

## 木通属植物提取物抗肿瘤作用的研究进展

曹琳娜, 彭佩克\*, 潘志强\*

上海中医药大学基础医学院 上海 201203

**摘要:** 木通属 *Akebia* Decne. 目前发现 5 种, 其植物在中医药治疗上应用广泛, 药用品种主要是木通 (五叶木通) *Akebia quinata*、三叶木通 *A. trifoliata* 和白木通 *A. trifoliata* subsp. *australis*; 主要药用部位为其藤茎和果实, 具有利尿通淋和疏肝理气等功效。近年来木通属植物也常用于中医药的肿瘤防治, 许多研究表明其提取物对胃癌、肝癌等肿瘤细胞的增殖产生抑制作用, 而来自木通属植物不同部位提取物的抗癌作用也不尽相同, 其抗肿瘤机制包括诱导凋亡、抑制侵袭与转移、阻滞细胞周期、抑制肿瘤细胞血管生成等。对木通属植物的藤茎、果实、种子提取物和其天然产物的抗肿瘤作用研究进行归纳综述, 为木通属植物在中医药肿瘤防治方面的应用提供新思路。

**关键词:** 木通属; 木通; 三叶木通; 白木通; 预知子; 提取物; 抗肿瘤

**中图分类号:** R28      **文献标志码:** A      **文章编号:** 0253-2670(2022)13-4187-11

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.13.032

## Research advances on anti-tumor effects of plants of *Akebia* extracts

CAO Lin-na, PENG Pei-ke, PAN Zhi-qiang

School of Basic Medical Sciences, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

**Abstract:** The plants of *Akebia* are widely used in traditional Chinese medicine treatment, and the stem and fruit of which are considered as main medicinal parts to execute the function of promoting diuresis, relieving stranguria, soothing the liver and regulating vital energy. Recent researches demonstrate that plants of *Akebia* can be applied in the prevention and treatment of malignant tumors, and that the plant extracts can inhibit the proliferation of cancer cells, such as gastric cancer cells and hepatoma cells. However, different parts of *Akebia* have different pharmacological effects. It is of great significance to understand the anti-tumor effect of the extracts of *Akebia*, for further separating its active pharmacological ingredients and exploring the anti-tumor mechanism. This article summarizes the researches on the anti-tumor effects of the extracts of stem, fruit, seed and natural product from the plants of *Akebia*, to provide new ideas for the application of plants of *Akebia* in traditional Chinese medicine treatment.

**Key words:** *Akebia* Decne; *Akebia quinata* (Thunb.) Decne; *A. trifoliata* (Thunb.) Koidz.; *A. trifoliata* (Thunb.) Koidz. subsp. *australis* (Diels) T. Shimizu; fruits of *Akebia quinata* (Thunb.) Decne; extracts; anti-tumor effects

木通属 *Akebia* Decne. 为毛茛目木通科的一属植物, 目前发现 5 种, 多分布于亚洲东部, 我国全产。木通属植物作为我国传统药用植物, 具有很高的药用价值, 其药用品种主要是木通 [五叶木通, *Akebia quinata* (Thunb.) Decne]、三叶木通 *A. trifoliata* (Thunb.) Koidz. 和白木通 *A. trifoliata* (Thunb.) Koidz. subsp. *australis* (Diels) T. Shimizu。木通属植物的根、藤茎、叶、种子、果实皆可入药,

有消炎解毒、利尿除湿镇痛及通经之效, 但主要药用部位为藤茎和果实。《中国药典》2020 版收载的木通为木通、三叶木通或白木通的干燥藤茎, 其具有利尿通淋、清心除烦、通经下乳之功效; 收载预知子 (八月札) 为木通、三叶木通及白木通的近成熟果实, 其作为常用中药, 味苦, 性寒, 具有疏肝理气、活血止痛、散结、利尿之功效<sup>[1]</sup>。近年来, 中外学者对木通属植物的藤茎和果实部位进行药效

收稿日期: 2021-11-24

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目 (82004000); 上海市科委科研基金项目 (19140905000)

作者简介: 曹琳娜, 硕士研究生, 研究方向为中医药防治肿瘤的基础研究。E-mail: cln77c@163.com

\*通信作者: 彭佩克, 讲师。E-mail: ppkppk\_731@126.com

潘志强, 教授, 博士生导师。E-mail: pzq527@163.com

研究,发现其具有利尿<sup>[2]</sup>、抗菌<sup>[3]</sup>、抗氧化<sup>[4]</sup>、抗抑郁<sup>[5]</sup>、抗血栓<sup>[6]</sup>等作用,但更多是对其抗肿瘤作用进行探索,证实这些药物对肿瘤细胞的生长、增殖、转移和血管生成具有一定的抑制作用。在现代中医临床研究中,预知子作为行气活血治法方药的重要单味药,在中医肿瘤治疗上具有良好的治疗效果。在上海中医药大学附属龙华医院门诊处方的抗肿瘤处方中,随机抽取 1257 张组方,预知子使用 598 次,占比 47.6%,仅次于茯苓、白术、黄芪、鸡内金<sup>[7]</sup>。从广东省中医院刘伟胜教授自 2015 年 11 月至 2019 年 10 月治疗原发性肝癌的病例病案资料中建立数据库,共纳入处方 207 首,涉及中药 148 味,预知子用药 182 次,占比 87.92%,仅次于柴胡、白芍、女贞子<sup>[8]</sup>。同时有研究表明在广西特色中草药中,有 10 种对肝癌细胞、鼻咽癌细胞都具有良好的抑制作用,其中白木通的半数抑制浓度 (median inhibition concentration, IC<sub>50</sub>) 达到了 0.348 mg/mL<sup>[9]</sup>。且其作为利水渗湿药中的常用药,在临床上与多种方药进行配伍,在肿瘤内科中应用广泛,对胃癌、乳腺癌、前列腺癌和鼻咽癌等都具有良好的疗效<sup>[10-12]</sup>。中医药作为一个巨大的医学宝库,从中挖掘探索抗肿瘤成分并阐明其作用机制是开发抗肿瘤药物的重要研究方向,而木通属植物的抗肿瘤作用提示其开发研究的前景广阔。本文针对木通属植物提取物的抗肿瘤作用与机制进行归纳,为其相关抗肿瘤成分的进一步研究开发提供理论依据。

## 1 木通属植物提取物抗肿瘤活性

### 1.1 木通属植物茎提取物抗肿瘤活性

白木通的藤茎部位采用乙醇回流提取后制备其醇提物,研究该醇提物对人肝癌 SMMC-7721 细胞、BEL-7404 细胞及人鼻咽癌 CNE-1 细胞的增殖抑制作用。结果发现其对 3 种细胞系细胞增殖的 IC<sub>50</sub> 分别为 0.393、0.348 和 0.205 mg/mL,并呈现一定的剂量-效应关系,但白木通藤茎抑制肿瘤细胞增殖的药效成分和其作用机制还尚未研究清楚<sup>[13]</sup>。

厦门大学消化疾病研究所探索了三叶木通藤茎提取物抑制胃癌增殖的作用,对比不同提取方式下三叶木通藤茎提取物的抗胃癌作用。实验使用 3 种提取工艺,分别为水煎法,回流提取法和浸渍法对白木通藤茎进行有效成分提取,同时也比较了回流提取法中不同水-乙醇比例对产物得率的影响。结果显示 40 g 木通藤茎粉末在提取液中水-乙醇比例为 1:2,体积为 70 mL 时,提取产物的得率最高。乙醇

回流提取后使用 2.5 g/mL 提取物处理胃癌 SGC-7901 细胞 24 h,可显著抑制细胞增殖,增殖抑制率为 (54.1±4.1)%,且随着浓度增加其抑制作用更加明显,但三叶木通藤茎提取物抗胃癌的具体作用机制尚且未知<sup>[14]</sup>。

蛋白酪氨酸磷酸酶 1B (protein tyrosine phosphatase 1B, PTP1B)常在乳腺癌组织中高表达,并促进乳腺癌细胞的恶性增殖。韩国首尔国立大学药理研究所研究发现木通属植物五叶木通的茎提取物可以对 PTP1B 的激酶活性产生抑制作用。通过对木通的茎分离鉴定,发现了 1 个新的二萜糖苷 11-*O*-(4-*O*-methyl- $\beta$ -*D*-glucopyranosyl)-12-hydroxyabieta-8,11,13-triene-7-one 和 13 种已知化合物:cyrtophyllones B、uncinatone、villosin B、villosin C、3-*O*- $\alpha$ -*L*-arabinopyranosyl olean-12-en-28-oic acid、3-*O*-[ $\beta$ -*D*-glucopyranosyl (1-3)- $\alpha$ -*L*-arabinopyranosyl] hederagenin、3-*O*-[ $\beta$ -*D*-glucopyranosyl (1-4)- $\alpha$ -*L*-arabinopyranosyl] olean-12-en-28-oic acid、ciwujianoside A1、ciwujianoside C3、2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,23-trihydroxyoleane-12-en-28-oic acid、(-)-syringaresinol、medioresinol、(2*R*,6*R*)-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-6-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-3,7-dioxabicyclo[3,3,0]octane; 其中 5 种化合物 (cyrtophyllones B、uncinatone、3-*O*- $\alpha$ -*L*-arabinopyranosyl olean-12-en-28-oic acid、3-*O*-[ $\beta$ -*D*-glucopyranosyl(1-4)- $\alpha$ -*L*-arabinopyranosyl]olean-12-en-28-oic acid、2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,23-trihydroxyoleane-12-en-28-oic acid)显示对 PTP1B 激酶活性的抑制作用。进一步研究发现 cyrtophyllones B、uncinatone、3-*O*- $\alpha$ -*L*-arabinopyranosyl olean-12-en-28-oic acid、3-*O*-[ $\beta$ -*D*-glucopyranosyl (1-4)- $\alpha$ -*L*-arabinopyranosyl] olean-12-en-28-oic acid 对乳腺癌 MCF-7 细胞和 MDA-MB-231 细胞有较强的细胞毒性作用;其中,3-*O*- $\alpha$ -*L*-arabinopyranosyl olean-12-en-28-oic acid、3-*O*-[ $\beta$ -*D*-glucopyranosyl(1-4)- $\alpha$ -*L*-arabinopyranosyl] olean-12-en-28-oic acid 可在他莫昔芬耐受的细胞系 MCF-7/TAMR 上同样表现出细胞毒性,进一步研究发现 3-*O*- $\alpha$ -*L*-arabinopyranosyl olean-12-en-28-oic acid 可促进乳腺癌细胞凋亡,提示这些由木通茎提取出来的化合物具有潜在的抗乳腺癌作用<sup>[15]</sup>。

### 1.2 木通属植物果实提取物抗肿瘤活性

木通属植物的果实提取物也可发挥重要的抗肿瘤作用。研究表明,在腹腔接种了 H<sub>22</sub> 小鼠肝癌细

胞所制成的腹水型肝癌移植瘤小鼠中, 采取预知子水提物进行 ig 给药, 发现其可显著抑制体内肝癌的生长 (高剂量组肿瘤抑制率为 38%), 且增强了小鼠血清中血清总抗氧化能 (total antioxidative capability, T-AOC)、超氧化物歧化酶 (super oxidizedismutase, SOD) 活性并降低了丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 含量, 提示预知子水提物抑制肝癌生长的机制可能与改善小鼠体内氧自由基代谢有关<sup>[15]</sup>。此外, 预知子水提物和环磷酰胺 (cyclophosphamide, CTX) 联合治疗表现出更佳显著的抑癌效果, 肿瘤抑制率最高能达到 60%, 体现出了两者之间存在协同作用<sup>[16]</sup>。此外, 预知子水提物也可对 H<sub>22</sub> 肝癌荷瘤鼠免疫功能产生影响。研究发现预知子水提物可提高荷瘤小鼠血清中肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 和白细胞介素-2 (interleukin-2, IL-2) 水平。通过计算小鼠生存率、肿瘤抑制率和胸腺 (脾) 质量指数, 发现预知子水提物与 CTX 联合用药组小鼠有较好的生存率 (联合组和对照组分别为 86%、53%) 和肿瘤抑制率 (60%), 且联合用药组小鼠的胸腺 (脾) 质量指数与单独使用 CTX 处理组相比要有明显改善。联合用药组荷瘤鼠血清中 TNF- $\alpha$  和 IL-2 的水平较预知子水提物显著提高, 这些结果提示预知子水提物对 CTX 存在增效、减毒作用<sup>[17]</sup>。

预知子乙醇提取物也有较好的抑制肝癌作用。在 H<sub>22</sub> 小鼠腹腔肝癌细胞移植瘤模型中, 采取不同剂量的预知子醇提物进行 ig 给药, 发现 10 g/kg 高剂量组小鼠的肝癌移植瘤质量显著降低, 其抑癌率为 33.4%; 给药 5 g/kg 和 2.5 g/kg 组小鼠的移植瘤质量降低, 但无统计学差异<sup>[18]</sup>。

### 1.3 木通属植物种子提取物抗肿瘤活性

近期研究表明, 预知子中未成熟的种子提取物具有较好的抗肝癌效果。上海中医药大学方肇勤研究团队对比了预知子全果, 未成熟的种子, 以及非种子部分提取物对肝癌细胞增殖能力的影响, 发现未成熟的种子的乙醇提取物可有效抑制肝癌 SMMC-7721 细胞和 HepG2 细胞的增殖<sup>[19]</sup>。于此同时, 其种子提取物可以促使肝癌细胞的细胞形态发生改变, 0.625 mg/mL 的预知子种子乙醇提取物 [*Akebia trifoliata* (Thunb.) Koidz seeds ethanol extract, ATSE] 可诱导 HepG2、HuH7 和 SMMC-7721 细胞内产生大量胞质液泡<sup>[18]</sup>。胞质液泡的产生可能归因于内质网功能异常, 通过基因芯片检测内质网

功能相关的 82 种基因表达, 发现在 ATSE 干预的 HepG2、Huh7 和 SMMC-7721 细胞中, 分别有 8、38、19 种相关基因的表达水平显著改变, 且 ATSE 可显著下调 Huh7 细胞中内质网应激相关蛋白 HYOU1 的蛋白表达水平<sup>[20]</sup>。后续通过电镜观察 ATSE 对 HepG2、HuH7 和 SMMC-7721 细胞形态学的影响, 发现 ATSE 处理引起肝癌细胞变圆, 出现不同程度的细胞绒毛萎缩和细胞表面塌陷, 并且出现内质网膜扩张现象, 提示 ATSE 诱导肝癌细胞发生严重的内质网应激<sup>[21]</sup>。

进一步研究发现, HepG2 细胞经 ATSE 干预可导致泛素连接酶 (mouse doubleminute 2 homolog, MDM2) 的蛋白表达水平下调, 并在 S 期发生细胞周期阻滞。MDM2 可结合抑癌基因 p53 从而促进 p53 的泛素化降解, 研究发现 ATSE 可上调 p53 的 mRNA 与蛋白水平, 并抑制细胞周期蛋白 D2 (cell cycle protein D2, cyclin D2)、细胞周期蛋白 E1 (cell cycle protein E1, cyclin E1) 和细胞周期蛋白 B1 (cell cycle protein B1, cyclin B1) 的表达, 提示 ATSE 可通过抑制 MDM2 介导的泛素化降解途径来促进 p53 的稳定与激活, 从而引发肝癌细胞在 S 期发生细胞周期阻滞。此外, ATSE 还下调了 11 种核糖体蛋白的 mRNA 水平, 但是研究人员尚未明确相关核糖体蛋白表达下调对肝癌细胞生物学功能的影响与作用机制<sup>[22]</sup>。

预知子的种子提取物还可以对肿瘤细胞的侵袭和转移产生抑制作用。在 ATSE 抑制 HepG2 细胞增殖的研究中发现, 肝癌细胞中硒蛋白 P (SEPP1) 的 mRNA 和蛋白水平显著降低<sup>[23]</sup>。SEPP1 与多种肿瘤发展相关, 涉及细胞黏附、转移、增殖<sup>[24]</sup>。后续研究发现, ATSE 能抑制 HepG2 细胞的黏附作用, 并促进了细胞上皮型钙黏蛋白 (E-cadherin) 的表达<sup>[25]</sup>。此外, ATSE 对 HepG2、Huh7 和 SMMC-7721 细胞的侵袭和迁移能力的抑制作用也得到了证明, 但值得注意的是, 研究认为 ATSE 在 3 种肝癌细胞系中的作用机制可能不同。ATSE 在 HepG2 细胞中抑制基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 的分泌, 而在 SMMC-7721 细胞中却可显著促进 MMP-9 的分泌; ATSE 可以在 HepG2 和 SMMC-7721 细胞中降低酪氨酸激酶蛋白 (focal adhesion kinase, FAK) 的磷酸化水平, 却在 Huh7 细胞中显著促进了 p-FAK 的表达, 但具体的作用机制有待继续研究探索<sup>[26]</sup>。

随着中医药产业的发展，对中药规范化种植、中药材质量控制等提出了越来越高的要求。中药果实及种子的成熟度是影响中药材质量和疗效的不可忽视的因素<sup>[27]</sup>。最新研究探索了不同成熟度的预知子种子，其提取物对肝癌细胞增殖的影响。该研究通过选取未成熟，接近成熟和完全成熟预知子，并随后对其种子进行乙醇回流法提取有效成分。发现随着预知子成熟程度的增加，其种子提取物对 SMMC-7721 细胞的增殖抑制能力越强，提示预知子种子的抗肝癌成分随着预知子的成熟而富集，并提示应当收获成熟的预知子，提高其药用价值<sup>[27]</sup>。

#### 1.4 木通属植物不同部位提取物抗肿瘤活性分类

木通和预知子作为中医药抗肿瘤药物，在临床上使用广泛，很多学者对其抗肿瘤作用与机制进行了探索。通过汇总木通属植物不同部位提取物的抗肿瘤作用研究（表 1）后发现，藤茎与果实提取物主要发挥抑制肿瘤细胞增殖的作用，而预知子种子的抗肿瘤活性相对于其他部分较强，可发挥抑制肿瘤细胞增殖、侵袭和转移的作用，且随着种子的成熟度越深，其抗肿瘤作用效果越好<sup>[28]</sup>，这可以给临床上炮制药材给予指导。但可惜的是，目前的研究尚未对其作用机制有深入的探讨，有待开展进一步的研究。

表 1 木通属植物不同部位提取物抗肿瘤活性分类

Table 1 Anti-tumor effects from different parts of plants of *Akebia* extracts

部位	类别	癌种	功效	作用对象	机制
藤茎	白木通	肝癌 鼻咽癌	抑制细胞增殖	SMMC-7721、BEL-7404 CNE-1	无
	三叶木通	胃癌	抑制细胞增殖	SGC-7901	无
	五叶木通	乳腺癌	促进细胞凋亡	MCF-7、MDA-MB-231	抑制蛋白酪氨酸磷酸酶 1B 的活性
果实	预知子（八月札）	肝癌	抑制肿瘤细胞生长	H <sub>22</sub> 肝癌荷瘤鼠	改善小鼠体内氧自由基代谢；协同作用环磷酰胺
种子	预知子（预知子）	肝癌	抑制细胞增殖	SMMC-7721、HepG2、Huh7	诱导内质网应激
			阻滞细胞	HepG2	调节 MDM2-p53 信号通路
			抑制黏附	HepG2	促进 E-cadherin 蛋白表达
			抑制侵袭和转移	SMMC-7721、HepG2、Huh7	促进 MMP-9，下调 p-FAK

## 2 木通属植物中天然产物的抗肿瘤活性

木通属植物中三萜皂苷丰富，三萜皂苷类化合物往往具有广泛的抗肿瘤作用。木通属植物提取物中主要以齐墩果烷型三萜皂苷为主，而齐墩果烷皂苷元和常春藤皂苷元是三萜皂苷中最典型的皂苷元。

### 2.1 齐墩果烷皂苷元

在木通属植物的天然产物中，以齐墩果烷皂苷元为苷元的化合物有很多，许多尚未命名，已命名的有齐墩果酸<sup>[29]</sup>、guaianin N<sup>[29]</sup>、patrinia glycoside B-II<sup>[29]</sup>、木通茎酸<sup>[30]</sup>、石膏皂苷元<sup>[31]</sup>、akeboside S<sub>ic</sub><sup>[32]</sup>、akeboside L<sub>b</sub><sup>[33]</sup>、saponin P<sub>B</sub><sup>[33]</sup>、saponin P<sub>j-3</sub><sup>[33]</sup>以及 saponin P<sub>E</sub><sup>[34]</sup>、yuzhizioside IV<sup>[34]</sup>等，除齐墩果酸有大量研究以外，其余化合物的药理作用研究较少。

**2.1.1 齐墩果酸的抗肿瘤活性** 齐墩果酸是从木通茎中提取出的一种五环三萜类化合物，其对肿瘤细胞有一定的抑制作用。

(1) 诱导肿瘤细胞的凋亡：齐墩果酸对肝癌 Hep3B 细胞具有抑制作用，在 5~100 μg/mL 呈剂量相关性。齐墩果酸处理后的 Hep3B 细胞内钙离子荧光强度与细胞凋亡率之间有一定线性相关性，推测其可能通过上调细胞内 Ca<sup>2+</sup>浓度诱导肝癌细胞发生凋亡<sup>[35]</sup>。齐墩果酸对结肠癌 LoVo 细胞具有抑制作用，在 2~32 mg/L 呈剂量相关性，其促凋亡机制与抑制 B 淋巴细胞瘤-2 基因（B-cell lymphoma-2，Bcl-2）表达及促进 p53、Bcl-2 相关的 X 蛋白（Bcl-2 associated X protein，Bax）及半胱氨酸蛋白酶-3（cysteine-containing aspartate-specific protease 3，Caspase-3）表达有关<sup>[36]</sup>。齐墩果酸能抑制胰腺癌 Panc28 细胞增殖，其 IC<sub>50</sub> 为 46.35 μg/mL，且呈浓度相关性关系，研究发现其能够诱导 Panc28 细胞内活性氧（reactive oxygen species，ROS）产生，从而使细胞进入线粒体凋亡通路和溶酶体凋亡通路，但是相关机制尚未明确<sup>[37]</sup>。

作为抗肿瘤的潜在药物, 齐墩果酸及其衍生物通过多种信号途径诱导肿瘤细胞凋亡, Ždiberna 等<sup>[38]</sup>将其分子机制进行了概括, 其促凋亡作用主要通过 Caspases、一磷酸腺苷活化的蛋白激酶 (adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)、细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated kinases, ERK1/2)、MMP、促凋亡的 Bax 和 Bid、PI3K/Akt1/mTOR、ROS/ASK1/p38MAPK、核因子  $\kappa$ B (nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)、cyclin D1、细胞周期蛋白依赖激酶 4 (cyclindependent kinase, CDK4)、S6K 等信号通路介导发生。

(2) 抑制肿瘤细胞的侵袭和转移: 齐墩果酸可对人卵巢癌 SKOV3 细胞增殖、侵袭、转移产生抑制作用, 可显著下调 SKOV3 细胞中 NF- $\kappa$ B、p65、PRL-3、TNF- $\alpha$ 、IL-6 的蛋白表达水平, 推测齐墩果酸可能通过调控 NF- $\kappa$ B/PRL-3 信号通路对 SKOV3 细胞发挥作用<sup>[39]</sup>。齐墩果酸也能通过抑制 Hep3B、Huh7 和 HA22T 细胞的血管生成能力, 从而影响肝癌细胞的侵袭和转移<sup>[40]</sup>。

齐墩果酸及其衍生物的抗肿瘤作用日渐明晰, 对肝癌、胰腺癌、结肠癌、卵巢癌等肿瘤细胞均有一定的抑制作用, 且相关机制也有一定的研究, 希望将来在临床上可以得到很好地应用。

**2.1.2** guaianin N 和 patrinia glycoside B-II 的抗肿瘤作用 在 Jung 等<sup>[29]</sup>的研究中, 从木通中提取了 7 种化合物, 分别为齐墩果酸、常春藤皂苷元、guaianin N、collinsonidin、kalopanaxsaponin A、hederoside D2、patrinia glycoside B-II, 其中 guaianin N 和 patrinia glycoside B-II 是以齐墩果烷皂苷元为主的化合物。研究对比这 7 种化合物对人肺癌 A549 细胞、人卵巢癌 SKOV3 细胞、人黑色素瘤 SK-MEL-2 细胞、人脑瘤 XF498 细胞、人结肠癌 HCT15 细胞的增殖抑制作用, 发现 guaianin N 和 patrinia glycoside B-II 可有效抑制这 5 种肿瘤细胞的增殖。guaianin N 的 IC<sub>50</sub> 分别为 7.5、4.1、6.4、6.3、5.9 mg/mL; patrinia glycoside B-II 的 IC<sub>50</sub> 分别为 6.8、5.0、7.0、7.1、6.9 mg/mL。此外, 在这 7 种化合物对脂多糖刺激的巨噬细胞 Raw264.7 细胞毒作用研究中发现, guaianin N 和 patrinia glycoside B-II 的细胞毒性 IC<sub>50</sub> 分别为 5.92、3.58 mg/mL, 说明两者的细胞毒较小, 在抗肿瘤作用上具有很好的应用前景。

## 2.2 常春藤皂苷元 (hederagenin, HD)

在木通属植物的天然产物中, 以 HD 为苷元的

化合物已命名的有 hederagenin<sup>[29]</sup>、collinsonidin<sup>[29]</sup>、kalopanaxsaponin A<sup>[29]</sup>、hederoside D<sub>2</sub><sup>[29]</sup>、 $\alpha$ -常春藤皂苷 (saponin P<sub>D</sub>)<sup>[41]</sup>、saponin A<sup>[41]</sup>、saponin P<sub>K</sub><sup>[41]</sup>、saponin D<sup>[41]</sup>、akeboside L<sub>a</sub><sup>[33]</sup>、akeboside S<sub>tc</sub><sup>[33]</sup>、akeboside S<sub>tt</sub><sup>[33]</sup>、saponin G<sup>[33]</sup>、akeboside S<sub>tt</sub><sup>[33]</sup>、saponin P<sub>G</sub><sup>[34]</sup>、saponin P<sub>F</sub><sup>[34]</sup>、saponin E<sup>[34]</sup>、saponin F<sup>[34]</sup>、saponin P<sub>J2</sub><sup>[34]</sup>、saponin X<sup>[42]</sup>、saponin B<sup>[42]</sup>。

**2.2.1** HD 的抗肿瘤活性 HD 是一种五环三萜类化合物, 是齐墩果酸的衍生物, 研究表明 HD 存在于多种中药植物中, 如木通、威灵仙等<sup>[1,43]</sup>。近年来许多研究表明 HD 对各类肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移具有良好的抑制作用。

(1) 抑制肿瘤细胞的增殖: 刘包欣子等<sup>[44]</sup>发现使用质量浓度在 6.25~50  $\mu$ g/mL 的 HD 对 LoVo 细胞作用 24 h 后, 具有增殖抑制作用, 并呈现浓度依赖性。同时发现 HD 与化疗药物 5-氟尿嘧啶和奥沙利铂联用, 可显著降低人结肠癌 HT-29 细胞增殖能力, 并可能增强化疗药物的疗效<sup>[45]</sup>。赵振霞等<sup>[46]</sup>发现 HD 对前列腺癌 DU145 细胞增殖、迁移和侵袭能力有抑制作用, 并且呈剂量与时间的相关性, 其机制可能与抑制 PI3K/Akt 信号通路有关。左方等<sup>[47]</sup>对 HD 的体外抗乳腺癌作用及机制进行了研究, 发现 HD 在 0~20  $\mu$ g/mL 呈剂量和时间相关性地抑制 MCF-7 细胞的生长, 并且通过上调 Bax 的表达和下调 Bcl-2、增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 和 MMP-9 的表达, 抑制 MCF-7 细胞增殖、诱导凋亡和减少侵袭。此外体内实验也表明不同剂量 (45、135、405 mg/kg) 和不同质量分数 (99%、50%) 的 HD 对 MCF-7 细胞皮下移植瘤生长有影响, 并且同移植瘤生长的抑制作用呈量效关系。同时, HD 对肺癌 A549 裸鼠移植瘤的生长也具有显著性的抑制作用。405 mg/kg HD 对于裸鼠 MCF-7 和 A549 皮下移植瘤的抑瘤率分别高达 65% 和 69%<sup>[48]</sup>。

(2) 诱导肿瘤细胞凋亡: 研究表明 HD 在 24、48 h 抑制 LoVo 细胞生长的 IC<sub>50</sub> 值分别为 1.39、1.17  $\mu$ mol/L; 且 2  $\mu$ mol/L 的 HD 诱导 LoVo 细胞凋亡率达到了 81.78%, 并伴随细胞内 ROS 水平升高。对其促凋亡机制进行探索, 发现 HD 通过诱导凋亡相关蛋白 Bax 上调和 Bcl-2、Bcl-xL、Survivin 下调, 从而促进细胞色素 C 释放, 降低 pro-Caspase-3、pro-Caspase-9 和活化的多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶的表达, 提示其诱导 LoVo 细胞凋亡是通过内源性

线粒体途径介导<sup>[49]</sup>。黄颖等<sup>[50]</sup>研究表明, HD 可以通过诱导内质网应激, 在体外抑制骨肉瘤 Saos-2 细胞的生长, 阻滞细胞周期, 并诱导骨肉瘤细胞凋亡, 其 IC<sub>50</sub> 为 22.39 μg/mL。白雪<sup>[51]</sup>探讨了 HD 对 H22 荷瘤小鼠和 HepG2 细胞的抗肿瘤作用及相关机制, 发现 HD 能显著提高荷瘤小鼠脾淋巴细胞的增殖能力、免疫器官中 NK 细胞杀伤能力以及 CD<sup>4</sup>T 淋巴细胞数量, 从而改善免疫应答并提高机体免疫能力。与此同时, HD 也可提高外周血中 IL-2 和 TNF-α 含量、诱导肿瘤细胞凋亡来发挥抗肿瘤作用, 抑制 H22 荷瘤小鼠肿瘤的生长和增殖, 且对小鼠肝脏和肾脏功能及组织结构无毒副作用。研究揭示了其诱导肿瘤细胞凋亡的作用机制可能与启动细胞凋亡的死亡受体途径和线粒体途径相关。

(3) 抑制肿瘤细胞的侵袭与转移: 有研究表明采取 50、25、12.5 μg/mL 的 HD 干预 LoVo 细胞, 发现 LoVo 细胞的侵袭力降低, 抑制率分别为 95%、61%、21%; 且划痕试验发现 HD 质量浓度越高, 愈合度越差, 表明 LoVo 细胞的迁移能力受到很大影响<sup>[43]</sup>。在胃癌 MGC-803 细胞中, 选取了相同的药物浓度进行探索, 发现 HD 对 MGC-803 细胞的增殖、黏附、侵袭和迁移能力均有作用, 侵袭抑制率略低于 LoVo 细胞, 分别为 84%、68%、23%<sup>[52]</sup>。同时在大肠癌 SW480 细胞中, 研究发现 HD 能抑制转化生长因子 β1 (transforming growth factor, TGF-β1) 诱导的 SW480 细胞上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT)、生长及侵袭转移, 其机制可能是通过下调 N-cadherin, Vimentin, Snail, 信号传导转录激活因子 3 (signal transducer activator of transcription 3, STAT3), MMP-9、MMP-14 的表达, 上调 E-cadherin, RECK 的表达, 从而起到抑制 SW480 细胞生长、逆转 EMT 过程、降低侵袭转移的作用<sup>[53]</sup>。

(4) 降低化疗药物的耐药性: 有研究表明 HD 可降低肺癌细胞对化疗药物的耐药能力。在具有高转移能力的 2 种肺癌细胞 NCI-H1299 和 NCI-H1975 中, HD 可作为一种自噬抑制剂, 阻断自噬流来诱导 ROS 的积累, 协同降低细胞对顺铂、紫杉醇的耐药性, 增强了化疗药物对肺癌细胞的细胞毒作用<sup>[54]</sup>。Kim 等<sup>[55]</sup>的研究也证实 HD 可以通过抑制核转录因子 E2 相关因子 (nuclear transcription factor E2 related factor, Nrf2) -抗氧化反应元件 (antioxidant response element, Are) 抗氧化通路, 提高头颈部癌顺

铂耐药细胞株中的 ROS 水平, 从而诱导癌细胞凋亡。

HD 的抗肿瘤研究效果显著, 对肺癌、胃癌、结肠癌、乳腺癌、前列腺癌等均具有良好的抑制作用, 且其与化疗药物协同作用的前景良好, 这些研究表明大多与线粒体途径有关, 但潜在机制尚未明晰, 有望深入探究。

**2.2.2 α-常春藤皂苷 (α-hederin, α-HD) 的抗肿瘤活性** α-HD 是预知子的特征性成分之一, 在药典中已经将其归为预知子药物的指标性成分, 其抗肿瘤作用一直被广泛研究, 对包括胃癌、肺癌、肝癌等众多肿瘤细胞都有很好地抑制作用。

(1) 抑制肿瘤细胞的增殖: 研究发现 α-HD 可抑制 LoVo 细胞的增殖, 使 LoVo 细胞形态发生变化, IC<sub>50</sub> 为 16.73 μg/mL。在联用化疗药奥沙利铂后这种细胞形态改变更明显, 其抑制细胞增殖的效果也更加显著<sup>[56]</sup>。Warburg 效应提示调节肿瘤代谢是抑制肿瘤生长的一种新的治疗策略, 而在能量代谢过程中, 沉默信息调节因子相关酶 6 (silencing information regulator 6, SIRT6) 作为能量应激的关键调节因子, 参与调节脂肪和葡萄糖代谢。在非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 研究中, Fang 等<sup>[57]</sup>发现 α-HD 可以通过抑制糖酵解来抑制 A549 细胞的生长, 其潜在的机制是通过激活 SIRT6 的表达, 从而抑制调控糖酵解的缺氧诱导因子 1α (hypoxia-inducible factor-1α, HIF-1α) 和 c-Myc 的表达, 并抑制糖酵解蛋白的表达。Zhu 等<sup>[58]</sup>成功研究了一种单克隆抗体 CS-NPs, 其负载抗肿瘤药物, 由 CD147 修饰的 NPs 通过抗体抗原特异性结合反应, 实现了对肝癌细胞的靶向性。抗体修饰的空洞型 CS-NPs 对肿瘤细胞无细胞毒性, 并具有较好的生物组织相容性。α-HD-CS-CD147-NPs 通过网格蛋白介导的内吞作用被捕获到细胞内, 显著影响了肿瘤细胞的稳定性和活动性。提示负载抗肿瘤药物 α-HD 的抗体修饰 CS-NPs 可通过抗体-抗原特异性识别进一步促进抗肿瘤作用。

(2) 促进肿瘤细胞的凋亡: 研究表明, α-HD 可降低 SW620 细胞的存活率, IC<sub>50</sub> 为 18.45 μmol/L, 其机制可能是通过阻断 NF-κB 信号通路使细胞发生 G<sub>2</sub>/M 期细胞周期阻滞, 并诱导了线粒体和 Caspase 依赖性的凋亡<sup>[59]</sup>。此外, α-HD 通过消耗细胞内 GSH、提高 ROS 积聚和激活线粒体途径而诱导人胃癌 HGC-27、SGC-7901 细胞<sup>[60]</sup>和人肝癌 SMMC-7721、HepG2 和 Huh7 细胞<sup>[61]</sup>凋亡, 从而抑

制肿瘤细胞的增殖;且在人肝癌裸鼠移植瘤模型中, $\alpha$ -HD 能显著抑制肿瘤生长而不引起肝肾损害。在结肠癌细胞中, $\alpha$ -HD 也可通过激活 ROS 促进线粒体途径细胞凋亡,其机制可能是通过 ROS 依赖的 AMPK/mTOR 信号通路激活结肠直肠癌细胞中的自噬细胞死亡<sup>[62]</sup>。于此同时, $\alpha$ -HD 也被证实在食管鳞癌<sup>[63]</sup>、乳腺癌<sup>[64]</sup>、卵巢癌<sup>[65]</sup>、黑色素瘤<sup>[66]</sup>和口腔癌<sup>[67]</sup>中,可通过 ROS-内源性线粒体途径诱导肿瘤细胞发生细胞凋亡。

(3) 抑制肿瘤细胞的侵袭与迁移: EMT 越来越多地与结肠癌的进展和转移有关, Sun 等<sup>[68]</sup>以 IL-6 刺激 SW620 细胞,模拟体内肿瘤炎症微环境,发现 6.25 ng/mL 的 IL-6 可显著提高 SW620 细胞的存活率,而  $\alpha$ -HD 可以抑制 IL-6 诱导的 EMT,并通过阻断 JAK2/STAT3 信号通路来抑制 SW620 细胞的存活、迁移和侵袭能力,表明  $\alpha$ -HD 可作为治疗结肠癌的潜在候选药物。

(4) 降低化疗药物的耐药性:  $\alpha$ -HD 可以与顺铂联用,通过促进 ROS 积聚,降低 MMP,增强顺铂在体内外的抗胃癌作用<sup>[69]</sup>;或是通过消耗谷胱甘肽 (glutathione, GSH),增加细胞内 ROS 水平,破坏线粒体膜,释放细胞色素 C 和其他促凋亡因子,刺激 Caspase 级联反应,从而抑制顺铂耐药胃癌细胞的增殖和诱导其凋亡<sup>[70]</sup>。此外,有研究表明<sup>[71]</sup>,化疗药物紫杉醇在 NSCLC 细胞中诱导保护性自噬,导致耐药性的发生。 $\alpha$ -HD 可以通过改变溶酶体 pH 和阻断 NSCLC 细胞中的晚期自噬通量,抑制溶酶体组织蛋白酶 D 成熟,促进紫杉醇对 NSCLC 细胞的杀伤作用。且  $\alpha$ -HD 和紫杉醇联合使用增加了 NSCLC 细胞内 ROS 的积累,而 ROS 抑制剂 N-乙酰半胱氨酸逆转了联合治疗的抑制作用,提示  $\alpha$ -HD 可以通过促进 ROS 积累来增加紫杉醇对 NSCLC 细胞的杀伤作用,这表明  $\alpha$ -HD 与紫杉醇联合用药可以成为治疗 NSCLC 的新策略。

$\alpha$ -HD 对肿瘤细胞的研究探索已经有所成熟,不论是药物本身抑制肿瘤作用,还是与化疗药物联用,对肿瘤细胞的杀伤力都毋庸置疑,这表明  $\alpha$ -HD 是一种潜在的高效、毒性有限的天然药物。上述研究证实了很多机制都与 ROS-线粒体途径相关,但是进一步的机制尚未探讨清晰,仍需往下探索。此外,大部分作用的探索都集中在诱导凋亡和抑制增殖方面,在肿瘤转移与侵袭方面还可以深入研究。

### 2.2.3 hederagenin、collinsonidin、kalopanaxsaponin

A、hederoside D<sub>2</sub> 的抗肿瘤活性 Jung 等<sup>[29]</sup>从木通植物中提取并鉴定了化合物 hederagenin、collinsonidin、kalopanaxsaponin A、hederoside D<sub>2</sub>,发现其对肺癌 A549 细胞、人卵巢癌 SKOV3 细胞、人黑色素瘤 SK-MEL-2 细胞、人脑瘤 XF498 细胞、人结肠癌 HCT15 细胞均有抑制作用。此外有研究表明, kalopanaxsaponin A 能明显延长接种了结肠腺癌 Colon 26 细胞和肺癌 3LL Lewis 细胞的荷瘤小鼠的生存期<sup>[72]</sup>。并且, kalopanaxsaponin A 可通过 PI3K/Akt 和 PKC $\delta$  介导的信号途径降低 MMP-9 的活性,从而抑制佛波酯 (phorbol 12-myristate 13-acetate, PMA) 诱导的人乳腺癌 MCF-7 细胞和人高侵袭性口腔鳞癌 YD-10B 细胞的侵袭<sup>[73-74]</sup>。

2.2.4 木通皂苷 D (akebia saponin D, ASD) 的抗肿瘤活性 ASD 不仅可从木通属植物中提取出来,同样也在忍冬、川续断等植物中被分离鉴定。早期研究发现 ASD 可有效抑制人乳腺癌 MCF-7 细胞的增殖<sup>[75]</sup>。此外, ASD 可在人白血病 U937 细胞中显著促进抑癌基因 p53 和促凋亡蛋白 Bax 的表达,增加一氧化氮 (nitric oxide, NO) 的生成,继而导致 DNA 损伤程度加深, DNA 片段化进程加快,促使肿瘤细胞凋亡率明显增加<sup>[76]</sup>。

2.2.5 木通皂苷 E (akebia saponin E, ASE) 的抗肿瘤活性 预知子种子提取物可导致肝癌细胞发生严重的胞质液泡化现象, ASE 被鉴定为诱导胞质液泡形成的主要活性化合物。ASE 通过抑制溶酶体表面表达的磷酸肌醇激酶 PIKfyve 的活性酶,抑制溶酶体膜上 PI(3,5)P<sub>2</sub> 合成,导致溶酶体成熟异常、溶酶体功能损伤和细胞内物质运输阻滞。因此, ASE 可以作为 PIKfyve 的抑制剂诱导肝癌细胞发生溶酶体相关的胞质液泡化现象,引发溶酶体含量异常增多并阻滞细胞自噬流,从而抑制了肝癌细胞的增殖<sup>[77]</sup>。

### 2.3 其他未知皂苷的抗肿瘤活性

中科院华南植物园研究团队从三叶木通的叶子中提取出来 7 种新的五环三萜皂苷化合物。通过 MTT 检测这 7 种皂苷对肿瘤细胞活力的影响,发现 2 $\alpha$ ,3 $\beta$ -dihydroxy-23-oxo-olean-12-en-28-oic acid 和 arjunolic acid 可对 A549、HeLa 和 HepG2 细胞产生细胞毒性,但具体机制尚未揭晓。通过进一步研究发现这 2 种化合物在体外还可对  $\alpha$ -葡萄糖苷酶的活性产生强烈的抑制作用 (前者 IC<sub>50</sub> 0.047 mmol/L; 后者 IC<sub>50</sub> 0.040 mmol/L), 比常用的  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂 acarbose (IC<sub>50</sub> 0.409 mmol/L) 的抑制效果强 10

倍左右,提示这2种天然产物还具有成为降糖药物的潜在价值<sup>[78]</sup>。

### 3 展望

虽然很多研究证实了木通属植物提取物对肿瘤细胞具有抑制作用,但其抗肿瘤的分子作用机制还远未研究清楚。从这些植物中可以分离出很多天然产物,但是主要发挥抗肿瘤作用的还是一些皂苷类成分,尤其是在齐墩果酸<sup>[79]</sup>和常春藤皂苷元<sup>[80]</sup>为主核心的基础上加上不同的糖基来提高其稳定性和生物利用率,发挥更好的抗肿瘤作用。除此之外,一些已知的皂苷,如木通皂苷D在抗炎免疫方面的研究较多<sup>[81]</sup>,有研究表明ASD可以通过抑制NF- $\kappa$ B信号通路改善肾功能和炎症反应<sup>[82]</sup>,NF- $\kappa$ B信号通路作为抗肿瘤的一个重要信号通路,提示ASD在抗肿瘤方面的作用也值得探索。同时作者发现这些天然提取物中有些抑制肿瘤的作用机制相似,是否存在针对某一肿瘤的独特分子机制,或是是否对各种肿瘤存在共同的作用机制,也都值得深入探讨。由于这些作用机制尚未完全清楚,如何将其正确地开发成抗肿瘤药物还有待探索。于此同时,木通属植物中有很多提取物尚未命名,同时有些成分也尚未知晓,这些成分是否在抗肿瘤方面发挥作用也有待探索。未来木通属植物抗肿瘤研究的方向可在规范分类命名的基础上,将这些化合物联合运用,进一步开发疗效好、不良反应小的新药。只有深入研究木通属植物提取物的抗肿瘤作用机制,挖掘其有效成分,才有望将其开发成天然抗肿瘤药物,为中医药肿瘤防治提供新的思路与选择。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

[1] 刘岩庭,侯雄军,谢月,等.木通属植物化学成分及药理作用研究进展[J].江西中医学院学报,2012,24(4):87-93.

[2] 郭林新,马养民,李梦云,等.三叶木通利尿活性部位筛选及其化学成分[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(3):66-70.

[3] 高黎明,何仰清,魏小梅,等.木通属植物化学成分及药理活性研究进展[J].西北师范大学学报:自然科学版,2004,40(1):108-114.

[4] 郭艳玲.三叶木通化学成分及抗氧化活性实验研究[J].社区医学杂志,2017,15(17):84-86.

[5] 毛峻琴,伊佳,李铁军.中药预知子乙醇提取物抗抑郁作用的实验研究[J].药学实践杂志,2009,27(2):126-128.

[6] 耿涛,孟兆珂,耿令奎,等.木通提取物对实验性大鼠静脉血栓形成的影响[J].中国现代应用药学,2009,26(6):462-464.

[7] 奚燕,杨铭,许丽雯.我院抗肿瘤中药处方分析[J].中国医药导刊,2015,17(1):61-62.

[8] 黄杰,陈月,邓宏,等.刘伟胜治疗原发性肝癌用药规律的数据挖掘分析[J].广州中医药大学学报,2020,37(12):2441-2445.

[9] 孙悦文.广西特色中草药靶向抗肿瘤筛选及裂果薯皂苷的分离与抗肿瘤作用研究[D].南宁:广西医科大学,2013.

[10] 耿良,范敬,姚亚民,等.三仁汤加减在肿瘤内科中应用举例[J].国医论坛,2016,31(4):49-50.

[11] 刘瑞粉,石舒瑾,纪宝玉.导赤散临床应用概述[J].河南中医,2020,40(12):1930-1936.

[12] 李亚,李蕊白,王俭,等.中药复方抗胃癌基础研究现状与展望[J].世界中医药,2020,15(20):3142-3146.

[13] 唐燕霞,孙悦文,梁钢.白木通醇提取物体外抗肿瘤活性研究[J].中国民族民间医药,2014,23(10):17-18.

[14] Lu Y Z, Ye H M, Zeng H Z, et al. A study on the extraction process of active ingredients from *Akebia* Stem and an analysis of their anti-gastric cancer activity [J]. *Afr J Tradit Complement Altern Med*, 2013, 10(5): 313-317.

[15] An J P, Ha T K Q, Kim J, et al. Protein tyrosine phosphatase 1B inhibitors from the stems of *Akebia quinata* [J]. *Molecules*, 2016, 21(8): 1091.

[16] 白雪,关宝生,魏晓东,等.八月札水提取物对H22荷瘤鼠血清总抗氧化能力、超氧化物歧化酶活性和丙二醛含量的影响[J].社区医学杂志,2010,8(11):4-5.

[17] 白雪,关宝生,孙艳男,等.八月札水提取物对H22肝癌荷瘤鼠免疫功能的影响[J].中国老年学杂志,2015,35(7):1946-1948.

[18] 张瑜,郑作文.八月札抗肿瘤作用的初步研究[J].广西中医药大学学报,2016,19(3):9-10.

[19] 任红艳,方肇勤,梁超,等.预知子籽对多种肝癌细胞恶性增殖的抑制作用研究[J].辽宁中医杂志,2015,42(3):459-461.

[20] Lu W L, Ren H Y, Liang C, et al. *Akebia trifoliata* (thunb.) koidz seed extract inhibits the proliferation of human hepatocellular carcinoma cell lines via inducing endoplasmic Reticulum stress [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, 2014: 192749.

[21] 方肇勤,任红艳,梁超,等.预知子种子提取物诱导肝癌细胞内质网应激的形态学特征[J].上海中医药杂志,2017,51(4):85-89.

[22] 王泉宇,卢涛,梁超,等.预知子种子提取物对核糖体蛋白抑制HepG2肝癌细胞增殖调控作用研究[J].中华肿瘤防治杂志,2019,26(16):1156-1162.



- [23] 卢文丽, 宋秋佳, 潘志强, 等. 预知子籽提取物抑制 HepG2 肝癌细胞增殖作用及对 SEPP1 等分子表达的影响 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2017, 27(6): 356-359.
- [24] 卢文丽, 方肇勤. SEPP1 基因与肿瘤研究进展 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2017, 23(12): 1790-1794.
- [25] 宋秋佳, 卢文丽, 方肇勤, 等. 预知子种子提取物抑制 HepG2 肝癌细胞的增殖及黏附作用及相关机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(24): 146-151.
- [26] Lu W L, Yang T, Song Q J, *et al.* *Akebia trifoliata* (Thunb.) Koidz Seed Extract inhibits human hepatocellular carcinoma cell migration and invasion *in vitro* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 234: 204-215.
- [27] 穆威杉, 于娟, 赵晴, 等. 基于 DNA 条形码技术的中药材木通种子鉴定研究 [J]. 世界中医药, 2020, 15(9): 1271-1274.
- [28] 卢涛, 许群瑶, 郝尧, 等. 不同成熟度预知子种子对人肝癌细胞恶性增殖的影响实验 [J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(1): 193-196.
- [29] Jung H J, Lee C O, Lee K T, *et al.* Structure-activity relationship of oleanane disaccharides isolated from *Akebia quinata* versus cytotoxicity against cancer cells and NO inhibition [J]. *Biol Pharm Bull*, 2004, 27(5): 744-747.
- [30] 刘桂艳, 马双成, 郑健, 等. 五叶木通中一个新的三萜成分 [J]. 高等学校化学学报, 2006, 27(11): 2120-2122.
- [31] Jiang D, Gao Q P, Shi S P, *et al.* Triterpenoid saponins from the fruits of *akebiae quinata* [J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 2006, 54(5): 595-597.
- [32] 王晔, 鲁静, 林瑞超. 三叶木通藤茎的化学成分研究 [J]. 中草药, 2004, 35(5): 495-498.
- [33] Liu G Y, Ma S C, Zheng J, *et al.* Two new triterpenoid saponins from *Akebia quinata* (Thunb.) Decne [J]. *J Integr Plant Biol*, 2007, 49(2): 196-201.
- [34] 王家明. 中药预知子化学成分与质量评价的研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2006.
- [35] 黄开顺, 朱链链, 刘丹, 等. 齐墩果酸对肝癌细胞 Hep3B 增殖和凋亡的作用研究 [J]. 第三军医大学学报, 2011, 33(5): 531-534.
- [36] 吴珍, 王启斌, 陈永顺, 等. 齐墩果酸诱导人结肠癌 LoVo 细胞凋亡作用研究 [J]. 医药导报, 2011, 30(2): 176-180.
- [37] 魏鉴腾. 齐墩果酸的抗肿瘤作用及其作用机制研究 [D]. 青岛: 中国科学院研究生院(海洋研究所), 2012.
- [38] Ždiberna L, Šamec D, Mocan A, *et al.* Oleanolic acid alters multiple cell signaling pathways: Implication in cancer prevention and therapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(3): 643.
- [39] 杜贵强, 张永莉, 胡孝辉. 齐墩果酸对人卵巢癌 SKOV3 细胞增殖、侵袭、转移的影响及其作用机制研究 [J]. 中国药房, 2020, 31(10): 1190-1197.
- [40] Lin C C, Huang C Y, Mong M C, *et al.* Antiangiogenic potential of three triterpenic acids in human liver cancer cells [J]. *J Agric Food Chem*, 2011, 59(2): 755-762.
- [41] 王家明, 王智民, 高慧敏, 等. 预知子化学成分研究 [J]. 中国药学杂志, 2008, 43(2): 98-100.
- [42] 宋永贵, 张武岗, 刘岩庭, 等. 一测多评法同时测定预知子中 4 种三萜皂苷 [J]. 中草药, 2012, 43(7): 1418-1421.
- [43] 毕丹, 高明菊, 徐畅, 等. 《中国药典》2010 年版威灵仙不同品种常春藤皂苷元和齐墩果酸的含量探讨 [J]. 中国药品标准, 2012, 13(1): 19-22.
- [44] 刘包欣子, 王瑞平, 邹玺, 等. 常春藤皂苷元对结肠癌细胞 LoVo 增殖、粘附、侵袭和迁移能力的影响 [J]. 南京中医药大学学报, 2013, 29(1): 44-47.
- [45] 殷淑媛, 王瑞平, 邹玺, 等. 常春藤皂苷元与 5-氟尿嘧啶或奥沙利铂联用对人结肠癌 HT-29 细胞增殖的影响 [J]. 中医杂志, 2015, 56(7): 602-606.
- [46] 赵振霞, 赵振敏, 赵成广. 常春藤皂苷元对前列腺癌 DU145 细胞增殖、迁移和侵袭能力的影响 [J]. 中药药理与临床, 2017, 33(1): 37-41.
- [47] 左方, 陈诚, 谷成, 等. 常春藤皂苷元的体外抗乳腺癌作用及机制研究 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2020, 23(3): 239-242.
- [48] 李欣欣, 杨中林, 杨小林, 等. 常春藤皂苷元抑制人乳腺癌 MCF-7 和肺癌 A549 裸鼠移植瘤生长研究 [J]. 海峡药学, 2016, 28(5): 16-18.
- [49] Liu B X, Zhou J Y, Li Y, *et al.* Hederagenin from the leaves of ivy (*Hedera helix* L.) induces apoptosis in human LoVo colon cells through the mitochondrial pathway [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2014, 14: 412.
- [50] 黄颖, 王丽晖, 谢璇, 等. 常春藤皂苷元影响内质网相关途径阻滞骨肉瘤细胞周期的实验研究 [J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(6): 917-921.
- [51] 白雪. 常春藤皂苷元抗肝癌作用研究 [D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2017.
- [52] 刘包欣子, 王瑞平, 邹玺, 等. 常春藤皂苷元对胃癌细胞 MGC-803 增殖、黏附、侵袭和迁移能力的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(4): 212-215.
- [53] 陈彦, 奚松阳, 滕钰浩, 等. 常春藤皂苷元对肠癌 SW480 细胞上皮-间质转化(EMT)及侵袭的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(12): 133-138.
- [54] Wang K, Liu X D, Liu Q M, *et al.* Hederagenin potentiated cisplatin- and paclitaxel-mediated cytotoxicity by impairing autophagy in lung cancer cells [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(8): 611.

- [55] Kim E H, Baek S, Shin D, *et al.* Hederagenin induces apoptosis in cisplatin-resistant head and neck cancer cells by inhibiting the Nrf2-ARE antioxidant pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 5498908.
- [56] 王国娟, 余文燕, 郭红飞, 等.  $\alpha$ -常春藤皂苷抗结肠癌增殖作用研究 [J]. *中药药理与临床*, 2017, 33(4): 41-45.
- [57] Fang C, Liu Y H, Chen L Y, *et al.* A-Hederin inhibits the growth of lung cancer A549 cells *in vitro* and *in vivo* by decreasing SIRT6 dependent glycolysis [J]. *Pharm Biol*, 2021, 59(1): 11-20.
- [58] Zhu R, Zhang C G, Liu Y, *et al.* CD147 monoclonal antibody mediated by chitosan nanoparticles loaded with  $\alpha$ -hederin enhances antineoplastic activity and cellular uptake in liver cancer cells [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 17904.
- [59] Sun D D, Shen W X, Zhang F, *et al.* A-hederin arrests cell cycle at G2/M checkpoint and promotes mitochondrial apoptosis by blocking nuclear factor- $\kappa$ B signaling in colon cancer cells [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 2548378.
- [60] Wang J, Deng H Y, Zhang J X, *et al.* A-Hederin induces the apoptosis of gastric cancer cells accompanied by glutathione decrement and reactive oxygen species generation via activating mitochondrial dependent pathway [J]. *Phytother Res*, 2020, 34(3): 601-611.
- [61] Li J, Wu D D, Zhang J X, *et al.* Mitochondrial pathway mediated by reactive oxygen species involvement in  $\alpha$ -hederin-induced apoptosis in hepatocellular carcinoma cells [J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(17): 1901-1910.
- [62] Sun J, Feng Y, Wang Y, *et al.* A-hederin induces autophagic cell death in colorectal cancer cells through reactive oxygen species dependent AMPK/mTOR signaling pathway activation [J]. *Int J Oncol*, 2019, 54(5): 1601-1612.
- [63] Wang J, Wu D D, Zhang J X, *et al.* A-hederin induces apoptosis of esophageal squamous cell carcinoma via an oxidative and mitochondrial-dependent pathway [J]. *Dig Dis Sci*, 2019, 64(12): 3528-3538.
- [64] Cheng L, Xia T S, Wang Y F, *et al.* The anticancer effect and mechanism of  $\alpha$ -hederin on breast cancer cells [J]. *Int J Oncol*, 2014, 45(2): 757-763.
- [65] Adamska A, Stefanowicz-Hajduk J, Ochocka J R. Alpha-hederin, the active saponin of *Nigella sativa*, as an anticancer agent inducing apoptosis in the SKOV-3 cell line [J]. *Molecules*, 2019, 24(16): 2958.
- [66] 张步鑫, 赵献敏, 成琼, 等.  $\alpha$ -常春藤皂苷对黑色素瘤 B16 细胞增殖和凋亡的影响及机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(12): 81-85.
- [67] Wang H Y, Wu B, Wang H T. Alpha-hederin induces the apoptosis of oral cancer SCC-25 cells by regulating PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Electron J Biotechnol*, 2019, 38: 27-31.
- [68] Sun D D, Shen W X, Zhang F, *et al.* A-Hederin inhibits interleukin 6-induced epithelial-to-mesenchymal transition associated with disruption of JAK2/STAT3 signaling in colon cancer cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 101: 107-114.
- [69] Deng H, Ma J J, Liu Y H, *et al.* Combining  $\alpha$ -Hederin with cisplatin increases the apoptosis of gastric cancer *in vivo* and *in vitro* via mitochondrial related apoptosis pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 120: 109477.
- [70] Liu Y H, Lei H B, Ma J J, *et al.* A-hederin increases the apoptosis of cisplatin-resistant gastric cancer cells by activating mitochondrial pathway *in vivo* and *in vitro* [J]. *Oncotargets Ther*, 2019, 12: 8737-8750.
- [71] Zhan Y J, Wang K, Li Q, *et al.* The novel autophagy inhibitor alpha-hederin promoted paclitaxel cytotoxicity by increasing reactive oxygen species accumulation in non-small cell lung cancer cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(10): 3221.
- [72] Park H J, Kwon S H, Lee J H, *et al.* Kalopanaxsaponin A is a basic saponin structure for the anti-tumor activity of hederagenin monodesmosides [J]. *Planta Med*, 2001, 67(2): 118-121.
- [73] Park S K, Hwang Y S, Park K K, *et al.* Kalopanaxsaponin A inhibits PMA-induced invasion by reducing matrix metalloproteinase-9 via PI3K/Akt- and PKC $\delta$ -mediated signaling in MCF-7 human breast cancer cells [J]. *Carcinogenesis*, 2009, 30(7): 1225-1233.
- [74] Hwang Y S, Park K K, Chung W Y. Kalopanaxsaponin A inhibits the invasion of human oral squamous cell carcinoma by reducing metalloproteinase-9 mRNA stability and protein trafficking [J]. *Biol Pharm Bull*, 2012, 35(3): 289-300.
- [75] Liu X H, Zhou R R, Shen B B, *et al.* Determination and isolation of four anti-tumour saponins from *Lonicera macranthoides* by HPLC-ESI-QTOF/MS and HSCCC [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2017, 18(13): 1106-1114.
- [76] Jeong S I, Zhou B, Bae J B, *et al.* Apoptosis-inducing effect of *Akebia* saponin D from the roots of *Dipsacus asper* Wall in U937 cells [J]. *Arch Pharmacol Res*, 2008, 31(11): 1399-1404.
- [77] Peng P K, Jia D W, Cao L N, *et al.* *Akebia* saponin E, as a novel PIKfyve inhibitor, induces lysosome-associated cytoplasmic vacuolation to inhibit proliferation of hepatocellular carcinoma cells [J]. *J Ethnopharmacol*,

- 2021, 266: 113446.
- [78] Xu Q L, Wang J, Dong L M, *et al.* Two new pentacyclic triterpene saponins from the leaves of *Akebia trifoliata* [J]. *Molecules*, 2016, 21(7): 962.
- [79] 孙可微, 徐阳荣, 宋佳, 等. 齐墩果酸 C-28 位四氮唑衍生物的合成及体外抗肿瘤活性 [J]. 烟台大学学报: 自然科学与工程版, 2021, 34(3): 282-288.
- [80] 王欢, 孙航宇, 洪开文, 等. 新型常春藤糖苷衍生物的合成及体外抗人膀胱癌细胞活性 [J]. 合成化学, 2018, 26(4): 240-244.
- [81] Gong L L, Yang S, Liu H, *et al.* Anti-nociceptive and anti-inflammatory potentials of *Akebia* saponin D [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 845: 85-90.
- [82] Lu C C, Fan G X, Wang D Y. *Akebia* Saponin D ameliorated kidney injury and exerted anti-inflammatory and anti-apoptotic effects in diabetic nephropathy by activation of NRF2/HO-1 and inhibition of NF-KB pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 84: 106467.

[责任编辑 王文倩]

• 公益广告 •

