

白首乌 C₂₁甾体苷抗肿瘤研究进展

邹锦鹏, 冉 聪, 刘 洋, 游桂香, 侯 凯*, 吴 卫

四川农业大学农学院, 四川 成都 611130

摘 要: 白首乌是一种补肾益肝、摄生防老的名贵中药, 具有防癌、抗癌的药理作用。C₂₁甾体类化合物被认为是白首乌主要抗癌活性成分之一。对白首乌 C₂₁甾体与糖基的主要类型、C₂₁甾体苷抗肿瘤的主要作用机制、对不同肿瘤的作用效果和影响因素、C₂₁甾体苷的毒理学等研究现状进行综述, 为白首乌 C₂₁甾体苷类抗癌药物的研究提供参考。

关键词: 白首乌; C₂₁甾体苷; 抗肿瘤; 作用机制; 毒理学

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2019)03-0785-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.03.036

Research progress on antitumor activities of C₂₁ steroidal glycosides of *Cynanchi Bungei Radix*

ZOU Jin-peng, RAN Cong, LIU Yang, YOU Gui-xiang, HOU Kai, WU Wei

College of Agriculture, Sichuan Agriculture University, Chengdu 611130, China

Abstract: *Cynanchi Bungei Radix* is a precious Chinese materia medica of tonifying kidney, benefiting liver, keeping fit, and preventing senility, which also has the pharmacological effect of cancer prevention and anticancer. C₂₁ steroidal glycosides are considered as one of its main anticancer active components. In this paper, the main types of C₂₁ steroidal glycosides, the main antitumor mechanism of C₂₁ steroidal glycosides, the effect of C₂₁ steroidal glycosides on different tumors and the influencing factors, and the toxicological research status of C₂₁ steroidal glycosides were reviewed, which can provide references for the following research of C₂₁ steroidal glycosides in *Cynanchi Bungei Radix*.

Key words: *Cynanchi Bungei Radix*; C₂₁ steroidal glycosides; antitumor; action of mechanism; toxicology

癌症是严重影响人类健康的重大疾病, 在世界范围内其发病率都呈现上升态势。在我国, 肿瘤导致死亡的人数居所有死因之首, 有较高的死亡率^[1]。20 世纪 60 年代, 从太平洋紫杉中分离出了能够有效地治疗卵巢癌的成分紫杉醇^[2]后, 研究者开始关注从药用植物中发掘潜在抗癌成分, 逐渐提取出生物碱、黄酮、萜、皂苷等类抗癌成分^[3]。多西他赛、秋水仙碱、香菇多糖、喜树碱、榄香烯等已被用于临床治疗。从已经被证实具有抗癌作用的中药中分离筛选出有效、安全的抗癌新药, 已成为研究的热点。

白首乌是萝藦科 (Asclepiadaceae) 鹅绒藤属 *Cynanchum* Linn. 植物, 是耳叶牛皮消 *C. auriculatum* Royle ex Wight、隔山牛皮消 *C. wilfordii*

Hemsl. 及戟叶牛皮消 *C. bungei* Decne. 的块根^[4]。白首乌为我国特有的珍贵中药, 具有补肾益肝、乌发生发、延年益寿的功效^[5]。现代药理学研究表明, 白首乌具有抗肿瘤、抗氧化、抗抑郁、养肝护肝的作用^[6-7]。四川、湖北、湖南等地的老百姓将白首乌称之为“牛皮冻”, 并且将其作为一种化脓包、抗癌的食物, 这也与白首乌的药理作用相符合。

C₂₁甾体苷是白首乌主要抗癌活性成分之一^[8-10], 也是具有潜力的抗癌药物来源。研究白首乌中 C₂₁甾体苷对人体的免疫促进作用及对癌细胞的抑制作用对新药的开发具有重要的意义。因此, 本文对白首乌中 C₂₁甾体苷的成分及其结构、抗癌方式、体内代谢和毒理情况进行综述, 为白首乌 C₂₁甾体苷的深入研究提供方向和参考。

收稿日期: 2018-12-03

基金项目: 全国第四次中药资源普查 (2018pc02)

作者简介: 邹锦鹏 (1995—), 男, 硕士研究生, 研究方向为药用植物资源利用与评价。Tel: 18227591282 E-mail: zjp_sicau@126.com

*通信作者 侯 凯, 硕士研究生导师, 副教授, 主要从事药用植物资源利用与评价研究。E-mail: hking@sicau.cn

1 白首乌 C₂₁ 甾体苷的分类

萝藦科 C₂₁ 甾体苷为孕甾烯衍生物,都具有 1 个四环孕烷碳骨架,根据碳骨架的不同可将其分为典型的 C₂₁ 甾体和变型的 C₂₁ 甾体,Gu 等^[10]将前者归为 A 型,把后者又细分为 B、C、D、E 型。按照甾体酯基苷元的不同可以分为 4 类^[11]: 告达庭苷元类 (caudatin)、开德苷元类 (glucoside)、萝藦苷元类 (kidjoranin)、加加明苷元类 (gagamin), 结构见图 1。其结构差异主要在 C-12 位上羟基成酯的酰基结构不同。C₂₁ 甾体的 C-3 位上有 β -OH,

易与糖成苷,糖链最多的含有 6 个糖,糖之间均以 1 $\rightarrow$ 4 糖苷键相连,糖基大多为 2,6-去氧糖基,常见的糖有芝麻糖 (cymarose)、迪吉糖 (diginose)、葡萄糖 (glucose)、洋地黄毒糖 (digitoxose),根据构型的不同又可将糖基分为 β -D、 α -L 型,结构见图 2^[12]。一些新型的糖也在白首乌苷中被发现,如白首乌新苷 A 和白首乌新苷 B 中的齐墩果糖 (oleandrose)、长萼茎糖 (sarmentose)^[13]。白首乌新苷 A 和白首乌新苷 B 为典型的 A 型结构。

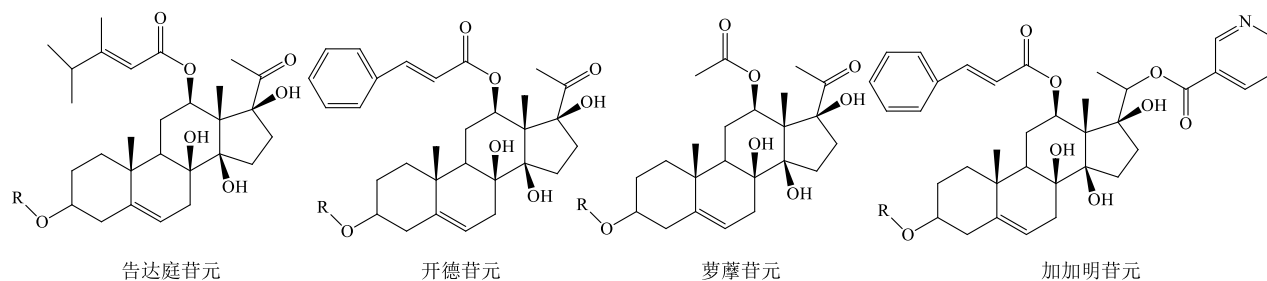


图 1 4 种 C₂₁ 甾体苷元的化学结构

Fig. 1 Chemical structure of four kinds of C₂₁ steroidal glycosides

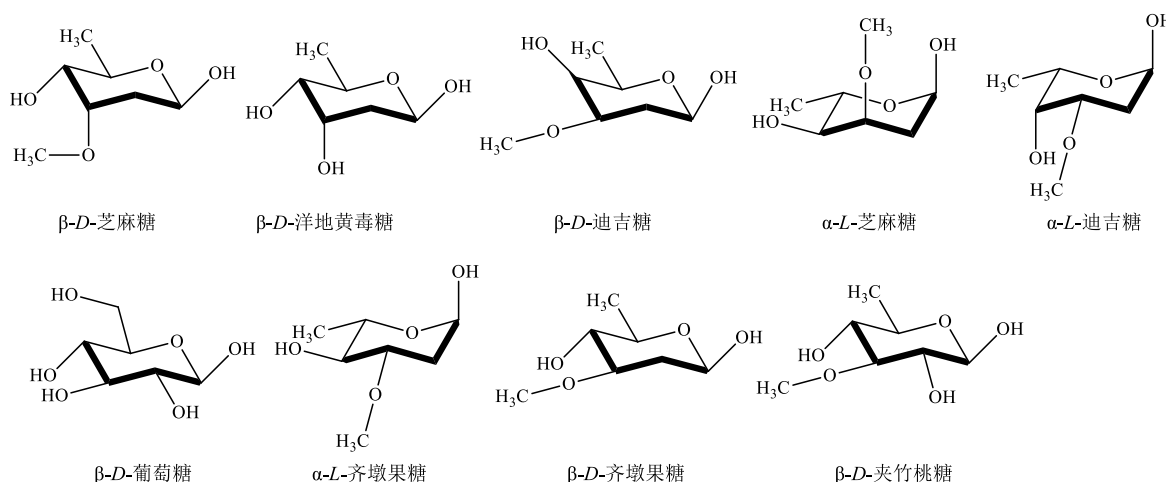


图 2 白首乌 C₂₁ 甾体苷中常见的糖基

Fig. 2 Chemical structures of sugar moieties in C₂₁ steroidal glycosides from *Cynanchi Bungei Radix*

2 白首乌 C₂₁ 甾体苷的抗肿瘤作用机制

2.1 促进肿瘤细胞凋亡

细胞凋亡途径主要有死亡受体介导的外部凋亡途径、内部线粒体途径、B 粒酶介导的细胞凋亡途径以及内质网应激途径,而参与上述途径的凋亡蛋白酶 (caspases)、衔接蛋白 (adapter proteins)、Bcl-2 蛋白和凋亡抑制蛋白 (IAPs) 在细胞凋亡中起着重要的作用^[14-15]。

2.1.1 调节相关蛋白的合成 抑制 Bcl-2 蛋白表达可以抑制细胞凋亡^[16]。已有临床研究表明, Bcl-2

蛋白高表达与胃癌细胞凋亡指数降低有紧密联系^[17]。王冬艳等^[18]研究发现白首乌 C₂₁ 甾体苷能诱导小鼠肝癌细胞 (Heps) 凋亡,并推测抑制高表达的 Bcl-2 基因可能是其诱导肿瘤凋亡的机制之一。Caspases 为半胱氨酸蛋白酶类,其活性位点含有半胱氨酸,能够对靶蛋白天冬氨酸上的肽键进行特异性切割^[14]。Caspase 主要通过 2 个途径导致细胞凋亡,一是参与线粒体途径所导致的细胞凋亡,二是在受体介导的外源性细胞凋亡通路上参与信号传导,从而导致细胞凋亡^[19]。费洪荣^[20]研究表明,白首乌中的告

达庭能将多种肿瘤细胞阻滞于 G₁ 期,进而抑制细胞增殖,通过激活 Caspase 家族关键蛋白因子的切割,调节 Bcl-2 家族成员的表达水平,促进肿瘤细胞凋亡。Zhu 等^[21]的研究得到了类似的结果,并且认为告达庭能够引起癌细胞线粒体功能障碍。刘开扬等^[22]研究表明隔山消苷 C₃N 能够调控食管癌 ECA109 细胞凋亡信号转导,主要与下调 Bcl-2 及上调 Bax 的表达有密切关系。

2.1.2 阻滞细胞周期 王一奇等^[23]通过体外实验发现,白首乌 C₂₁ 甙体苷能够抑制大鼠胶质瘤细胞生长,阻滞细胞周期从而诱导细胞凋亡。郑威等^[24]发现白首乌 C₂₁ 甙体苷能够将前列腺癌 PC-3 细胞阻滞在 G₂/M 期。Wang 等^[25]研究认为白首乌 C₂₁ 甙体苷能够将人胃癌 SGC-7901 细胞阻滞于 G₁ 期,从而抑制肿瘤细胞的生长。

2.2 直接杀伤作用

有研究表明,C₂₁ 甙体苷在体内外均具有对肿瘤细胞的抑制作用,并且能够使肿瘤组织坏死^[26]。曾郁敏等^[27]研究表明白首 C₂₁ 甙体苷 AK 在 150 mg/mL 质量浓度下作用 4 h,能使人口腔上皮癌细胞 KB 出现胞膜破裂、胞浆外溢的现象,在治疗中晚期癌症方面具有巨大的潜力。王冬艳^[28]研究表明耳叶牛皮消中的 C₂₁ 甙体苷在体外对多种癌细胞有杀伤作用,在体内对艾氏腹水癌、人肺癌细胞及肉瘤 S₁₈₀ 等都有明显的抑制作用。李娜等^[29]研究结果显示,白首乌苷对小鼠黑色素瘤 B-16 细胞、人白血病 K-562 细胞、人前列腺癌 PC-3 细胞及人宫颈癌 HeLa 细胞均有较强的体外细胞毒作用,同时也具有一定的选择性。

2.3 抑制肿瘤细胞增殖与转移

恶性肿瘤的无限增殖与转移能够迅速使正常器官发生癌变,进而造成死亡。寻找有效防控恶性肿瘤细胞增殖和转移的方法一直是研究的热点和难点。肿瘤的发生与 Wnt/ β -catenin、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、Hedgehog 等多个信号通路有关^[19,30]。有研究指出,告达庭能使人肝癌 SMCC-7721 细胞 Wnt 信号通路靶基因 [包括环氧化酶-2 (COX-2)、基质金属蛋白酶-2 (MMP-2) 和 MMP-9] 的表达降低,进而抑制细胞增殖^[31]。白首乌 C₂₁ 甙体总苷能够阻断在转录因子水平上的信号传导,抑制癌基因的表达,进而抑制 Hedgehog 通路依赖的髓母细胞瘤增殖^[32-33]。同样,白首乌 C₂₁ 甙体化合物还能显著地抑制 MAPK 通路的活化,抑制磷酸化细胞外调节蛋白

激酶(p-ERK)基因的表达,进而抑制肿瘤细胞的侵袭和转移^[34]。伍振辉等^[35]和 Peng 等^[36]研究结果表明白首乌 C₂₁ 甙体总苷能明显抑制肝癌 HepG2 细胞的增殖、迁移与侵袭,依赖 Caspase-3 蛋白的线粒体凋亡途径在 HepG2 细胞凋亡过程中起重要作用。

2.4 增强机体免疫力

白首乌苷对机体具有双向免疫作用,在高浓度时对 T 淋巴细胞活性有抑制作用,而在低浓度时对 T 淋巴细胞活性有增强作用^[37]。C₂₁ 甙体苷可改善荷瘤小鼠细胞免疫和体液免疫功能,促进抗肿瘤细胞因子的分泌^[28,38]。白首乌总苷可激活正常小鼠腹腔内巨噬细胞,显著提高其吞噬消化功能,从而提高小鼠的非特异性免疫^[39]。也有研究指出,白首乌 C₂₁ 甙体苷具有刺激造血的作用,与化疗药合用可降低骨髓抑制作用,起到减毒作用^[40]。同时,白首乌总苷还能够提高正常肝细胞的免疫能力,具有抗氧化和抗炎作用^[41]。

3 白首乌 C₂₁ 甙体苷体内、外抗肿瘤效果

据文献报道,肺癌、肝癌、胃癌等癌症已经成为我国发病率较高的疾病^[42],因此,相关抗肿瘤药物的开发具有紧迫性和重要性。本文对近年来白首乌 C₂₁ 甙体苷在体内、外抗肝癌、肺癌、胃癌、宫颈癌的效果进行归纳(表 1~4),为相关新药研发提供参考和方向。表 1~4 数据表明,白首乌 C₂₁ 甙体苷单体和总苷的抑癌效果都呈一定的时间和浓度依赖。告达庭及其衍生物对肝癌细胞表现出很好地抑制活性。告达庭对其他癌细胞抑制活性相对较差,而其衍生物对肺癌、胃癌、宫颈癌的抑制作用较强。并且 C₂₁ 甙体连接的糖基个数并不是越多越好,相反连接 1~2 个糖基化合物抗肿瘤效果更好。另外,有些化合物在体外对肿瘤细胞有较好的细胞毒活性,但在体内的效果却大为降低,这也是非常值得注意的问题。

4 白首乌 C₂₁ 甙体苷抗癌效果的影响因素

4.1 来源

Yang 等^[57]研究表明,甘肃产白首乌中 C₂₁ 甙体苷的化学成分与江苏、山东产的成分完全不同;甘肃产白首乌中 C₂₁ 甙体苷对肿瘤细胞毒性作用较强,江苏和山东产白首乌中 C₂₁ 甙体苷对细胞毒性影响不大;环境因素是导致化学成分不同的主要原因。其次是白首乌的基原,如告达庭在隔山牛皮消中含量最高、开德苷元在耳叶牛皮消中含量最高,加加明和萝藦苷元在 3 类白首乌中的含量差别不大^[58]。

表 1 白首乌 C₂₁ 甾体苷对肝癌的抑制效果Table 1 Inhibitory effect of C₂₁ steroidal glycoside from *Cynanchi Bungei Radix* on hepatocellular carcinoma

提取物或化合物	实验类型	细胞/动物模型	抑瘤率/%或 IC ₅₀ /(mg·L ⁻¹)	参考文献	备注
白首乌 C ₂₁ 甾体总苷	体内	Heps 荷瘤小鼠	37.74%	18	
	体内	Heps 荷瘤小鼠	50.23%	28	
	体内	H ₂₂ 荷瘤小鼠	36.12%	43	呈浓度依赖
	体外	HepG2	35.32 mg·L ⁻¹	35	
	体外	Bel-7402	阴性	44	
	体外	Bel-7402	39.40 mg·L ⁻¹	45	抑制肿瘤血管生成
白首乌乙醇提取物	体内	H ₂₂ 荷瘤小鼠	40.30%	46	呈浓度依赖
白首乌总苷醋酸降解产物	体内	H ₂₂ 荷瘤小鼠	42.65%	43	呈浓度依赖
告达庭	体内	H ₂₂ 荷瘤小鼠	33.33%	47	呈浓度依赖
	体外	SMMC-7721	26.67 mg·L ⁻¹	31	
	体外	SMMC-7721	12.23 mg·L ⁻¹	36	呈浓度依赖
	体外	HepG2	45.25 mg·L ⁻¹	20	呈浓度依赖
3-O-β-D-葡萄糖基-β-D-芝麻糖基-β-D-齐墩果糖基-β-D-芝麻糖基-告达庭	体外	Bel-7402	35.68 mg·L ⁻¹	27	
3-O-β-D-葡萄糖基-α-L-芝麻糖基-β-D-芝麻糖基-β-D-洋地黄毒糖基-α-L-芝麻糖基-β-D-洋地黄毒糖基-告达庭	体外	SMMC-7721	75.19 mg·L ⁻¹	48	呈浓度依赖
3-O-β-D-葡萄糖基-α-L-芝麻糖基-β-D-芝麻糖基-α-L-迪吉糖基-β-D-芝麻糖基-开德昔	体外	SMMC-7721	99.32 mg·L ⁻¹		
3-O-β-D-芝麻糖基-告达庭	体内	H ₂₂ 荷瘤小鼠	44.84%	47	
	体外	SMMC-7721	8.36 mg·L ⁻¹	36	
3-O-β-D-葡萄糖-α-L-芝麻糖基-β-D-芝麻糖基-β-D-齐墩果糖基-β-D-芝麻糖基-告达庭	体外	Bel-7402	28.50 mg·L ⁻¹	49	
3-O-β-D-芝麻糖基-β-D-芝麻糖基-β-D-齐墩果糖基-告达庭	体外	HepG2	9.70 mg·L ⁻¹	50	
3-O-β-D-芝麻糖基-β-D-芝麻糖基 β-D-齐墩果糖基-β-D-芝麻糖基-告达庭	体外	HepG2	14.40 mg·L ⁻¹	50	

表 2 白首乌 C₂₁ 甾体苷在体外对肺癌 A549 细胞的抑制效果Table 2 Inhibitory effects of C₂₁ steroidal glycosides from *Cynanchi Bungei Radix* on lung cancer A549 cells *in vitro*

化合物	IC ₅₀ /(mg·L ⁻¹)	参考文献	备注
告达庭	98.72	20	呈浓度依赖
	91.20	51	
3-O-β-D-葡萄糖基-α-L-芝麻糖基-β-D-芝麻糖基-β-D-洋地黄毒糖基-α-L-芝麻糖基-β-D-洋地黄毒糖基-告达庭	75.25	48	呈浓度依赖
3-O-β-D-葡萄糖-α-L-芝麻糖基-β-D-芝麻糖基-α-L-迪吉糖基-β-D-芝麻糖基-开德昔	77.39		
3-O-β-D-芝麻糖基-β-D-芝麻糖基-β-D-夹竹桃糖基-告达庭	13.90	50	
3-O-β-D-芝麻糖基-β-D-芝麻糖基-β-D-夹竹桃糖基-β-D-芝麻糖基-告达庭	23.30		
3-O-α-L-芝麻糖基-β-D-芝麻糖基-α-L-迪吉糖基-β-D-芝麻糖基-告达庭	49.10	52-53	呈浓度依赖
3-O-β-D-芝麻糖基-α-L-迪吉糖基-β-D-芝麻糖基-告达庭	33.44		
3-O-α-L-芝麻糖基-β-D-芝麻糖基-α-L-迪吉糖基-β-D-芝麻糖基-开德昔	65.07		

表 3 白首乌 C₂₁ 甾体苷体外对胃癌 SGC-7901 细胞的抑制效果

Table 3 Inhibitory effect of C₂₁ steroidal glycoside from *Cynanchi Bungei Radix* on gastric cancer SGC-7901 cells *in vitro*

提取物或化合物	IC ₅₀ /(mg·L ⁻¹)	参考文献	备注
告达庭	29.40	54	呈浓度与时间依赖
	34.22	55	呈浓度与时间依赖
3-O-β-D-芝麻糖基-α-L-齐墩果糖基-β-D-芝麻糖基-β-D-芝麻糖基-告达庭	15.99	25	呈浓度和时间依赖
3-O-β-D-夹竹桃糖基-β-D-芝麻糖基-β-D-芝麻糖基-告达庭	11.20	50	
3-O-β-D-芝麻糖基-β-D-夹竹桃糖基-β-D-芝麻糖基-β-D-芝麻糖基-告达庭	23.40		
3-O-β-D-芝麻糖基-β-D-芝麻糖基-β-D-芝麻糖基-β-D-芝麻糖基-告达庭	28.50	54	呈浓度与时间依赖
白首乌 C ₂₁ 甾体总苷	20.80	45	呈浓度依赖
	66.55	44	对胃癌 BGC-823 细胞呈阴性

表 4 白首乌 C₂₁ 甾体苷在体外对宫颈癌 HeLa 细胞的抑制效果

Table 4 Inhibitory effect of C₂₁ steroidal glycoside from *Cynanchi Bungei Radix* on cervical carcinoma Hela cells *in vitro*

提取物或化合物	IC ₅₀ /(mg·L ⁻¹)	参考文献	备注
白首乌 C ₂₁ 甾体总苷	41.50	29	呈浓度和时间依赖
	41.60	56	呈浓度和时间依赖
告达庭	121.29	47	
	26.70	54	呈浓度和时间依赖
3-O-β-D-芝麻糖基-告达庭	43.06	47	
3-O-β-D-芝麻糖基-β-D-芝麻糖基-β-D-夹竹桃糖基-告达庭	9.40	50	
3-O-β-D-芝麻糖基-β-D-芝麻糖基-β-D-夹竹桃糖基-β-D-芝麻糖基-告达庭	16.90		
3-O-β-D-芝麻糖基-β-D-芝麻糖基-β-D-芝麻糖基-β-D-芝麻糖基-告达庭	16.75	54	呈浓度和时间依赖

4.2 分子构效

白首乌的细胞毒活性主要靠一种或者一类相同或者相似结构的成分起作用,而 C₂₁ 甾体苷的构效关系决定其抗肿瘤活性。研究发现告达庭的 C-12 位上的异戊酰基团对 C₂₁ 甾体苷的细胞毒活性具有较大贡献,而 C-3 位去氧糖糖链和 C-12 位肉桂酸基团则会降低 C₂₁ 甾体苷的细胞毒活性^[59]。然而,当肉桂酰基团取代告达庭 C-3 位羟基上的氢原子时,合成的化合物对乙肝病毒的复制具有明显的抑制作用^[60]。资料显示^[61],设计合成的告达庭酯基衍生物的抗癌效果好于告达庭单体,并且 C-3β 位上引入卤化酰基或氢芳基有利于其抗癌活性,而亲脂性影响告达庭衍生物的抗癌活性。

4.3 与其他药物联用

白首乌总苷与化疗药合用后,可改善化疗后小鼠细胞免疫和体液免疫的功能,减轻化疗的骨髓抑制作用,对常用癌症化疗药有一定减毒作用^[18,40]。另外,从通光散中分离到的 C₂₁ 甾体苷和苷元类化合物能增强肿瘤细胞对抗紫杉醇的敏感性,提高肿瘤抑制率^[62];通关藤中提取的 C₂₁ 甾体苷类化合物

能够有效降低小细胞肺癌对吉非替尼的耐药性^[63]。因此,白首乌苷 C₂₁ 甾体苷也可能通过上述途径增强抗癌效果。

4.4 体内代谢

有资料显示,告达庭在动物体内能够被消化系统直接吸收,对 SMMC-7721 细胞有很强的抑制性和选择性^[20,64]。而 Xu 等^[65]指出告达庭衍生物的糖链长度将会影响其在体内的吸收和转化。

5 白首乌 C₂₁ 甾体苷的毒理学研究

目前普遍认为 C₂₁ 甾体苷是白首乌的主要有效成分,又是毒性成分。吴秉芹等^[66]研究表明白首乌醇提取物、全粉无急性毒性,而白首乌总苷却有一定的急性毒性。卢连华等^[67]研究表明戟叶白首乌无急性和遗传毒性。在对耳叶牛皮消苷的研究中发现一些单体苷有明显神经毒性,抗癌效果较好的白首乌苷 A 对神经元的毒性也越强^[50]。由于长期服用白首乌片有可能出现蓄积毒性作用,陆琮明等^[68]不建议将白首乌作为食品。也有研究发现白首乌 C₂₁ 甾体总苷对肝癌细胞有毒性,而对正常肝癌细胞具有很小的毒性^[35]。白首乌总苷降解产物的毒性显著下降,

原因可能是总苷被水解为短糖链苷或苷元, 所以 C_{21} 甾体连接的糖链个数可能对药物减毒起很大作用^[53]。

白首乌是传统的补益中药^[69], 其中的耳叶白首乌也是原国家卫生和计划生育委员会批准的药食两用食物(国卫办食品函[2014]42号)。因此在耳叶白首乌中寻找新的抗癌药物更便捷和安全。在开发新药的过程中, 首先要考虑白首乌 C_{21} 甾体苷的抗癌效果, 其次要重视其对身体其他细胞的毒性。以目前的研究结果来看, 白首乌总苷的疗效和毒理是不稳定的, 而白首乌 C_{21} 甾体苷单体具有良好的疗效, 并且其毒性是较稳定和可测定的。只要毒性在可控的范围内, 白首乌 C_{21} 甾体苷作为抗癌药物还是相对安全的。

6 结语与展望

白首乌 C_{21} 甾体苷在抗肿瘤方面具有很好的潜力, 体内外实验已经证实白首乌 C_{21} 甾体苷可通过调控癌基因表达、控制信号通路的传导、促进肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞增殖和转移能力、增强机体免疫能力、抑制肿瘤血管生成^[45,70]等方式发挥抗肿瘤作用。目前研究表明, 告达庭及其衍生物对肝癌的抑制效果最好, 而告达庭衍生物对肺癌、胃癌、宫颈癌的抑制效果优于告达庭。甾体的种类、甾体上连接的糖基个数和糖基种类决定其对肿瘤细胞的抑制活性。另外, 白首乌 C_{21} 甾体苷也具有一定的毒性, 其抗肿瘤效果与毒性效应呈现一定的线性关系, 这在新药开发的过程中必须予以重视。

因此, 需要进一步深入探究 C_{21} 甾体苷分子结构与抗肿瘤活性的关系, 明确其体内的代谢转化过程及对正常细胞的毒性, 并研究多种分子的协同效应。另外, 可以通过对 C_{21} 甾体苷的糖链进行特定的合成及修饰提高其抗肿瘤活性^[6], C_{21} 甾体上连接 1~3 个不同糖基的化合物将有潜力成为低毒高效的靶向抗癌药物。

参考文献

- [1] 高婷, 李超, 梁铎, 等. 中国癌症流行的国际比较 [J]. 中国肿瘤, 2016, 25(6): 409-414.
- [2] 沈征武, 吴莲芬. 紫杉醇研究进展 [J]. 化学进展, 1997, 9(1): 1-13.
- [3] 卫强, 阚聪慧. 近 5 年植物茎叶抗癌成分的研究概况 [J/OL]. 天然产物研究与开发, 2019-01-24. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/51.1335.Q.20180913.1118.014.html>.
- [4] 孙彦敏, 王辉, 徐凌川. 近 10 年白首乌研究进展 [J]. 中国中医药信息杂志, 2015, 22(7): 131-136.

- [5] 孙彦敏. 白首乌保健黄酒的制作工艺与质量研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2015.
- [6] Yang Q X, Ge Y C, Huang X Y, et al. Cynanauriculloside C-E, three new antidepressant pregnane glycosides from *Cynanchum auriculatum* [J]. *Phytochem Lett*, 2011, 4(2): 170-175.
- [7] 陈亚, 徐晓燕. 白首乌的药理作用及其开发利用 [J]. 时珍国医国药, 2013, 24(4): 936-937.
- [8] 彭蕴茹, 丁永芳, 李友宾, 等. 白首乌研究现状 [J]. 中草药, 2013, 44(3): 370-378.
- [9] Wang X J, Li Z L, Lv X H, et al. Antitumor evaluation and multiple analysis on different extracted fractions of the root of *Cynanchum auriculatum* Royle ex Wight [J]. *J Separ Sci*, 2017, 40(15): 321-334.
- [10] Gu X J, Hao D C. Recent advances in phytochemistry and pharmacology of C_{21} steroid constituents from *Cynanchum* plants [J]. *Chin J Nat Med*, 2016, 14(5): 321-324.
- [11] 王新婕, 李振麟, 钱士辉, 等. 耳叶牛皮消中 C_{21} 甾体类成分研究进展 [J]. 中国野生植物资源, 2018, 37(3): 51-63.
- [12] 孙得峰, 孙敬勇, 范惠霞, 等. 萝藦科植物的 C_{21} 甾体苷类成分研究进展 [J]. 中草药, 2014, 45(10): 1491-1495.
- [13] Zhang R S, Ye Y P, Shen Y M, et al. Two new cytotoxic C_{21} steroidal glycosides from the root of *Cynanchum auriculatum* [J]. *Tetrahedron*, 2000, 56(24): 3875-3879.
- [14] 钟明, 魏玲玲, 杨显富, 等. 外源性及内源性细胞凋亡机制研究进展 [J]. 实用医院临床杂志, 2014, 11(2): 170-174.
- [15] 李敏, 林俊. 细胞凋亡途径及其机制 [J]. 国际妇产科学杂志, 2014, 41(2): 103-107.
- [16] 王冬艳, 张洪泉, 李心. 白首乌 C_{21} 甾体苷诱导肝癌细胞凋亡的作用及其机制 [J]. 药学报, 2007, 42(4): 366-370.
- [17] 卫华, 赵子龙. 细胞凋亡与 Bcl-2 蛋白的关系及两者在胃癌发生中的作用 [J]. 临床医学研究与实践, 2018, 3(29): 81-83.
- [18] 王冬艳, 华欣, 叶记林, 等. 白首乌 C_{21} 甾体苷对 Heps 小鼠抑瘤作用和对造血功能影响 [J]. 实用临床医药杂志, 2014, 18(3): 6-8.
- [19] Sophie L, Olivier H, Michala F, et al. Vital functions for lethal caspases [J]. *Oncogene*, 2005, 24(33): 5137-5148.
- [20] 费洪荣. 白首乌中告达庭的制备及其抗肿瘤活性研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2015.
- [21] Zhu L Z, Hou Y J, Zhao M, et al. Caudatin induces caspase-dependent apoptosis in human glioma cells with involvement of mitochondrial dysfunction and reactive

- oxygen species generation [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2016, 32(4): 1-13.
- [22] 刘开扬, 张洪泉. 隔山消苷 C3N 对食管癌 ECA109 细胞凋亡信号转导的调控及其对 $\gamma\delta$ T 细胞抗肿瘤作用的干预 [A] // 全国抗炎免疫药理学学术会议论文集 [C]. 青海: 中国药理学学会抗炎免疫药理学专业委员会, 2010.
- [23] 王一奇, 杨波, 张如松, 等. 白首乌 C-21 甾体苷体外抑制大鼠胶质瘤细胞生长的作用 [J]. 浙江大学学报: 医学版, 2011, 40(4): 402-407.
- [24] 郑威, 林红梅, 张如松. 基于 HPCPC 白首乌 C21 甾体苷诱导 PC-3 细胞凋亡研究 [J]. 中国医药导报, 2012, 9(11): 22-23.
- [25] Wang Y Q, Zhang S J, Lu H, *et al.* A C21-steroidal glycoside isolated from the roots of *Cynanchum auriculatum* induces cell cycle arrest and apoptosis in human gastric cancer SGC-7901 cells [J]. *Evid-Based Compl Alter Med*, 2013, doi: 10.1155/2013/180839.
- [26] 陈蒋丽, 张玲, 李艳芳, 等. 白首乌苷 B 抗结肠癌作用的研究 [J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(10): 2370-2374.
- [27] 曾郁敏, 顾立刚, 王明琦. 白首乌甾体外抗肿瘤作用的实验研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2000, 7(4): 30-32.
- [28] 王冬艳. 白首乌 C 甾体苷抗肿瘤和免疫调节作用研究 [D]. 扬州: 扬州大学, 2007.
- [29] 李娜, 仇凤梅, 郑燕一, 等. 白首乌苷体外抗肿瘤作用研究 [J]. 医药导报, 2010, 29(5): 582-584.
- [30] Naoko T, Harris P J, Warren R Q, *et al.* Targeting cancer stem cells by inhibiting Wnt, Notch, and Hedgehog pathways [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2011, doi: 10.1038/nrclinonc.2010.196.
- [31] Luo Y, Sun Z, Li Y, *et al.* Caudatin inhibits human hepatoma cell growth and metastasis through modulation of the Wnt/ β -catenin pathway [J]. *Oncol Rep*, 2013, 30(6): 2923-2928.
- [32] Li X Y, Zhou L F, Gao L J, *et al.* Cynanbungeigenin C and D, a pair of novel epimers from *Cynanchum bungei*, suppress hedgehog pathway-dependent medulloblastoma by blocking signaling at the level of Gli [J]. *Cancer Lett*, 2018, doi: 10.1016/j.canlet.2018.02.005.
- [33] 赵家文. 泰山白首乌中 C₂₁ 甾体化合物的分离鉴定及其抑制 Hedgehog 信号通路活性的研究 [D]. 杭州: 浙江省医学科学院, 2017.
- [34] Zhao Y Z, Zhang Y Y, Han H, *et al.* Advances in the antitumor activities and mechanisms of action of steroidal saponins [J]. *Chin J Nat Med*, 2018, 16(10): 732-748.
- [35] 伍振辉, 孟娟, 丁永芳, 等. 白首乌 C-21 甾体总苷对人肝癌 HepG2 细胞增殖、侵袭与凋亡的影响 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(9): 1915-1921.
- [36] Peng Y R, Deng Y F, Wang Y J, *et al.* Caudatin-2,6-dideoxy-3-O-methy- β -D-cymaropyranoside 1 induced apoptosis through caspase 3-dependent pathway in human hepatoma cell line SMMC7721 [J]. *Phytother Res*, 2011, 25(5): 631-637.
- [37] 顾立刚, 郑嘉. 白首乌甾体外对小鼠 T 淋巴细胞功能影响的研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2001, 8(1): 34-35.
- [38] 王冬艳, 李心, 张洪泉. 江苏地产白首乌 C21 甾体苷对荷瘤小鼠的免疫保护作用 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2007, 12(2): 168-172.
- [39] 宋俊梅, 王增兰, 丁霄霖. 白首乌总甾对小鼠免疫功能的影响 [J]. 食品与生物技术学报, 2001, 20(6): 588-593.
- [40] 曾郁敏, 邱泽计, 潘爱群, 等. 白首乌总苷与环磷酰胺合用对荷瘤小鼠免疫功能的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2009, 32(3): 167-169.
- [41] Wu Z H, Wang Y Y, Meng X, *et al.* Total C-21 steroidal glycosides, isolated from the root tuber of *Cynanchum auriculatum* Royle ex Wight, attenuate hydrogen peroxide-induced oxidative injury and inflammation in L02 cells [J]. *Inter J Mol Med*, 2018, 42(6): 3157-3170.
- [42] 段纪俊, 严亚琼, 杨念念, 等. 中国恶性肿瘤发病与死亡的国际比较分析 [J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2016, 8(7): 17-23.
- [43] 赵鑫. 白首乌 C21 甾体总苷的化学降解及降解产物抗肿瘤活性研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2011.
- [44] 林红梅, 郑威, 徐佳丽, 等. 基于 HPCPC 白首乌 C₂₁ 甾体苷的抗肿瘤活性研究 [J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(11): 2370-2371.
- [45] 金娟娜, 王一奇, 陈津, 等. 白首乌 C-21 甾体总苷抗肿瘤作用研究 [J]. 中华中医药学刊, 2011, 25(5): 1055-1057.
- [46] 毕芳, 陶文沂, 陆震鸣. 白首乌提取物对小鼠肝癌细胞 H22 的抑制作用 [J]. 中成药, 2007, 29(11): 1586-1590.
- [47] Peng Y R, Li Y B, Liu X D, *et al.* Antitumor activity of C-21 steroidal glycosides from *Cynanchum auriculatum* Royle ex Wight [J]. *Phytomedicine*, 2008, 15(11): 1016-1020.
- [48] 姚楠, 顾晓洁, 李友宾. 白首乌中 C21 甾体皂苷类成分的抗肿瘤活性研究 [J]. 中成药, 2010, 32(11): 1975-1978.
- [49] Zhang R, Liu Y, Wang Y, *et al.* Cytotoxic and apoptosis-inducing properties of auriculoside A in tumor cells [J]. *Chem Biod*, 2010, 4(5): 887-892.
- [50] 王一奇, 厉国强, 张如松. 白首乌总苷 A 中抗肿瘤细胞毒成分对神经元的毒性评价 [J]. 毒理学杂志, 2009, 23(2): 127-129.

- [51] Fei H R, Cui L Y, Zhang Z R, *et al.* Caudatin inhibits carcinomic human alveolar basal epithelial cell growth and angiogenesis through modulating GSK3 β / β -catenin pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2012, 113(11): 3403-3410.
- [52] 李友宾, 姚 顾. 白首乌中3个C₂₁甾体皂苷类成分对人肺癌 A549 细胞生长及周期的影响 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(11): 1418-1421.
- [53] Gu X J, Yao N, Qian S H, *et al.* Four new C₂₁ steroidal glycosides from the roots of *Cynanchum auriculatum* [J]. *Helvetica Chimica Acta*, 2010, 92(1): 88-97.
- [54] 徐佳丽. 白首乌总苷 A (CGA) 酸水解产物的抗肿瘤作用研究 [D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2010.
- [55] 费洪荣, 肖 婷, 陈 庚, 等. 告达庭对人胃癌细胞株 SGC-7901 细胞增殖和凋亡的调节作用 [J]. 中国药理学通报, 2010, 26(10): 1330-1334.
- [56] 仇凤梅. 白首乌苷 B 抗肿瘤作用及其作用机制研究 [D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2008.
- [57] Yang B, Wang Y, Chen J, *et al.* The study of planting area on components of Baishouwu anti-tumor effective fraction by RP-HPLC [J]. *J Med Plant Res*, 2011, 5(15): 3367-3374.
- [58] 谢凯强, 苑春茂, 蹇军友, 等. 隔山牛皮消、耳叶牛皮消和戟叶牛皮消中四个 C₂₁甾体苷元含量比较研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2018, 30(2): 261-267.
- [59] 单 磊. 耳叶牛皮消化学成分和活性研究 [D]. 上海: 第二军医大学, 2008.
- [60] Wang L J, Geng C A, Ma Y B, *et al.* Design, synthesis, and molecular hybrids of caudatin and cinnamic acids as novel anti-hepatitis B virus agents [J]. *Eur J Med Chem*, 2012, 54(11): 352-365.
- [61] Tao X, Ma Y, Chen J, *et al.* Design, synthesis and biological evaluation of caudatin and its ester derivatives as novel antitumor agents [J]. *Nat Prod Commun*, 2015, 10(4): 571-574.
- [62] 戴铃林. 通光散 C₂₁ 甾体化合物增强紫杉醇体内外抗肿瘤作用的实验研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2015.
- [63] Han S Y, Zhao M B, Zhuang G B, *et al.* Marsdenia tenacissima extract restored gefitinib sensitivity in resistant non-small cell lung cancer cells [J]. *Lung Cancer*, 2012, 75(1): 30-37.
- [64] Yunru P, Yongfang D. Pharmacokinetics and tissue distribution study of caudatin in normal and diethylnitrosamine-induced hepatocellular carcinoma model rats [J]. *Molecules*, 2015, 20(3): 4225-4237.
- [65] Xu W, Shan L, Liu X H, *et al.* Determination of two C₂₁ steroidal glycosides of Baishouwu and their metabolites in mice plasma and tumor homogenate by liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2008, 876(2): 203-210.
- [66] 吴秉芹, 傅骢远, 高慧珍, 等. 白首乌及其成分的毒性研究 [J]. 中国医药学报, 1989, 4(1): 23-25.
- [67] 卢连华, 姚文环, 谢 玮, 等. 泰山白首乌的急性毒性和遗传毒性分析 [J]. 山东医药, 2013, 53(21): 20-39.
- [68] 陆琮明, 张小强, 翟成凯, 等. 白首乌片的食品安全性毒理学研究 [J]. 南京铁道医学院学报, 1998, 17(4): 45-47.
- [69] 曹 海. 滨海产白首乌的成分研究 [D]. 南京: 南京农业大学, 2010.
- [70] Wang X, Fu X, Zhao S, *et al.* Antiangiogenic properties of caudatin *in vitro* and *in vivo* by suppression of VEGF-VEGFR2-AKT/FAK signal axis [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(6): 8937-8943.