

藤黄化学成分和药理作用的研究进展及其质量标志物(Q-Marker)预测分析

高慧敏^{1,2,3}, 彭代银¹, 王雷¹, 贾步云¹, 彭雷^{3*}, 陈卫东^{1,4,5,6,7*}

1. 安徽中医药大学药学院, 安徽 合肥 230012
2. 长三角药物高等研究院, 江苏 南通 226133
3. 合荣嘉医药科技(南通)有限公司, 江苏 南通 226133
4. 省部共建安徽道地中药材品质提升协同创新中心, 安徽 合肥 230012
5. 中药资源保护与开发研究所, 安徽 合肥 230012
6. 中药复方安徽省重点实验室, 安徽 合肥 230012
7. 中药饮片制造新技术安徽省重点实验室, 安徽 合肥 230012

摘要: 藤黄是藤黄科植物藤黄 *Garcinia hanburyi* 所分泌的干燥树脂, 其化学成分多样, 主要包括笼状呋吨酮、五环三萜和植物甾醇, 具有抗肿瘤、抗炎、抗菌等药理作用。近年来, 研究发现藤黄在抗癌方面有着十分显著的疗效。基于藤黄化学成分和药理作用的研究进展, 并根据中药质量标志物理论, 从植物亲缘学、化学成分可测性、化学成分有效性、制剂因素的角度进行质量标志物初步预测分析, 表明藤黄酸和新藤黄酸可作为藤黄的主要质量标志物, 为藤黄质量控制和研究开发提供参考依据。

关键词: 藤黄; 藤黄酸; 新藤黄酸; 化学成分; 药理作用; 抗肿瘤; 质量标志物; 笼状呋吨酮类

中图分类号: R286 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2023)08-2668-18

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.08.033

Research progress on chemical composition and pharmacological effects of gamboge and predictive analysis on quality marker

GAO Hui-min^{1,2,3}, PENG Dai-yin¹, WANG Lei¹, JIA Bu-yun¹, PENG Lei³, CHEN Wei-dong^{1,4,5,6,7}

1. College of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China
2. Yangtze Delta Drug Advanced Research Institute, Nantong 226133, China
3. He Rong Jia Pharmaceutical Technology (Nantong) Co., Ltd., Nantong 226133, China
4. MOE-Anhui Joint Collaborative Innovation Center for Quality Improvement of Anhui Genuine Chinese Medicinal Materials, Hefei 230012, China
5. Institute of Traditional Chinese Medicine Resources Protection and Development, Hefei 230012, China
6. Anhui Key Laboratory of Chinese Medicinal Formula, Hefei 230012, China
7. Anhui Key Laboratory of New Manufacturing Technology of Traditional Chinese Medicine Decoction Pieces, Hefei 230012, China

Abstract: Gamboge is a dry resin secreted by *Garcinia hanburyi* of Guttiferae family, which has a variety of chemical compositions, mainly including caged xanthone, pentacyclic triterpenoids and phytosterols. It has antitumor, anti-inflammatory, antibacterial and other pharmacological effects. In recent years, studies have found that Gamboge has a very significant effect in anticancer. Based on the research progress of the chemical constituents and pharmacological effects of Gamboge, and according to the theory of quality markers of traditional Chinese medicine, this paper presents a preliminary prediction analysis of its quality markers from the perspectives of plant affinities, chemical composition measurability, chemical composition effectiveness and formulation factors. It was found that gambogic acid and gambogenic acid can be used as the main quality markers of Gamboge, which provide a reference

收稿日期: 2022-10-16

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81773988)

作者简介: 高慧敏(1998—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药药理学。E-mail: ghmin1@163.com

*通信作者: 彭雷(1992—), 男, 硕士, 研究方向为药理学和细胞生物学。E-mail: penglei199205@126.com

陈卫东(1965—), 男, 教授, 博士生导师, 研究方向为药代动力学和药剂学。E-mail: wdchen@ahctm.edu.cn

basis for quality control and research development of Gamboge.

Key words: *Garcinia hanburyi* Hook.f.; gambogic acid; gambogenic acid; chemical composition; pharmacological effects; antitumor; quality marker; caged xanthenes

药用藤黄 (Gamboge) 为藤黄科藤黄 *Garcinia hanburyi* Hook.f. 所分泌出的干燥树脂, 又名海藤、玉黄、月黄等, 藤黄原产于印度、马来西亚、泰国、柬埔寨和越南等地区, 目前在我国被广泛引种栽培, 具有解毒消肿、止血、杀虫的功效, 用于治疗肿毒、溃疡、湿疮和跌打肿痛等。藤黄最早作为黄色颜料传入我国, 现代药理学研究表明其具有显著的抗肿瘤作用, 可以通过阻滞细胞周期、诱导细胞凋亡、调节自噬、影响肿瘤细胞侵袭和迁移等途径抑制癌细胞活性^[1]。

中药质量可控是中药发挥疗效的前提, 中药质量评价体系的完善有利于保障用药安全、有效, 同样藤黄也需要建立质控标准以保证其有效成分的含量及治疗效果。中药质量标志物 (quality marker, Q-Marker) 是从成分可测性、特有性、有效性、质量传递与追溯及中医药理论 5 个方面为中药质量控制提供了新理念^[2]。本文对藤黄中化学成分以及药理活性相关方面的研究进行综述, 并对其 Q-Marker 进行预测分析, 以期对藤黄的开发应用提供思路。

1 化学成分

从藤黄中分离得到的化学成分包括咕吨酮类、三萜类和植物甾醇类化合物, 主要成分是以藤黄酸 (gambogic acid, GA)、新藤黄酸 (gambogenic acid, GNA) 为代表的笼状咕吨酮类和以 α -香树脂醇 (α -amyrin)、3-表白桦脂酸 (3-epibetulinic acid) 为代表的五环三萜类化合物。

1.1 笼状咕吨酮类

咕吨酮又称呋酮、氧杂蒽酮或苯骞色原酮, 咕吨酮类化合物是咕吨酮的衍生物, 具有多种类型, 分布在藤黄中的主要是笼状咕吨酮类 (caged xanthenes) 化合物, 其结构特点是咕吨酮母核上含有 4-氧代-三环 [4.3.1.0^{3,7}] 癸烷-8-烯-2-酮形成的笼状结构, 该化合物通常被多个异戊烯基取代, 所以又称为笼状多异戊烯基咕吨酮类化合物, 简称笼状咕吨酮类化合物^[3]。

藤黄中典型的笼状咕吨酮类化合物是 GA 和 GNA, 其中 GA 是含吡喃环结构的笼状咕吨酮, 于 1955 年从藤黄中首次分离得到^[4]。2002 年, Weakley 等^[5]通过 X 射线衍射获得了藤黄酸吡啶盐的晶体结

构。GA 差向异构体的化学结构非常相似, 仅在 C-2 上有 1 个差向异构体, 不易分离, 徐宏喜课题组采用循环逆流色谱成功分离出 GA 的 C-2 差向异构体表藤黄酸 (epigambogic acid, EGA)^[6]。此外该课题组从藤黄中还分离出 2 对差向异构体, 即 30-羟基藤黄酸 (30-hydroxygambogic acid, HGA) 和 30-羟基表藤黄酸 (30-hydroxyepigambogic acid, HEGA)^[7], 异藤黄酸 (isogambogic acid, IGA) 和表异藤黄酸 (epiisogambogic acid, EIGA)^[8]。1984 年吕归宝等^[9]从藤黄中分离出另一种重要的成分 GNA, 与 GA 不同的是它的吡喃环开环, 表现出更高的抗肿瘤活性和更低的毒性, 且提取工艺简单、成本较低, 应用前景更加广阔。到目前为止已经从藤黄中分离得到了几十种笼状咕吨酮类化合物, 见表 1 和图 1。

1.2 五环三萜类化合物

藤黄中的三萜类化合物主要为五环三萜类, 杨虹等^[23]采用硅胶柱色谱法从藤黄中分离出 α -香树脂醇、3-表白桦脂酸, Wang 等^[36]从藤黄的氯仿提取物中分离得到白桦酯酸、messagenic acid 和 2 种新的化合物 2 α -hydroxy-3 β -O-acetylup-20(29)-en-28-oic acid、3-O-(4'-O-acetyl)- α -L-arabinopyrano-syl-oleanolic acid。目前从藤黄中分离得到的五环三萜类化合物见表 2 和图 2。

1.3 其他类化合物

从藤黄中还分离出植物甾醇类化合物, 杨虹等^[23]从藤黄树脂中分离出豆甾醇 (stigmaterol), 王丽莉^[41]从藤黄树脂的氯仿提取物中分离得到了 β -谷甾醇 (β -sitosterol)。结构式见图 3。

2 药理作用

2.1 抗肿瘤作用

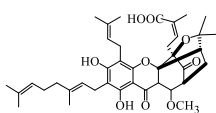
近年来体内外实验表明藤黄具有抗肿瘤作用, 其抗肿瘤的有效成分主要是 GA 和 GNA, 其次还有从藤黄中分离得到的 gambogefic acid、isomorellin、异莫里林醇、forbesione、莫里林酸、gambogenin 等化合物对癌细胞也具有抑制作用。Tao 等^[27]研究表明 gambogefic acid、7-methoxygambogellic acid、7-methoxygambogic acid、7-methoxyepigambogic acid、8,8a-dihydro-8-hydroxymorellin acid、8,

表 1 笼状咕吨酮类化合物
Table 1 Caged xanthenes

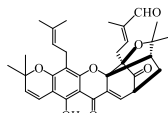
序号	化合物	分子式	文献
1	10-methoxygambogenic acid	C ₃₉ H ₅₀ O ₉	10-11
2	异藤黄宁	C ₃₃ H ₃₆ O ₇	12
3	去氧桑藤黄素	C ₃₃ H ₃₈ O ₆	13
4	莫里林酸	C ₃₃ H ₃₆ O ₈	12, 14
5	藤黄酸	C ₃₈ H ₄₄ O ₈	4, 9, 15
6	表藤黄酸	C ₃₈ H ₄₄ O ₈	15-16
7	异藤黄酸	C ₃₈ H ₄₄ O ₈	8, 17-18
8	表异藤黄酸	C ₃₈ H ₄₄ O ₈	8
9	异莫里林醇	C ₃₃ H ₃₈ O ₇	17
10	30-羟基藤黄酸	C ₃₈ H ₄₄ O ₉	7, 19
11	30-羟基表藤黄酸	C ₃₈ H ₄₄ O ₉	7, 19
12	新藤黄酸	C ₃₈ H ₄₆ O ₈	12
13	异新藤黄酸	C ₃₈ H ₄₆ O ₈	10, 20
14	moreollic acid	C ₃₄ H ₄₀ O ₉	11-12
15	isomoreollin B	C ₃₄ H ₄₀ O ₈	12
16	gambogic acid A	C ₃₉ H ₄₈ O ₉	20
17	gambogic acid B	C ₄₀ H ₅₀ O ₉	20
18	gaudichaudic acid	C ₃₃ H ₃₈ O ₈	20
19	desoxygaudichaudione A	C ₃₃ H ₄₀ O ₆	20
20	epigambogic acid A	C ₃₉ H ₄₈ O ₉	14
21	epigambogic acid B	C ₄₀ H ₅₀ O ₉	14
22	10 α -butoxy gambogic acid	C ₄₂ H ₅₄ O ₉	14
23	epigambogic acid C	C ₄₀ H ₅₀ O ₉	14
24	gambogic acid C	C ₄₀ H ₅₀ O ₉	14
25	藤黄醛	C ₃₈ H ₄₄ O ₇	21
26	gambogenin	C ₃₈ H ₄₆ O ₇	12, 19
27	isogambogenin	C ₃₈ H ₄₆ O ₇	12, 22
28	desoxygambogenin	C ₃₈ H ₄₈ O ₆	12, 22
29	gambogenin dimethyl acetal	C ₄₀ H ₅₂ O ₈	12
30	hanburin	C ₃₃ H ₄₀ O ₆	12, 23
31	gambogellic acid	C ₃₈ H ₄₄ O ₈	12, 19, 24
32	gambogin	C ₃₈ H ₄₆ O ₆	12
33	morellin dimethyl acetal	C ₃₅ H ₄₂ O ₈	12
34	morellinol	C ₃₃ H ₃₈ O ₇	25
35	gaudichaudionic acid	C ₃₃ H ₃₈ O ₈	25
36	2-isoprenylforbesione	C ₃₃ H ₄₀ O ₆	13
37	7-methoxydesoxymorellin	C ₃₄ H ₄₀ O ₇	13
38	8,8a-epoxymorellic acid	C ₃₃ H ₃₆ O ₉	13
39	10 α -ethoxy-9,10-dihydrogambogenic acid	C ₄₀ H ₅₂ O ₉	26
40	10 α -ethoxy-9,10-dihydromorellic acid	C ₃₅ H ₄₂ O ₉	26
41	garcinolic acid	C ₃₉ H ₄₈ O ₁₀	26
42	gambogenific acid	C ₃₈ H ₄₆ O ₉	27
43	10 α -butoxy gambogic acid	C ₄₂ H ₅₄ O ₉	14
44	methyl 8,8a-dihydromorellate	C ₃₄ H ₄₀ O ₈	27
45	3-O-geranylforbesione	C ₃₈ H ₄₈ O ₆	27
46	gambogefic acid	C ₃₈ H ₄₄ O ₈	27
47	7-methoxygambogellic acid	C ₃₉ H ₄₆ O ₉	27
48	7-methoxygambogic acid	C ₃₉ H ₄₆ O ₉	27
49	7-methoxyepigambogic acid	C ₃₉ H ₄₆ O ₉	27
50	8,8a-dihydro-8-hydroxymorellic acid	C ₃₃ H ₃₈ O ₉	27

续表 1

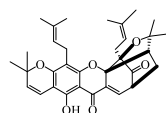
序号	化合物	分子式	文献
51	8,8a-dihydro-8-hydroxygambogenic acid	C ₃₈ H ₄₈ O ₉	19, 27
52	oxygambogic acid	C ₃₈ H ₄₄ O ₉	27
53	7-methoxyisomorellinol	C ₃₄ H ₄₀ O ₈	27
54	8,8a-dihydro-8-hydroxygambogic acid	C ₃₈ H ₄₆ O ₉	27
55	10 α -hydroxyepigambogic acid	C ₃₈ H ₄₆ O ₉	28
56	forbesione	C ₂₈ H ₃₂ O ₆	29-30
57	isogaudichaudione A	C ₃₃ H ₃₈ O ₇	25
58	gaudichaudione A	C ₃₃ H ₃₈ O ₇	25
59	morellin	C ₃₃ H ₃₆ O ₇	25
60	gambogeninol	C ₃₈ H ₄₈ O ₇	25
61	isogambogeninol	C ₃₈ H ₄₈ O ₇	25
62	gaudichaudionol	C ₃₃ H ₄₀ O ₇	25
63	isogaudichaudionol	C ₃₃ H ₄₀ O ₇	25
64	异莫里林酸	C ₃₃ H ₃₆ O ₈	25, 31
65	forbesionic acid	C ₂₈ H ₃₀ O ₈	25
66	isoforbesionic acid	C ₂₈ H ₃₀ O ₈	25
67	isogaudichaudionic acid	C ₃₃ H ₃₈ O ₈	25
68	gambogollic acid	C ₃₈ H ₄₆ O ₉	24
69	<i>epi</i> -gambogollic acid	C ₃₈ H ₄₆ O ₉	24
70	22,23-dihydroxydihydrogambogenic acid	C ₃₈ H ₄₈ O ₁₀	19
71	12-hydroxygambogefic acid A	C ₃₈ H ₄₆ O ₁₀	19
72	二氢异藤黄宁	C ₃₃ H ₃₈ O ₇	19
73	16,17-dihydroxygambogenic acid	C ₃₈ H ₄₈ O ₁₀	19, 32
74	deoxygaudichaudione A	C ₃₃ H ₄₀ O ₆	20
75	prenylmoreollic acid	C ₃₉ H ₄₈ O ₉	23
76	formoxanthone J	C ₃₈ H ₄₆ O ₁₀	19, 33
77	<i>epi</i> -formoxanthone J	C ₃₈ H ₄₆ O ₁₀	19, 33
78	gambogefic acid A	C ₃₈ H ₄₆ O ₉	34
79	gambogellic acid A	C ₃₈ H ₄₄ O ₉	34
80	isogamboginaic acid A	C ₃₈ H ₄₄ O ₈	35
81	isogamboginaic acid B	C ₃₈ H ₄₄ O ₈	35
82	gamboginolic acid	C ₃₈ H ₄₆ O ₉	35
83	<i>epi</i> -gambogelic acid	C ₃₈ H ₄₄ O ₈	24
84	formoxanthone E	C ₃₈ H ₄₄ O ₉	33
85	<i>epi</i> -formoxanthone E	C ₃₈ H ₄₄ O ₉	33
86	formoxanthone F	C ₃₈ H ₄₆ O ₁₀	33
87	<i>epi</i> -formoxanthone F	C ₃₈ H ₄₆ O ₁₀	33
88	formoxanthone G	C ₃₈ H ₄₄ O ₁₀	33
89	<i>epi</i> -formoxanthone G	C ₃₈ H ₄₄ O ₁₀	33
90	formoxanthone H	C ₃₈ H ₄₄ O ₉	33
91	formoxanthone I	C ₃₈ H ₄₄ O ₉	33
92	formoxanthone D	C ₃₈ H ₄₄ O ₉	33
93	formoxanthone C	C ₃₈ H ₄₆ O ₉	33
94	formoxanthone B	C ₃₈ H ₄₄ O ₈	33
95	<i>epi</i> -formoxanthone B	C ₃₈ H ₄₄ O ₈	33



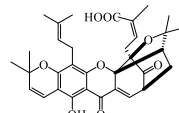
1



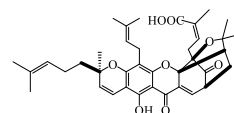
2



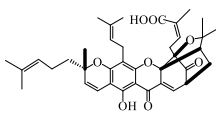
3



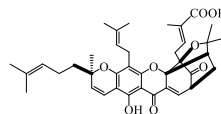
4



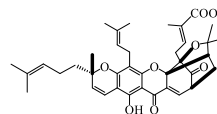
5



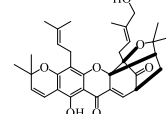
6



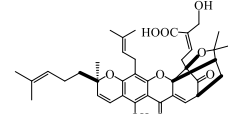
7



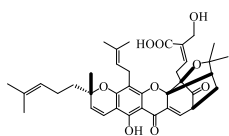
8



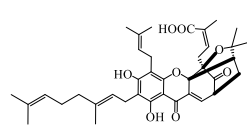
9



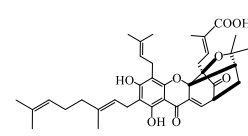
10



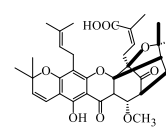
11



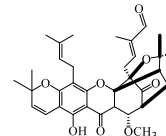
12



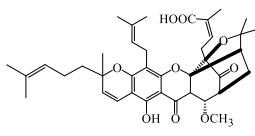
13



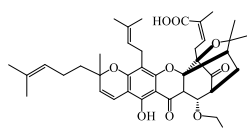
14



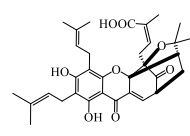
15



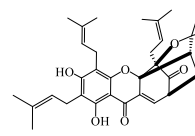
16



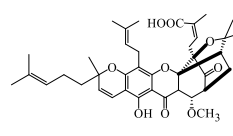
17



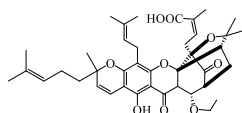
18



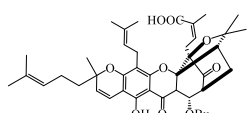
19



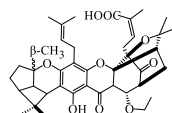
20



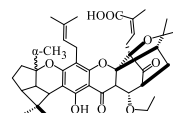
21



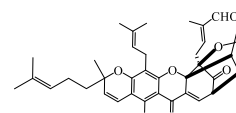
22



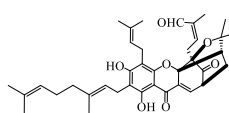
23



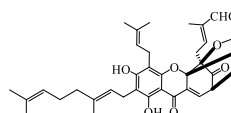
24



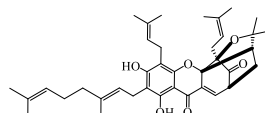
25



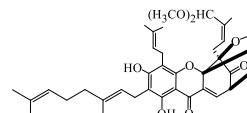
26



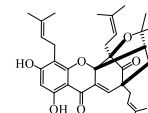
27



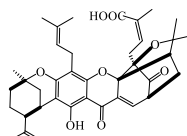
28



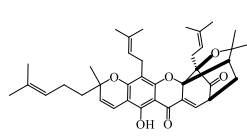
29



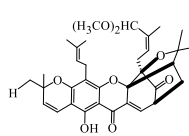
30



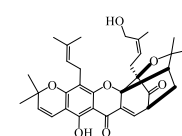
31



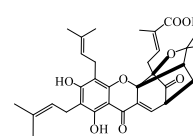
32



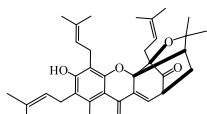
33



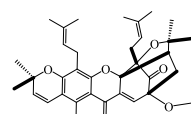
34



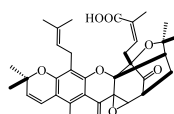
35



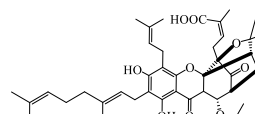
36



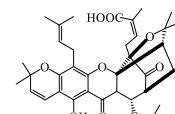
37



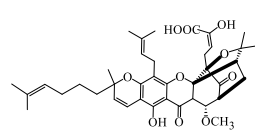
38



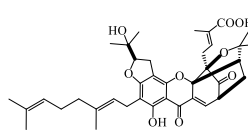
39



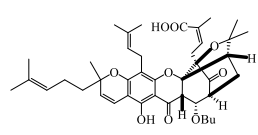
40



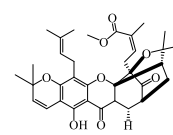
41



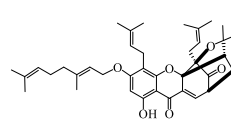
42



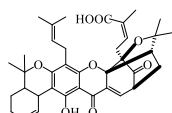
43



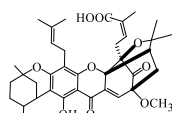
44



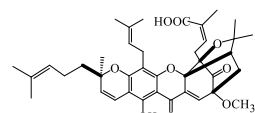
45



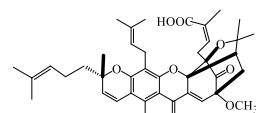
46



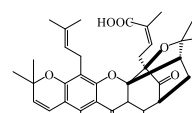
47



48



49



50

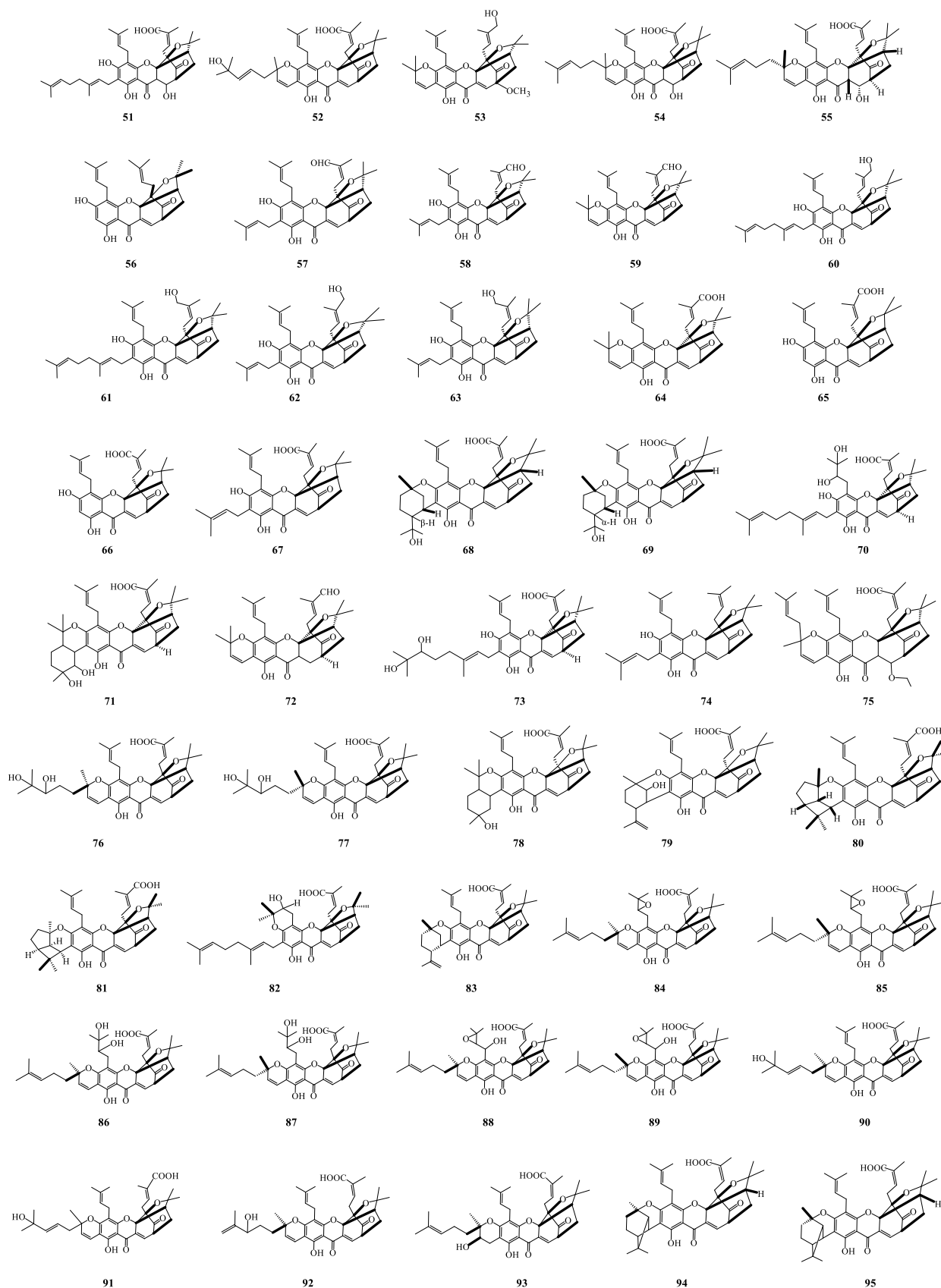


图 1 笼状咕吨酮类化合物结构式

Fig. 1 Structural formula of caged xanthone compounds

表 2 五环三萜类化合物
Table 2 Pentacyclic triterpenoids

序号	化合物	分子式	文献
96	α -香树脂醇	C ₃₀ H ₅₀ O	23, 35
97	β -香树脂醇	C ₃₀ H ₅₀ O	37
98	羽扇豆醇	C ₃₀ H ₅₀ O	37
99	蒲公英甾醇	C ₃₀ H ₅₀ O	37
100	山楂酸	C ₃₀ H ₄₈ O ₄	37
101	麦珠子酸	C ₃₀ H ₄₈ O ₄	37
102	3-表白桦脂酸	C ₃₀ H ₄₈ O ₃	23
103	白桦酯酸	C ₃₀ H ₄₈ O ₃	36-37
104	messagenic acid	C ₃₀ H ₄₈ O ₄	36
105	2-O-acetylmaslinic acid	C ₃₂ H ₅₀ O ₅	38-39
106	3-O-acetylmaslinic acid	C ₃₂ H ₅₀ O ₅	39
107	2 α -hydroxy-3 β -O-acetylbetulinic acid	C ₃₂ H ₅₀ O ₅	39
108	2 α -羟基-3 β -乙酰氧基白桦酯酸	C ₃₂ H ₅₀ O ₅	28
109	2 α -hydroxy-3 β -O-acetylup-20(29)-en-28-oic acid	C ₃₂ H ₅₀ O ₅	36
110	3-O-(4'-O-acetyl)- α -L-arabinopyranosyloleanolic acid	C ₃₇ H ₅₈ O ₈	36
111	3-O-(3'-O-acetyl)- α -L-arabinopyranosyloleanolic acid	C ₃₇ H ₅₈ O ₈	39
112	2 α -acetoxy-3 β -hydroxy-19 β -hydrogen-lup-20(29)-en-28-oic acid (2-acetoxyalphitolic acid)	C ₃₂ H ₅₀ O ₅	40
113	2 α -hydroxy-3 β -acetoxy-19 β -hydrogen-lup-20(29)-en-28-oic acid (3-acetoxyalphitolic acid)	C ₃₂ H ₅₀ O ₅	40
114	2-O-acetyl-3-O-(4'-O-acetyl)- α -L-arabinopyranosylmaslinic acid	C ₃₉ H ₆₀ O ₁₀	39
115	2-O-acetyl-3-O-(3'-O-acetyl)- α -L-arabinopyranosylmaslinic acid	C ₃₉ H ₆₀ O ₁₀	39
116	2-O-acetyl-3-O-(3',4'-O-diacetyl)- α -L-arabinopyranosylmaslinic acid	C ₄₁ H ₆₂ O ₁₁	39

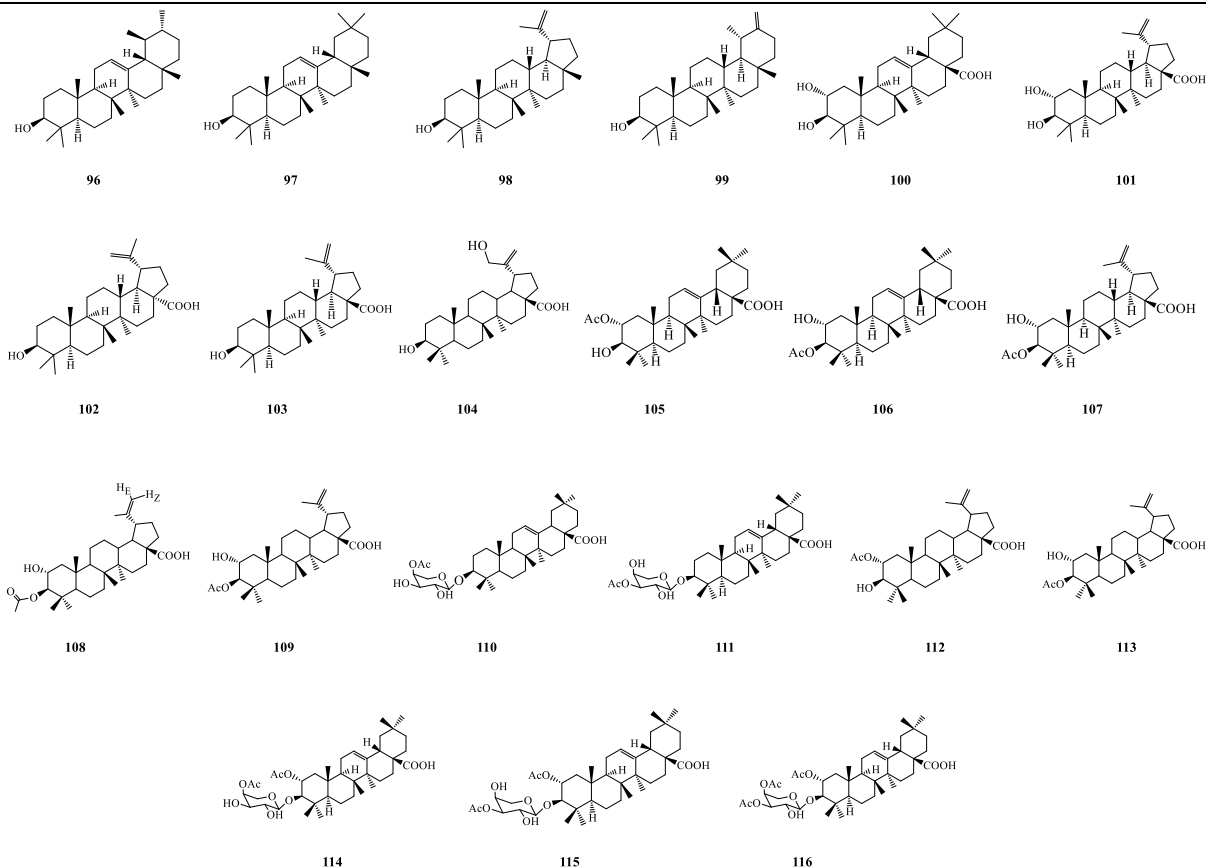


图 2 五环三萜类化合物结构式

Fig. 2 Structural formula of pentacyclic triterpenoids

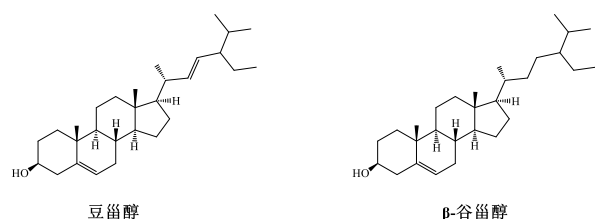


图 3 豆甾醇和 β-谷甾醇的结构式

Fig. 3 Structural formula of stigmasterol and β-sitosterol

8a-dihydro-8-hydroxygambogenic acid、oxygambogenic acid、gambogenific acid、7-methoxyisomorellinol、8,8a-dihydro-8-hydroxygambogenic acid 对人宫颈癌 HeLa 细胞具有明显的抑制作用。此外研究显示 GA 可抑制乳腺癌^[42]、肺癌^[43]、胃癌^[44]和结肠癌^[45]等癌症的增殖，但越来越多的研究证实藤黄中的 GNA 抗肿瘤作用更强，毒性更低、稳定性更好，应用前景更为广阔，同时研究表明 GNA 的抗肿瘤作用主要通过诱导细胞凋亡、阻滞细胞周期和抑制肿瘤细胞侵袭和迁移等途径来实现^[46-47]。

2.1.1 诱导细胞凋亡 体内细胞的凋亡途径主要包括外源性的死亡受体途径和内源性的线粒体途径，凋亡受半胱天冬酶（caspase）蛋白酶家族的调控，其既是细胞死亡的起始者（包括 caspase-2、caspase-8、caspase-9 和 caspase-10），又是细胞死亡的执行者（包括 caspase-3、caspase-6 和 caspase-7）^[48]。外源性凋亡途径通过死亡配体与死亡受体结合而被激活，目前研究较多的死亡受体有 DR1、FAS（CD95、APO-1）、DR3、DR4、DR5 和 DR6，它们都属于肿瘤坏死因子受体（tumor necrosis factor receptor, TNFR）超家族，肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体（tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand, TRAIL）与相关死亡受体 DR4 和 DR5 结合后可以传导凋亡信号引起细胞凋亡，并且对正常细胞不产生不良反应^[49-50]。调节内源性细胞凋亡途径的核心是（B-cell lymphoma 2, Bcl-2）家族，包括两类蛋白质，促凋亡蛋白 BID、BAD、PUMA、BAX 和 BAK 等，抗凋亡蛋白 Bcl-2、Bcl-xL 和 MCL-1 等^[51]。叶记林等^[52]探究了 GA 与 TRAIL 联合应用对结肠癌 HT-29 细胞的作用机制，结果显示相比单用 TRAIL，联合使用可以显著上调 DR4、DR5 的表达，细胞内 caspase-3、caspase-8、caspase-9 活性升高，HT-29 细胞对 TRAIL 诱导凋亡的敏感性增强，表明 GA 能使 HT-29 细胞对 TRAIL 诱导凋亡的敏感性增强。郭晓彤等^[53]研究表明 GA

是通过转录因子 P53 调控促凋亡基因 *BAX* 和 *PUMA* 表达上调，抗凋亡基因 *BCL-2* 表达下调，从而诱导非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）A549 细胞凋亡。Wang 等^[54]研究 GA 在乳腺癌细胞中增敏 TRAIL 的作用机制，实验结果也证明 GA 显著增强了 caspase-3 和 caspase-8 的活性，增加了乳腺癌细胞 MCF-7 对 TRAIL 的敏感性并促进 TRAIL 诱导的细胞凋亡，但不同的是，此次实验显示 GA 增敏 TRAIL 诱导的细胞凋亡未上调受体 DR4、DR5 的表达。Zhou 等^[55]研究 GNA 对乳腺癌细胞的作用机制，实验结果显示 GNA 作用细胞后，FAS、BAX、cleaved caspase-3、cleaved caspase-8、cleaved caspase-9 的表达呈剂量相关性增加，抗凋亡蛋白 BCL-2 表达降低，表明 GNA 可通过线粒体途径和死亡受体诱导乳腺癌 MDA-MB-231 细胞凋亡。Huang 等^[56]研究 GNA 对小细胞肺癌（small cell lung cancer, SCLC）的抑制作用，结果发现 GNA 可上调 cleaved caspase-3、cleaved caspase-8、cleaved caspase-9、BAX 和 P53 的水平，降低抗凋亡蛋白 BCL-2 的表达，表明 GNA 是通过激活 SCLC 中 NCI-H446 和 NCI-H1688 细胞的凋亡相关蛋白来诱导细胞凋亡。此外研究表明 isomorellin、异莫里林醇、forbesione 和 GA 以剂量相关性的方式抑制胆管癌 KKU-100、KKU-M156 细胞生长，并诱导 BCL-2、survivin 表达下调，BAX 表达上调，导致 caspase-9 和 caspase-3 的激活和 DNA 片段的产生^[57]。

1996 年，Susin 等^[58]发现了一种非 caspase 相关性的细胞凋亡途径，凋亡诱导因子（apoptosis inducing factor, AIF）是其中的一种重要蛋白，可以从线粒体释放介导细胞凋亡。目前已经有研究表明药物吡格列酮和孟鲁司特能够通过 AIF 凋亡途径介导肿瘤细胞凋亡，提示 AIF 在癌细胞凋亡方面起着一定的作用^[59]。Jang 等^[60]研究表明 GA 诱导人肾癌 Caki 细胞的部分凋亡可通过介导非 caspase 相关性途径实现，AIF 在其中作为关键因子，从线粒体释放，易位进入细胞核，引起 DNA 断裂，诱导细胞死亡。Thida 等^[61]发现 GA 可通过升高促凋亡蛋白 BAX 和 AIF 的水平来诱导胶质母细胞瘤 T98G 凋亡。

此外，酪氨酸蛋白激酶-信号传导和转录激活因子（janus kinase-signal transducers and activators of transcription, JAK-STAT）信号通路与肿瘤细胞凋亡关系密切，除了参与正常细胞的生长、分化和免

疫功能等生理过程,在肝癌、乳腺癌、白血病、肺癌等多种癌症中异常活化,调控肿瘤的生长,其中 JAK 是一类非受体型酪氨酸激酶,主要有 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2; STAT 是核转录因子,包括 STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b 和 STAT6^[62-63]。有研究表明通过激活 JAK-STAT 信号通路可以诱导细胞凋亡,抑制癌细胞的生长,于镓锐等^[64]分析了 GA 对食管癌的作用机制,Western blotting 结果显示 p-JAK2 和 p-STAT3 蛋白水平降低,并呈剂量相关性,表明 GA 通过抑制 JAK-STAT 信号通路诱导食管癌 KYSE450 细胞凋亡。

2.1.2 阻滞细胞周期 细胞周期是由细胞周期相关性蛋白激酶(cyclin-dependent kinases, CDKs)和细胞周期蛋白(cyclin)等调控,细胞周期蛋白依赖激酶抑制剂(cyclin-dependent kinase inhibitors, CDKIs)能抑制 CDKs 的活性,CDKIs 包括 P16、P21、P27 和 P57^[65]。肿瘤发生最主要的机制之一是细胞周期紊乱,因此,细胞周期调控因子是治疗肿瘤的重要靶点^[66-67]。目前,多项研究表明藤黄中咕吨酮类化合物对肿瘤细胞周期具有阻断作用。Shen 等^[47]研究 GNA 对顺铂耐药的 NSCLC 细胞株 A549/cis 的抗癌活性,结果表明 GNA 通过下调 CYCLIN D3、CDK4 和 CDK6 的表达,上调 P53 和 P21 的表达,使细胞周期停滞于 G1 期,随后通过激活 caspase 在 A549/cis 细胞中诱导细胞凋亡。Xia 等^[68]利用 qRT-PCR 分析了 GA 引起子宫内膜癌 ECC-1 细胞周期阻滞相关基因的 mRNA 表达,结果显示,GA 作用细胞后, P27、P21、P16 和 FOXO1 表达水平显著上调, CDK6、CDK4、CDK2、CYCLIN A2、CYCLIN D1 和 CYCLIN E1 表达水平显著下调,可以诱导细胞阻滞在 G0/G1 期。

2.1.3 诱导细胞自噬 自噬是维持细胞和机体稳态的重要机制,可以分为巨自噬、微自噬和分子伴侣介导自噬 3 种类型^[69]。近年来自噬作为抗肿瘤药物治疗靶点被广泛研究^[70-71],具有多成分、多靶点特征的中药可对肿瘤细胞自噬产生影响,研究发现苦参碱、大黄素、熊果酸等中药提取物对于肿瘤细胞自噬具有增强、抑制或双向调控等多重作用^[72-73]。王巧雪等^[74]就不同浓度 GNA 对脑胶质瘤细胞 U87 自噬的作用机制进行研究,结果显示 GNA 处理后的 U87 细胞内自噬泡和酸性囊泡细胞器增加,自噬相关蛋白 LC3-II/LC3-I 比值呈剂量相关性升高, BECLIN-1 蛋白表达量呈剂量相关性增加,表明

GNA 诱导 U87 细胞发生自噬,抑制肿瘤生长。Wang 等^[75]研究表明 GA 可诱导急性淋巴细胞白血病 Jurkat 和 Molt-4 细胞自噬相关因子 ATG7、BECLIN-1、LC3-II 表达显著上调,同时自噬的激活下调 Wnt/ β -catenin 信号传导,进一步抑制细胞的生长。

2.1.4 抑制血管生成 1971 年 Folkman 提出了肿瘤血管生成理论,随后研究证实抗肿瘤血管生成的主要机制是抑制促血管生成因子与配体的表达,阻滞相关信号通路,进而抑制血管内皮细胞的增殖、迁移等^[76]。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是血管生长的关键调节因子,包括 VEGF-a、VEGF-b、VEGF-c 和 VEGF-d, VEGF 通过与血管内皮生长因子受体结合进而激活信号级联来促进血管生成,此外还有血管生成素、血小板衍生生长因子和转化生长因子也与肿瘤血管的形成有关^[77]。程卉等^[78]通过制备 GNA 对肺癌 A549 细胞处理的条件培养基作用于人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVECs),建立体外共培养体系观察 GNA 对肺癌血管生成的影响,结果表明随着 GNA 剂量的增加, p-PI3K、p-AKT、VEGF 表达显著降低。通过进一步的实验表明, GNA 通过 PTEN-PI3K/AKT/VEGF/eNOS 通路抑制 HUVECs 血管形成^[79]。此外有研究表明,在斑马鱼模型中,不同浓度的 GA、莫里林酸、gambogenin 和异新藤黄酸显著抑制血管生成,且毒性较低^[22]。

2.1.5 抑制肿瘤细胞侵袭和转移 侵袭和转移是恶性肿瘤的生物学特征,也是导致肿瘤患者预后不佳的主要原因。而 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)作为一种应激蛋白激酶,在结肠癌、胃癌等恶性肿瘤侵袭和迁移中起着重要作用,其可以增加大肠癌细胞中基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)的分泌量,破坏细胞外基质,使细胞间黏附能力下降,促进大肠癌细胞的侵袭和迁移^[80-81]。此外,过度激活的 NF- κ B 也与肿瘤的发展和转移密切相关, NF- κ B 可以促进肿瘤细胞侵袭和转移的关键过程上皮细胞-间充质转化的发生,从而控制肿瘤细胞的转移^[82]。Zhou 等^[46]实验证明 GNA 在体外抑制泌尿系统恶性肿瘤膀胱癌(bladder cancer, BC)的生长,研究表明 GNA 通过下调 P65 的表达来抑制 NF- κ B 信号通路转导,显著抑制 BC 中

BIU-87 细胞的增殖和转移, 促进细胞凋亡。Qi 等^[83]实验结果显示 GA 可以抑制 ERK1/2 和 JNK 的磷酸化, 以浓度相关性的方式减少乳腺癌细胞 MDA-MB-231 的侵袭。刘桐等^[84]利用划痕实验, 证明 2.5 $\mu\text{mol/L}$ GA 处理 24 h 可以抑制人结肠癌 HT-29 细胞迁移, 同时实验表明 JNK 信号通路可能是 GA 抑制细胞迁移并促进凋亡的机制之一。此外有研究表明 isomorellin 以剂量相关性的方式通过抑制 NF- κ B 途径减弱胆管癌 KKU-100 细胞的迁移和侵袭能力, 降低 MMP-2、uPA 和 COX-2 的表达水平^[85]。

2.1.6 氧化损伤 Rong 等^[86]研究表明 GA 作用 HepG2 和 A549 细胞株后可通过 ATR/Chk1 介导激活 p53, 进而诱导 p53 及其下游靶点 p21^{Waf1/CIP1} 的磷酸化, 响应 DNA 氧化损伤信号。活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 积累在 GA 和 GNA 诱导的线粒体信号通路中起重要作用, Nie 等^[87]研究表明 GA 诱导 SMMC-7721 细胞产生 ROS, 导致线粒体膜电位 (mitochondrial membrane potential, MMP) 下降, 激活 p38 和 JNK 通路。随后, 进一步的研究表明 GA 通过迈克尔加成反应抑制分布在细胞质的硫氧还蛋白 (cytosolic thioredoxin, TRX-1) 和分布在线粒体的硫氧还蛋白 (mitochondrial thioredoxin, TRX-2), TRX-1 和 TRX-2 在维持细胞 ROS 稳态中的关键作用, 表明 GA 诱导的 ROS 积累与硫氧还蛋白的抑制作用相关^[88]。此外, Yang 等^[89]研究表明 GA 通过 ROS 积累, 导致 caspase-3 激活、聚腺苷二磷酸核糖聚合酶裂解、SIRT1 下调, 最终诱导多发性骨髓瘤 RPMI-8226 细胞凋亡。最近的一项研究也表明藤黄中另一活性成分 GNA 可通过激活 ROS/JNK 信号通路诱导 Noxa 介导的结直肠癌细胞凋亡^[90]。

2.1.7 诱导肿瘤细胞副凋亡 副凋亡 (paraptosis) 是一种新的细胞程序性死亡形式, 由 Sperandio 等^[91]在 2000 年首次提出, 其典型形态学特征是来源于内质网或线粒体扩张的细胞质空泡化。在正常细胞中, 维持线粒体的结构及功能起着重要作用, 而改变 MMP 会导致线粒体肿胀, 破坏其正常结构, 导致细胞损伤^[92]。有研究表明紫杉醇、雷公藤红素、和厚朴酚和姜黄素等多种天然化合物可通过蛋白质稳态的破坏、内质网应激、线粒体肿胀等途径使肿瘤细胞发生副凋亡^[93-94]。Seo 等^[95]对 GA 诱导乳腺癌细胞副凋亡机制进行研究, 结果表明 GA 通过作用

细胞内蛋白质游离巯基的共价修饰, 干扰蛋白质折叠过程, 导致错误折叠蛋白质的积累, 导致线粒体的肿胀和融合, 形成巨线粒体, 随后内质网扩张, 最终使肿瘤细胞副凋亡。

2.2 抗炎作用

藤黄具有较好的抗炎作用, GA 和 GNA 作为其中的代表性成分, 可以抑制炎症信号通路和相关炎症因子的表达, 研究表明, GA 在小鼠胶原诱导性关节炎中, 通过降低炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 IL-18 的水平起到抗炎作用^[96]。体外实验表明 GA 通过抑制 NF- κ B 和丝裂原活化蛋白激酶两条信号通路中蛋白质磷酸化, 降低炎症因子水平, 此外动物实验也显示 GA 在脂多糖 (lipopolysaccharides, LPS) 诱导的小鼠乳腺炎模型中具有抑制炎症反应的作用^[97]。Gao 等^[98]建立了体外人新生儿肺炎细胞模型, 表明 GA 通过调节 TrkA/AKT 信号通路, 降低 LPS 诱导的 WI-38 细胞炎症反应。Chen 等^[99]实验证明 GA 通过激活 Nrf2 信号通路, 抑制由高糖和棕榈酸诱导的视网膜色素上皮细胞 ARPE-19 炎症反应, 此外也证实 GA 下调 TXNIP、NLRP3 和 ASC 的表达, 在炎症反应中起到了保护作用。Ding 等^[100]研究表明, GNA 降低了对乙酰氨基酚 (acetaminophen, APAP) 触发的炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的水平, 进一步的实验证明 GNA 可以通过调节 PI3K/AKT 和 NF- κ B 信号通路减轻由 APAP 诱导的大鼠肝损伤和炎症反应。Zeng 等^[101]实验表明 GNA 减轻伤口愈合过程中瘢痕组织局部炎症反应, 下调巨噬细胞和 CD4⁺T 细胞的过度活化, 减少了兔耳皮肤伤口增生性瘢痕的形成。

2.3 抗菌作用

藤黄除了具有抗炎作用, 还表现出了显著的抗菌活性, 陆平等^[102]对不同炮制方法处理的藤黄进行抗菌研究, 结果表明高压炮制和荷叶炮制的藤黄对革兰阳性菌金黄色葡萄球菌的抗菌活性最佳, 荷叶炮制和山羊血炮制的藤黄对白色葡萄球菌的抗菌作用最好。从藤黄中分离得到的多种化合物也具有抗菌作用, 其中 moreollic acid 和莫里林酸对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌表现出中等的抗菌活性, 最小抑菌浓度值为 25 $\mu\text{g/mL}$ ^[103]。

2.4 抗 HIV 作用

从藤黄中提取的化合物具有抗 HIV 活性, 有实验表明藤黄中的笼状咕吨酮类化合物去氧桑藤黄素、

8,8a-epoxymorellic acid、莫里林酸、gambogic acid、hanburin、forbesione 和五环三萜类化合物 betulinic acid、2-acetoxyaliphitolic acid、3-acetoxyaliphitolic acid 具有抗 HIV-1 活性,其半数抑制浓度 (IC_{50}) 值分别为 101.8、186.2、11.0、15.0、190.7、62.1、15.9、19.8、27.2 $\mu\text{g/mL}$ [13, 40]。

3 藤黄 Q-Marker 预测分析

为进一步规范中药的质量研究及质量标准的建立,刘昌孝院士 [104] 提出了具有 5 种基本原则的 Q-Marker 新概念,旨在为中药质量标准控制体系和产品开发等研究提供科学参考。中药 Q-Marker 是近年来的热点,已有研究对三七、野菊花、消炎退热颗粒等单味药或复方进行 Q-Marker 预测分析,以期建立中药质量控制全流程追溯体系 [105-107]。本文通过文献综述总结,综合分析预测藤黄的 Q-Marker,为建立藤黄的质量控制方法提供依据。

3.1 基于植物亲缘学的 Q-Marker 预测分析

藤黄是藤黄科 (Guttiferae) 藤黄属 *Garcinia* Linn. 植物藤黄的树脂 [108]。藤黄属植物在世界范围内约有 450 种,产于热带亚洲、非洲南部及波利尼西亚西部,我国有 22 种 (包括引种栽培),例如木竹子 *G. multiflora* Champ. ex Benth.、菲岛福木 *G. subelliptica* Merr.、云南藤黄 *G. yunnanensis* Hu、藤黄 *G. hanburyi* Hook. f. 等,主要分布在云南、广西南部、广东、海南、台湾和西藏东南部等,其中藤黄并非原产于我国,仅在广东、广西、云南和海南有引种栽培 [109-110],同时研究表明目前利用 ITS+matK 序列可以为藤黄属物种的系统进化和亲缘关系研究提供足够的信息,为藤黄属植物亲缘关系鉴定提供了一定的技术手段 [111]。目前从藤黄属植物中可分离出笼状咕吨酮类、多环多异戊烯基间苯三酚类 (polycyclic polyprenylated acylphloroglucinols, PPAPs)、双黄酮类 (biflavonoids)、苯甲酮类、萜类等多种化合物 [112-113],而笼状咕吨酮类化合物是该属植物的特征性成分,结构特殊,同时也是藤黄属植物中研究最多的成分,具有抗肿瘤、抗 HIV-1、抗菌等多种生物活性 [114],因此笼状咕吨酮类成分可作为藤黄 Q-Marker 重要筛选对象。

3.2 基于化学成分可测性的 Q-Marker 预测分析

中药具有多成分、多靶点的特点,明确活性成分有利于阐明其药效物质基础。质量标志物应具有明确的化学结构,且可通过现代检测手段进行测定,通常采用 HPLC、UPLC、LC-MS 和 ESI-MS 对藤黄

进行定性定量检测 [115-116]。Xu 等 [117] 采用 pH 区带精制逆流色谱与高速逆流色谱相结合的方法,从藤黄粗提物中提取分离得到 4 种结构相似的笼状咕吨酮类化合物 GA、GNA、异新藤黄酸和 β -莫里林酸,经 HPLC 测定,4 种化合物的质量分数均在 95% 以上。Dong 等 [24] 采用 HPLC 从炮制后的藤黄中分离得到了 gambogollic acid、epigambogollic acid、gambogellic acid、epigambogellic acid 和 GA 共 5 种化合物。Song 等 [8] 建立了离子对高效液相色谱法可分离、测定藤黄中 8 种笼状咕吨酮类化合物的含量,结果表明 GA 和 EGA 为藤黄的主要成分。目前已有多种方法可测定藤黄中的化合物,但仍有一些藤黄中的主要化合物不能被分离,因此为了能同时定量测定藤黄中的多种主要成分,Li 等 [29] 建立了一种改良的 HPLC 法,可以同时灵敏、精密、准确的测定藤黄中的 12 种笼状咕吨酮化合物,包括 3 对差向异构体和 4 对顺反异构体,可用于准确分析藤黄中成分的化学特征和含量差异。Zhou 等 [31] 建立了一种超高效液相色谱法与电喷雾四极杆飞行时间串联质谱联用的方法,可同时测定藤黄粗提物中的 15 种笼状咕吨酮类化合物。综上所述,藤黄中含有的笼状咕吨酮类化合物通过一些方法可进行定性、定量分析,可作为藤黄 Q-Marker 筛选的重要成分。

3.3 基于化学成分有效性的 Q-Marker 预测分析

GA 可以抑制子宫内膜癌、胃癌细胞的活力,且具有浓度相关性 [68, 118]。GA 可使肿瘤细胞对多种化疗药物增敏,与嘧啶类抗肿瘤药物吉西他滨联合治疗,可以增加吉西他滨诱导的 NSCLC 中 A549 和 H1299 细胞周期阻滞和凋亡,提高吉西他滨的抗肿瘤作用 [119]。GA 与 NaI [31] 联合使用增强 A549/cis、A549/Taxol 细胞的促凋亡效应,强化 NaI [31] 对肿瘤细胞的作用 [43]。近年来,对藤黄中另一毒性较低的活性成分 GNA 的研究也逐渐深入,GNA 具有更加显著的抗肿瘤活性,对结直肠癌、肺癌、乳腺癌等具有抑制作用,可阻断细胞周期、诱导细胞凋亡,影响癌细胞的生长 [47, 120-121]。此外,多项实验证明 GNA 可以逆转肿瘤耐药性,GNA 通过抑制 P-糖蛋白的表达逆转肝癌 HepG2/ADR 细胞的多药耐药 [122]。GNA 抑制肝癌耐药细胞株 BEL-7402/ADM 的保护性自噬,从而增加阿霉素对 BEL-7402/ADM 的敏感性 [123]。上述研究表明 GA 和 GNA 可作为藤黄抗肿瘤方面的物质基础。

3.4 基于制剂因素的 Q-Marker 预测分析

GNA 是藤黄中主要有效成分,具有抗肿瘤、抗炎、抗病毒等药理作用,但其溶解性低和血管刺激性大的缺点,影响了临床应用。目前已利用脂质体、胶束、纳米乳包覆 GNA 改善了其存在的缺点,提高药物利用率。余琼芳等^[124]制备 pH 敏感脂质体负载 GNA,减小药物的刺激性,并增加 GNA 对肿瘤细胞的敏感性。Wang 等^[125]通过反溶剂法制备了包封率为 99.33%、平均粒径为 317.7 nm 的 GNA 磷脂复合物(GNA-PLC)胶束,体外细胞实验显示 GNA-PLC 胶束的 IC₅₀ 值低于 GNA,对 HepG2 细胞产生较强的毒性作用,此外体内药动学实验也证明 GNA-PLC 胶束给药系统提高 GNA 生物利用度。Lin 等^[126]采用共溶剂蒸发法制备了载有 GNA 的混合聚合物胶束(GNA-MMs),测得平均粒径为(83.23±1.06) nm、包封率为(90.18±2.59)%、载药量为(12.36±0.64)%,体外细胞毒性试验也表明在 HepG2 细胞中,GNA-MMs 诱导细胞凋亡作用强于 GNA。Liu 等^[127]制备了载药量为(15.20±0.07)%、载药效率为(83.67±0.49)%的 pH 响应性聚合物胶束负载 GNA,证明胶束包覆增强 GNA 体内循环。尹孝莉等^[128]制备了包封率为 93.50%、载药量为 1.11% 的新藤黄酸纳米乳(gambogenic acid nanoemulsion, GNE),并采用 MTT 实验考察对乳腺癌 4T1 细胞的抑制作用,结果表明 GNE 相比游离 GNA,对 4T1 细胞的抑制作用更强。

聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)作为一种理想的生物相容性聚合物,在修饰药物后可以延长其在血液以及各种组织中的平均停留时间,提高利用率。Lin 等^[129]通过聚乙二醇化非离子表面活性剂泡囊包封 GNA,实现长循环给药并增加了 GNA 生物利用度。随后 Lin 等^[130]采用乳化蒸发-低温固化法制备了包封率较高、平均粒径较小、Zeta 电位较大的 GNA-PEG-NLC,该给药系统延长了 GNA 在体内的循环时间,提高生物利用率。Tang 等^[131]采用乙醇注入法制备聚乙二醇化脂质体负载新藤黄酸(GNA-PEG-LPs),测得平均粒径为(90.13±0.16) nm、包封率为(88.13±1.31)%、载药量为(3.72±0.04)%,与 GNA 相比,GNA-PEG-LPs 减少了血管刺激性并延长药物半衰期。李因因等^[132]制备了新藤黄酸介孔二氧化硅纳米粒,并通过甲氧基聚乙二醇修饰降低毒性,延长 GNA 在体内作用时间。

玉米醇溶蛋白是天然高分子材料,无毒且具有

良好的生物相容性和生物降解性,被用来封装和递送药物以便延缓释放,提高口服利用率。Cheng 等^[133]基于磷脂复合物和玉米醇溶蛋白纳米颗粒制备了负载 GNA 的玉米醇溶蛋白纳米粒(GNA-ZN-NPs),粒径为 102.90 nm、包封率为(76.35±0.64)%,GNA-ZN-NPs 可以口服给药,避免静脉给药的刺激性并具有一定肝靶向性。Zha 等^[134]进一步利用聚多巴胺包覆载有 GNA 的玉米醇溶蛋白纳米粒制得 GNA@Zein-PDA NPs,其表现出良好的水溶性、缓慢的 pH 敏感性药物释放。

透明质酸(hyaluronic acid, HA)安全性较高、可特异性作用于肝脏中存在的 CD44 受体。叶酸(folic acid, FA)是一种 B 族维生素,对叶酸受体过表达的肿瘤细胞具有较好的亲和性,修饰药物后可增强其靶向性^[135]。施晓艳等^[136]采用乙醇注入法制备了新藤黄酸脂质体(GNA-L)和透明质酸修饰的新藤黄酸脂质体(HA-GNA-L),结果显示相较于 GNA 和 GNA-L,HA-GNA-L 的半衰期增加,消除速率减慢,肝靶向性最强。Huang 等^[137]制备了可以靶向癌细胞叶酸受体的超顺磁纳米粒子用来负载 GNA,在叶酸受体表达的 HeLa 癌细胞中显示出显著的抑制作用。此外,通过复乳-溶剂挥发法制备的新藤黄酸叶酸靶向磁性纳米粒(FA-GNA-MNPs)体内药动学实验结果显示,相较于 GNA,注射 FA-GNA-MNPs 后半衰期延长,药时曲线下面积增加 3 倍,表明 FA-GNA-MNPs 延长 GNA 在体循环时间^[138]。常佳丽等^[139]制备了大小均一、包封率高于 80%、载药量在 10%左右、粒径约为 180 nm 的叶酸修饰新藤黄酸泡囊(FA-GNA-NISVs),FA 修饰泡囊可使 GNA 运输到达肿瘤细胞表面,体外细胞实验表明相比游离 GNA,FA-GNA-NISVs 显著提高了对 HepG2 的抑制率及凋亡率,具有明显肿瘤抑制效应。Wang 等^[140]采用聚多巴胺纳米颗粒包裹 GNA,并通过 FA 进行修饰,最后用海藻酸钠(sodium alginate, SA)包覆形成 GNA@PDA-FA SA NPs,同样表现出了较好的水溶性和 pH 响应性,可作为优良的口服给药系统。GNA 药理活性显著,针对其改良的各种剂型提高了 GNA 生物利用度,增强抗癌作用。综上所述,GNA 可作为藤黄 Q-Marker 筛选的参考成分。

4 讨论

近年来,围绕藤黄中主要化学成分 GA 和 GNA 的药理作用、制剂工艺等方面做了大量研究,取得

了丰硕的成果, GA、GNA 具有较强的抑制肿瘤细胞生长的作用, 此外为了改善 GNA 的缺点, 利用 pH 敏感脂质体、纳米粒、纳米乳、胶束等给药系统包覆 GNA, 但是目前对藤黄的药理学研究仍不够深入, 未系统地开展藤黄活性成分和质量标准方面的研究。

本文在藤黄化学成分和药理作用研究的基础上, 结合 Q-Marker 的概念, 从不同角度进行分析, 目前对藤黄的研究聚焦于笼状咕吨酮类化合物, 采用色谱、质谱等手段可对其进行定性定量鉴定, 但缺乏 DNA 指纹图谱等专属性指标, 仍需展开进一步的研究。GA 和 GNA 作为其中具有显著抗肿瘤活性的成分, 对多种肿瘤细胞产生增殖抑制作用, 此外采用脂质体、纳米粒、泡囊、胶束和纳米乳等新型药物载体对 GNA 进行修饰, 可提高其生物利用率、降低毒性、减少血管刺激性, 为实现藤黄作为新型抗肿瘤药物奠定了良好的基础。本研究从四个角度分析预测 GA、GNA 可作为藤黄的 Q-Marker 参考成分, 为藤黄质量控制的指标性成分选择提供了依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 徐宏喜, 李西林. 中国藤黄属植物化学成分及生物活性研究 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2017: 299-301.
- [2] 刘昌孝. 中药质量标志物(Q-Marker)研究发展的 5 年回顾 [J]. 中草药, 2021, 52(9): 2511-2518.
- [3] 崔洪英, 柳文媛, 王磊, 等. 中药藤黄咕吨酮类化合物及其分析测定方法 [J]. 药学进展, 2011, 35(8): 337-344.
- [4] 陈葆仁. 藤黄抗癌成分的研究 I、藤黄酸的分离和结构的鉴定 [J]. 江西医学院学报, 1980, 20(2): 1-7.
- [5] Weakley T J R, Cai S X, Zhang H Z, et al. Crystal structure of the pyridine salt of gambogic acid [J]. *J Chem Crystallogr*, 2001, 31(11): 501-505.
- [6] Han Q B, Song J Z, Qiao C F, et al. Preparative separation of gambogic acid and its C-2 epimer using recycling high-speed counter-current chromatography [J]. *J Chromatogr A*, 2006, 1127(1/2): 298-301.
- [7] Han Q B, Yang L, Wang Y L, et al. A pair of novel cytotoxic polyprenylated xanthone epimers from gamboges [J]. *Chem Biodivers*, 2006, 3(1): 101-105.
- [8] Song J Z, Yip Y K, Han Q B, et al. Rapid determination of polyprenylated xanthenes in gamboge resin of *Garcinia hanburyi* by HPLC [J]. *J Sep Sci*, 2007, 30(3): 304-309.
- [9] 吕归宝, 杨秀贤, 黄乔书. 藤黄中新藤黄酸的分离及其结构 [J]. 药学报, 1984, 19(8): 636-639.
- [10] Feng F, Liu W Y, Chen Y S, et al. Five novel prenylated xanthenes from *Resina Garciniae* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2007, 9(6/7/8): 735-741.
- [11] Jin Y M, Kim J Y, Lee S M, et al. α -Glucosidase inhibitory caged xanthenes from the resin of *Garcinia hanburyi* [J]. *J Appl Biol Chem*, 2019, 62(1): 81-86.
- [12] Asano J, Chiba K, Tada M, et al. Cytotoxic xanthenes from *Garcinia hanburyi* [J]. *Phytochemistry*, 1996, 41(3): 815-820.
- [13] Reutrakul V, Anantachoke N, Pohmakotr M, et al. Cytotoxic and anti-HIV-1 caged xanthenes from the resin and fruits of *Garcinia hanburyi* [J]. *Planta Med*, 2007, 73(1): 33-40.
- [14] Chen Y, He S W, Tang C, et al. Caged polyprenylated xanthenes from the resin of *Garcinia hanburyi* [J]. *Fitoterapia*, 2016, 109: 106-112.
- [15] Han Q B, Song J Z, Qiao C F, et al. Preparative separation of gambogic acid and its C-2 epimer using recycling high-speed counter-current chromatography [J]. *J Chromatogr A*, 2006, 1127(1/2): 298-301.
- [16] Han Q B, Yang L, Liu Y, et al. Gambogic acid and epigambogic acid, C-2 epimers with novel anticancer effects from *Garcinia hanburyi* [J]. *Planta Med*, 2006, 72(3): 281-284.
- [17] Lin L J, Lin L Z, Pezzuto J M, et al. Isogambogic acid and isomorellinol from *Garcinia hanburyi* [J]. *Magn Reson Chem*, 1993, 31(4): 340-347.
- [18] 周安, 李庆林, 彭代银, 等. 高效液相色谱-质谱联用法鉴定中药藤黄中桥环类化合物 [J]. 药学报, 2008, 43(8): 838-842.
- [19] Deng Y X, Guo T, Shao Z Y, et al. Three new xanthenes from the resin of *Garcinia hanburyi* [J]. *Planta Med*, 2013, 79(9): 792-796.
- [20] Han Q B, Wang Y L, Yang L, et al. Cytotoxic polyprenylated xanthenes from the resin of *Garcinia hanburyi* [J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 2006, 54(2): 265-267.
- [21] Wang L L, Li Z L, Xu Y P, et al. A new cytotoxic caged polyprenylated xanthone from the resin of *Garcinia hanburyi* [J]. *Chin Chem Lett*, 2008, 19(10): 1221-1223.
- [22] Yang J H, He S C, Li S C, et al. *In vitro* and *in vivo* antiangiogenic activity of caged polyprenylated xanthenes isolated from *Garcinia hanburyi* Hook. F [J]. *Molecules*, 2013, 18(12): 15305-15313.
- [23] 杨虹, 丛晓东, 王峥涛. 药用藤黄化学成分的研究 [J].

- 中国药学杂志, 2008, 43(12): 900-902.
- [24] Dong B, Zheng Y F, Wen H M, *et al.* Two new xanthone epimers from the processed gamboge [J]. *Nat Prod Res*, 2017, 31(7): 817-821.
 - [25] Yang J, Ding L, Hu L L, *et al.* Rapid characterization of caged xanthenes in the resin of *Garcinia hanburyi* using multiple mass spectrometric scanning modes: The importance of biosynthetic knowledge based prediction [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2012, 60: 71-79.
 - [26] Deng Y X, Pan S L, Zhao S Y, *et al.* Cytotoxic alkoxyated xanthenes from the resin of *Garcinia hanburyi* [J]. *Fitoterapia*, 2012, 83(8): 1548-1552.
 - [27] Tao S J, Guan S H, Wang W, *et al.* Cytotoxic polyprenylated xanthenes from the resin of *Garcinia hanburyi* [J]. *J Nat Prod*, 2009, 72(1): 117-124.
 - [28] 贾明美, 寿清耀, 谭青, 等. 藤黄化学成分的研究 [J]. 化学学报, 2008, 66(22): 2513-2517.
 - [29] Li S L, Song J Z, Han Q B, *et al.* Improved high-performance liquid chromatographic method for simultaneous determination of 12 cytotoxic caged xanthenes in gamboges, a potential anticancer resin from *Garcinia hanburyi* [J]. *Biomed Chromatogr*, 2008, 22(6): 637-644.
 - [30] Boueroy P, Hahnvajjanawong C, Boonmars T, *et al.* Antitumor effect of forbesione isolated from *Garcinia hanburyi* on cholangiocarcinoma *in vitro* and *in vivo* [J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(6): 4685-4698.
 - [31] Zhou Y, Liu X, Yang J, *et al.* Analysis of caged xanthenes from the resin of *Garcinia hanburyi* using ultra-performance liquid chromatography/electrospray ionization quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry [J]. *Anal Chim Acta*, 2008, 629(1/2): 104-118.
 - [32] Tao S J, Wang Y, Zhang X, *et al.* Biotransformation of gambogenic acid by *Chaetomium globosum* CICC 2445 [J]. *Nat Prod Commun*, 2012, 7(2): 197-198.
 - [33] Lee S B. Novel compound obtained from gamboge resin, and medical uses of the same, US: 20110306658 [P]. 2011-12-15.
 - [34] Tao S J, Guan S H, Li X N, *et al.* A highly rearranged pentaprenylxanthone from the resin of *Garcinia hanburyi* [J]. *Helvetica Chimica Acta*, 2010, 93(7): 1395-1400.
 - [35] Boonlua C. Chemical constituents of the resin of *Garcinia hanburyi* [D]. Bangkok: Silpakorn university, 2007.
 - [36] Wang L L, Li Z L, Song D D, *et al.* Two novel triterpenoids with antiproliferative and apoptotic activities in human leukemia cells isolated from the resin of *Garcinia hanburyi* [J]. *Planta Med*, 2008, 74(14): 1735-1740.
 - [37] 赵丽丽, 柳文媛, 王磊, 等. 藤黄中三萜成分的研究 [J]. 中国药科大学学报, 2014, 45(3): 293-296.
 - [38] 杨光忠, 何思文. 藤黄化学成分的研究 [J]. 中南民族大学学报: 自然科学版, 2013, 32(2): 63-65.
 - [39] Wang H M, Liu Q F, Zhao Y W, *et al.* Four new triterpenoids isolated from the resin of *Garcinia hanburyi* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2014, 16(1): 20-28.
 - [40] Reutrakul V, Anantachoke N, Pohmakotr M, *et al.* Anti-HIV-1 and anti-inflammatory lupanes from the leaves, twigs, and resin of *Garcinia hanburyi* [J]. *Planta Med*, 2010, 76(4): 368-371.
 - [41] 王丽莉. 藤黄和双籽藤黄化学成分及抗肿瘤活性研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2008.
 - [42] Liu X, Hu Q, Wang W Y, *et al.* A protein-fragment complementation assay reveals that celastrol and gambogic acid suppress ER α mutants in breast cancer [J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 188: 114583.
 - [43] Huang J, Zhu X L, Wu Y, *et al.* Combined effects of low-dose gambogic acid and NaI¹³¹ in drug-resistant non-small cell lung cancer cells [J]. *Oncol Lett*, 2021, 22(2): 588.
 - [44] Lin D, Lin X Y, He T L, *et al.* Gambogic acid inhibits the progression of gastric cancer via circRNA_ASAP2/miR-33a-5p/CDK7 axis [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 9221-9233.
 - [45] Zhou Z L, Ma J. Gambogic acid suppresses colon cancer cell activity *in vitro* [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(4): 2917-2923.
 - [46] Zhou S M, Zhao N, Wang J L. Gambogenic acid suppresses bladder cancer cells growth and metastasis by regulating NF- κ B signaling [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2020, 96(5): 1272-1279.
 - [47] Shen D F, Wang Y, Niu H M, *et al.* Gambogenic acid exerts anticancer effects in cisplatin-resistant non-small cell lung cancer cells [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 21(3): 1267-1275.
 - [48] Kopeina G S, Prokhorova E A, Lavrik I N, *et al.* Alterations in the nucleocytoplasmic transport in apoptosis: Caspases lead the way [J]. *Cell Prolif*, 2018, 51(5): e12467.
 - [49] Yuan X, Gajan A, Chu Q, *et al.* Developing TRAIL/TRAIL death receptor-based cancer therapies [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2018, 37(4): 733-748.
 - [50] 赵美玲, 季宇彬, 毕明刚. 细胞凋亡的死亡受体途径 [J]. 黑龙江医药, 2013, 26(2): 196-199.
 - [51] Singh R, Letai A, Sarosiek K. Regulation of apoptosis in

- health and disease: The balancing act of BCL-2 family proteins [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(3): 175-193.
- [52] 叶记林, 于有江, 吴爱莲, 等. 藤黄酸增敏 TRAIL 诱导人结肠癌 HT-29 细胞凋亡 [J]. *药学学报*, 2015, 50(10): 1252-1257.
- [53] 郭晓彤, 魏优蕾, 雷加吉, 等. 藤黄酸对非小细胞肺癌 A549 细胞凋亡及 Bcl-2、Bax、P53 基因表达的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(4): 911-914.
- [54] Wang S P, Xu Y Q, Li C Y, *et al*. Gambogic acid sensitizes breast cancer cells to TRAIL-induced apoptosis by promoting the crosstalk of extrinsic and intrinsic apoptotic signalings [J]. *Food Chem Toxicol*, 2018, 119: 334-341.
- [55] Zhou J, Luo Y H, Wang J R, *et al*. Gambogic acid induction of apoptosis in a breast cancer cell line [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(12): 7601-7605.
- [56] Huang T T, Zhang H M, Wang X Y, *et al*. Gambogic acid inhibits the proliferation of small-cell lung cancer cells by arresting the cell cycle and inducing apoptosis [J]. *Oncol Rep*, 2019, 41(3): 1700-1706.
- [57] Hahnvanawong C, Boonyanugomol W, Nasomyon T, *et al*. Apoptotic activity of caged xanthenes from *Garcinia hanburyi* in cholangiocarcinoma cell lines [J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(18): 2235-2243.
- [58] Susin S A, Zamzami N, Castedo M, *et al*. Bcl-2 inhibits the mitochondrial release of an apoptogenic protease [J]. *J Exp Med*, 1996, 184(4): 1331-1341.
- [59] 刘娟, 贾迪, 杨丹. AIF 在细胞程序性死亡中的研究进展 [J]. *生命的化学*, 2020, 40(11): 2043-2047.
- [60] Jang J H, Kim J Y, Sung E G, *et al*. Gambogic acid induces apoptosis and sensitizes TRAIL-mediated apoptosis through downregulation of cFLIPL in renal carcinoma Caki cells [J]. *Int J Oncol*, 2016, 48(1): 376-384.
- [61] Thida M, Kim D W, Tran T T T, *et al*. Gambogic acid induces apoptotic cell death in T98G glioma cells [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26(3): 1097-1101.
- [62] Brooks A J, Putoczki T. JAK-STAT signalling pathway in cancer [J]. *Cancers*, 2020, 12(7): 1971.
- [63] Mughal T I, Girnius S, Rosen S T, *et al*. Emerging therapeutic paradigms to target the dysregulated Janus kinase/signal transducer and activator of transcription pathway in hematological malignancies [J]. *Leuk Lymphoma*, 2014, 55(9): 1968-1979.
- [64] 于铭锐, 杨森, 钟洪波, 等. 藤黄酸通过抑制 JAK-STAT 通路对食管癌细胞 KYSE450 增殖和凋亡的影响 [J]. *实用肿瘤杂志*, 2021, 36(3): 228-233.
- [65] Gousias K, Theocharous T, Simon M. Mechanisms of cell cycle arrest and apoptosis in glioblastoma [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(3): 564.
- [66] Suski J M, Braun M, Strmiska V, *et al*. Targeting cell-cycle machinery in cancer [J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(6): 759-778.
- [67] 梁新颖, 蒋树龙. 细胞周期调节因子 Cdh1 与肿瘤关系研究进展 [J]. *肿瘤学杂志*, 2021, 27(6): 494-498.
- [68] Xia Z X, Tang Z Y. Network pharmacology analysis and experimental pharmacology study explore the mechanism of gambogic acid against endometrial cancer [J]. *ACS Omega*, 2021, 6(16): 10944-10952.
- [69] Andrade-Tomaz M, de Souza I, Rocha C R R, *et al*. The role of chaperone-mediated autophagy in cell cycle control and its implications in cancer [J]. *Cells*, 2020, 9(9): 2140.
- [70] Klionsky D J, Petroni G, Amaravadi R K, *et al*. Autophagy in major human diseases [J]. *EMBO J*, 2021, 40(19): e108863.
- [71] 张秀莉, 周海红, 张永东, 等. 自噬作为分子靶点用于肿瘤治疗的研究进展 [J]. *中国细胞生物学学报*, 2020, 42(6): 1091-1097.
- [72] 何曼, 陈莉, 曾沙, 等. 中药调控肿瘤细胞自噬的研究进展 [J]. *中草药*, 2021, 52(10): 3142-3150.
- [73] 宋忠阳, 陈玉婵, 张志明, 等. 中药单体调控肝癌细胞自噬研究进展 [J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(3): 1542-1547.
- [74] 王巧雪, 程卉, 李庆林. 新藤黄酸诱导脑胶质瘤细胞 U87 自噬的研究 [J]. *安徽中医药大学学报*, 2019, 38(2): 72-76.
- [75] Wang T T, Du J, Kong D X, *et al*. Gambogic acid inhibits proliferation and induces apoptosis of human acute T-cell leukemia cells by inducing autophagy and downregulating β -catenin signaling pathway: Mechanisms underlying the effect of gambogic acid on T-ALL cells [J]. *Oncol Rep*, 2020, 44(4): 1747-1757.
- [76] Ferrara N, Kerbel R S. Angiogenesis as a therapeutic target [J]. *Nature*, 2005, 438(7070): 967-974.
- [77] Viallard C, Larrivée B. Tumor angiogenesis and vascular normalization: Alternative therapeutic targets [J]. *Angiogenesis*, 2017, 20(4): 409-426.
- [78] 程卉, 王云龙, 苏婧婧, 等. 新藤黄酸体外抗肺癌血管生成的作用机制研究 [J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(21): 4311-4316.
- [79] 高俊, 程卉, 李庆林. 新藤黄酸通过 PTEN-PI3K/AKT/VEGF/eNOS 信号通路干预人脐静脉内皮细胞血管生成的研究 [J]. *安徽中医药大学学报*, 2021, 40(1): 81-87.
- [80] 邓文兵, 廖爱军. JNK 信号通路在肿瘤侵袭转移中的研

- 究进展 [J]. 现代医药卫生, 2015, 31(6): 804-806.
- [81] 王凤杰, 宗星煜, 杜俊龙, 等. 二氢杨梅素对人胃癌 MKN45 细胞迁移和侵袭的影响及其机制 [J]. 中国应用生理学杂志, 2019, 35(5): 428-432.
- [82] Lin Y, Bai L, Chen W J, *et al.* The NF-kappaB activation pathways, emerging molecular targets for cancer prevention and therapy [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2010, 14(1): 45-55.
- [83] Qi Q, Lu N, Wang X T, *et al.* Anti-invasive effect of gambogic acid in MDA-MB-231 human breast carcinoma cells [J]. *Biochimie Biol Cell*, 2008, 86(5): 386-395.
- [84] 刘桐, 刘佳, 逯欣欣. 藤黄酸对人结肠癌 HT-29 细胞生物学行为及 JNK 信号通路的影响 [J]. 解剖科学进展, 2020, 26(2): 193-195.
- [85] Hahnvajanawong C, Sahakulboonyarak T, Boonmars T, *et al.* Inhibitory effect of isomorellin on cholangiocarcinoma cells via suppression of NF- κ B translocation, the phosphorylated p38 MAPK pathway and MMP-2 and uPA expression [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 21(2): 151.
- [86] Rong J J, Hu R, Song X M, *et al.* Gambogic acid triggers DNA damage signaling that induces p53/p21(Waf1/CIP1) activation through the ATR-Chk1 pathway [J]. *Cancer Lett*, 2010, 296(1): 55-64.
- [87] Nie F F, Zhang X N, Qi Q, *et al.* Reactive oxygen species accumulation contributes to gambogic acid-induced apoptosis in human hepatoma SMMC-7721 cells [J]. *Toxicology*, 2009, 260(1/2/3): 60-67.
- [88] Yang J, Li C L, Ding L, *et al.* Gambogic acid deactivates cytosolic and mitochondrial thioredoxins by covalent binding to the functional domain [J]. *J Nat Prod*, 2012, 75(6): 1108-1116.
- [89] Yang L J, Chen Y, He J, *et al.* Effects of gambogic acid on the activation of caspase-3 and downregulation of SIRT1 in RPMI-8226 multiple myeloma cells via the accumulation of ROS [J]. *Oncol Lett*, 2012, 3(5): 1159-1165.
- [90] Zhao Q, Zhong J, Bi Y, *et al.* Gambogic acid induces Noxa-mediated apoptosis in colorectal cancer through ROS-dependent activation of IRE1 α /JNK [J]. *Phytomedicine*, 2020, 78: 153306.
- [91] Sperandio S, de Belle I, Bredesen D E. An alternative, nonapoptotic form of programmed cell death [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(26): 14376-14381.
- [92] 段静诗, 余雅琴, 何昕雅, 等. 抗肿瘤药物诱导肿瘤细胞副凋亡机制研究进展 [J]. 生命科学, 2021, 33(7): 888-895.
- [93] Fontana F, Raimondi M, Marzagalli M, *et al.* The emerging role of paraptosis in tumor cell biology: Perspectives for cancer prevention and therapy with natural compounds [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2020, 1873(2): 188338.
- [94] Kim E, Lee D M, Seo M J, *et al.* Intracellular Ca²⁺ imbalance critically contributes to paraptosis [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 607844.
- [95] Seo M J, Lee D M, Kim I Y, *et al.* Gambogic acid triggers vacuolization-associated cell death in cancer cells via disruption of thiol proteostasis [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(3): 187.
- [96] Wang Q L, Yang D Z, Lv C X. Anti-inflammatory effects of gambogic acid in murine collagen-induced arthritis through PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(3): 4791-4796.
- [97] Tang X, Liu C, Li T, *et al.* Gambogic acid alleviates inflammation and apoptosis and protects the blood-milk barrier in mastitis induced by LPS [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 86: 106697.
- [98] Gao X, Dai J Y, Li G F, *et al.* Gambogic acid protects LPS-induced apoptosis and inflammation in a cell model of neonatal pneumonia through the regulation of TrkA/Akt signaling pathway [J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2021, 22(1): 28.
- [99] Chen J, Li L H, Zhou Y, *et al.* Gambogic acid ameliorates high glucose- and palmitic acid-induced inflammatory response in ARPE-19 cells via activating Nrf2 signaling pathway: *Ex vivo* [J]. *Cell Stress Chaperones*, 2021, 26(2): 367-375.
- [100] Ding Z Y, Li Y, Tang Z F, *et al.* Role of gambogic acid in regulating PI3K/Akt/NF- κ B signaling pathways in rat model of acute hepatotoxicity [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2021, 85(3): 520-527.
- [101] Zeng J, Huang T Y, Wang Z Z, *et al.* Scar-reducing effects of gambogic acid on skin wounds in rabbit ears [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 90: 107200.
- [102] 陆平成, 张旭, 严红, 等. 不同炮制方法对藤黄抗菌活性和细胞毒性的影响 [J]. 中国中药杂志, 1996, 21(5): 280-281.
- [103] Sukpondma Y, Rukachaisirikul V, Phongpaichit S. Antibacterial caged-tetraprenylated xanthenes from the fruits of *Garcinia hanburyi* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2005, 53(7): 850-852.
- [104] 刘昌孝, 陈士林, 肖小河, 等. 中药质量标志物 (Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1443-1457.
- [105] 王旭, 胡鑫, 胡志刚, 等. 野菊花质量标志物 (Q-marker) 预测及其一测多评研究 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2022, 24(4): 1343-1355.

- [106] 刘耀晨, 张铁军, 郭海彪, 等. 三七的研究进展及其质量标志物预测分析 [J]. 中草药, 2021, 52(9): 2733-2745.
- [107] 李成成, 苑楠楠, 白桦芳, 等. 基于 HPLC 指纹图谱和网络药理学的消炎退热颗粒质量标志物 (Q-Marker) 预测 [J]. 中草药, 2021, 52(13): 3885-3895.
- [108] 南京中医药大学. 中药大辞典. (第 2 版) [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2006: 3805-3808.
- [109] 李西林, 张红梅, 谭红胜, 等. 中国藤黄属植物的资源分布、分类与可持续利用 [J]. 世界中医药, 2016, 11(7): 1176-1179.
- [110] 李延辉. 国产藤黄属植物的分类及其地理分布 [J]. 热带植物研究, 1982(21): 1-13.
- [111] 刘政泽, 刘博. 基于 ITS+matK 序列探讨部分藤黄属植物的种间亲缘关系 [J]. 江苏农业科学, 2017, 45(13): 39-42.
- [112] Kumar S, Sharma S, Chattopadhyay S K. The potential health benefit of polyisoprenylated benzophenones from *Garcinia* and related Genera: Ethnobotanical and therapeutic importance [J]. *Fitoterapia*, 2013, 89: 86-125.
- [113] 党泽方, 谭红胜, 付文卫. LC-MS 技术在藤黄属植物化学成分研究中的应用 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2017, 19(2): 260-264.
- [114] 王丽莉, 李占林, 牛生吏, 等. 藤黄属植物中笼状多异戊烯基 酮类化合物的研究进展 [J]. 天然产物研究与开发, 2011, 23(4): 789-795.
- [115] 倪亮, 马越鸣, 徐宏喜. 藤黄属化合物及其代谢物检测方法研究进展 [J]. 中国新药与临床杂志, 2015, 34(10): 733-738.
- [116] Jia B Y, Li S S, Hu X R, *et al.* Recent research on bioactive xanthenes from natural medicine: *Garcinia hanburyi* [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2015, 16(4): 742-758.
- [117] Xu M, Fu W W, Zhang B J, *et al.* Combinative application of pH-zone-refining and conventional high-speed counter-current chromatography for preparative separation of caged polyprenylated xanthenes from gamboge [J]. *J Sep Sci*, 2016, 39(3): 559-565.
- [118] Zhang Z X, Liang L L, Cao G. Critical role of miR-26a-5p/Wnt5a signaling in gambogic acid-induced inhibition of gastric cancer [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2021, 35(4): e22721.
- [119] Hatami E, Nagesh P K B, Jaggi M, *et al.* Gambogic acid potentiates gemcitabine induced anticancer activity in non-small cell lung cancer [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 888: 173486.
- [120] Liu C, Xu J X, Guo C X, *et al.* Gambogic acid induces endoplasmic reticulum stress in colorectal cancer via the aurora A pathway [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 736350.
- [121] He Y, Ding J, Lin Y, *et al.* Gambogic acid alters chemosensitivity of breast cancer cells to adriamycin [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2015, 15: 181.
- [122] Xu Q Q, Guo J S, Chen W D. Gambogic acid reverses P-glycoprotein mediated multidrug resistance in HepG2/Adr cells and its underlying mechanism [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 508(3): 882-888.
- [123] Wang M, Zhan F, Cheng H, *et al.* Gambogic acid inhibits basal autophagy of drug-resistant hepatoma cells and improves its sensitivity to adriamycin [J]. *Biol Pharm Bull*, 2022, 45(1): 63-70.
- [124] 余琼芳, 周雅丽, 张变, 等. 新藤黄酸-pH 敏感脂质体在大鼠体内药物代谢动力学研究 [J]. 江西中医药大学学报, 2018, 30(1): 81-83.
- [125] Wang B L, Cheng W Y, Zhang C Y, *et al.* Self-assembled micelles based on gambogic acid-phospholipid complex for sustained-release drug delivery [J]. *J Microencapsul*, 2019, 36(6): 566-575.
- [126] Lin T Y, Zhu T T, Xun Y, *et al.* A novel drug delivery system of mixed micelles based on poly(ethylene glycol)-poly(lactide) and poly(ethylene glycol)-poly(ϵ -caprolactone) for gambogic acid [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2019, 35(12): 757-764.
- [127] Liu H H, Chen H, Cao F H, *et al.* Amphiphilic block copolymer poly (acrylic acid)-B-polycaprolactone as a novel pH-sensitive nanocarrier for anti-cancer drugs delivery: *In-vitro* and *in-vivo* evaluation [J]. *Polymers*, 2019, 11(5): 820.
- [128] 尹孝莉, 周思敏, 吴方雨, 等. 新藤黄酸纳米乳的制备、表征以及体外抗肿瘤药效学的研究 [J]. 中南药学, 2021, 19(4): 565-572.
- [129] Lin T Y, Fang Q Y, Peng D Y, *et al.* PEGylated non-ionic surfactant vesicles as drug delivery systems for Gambogic acid [J]. *Drug Deliv*, 2013, 20(7): 277-284.
- [130] Lin T Y, Huang X, Wang Y Y, *et al.* Long circulation nanostructured lipid carriers for gambogic acid: Formulation design, characterization, and pharmacokinetic [J]. *Xenobiotica*, 2017, 47(9): 793-799.
- [131] Tang X Z, Sun J, Ge T, *et al.* PEGylated liposomes as delivery systems for Gambogic acid: Characterization and *in vitro/in vivo* evaluation [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2018, 172: 26-36.
- [132] 李囡囡, 费伟东, 张燕, 等. mPEG 修饰的新藤黄酸介孔硅纳米粒的制备及体外评价 [J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(14): 1451-1457.
- [133] Cheng W Y, Wang B L, Zhang C Y, *et al.* Preparation and preliminary pharmacokinetics study of GNA-loaded zein

- nanoparticles [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2019, 71(11): 1626-1634.
- [134] Zha L Q, Qian J J, Wang B L, *et al.* *In vitro /in vivo* evaluation of pH-sensitive gambogenic acid loaded Zein nanoparticles with polydopamine coating [J]. *Int J Pharm*, 2020, 587: 119665.
- [135] Farran B, Montenegro R C, Kasa P, *et al.* Folate-conjugated nanovehicles: Strategies for cancer therapy [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2020, 107: 110341.
- [136] 施晓艳, 盛晨鸣, 赵慧敏, 等. 透明质酸修饰新藤黄酸脂质体的制备及其在大鼠体内药动学及肝靶向研究 [J]. *中南药学*, 2019, 17(3): 342-346.
- [137] Huang P, Yang L L, Wang C Y, *et al.* Preparation and characterization of folate targeting magnetic nanomedicine loaded with gambogenic acid [J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2015, 15(7): 4774-4783.
- [138] 陈亚军, 杨丽丽, 王伟, 等. 新藤黄酸叶酸靶向磁性纳米粒在大鼠体内的药代动力学研究 [J]. *合肥师范学院学报*, 2018, 36(6): 47-50.
- [139] 常佳丽, 方清影, 张变, 等. 叶酸修饰新藤黄酸泡囊对人肝癌 HepG2 细胞增殖及凋亡作用研究 [J]. *江西中医药大学学报*, 2018, 30(1): 84-88.
- [140] Wang B L, Yuan T T, Zha L Q, *et al.* Oral delivery of gambogenic acid by functional polydopamine nanoparticles for targeted tumor therapy [J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2021, 18(3): 1470-1479.

[责任编辑 时圣明]