruce (*Picea abies* L. Karst) [J]. *FEMS Microbiol Lett*, 2005, 244(2): 341-345.
- [23] Wang G, Li Z Q. Isolation of endophytic colonizing bacteria from wheat and its antagonism on the wheat pathogenic fungi of *Rhizoctonia cerealis* [J]. *Microbiology* (微生物学通报), 2005, 32(2): 20-24.
- [24] Xiao Y P, Chen J J, Zhang H Y, et al. Studies on the chemical constituents of *Fusarium* sp. from seagrass endophytic fungus [J]. *Chin J Mar Drugs* (中国海洋药物杂志), 2004, 23(5): 11-13.
- [25] Hashiba T, Narisawa K. The development and endophytic nature of the fungus *Heteroconium chaetospira* [J]. *FEMS Microbiol Lett*, 2005, 252(2): 191-196.
- [26] Wang H X, Chen S L, Huo J. A preliminary study on an endophytic fungus isolate from *Ginkgo biloba* and its flavone-like products [J]. *Ind Microbiol* (工业微生物), 2004, 34(2): 15-34.
- [27] Zhu F, Lin Y C, Zhou S N, et al. Xanthone derivatives isolated from tow mangrove endophytic fungi # 2526 and # 1850 from the South China Sea [J]. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2004, 16(5): 406-409.
- [28] Fábio A, Barros P, Rodrigues-Filho E. Four spiroquinazoline alkaloids from *Eupenicillium* sp. isolated as an endophytic fungus from leaves of *Murraya paniculata* (Rutaceae) [J]. *Biochem System Ecol*, 2005, 33(3): 257-268.
- [29] Davis R A, Andjic V, Kotiw M, et al. Phomoxins B and C; Polyketides from an endophytic fungus of the genus *Eupenicillium* [J]. *Phytochemistry*, 2005, 66(23): 2771-2775.
- [30] Yin J W, Chen Y W, Yang L Y, et al. Study on endophytic fungi in *Aloe vera* L. Isolation and identification of endophytic fungi [J]. *J Microbiol* (微生物学杂志), 2004, 24(1): 25-26.
- [31] Zeng S R, Ke Y, Fang B Y, et al. Diversity and correlation of endophytic fungi and rhizosphere fungi isolated from *Diphylleia sinensis* [J]. *J Zhuzhou Inst Tech* (株洲工学院学报), 2005, 19(1): 25-27.
- [32] Shi W, Luo J P, Ding Z H, et al. Isolation and identification of endophytic fungi of *Huperzia serrata* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2005, 36(2): 281-283.
- [33] Nie L Y, Chen L, Ren A Z, et al. Detection, isolation and identification of endophytes in *Lolium perenne* L. [J]. *Microbiology* (微生物学通报), 2005, 32(1): 10-14.
- [34] Li X L. Separation on endophytic funguses of *Dyosma versipellis* underground stem [J]. *J Yunnan Norm Univ: Nat Sci* (云南师范大学学报:自然科学版), 2005, 25(2): 49-51.
- [35] Gao X X, Zhou H, Xu D Y, et al. High diversity of endophytic fungi from the pharmaceutical plant, *Heterosmilax japonica* Kunth revealed by cultivation-independent approach [J]. *FEMS Microbiol Lett*, 2005, 249(2): 255-266.
- [36] Ma T Y, Dong Z L. The study of isolating endophytic fungus synthesizing taxol from plant [J]. *J Northwest Univ: Nat Sci* (西北大学学报:自然科学版), 1999, 29(1): 47-49.
- [37] Guo S P, Jiang B, Su Y Z, et al. Study on producing substance similar to podophyllotoxin by the endophytic fungus of *Dyosma veitchii* [J]. *Biotechnology* (生物技术), 2004, 14(2): 55-57.
- [38] Yang X Z, Guo S P, Zhang L Q, et al. Select of producing podophyllotoxin endophytic fungi from podophyllin plant [J]. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2003, 15(5): 419-422.
- [39] Stierle A, Strobel G A, Stierle D. Taxol and taxane production by *Taxomyces andreanae* [J]. *Science*, 1993, 260(5105): 214-216.

植物挥发油中异戊二烯萜类的抗肿瘤作用研究进展

韦敏^{1,2}, 臧林泉^{3*}, 陶亮¹

(1. 中山大学基础医学院, 广东 广州 510080; 2. 广州医学院护理学院, 广东 广州 510180;

3. 广东药学院药理学院, 广东 广州 510006)

摘要: 挥发油在自然界分布广泛、资源丰富, 许多挥发油具有良好的抗肿瘤活性, 而且其抗肿瘤机制复杂多样, 因此挥发油作为天然抗肿瘤药物具有很大的研究价值和开发前景。综述挥发油的主要成分——异戊二烯萜类的抗肿瘤作用及机制、临床应用以及构效关系, 为挥发油抗肿瘤的进一步药理研究、构效关系研究以及开发应用提供参考。

关键词: 挥发油; 抗肿瘤活性; 异戊二烯萜类

中图分类号: R282.71

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2007)11-1754-04

Advances in studies on antitumor activity of isoprenoids from plant volatile oil

WEI Min^{1,2}, ZANG Lin-quan³, TAO Liang¹

(1. School of Basic Medical Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; 2. Nursing School

of Guangzhou Medical College, Guangzhou 510180, China; 3. School of Pharmacology,

Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)

Key words: volatile oil; antitumor activity; isoprenoids

收稿日期: 2006-12-31

基金项目: 国家自然科学基金资助课题(30572177)

作者简介: 韦敏(1973—), 中山大学基础医学院药理专业在读硕士, 研究方向为肿瘤药理学。

* 通讯作者 臧林泉 E-mail: zanglq@yahoo.com

挥发油(volatile oil)又称精油(essential oil),是一类具有挥发性可随水蒸气蒸馏出来的油状液体,大部分具有香气,如薄荷油、丁香油等。挥发油为多种化合物的混合物,其中有脂肪族化合物、芳香族化合物,但更多为萜类衍生物。挥发油中的萜类主要为单萜与倍半萜。含挥发油的植物药非常多,尤以唇形科(薄荷、紫苏、藿香等)、伞形科(茴香、当归、芫荽、白芷、川芎等)、菊科(艾叶、茵陈蒿、苍术、白术、木香等)、芸香科(橙、桔、花椒等)、樟科(樟、肉桂等)、姜科(生姜、姜黄、郁金等)、松科(油松、马尾松、红松、华山松)、柏科(龙柏、侧柏、塔柏)等更为丰富。

在近几十年的抗肿瘤药物研究中,人们越来越多地将目光投向植物来源的抗癌物质,植物挥发油的抗肿瘤作用也受到高度关注。大量的研究表明,挥发油中的多种类异戊二烯萜类有抗肿瘤作用。Tatman^[1]等通过在数据库(Dr. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Databases, Agricola, Biological Abstracts, and FSTA Indexing and Abstracting Databases)的查找,发现了分属7个科的植物179种异戊二烯萜类成分,对其中的41种进行了筛选,发现有不同程度的抑制B16细胞和HL-60细胞的增殖作用。紫苏醇(perillyl alcohol)和右旋柠檬烯(*d*-limonene)在进行大量研究后已分别进入临床Ⅱ期和Ⅰ期试验。 β -桉香烯^[2](β -elemene)已在我国研发为二类抗肿瘤新药——桉香烯乳注射液,目前在临床广泛用于恶性浆膜腔积液、肺癌、消化道肿瘤、脑瘤以及其他浅表性肿瘤的治疗。本文拟对挥发油中主要成分异戊二烯萜类的抗肿瘤作用进行综述。

1 异戊二烯萜类的抗肿瘤作用

异戊二烯萜类的抗肿瘤作用体现在肿瘤发生的多个阶段,包括预防肿瘤的发生、抑制肿瘤的进展、抗肿瘤转移、逆转已生成的肿瘤和化疗增敏作用,涉及多种肿瘤模型,包括白血病、乳腺癌、肺癌、结肠癌、胰腺癌、口腔癌、肝癌、前列腺癌、胃癌等。其抗肿瘤作用有一定的选择性,对肿瘤组织的作用要大于正常组织,如紫苏醇能诱导 Bcr/Abl 转化的粒细胞株^[3]、乳腺癌细胞^[4]发生细胞凋亡或细胞周期阻滞,但对正常的组织无作用;法尼醇(farnesol)^[5]对子宫颈癌 HeLa-S3K 细胞株有毒性,但对正常的纤维细胞 CF-3 无毒; β -紫罗兰酮(β -ionone)和香叶醇(geraniol)^[6]诱导乳腺癌细胞株 MCF-7 细胞停滞于 G₁ 和 G₂/M 期,但对正常乳腺癌细胞株 MCF-10F 作用很弱; β -紫罗兰酮^[7]对正常结肠细胞株 CCD18 的 IC₅₀ 值比其对 Caco-2 结肠癌细胞株 IC₅₀ 高 3 倍。

2 异戊二烯萜类的抗肿瘤机制

大量的研究表明类异戊二烯萜类通过对肿瘤细胞周期的阻滞^[8-10]和诱导凋亡^[2,3]发挥抗肿瘤作用。进一步的机制研究主要集中在小 G 蛋白的异戊二烯化的抑制、调节细胞凋亡和细胞周期有关基因的表达、调节信号传导通路、影响磷脂酰胆碱的代谢等。

2.1 选择性抑制小 G 蛋白的异戊二烯化:异戊二烯萜类可选择性抑制小 G 蛋白的异戊二烯化。小 G 蛋白功能与异戊二烯化密切相关,异戊二烯化是小 G 蛋白正确的膜定位,进

而与底物和调节分子相互作用,正常转导细胞跨膜信号的前提。因此抑制这些小 G 蛋白的异戊二烯化会影响细胞信号转导通路,从而改变细胞生物学行为^[11]。

进一步研究萜类对小 G 蛋白异戊二烯化抑制的分子机制,最初认为是抑制了法尼基蛋白转移酶(farnesyl protein transferase)的活性^[12],后续的研究发现萜类可通过抑制 HMG-CoA 还原酶,包括抑制其转录、翻译,促进其降解而抑制蛋白质的异戊二烯化。HMG-CoA 还原酶为甲羟戊酸途径(亦称胆固醇合成途径)中的限速酶。在肿瘤组织中,HMG-CoA 还原酶的活性上调,且不受胆固醇的负反馈调节,对异戊二烯萜类的敏感性要远远超出正常细胞,因此异戊二烯萜类首先会选择性影响恶性肿瘤的生长。HMG-CoA 还原酶的抑制会减少蛋白质异戊二烯化底物 farnesyl diphosphate (FPP)和 geranylgeranyl pyrophosphate (GGPP)的合成,从而影响了蛋白质异戊二烯化^[12]。

2.2 调节细胞凋亡和细胞周期有关基因的表达:大量研究表明异戊二烯萜类能通过调节细胞凋亡和细胞周期有关的基因,而诱导细胞凋亡和抑制细胞的增殖。上调促凋亡基因的表达或促进活性,如 Bak^[8]、bax^[4]、bad^[4]、caspase-3^[9];下调抗凋亡基因的表达或抑制活性来诱导细胞凋亡,如 BCL-XL^[8];可抑制 cyclin D1^[11]、cyclin E^[4,11]、cyclin A^[11]、CDK2^[4,11]、CDK4^[11]的表达,而 cyclin D、E 和 A 的抑制剂 p21 Cip1/Waf1 的表达增加^[4]。

2.3 调节信号传导通路:紫苏醇能逆转 DMBA 诱导的大鼠晚期乳腺癌,其机制可能与 TGF- β 信号传导途径的诱导与激活有关^[4]。TGF- β 超家族成员是多细胞生物中调节生长和分化的因子。它们广泛地调节各种基本生物学过程,对多种细胞系,如上皮细胞、造血细胞、内皮细胞的生长有强烈的抑制作用,还可诱导细胞外基质和细胞黏着分子的表达,从而调控细胞间信息传递。紫苏醇诱导 TGF- β 导致两个下游事件,即诱导细胞的周期阻滞和凋亡的发生,从而发挥抗乳腺癌作用。

紫苏醇能诱导 Bcr/Abl 转化的造血细胞停滞于 G₁ 期和发生细胞凋亡,其机制是阻断 Ras 的下游信号传导途径和 Mek-Erk 传导途径,对 Ras 活性和蛋白的异戊二烯化无影响^[10]。紫苏醇还能预防 DMBA 诱导的 TPras 小鼠细胞色素瘤的发生,其机制可能与紫苏醇下调 Ras 蛋白的水平和抑制其下游的 Ras/Raf/MAPK 和 Akt 的激活有关^[13]。

2.4 影响磷脂酰胆碱(phosphatidylcholine, PC)的代谢:磷脂酰胆碱是真核细胞主要的磷脂,在细胞膜功能和脂蛋白分泌以及作为第二信使前体方面起着关键作用。有实验表明异戊二烯萜类可能通过抑制磷脂酰胆碱的合成,导致细胞凋亡和细胞周期停滞。Thomas 等^[14]的报道认为法尼醇诱导 CHO 细胞凋亡,是由于激活磷脂酰胆碱合成途径的限速酶三磷酸胞苷(CTP):磷酸胆碱二胞苷酰基转移酶(choline-phosphate cytidylyltransferase alpha, CCT α),使得 CCT α 转移至核被膜,随之转移至核外,由 caspases 催化发生水解,从而干扰了磷脂酰胆碱的 CDP 合成途径。

然而, Marcia 等^[15]的报道与上述有所不同,他认为法尼醇

导致的细胞凋亡与磷酸胆碱的合成抑制无关,可能是通过磷酸胆碱的下游化合物——二酯酰甘油介导的一些途径有关。

2.5 抗血管生成作用: Heleni 等^[16]的实验表明紫苏醇有抗血管生成作用,包括抑制鸡胚绒毛尿囊膜(CAM)中新血管的生成,抑制内皮细胞的增殖和形成毛细管样网状结构,抑制癌细胞中血管内皮生长因子 VEGF 的分泌及内皮细胞中血管生长素 Ang2 的分泌,此外还能诱导内皮细胞凋亡,说明紫苏醇较强的抗肿瘤作用与其抗血管生成作用有关。

2.6 放疗增敏作用: 近年来的研究表明紫苏醇能增强肿瘤细胞对放疗化疗的敏感性。Deepika 等^[17]报道虽然大部分的恶性神经胶质瘤细胞对放疗及化疗有抵抗作用,但紫苏醇单用或与电离辐射、顺铂、阿霉素合用能诱导恶性神经胶质瘤细胞暂时停滞于 G₂/M 期,因为 G₂/M 期是对辐射最敏感的时期。细胞停滞于 G₂/M 期可能是紫苏醇产生放疗增敏作用的机制。此外紫苏醇能上调 T98G 细胞株中 Fas-L 和增强对 Fas 介导的细胞凋亡的敏感性,但显性 Fas 相关死亡结构域(dominant negative fas-associated death domain, FADD-DN)阴性和分泌 Crm A 的 T98G 细胞株能抑制紫苏醇的放疗增敏作用,说明紫苏醇的放疗增敏作用与 Fas 有关的信号传导有关。紫苏醇对前列腺癌细胞也有类似作用^[18]。

3 异戊二烯萜类抗肿瘤的构效关系

Crowell^[23]研究了 26 种柠檬烯类似物对人结肠癌细胞株 HT-29 的增殖的影响,发现其抑制细胞增殖的能力与官能团结构有密切关系:单羟基=酯=醛>硫醇>酸=二醇=环氧化合物>三醇>未取代。He 等^[24]发现环状含氧萜类紫苏醛、香芹酚、百里香酚对 B16(F10)黑色素瘤细胞增殖的抑制作用比右旋柠檬烯稍强。大量关于右旋柠檬烯与紫苏醇的研究证实了紫苏醇、紫苏酸等含氧萜类的抗肿瘤活性比未取代的右旋柠檬烯强。

Holstein 等^[25]研究了包括紫苏醇、右旋柠檬烯在内的 20 种单萜类化合物的结构与其调控 Ras 及 Ras 相关蛋白表达的活性,总结出构效关系的模型:六元的环状结构为必需结构,C3/C5 或 C6 或 C7 应有含氧取代;C1-2 和 C8-9 位为单键或双键结构;C4 可为 S 或 R 构型。此构效关系模型为萜类抗肿瘤活性与结构的研究提供了一定的参考价值。

4 紫苏醇和右旋柠檬烯的临床试验

类异戊二烯萜类当中的右旋柠檬烯和紫苏醇已分别进入 I 期和 II 期临床实验。紫苏醇的 I 期^[19,20]和 II 期^[21,22]实验表明有一系列与剂量相关的不良反应,主要是消化道反应,如恶心、呕吐、厌食、饱胀、打嗝、腹泻或便秘、不适气味等,另外还有疲劳、低血钾(可通过口服钾制剂克服^[19])。由于紫苏醇的不良反应可能与制剂中使用的大豆油基质有关^[20],在使用量更高的紫苏醇制剂,每 700 mg 含 675 mg 的紫苏醇,可减少每日摄入的大豆油,从而减少胃肠道反应。

紫苏醇的 II 期临床实验结果不容乐观。晚期卵巢癌症病人口服紫苏醇胶囊(每 500 mg 含有 250 mg 紫苏醇和 250 mg 大豆油)1 200 mg/m²,每天 4 次,未见有明显积极的临床效果^[22]。晚期激素抵抗性前列腺癌病人的 II 期临床实验也未观察到客观的抗癌活性^[21]。紫苏醇 II 期临床实验缺乏抗

癌活性的原因可能与肿瘤的敏感性有关,另外也与受试者不能耐受胃肠道反应,服药时间不够有关。

5 β-榄香烯抗肿瘤的临床应用

目前榄香烯乳剂在临床主要用于恶性浆膜腔液、肺癌、消化道肿瘤、脑瘤以及其他浅表性肿瘤化疗,对白血病、恶性淋巴瘤、食管癌、胃癌、乳腺癌等亦有一定疗效。胸腹腔内注射榄香烯对恶性胸腔积液有良好的疗效,榄香烯乳剂组完全缓解率 76.7%,总缓解率 93.3%,优于对照组(顺铂,DDP),而且榄香烯乳剂组近期疗效、生活质量、生存时间均优于 DDP。榄香烯乳剂联合化疗可提高胃癌细胞对化疗药物的敏感性,逆转晚期胃癌患者对化疗药物的耐药性。榄香烯乳剂联合化学药物能有效控制卵巢癌腹水形成,提高患者生存质量,并减轻化疗药物的胃肠道反应和骨髓抑制等毒副作用。肝动脉插管灌注榄香烯乳剂治疗 32 例中晚期肝癌,结果发现能有效地灭活肿瘤,并可改善中晚期肝癌患者的肝功能和临床症状,提高其生活质量。

6 展望

挥发油有脂溶性高,易于穿透生物膜的特性,使得它在抗病毒、抗菌、抗肿瘤药物开发方面具有良好的前景。如何在有效的挥发油中分离出作用更强的有效部位或单体是今后进一步研究的方向。此外在挥发油抗肿瘤机制的基础研究中,鲜有诱导分化作用的报道,值得进一步研究。

挥发油中最引人注目的成分——紫苏醇在抗肿瘤的 I 期临床试验中,结果并不理想,所需服用的剂量大,剂量限制的胃肠道反应等都是有待解决的问题。进一步的剂型改造,减少或取代紫苏醇胶囊中的大豆油基质可能有助于减少胃肠道反应。如何以紫苏醇为先导化合物,进行结构修饰与改造,获得抗肿瘤作用更强的化合物也值得关注。此外,利用我国丰富的植物资源,继续寻找挥发油中其他有抗肿瘤的成分,也是挥发油研究的方向。

挥发油的安全性评价亦是值得关注的一个问题。Beth 等^[26]报道紫苏醇在 NMBA 诱导的大鼠食管癌的早期有轻微的促癌作用,而高剂量的紫苏醇能使肿瘤体积稍有下降。因此需要有更多的证据表明挥发油的安全性。

References:

- [1] Tatman D, Mo H B. Volatile isoprenoid constituents of fruits, vegetables and herbs cumulatively suppress the proliferation of murine B16 melanoma and human HL-60 leukemia cells [J]. *Cancer Lett*, 2002, 175(2): 129-139.
- [2] Hua W F, Cai S H. Basic and clinical studies on antitumor activity of β-elemene [J]. *J Chin Med Mater* (中草药), 2006, 29(1): 93-96.
- [3] Sahin M B, Perman S M, Jenjins G, et al. Perillyl alcohol selectively induces G₀/G₁ arrest and apoptosis in Bcr/Abl-transformed myeloid cell lines [J]. *Leukemia*, 1999, 13: 1581-1591.
- [4] Arizai E A, Satomi Y, Ellis M J, et al. Activation of the transforming growth factor β signaling pathway and induction of cytoskeleton and apoptosis in mammary carcinomas treated with the anticancer agent perillyl alcohol [J]. *Cancer Res*, 1999, 59: 1917-1928.
- [5] Yazlovitskaya E M, Melnykovich G. Selective farnesol toxicity and translocation of protein kinase C in neoplastic HeLa-S3K and non-neoplastic CF-3 cells [J]. *Cancer Lett*, 1995, 88(2): 179-183.
- [6] Duncan R E, Lau D, El-Sohemy A, et al. Gernaiol and beta-ionone inhibit proliferation, cell cycle progression, and cyclin-dependent kinase 2 activity in MCF-7 breast cancer

- cells independent of effects of HMG-CoA reductase activity [J]. *Biochem Pharmacol*, 2004, 68(9): 1739-1747.
- [7] Hentosh P, Yuh S H, Elson C E, et al. Sterol-independent regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in tumor cells [J]. *Mol Carcinog*, 2001, 32(3): 154-166.
- [8] Burke Y D, Ayoubi A S, Werner S R, et al. Effects of the isoprenoids perillyl alcohol and farnesol on apoptosis biomarkers in pancreatic cancer chemo-prevention [J]. *Anti-cancer Res*, 2002, 22: 3127-3134.
- [9] Xu M, Floyd H S, Greth S M, et al. Perillyl alcohol-mediated inhibition of lung cancer cell line proliferation: potential mechanisms for its chemotherapeutic effects [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2004, 195(2): 232-246.
- [10] Clark S S, Zhong L, Filiault D, et al. Anti-leukemia effect of perillyl alcohol in Bcr/Abl-transformed cells indirectly inhibits signaling through Mek in a Ras-and Raf-independent fashion [J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9: 4494-4504.
- [11] Huanbiao M, Elson C E. Studies of the isoprenoid mediated inhibition of mevalonate synthesis applied to cancer chemotherapy and chemoprevention [J]. *Exp Biol Med*, 2004, 229: 567-585.
- [12] Mo H B, Elson C E. Studies of the isoprenoid-mediated inhibition of mevalonate synthesis applied to cancer chemotherapy and chemoprevention [J]. *Exp Biol Med*, 2004, 229: 567-585.
- [13] Liuria-Prevatt M, Morreale J, Gregus J, et al. Effects of perillyl alcohol on melanoma in the TPras mouse model [J]. *Cancer Epidemiol Biom Prev*, 2002, 11: 573-579.
- [14] Lagace T A, Miller J R, Ridgway N D. Caspase processing and nuclear export of CTP: Phosphocholine cytidyltransferase during farnesol-induced apoptosis [J]. *Mol Cell Biol*, 2002, 22(13): 4851-4862.
- [15] Wright M M, Henneberry A L, Lagace T A, et al. Uncoupling farnesol-induced apoptosis from its inhibition of phosphatidylcholine synthesis [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(27): 25254-25261.
- [16] Loutrari H, Hatziaepostolou M, Skouridou V, et al. Perillyl alcohol is an angiogenesis inhibitor [J]. *J Pharmacol Exper Ther Fast Forward*, 2004, 311: 568-575.
- [17] Rajesh D, Stenzel R A, Howard S P. Perillyl alcohol as a radio-/chemosensitizer in malignant glioma [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(38): 35968-35978.
- [18] Rajesh D, Howard S. Perillyl alcohol mediated radiosensitization via upregulation of the fas pathway in prostate cancer cells [J]. *Prostate*, 2003, 57: 14-23.
- [19] Hudes G R, Szarka C E, Adams A, et al. Phase I pharmacokinetic trial of perillyl alcohol (NSC 641066) in patients with refractory solid malignancies [J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6: 3071-3080.
- [20] Murren J R, Pizzorno G, DiStasio S A, et al. Phase I study of perillyl alcohol in patients with refractory malignancies [J]. *Cancer Biol Ther*, 2002, 1: 130-135.
- [21] Liu G, Oettel K, Bailey H, et al. Phase I trial of perillyl alcohol (NSC 641066) administered daily in patients with metastatic androgen independent prostate cancer [J]. *Invest New Drugs*, 2003, 21: 367-372.
- [22] Bailey H H, Levy D, Harris L S, et al. A phase I trial of daily perillyl alcohol in patients with advanced ovarian cancer: Eastern cooperative oncology group study E2E96 [J]. *Gynecol Oncol*, 2002, 85: 464-468.
- [23] Crowell P L, Ren Z, Lin S, et al. Structure-activity relationships among monoterpene inhibitors of protein isoprenylation and cell proliferation [J]. *Biochem Pharmacol*, 1994, 47(8): 1405-1415.
- [24] He L, Mo H B, Hadisaiol S, et al. Isoprenoids suppress the growth of murine B16 melanomas *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Nutr*, 1997, 127(5): 668-674.
- [25] Holstein S A, Hohl R J. Monoterpene regulation of Ras and Ras-related protein expression [J]. *J Lipid Res*, 2003, 44: 1209-1215.
- [26] Liston B W, Nines R, Carlton P S, et al. Perillyl alcohol as a chemopreventive agent in N-nitrosodimethylbenzylamine-induced rat esophageal tumorigenesis [J]. *Cancer Res*, 2003, 63: 2399-2403.

藏药雪灵芝研究进展

李 明¹, 伍贤学¹, 成 丽²

(1. 玉溪师范学院 化学与环境科学系, 云南 玉溪 653100; 2. 四川大学华西药学院, 四川 成都 610041)

摘 要: 讨论雪灵芝在藏药中的特定含义, 综述了雪灵芝的药用沿革, 药理活性、化学成分研究进展, 提出雪灵芝深入研究开发的方向。

关键词: 藏药; 甘肃蚤缀; 卵瓣蚤缀

中图分类号: R282.71

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2007)11-附 1-03

Advances in studies on Tibetan *Herba Arenariae Kansuensis*

LI Ming¹, WU Xian-xue¹, CHENG Li²

(1. Department of Chemistry and Environmental Science, Yuxi Normal University, Yuxi 653100, China;

2. West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

Key words: Tibetan herb; *Arenaria kansuensis* Maxim.; *Arenaria kansuensis* Maxim. var.

ovatifetala Tsui

雪灵芝系石竹科(Caryophyllaceae)蚤缀属(*Arenaria* L.)多年生草本植物。石竹科蚤缀属又称为无心菜属, 本属植物常被统称为蚤缀、雪灵芝或无心菜。蚤缀属植物全世界共有 306 种、17 种亚, 隶属于 10 个亚属, 主要分布于北半球

温带和寒带; 我国有 6 个亚属约 110 种^[1]。文献对蚤缀属植物记载较多, 但记录不一, 容易混淆。本文将对藏药雪灵芝(甘肃蚤缀和卵瓣蚤缀)与蚤缀属其他种植物之间的关系进行讨论, 同时将对藏药雪灵芝的药理、化学成分研究进展做

收稿日期: 2007-03-09

作者简介: 李明(1969—), 男, 云南省石屏县人, 副教授, 长期从事分析化学的教学和科研工作, 发表科研论文 30 余篇。

Tel: (0877)2057047 E-mail: xxw@yxtc.net.

植物挥发油中异戊二烯萜类的抗肿瘤作用研究进展

作者: 韦敏, 臧林泉, 陶亮, [WEI Min](#), [ZANG Lin-quan](#), [TAO Liang](#)
作者单位: 韦敏, [WEI Min](#)(中山大学基础医学院, 广东, 广州, 510080; 广州医学院护理学院, 广东, 广州, 510180), 臧林泉, [ZANG Lin-quan](#)(广东药学院药理学院, 广东, 广州, 510006), 陶亮, [TAO Liang](#)(中山大学基础医学院, 广东, 广州, 510080)
刊名: 中草药 **ISTIC PKU**
英文刊名: [CHINESE TRADITIONAL AND HERBAL DRUGS](#)
年, 卷(期): 2007, 38(11)
被引用次数: 2次

参考文献(26条)

1. [Tatman D;Mo H B](#) [Volatile isoprenoid constituents of fruits,vegetables and herbs cumulatively suppress the proliferation of murine B16 melanoma and human HL-60leukemia cells](#)[外文期刊] 2002(02)
2. [Hua W F;Cai S H](#) [Basic and clinical studies on antitumor activity of \$\beta\$ -elemene](#) 2006(01)
3. [Sahin M B;Perman S M;Jenjins G](#) [Perillyl alcohol selectively induces G0/G1 arrest and apoptosis in Bcr/Abltransformed myeloid cell linea](#)[外文期刊] 1999
4. [Arizai E A;Satomi Y;Ellis M J](#) [Activation of the transforming growth factor \$\beta\$ signaling pathway and induction of cytostasis and apoptosis in mammary carcinomas treated with the anticancer agent perillyl alcohol](#)[外文期刊] 1999
5. [Yazlovitskaya E M;Melnikovych G](#) [Selective farnesol toxicity and translocation of protein kinase C in neoplastic HeLa-S3K and non-neoplastic CF-3 cells](#)[外文期刊] 1995(02)
6. [Duncan R E;Lau D;El-Sohemy A](#) [Gernaol and beta-ionone inhibit proliferation,cell cycle progression,and cyclin-dependent kinase 2 activity in MCF-7 breast cancer cells independent of effects of HMG-CoA reductase activity](#)[外文期刊] 2004(09)
7. [Hentosh P;Yuh S H;Elson C E](#) [Sterol-independent regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in tumor cells](#)[外文期刊] 2001(03)
8. [Burke Y D;Ayoubi A S;Werner S R](#) [Effects of the isoprenoids perillyl alcohol and farnesol on apoptosis biomarkers in pancreatic cancer chemo-prevention](#)[外文期刊] 2002
9. [Xu M;Floyd H S;Greth S M](#) [Perillyl alcoholmediated inhibition of lung cancer cell line proliferation:potential mechanisms for its chemotherapeutic effects](#)[外文期刊] 2004(02)
10. [Clark S S;Zhong L;Filiault D](#) [Anti-leukemia effect of perillyl alcohol in Bcr/Abl-transformed cells indirectly inhibits signaling through Mek in a Ras-and Raf-independent fashion](#)[外文期刊] 2003
11. [Huanbiao M;Elson C E](#) [Studies of the isoprenoid mediated inhibition of mevalonate synthesis applied to cancer chemotherapy and chemoprevention](#)[外文期刊] 2004
12. [Mo H B;Elson C E](#) [Studies of the isoprenoid-mediated inhibition of mevalonate synthesis applied to cancer chemotherapy and chemoprevention](#)[外文期刊] 2004
13. [Lluria-Prevatt M;Morreale J;Gregus J](#) [Effects of perillyl alcohol on melanoma in the TPras mouse model](#)[外文期刊] 2002(6)
14. [Lagace T A;Miller J R;Ridgway N D](#) [Caspase processing and nuclear export of CTP:Phosphocholine cytidyltransferase during farnesol-induced apoptosis](#)[外文期刊] 2002(13)
15. [Wright M M;Henneberry A L;Lagace T A](#) [Uncoupling farnesol-induced apoptosis from its inhibition of](#)

[phosphatidylcholine synthesis](#)[外文期刊] 2001(27)

16. [Loutrari H;Hatziapostolou M;Skouridou V](#) [Perillyl alcohol is an angiogenesis inhibitor](#)[外文期刊] 2004(2)

17. [Rajesh D;Stenzel R A;Howard S P](#) [Perillyl alcohol as a radio-/chemosensitizer in malignant glioma](#) [外文期刊] 2003(38)

18. [Rajesh D;Howard S](#) [Perillyl alcohol mediated radiosensitization via upregulation of the fas pathway in prostate cancer cells](#) 2003

19. [Hudes G R;Szarka C E;Adams A](#) [Phase I pharmacokinetic trial of perillyl alcohol \(NSC 641066\) in patients with refractory solid malignancies](#) 2000

20. [Murren J R;Pizzorno G;DiStasio S A](#) [Phase I study of perillyl alcohol in patients with refractory malignancies](#) 2002

21. [Liu G;Oettel K;Bailey H](#) [Phase II trial of perillyl alcohol \(NSC 641066\) administered daily in patients with metastatic androgen independent prostate cancer](#)[外文期刊] 2003(3)

22. [Bailey H H;Levy D;Harris L S](#) [A phase II trial of daily perillyl alcohol in patients with advanced ovarian cancer:Eastern cooperative oncology group study E2E96](#)[外文期刊] 2002

23. [Crowell P L;Ren Z;Lin S](#) [Structure-activity relationships among monoterpenes inhibitors of protein iso prenylation and cell proliferation](#)[外文期刊] 1994(08)

24. [He L;Mo H B;Hadisusiol S](#) [Isoprenoids suppress the growth of murine B16 melanomas in vitro and in vivo](#)[外文期刊] 1997(05)

25. [Holstein S A;Hohl R J](#) [Monoterpene regulation of Ras and Ras-related protein expression](#)[外文期刊] 2003

26. [Liston B W;Nines R;Carlton P S](#) [Perillyl alcohol as a chemopreventive agent in N-nitrosomethylbenzylamine-induced rat esophageal tumorigenesis](#)[外文期刊] 2003

本文读者也读过(10条)

1. [赵利琴](#) [蜡梅科茜类成分及其生物活性](#)[期刊论文]-[时珍国医国药](#)2011, 22(7)

2. [赵利琴](#). [ZHAO LI-qin](#) [山胡椒属茜类及其生物活性研究进展](#)[期刊论文]-[时珍国医国药](#)2006, 17(2)

3. [南敏伦](#). [赫玉芳](#). [赵雪娇](#). [初洪波](#). [赵全成](#) [尾叶香茶菜总二萜类成分体外抗肿瘤作用](#)[期刊论文]-[长春中医药大学学报](#)2010, 26(4)

4. [毛水春](#). [郭跃伟](#). [MAO Shui-Chun](#). [GUO Yue-Wei](#) [中国东海杉叶蕨藻中二萜类化学成分的研究](#)[期刊论文]-[中国海洋大学学报\(自然科学版\)](#)2010, 40(5)

5. [许庆轩](#). [王勇](#). [刘志强](#). [刘淑莹](#). [田成](#). [XU Qing-Xuan](#). [WANG Yong](#). [LIU Zhi-Qiang](#). [LIU Shu-Ying](#). [TIAN Cheng](#) [草乌中二萜类生物碱的电喷雾串联质谱研究](#)[期刊论文]-[高等学校化学学报](#)2005, 26(4)

6. [张园](#). [王菁](#). [刘冰晶](#). [袁媛](#). [陈光英](#). [张信文](#) [海南四种暗罗属植物挥发油对三种癌细胞的体外增殖抑制作用](#)[期刊论文]-[山东医药](#)2011, 51(15)

7. [林丽芳](#). [林观样](#). [楚生辉](#) [浙江产山胡椒叶挥发油化学成分的研究](#)[期刊论文]-[海峡药学](#)2011, 23(3)

8. [倪峰](#). [周春权](#). [邱颂平](#). [林静瑜](#). [姚欣](#) [木姜子根多糖抗肿瘤作用研究](#)[期刊论文]-[中药药理与临床](#)2003, 19(3)

9. [瞿万云](#). [余爱农](#). [杨小洪](#) [超临界CO₂萃取木姜子果实挥发油](#)[会议论文]-2004

10. [倪峰](#). [洪华炜](#). [翁华春](#). [朱小香](#). [邱颂平](#) [木姜子根多糖对小鼠免疫功能的影响](#)[期刊论文]-[中药药理与临床](#) 2001, 17(5)

引证文献(2条)

1. 朱慧 少花龙葵叶挥发油成分的鉴定[期刊论文]-西南农业学报 2011(1)
2. 范贤, 王永良, 李玉兰, 黄秋燕, 伍秋明, 岑颖洲 不同方法提取瑶药千斤拔挥发油的对比研究[期刊论文]-精细化工 2009(11)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zcy200711054.aspx