

抗癌药物 β -榄香烯及其衍生物的研究进展

麻杰^{1,2}, 陈娟², 赵冰洁², 姜子瑜², 封亮^{2*}, 贾晓斌²

1. 南京中医药大学, 江苏 南京 210046

2. 江苏省中医药研究院, 国家中医药管理局中药释药系统重点实验室, 江苏 南京 210028

摘要: β -榄香烯 (β -elemene) 是从姜科植物温郁金 *Curcuma rchenyujin* 中提取出来的倍半萜烯类有效活性单体, 为国家二类非细胞毒性抗肿瘤的药物。目前 β -榄香烯在临床上用于治疗肺癌、肝癌、乳腺癌等, 由于在抗肿瘤方面具有广谱、安全、有效、廉价等突出优点, 其应用前景十分广阔。随着对 β -榄香烯抗癌研究的不断深入, 为了提高其生物利用度和抗癌活性, 进行了 β -榄香烯结构改造和给药剂型研究, 筛选了众多活性显著的衍生物, 设计了脂质体、微乳等新型给药系统, 为进一步开发利用 β -榄香烯提供了科学的理论指导。就目前 β -榄香烯的重要衍生物、抗肿瘤活性及其抗癌机制、新型给药系统和不良反应等方面的研究进展进行系统性阐述, 以期对深入研究 β -榄香烯, 提高其临床抗癌活性提供思路。

关键词: β -榄香烯; 衍生物; 抗癌机制; 新型给药系统; 结构改造; 温郁金

中图分类号: R285; R284; R283.6

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2018)05-1184-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.05.030

Advance in research on anticancer drug β -elemene and its derivatives

MA Jie^{1,2}, CHEN Juan², ZHAO Bing-jie², JIANG Zi-yu², FENG Liang², JIA Xiao-bin²

1. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China

2. Key Laboratory of New Drug Delivery System of Chinese Materia Medica of State Administration of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu Province Academy of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

Abstract: β -elemene is the sesquiterpene active monomer, as a national second-class non-cell toxic antitumor drugs which extracted from Zingiberaceae *Curcuma rchenyujin*. Moreover, β -elemene is currently used in clinic for treatment of lung cancer, liver cancer as well as breast cancer, and so on. Because of its broad-spectrum, safe, efficient, economical and other outstanding advantages in antitumor activities, leading to a broad application prospect in clinic. With the deep study of component and anticancer mechanisms of β -elemene, in order to promote its bioavailability and anticancer activity, researchers have screened a great deal of significant effective derivatives, and designed its liposome, microemulsion and other new drug delivery systems, which provide scientific theoretical guidance for further development and utilization of β -elemene. In this study, a systematic illustration was made for the current advance of pharmacological effects and mechanisms of β -elemene on treating cancer. In addition, the important derivatives, new drug delivery systems, and adverse reactions of β -elemene also be clarified, aiming to provide ideas for further scientific research and innovation of β -elemene.

Key words: β -elemene; derivatives; anticancer mechanisms; new drug delivery system; structural transformation; *Curcuma rchenyujin* Y. H. Chen et C. Ling

温郁金 (温莪术) 是姜科植物温郁金 *Curcuma rchenyujin* Y. H. Chen et C. Ling 的干燥块茎, 始载于《新修本草》, 具有行气解郁、凉血破瘀的功效。1981年我国学者首次报道了从传统活血化瘀中药温郁金挥发油中分离出 β -榄香烯^[1]; 1995年, 以 β -榄香烯为主要成分的榄香烯乳注射液被国家批准为二类抗

癌新药^[2]。目前, 榄香烯与紫杉醇、喜树碱、长春碱、鬼臼毒素、靛玉红、三尖杉酯碱和高三尖杉酯碱等一起被列为重要的植物源抗肿瘤药物。榄香烯萜类化合物作为我国自行开发研制的抗肿瘤药物, 其主要有效成分为 β -榄香烯 (β -elemene), 化学名称为 1-甲基-1-乙炔基-2,4-二异丙基环己烷 (图 1)。

收稿日期: 2017-07-13

基金项目: 国家自然科学基金青年项目 (81503306); 苏州市医疗器械与新医药专项 (ZXY2013022)

作者简介: 麻杰 (1993—), 女, 本科生, 研究方向为中药新剂型的开发。Tel: 18305172776 E-mail: 292039324@qq.com

*通信作者 封亮 Tel: 13951898629 E-mail: wenmoxishi@163.com

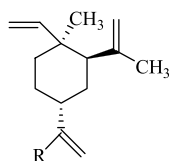


图 1 β -榄香烯的分子结构式

Fig. 1 Molecular formula of β -elemene

分子式为 $C_{15}H_{24}$ ，相对分子质量为 204.355，密度为 0.862 g/cm^3 ，沸点为 $252.1\text{ }^\circ\text{C}$ ，闪点为 $98.3\text{ }^\circ\text{C}$ ，储存条件以 $2\sim 8\text{ }^\circ\text{C}$ 为宜^[3]。

恶性肿瘤被认为是威胁人类健康的严重疾病，我国每年新增癌症患者超过 300 万，因此抗肿瘤药物的研究与开发一直受到人们的重视。目前，临床上单独应用 β -榄香烯或联合化疗药物手段治疗肺癌、肝癌、消化道肿瘤、乳腺癌等取得了显著的疗效。研究表明， β -榄香烯作为抗癌的有效药物，其抗癌机制主要为降低肿瘤细胞有丝分裂能力、诱发肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞生长等。此外， β -榄香烯在增强化疗疗效的同时又能提高宿主机体免疫功能，并减少毒副作用，是目前肿瘤治疗中值得临床推广使用的抗癌药物。然而，由于其极性小，不溶于水，不宜被机体吸收，容易引起如静脉炎、发热、疼痛、出血倾向、消化道反应、过敏等不良反应，限制了其在临床的广泛应用。因此，改善 β -榄香烯的生物药剂学性质，提高其生物活性，降低临床试用毒性是众多科学工作者不断努力的目标。随着对 β -榄香烯研究的深入，研究热点逐渐聚焦在 β -榄香烯有效衍生物的发现、新型给药系统的构建以及抗癌靶点的寻找等方面，研究成果也越来越多。本文将从以下方面系统性阐述 β -榄香烯及其衍生物在抗肿瘤方面的研究进展。

1 β -榄香烯衍生物

β -榄香烯是从姜科植物温郁金挥发油中分离出来的油状单体，具有较高的抗肿瘤活性，是榄香烯萜类化合物发挥抗癌作用的主要活性成分^[4]。虽然 β -榄香烯有着其他抗肿瘤药物所不具有的优势，如广谱、安全、有效、廉价等，但具有不含氧的倍半萜烃类结构，使其水溶性差、生物利用度低，大大限制了其临床应用范围的扩大。作为一个有抗癌潜力的先导化合物，通过结构改造来增加 β -榄香烯的生物利用度、提高抗癌活性、降低毒副作用，是突破其应用瓶颈的有效手段。经研究发现，对 β -榄香烯进行结构改造，不仅能够改善其生物利用度，还能通过增加作用靶点或协同作用发挥更好的抗癌作

用^[5]。目前， β -榄香烯的衍生化主要是通过烯丙位卤代合成 β -榄香烯氯代物，再通过双分子亲核取代反应 (SN_2 反应)，在 β -榄香烯骨架及其双键不受破坏的前提下，引入羟基、氨基等亲水性基团，提高其水溶性或生物活性，增加药物对受体的亲和能力，从而获得抗癌活性好的 β -榄香烯衍生物^[6]。目前 β -榄香烯衍生物大致分为胺类、酯类、氨基酸类、醚类、醇类、糖苷类及有机金属化合物等几大类，具体分类见表 1。

2 β -榄香烯的抗肿瘤研究

2.1 抗肿瘤作用

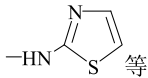
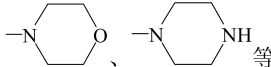
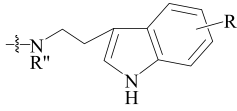
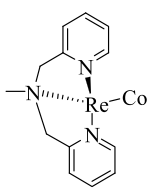
β -榄香烯的药理作用研究主要体现在抗肿瘤活性方面。研究表明， β -榄香烯能够针对多种癌症标志物发挥抗肿瘤作用，包括诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞增殖、抗肿瘤转移和主动免疫保护等直接和间接的抗肿瘤作用^[12]。有研究发现， β -榄香烯能够通过改善胶质母细胞瘤细胞的干性、分化、上皮间质转化 (EMT) 来逆转恶性胶质瘤的恶性表型^[13]。此外，Li 等^[14]报道了 β -榄香烯可通过由线粒体介导的内在凋亡途径诱导细胞凋亡，从而对化疗起增敏作用。

值得注意的是， β -榄香烯的抗肿瘤作用与传统的化疗药物不同之处在于该药兼具抑制肿瘤细胞增殖和提高免疫功能的双重效应。基于 β -榄香烯改变或增强免疫原性的特点，当与放疗协同应用时，可防止放疗和其他化疗药引起的白细胞下降，产生免疫保护作用；另外还对多药耐药基因高表达的耐药肿瘤细胞株有较强的杀伤作用，特别适用于已对化疗药物产生耐受性的肿瘤治疗^[14-15]。有研究^[16]报道， β -榄香烯在 45 mg/kg 剂量时，能够增强 A549 细胞对放疗的敏感性。此外， β -榄香烯的抗肿瘤作用还与药物浓度及作用时间有关，浓度越高、作用时间越长，细胞凋亡率呈现升高趋势，但是药物浓度超过一定值，细胞坏死率也相应升高，而自发性死亡率下降，因此需要针对人群和癌症的类别筛选给药浓度，提高其抗癌效果^[17]。

2.2 抗肿瘤作用机制

β -榄香烯属于非细胞毒性抗肿瘤药物，对于不同的肿瘤细胞，其作用机制也不同，但是总体来说 β -榄香烯可以通过干扰细胞的代谢、诱导细胞的凋亡和分化、影响癌基因的表达和增强肿瘤细胞的免疫原性等方式来达到抗癌目的。但大多数研究只针对一个或一类肿瘤细胞的研究，缺乏横向和纵向类

表 1 β -榄香烯的衍生物分类Table 1 Derivatives classification of β -elemene

编号	衍生物	R 取代基	活性改变	参考文献
1	β -榄香烯氨基酸衍生物	$-\text{OCOCHR}'$ NH_2	选择性地作用于肿瘤细胞的氨基酸转运系统, 水溶性改善	7
2	β -榄香烯聚乙二醇衍生物	$-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_3$	具有良好的水溶性和生物相容性	8
3	β -榄香烯芳杂环衍生物	 等	在现代药物中占了相当大的比重, 具有多种生物活性	6
4	β -榄香烯胺类衍生物	 等	大部分目标化合物的体外抗癌活性明显强于 β -榄香烯	9
5	β -榄香烯吡啶衍生物		引入 3-吡啶乙胺结构片段有利于提高此类化合物的抗癌活性	10
6	β -榄香烯羧酸酯类衍生物	$-\text{OCOR}'$	改善其水溶性, 提高体外抗癌活性	6
7	β -榄香烯的醚类衍生物	$-\text{OR}'$	活性仅略强于 β -榄香烯	6
8	β -榄香烯糖苷衍生物	$-\text{O}-\text{Glycosyl}$	其水溶性或生物活性提高, 药物对受体的亲和能力增加	11
9	β -榄香烯放射性衍生物		抑制活性远高于 β -榄香烯, 能减少 Rb 蛋白磷酸化, 下调细胞周期素 D1 的表达, 将细胞阻滞在 G_1 期	11

比, 所以 β -榄香烯抗肿瘤主要机制尚未明确, 需要进一步研究探索, 目前研究较多的作用机制主要有以下几方面。

2.2.1 影响细胞周期、诱导细胞凋亡 β -榄香烯能够通过诱导细胞凋亡抑制肿瘤增殖, 可阻滞肿瘤细胞从 S 期进入 G_2 、M 期, 阻止细胞从 G_0 、 G_1 期进入 S 期, 降低细胞分裂增殖能力。Lei 等^[18]研究 β -榄香烯在体内外抗喉癌时发现, β -榄香烯能通过上调 caspase-3 水平、抑制真核翻译起始因子 (eIF)、下调血管内皮生长因子 (VEGF) 和碱性成纤维生长因子 (bFGF) 水平达到抑制肿瘤细胞增殖而促使其凋亡的目的。彭彤等^[19]在 β -榄香烯体内外作用于人肺癌细胞株 SPC-A-1 的研究时观察到, β -榄香烯孵育后出现细胞核固缩、浓染, 且流式细胞术检测显示 β -榄香烯对肺癌细胞凋亡具有选择性抑制作用。杜旭升等^[20]研究显示 β -榄香烯可抑制肺腺癌 A549 和 H460 细胞的增殖及诱导其凋亡, 其作用机制可能与下调 Bcl-2 和 Bcl-xl 有关。屠洋洋等^[21]研究表明 β -榄香烯促进裸鼠胃癌移植瘤凋亡可能与 p-ERK1/2 蛋白和 p-p38 蛋白上调有关。此外, β -榄

香烯可通过降低肿瘤转移相关基因-1 (Mta-1)、生存素 (Survivin)、Bcl-xL 等抗凋亡蛋白的表达抑制膀胱癌 T24 细胞株的增殖^[22]。目前研究显示 β -榄香烯可调节细胞外调节蛋白激酶 (ERK)、丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶 (AKT)、Wnt、神经胶质成熟因子 β (GMF β) -抗丝裂原活化蛋白激酶 3/6 (MKK3/6) 信号通路诱导细胞凋亡^[23], 但对具体信号分子的调控机制缺乏相应的研究。

2.2.2 逆转耐药及增敏作用 肿瘤细胞多药耐药性 (multidrug resistance, MDR) 的产生是临床上导致肿瘤化疗失败的主要原因之一, 因此开发出安全有效的抗多药耐药性的药物显得尤为重要^[24]。 β -榄香烯乳作为放射增敏性的常用药物, 已应用于临床并表现出较好的应用前景。Xu 等^[25]研究发现浓度为 30 $\mu\text{mol/L}$ 的 β -榄香烯可以逆转 MCE-7 细胞对阿霉素的耐药抵抗, 提高阿霉素抗肿瘤活性。关于 β -榄香烯逆转耐药的机制, 研究表明可能与诱导癌细胞凋亡与抑制癌细胞的干性密切相关。姚成才等^[26]研究发现 β -榄香烯乳可能通过损伤线粒体膜, 活化胞内氧化还原体系, 诱导线粒体凋亡路径逆转

A549/DDP 细胞株耐药性。Zhang 等^[27]研究了 β -榄香烯抗人乳腺癌 MCF-7/TAM 细胞对紫杉醇的耐药机制, 结果表明其逆转作用与通过丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 通路上调 ER- α mRNA 的表达有关。佟恩娟等^[28]研究 β -榄香烯对乏氧肺癌细胞的放射增敏作用与雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 及 HIF-1 α /survivin 通路的相关性时发现, β -榄香烯通过增加肿瘤细胞的 G₂/M 期阻滞、下调 Bcl-2 和上调 p53 基因表达, 促进细胞凋亡而发挥放射增敏作用, 其增敏机制也与抑制细胞端粒酶活性、诱导细胞 DNA 双链和单链损伤及抑制损伤修复有关。此外, 癌细胞的干性特征是导致肿瘤细胞多药耐药性的重要因素。Zhu 等^[29]研究发现 β -榄香烯能够在体内外抑制恶性胶质瘤干细胞样细胞的增殖, 其作用机制与抑制其干性特征有关。

2.2.3 抑制肿瘤细胞迁移和侵袭 恶性肿瘤的迁移和侵袭是造成肿瘤患者不良预后和临床治疗失败及死亡的主要原因。肿瘤的发生和侵袭转移是多因素、多基因相互协调作用的复杂、多步骤过程, 其中抑癌基因的失活与肿瘤转移侵袭密切相关。Zhang 等^[30]研究认为 β -榄香烯可能通过下调 Smad 3 的 mRNA 及蛋白表达, 阻碍 Smad 3 磷酸化, 进而终止转化生长因子- β 1 (TGF- β 1) 信号通路, 下调核转录因子 SNAIL、SNAIL2、TWIST、SIP1 的表达, 抑制人乳腺癌细胞系 MCF-7 的上皮间质转化。李学农等^[31]在研究 β -榄香烯对人肝癌细胞侵袭转移及相关机制的实验时发现随 β -榄香烯浓度增大, 细胞黏附能力降低, 同时侵袭及迁移细胞数目明显减少, β -榄香烯可通过减少基质金属蛋白酶-2 (MMP-2) 及 MMP-9 蛋白的表达来有效抑制人肝癌细胞侵袭转移能力。Zhang 等^[32]研究显示 β -榄香烯可通过下调 Ras/MAPK 信号通路, 上调雌激素受体 α (ER) 表达, 随着 ER α 表达增多, 锌指转录因子 Snail 表达下降, 进而下调钙黏蛋白 E-cadherin 的表达, 抑制耐三苯氧胺细胞系人乳腺癌

MCF-7/TA 细胞的迁移和侵袭。

2.2.4 抑制血管形成 在当今肿瘤治疗的新靶点研究中, 寻找抑制肿瘤血管生成的药物已成为一种研究趋势, 且由于此类药物不产生耐药性, 成为治疗肿瘤的理想药物。研究表明 β -榄香烯具有抑制血管生成的作用, 其机制与抑制血管内皮细胞增殖、抑制 VEGF 和 bFGF 的表达以及有效防止血管基底膜的降解等有关^[33]。此外, Yan 等^[34]研究表明 β -榄香烯可以恶性胶质瘤干细胞样细胞中的 Notch-1 为作用靶点抑制肿瘤血管生成。孟晓^[35]研究发现 β -榄香烯可阻断内皮祖细胞 (EPC) 分化过程中 Notch 信号通路, 从而抑制 EPC 参与肿瘤血管的生成。有研究发现 β -榄香烯注射液抑制 Lewis 肺癌小鼠移植瘤血管生成, 一方面通过抑制 VEGF 的分泌, 抑制 Lewis 肺癌小鼠移植瘤血管生成, 另一方面通过抑制 VEGF 的受体 VEGFR2 在 Lewis 肺癌小鼠移植瘤中血管内皮细胞的表达, 进而阻断或降低 VEGF 与其受体的相互作用^[35]。Chen 等^[36]得出相同的结论, β -榄香烯可能是一种潜在的抗血管生成剂, 能够通过抑制 VEGF 介导的血管生成显著抑制黑素瘤的生长和转移。

2.2.5 调节机体免疫功能 β -榄香烯还能有效调节机体的免疫功能发挥抗肿瘤作用。其调节免疫功能主要包括: 诱导细胞免疫应答 (包括提高 T 淋巴细胞转化率及生成率、增强自然杀伤细胞活性、激活巨噬细胞杀瘤活性、联合树突状细胞疫苗激发机体免疫应答), 介导体液免疫应答, 调节细胞因子如白细胞介素 (IL)、干扰素 (IFN) 和肿瘤坏死因子 (TNF) 的含量, 增强肿瘤细胞免疫原性, 促进红细胞免疫功能等多条免疫效应。通过这些途径来改善和提高机体免疫功能, 对机体免疫系统产生保护和促进作用, 使得该药有可能成为一种独特的新型抗肿瘤药物^[37]。

与 β -榄香烯发挥抗肿瘤作用的通路及靶标见表 2。

表 2 β -榄香烯相关作用靶点
Table 2 Related targets of β -elemene

作用机制	相关的作用靶点
抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡	Mta-1 基因; Bcl-2 家族相关基因蛋白; caspases 蛋白酶; mTOR、HIF-1 α 和 Survivin; ERK、AKT、Wnt 信号通路; c-myc、端粒酶催化亚基 (hTERT) mRNA 和蛋白; microRNA
逆转耐药及增敏作用	多药耐药 (MDR) 基因; Bcl-2 和 p53 基因
抑制肿瘤细胞迁移和侵袭	Smad 3 mRNA; Ras/MAPK 信号通路
抑制肿瘤血管形成	Notch 信号通路; EPC VEGF 及 VEGFR-2 mRNA; COX-2 基因
调节机体免疫功能	T 淋巴细胞; 自然杀伤细胞; 巨噬细胞; B 淋巴细胞; 增强树突状细胞 (DC) 抗原提呈功能; 细胞因子 (如 IL、IFN 和 TNF 等); 红细胞 C3b 受体

3 β -榄香烯的新型给药系统

为了克服 β -榄香烯非水溶性、稳定性差、生物利用度低等缺点, β -榄香烯传递系统的发展也随着新辅料、新技术的产生取得了显著的进步, 越来越多的 β -榄香烯制剂可望满足临床治疗中的各种需要。目前临床上多采用 β -榄香烯的注射剂、冻干粉、气雾剂等作为常用剂型, 但现有制剂存在药物用量较多、不良反应较大的特点, 尤其是注射剂在使用时刺激血管, 给病人造成不便^[38], 因此研究 β -榄香烯的新型给药系统具有十分重要的科学意义。目前, 以 β -榄香烯载药的新型给药系统大致分为 4 类, 分别是脂质体(liposome)、固体脂质纳米粒(solid lipid nanoparticles)、微乳(microemulsion)、微囊(microcapsule)。

3.1 脂质体

脂质体系指将药物包封于类脂质双分子层内而形成的微型囊泡, 也有人称其为类脂小球或液晶微囊^[39], 可包封水溶性和脂溶性药物。脂质体具有高度的靶向性、可延长药物在体内的半衰期、显著提高药物治疗指数、降低药物的毒副作用、减少血管的刺激等特点, 使其成为药物载体的最佳选择之一。

目前研究中 β -榄香烯脂质体的制备方法很多, 以薄膜水化(TFH)、逆相蒸发(REV)和 REV 结合高压挤压法等方法最为普遍。有研究认为, 口服 β -榄香烯脂质体治疗消化道肿瘤时, 会因胃肠道环境复杂而被破坏失活, 可采用聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、聚乙二醇(PEG)作为脂质体立体保护剂, 增加体内滞留时间、阻止药物的渗漏^[40]。更重要的是, β -榄香烯制备成脂质体制剂不但能减少用药量和不良反应, 还能改变药物在体内器官的分布, 选择性治疗多种癌症^[41]。

3.2 固体脂质纳米粒

固体脂质纳米粒是近年发展起来的新一代亚微粒给药系统, 为固态天然或合成的类脂, 如卵磷脂、三酰甘油等为载体将药物包裹于类脂核中制成粒径为 50~1 000 nm 的固体给药系统。根据药物和固体脂质的相互作用力, 可分成固溶体性、脂质核心型以及药物核心型 3 种结构形式, 在不同的情况下, 这 3 种形式的应用效果也存在一定的差异。

研究表明叶酸受体靶向的 β -榄香烯固体脂质纳米粒制剂(FA-PEG-SLN)能够在血浆中较长时间循环, 在主要器官中的浓度较高且消除速度较慢, 有进一步研究的价值^[42]。王艳芝等^[43]建立了 β -榄香

烯在固体脂质纳米粒中的气相色谱测定方法, 可简单、准确地测定 β -榄香烯在固体脂质纳米粒中的含量。王艳芝等^[44]以包封率为指标, 采用正交均匀设计法优化了 β -榄香烯固体脂质纳米粒的制备工艺。Wang 等^[45]制备和表征了 β -榄香烯的固体脂质纳米粒, 并研究了其在体内的分布, 结果表明将 β -榄香烯制备成固体脂质纳米粒给药系统后, 与 β -榄香烯乳相比, 能有效提高其在肝脏组织的分布, 抗肝癌的效果显著。有研究者发现, β -榄香烯制备成固体脂质纳米粒, 不仅能减少用药量, 降低刺激性和不良反应, 还能改变药物在体内器官的分布, 选择性治疗癌症, 而且便于保存和使用^[46]。但是该给药系统制备工艺较为复杂, 不易于大规模生产, 有效的剂型优化研究仍需加强。

3.3 微乳

自微乳释药系统(self-microemulsifying drug de-livery system, SMEDDS)是由油、表面活性剂和助表面活性剂或少量水组成, 将药物包裹在油滴中, 口服后遇体液在胃肠蠕动下自发分散形成 O/W 型微乳^[47]。

刘星言等^[48]将榄香烯药物直接作为油相, 聚山梨酯 80 作为表面活性剂, 乙醇、丙二醇、甘油作为助表面活性剂, 采用超声法制备成榄香烯微乳, 其 β -榄香烯质量浓度为 (8.273 ± 0.018) g/L, 平均包封率为 $(99.81 \pm 0.24)\%$, 经该方法制备的榄香烯微乳粒径小、分布窄、呈弱酸性、黏度低、表面张力较低、体系稳定性好, 适用于口服给药。胡婵娟等^[49]用 1,2-油酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇-叶酸(FA-pEGZ000-DopE)制备叶酸受体介导的 β -榄香烯主动靶向微乳(FRTME), 优化了微乳的最优处方, 得到粒度分布均匀、稳定性能好、具缓释能力, 且能有效降低 β -榄香烯对人体的毒副作用, 达到安全用药的目的。Hu 等^[50]制备并表征了 β -榄香烯的微乳, 结果表明该给药系统能够在体内稳定释放, 有效减少药物与胃肠道直接接触或水解而产生的刺激作用, 为提高患者顺应性提供了可能性。可见, 研制 β -榄香烯微乳使其存在于细小乳滴中, 能够快速分布于胃肠道, 大大提高其溶解度以及生物利用度, 但更为深入的研究有待丰富。

3.4 微囊

微囊是利用天然或合成的高分子材料(统称为囊材)作为囊膜壁壳, 将固态或液态药物包裹成的直径几十微米至上千微米的微型胶囊, 其可以掩盖

药物的不良气味及口味,提高药物的稳定性,减少药物对胃的刺激;在特定 pH 值、酶等的作用下,活性成分在动物体内缓释、控释或靶向释放,让活性成分发挥最佳的效能,从而形成缓控释制剂和靶向制剂。李胜等^[51]采用乳化-内部凝胶化技术制备了 β -榄香烯的海藻酸钙凝胶微球,然后与壳聚糖反应制得 β -榄香烯海藻酸钙-壳聚糖微囊,结果经激光共聚焦扫描显微镜和激光粒度仪观测所得其微囊的球形度好、膜层均匀,粒径呈正态分布,体外释放曲线符合 Higuchi 方程。目前关于 β -榄香烯微囊化缓释载体的研究还不是很多,但是该剂型有望解决 β -榄香烯在肿瘤治疗上的靶向性不足,提高其生物利用度。

4 不良反应

β -榄香烯来源于温郁金挥发油。温郁金味辛,性苦、寒,归肝、心、肺经,其功能具有行气化痰、清心解郁、利胆退黄,用于热病神昏、癫痫发狂、黄疸尿赤。查阅古籍后发现,该药不宜大量使用,用量偏大易损伤正气^[52]。

β -榄香烯的注射液、乳注射液、口服乳、冻干粉针以及气雾剂已在临床上使用,然而现有的制剂在临床应用中易出现许多不良反应。2011 年 9 月 30 日, β -榄香烯注射液获得了国家食品药品监督管理局(SFDA)的批准文号,目前处于 IV 期临床药物不良反应监测期。临床观察发现, β -榄香烯注射液在使用过程中会发生静脉炎、发热、局部疼痛、诱发出血等不良反应^[53]。王应军等^[54]探讨了 β -榄香烯注射液不良反应的一般规律和特点,结果发现,37 例不良反应事件中,男、女患者分别占 64.9%和 35.1%,老年患者发生不良反应的比例较高,且大多发生在首次用药及用药 30 min 内,主要以皮肤及其附件损害(34.8%)为主,其次是呼吸(21.7%)、心血管系统(18.8%)。文献报道^[55] β -榄香烯注射液新的不良反应临床表现主要为面色潮红、憋气、口唇发绀、呼吸困难、意识模糊等症状,其次为寒颤、心悸、头晕、面色苍白、头痛、局部麻木感等症状,不良反应的发生均较快,10 min 内发生 90.9%,可能与该药的刺激性、浓度、乳化处理和所选择溶媒等有关。 β -榄香烯口服乳在服用时可能有消化道反应,如恶心、呕吐、腹泻等,偶有食欲减退、色素下降、白细胞减少等,但是其不良反应多为轻度,不影响治疗效果。

5 结语

β -榄香烯作为从中药中提取分离的活性抗癌单

体,在抗肿瘤方面表现出了很大的应用前景。为了更好地应用于临床,深入的机制及成分研究是促进其不断发展的重要途径。本文系统综述了 β -榄香烯的衍生物、药理作用机制以及新型给药系统的相关研究,展示了近年来 β -榄香烯在抗肿瘤方面的研究进展。

通过对 β -榄香烯作用机制进行研究,能够确定关键的作用靶标,为科学合理地使用 β -榄香烯治疗肿瘤提供依据。此外,根据药物设计原理合成一系列榄香烯衍生物,可以克服 β -榄香烯水溶性较差等缺点来提高其抗癌活性,减少毒性及其副作用。研究和设计 β -榄香烯的新型给药系统能够解决其稳定性差、刺激性较大、疗效和剂量等方面的限制问题,能够使 β -榄香烯更好地适应临床的需要,避免不良反应的发生。目前,关于 β -榄香烯的深入研究越来越多,这不仅为抗肿瘤药物的研究提供了科学依据,也为肿瘤的治疗提供了有效手段。

参考文献

- [1] 莫俊敏. 抗癌新药 β -榄香烯衍生物 [J]. 医学信息, 2010, 23(5): 1478-1479.
- [2] 时继慧, 李成章, 刘德兰. 温莪术挥发油的实验药理研究 [J]. 中药通报, 1981, 36(6): 34-38.
- [3] 李 斯, 王迎春. 浅析 β -榄香烯的合成研究发展情况 [J]. 生物技术世界, 2016(1): 239.
- [4] 黄汉昌, 姜瑞瑞, 张明贤. β -榄香烯的分析检测方法及制备技术研究进展 [J]. 中国现代应用药学, 2011, 28(2): 116-120.
- [5] Xu L, Tao S, Wang X, et al. The synthesis and anti-proliferative effects of beta-elemene derivatives with mTOR inhibition activity [J]. *Bioorg Med Chem*, 2006, 14: 53511.
- [6] 徐莉英, 杜惠莲, 张美慧, 等. β -榄香烯衍生物的抗肿瘤活性及构效关系研究进展 [A] // 2013 年中国药学会暨第十三届中国药师周论文集 [C]. 南宁: 中国药学会, 2013.
- [7] 徐莉英, 张兴忠, 杜惠莲, 等. β -榄香烯氨基酸衍生物的合成及抗肿瘤活性 [J]. 中国药物化学杂志, 2013, 23(3): 169-176.
- [8] 成康民, 孙艳红, 冯翠兰, 等. β -榄香烯聚乙二醇衍生物的合成及体外抗癌活性 [J]. 有机化学, 2008, 28(1): 65-68.
- [9] Yu Z, Wu F, Chen L, et al. ETME, a novel β -elemene derivative, synergizes with arsenic trioxide in inducing apoptosis and cell cycle arrest in hepatocarcinoma cells via a p53-dependent pathway [J]. *Acta Pharm Sin B*,

- 2014, 4(6): 424-429.
- [10] 武芳莉, 唐虹, 惠子, 等. β -榄香烯吡啶生物物的合成及其体外抗 K562 细胞增殖活性 [J]. 中国药物化学杂志, 2014, 24(1): 1-6.
- [11] 郑义, 刘艳菊, 田凤. β -榄香烯衍生物抗肿瘤作用的研究进展 [J]. 河南医学研究, 2015, 24(10): 67-68.
- [12] Jiang S, Ling C, Li W, *et al.* Molecular mechanisms of anti-cancer activities of β -elemene: Targeting hallmarks of cancer [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2016, 16(11): 1426-1434.
- [13] Zhu T, Li X, Luo L, *et al.* Reversion of malignant phenotypes of human glioblastoma cells by β -elemene through β -catenin-mediated regulation of stemness-, differentiation-and epithelial-to-mesenchymal transition-related molecules [J]. *J Transl Med*, 2015, 13: 356.
- [14] Li Q, Lee R, Liang H, *et al.* β -elemene enhances susceptibility to cisplatin in resistant ovarian carcinoma cells via down regulation of ERCC-1 and XIAP and inactivation of JNK [J]. *Int J Oncol*, 2013, 43(3): 721-728.
- [15] Hu J, Zhao J Y, Yang P M, *et al.* Reversal effect of β -elemene on multidrug resistance in human tumor cells MCF-7/ADM [J]. *Chin J Microecol*, 2002, 14(4): 214-215.
- [16] Li G, Xie B, Li X, *et al.* Downregulation of peroxire-doxin-1 by beta-elemene enhances the radiosensitivity of lung adenocarci-noma xenografts [J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(3): 1427-1433.
- [17] 王斌梁, 蔡媛媛, 张蓉映. 榄香烯对肺癌 A549 细胞凋亡影响及分子机制研究 [J]. 上海预防医学, 2015, 27(11): 690-693.
- [18] Lei T, Zhou L, Zheng L Y, *et al.* Elemene displays anti-cancer ability on laryngeal cancer cells *in vitro* and *in vivo* [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2006, 58(1): 24-34.
- [19] 彭彤, 郭纪全, 王其友, 等. β -榄香烯体内外对人肺癌细胞株的作用及其机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(9): 160-164.
- [20] 杜旭升, 鱼军, 李建英, 等. β -榄香烯对肺腺癌 A549 和 H460 细胞增殖和凋亡的影响 [J]. 陕西医学杂志, 2015, 44(9): 1107-1108.
- [21] 屠洋洋, 俞耀军, 林海鸿, 等. 榄香烯诱导裸鼠移植瘤凋亡的作用机制研究 [J]. 中国中医急症, 2014, 23(10): 1801-1805.
- [22] Chen X, Wang Y, Luo H, *et al.* Beta-Elemene acts as an antitumor factor and downregulates the expression of survivin, Bcl-xL and Mta-1 [J]. *Mol Med Rep*, 2012, 6(5): 989-995.
- [23] 阙晓. β -榄香烯抗肿瘤分子机制研究进展 [J]. 中药与临床, 2015, 6(6): 61-64.
- [24] Gillet J P, Gottesman M M. Mechanisms of multidrug resistance in cancer [J]. *Methods Mol Biol*, 2010, 596: 47-76.
- [25] Xu H B, Li L, Fu J, *et al.* Reversion of multidrug resistance in a chemoresistant human breast cancer cell line by beta-elemene [J]. *Pharmacology*, 2012, 89(5/6): 303-12.
- [26] 姚成才, 涂远荣, 姜杰, 等. 榄香烯乳诱导线粒体凋亡途径逆转肺癌 A549/DDP 细胞株耐药 [J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(6): 1276-1281.
- [27] Zhang B, Zhang X, Tang B, *et al.* Investigation of elemeneinduced reversal of tamoxifen resistance in MCF-7 cells through oestrogen receptor alpha (ERalpha) re-expression [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 136(2): 399-406.
- [28] 佟恩娟. 榄香烯对乏氧肺癌细胞的放射增敏作用与 mTOR 及 HIF-1 α /Survivin 通路的相关性研究 [D]. 大连: 大连医科大学, 2013.
- [29] Zhu T Z, Li X M, Luo L H, *et al.* beta-Elemene inhibits stemness, promotes differentiation and impairs chemoresistance to temozolomide in glioblastoma stem-like cells [J]. *Int J Oncol*, 2014, 45(2): 699-709.
- [30] Zhang X, Li Y, Zhang Y, *et al.* Beta-elemene blocks epithelial-mesenchymal transition in human breast cancer cell line MCF-7 through Smad 3-mediated down-regulation of nuclear transcrip-tion factors [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e58719.
- [31] 李学农, 庄将协. β -榄香烯对人肝癌细胞侵袭转移及相关机制的实验研究 [J]. 福建医药杂志, 2012, 34(3): 70-73.
- [32] Zhang X, Zhang Y, Li Y. β -elemene decreases cell invasion by up-regulation E-cadherin expression in MCF-7 human breast cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2013, 30(2): 745-750.
- [33] 曹薇, 李丹, 杨向红. 榄香烯在抑制肿瘤血管生成中的作用 [J]. 国际肿瘤学杂志, 2011, 38(6): 430-432.
- [34] Yan B, Zhou Y, Feng S, *et al.* β -Elemene-attenuated tumor angiogenesis by targeting Notch-1 in gastric cancer stem-like cells [J]. *Evid Based Compl Alternat Med*, 2013, 2013: 268468.
- [35] 孟晓. β -榄香烯对大鼠骨髓来源内皮祖细胞分化及分化过程中 Notch 信号通路的影响 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2010.
- [36] Chen W, Lu Y, Wu J, *et al.* Beta-elemene inhibits melanoma growth and metastasis via suppressing vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis [J].

- Cancer Chemother Pharmacol*, 2011, 67(4): 799-808.
- [37] 沈 洪, 倪菲菲. β -榄香烯抗肿瘤免疫效应的研究进展 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2014, 6(1): 57-61.
- [38] 夏爱晓, 宋倩倩, 孙 渊. 固体脂质纳米粒制备及应用研究进展 [J]. 药学实践杂志, 2012, 30(5): 331-333.
- [39] 张志荣. 靶向治疗分子基础与靶向药物设计 [M]. 北京: 科学出版社, 2005.
- [40] 张修宇, 邓英杰, 王秀敏, 等. PVP 包覆 β -榄香烯脂质体的处方与工艺优化 [J]. 中国新药杂志, 2006, 15(3): 204-207.
- [41] Chen M, Zhang J, Yu S, *et al.* Anti-lung-cancer activity and liposome-based delivery systems of β -elemene [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 2012: 259523.
- [42] 刘红梅, 褚惠媛, 崔金霞, 等. 薄膜-超声分散法制备 β -榄香烯固体脂质纳米粒 [J]. 中草药, 2008, 39(2): 193-195.
- [43] 王艳芝, 覃春苑, 郑甲信, 等. 固体脂质纳米粒中 β -榄香烯含量的气相色谱法测定 [J]. 郑州大学学报: 医学版, 2008, 43(1): 160-162.
- [44] 王艳芝, 周 婕, 郑甲信, 等. 叶酸受体靶向 β -榄香烯固体脂质纳米粒的制备及其大鼠体内分布 [J]. 中国药理学杂志, 2009, 44(12): 920-925.
- [45] Wang Y, Deng Y, Mao S, *et al.* Characterization and body distribution of beta-elemene solid lipid nanoparticles (SLN) [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2005, 31(8): 769-778.
- [46] 李庆武. β -榄香烯脂质体的制备工艺研究及生产设备开发 [D]. 天津: 天津大学, 2006.
- [47] 沈海蓉, 李中东, 钟明康. 自微乳释药系统及其制剂的研究进展 [J]. 中国新药与临床杂志, 2005, 24(5): 409-412.
- [48] 刘星言, 刘 宏, 周广林, 等. 超快液相色谱与液面法测定榄香烯微乳的含量及包封率 [J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(16): 2898-2900.
- [49] 胡婵娟. 叶酸受体介导的 β -榄香烯主动靶向微乳给药系统的研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2011.
- [50] Hu C J, Zhao X L, Li J Z, *et al.* Preparation and characterization of β -elemene-loaded microemulsion [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2011, 37(7): 765-774.
- [51] 李 胜, 许有威, 任东文, 等. β -榄香烯海藻酸钙-壳聚糖微囊的制备 [J]. 中国医药工业杂志, 2004, 35(11): 17-20.
- [52] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [53] 陶喜民, 高文斌. 榄香烯乳注射液的不良反应及防治 [J]. 药物不良反应杂志, 2003, 5(6): 390-391.
- [54] 王应军, 张 瑞, 王薇薇. 静脉滴注榄香烯注射液致不良反应 6 例 [J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(4): 1-2.
- [55] 汪维佳, 方东升, 华育晖. 榄香烯注射液所致新的不良反应临床分析 [J]. 实用肿瘤杂志, 2013, 28(4): 388-390.