

三萜类化合物抗肿瘤活性研究进展

李娇妹¹, 郑 纺², 翟丽娟¹, 薛照辉^{1*}

1. 天津大学化工学院 食品科学系, 天津 300072

2. 天津中医药大学中医学院, 天津 300193

摘 要: 三萜是一类具有独特空间结构的生物活性天然产物, 不仅在抗炎、抗菌、保肝护肾等方面有着重要的应用价值, 还具有很强的抗肿瘤活性, 极有可能被开发为新一代的抗癌药物。对三萜类化合物抗肿瘤的作用机制、构效关系以及成药特性改良等方面进行综述, 可为深入研究三萜的抗肿瘤特性, 进一步开发抗癌药物提供科学研究基础。

关键词: 三萜; 抗肿瘤活性; 作用机制; 构效关系; 细胞凋亡

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2014)15-2265-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.15.025

Advances in study on antitumor activities of triterpenoids

LI Jiao-mei¹, ZHENG Fang², ZHAI Li-juan¹, XUE Zhao-hui¹

1. College of Chemical Engineering, Tianjin University, Tianjin 300072, China

2. College of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: As a kind of bioactive natural products with unique space structure, triterpenoid is widely used in diminishing inflammation, antibacterial, and protecting liver and kidney. Because of the strong ability of antitumor, it is likely to be developed as a new generation of anticancer drugs. In this review, the antineoplastic mechanism, structure-activity relationship, and pharmacophore improvement were summarized for further research on the antitumor properties of triterpenoid.

Key words: triterpenoid; antitumor activities; mechanism; structure-function relationship; cell apoptosis

三萜类化合物是自然界中数量最多的天然产物之一, 主要以游离、苷或酯的形式广泛存在于蕨类、菌类、单子叶和双子叶植物中, 少数存在于动物体内^[1]。由于目前治疗癌症的药物普遍具有较大的副作用, 抑制肿瘤细胞的同时会给正常细胞带来伤害, 三萜类化合物凭借其“靶向杀伤”特征成为近年来国内外抗肿瘤药物研究的焦点之一^[2-4]。大量研究表明, 其对乳腺癌、肺癌、直肠癌和中枢神经癌等多种肿瘤均具有显著的抑制效果^[5-9]。随着近年来对三萜类化合物研究的深入, 各国学者不仅逐步揭示了其抗肿瘤机制、结构对其活性的影响, 还从分子水平上对三萜类进行结构修饰和改造, 以期增强其生物活性。

1 三萜类化合物抗肿瘤作用机制

1.1 细胞毒作用

肿瘤生长的细胞学基础是癌变细胞的失控性增

殖, 所以对癌变细胞产生细胞毒性是抑制其增殖的最直接手段。三萜类化合物在适宜浓度下可以损伤细胞膜结构, 导致膜的崩解, 亦可引起蛋白质交联过度而使酶失活, 因此其对癌细胞有直接的细胞毒作用, 能够直接损伤甚至杀死肿瘤细胞。研究发现, 从灵芝 *Ganoderma lucidum* (Leyss. ex Fr.) Karst. 子实体中分离得到的三萜类化合物赤芝醛 (lucialdehyde C) 对肺腺癌 LLC、肉瘤 S₁₈₀、人乳腺癌 T-47D、纤维肉瘤 Meth-A 细胞均表现出较强的抑制作用^[10]。大量存在于人参根部的齐墩果酸对 SK-OV-3、A549、SK-MEL-3、KB 和 HCT15 等多种肿瘤细胞具有细胞毒活性, 它可以刺激 NO 与肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的释放, 包括诱导型 NO 合酶 (iNOS) 活性的诱导和 TNF- α 在巨噬细胞中的表达^[11-12]。香瓜 *Cucumis melo* L. 茎中三萜类化合物葫芦素 A、B (cucurbitacin A、B) 对人肺癌细胞株

收稿日期: 2014-01-18

作者简介: 李娇妹 (1990—), 女, 硕士在读, 研究方向为天然产物化学及生物活性研究。

*通信作者 薛照辉 (1973—), 男, 博士, 副教授, 研究方向为天然产物化学及生物活性研究。

A549 和肝癌细胞株 BEL-7402 显示明显的细胞毒作用^[13]。走马胎 *Maytenus chuchuhuasca* Raymond-Hamet et Colas 中的三萜皂苷也被证明对人体肝癌源细胞 HepG2 和 BCG-823 具有细胞毒性^[14]。此外, 克兰树 *Kleinhovia hospital* L. 中的环菠萝烷型三萜类化合物可通过增强呋喃妥英对 HepG2 的细胞毒性而起到保护肝脏的作用^[15]。值得一提的是, 三萜类化合物安全性极高, 如齐墩果酸在诱导细胞凋亡的浓度下, 对取自健康受试者和急性髓系白血病患者的正常淋巴细胞不具有细胞毒性, 因此显示出其成为抗肿瘤先导化合物的潜力^[16]。

1.2 促进细胞凋亡

细胞凋亡是多细胞生物的一种细胞主动死亡方式, 对维持机体自身稳态起着重要作用。肿瘤细胞的凋亡缺陷使其能够超越细胞的正常寿命而不断增殖, 并在瘤体增长的同时避免由于氧应激或者缺血造成的死亡。因此, 诱导肿瘤细胞凋亡是抑制肿瘤生长的重要策略之一。

1.2.1 引发线粒体功能障碍 线粒体可以整合调控多种信号转导通路, 在细胞凋亡中起着至关重要的作用。线粒体通透性转换孔 (MPTP) 是线粒体内外信息交流的枢纽, 其开放后会显著增大线粒体的通透性, 导致细胞色素 C 或凋亡诱导因子 (AIF) 等多种促凋亡物质大量释放, 从而启动下游反应, 诱导细胞凋亡^[17]。研究发现, 羽扇豆烷型三萜化合物的二硝基苯基吡啶类衍生物能够强烈诱导 MPTP 孔道状态的改变, 使其功能发生变化从而启动凋亡程序^[18]。齐墩果酸的结构类似物可使人白血病细胞 U937 线粒体内膜中的还原型心肌磷脂的量大幅降低, 进而降低线粒体跨膜电位, 使其内膜通透性显著增大, 最终导致细胞凋亡^[19]。灵芝酸可使线粒体跨膜电位降低且释放细胞色素 C, 诱导 HCT116 细胞凋亡, 且存在剂量效应关系^[20]。

1.2.2 调控凋亡相关蛋白 Bcl-2 蛋白家族参与各种细胞的凋亡过程, 是细胞凋亡的重要调节者, 主要包括促凋亡蛋白 (如 Bax、Bok、Bak) 和抗凋亡蛋白 (Bcl-2、Bcl-xL、Mcl-1 和 Bcl-w)。因此促进肿瘤细胞凋亡的有力手段之一便是上调 Bax 蛋白, 下调 Bcl-2 蛋白的表达。研究发现, 齐墩果酸衍生物 AMR-Me 通过减弱 Bcl-2 和增强 Bax 的表达而发挥其对乳腺癌细胞的诱导凋亡作用^[21]。榄形风车子 *Combretum sundaicum* Miq. 和马樱丹 *Lantana camara* L. 中的五环三萜化合物抑制肿瘤细胞增殖

的作用机制是通过增强 Bak 蛋白的 BH3 区域和 Bcl-xL 的相互作用而改变 Bak/Bcl-2 蛋白表达水平的比例, 从而提升细胞凋亡率^[22]。此外, 三萜类化合物也能使卵巢癌 A2780 细胞中 Bax 表达量增多, 进而促发线粒体释放细胞色素 C, 诱导细胞凋亡^[23]。

p53 蛋白能够诱导应激信号所引起的凋亡, 齐墩果酸可通过提高其表达量而大大抑制乳腺癌细胞株 MCF-7 的增殖, 促进凋亡^[24]。灵芝酸 T 亦可通过上调 p53 蛋白的表达促进肺癌细胞株 95-D 的凋亡^[25]。

1.2.3 干预细胞信号传导通路 选择性地调控肿瘤细胞信号传导系统中的关键基因或蛋白 (如癌基因、抑癌基因及基因蛋白产物), 可以阻断肿瘤细胞分泌或自分泌的信号传导通路, 使其自控性生长调节机制受到破坏。

肿瘤细胞中核因子- κ B (NF- κ B) 被激活, 其诱导的基因产物能够调节细胞增殖和抑制凋亡信号级联放大。Shishodia 等^[26]报道 CDDO-Me [2-氰基-3, 12-二氧代齐墩果-1, 9(11)-二烯-28-酸甲酯] 可以抑制 NF- κ B 通路中的关键激酶 (IKK), 从而阻断信号传导通路, 诱导细胞凋亡。Deeb 等^[27]发现 CDDO-Me 可通过抑制胰腺癌 PC-3 细胞中的丝氨酸/苏氨酸激酶通路 (AKT) 和雷帕霉素靶蛋白通路 (mTOR) 诱导细胞凋亡。

因为化学结构的差异, 不同种类的三萜类化合物具有不同的细胞凋亡引发机制。同时, 对于不同的肿瘤细胞, 同种三萜的促凋亡机制也不尽相同。南蛇藤素促进白血病 HMC-1 细胞凋亡的发生与其下调抑制凋亡基因 Bcl-2 和上调促凋亡基因 Bax、c-myc 表达有关; 而其抗胰腺癌 PANC-1 活性是通过阻断细胞分裂周期蛋白 37 (Cdc37) /热休克蛋白 90 (Hsp90) 联系, 随后降解 Hsp90 实现的^[28]; 对于神经胶质瘤 S₁₈₀, 南蛇藤素通过下调血管内皮生长因子 (VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF) 蛋白的表达而促进细胞凋亡, 抑制肿瘤的生长^[29]。

1.3 对细胞周期的阻滞作用

随着对细胞周期调控认识的不断深入, 近年出现了“癌症是一类细胞周期疾病”的观点。细胞分化和生长的调节与细胞周期中的各种因素密切相关, 细胞周期调控异常被认为是肿瘤发生的一个重要原因。据报道, 一些抗癌物质可以调整细胞周期分布, 从而为细胞提供时间组建一个防卫体系来修复癌变了的 DNA, 达到治疗的目的^[30-31]。常春藤皂

昔元是异叶败酱 *Patrinia heterophylla* Bunge 中的一种三萜类化合物,它通过干扰白血病 HL-60 细胞周期调控途径导致 G₁ 期细胞受到阻滞,从而抑制细胞增殖^[32]。朱砂根 *Ardisia crenata* Sims 中三萜皂苷混合物 ardisiac-rispin 可通过阻滞细胞于 S 期和诱导凋亡来抑制人白血病 HL-60 细胞的增殖^[33]。灵芝乙醇提取物能够促进抑癌基因 p21 表达,降低细胞周期蛋白 (Cyclin) 水平,从而使细胞周期蛋白依赖性激酶 (cdk4) 受到抑制,导致 MCF-7 细胞阻滞于 G₁ 期,最终程序性死亡^[34];然而对于 HeLa 细胞,灵芝的乙醇提取物是通过降低钙离子浓度阻断细胞从 G₁ 期到 S 期的转变,达到抑制细胞增殖的目的。从赤芝菌丝中提取到的三萜组分 WEES-G6,能够降低蛋白激酶 C (PKC) 活性,激活 P38 和 c-Jun N 末端激酶这两种有丝分裂原激酶,导致细胞阻滞于 G₂ 期,抑制人肝癌细胞 Huh-7 的生长^[35]。

1.4 调节机体免疫功能

三萜类化合物的一些抗癌性质与其对细胞的免疫作用相关,它可以通过激发细胞受体的表达、刺激淋巴细胞增生、增强细胞毒细胞和 NK 细胞的活性等途径参与机体的体液免疫及细胞免疫,发挥抗肿瘤活性。

树突状细胞 (DC) 是目前发现的功能最强的专职抗原呈递细胞,其对诱导初次免疫应答及肿瘤抗原呈递具有独特的功能。研究表明,灵芝三萜不仅能够促进小鼠脾脏 DC 的增殖,还与细胞因子有显著的协调作用^[36]。目前,肿瘤抗原致敏的 DC 能够激发特异性抗肿瘤免疫的功能已在抗肿瘤临床治疗中得到初步应用。对于接种肺癌细胞的豚鼠,灵芝酸能够促进其体内白细胞介素-2 (IL-2) 的产生,提高 NK 细胞的免疫活性,使 TNF 的分泌量增多,加速肿瘤坏死^[37]。人参皂苷 Rh₂ 可诱导组织相容性复合体 II (MHC-II) 类抗原和 Fc 受体表达,调节 NO、TNF- α 和 IL-1 等活性物质的生成,进而提升机体的免疫功能和对肿瘤细胞的抵抗能力^[38]。

1.5 其他抗肿瘤机制

三萜类化合物类型众多、结构复杂,因此也具有多种其他不同的抗肿瘤机制:(1) 诱导肿瘤细胞向正常细胞分化。土贝母皂苷 I、III 作用下,人红白血病 K562 细胞出现中幼、晚幼粒细胞和幼红系的形态特征^[39];人参皂苷 Rh₂ 可诱导人肝癌细胞株 SMMC27721 向正常细胞分化^[40],也可通过与糖皮质激素受体结合或同核受体结合的方式诱导畸胎

瘤 F9 细胞分化,重现表达分化标志蛋白^[41]。(2) 抑制端粒酶活性。恶性肿瘤无限增殖的分子基础是端粒酶活化并且保持一定的长度,三萜类化合物可以作为端粒酶活性的抑制剂,当失去端粒酶的保护,癌细胞如同启动了自杀程序而不再无限增殖。(3) 抑制肿瘤新生血管的生成。肿瘤的生长和转移依赖于血管的生成,人参皂苷 20 (R)-Rg₃ 可以干扰血管生成的多个环节抑制血管生成而具有抗肿瘤活性^[42];雷公藤 *Tripterygium wilfordii* Hook. f. 中提取的三萜类化合物南蛇藤素能够抑制肿瘤新生血管的形成和发展,切断肿瘤细胞的营养供应和代谢渠道,使之坏死^[43]。(4) 逆转多药耐药作用。当大量化学药物作用时,肿瘤细胞可以过度表达多药耐药基因 *mdr21* 而产生能够加速药物排出胞外的 P-糖蛋白。三萜类化合物能够通过增强抗肿瘤药物的细胞毒性、调控相关基因和蛋白的表达等途径发挥逆转多药耐药作用^[44-45]。

在肿瘤形成的不同阶段,三萜类化合物及其衍生物会根据其空间结构、剂量浓度、作用细胞的不同而引发一种或多种不同的机制抑制肿瘤细胞再生、入侵和转移,从而阻碍肿瘤的形成和发展。

2 三萜类化合物抗肿瘤的构效关系

相同剂量的不同三萜类化合物对同种肿瘤细胞会产生不同的抗肿瘤活性,根源是其不尽相同的结构。取代基、碳环骨架、三萜皂苷中糖基的数量等因素均会影响其抗肿瘤活性。

2.1 羟基

通过对比橄榄 *Olea europaea* L. 皮中 4 种五环三萜的抑瘤效果可以看出,其对乳腺癌细胞的毒性作用与 C-28 位上的羟基有关,醇类的细胞毒性作用普遍强于酸类^[46]。对土贝母皂苷的构效关系研究中发现 C-16 位上的羟基对于增强其抗肿瘤活性具有重要意义^[47]。白桦脂酸 C-3 位的羟基化可增强其促进小鼠黑色素瘤 B16 细胞凋亡的能力^[48],这也与其他的研究结论相吻合^[49],即羟基的数量和位置对于抑制肿瘤细胞增殖起着非常重要的作用。

2.2 羧基

通过比较从胡桃 *Juglans sinensis* Dode 中分离得到的 21 种三萜类化合物对肝纤维状细胞 HSC-T6 的抗增殖效果,发现 C-28 和 C-1 位上取代基的不同会显著影响其抗肿瘤效果:当 C-28 位上取代基由羧基变为吡喃葡萄糖苷时,其增殖抑制活性会明显减弱;C-1 位上存在含氧基团的化合物比不含氧基团

的化合物具有更强的细胞增殖抑制能力^[50]。Morita等^[51]发现醌型四环骨架环上连接羧酸将有利于其抑制微管形成。

2.3 糖基

Quetin-Leclercq等^[52]对比研究16种三萜皂苷的不同抗癌活性,得出单糖苷杀死癌细胞的作用优于双糖苷的结论,且不同的糖基对杀死癌细胞具有不同影响力。在动物模型实验中,甘草中甘草酸能够抑制肺癌和肝癌,而其苷元甘草次酸则会抑制皮肤癌的形成^[53]。比较人参次皂苷及人参皂苷体外抗肿瘤作用,证实三醇型的皂苷抗肿瘤活性明显弱于二醇型皂苷;同一糖苷键随着糖苷的断裂,抗肿瘤活性依次增强,20(S)型人参皂苷的抗肿瘤活性明显强于20(R)型,且当侧链环化以后,活性会明显降低^[54]。

2.4 其他

通过对比胡桃三萜单体对体外肿瘤细胞的抑制活性,发现乌索烷型三萜普遍比齐墩果烷型三萜具有更强的护肝效果^[50];C-5,6位上含有双键结构的三萜皂苷对人体骨肉瘤1547细胞株表现出更强的增殖抑制活性^[55]。

基于结构对三萜类化合物抗肿瘤活性的重要影响,对其进行构效关系分析必将在提高药物活性、筛选新型抗癌候选药物等方面显示出一定的价值。但目前的研究较多停留在结构-活性对比阶段,至于结构变化对活性的影响机制、更多构效关系的规律等都有待进行更深入的研究。

3 三萜类化合物成药特性的改良

3.1 结构修饰

多数中药成分作为抗肿瘤药物的前体化合物,需经过适当的结构修饰才能表现出较强的抗肿瘤活性。目前,发现和引入活性关键基团是中药抗肿瘤有效成分结构修饰的主要途径,也是高效抗肿瘤药物的研发重点。三萜类化合物具有独特的立体结构和手性刚性骨架,衍生化后往往表现出更为优良的生物活性^[56-57],并且在脂溶性、识别、跨膜能力等方面具有较强的潜在开发价值,将此类化合物修饰后应用于新型药物分子中必能提高药物的靶向能力和生物利用度。

乌索酸对人肺癌细胞A549及淋巴细胞型白血病细胞P388和L1210均有抑制效应,研究表明,如果将其在C-3羟基或C-17羧基位上进行结构改造,如引入不饱和和官能团或烷基,其抗肿瘤活性会显著提高。将小分子如卤化物缀合到齐墩果酸合

成的山楂酸上可以将其生物活性提高为原来的3倍^[58]。环菠萝烷型三萜argentatin B能够抑制多种癌细胞增殖,研究其衍生物活性发现C-1,2双键、C-2位较大的取代基和降低C-26或C-27位附近电荷密度均能增强其活性,其中2-醛基化合物的活性为母体的35~50倍^[59-60]。近几年,以齐墩果酸为基础物质进行结构修饰后形成的一系列衍生物(CDDO-Im、CDDO-Me、AMR、AMR-Me等)受到科研工作者的重视,大量的体内和体外实验表明,它们具有很强的生物学活性,可以通过多种途径抑制肿瘤的生长^[61-66]。但是,却较少有关它们对正常细胞影响的研究。如果此类衍生物能抑制肿瘤的同时对正常细胞产生较小危害,将会大大促进肿瘤治疗学的发展。

3.2 改变药物剂型

除了通过化学改造和修饰等方法,通过改变药物剂型的方法改善三萜类药物的成药特性,不仅能够提高难溶性药物的溶解度和溶出速度,亦可提高药物的黏膜透过性,从而提高其口服生物利用度^[67],如微乳制剂或自乳化释药系统(SEDDS)等^[68]。杨蕊等^[69]采用自微乳给药系统明显改善了齐墩果酸的胃肠道吸收。

相关的研究仍在继续,通过寻找、改造或合成更加优质的衍生物,使其具有更适合成药的特性,表现出更良好的药理活性,从而发挥三萜类化合物成为一线抗肿瘤药物的潜力,推动抗肿瘤药物的发展,改善患者生活质量。

4 结语

肿瘤是严重威胁人类健康和致死率最高的疾病之一,且我国肿瘤发生率在过去20年间一直呈上升趋势。在与疾病的长期斗争中,三萜作为数量最多的天然产物之一,以其活泼的化学反应性、鲜明的结构特征、低廉的价格和良好的生物活性吸引了众多药物化学工作者的兴趣。但是,目前绝大部分研究工作仍主要集中在新物质的发现^[70-73]、生物活性的测定^[74-76]等基础水平,对消化道代谢规律的总结、产物活性及其作用机制的阐明相对薄弱,尤其从分子水平上对其具体作用位点、靶点立体结构的报道更少。因此,结合现代分析技术、分子生物学等新兴技术对三萜类化合物进行更为深入的研究,期望使其更大程度、更高效地发挥生物活性,减小毒副作用,对于预防和治疗多种癌症,捍卫人类健康具有十分重要的意义。

参考文献

- [1] Vincken J P, Heng L, de Groot A, *et al.* Saponins, classification and occurrence in the plant kingdom [J]. *Phytochemistry*, 2007, 68(3): 275-297.
- [2] Szakiel A, Pączkowski C, Koivuniemi H, *et al.* Comparison of the triterpenoid content of berries and leaves of lingonberry *Vaccinium vitis-idaea* from Finland and Poland [J]. *J Agric Food Chem*, 2012, 60(19): 4994-5002.
- [3] Shanmugam M K, Dai X, Kumar A P, *et al.* Oleanolic acid and its synthetic derivatives for the prevention and therapy of cancer: Preclinical and clinical evidence [J]. *Cancer Lett*, 2014, 346(2): 206-216.
- [4] Pena-Rodriguez L M, Yam-Puc A, Knispel N, *et al.* Isotopologue profiling of triterpene formation under physiological conditions. Biosynthesis of lupeol-3-(3'-R-hydroxy)-stearate in *Pentalinon andrieuxii* [J]. *J Org Chem*, 2014, 79(7): 2864-2873.
- [5] Kim E H, Deng C X, Sporn M B, *et al.* CDDO-imidazolide induces DNA damage, G₂ M arrest and apoptosis in BRCA1-mutated breast cancer cells [J]. *Cancer Prev Res*, 2011, 4(3): 425-434.
- [6] Zhang Y, Peng Y, Li L Z, *et al.* Studies on cytotoxic triterpene saponins from the leaves of *Aralia elata* [J]. *Food Chem*, 2013, 138(1): 208-213.
- [7] Yu L L, Wang X B, Wei X C, *et al.* Triterpenoid saponins from *Xanthoceras sorbifolia* Bunge and their inhibitory activity on human cancer cell lines [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22(16): 5232-5238.
- [8] Lanzotti V, Termolino P, Dolci M, *et al.* Paviosides A-H, eight new oleanane type saponins from *Aesculus pavia* with cytotoxic activity [J]. *Bioorg Med Chem*, 2012, 20: 3280-3286.
- [9] Shanmugam M K, Dai X, Kumar A P, *et al.* Ursolic acid in cancer prevention and treatment: molecular targets, pharmacokinetics and clinical studies [J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 85: 1579-1587.
- [10] Gao J J, Min B, Ahn E, *et al.* New triterpene aldehydes, lucialdehydes A—C from *Ganoderma lucidum* and their cytotoxicity against murine and human tumor cells [J]. *Chem Pharm Bull*, 2002, 50(6): 837-840.
- [11] Chiang Y M, Chang J Y, Kuo C C, *et al.* Cytotoxic triterpenes from the aerial roots of *Ficus microcarpa* [J]. *Phytochemistry*, 2005, 66(4): 495-501.
- [12] Choi C Y, You H J, Jeong H G. Nitric oxide and tumor necrosis factor- α production by oleanolic acid via nuclear factor- κ B activation in macrophages [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 288(1): 49-55.
- [13] Chen C, Qiang S G, Lou L G, *et al.* Cucurbitane-type triterpenoids from the stems of *Cucumis melo* [J]. *J Nat Prod*, 2009, 72(5): 824-829.
- [14] Morita H, Hirasawa Y, Muto A, *et al.* Antimitotic quinoid triterpenes from *Maytenus chuchuhuasca* [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18(3): 1050-1052.
- [15] Ren G, Mo J X, Zhang X Y, *et al.* Cycloartane triterpenoids from *Kleinhovia hospita* [J]. *J Nat Prod*, 2009, 72(6): 1102-1105.
- [16] Suh W S, Kim Y S, Schimmer A D, *et al.* Synthetic triterpenoids activate a pathway for apoptosis in AML cells involving downregulation of FLIP and sensitization to TRAIL [J]. *Leukemia*, 2003, 17(11): 2122-2129.
- [17] Hüttemann M, Pecina P, Rainbolt M, *et al.* The multiple functions of cytochrome c and their regulation in life and death decisions of the mammalian cell: from respiration to apoptosis [J]. *Mitochondrion*, 2011, 11(3): 369-381.
- [18] Holy J, Kolomitsyna O, Krasutsky D, *et al.* Dimethylaminopyridine derivatives of lupane triterpenoids are potent disruptors of mitochondrial structure and function [J]. *Bioorg Med Chem*, 2010, 18(16): 6080-6088.
- [19] Samudio I, Konopleva M, Pelicano H, *et al.* A novel mechanism of action of methyl-2-cyano-3, 12 dioxoolean-1, 9 diene-28-oate: direct permeabilization of the inner mitochondrial membrane to inhibit electron transport and induce apoptosis [J]. *Mol Pharmacol*, 2006, 69(4): 1182-1193.
- [20] Zhou L, Shi P, Chen N H, *et al.* Ganoderic acid Me induces apoptosis through mitochondria dysfunctions in human colon carcinoma cells [J]. *Process Biochem*, 2011, 46(1): 219-225.
- [21] Bishayee A, Mandal A, Thoppil R J, *et al.* Chemopreventive effect of a novel oleanane triterpenoid in a chemically induced rodent model of breast cancer [J]. *Int J Cancer*, 2013, 133: 1054-1064.
- [22] Litaudon M, Jolly C, Le Callonec C, *et al.* Cytotoxic pentacyclic triterpenoids from *Combretum sundaicum* and *Lantana camara* as inhibitors of Bcl-xL/Bak/BH3 domain peptide interaction [J]. *J Nat Prod*, 2009, 72(7): 1314-1320.
- [23] Petronelli A, Saulle E, Pasquini L, *et al.* High sensitivity of ovarian cancer cells to the synthetic triterpenoid CDDO-imidazolide [J]. *Cancer Lett*, 2009, 282(2): 214-228.
- [24] Gu G, Barone I, Gelsomino L, *et al.* Oldenlandia diffusa extracts exert antiproliferative and apoptotic effects on human breast cancer cells through ER α /Sp1-mediated p53 activation [J]. *J Cell Physiol*, 2012, 227: 3363-3372.
- [25] Tang W, Liu J W, Zhao W M, *et al.* Ganoderic acid T from *Ganoderma lucidum* mycelia induces mitochondria mediated apoptosis in lung cancer cells [J]. *Life Sci*, 2006, 80(3): 205-211.
- [26] Shishodia S, Sethi G, Konopleva M, *et al.* A synthetic triterpenoid, CDDO-Me, inhibits I κ B α kinase and

- enhances apoptosis induced by TNF and chemotherapeutic agents through down-regulation of expression of nuclear factor κ B-regulated gene products in human leukemic cells [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(6): 1828-1838.
- [27] Deeb D, Gao X, Jiang H, *et al*. Oleanane triterpenoid CDDO-Me inhibits growth and induces apoptosis in prostate cancer cells by independently targeting pro-survival Akt and mTOR [J]. *Prostate*, 2009, 69(8): 851-860.
- [28] Zhang T, Hamza A, Cao X, *et al*. A novel Hsp90 inhibitor to disrupt Hsp90Cdc37 complex against pancreatic cancer cells [J]. *Cancer Ther*, 2008, 7(1): 162-170.
- [29] 张丽娟, 朱润庆, 费雁, 等. 南蛇藤素对肿瘤血管的抑制作用 [J]. *肿瘤防治研究*, 2005, 32(11): 719-720.
- [30] Zuo X, Qin Y, Zhang X, *et al*. Breast cancer cells are arrested at different phases of the cell cycle following the re-expression of ARHI [J]. *Oncol Rep*, 2014, 31(5): 2358-2364.
- [31] Neumann J, Boerries M, Köhler R, *et al*. The natural anticancer compound rocaglamide selectively inhibits the G₁-S-phase transition in cancer cells through the ATM/ATR - mediated Chk1/2 cell cycle checkpoints [J]. *Int J Cancer*, 2013, 134(8):1991-2002.
- [32] 丁兰, 侯茜, 徐福春, 等. 异叶败酱中三萜化合物常春藤皂苷元对人早幼粒白血病细胞的增殖抑制、周期阻滞及凋亡诱导作用 [J]. *西北师范大学学报: 自然科学版*, 2009, 45(1): 88-92.
- [33] Wei S Y, Li M, Liu D L, *et al*. Study on inhibitory effect s and mechanism of ardisiacrispin (A+B) on human promyeloleukemic HL-60 cells [J]. *Chin Parmacol Bull*, 2007, 23(5): 586-590.
- [34] Hu H B, Ahn N, Yang X L, *et al*. Ganoderma lucidum extract induces cell cycle arrest and apoptosis in MCF-7 human breast cancer cell [J]. *Int J Cancer*, 2012, 102(3): 250-253.
- [35] Lin S B, Lia C, Lee S S, *et al*. Triterpene-enriched extracts from *Ganoderma lucidum* inhibit growth of hepatoma cells via suppressing protein kinase C, activating mitogen-activated protein kinases and G₂-phase cell cycle arrest [J]. *Life Sci*, 2003, 72(21): 2381-2390.
- [36] 王斌, 胡岳山, 李杰芬. 灵芝三萜对小鼠脾脏树突状细胞增殖的影响 [J]. *中药材*, 2005, 28(7): 577-579.
- [37] 周昌艳, 唐庆久, 杨焱, 等. 灵芝中有效成分灵芝酸的抑制肿瘤作用研究 [J]. *菌物学报*, 2004, 23(2): 275-279.
- [38] 周东波, 胡成平, 梁硕, 等. 人参单体皂甙 Rh₂ 对非小细胞肺癌患者肺泡巨噬细胞免疫活性的影响 [J]. *中南大学学报: 医学版*, 2007, 32(5): 868-872.
- [39] 于超, 何俊琳, 邱宗荫. 土贝母中皂苷成分的分离及对 K562 细胞的作用 [J]. *西南大学学报: 自然科学版*, 2007, 29(4): 89-94.
- [40] 曾小莉, 涂植光. 端粒酶在人参皂甙 Rh₂ 诱导肝癌细胞分化中的作用 [J]. *癌症*, 2004, 23(12): 1655-1659.
- [41] Lee Y N, Lee H Y, Chung H Y, *et al*. *In vitro* induction of differentiation by ginsenosides in F9 teratocarcinoma cells [J]. *Eur J Cancer*, 1996, 32(8): 1420-1428.
- [42] Patrick Y K, Daisy Y, Wong Y L, *et al*. The angio suppressive effects of 20 (R)-ginsenoside Rg₃ [J]. *Biochem Pharmacol*, 2006, 72(4): 437-445.
- [43] He M F, Liu L, Ge W, *et al*. Antiangiogenic activity of *Tripterygium wilfordii* and its terpenoids [J]. *J Ethnopharmacol*, 2009, 121(1): 61-68.
- [44] Abraham I, Jain S, Wu C P, *et al*. Marine sponge-derived siphonane triterpenoids reverse P-glycoprotein (ABCB1)-mediated multidrug resistance in cancer cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, 80(10): 1497-1506.
- [45] 张晖. 人参皂苷 Rh₂ 致 MCF-7/ADM 凋亡和逆转 MCF-7/ADM 多药耐药性的基础研究 [D]. 天津: 天津医科大学, 2007.
- [46] Allouche Y, Warleta F, Campos M, *et al*. Antioxidant, antiproliferative, and pro-apoptotic capacities of pentacyclic triterpenes found in the skin of olives on MCF-7 human breast cancer cells and their effects on DNA damage [J]. *Agric Food Chem*, 2011, 59(1): 121-130.
- [47] Yu T X, Ma R D, Yu L J. Structure-activity relationship of tubeimoside in anti-inflammatory, antitumor and antitumor-promoting effects [J]. *Acta Pharm Sin*, 2001, 22(5): 463-468.
- [48] Liu W K, Ho J C, Cheung F W, *et al*. Apoptotic activity of betulinic acid derivatives on murine melanoma B16 cell line [J]. *Eur J Pharmacol*, 2004, 498(1/3): 71-78.
- [49] Huang H C, Wu M D, Tsai W J, *et al*. Triterpenoid saponins from the fruits and galls of *Sapindus mukorossi* [J]. *Phytochemistry*, 2008, 69(7): 1609-1616.
- [50] Yang H J, Jeong E J, Kim J W, *et al*. Antiproliferative triterpenes from the leaves and twigs of *Juglans sinensis* on HSC-T6 Cells [J]. *J Nat Prod*, 2011, 74(4): 751-756.
- [51] Morita H, Hirasawa Y, Muto A, *et al*. Antimitotic quinoid triterpenes from *Maytenus chuchuhuasca* [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18(3): 1050-1052.
- [52] Quetin-Leclercq J, Elias R, Balansard G, *et al*. Cytotoxic activity of some triterpenoid saponins [J]. *Planta Med*, 1992, 58(1): 279-281.
- [53] Rao A V, Gurfink D M. The bioactivity of saponins: triterpenoid and steroidal glycosides [J]. *Bioactivity Saponins*, 2000, 17(1/4): 211-235.
- [54] 马成俊. 半合成稀有人参皂苷及抗肿瘤构效关系的研究 [D]. 青岛: 中国科学院海洋研究所, 2005.
- [55] Trouillas P, Corbière C, Liagre B, *et al*. Structure-function relationship for saponin effects on cell cycle arrest and apoptosis in the human 1547 osteosarcoma cells: a molecular modelling approach of natural molecules

- structurally close to diosgenin [J]. *Bioorg Med Chem*, 2005, 13(4): 1141-1149.
- [56] Kang X, Hu J, Gao Z, *et al.* Synthesis, anti-proliferative and proapoptotic activity of novel oleanolic acid azaheterocyclic derivatives [J]. *Med Chem Commun*, 2012, 3: 1245-1249.
- [57] Hao J, Liu J, Wen X, *et al.* Synthesis and cytotoxicity evaluation of oleanolic acid derivatives [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, 23: 2074-2077.
- [58] Wen X A, Sun H B, Liu J, *et al.* Pentacyclic triterpenes Part 1: The first examples of naturally occurring pentacyclic triterpenes as a new class of inhibitors of glycogen phosphorylases [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2005, 15(22): 4944-4948.
- [59] Parra-Delgado H, Ramirez-Apan T, Martinez-Vazquez M. Synthesis of argentatin a derivatives as growth inhibitors of human cancer cell lines *in vitro* [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2005, 15(4): 1005-1008.
- [60] Parra-Delgado H, Compadre C M, Ramirez-Apan T, *et al.* Synthesis and comparative molecular field analysis (CoMFA) of argentatin B derivatives as growth inhibitors of human cancer cell lines [J]. *Bioorg Med Chem*, 2006, 14(6): 1889-1901.
- [61] Bishayee A, Mandal A, Thoppil R J, *et al.* Chemopreventive effect of a novel oleanane triterpenoid in a chemically induced rodent model of breast cancer [J]. *Int J Cancer*, 2013, 133: 1054-1064.
- [62] Mandal A, Bhatia D, Bishayee A. Simultaneous disruption of estrogen receptor and Wnt/b-catenin signaling is involved in methyl amooranin-mediated chemoprevention of mammary gland tumorigenesis in rats [J]. *Mol Cell Biochem*, 2013, 384: 239-250.
- [63] Tran K, Risingsong R, Royce D B, *et al.* The combination of the histone deacetylase inhibitor vorinostat and synthetic triterpenoids reduces tumorigenesis in mouse models of cancer [J]. *Carcinogenesis*, 2013, 34: 199-210.
- [64] Tran K, Risingsong R, Royce D, *et al.* The synthetic triterpenoid CDDO-methyl ester delays estrogen receptor-negative mammary carcinogenesis in polyoma middle T mice [J]. *Cancer Prev Res*, 2012, 5: 726-734.
- [65] Rabi T, Huwiler A, Zangemeister-Wittke U. AMR-Me inhibits PI3K/Akt signaling in hormone-dependent MCF-7 breast cancer cells and inactivates NF- κ B in hormoneindependent MDA-MB-231 cells [J]. *Mol Carcinog*, 2013, 53(7):578-588
- [66] Kim E H, Deng C, Sporn M B, *et al.* CDDO-methyl ester delays breast cancer development in Brca1-mutated mice [J]. *Cancer Prev Res*, 2012, 5: 89-97.
- [67] 恽菲, 狄留庆. 中药制剂口服吸收生物利用度改善方法探讨 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2009, 11(6): 772-775.
- [68] 钱一鑫, 唐景玲, 孙进, 等. 口服自乳化释药系统及其在中药制剂中的应用 [J]. 中草药, 2006, 37(10): 1441-1446.
- [69] 杨蕊, 苏乐群, 黄欣. 齐墩果酸自微乳大鼠在体胃肠道吸收动力学研究 [J]. 中药材, 2008, 31(11): 1695-1698.
- [70] Liu M, Yang F, Shi H M, *et al.* Preparative separation of triterpene alcohol ferulates from rice bran oil using a high performance counter-current chromatography [J]. *Food Chem*, 2013, 139(1/4): 919-924.
- [71] de Costa F, Yendo A C A, Fleck J D, *et al.* Accumulation of a bioactive triterpene saponin fraction of *Quillaja brasiliensis* leaves is associated with abiotic and biotic stresses [J]. *Plant Physiol Biochem*, 2013, 66(1): 56-62.
- [72] Begum S, Syed S A, Siddiqui B, *et al.* Carandinol: First isohopane triterpene from the leaves of *Carissa carandas* L. and its cytotoxicity against cancer cell lines [J]. *Phytochem Lett*, 2013, 6(1): 91-95.
- [73] Podolak I, Koczurkiewicz P, Galanty A, *et al.* Cytotoxic triterpene saponins from the underground parts of six *Lysimachia* L. species [J]. *Biochem System Ecol*, 2013, 47(1): 116-120.
- [74] Matosl I, Bentol A F, Marcon R, *et al.* Preventive and therapeutic oral administration of the pentacyclic triterpene α , β -amyrin ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice: The relevance of cannabinoid system [J]. *Molr Immunol*, 2013, 54(3/4): 482-492.
- [75] Ramachandran V, Saravanan R. Efficacy of asiatic acid, a pentacyclic triterpene on attenuating the key enzymes activities of carbohydrate metabolism in streptozotocin induced diabetic rats [J]. *Phytomedicine*, 2012, 20(3/4): 230-236.
- [76] Haddad M, Lelamer A, Banuls L M, *et al.* *In vitro* growth inhibitory effects of 13, 28-epoxyoleanane triterpene saponins in cancer cells [J]. *Phytochem Lett*, 2012, 6(1): 128-134.