

## 具有选择性细胞毒作用的天然产物研究进展

刘小靖, 韩娜娜, 李文, 吴倩文, 顾昱昊, 徐冰, 雷海民\*, 王鹏龙\*

北京中医药大学中药学院, 北京 100102

**摘要:** 当前临床常用的肿瘤化疗药物在杀伤癌细胞的同时, 对正常组织细胞也有较强的毒副作用。虽然靶向和抗体抗肿瘤药物在临床上取得一定进展, 但医疗成本高昂, 很多患者难以承受。在不增加医疗和药品研发成本前提下, 如何从天然产物中寻找高效、低毒、选择性强的抗肿瘤活性物质依然是目前研究的热点。对近年来具有选择性细胞毒作用的天然产物进行综述, 为该类药物的基础研究和临床开发提供思路。

**关键词:** 天然产物; 选择性细胞毒; 细胞凋亡; 医疗成本; 抗肿瘤

**中图分类号:** R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)14-3821-09

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.14.029

## Research progress on natural products with “selective cytotoxicity”

LIU Xiao-jing, HAN Na-na, LI Wen, WU Qian-wen, GU Yu-hao, XU Bing, LEI Hai-min, WANG Peng-long

School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China

**Abstract:** At present, anti-tumor chemotherapy drugs used in clinic commonly have serious side effects on normal tissues. Although targeted and antibody anti-tumor drugs have made progress in clinic, the high medical cost makes it difficult for many patients to afford. To find effective and low toxic anti-tumor agents without increasing medical cost, it is still the challenges of current research. Based on the natural products with selective cytotoxicity, we aimed to summarize the research progress, provide ideas for the basic research and clinical development of antitumor agents.

**Key words:** natural products; selective cytotoxicity; apoptosis; medical cost; antitumor activity

小分子化疗药物在当前及未来一定时期内仍然是应对肿瘤的临床热点药物。虽然以 PD-1/PDL-1 为代表的抗体抗肿瘤药物在临床上已有成功治疗某些特定肿瘤的案例, 但该疗法不仅需要更高的医疗水平和治疗费用, 且存在患者适应性差等问题, 当前还很难普及推广<sup>[1-2]</sup>。

临床治疗过程中, 化疗药物高剂量、长时间的使用虽然对恶性增殖的肿瘤细胞具有较强的抑制作用, 但同时对正常增殖的干细胞、毛囊细胞、胃肠道黏膜上皮细胞等有明显的毒副作用。并且这些药物中、低剂量长期使用会出现耐药性问题, 又通常不会产生显著的抗肿瘤作用。

当前, 国内外科学家普遍关注降低化疗药毒副

作用的问题, 如联合用药、纳米靶向递药、中药复方辅助治疗等<sup>[3]</sup>, 而选择性抗肿瘤药物如索拉菲尼、伊马替尼等的诞生提供了新的研究方向。选择性细胞毒是指能选择性杀死癌细胞但不影响正常细胞或对其影响较小的<sup>[4]</sup>, 具有此类作用的天然化合物正是这一研究领域的焦点, 有极大的研究前景。如近几年从青蒿素能靶向诱导线粒体凋亡, 选择性增强药物抗癌效果, 到开发青蒿素连用氨基乙酰丙酸(血红素前体)的增效疗法, 将该领域研究提升到新的水平<sup>[5-6]</sup>。天然产物作为药物发现的可靠来源, 尤其在抗肿瘤药物发现中有着不可或缺的作用<sup>[7-8]</sup>。本文旨在综述天然产物, 尤其是中药中具有选择性细胞毒作用的化合物, 为相关学者的研究提供理论基础。

收稿日期: 2019-12-09

**基金项目:** 中华中医药学会青年人才托举工程项目(CACM-2018-QNRC2-B08); 中央高校基本科研业务费(BCUM-2019-JCRC002); 中央高校基本科研业务费(2019-JYB-TD005); 中央高校基本科研业务费(2020-JYB-ZDGG-044); 国家自然科学基金资助项目(81603256); 北京市自然科学基金面上项目(7202116); 国家药品监督管理局课题资助(NMPA 2019-2020)

**作者简介:** 刘小靖(1996—), 女, 硕士在读。E-mail: liuxiaojing1996@126.com

**\*通信作者** 雷海民, 男, 教授, 研究方向为中药先导化合物发现与开发。Tel: (010)53912100 E-mail: hm\_lei@126.com

王鹏龙, 男, 副教授, 硕士生导师, 研究方向为弱键化学与中药复方物质基础研究。Tel: (010)53912100 E-mail: wpl581@126.com

## 1 三萜类天然产物

大多数三萜类化合物基本母核由 30 个碳原子构成, 具有广泛的生理活性, 主要以游离、苷或酯的形式存在于蕨类及单子叶、双子叶植物中, 少数

存在于动物体内<sup>[9]</sup>。近年来, 达玛烷型、乌苏烷型、羽扇豆烷型、齐墩果烷型等三萜类化合物陆续被发现在体外具有不同程度的选择性细胞毒作用。目前研究较多的三萜类天然产物见表 1, 其结构见图 1。

表 1 三萜类天然产物的选择性细胞毒活性

Table 1 Selective cytotoxic activity of natural products of triterpenes

| 序号 | 化合物                                                                  | 选择性细胞毒性活性 (IC <sub>50</sub> , μmol·L <sup>-1</sup> )                                                                                           | 参考文献 |
|----|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 1  | 人参皂苷 R <sub>g3</sub> (ginsenoside R <sub>g3</sub> )                  | 膀胱癌细胞 S637 (35.11±2.32); 对正常膀胱上皮细胞 SV-HUC-1 无毒副作用                                                                                              | 10   |
| 2  | 24-O-乙酰升麻醇-3-O-β-D-木糖苷 (24-O-acetylcimigenol-3-O-β-D-xylopyranoside) | 肝癌细胞 HepG2 (12.12), 急性白血病细胞 HL-60 (12.03), 耐药肝癌细胞 R-HepG2 (11.96); 小鼠肝细胞 (42.42), 大鼠肝细胞 (59.64)                                                | 11   |
| 3  | 25-O-乙酰升麻醇-3-O-β-D-木糖苷 (25-O-acetylcimigenol-3-O-β-D-xylopyranoside) | HepG2 细胞 (14.24), HL-60 细胞 (10.68), R-HepG2 细胞 (15.07); 小鼠肝细胞 (38.89), 大鼠肝细胞 (51.96)                                                           |      |
| 4  | 桦木酸 (betulinic acid)                                                 | 卵巢癌细胞 A2780 (1.8±0.2), 非小细胞肺癌细胞 H460 (1.5±0.2), 肺癌细胞 A431 (1.8±0.3), 黑色素瘤细胞 Me665/2/21 (1.5±0.4); 正常皮肤成纤维细胞 HDFC (10.2±1.5), 外周血淋巴细胞 PBL (>50) | 12   |
| 5  | 熊果酸 (ursolic acid)                                                   | 乳腺癌细胞 MCF-7 (10.25±0.76), 神经瘤细胞 SF-268 (10.34±1.35), HL-60 细胞 (5.32±0.45); 小鼠肝细胞 (>40)                                                         | 13   |
| 6  | 甘草酸 (glycyrrhetic acid)                                              | HepG2 细胞 (2.36), SF-268 细胞 (2.79); 小鼠肝细胞 (152.45±5.85)                                                                                         |      |
| 7  | 齐墩果酸 (oleanic acid)                                                  | MCF-7 细胞 (6.79), SF-268 细胞 (8.07), HL-60 细胞 (2.67); 小鼠肝细胞 (332.05±3.69)                                                                        |      |
| 8  | benzyl-3β-hydroxy-11-oxo-olean-12-en-30-oate                         | 甲状腺癌细胞 8505C (8.10±0.41), 人肺腺癌细胞 A549 (6.15±0.31), 人咽喉癌细胞 FaDu (5.48±0.27), 甲状腺癌细胞 SW1736 (2.74±0.14); 小鼠胚胎成纤维细胞 NIH3T3 (21.02±1.05)           | 14   |
| 9  | i-propyl-3β-hydroxy-11-oxo-olean-12-en-30-oate                       | 8505C 细胞 (14.2±0.71), A549 细胞 (14.41±0.72), FaDu 细胞 (14.4±0.72), SW1736 细胞 (12.77±0.64); NIH3T3 细胞 (32.37±1.62)                                |      |
| 10 | methyl-3β-3-(O-benzyl-L-asparagyl)-11-oxo-olean-12-en-30-oate        | 人唾液腺肿瘤细胞 A253 (7.99±0.40), 卵巢癌细胞 A2780 (8.84±0.44); NIH3T3 (14.74±0.74)                                                                        | 15   |
| 11 | methyl-3β-3-(O-benzyl-L-glutamyl)-11-oxo-olean-12-en-30-oate         | A253 细胞 (1.28±0.06), A2780 细胞 (1.65±0.08); NIH3T3 细胞 (39.09±1.95)                                                                              |      |
| 12 | caspicaoside M                                                       | 乳腺癌细胞 MCF7 (1.56±0.63), A2780 细胞 (9.40±0.09); 人胚肺成纤维细胞 MRC-5 (33.71±2.19)                                                                      | 16   |
| 13 | caspicaoside N                                                       | MCF7 (6.72±1.89), 结肠癌细胞 HT29 (1.20±0.49); MRC-5 细胞 (41.04±1.73)                                                                                |      |

### 1.1 达玛烷型三萜

达玛烷型三萜是四环三萜中一种重要的类型, 在自然界中分布较为广泛, 其中达玛烷型皂苷是目前研究的热点之一, 是人参、西洋参、三七等的主要活性成分。越来越多的证据表明人参皂苷 R<sub>g3</sub> 对多种癌症如膀胱癌、肝癌和肺癌等具有抗肿瘤作用<sup>[10]</sup>。此外, 李杰等<sup>[17]</sup>报道人参皂苷可通过不同途径诱导肝癌细胞、前列腺癌细胞及黑色素瘤细胞等肿瘤细胞凋亡, 并提高机体抗肿瘤免疫力, 同时对身体正常细胞基本无影响。而对比格犬和大鼠的长期毒理学研究也证实 20(S)-人参皂苷 R<sub>g3</sub> 无毒且耐受性好, 此外, 联合使用人参皂苷 R<sub>g3</sub> 和

常规化疗药物可能比单独使用任何一种药物都更有效<sup>[18]</sup>。

### 1.2 环菠萝蜜烷型三萜

有研究表明, 环菠萝蜜烷型三萜能选择性杀伤肿瘤细胞如肝癌细胞、白血病细胞等, Tian 等<sup>[11]</sup>和房中则等<sup>[19]</sup>从升麻属植物中分离得到 9,19-环菠萝蜜烷型三萜类化合物 24-O-乙酰升麻醇-3-O-β-D-木糖苷和 25-O-乙酰升麻醇-3-O-β-D-木糖苷, 并利用 SRB 法对 MCF-7 细胞进行细胞毒作用研究, 结果发现此类化合物能显著地抑制 MCF-7 细胞及其耐药株细胞的增殖活性, 其细胞毒作用机制可能是促进了细胞凋亡。

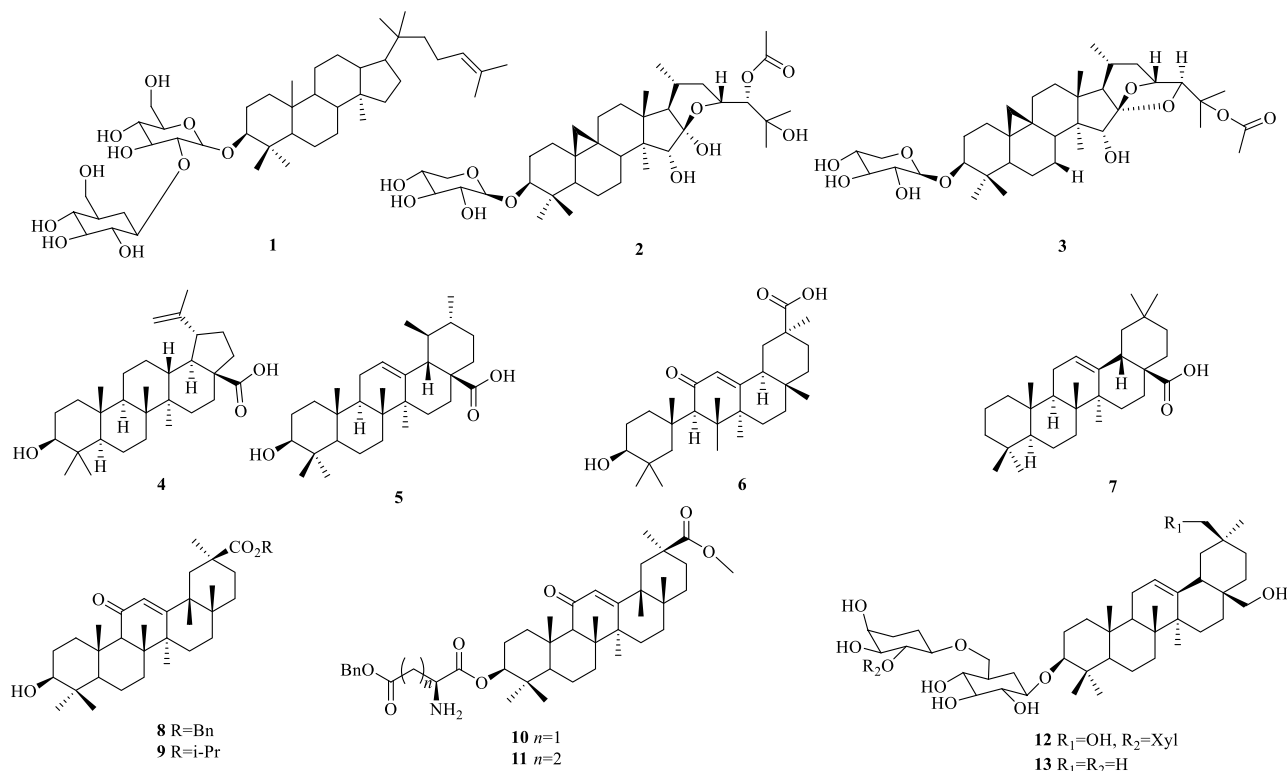


图 1 具有选择性细胞毒作用的三萜类天然产物

Fig. 1 Natural products of triterpenes with selective cytotoxic effects

### 1.3 羽扇豆烷型三萜

羽扇豆烷型类的代表化合物主要有桦木酸、2,3-羟基桦木酸、桦木醇、羽扇豆醇等。有研究表明,桦木酸对多种恶性肿瘤细胞具有选择性的细胞毒作用,是一类具有潜力的抗癌成分<sup>[12]</sup>。Pisha 等<sup>[20]</sup>也发现桦木酸能使移植人黑色素瘤的无胸腺小鼠肿瘤生长完全被抑制,并且对正常细胞不表现出毒性,其抗肿瘤作用是通过诱导细胞凋亡来实现的。Simone<sup>[21]</sup>报道白桦酸对黑色素瘤、神经母细胞瘤、上皮瘤及白血病等恶性肿瘤细胞具有细胞毒性,这可能与其触发线粒体凋亡途径而诱导癌细胞凋亡有关。此外,也有报道表明<sup>[22-23]</sup>,白桦酸 C-3-羟基经过乙酰基修饰后可引起细胞毒性的变化,具有更好的选择性抗肿瘤作用,同时还显示出良好的药动学性质。

### 1.4 乌苏烷型三萜

乌苏烷型是一类重要的三萜类化合物,其中又以熊果酸的研究最为深入<sup>[13]</sup>。Kim 等<sup>[24]</sup>在研究中发现熊果酸对肺腺癌细胞 A549、人卵巢癌细胞 Skov-3、人结直肠腺癌细胞 HCT-15 和黑色素瘤细胞 SK-MEL-2 等具有显著的细胞毒性,其半数有效量(ED<sub>50</sub>)分别为 4.3、3.6、4.4、4.6 μg/mL。Tian

等<sup>[25]</sup>报道熊果酸可显著抑制 HepG2 细胞及其耐药菌株 R-HepG2 细胞的增殖,但对原代培养的正常小鼠肝细胞生长抑制活性较小,其抗癌机制可能与抑制环氧酶-2(COX-2)蛋白表达和促进热休克蛋白(HSP)105 的表达有关。还有研究表明,熊果酸的抗肿瘤机制不仅与抑制肿瘤细胞生长有关,而且还体现在其能保护 DNA 免受氧化损伤,同时提高细胞的修复活性等方面<sup>[26]</sup>。

### 1.5 齐墩果烷型三萜

许多齐墩果烷型化合物都具有抗肿瘤作用,常见的有齐墩果酸、甘草酸等。近年来,有许多实验表明齐墩果酸及甘草酸能抑制多种肿瘤细胞生长,表现出较强的细胞毒活性,并且对正常细胞毒性较小,具有选择性<sup>[13,27]</sup>。Gu 等<sup>[28]</sup>用 MTT 法观察不同浓度的齐墩果酸对正常上皮细胞和乳腺癌细胞的影响,发现其能通过诱导癌细胞中 p53 基因的表达,发挥明显的抗增殖作用,并激发凋亡反应,进而有效抑制乳腺癌细胞的生长,同时不影响正常细胞。Zhang 等<sup>[29]</sup>研究发现富含齐墩果烷型三萜皂苷的苍耳草根提取物(TGOE)以剂量依赖性方式优先抑制肝癌 SMMC-7721 细胞的生长,而对正常肝细胞的诱导作用较小,其抗癌活性可能与通过丝裂原活

化蛋白激酶 (MAPK) 和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (Caspase-3) 信号途径诱导细胞凋亡有关。Yu 等<sup>[30]</sup>采用不同浓度的抗肿瘤药物和甘草次酸处理同一谱系的正常细胞和肿瘤细胞,发现甘草次酸对肿瘤细胞的选择性强于一些市面上可获得的抗肿瘤药,这可能与其下调肿瘤细胞的 H-Ras 蛋白,增强 Kruppel 样因子-4 (KLF-4) 的抗增殖作用,导致细胞周期阻滞而使肿瘤细胞凋亡有关。另外,虽然甘草次酸对肿瘤细胞有明显的细胞毒作用,但是其选择性有待改善,而有研究发现甘草次酸的谷氨酰胺和天冬氨酸衍生物对肿瘤细胞的选择性比前体提高了 67 倍,是很有潜力的抗肿瘤成分<sup>[14-15]</sup>。

## 2 甾体类天然产物

甾体类化合物主要包括植物甾醇、强心苷、甾

体皂苷和 C<sub>21</sub> 甾体皂苷类等,见表 2 及图 2。Lee 等<sup>[31]</sup>对麦冬皂苷 D (ophiopogonin D) 潜在的抗肺癌活性进行了研究,发现其可能通过抑制肺癌细胞的增殖,并下调多种致癌基因产物的表达,从而起到抗肿瘤作用,同时对正常人肺上皮细胞的活力基本没有影响。Hossan 等<sup>[32]</sup>发现海杧果苷 (cerberin) 对正常细胞无毒,却能显著抑制人胰腺癌、乳腺癌和非小细胞肺癌细胞的增殖、迁移和集落存活,并显著增加活性氧 (ROS) 产生,导致 DNA 损伤,最终导致肿瘤细胞凋亡。此外,Cheng 等<sup>[33]</sup>从黄花夹竹桃的种子中分离出了强心苷类物质并对其抗肿瘤活性进行了一系列实验,结果发现这类化合物能在不损伤正常细胞的同时通过诱导癌细胞凋亡以及将癌细胞周期阻滞在 G<sub>2</sub>/M 期而发挥较好的抗肿瘤效果。

表 2 甾体类天然产物的选择性细胞毒活性

Table 2 Selective cytotoxic activity of natural steroid products

| 序号 | 化合物                                                    | 选择性细胞毒性活性 (IC <sub>50</sub> , μmol·L <sup>-1</sup> )                                                   | 参考文献 |
|----|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 14 | 麦冬皂苷 D (ophiopogonin D)                                | 卵巢癌细胞 8910 (30.97±4.21); 对人肺上皮细胞基本无影响                                                                  | 31   |
| 15 | 海杧果苷 (cerberin)                                        | MCF-7 细胞 (0.062±0.006), 结肠癌细胞 HCT-116 (0.03±0.005), 胰腺癌细胞 Panc-1 (0.060±0.017); MRC-5 细胞 (146.00±1.56) | 32   |
| 16 | digitoxigenin 3-O-β-D-galactosyl-(1→4)-α-L-thevetoside | 肺癌细胞 P15 (0.05±0.004), 胰腺癌细胞 SW1990 (0.15±0.01), 胃癌细胞 MGC-803 (0.06±0.08); 肝细胞 L-02 (>10)              | 33   |

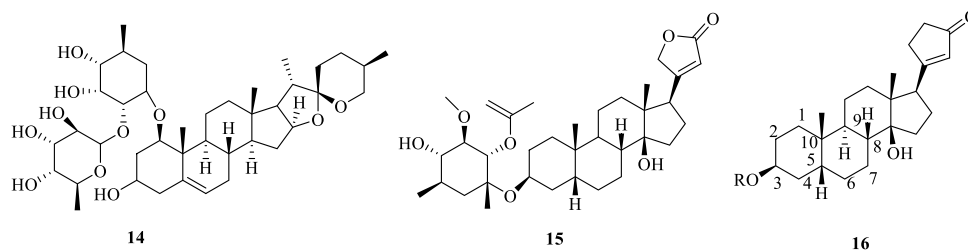


图 2 具有选择性细胞毒作用的甾体类天然产物

Fig. 2 Natural steroid products with selective cytotoxic effects

## 3 生物碱类天然产物

生物碱是存在于自然界的一类含氮有机化合物,大多数具有较复杂的环状结构,具有广泛的生物学活性。大量研究表明,生物碱具有显著的抗肿瘤功效,已成为目前抗肿瘤药物研发的热点之一,近年来研究较多的具有选择性细胞毒作用的生物碱类天然产物见表 3,其结构式见图 3。

### 3.1 石蒜科生物碱

石蒜科生物碱具有较为广泛的生物学和药理学活性,是一类重要的生物碱,具有抗炎、抗病毒、抗疟疾及诱导抗肿瘤等作用,按结构类型可分为石

蒜碱、水鬼蕉碱型、文殊兰碱型和加兰他敏型等,其中又以石蒜碱与水鬼蕉碱的研究较为深入<sup>[42]</sup>。Liu 等<sup>[34]</sup>的研究表明石蒜碱可能通过抑制肿瘤细胞中 B 细胞淋巴瘤/白血病-2 蛋白 (Bcl-2) 的表达,并激活细胞凋亡相关蛋白,从而抑制肿瘤细胞的生长,且对正常细胞无毒或低毒。此外,Cao 等<sup>[43]</sup>也发现盐酸石蒜碱不仅对正常细胞低毒,还能够抑制卵巢癌细胞的增殖,其机制可能是在 G<sub>2</sub>/M 期诱导细胞周期阻滞,增强细胞周期调控蛋白 p21 的表达并抑制细胞周期蛋白 D3 的表达,导致肿瘤细胞凋亡,是目前抗卵巢癌药物的潜在候选药物。Griffin 等<sup>[35]</sup>

研究水鬼蕉碱的抗肿瘤活性,发现其在较低浓度时就能选择性的诱导癌细胞凋亡,同时不对其他正常细胞产生有害影响。

### 3.2 原小檗碱类化合物

原小檗碱类化合物属于异喹啉类生物碱,广泛存在于小檗科、罂粟科等植物中,且当前以小檗碱及药根碱等的抗肿瘤活性研究较多<sup>[44]</sup>。小檗碱又称为黄连素,具有清热解毒、抗菌消炎的生物活性。此外,研究发现小檗碱还具有细胞毒性,能对多种肿瘤细胞产生抑制作用,如肝癌细胞、胃癌细胞、结肠癌细胞及白血病细胞等的生长和增殖<sup>[36]</sup>。Mahata 等<sup>[45]</sup>对小檗碱进行研究,发现其能有效且选择性抑制宫颈癌细胞中激活蛋白-1 (AP-1) 的活性,进而发挥抗肿瘤作用。体外研究还发现,小檗碱能通过增强肿瘤细胞对射线的敏感性起到抗肿瘤作用,但不对正常细胞产生损害<sup>[46]</sup>。Sun 等<sup>[37]</sup>利用 MTT、免疫荧光、基因敲除等技术探讨药根碱对乳腺癌细胞和正常细胞的影响及作用机制,发

现其不仅能选择性阻滞癌细胞周期,还能靶向肿瘤蛋白 TNK1,抑制 Wnt 信号蛋白的表达,进而诱导癌细胞凋亡。

### 3.3 其他生物碱

Chaichompoo 等<sup>[38]</sup>从莲子中分离得到一系列生物碱类化合物,且经过实验发现其中一类生物碱 *O*-methyleferine 对结肠癌细胞具有很好的选择性细胞毒作用,是一种很有前途的抗肿瘤化合物。采用 MTT 法研究吴茱萸碱对人胃癌细胞、人肝癌细胞、大鼠肝癌细胞及原代细胞的作用,发现吴茱萸碱对原代细胞作用不明显,但能抑制 3 种恶性肿瘤细胞的生长速率,尤其是对胃癌细胞作用明显<sup>[39]</sup>。虞迪<sup>[40]</sup>发现黄连碱能有效抑制人骨肉瘤 MG63 细胞增殖,但对正常外周血细胞和肺微血管内皮细胞无明显作用,表明黄连碱毒副作用很小。此外,还有研究报道黄睡莲碱对人宫颈癌细胞增殖的抑制能力远高于正常细胞,这种选择性细胞毒作用可能是通过诱导肿瘤细胞线粒体凋亡途径而实现的<sup>[41]</sup>。

表 3 生物碱类天然产物的选择性细胞毒活性

Table 3 Selective cytotoxic activity of natural products of alkaloids

| 序号 | 化合物                     | 选择性细胞毒性活性 (IC <sub>50</sub> , μmol·L <sup>-1</sup> )                         | 参考文献 |
|----|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------|------|
| 17 | 石蒜碱 (lycorine)          | HL-60 细胞 (1.25); 对小鼠肝细胞无毒副作用                                                 | 34   |
| 18 | 水鬼蕉碱 (pancratistatin)   | HT29 细胞 (0.1); 结肠癌细胞 HCT116 (0.1); 结肠成纤维细胞 CCD-18Co (10)                     | 35   |
| 19 | 小檗碱 (berberine)         | 结肠癌细胞 SW480 (3.436±0.193); 对 NiH3T3 细胞无毒副作用                                  | 36   |
| 20 | 药根碱 (jatrorrhizine)     | 乳腺癌细胞 MDA-MB-231 (11.08±1.19), 乳腺癌细胞 MCF-7 (17.11±4.54); 对乳腺上皮细胞 MCF10A 作用较小 | 37   |
| 21 | <i>O</i> -methyleferine | 结肠癌细胞 HT-29 (0.7); 人源胚胎肾细胞 HEK-239 (42.48)                                   | 38   |
| 22 | 吴茱萸碱 (evodiamine)       | 胃癌细胞 SGC-7901 (1.36); 对原代肝脏细胞基本无影响                                           | 39   |
| 23 | 黄连碱 (coptisine)         | 人骨肉瘤细胞 MG63 (12.99); 正常血液细胞 (>40)                                            | 40   |
| 24 | 黄睡莲碱 (nuflein)          | 子宫颈癌细胞 Hela (0.028); 大鼠皮肤成纤维细胞 (1.9)                                         | 41   |

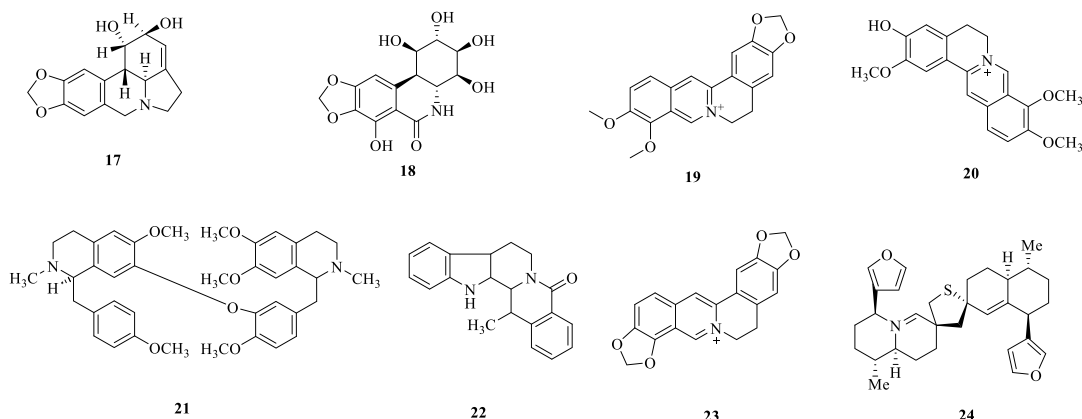


图 3 具有选择性细胞毒作用的生物碱类天然产物

Fig. 3 Natural products of alkaloids with selective cytotoxic effects

#### 4 黄酮类天然产物

黄酮类化合物广泛存在于自然界中,是一类具有 2-苯基色原酮结构的化合物,有抗菌消炎、抗病毒、抗氧化、抗肿瘤等药理作用,包括黄酮、异黄酮、黄酮醇、异黄酮醇、黄烷酮、异黄烷酮、查耳酮、花色素等(表 4, 化合物 1~3, 结构见图 4)。Zhao 等<sup>[47]</sup>证实木犀草素可抑制人肺癌细胞的增殖,并对正常细胞具有低毒的效果,这可能与木犀草素能引起癌细胞周期阻滞和破坏细胞迁移有关。Gupta 等<sup>[48]</sup>对比研究芹菜素对正常人前列腺上皮细胞、病毒转化正常人类前列腺上皮细胞以及人前列腺癌细胞的影响,发现其能导致肿瘤细胞生长抑制和凋亡死亡,使肿瘤细胞存活率显著下降,而对正常细胞影响较小,其机制可能是参与核转录因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 信号通路进而介导前列腺癌细胞周期扰动和凋亡。Lee 等<sup>[49]</sup>发现汉黄芩素可能通过促进抑癌基因 p53 蛋白的表达而激活促凋亡蛋白,从而进一步诱导癌细胞凋亡。另外还有研究<sup>[54]</sup>应用 MTT 法

研究发现红花桑寄生总黄酮提取物对人源肿瘤细胞有程度不同的细胞毒作用,且对正常细胞毒作用小。

#### 5 其他类天然产物

其他天然产物如香豆素类化合物、木脂素类化合物、蒽醌类化合物及倍半萜类化合物等对癌细胞也具有较好的选择性细胞毒作用(表 4, 化合物 4~7, 结构见图 4)。Chou 等<sup>[50]</sup>研究证实蛇床子素在体外以浓度和时间依赖性的方式抑制人宫颈癌细胞增殖,但对原代培养的正常颈成纤维细胞具有较低的细胞毒作用。另有研究表明,鬼臼毒素衍生物可通过细胞核碎裂诱导肺腺癌细胞 A549 凋亡,且对正常肝细胞 L-02 的毒性较低,是一类极具开发前景的抗肿瘤药物<sup>[51]</sup>。目前,蒽醌类化合物抗肿瘤活性研究较多的为阿霉素及大黄素型蒽醌类化合物。

Saunders 等<sup>[52]</sup>报道,大黄素在不影响正常上皮细胞的情况下可通过调节抗凋亡和促进凋亡分子的表达以及降低与凋亡有关的功能蛋白,有效抑制结肠癌细胞的增殖。而阿霉素具有高度的抗肿瘤活性,

表 4 黄酮类及其他类天然产物的选择性细胞毒活性

Table 4 Selective cytotoxic activity of flavonoids and other natural products

| 序号 | 化合物                                   | 选择性细胞毒性活性 (IC <sub>50</sub> , $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) | 参考文献 |
|----|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------|
| 25 | 木犀草素 (luteolin)                       | A549 细胞 (50); 对 MRC-5 细胞无毒副作用                                     | 47   |
| 26 | 芹菜素 (apigenin)                        | 前列腺癌细胞 CA-HPV-10 (35); 前列腺上皮细胞 PZ-HPV-7 (110)                     | 48   |
| 27 | 汉黄芩素 (wogonin)                        | 前列腺癌细胞 LNCaP (60); 前列腺上皮细胞 PrEC (>100)                            | 49   |
| 28 | 蛇床子素 (osthol)                         | HeLa 细胞 (64.9); 正常宫颈成纤维细胞 (168.0)                                 | 50   |
| 29 | 鬼臼毒素衍生物 (podophyllotoxin derivatives) | A549 细胞 (9.50±0.03); L-02 细胞 (160.2±4.7)                          | 51   |
| 30 | 大黄素 (emodin)                          | 结肠腺癌细胞 DLD-1 (18); 结肠癌细胞 COLO-201 (15); 对结肠上皮细胞 CCD 841 CoN 无毒副作用 | 52   |
| 31 | 青蒿素衍生物 (artemisinin derivatives)      | SMMC-7721 细胞 (0.002 5±0.040 0); L-02 细胞 (0.18±0.04)               | 53   |

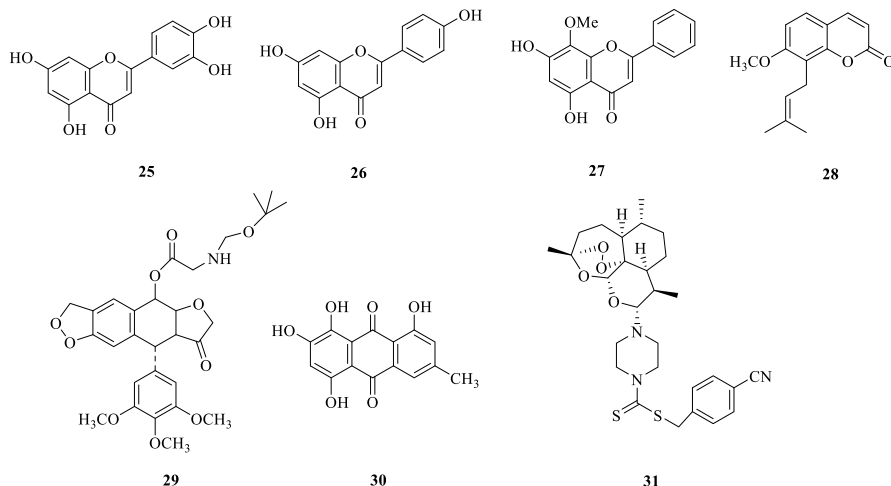


图 4 具有选择性细胞毒作用的黄酮类及其他类天然产物

Fig. 4 Flavonoids and other natural products with selective cytotoxic effects

但其心脏毒性也不容忽视<sup>[55]</sup>。此外,对倍半萜类化合物选择性细胞毒作用的报道较少,Yu等<sup>[53]</sup>对青蒿素一系列衍生物的细胞毒性进行了探讨,发现其对结肠癌细胞、乳腺癌细胞、前列腺癌等细胞的生长和增殖具有较好的抑制作用,且不伤害正常细胞,大大提高了选择性。

## 6 结语

目前,肿瘤已然成为严重危及人体健康甚至生命的疾病之一。相对于化学合成药物而言,天然药物具有更好的开发潜力,提高药物筛选效率,且对人体的毒副作用小,所以运用现代科学技术在天然产物中寻找低毒高效的药物是当代抗肿瘤药物研究的热点。本文系统归纳具有一定选择性细胞毒作用的天然产物,并借助现代药物设计理念,如前药原理、生物电子等排原理、结构拼合原理等,总结了部分在保留天然产物选择性作用的同时,又增强抗肿瘤效果的产物,为抗肿瘤后续新药的研究提供参考和依据。

## 参考文献

- [1] 魏木兰,王艳林,秦 烨. PD-1/PD-L1 抗体在肿瘤临床治疗中的应用 [J]. 生命科学, 2016, 28(4): 475-479.
- [2] Topalian S L, Hodi F S, Brahmer J R, *et al.* Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer[J]. *New Engl J Med*, 2012, 366(26): 2443-2454.
- [3] Chen Z W, Feng X X, Deng G H, *et al.* Natural compounds for anti-tumor activity [J]. *Med Innov China*, 2013, 10(3): 10-11.
- [4] Stern P H, Hoffman R M. Enhanced *in vitro* selective toxicity of chemotherapeutic agents for human cancer cells based on a metabolic defect [J]. *J Natl Cancer I*, 1986, 76(4): 629-639.
- [5] Wang J, Zhang J, Shi Y, *et al.* Mechanistic investigation of the specific anticancer property of artemisinin and its combination with aminolevulinic acid for enhanced anticancer activity [J]. *ACS Central Sci*, 2017, 3(7): 743-750.
- [6] Wang J G, Xu C C, Wang Y J, *et al.* Artemisinin, the magic drug discovered from traditional Chinese medicine [J]. *Engineering*, 2019, 5(1): 32-39.
- [7] 张晓平,邵骏菁,马大龙,等. 天然药物抗肿瘤活性成分及其作用机制研究进展 [J]. 药学学报, 2019, 54(11): 1949-1957.
- [8] 尹 婕,李 琦,孙立东,等.天然产物抗癌研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(1): 19-27.
- [9] 李娇妹,郑 纺,翟丽娟,等. 三萜类化合物抗肿瘤活性研究进展 [J]. 中草药, 2014, 45(15): 2265-2269.
- [10] 刘 军,徐 冉,赵晓昆. 人参皂苷 Rg<sub>3</sub> 对膀胱癌细胞血管生成相关蛋白的表达及癌细胞生长和转移的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2016, 27(2): 219-225.
- [11] Tian Z, Yang M, Huang F, *et al.* Cytotoxicity of three cycloartane triterpenoids from *Cimicifuga dahurica* [J]. *Cancer Lett*, 2005, 226(1): 65-75.
- [12] Zuco V, Supino R, Righetti S C, *et al.* Selective cytotoxicity of betulinic acid on tumor cell lines, but not on normal cells [J]. *Cancer Lett*, 2002, 175(1): 17-25.
- [13] 田 泽. 一些天然三萜类化合物抗肿瘤活性研究 [D]. 北京: 中国协和医科大学, 2004.
- [14] Schwarz S, Csuk R. Synthesis and antitumor activity of glycyrrhetic acid derivatives [J]. *Bioorgan Med Chem*, 2010, 18(21): 7458-7474.
- [15] Csuk R, Schwarz S, Kluge R, *et al.* Improvement of the cytotoxicity and tumor selectivity of glycyrrhetic acid by derivatization with bifunctional aminoacids [J]. *Archiv der Pharmazie*, 2011, 344(8): 505-513.
- [16] Shaheen U, Ragab E A, Abdalla A N, *et al.* Triterpenoidal saponins from the fruits of *Gleditsia caspica* with proapoptotic properties [J]. *Phytochemistry*, 2018, doi: 10.1016/j.phytochem.2017.11.007.
- [17] 李 杰,宋淑霞,吕占军. 人参皂苷抗肿瘤作用的研究进展 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2004, 11(1): 61-63.
- [18] Sun M Y, Ye Y, Xiao L, *et al.* Anticancer effects of ginsenoside Rg<sub>3</sub> [J]. *Inter J Mol Med*, 2017, 39(3): 507-518.
- [19] 房中则,李 巍,吴敬敬,等. 三萜类化合物对乳腺癌细胞的细胞毒性及其促凋亡机制的研究 [A] // 药用植物化学与中药有效成分分析研讨会论文集(上) [C]. 北京: 中华中医药学会, 2008.
- [20] Pisha E, Chai H, Lee I S, *et al.* Discovery of betulinic acid as a selective inhibitor of human melanoma that functions by induction of apoptosis [J]. *Nat Med*, 1995, 1(10): 1046-1097.
- [21] Simone F. Betulinic acid for cancer treatment and prevention [J]. *Inter J Mol Sci*, 2008, 9(6): 1096-1107.
- [22] Rajendran P, Jaggi M, Singh M K, *et al.* Pharmacological evaluation of C-3 modified betulinic acid derivatives with potent anticancer activity [J]. *Invest New Drug*, 2008, 26(1): 25-34.
- [23] Harish K, Goran N K, Jutta K, *et al.* Lupane triterpenoids—betulin and betulinic acid derivatives induce apoptosis in tumor cells [J]. *Invest New Drug*, 2009, 29(2): 266-272.
- [24] Kim S H, Ahn B Z, Ryu S Y. Antitumor effects of ursolic acid isolated from *Oldenlandia diffusa* [J]. *Phytother Res*,

- 1998, 12(8): 553-556.
- [25] Tian Z, Lin G, Zheng R X, *et al.* Anti-hepatoma activity and mechanism of ursolic acid and its derivatives isolated from *Aralia decaisneana* [J]. *World J Gastroenterol*, 2006(6): 874-879.
- [26] Zang L L, Wu B N, Lin Y, *et al.* Research progress of ursolic acid's anti-tumor actions [J]. *Chin J Integr Med*, 2014, 20(1): 72-79.
- [27] 李 旸, 刘卓刚, 吴 斌. 齐敦果酸的抗肿瘤作用机制 [J]. 实用医学杂志, 2010, 26(20): 3830-3832.
- [28] Gu G W, Barone I, Gelsomino L, *et al.* *Oldenlandia diffusa* extracts exert antiproliferative and apoptotic effects on human breast cancer cells through ER $\alpha$ /Sp1-mediated p53 activation [J]. *J Cell Physiol*, 2012, 227(10): 3363-3371.
- [29] Zhang W, Luo J G, Zhang C, *et al.* Different apoptotic effects of triterpenoid saponin-rich *Gypsophila oldhamiana* root extract on human hepatoma SMMC-7721 and normal human hepatic L02 cells [J]. *Biol Pharm Bull*, 2013, 36(7): 1080-1087.
- [30] Yu T, Yamaguchi H, Noshita T, *et al.* Selective cytotoxicity of glycyrrhetic acid against tumorigenic r/m HM-SFME-1 cells: Potential involvement of H-Ras downregulation [J]. *Toxicol Lett*, 2010, 192(3): 425.
- [31] Lee J H, Kim C, Lee S G, *et al.* Ophiopogonin D modulates multiple oncogenic signaling pathways, leading to suppression of proliferation and chemosensitization of human lung cancer cells [J]. *Phytomedicine*, 2018, doi: 10.1016/j.phymed.2018.01.002.
- [32] Hossan M S, Chan Z Y, Collins H M, *et al.* Cardiac glycoside cerberin exerts anticancer activity through PI3K/AKT/mTOR signal transduction inhibition [J]. *Cancer Lett*, 2019, doi: 10.1016/j.canlet.2019.03.034.
- [33] Cheng H, Tian D M, Tang J S, *et al.* Cardiac glycosides from the seeds of *Thevetia peruviana* and their pro-apoptotic activity toward cancer cells [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2016, 18(9): 837-847.
- [34] Liu J, Hu W X, He L F, *et al.* Effects of lycorine on HL-60 cells via arresting cell cycle and inducing apoptosis [J]. *FEBS Lett*, 2004, 578(3): 245-250.
- [35] Griffin C, Karnik A, McNulty J, *et al.* Pancratistatin selectively targets cancer cell mitochondria and reduces growth of human colon tumor xenografts [J]. *Mol Cancer Ther*, 2011, 10(1): 57-68.
- [36] 张 创. 小檗碱抗肿瘤活性筛选及作用机制研究 [D]. 郑州: 郑州大学, 2018.
- [37] Sun Y F, Gao X Y, Wu P P, *et al.* Jatrorrhizine inhibits mammary carcinoma cells by targeting TNIK mediated Wnt/ $\beta$ -catenin signalling and epithelial-mesenchymal transition (EMT) [J]. *Phytomedicine*, 2019, doi: 10.1016/j.phymed.2019.153015.
- [38] Chaichompoo W, Chokchaisiri R, Apiratikul N, *et al.* Cytotoxic alkaloids against human colon adenocarcinoma cell line (HT-29) from the seed embryos of *Nelumbo nucifera* (Article) [J]. *Med Chem Res*, 2018, 27(3): 939-943.
- [39] 朱丽红. 吴茱萸碱诱导肿瘤细胞凋亡及与 D-mitosis 和 M-slippage 的关系研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2009.
- [40] 虞 迪. 黄连碱对骨肉瘤细胞生长和血管生成拟态的选择性抑制作用及其机理 [D]. 苏州: 苏州大学, 2014.
- [41] Fedotcheva T A, Sheichenko O P, Anufrieva V V, *et al.* Preparation of nuflein-an alkaloid from the yellow waterlily nuphar lutea-and its cytotoxic action on cultures of normal and tumorous human cells [J]. *Pharm Chem J*, 2017, 51(7): 590-595.
- [42] 宋德芳, 石子琪, 辛贵忠, 等. 石蒜科生物碱的药理作用研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2013, 22(13): 1519-1524.
- [43] Cao Z F, Yu D, Fu S L, *et al.* Lycorine hydrochloride selectively inhibits human ovarian cancer cell proliferation and tumor neovascularization with very low toxicity [J]. *Toxicol Lett*, 2013, 218(2): 174-185.
- [44] 曹 阳, 刘雯清, 朴光春, 等. 原小檗碱类化合物的药理作用研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2013, 28(6): 1012-1017.
- [45] Mahata S, Bharti A C, Shukla S, *et al.* Berberine modulates AP-1 activity to suppress HPV transcription and downstream signaling to induce growth arrest and apoptosis in cervical cancer cells [J]. *Mol Cancer*, 2011, 10(1): 1-14.
- [46] 吴 刚, 刘志苏, 钱 群, 等. 黄连素对肝癌细胞生长的影响以及机理 [J]. 武汉大学学报, 2008, 29(1): 102-105.
- [47] Zhao Y X, Yang G T, Ren D M, *et al.* Luteolin suppresses growth and migration of human lung cancer cells [J]. *Mol Biol Rep*, 2011, 38(2): 1115-1119.
- [48] Gupta S, Afaq F, Mukhtar H. Selective growth-inhibitory, cell-cycle deregulatory and apoptotic response of apigenin in normal versus human prostate carcinoma cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 287(4): 914-920.
- [49] Lee D H, Kim C, Zhang L, *et al.* Role of p53, PUMA, and Bax in wogonin-induced apoptosis in human cancer cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2008, 75(10): 2020-2033.

- [50] Chou S Y, Hsu C S, Wang K T, *et al.* Antitumor effects of osthol from *Cnidium monnieri*: An *in vitro* and *in vivo* study [J]. *Phytother Res*, 2007, 21(3): 226-230.
- [51] Wu G R, Xu B, Yang Y Q, *et al.* Synthesis and biological evaluation of podophyllotoxin derivatives as selective antitumor agents [J]. *Eur J Med Chem*, 2018, doi: 10.1016/j.ejmech.2018.05.052.
- [52] Saunders I T, Mir H, Kapur N, *et al.* Emodin inhibits colon cancer by altering BCL-2 family proteins and cell survival pathways [J]. *Cancer Cell Inter*, 2019, 19(1): 1-15.
- [53] Yu J Y, Li X Q, Wei M X. Synthesis and biological activities of artemisinin-piperazine-dithiocarbamate derivatives [J]. *Eur J Med Chem*, 2019, doi: 10.1016/j.ejmech.2019.02.071.
- [54] 肖义军, 陈元仲, 陈炳华, 等. 红花桑寄生总黄酮提取物选择性抑制人源肿瘤细胞增殖和诱导凋亡 [J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(2): 148-152.
- [55] 陈禹彤, 王慧英, 张焕发, 等. 葱环类抗肿瘤药物心脏毒性的研究进展 [J]. 吉林医学, 2011, 32(2): 315-318.