

长春花生物碱药理活性及机制研究进展

张思祺¹, 徐思怡¹, 林小伟^{4,5}, 史若愚^{3*}, 于海洋^{1,2*}

1. 天津中医药大学中医药研究院, 天津 301617
2. 北京大学 天然药物及仿生药物全国重点实验室, 北京 100191
3. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300381
4. 天津中医药大学中学院, 天津 301617
5. 天津市现代中医理论创新转化重点实验室, 天津 301617

摘要: 中医药具有深厚的文化底蕴和悠久的历史传承, 不仅是中华文明体系的重要组成部分, 更构成了迄今为止保存最为完整的传统医学体系之一。长春花 *Catharanthus roseus* 作为具有重要药用价值的天然资源, 其体内合成的萜类吲哚生物碱展现出一系列独特的药理活性特征。其中, 以硫酸盐形式存在的长春碱和长春新碱作为国际公认的天然抗肿瘤药物前体, 已在临床肿瘤治疗中得到广泛应用。现代药理学研究证实, 该类活性成分在抗肿瘤、调节血糖、调控脂代谢等方面表现出显著的治疗潜力。通过系统梳理长春花生物碱的药效学特性, 为深入解析其药用价值提供理论支撑, 同时为其创新药物研发和临床转化应用指明研究方向。

关键词: 长春花生物碱; 长春碱; 长春新碱; 抗肿瘤; 血管生成; 免疫; 降血糖; 调血脂

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)12-4490-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.12.030

Research progress on pharmacological activity and mechanism of alkaloids in *Catharanthus roseus*

ZHANG Siqu¹, XU Siyi¹, LIN Xiaowei^{4,5}, SHI Ruoyu³, YU Haiyang^{1,2}

1. College of Chinese Materia Medica, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China
2. State Key Laboratory of Natural and Biomimetic Drugs, Peking University, Beijing 100191, China
3. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300381, China
4. School of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China
5. Tianjin Key Laboratory of Modern Chinese Medicine Theory of Innovation and Application, Tianjin 301617, China

Abstract: Traditional Chinese medicine, with its deep cultural heritage and long history of inheritance, is not only an important component of Chinese civilisation system, but also one of the most completely preserved traditional medical systems so far. As a natural resource with important medicinal value, Changchunhua (*Catharanthus roseus*) exhibits a series of unique pharmacological activity profiles of terpenoid indole alkaloids synthesized in its body. Among these, vinblastine and vincristine, existing in the form of sulphate, have been widely used in clinical oncology treatment as internationally recognised natural antitumor drug precursors. Modern pharmacological studies have confirmed that this class of active ingredients has shown significant therapeutic potential in antitumor, bloodglucose regulation, and lipid metabolism regulation. By systematically combing the pharmacodynamic properties of alkaloids in *Catharanthus roseus*, this paper provides a theoretical support for in-depth analysis of their medicinal value, and points out research directions for innovative drug research and development and clinical translational application.

Key words: alkaloids in *Catharanthus roseus*; vinblastine; vincristine; antitumor; angiogenesis; immunity; hypoglycemic; blood lipid regulation

收稿日期: 2025-03-01

基金项目: 天津市自然科学基金资助项目 (23JCJQJC00040); 天然药物及仿生药物全国重点实验室开放基金资助项目 (K202417)

作者简介: 张思祺, 硕士研究生, 研究方向为中药抗肿瘤药理。E-mail: zhangsq202109@163.com

*通信作者: 史若愚, 副主任医师, 从事中西医结合危重症研究。E-mail: mydreamfish@126.com

于海洋, 教授, 博士生导师, 从事中药抗肿瘤药理研究。E-mail: hyyu@tjutcm.edu.cn

中医药作为中华文明的医学精髓，通过典籍传承与经验传递 2 种形式得以完整保存，并在持续的理论扬弃与临床创新中构建起独特的诊疗体系。这一兼具历史纵深与实践智慧的传统医学范式，不仅为历代民众提供了切实有效的健康保障，更为人类医学宝库贡献了珍贵的学术遗产。其核心诊疗理念植根于《黄帝内经》“三因制宜”（因人、因时、因地）的辨证思维，强调通过动态化调整方剂组成与药物配伍比例，实现个体病理状态与治疗方案的精准契合。相较于西医标准化的治疗范式，这种个体化医疗模式在循证医学研究中展现出显著优势：既能提升治疗应答率，又可降低药物不良反应，从而优化患者的治疗依从性与生活质量^[1]。现代药理学研究进一步揭示，中药通过“多组分-多靶点”的调控网络，可有效缓解放化疗引发的骨髓抑制、消化道反应等并发症，其协同减毒效应在肿瘤治疗领域已获系统生物学研究佐证。

长春花 *Catharanthus roseus* (L.) G. Don 系夹竹桃科长春花属亚灌木，由瑞典植物学家 Carl Linnaeus 首次系统分类。该物种性味苦寒，主归肝经，具解毒抗癌、清热平肝之效，原产于马达加斯加，现广泛栽培于全球热带至亚热带地区，我国华东至西南地区已有规模化种植。其药理活性核心为生物碱，迄今已分离鉴定逾 130 种，以长春碱和长春新碱临床应用最为广泛。长春花生物碱独特的抗肿瘤活性及作用机制备受关注。这类生物碱通过特异性抑制微管蛋白聚合、干扰肿瘤细胞有丝分裂，已成为临床治疗白血病、淋巴瘤及多种实体瘤的一线化疗药物。此外，长春花生物碱还展现出调节糖脂代谢、抑制细菌及真菌生长、调控炎症反应及抗氧化等药用潜力。然而，随着肿瘤耐药性问题的加剧及化疗不良反应对患者生存质量的长期影响，深入解析长春花生物碱的多靶点作用机制，成为当前抗肿瘤药物研究的前沿热点。本文系统梳理了近年来长春花生物碱的药理活性研究进展，聚焦其分子作用机制的多维解析（如微管动力学调控、凋亡信号通路激活、免疫微环境调节等），为突破现有化疗药物的局限性提供理论依据，同时为天然产物的现代化开发提供新思路。

1 长春花生物碱分类

长春花中的生物碱成分纷繁复杂，赋予了长春花多种药理活性。根据化学结构和组成的不同，可将长春花生物碱分为单吲哚生物碱、二聚吲哚生物

碱、其他生物碱、生物碱衍生物 4 大类（表 1）。单吲哚生物碱由单个吲哚环构成，结构相对简单但药理活性多样，如长春质碱（具镇静作用）、文多灵（调节神经活性）和利血平（降血压）。二聚吲哚生物碱由 2 个吲哚环通过复杂方式连接，抗癌效果尤为突出，代表成分包括长春碱（治疗淋巴瘤）、环氧长春碱（抗白血病）和长春新碱（广谱抗癌）。其他生物碱含量较少但仍有药用价值，如它波宁（抗炎）和文可宾碱（免疫调节）。生物碱衍生物通过化学改良提升药效或降低毒性，如长春地辛（增强稳定性）、长春氟宁（靶向治疗）和长春瑞滨（提高生物利用度）^[2]。

2 长春花生物碱药理作用

2.1 抗肿瘤

根据 GLOBOCAN2022 全球癌症统计，2022 年全球新发癌症病例 1 874 万例，死亡病例 967 万例^[3]。其中中国癌症负担尤为突出：新发病例达 477 万（占全球 25.48%），死亡病例 256 万（占全球

表 1 长春花生物碱分类	
Table 1 Categories of alkaloids in <i>Catharanthus roseus</i>	
分类	成分
单吲哚生物碱	长春质碱
	文多灵
	利血平
	阿玛碱
	文朵尼定碱
	二氢文多尼宁碱
	荷哈默辛
	洛柯日宁碱
	去乙酰文多灵碱
	文朵宁
二聚吲哚生物碱	长春碱
	环氧长春碱
	长春新碱
	羟基长春碱
	长春罗定
	长春花双胺
其他生物碱	它波宁
	文可宾碱
	高马戡碱
	高马灵碱
	长春地辛
生物碱衍生物	长春氟宁
	长春瑞滨
	长春西汀
	长春新碱脂质体

26.47%)^[4]。值得注意的是,中国人口仅占全球 18%,但癌症发病与死亡占比均超过 25%,凸显防控形势严峻。在此背景下,抗肿瘤药物研发成为改善治疗效果的核心策略^[5],其进展不仅拓展了治疗选择范围,更能提升患者生存质量,为癌症精准治疗提供关键支撑。

近年来,传统中药的抗肿瘤价值获得国际认可。基于植物活性成分开发的新型疗法已在临床应用中获得验证^[6],其独特的多靶点作用机制通过以下途径发挥疗效:抑制癌细胞增殖、诱导凋亡、阻断肿瘤血管生成、调控免疫微环境等^[7]。这一系统性治疗优势为现代肿瘤学提供了创新研究方向。长春花作为重要的抗癌药用植物,其茎叶等部位已发现 130 多种生物碱成分^[8],其中长春碱和长春新碱的硫酸盐制剂临床应用最为广泛。长春碱主要治疗霍奇金淋巴瘤和绒毛膜癌,对卵巢癌、白血病等亦显示疗效;长春新碱则是儿童急性淋巴细胞白血病及食管癌等实体瘤治疗的关键药物。长春花生物碱通常通过诱导细胞凋亡、抑制血管生成、调节免疫三重机制发挥抗癌作用。

2.1.1 诱导细胞凋亡 破坏微管动态平衡诱导细胞周期停滞微管是细胞骨架的关键部分,它们不仅支撑细胞形态,还在细胞分裂、信号传递、物质运输、细胞运动及分化发育中发挥重要作用^[9]。 α 、 β -微管蛋白异二聚体不断分解和重组,这种动态变化直接影响细胞分裂。一旦动态平衡被破坏,细胞分裂就会停止,因此调控微管平衡是抑制癌细胞增殖的重要途径^[10]。

2005 年, Gigant 等^[11]利用 X 射线衍射技术首次解析了长春碱与微管蛋白的复合物结构,并精确定位了其结合位点。研究表明,长春碱与相邻微管蛋白二聚体的 α -亚基和 β -亚基相互作用,其结合位点位于相邻微管蛋白分子间的界面区域。2015 年, Chi 等^[12]提出“长春碱双面胶”机制,发现长春碱能阻止新的微管蛋白组装到微管上。在人宫颈癌 HeLa 细胞中,长春碱 [半数抑制浓度 (half maximal inhibitory concentration, IC_{50}) = 0.8 nmol/L] 10~100 nmol/L 能够使微管变性并破坏纺锤体,使分裂的癌细胞在有丝分裂中被浓缩的染色体阻断;在低浓度下,尽管其不能使纺锤体微管解聚,但也能有力地阻断有丝分裂,使细胞凋亡^[13]。长春新碱作用类似,但与微管结合更紧密、更稳定,因此只需低浓度即可抑制微管聚合^[14]。如在人急性淋巴细胞性白血

病 MOLT-4 细胞中,长春新碱 0.08 μ mol/L 即可使细胞凋亡率达到 70%,其机制是阻断微管形成,使细胞分裂停滞在 G_2/M 期,并激活凋亡相关半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (cystein-aspartate protease, Caspase)^[15]。长春碱、长春新碱、长春地辛均通过干扰微管动态平衡,阻止纺锤体形成,最终导致癌细胞周期停滞和凋亡^[16]。近年来从长春花中分离得到的新成分,如长春那啶 A (IC_{50} = 10 μ mol/L) 和异长春西辛 (IC_{50} = 4.8 μ mol/L),二者在 30 μ mol/L 时能够抑制微管蛋白的聚合,使人非小细胞肺癌 A549 细胞停滞在 G_2 期,同时降低抗凋亡蛋白水平,从而诱导细胞死亡^[17-18]。

长春碱类衍生物 (如长春氟宁、长春瑞滨) 与长春碱共享相同的微管蛋白靶点,且抗癌机制相似^[19-21]。实验发现,长春氟宁 50 nmol/L 可使肉瘤细胞分裂时染色体滞留在纺锤体两极^[13];长春瑞滨虽与微管蛋白结合较弱,但抗癌范围更广且毒性更低。新型衍生物文多灵二聚体与微管蛋白的结合能力 (-250.98 kJ/mol) 比长春碱 (-225.34 kJ/mol) 更强^[12],能有效阻止微管分解,提升抗癌效果^[22]。

(1) 激活 Caspase 级联反应: Caspase 是一类与细胞凋亡密切相关的蛋白酶家族,主要分为启动型和效应型。当细胞接收到凋亡信号时,启动型 Caspase 首先被激活,随后激活效应型 Caspase。效应型 Caspase 通过分解特定蛋白质 (如细胞骨架蛋白、DNA 修复酶等),最终导致细胞不可逆死亡^[23]。Caspase 级联反应通过 2 种途径被激活,分别为内源性凋亡通路及外源性凋亡通路^[24]。内源性凋亡通路由细胞内部损伤 (如 DNA 损伤、氧化应激等) 触发,线粒体在此过程中起核心作用^[25]。长春碱通过破坏线粒体膜电位,增加线粒体外膜通透性,促使细胞色素 C 释放。释放的细胞色素 C 与凋亡蛋白激活因子 1 结合,激活 Caspase 级联反应,引发凋亡^[13]。该研究还发现长春花生物碱可调节 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 家族蛋白,如增加促凋亡蛋白 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax)、减少抑凋亡蛋白 Bcl-2 的表达,进一步促进细胞色素 C 释放。外源性凋亡通路由细胞表面死亡受体,如肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、TNF 受体超家族成员 6 (TNF receptor superfamily member 6, FAS) 受体激活启动,死亡受体与配体 (如 FasL) 结合后,形成死亡诱导信号复合体^[26],招募并激活 Caspase-8^[27]。活化的

Caspase-8 直接激活下游 Caspase-3/7, 切割多种细胞内的蛋白质, 包括细胞骨架蛋白、DNA 修复酶等, 导致细胞死亡^[28]。如长春瑞滨可通过增加 Fas 受体表达, 促进 Fas/FasL 信号传递, 从而激活外源性凋亡通路^[29]。

(2) 调控磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 和 p53 通路: 长春花生物碱通过调控关键信号通路促进肿瘤细胞死亡。PI3K/Akt 信号通路是细胞生物学中重要的信号传导通路, 广泛调控细胞增殖、存活、迁移、代谢等生物过程^[30]。该通路在癌细胞中常过度活跃, 导致细胞无限增殖, 在癌症的发生、发展及耐药中起着关键作用, 成为癌症的关键靶点^[31-33]。长春新碱能降低 Akt 磷酸化水平, 切断癌细胞生存信号^[34]。p53 通路是关键的信号转导途径, 涉及对细胞应激(如 DNA 损伤、缺氧、营养不良等)的反应。长春新碱和长春瑞滨 0.1 $\mu\text{mol/L}$ 干预人乳腺癌细胞 MCF-7 能够引发 DNA 损伤, 随后 p53 蛋白启动双重保护, 上调促凋亡蛋白 Bax 引发线粒体凋亡, 同时通过 p21 蛋白将细胞分裂阻滞在 G₁ 期, 使肿瘤细胞丧失增殖能力^[35-36]。

2.1.2 抑制血管生成 在肿瘤发生发展中, 血管生成是支撑肿瘤增殖和转移的关键病理过程。随着瘤体扩大导致的缺氧和代谢压力, 肿瘤微环境通过上调血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等促血管生成因子诱导新生血管形成, 以满足其代谢需求并促进转移^[37]。靶向 VEGF 信号通路的抗血管生成治疗已成为重要治疗策略, 但其疗效受限于肿瘤异质性和耐药机制。

管动力学在血管生成中发挥核心调控作用, 尤其影响内皮细胞迁移和管腔形成^[38]。长春碱和长春新碱作为强效的微管抑制剂, 通过干扰微管动态平衡, 不仅阻滞肿瘤细胞有丝分裂, 还可特异性破坏血管生成相关功能^[39-40]。研究显示, 长春碱 [最大耐受剂量(maximum tolerated dose, MTD)=10 mg/kg] 和长春新碱(MTD=3 mg/kg)在小鼠腺癌肿瘤模型中通过选择性破坏肿瘤血管完整性, 诱导血流减少和血管介导的肿瘤坏死, 同时保持正常组织微血管稳态^[41]。长春新碱可呈剂量相关性抑制人神经胶质瘤 U87 和 U373 细胞中缺氧诱导因子-1 α 的表达, 进而下调 VEGF 水平, 形成抗血管生成的级联效应^[34,42]。此外, 长春新碱通过抑制人恶性胶质母细胞瘤 U87MG 细胞模型中 Akt 信号通路的磷

酸化, 显著降低内皮细胞增殖和成管能力^[43]。

2.1.3 免疫调节作用 上海交通大学研究团队揭示长春新碱通过双重作用机制重编程肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs): 一方面通过激活核因子- κB (nuclear factor- κB , NF- κB)信号通路上调还原型辅酶叶绿醇基因表达, 促进 TAMs 内活性氧生成; 另一方面, 活性氧通过驱动转录因子 EB 核转位诱导溶酶体生物发生, 显著增强 TAMs 的吞噬功能及 M₁ 型极化。机制研究表明, 经长春新碱处理的 TAMs 可逆转 CD8⁺ T 细胞的免疫抑制微环境, 提升其增殖活性及肿瘤杀伤能力。值得注意的是, 该药物与程序性细胞死亡蛋白-1(programmed cell death protein-1, PD-1)抑制剂联用可产生协同抗肿瘤效应, 在动物模型中实现近完全的肿瘤生长抑制^[44]。

长春花生物碱通过影响细胞凋亡、血管生成、免疫调节等过程发挥抗肿瘤活性的作用机制见图 1。

2.2 其他药理作用

2.2.1 降血糖和调血脂 长春花生物碱可通过多靶点机制调节糖脂代谢: 其核心成分文多灵和长春质碱通过刺激胰岛 β 细胞胰岛素分泌、激活腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK)/Akt 信号通路, 增强外周组织葡萄糖摄取, 并抑制肝脏糖异生及促进糖原合成。机制研究显示, 文多灵通过双重作用改善胰岛素敏感性: 一方面通过抑制蛋白酪氨酸磷酸酶 1B 活性(IC₅₀=3.97 $\mu\text{mol/L}$)和 Kv2.1 通道(IC₅₀=31 $\mu\text{mol/L}$)阻滞保护 β 细胞功能; 另一方面激活胰岛素受体底物(insulin receptor substrate, IRS)/PI3K/Akt/葡萄糖转运蛋白(glucose transporter, GLUT)信号级联, 如文多灵 12.5、25.0 $\mu\text{g/mL}$ 能显著提升大鼠成肌 L6 细胞的 GLUT4 膜转位及糖原合成能力, 文多灵 20 mg/kg 对链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠的作用也如此^[45-48]。在文多灵 20 mg/kg 处理的 DB/DB 小鼠模型和文多灵 40 mg/kg 处理的经链脲佐菌素/高脂饮食诱导的 2 型糖尿病大鼠模型中, 文多灵干预可显著降低空腹血糖、糖化血红蛋白及动脉粥样硬化指数, 并改善口服葡萄糖耐量试验曲线下面积和脂质谱异常^[49]。该系列研究系统揭示了长春花生物碱通过胰腺-肝脏-骨骼肌多器官协同作用实现降糖调脂的药理机制。

2.2.2 抗菌 研究表明, 长春花乙醇提取物具有广谱抗菌特性, 可显著抑制细菌及真菌生长^[50]。其毛

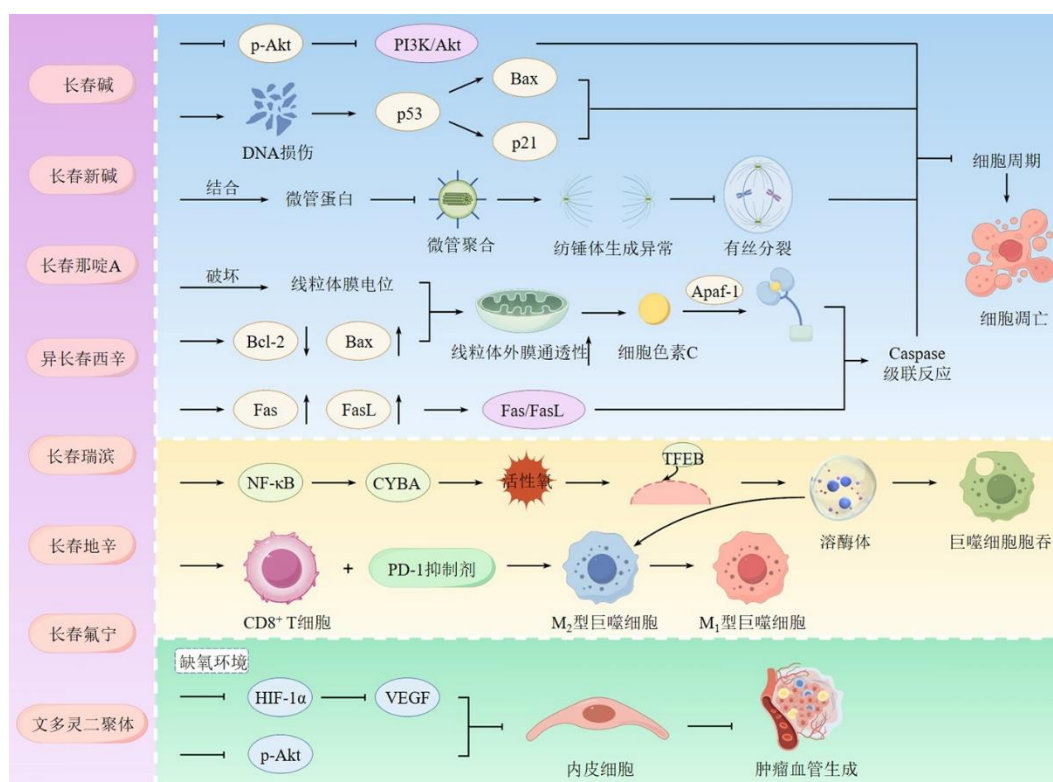


图 1 长春花生物碱通过影响细胞凋亡、血管生成、免疫调节等过程发挥抗肿瘤活性

Fig. 1 Alkaloids in *Catharanthus roseus* exert antitumor activity by affecting apoptosis, angiogenesis, and immunomodulatory processes

状根培养体系合成的长春碱类生物碱（如长春碱、长春新碱）在液态培养条件下抗菌效能更为突出，作用机制涉及破坏微生物细胞膜完整性、抑制关键生物大分子（蛋白质/核酸）合成及干扰能量代谢通路^[51]。2023 年基于该类生物碱开发的新型抗皮肤癣菌制剂展现出优于传统合成药物的安全性与疗效^[52]。分子对接分析证实，文朵宁与细菌青霉素结合蛋白（penicillin binding proteins, PBPs）存在高亲和力相互作用，提示其在食品防腐领域的应用潜力^[53]。值得注意的是，长春花中分离的异喹啉类生物碱（1'R,2'S）-cooptichine B 对多重耐药菌株表现出特异性抗菌活性，进一步拓展了其药用价值^[54]。

2.2.3 抗炎 长春花生物碱展现出多靶点抗炎活性：长春胺在脂多糖诱导的急性肺损伤小鼠模型中可呈剂量相关性抑制巨噬细胞一氧化氮（ $IC_{50}=8.2 \mu\text{mol/L}$ ）、TNF- α 及促炎介质释放，同时上调白细胞介素-10（interleukin-10, IL-10）水平；且在小鼠急性肺损伤模型中，长春胺 40 mg/kg 可显著降低肺泡灌洗液炎症细胞浸润和血清 IL-1 β /IL-6 水平^[55]。机制研究表明，长春花乙醇提取物通过抑制诱导型一氧化氮合酶（inducible nitric oxide synthase, iNOS）/

环氧合酶-2（cyclooxygenase-2, COX-2）表达及 NF- κ B 信号转导（I κ B- α 磷酸化阻断）实现一氧化氮/前列腺素 E₂（prostaglandin E₂, PGE₂）和 IL-1 β /IL-6 的转录/翻译双重调控^[56]。值得注意的是，单萜吡啶生物碱它波宁作为高选择性 NOD 样受体热蛋白结构域 3（NOD like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3）抑制剂（ $IC_{50}=0.71 \mu\text{mol/L}$ ），可在巨噬细胞（1~40 $\mu\text{mol/L}$ ）及小鼠模型（10、20 和 40 mg/kg）中有效阻断炎症小体活化所介导的 IL-1 β 成熟，在 NLRP3 依赖性腹膜炎、急性肺损伤及脓毒症模型中均显著缓解病理进程^[57]。该系列研究系统阐明了长春花生物碱通过 NF- κ B/NLRP3 双重通路调控炎症级联反应的分子机制。

2.2.4 抗氧化 超氧阴离子（ $O_2^{\cdot-}$ ）作为活性氧的重要组成部分，具有双相生物学效应：生理浓度下参与细胞增殖、分化及自噬的调控，但其过量蓄积可诱导氧化应激，引发脂质过氧化、蛋白质变性和 DNA 损伤，导致病理性改变^[58]。研究证实，长春新碱对超氧阴离子具有显著清除能力（ $IC_{50}=25.6 \mu\text{g/mL}$ ），呈现剂量依赖性清除效应，在 10 $\mu\text{mol/L}$ 浓度时清除率超 50%，其效能与维生素 C 相当^[59-60]。值得注

意的是, 长春新碱可同时通过提升胞内活性氧水平激活促凋亡信号级联, 包括丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 和 NF- κ B 通路介导的细胞死亡^[35]。与之互补的是, 长春质碱 120、135、150 μ mol/L 可通过上调超氧化物歧化

酶 (superoxide dismutase, SOD) 及谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 活性增强细胞抗氧化防御系统, 有效缓解氧化应激损伤^[61]。该双重调节机制揭示了长春花生物碱在氧化应激相关疾病中的潜在治疗价值, 见图 2。

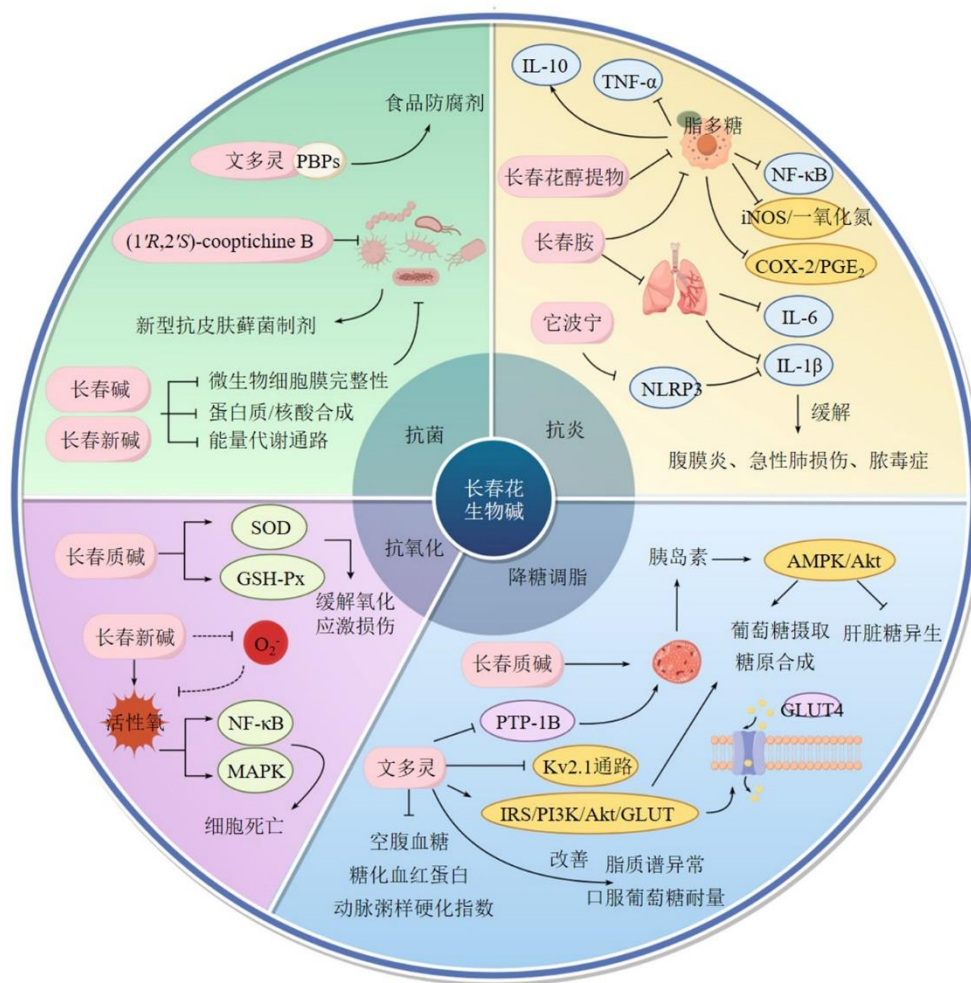


图 2 长春花生物碱的其他药理活性

Fig. 2 Other pharmacological activities of alkaloids in *Catharanthus roseus*

3 结语与展望

长春花作为具有重要药用价值的植物资源, 其富含结构多样的生物碱类成分凭借其抗肿瘤特性已成为肿瘤治疗研究热点, 其作用机制涵盖诱导凋亡、抗血管生成及免疫调节等多重途径, 但对于其作用机制的系统解析仍存在显著不足, 亟待通过构效关系研究和作用网络解析进一步推动创新药物研发, 以充分释放其临床转化潜力。

典型微管抑制剂长春碱与长春新碱通过破坏微管动力学平衡, 干扰纺锤体形成引发 G₂/M 期阻滞及凋亡, 其机制涉及 PI3K/Akt 信号失活、p53 通路激活及线粒体/死亡受体通路调控。然而, 长期应

用易诱发耐药机制, 包括微管蛋白结合亲和力下降、三磷酸腺苷结合盒转运蛋白过度激活及凋亡通路异常等。临床实践表明, 长春花生物碱联合化疗可显著提升疗效并延缓耐药, 典型方案包括霍奇金淋巴瘤的 MOPP (氮芥、长春新碱、丙卡巴肼、泼尼松) 与 ABVD (阿霉素、博来霉素、长春碱、达卡巴嗪) 方案^[62]。其中 VDP 方案 (长春新碱、柔红霉素、泼尼松) 治疗儿童急性淋巴细胞白血病完全缓解率达 90% 以上。最新研究显示, 其与 PD-1/PD-L1 抑制剂联用可通过协同增效机制重塑肿瘤免疫微环境, 显著增强抗肿瘤应答。

长春花生物碱类药物展现出广谱抗癌活性: 长

春碱对睾丸癌（完全缓解率 30%）、绒毛膜癌（有效率 68%）及黑色素瘤、卵巢癌等实体瘤具有明确疗效；长春新碱作为恶性淋巴瘤、生殖细胞肿瘤及神经母细胞瘤的核心治疗药物，其适应证已扩展至尤文肉瘤、多发性骨髓瘤等 16 类恶性肿瘤^[63]；长春地辛被列为非小细胞肺癌标准化疗方案，同时覆盖乳腺癌及小细胞肺癌^[64-65]；长春瑞滨则是晚期非小细胞肺癌和膀胱癌的重要治疗选择^[66]。

除抗肿瘤活性外，长春花生物碱仍具有多种药理活性，如通过多种机制调节糖脂代谢、抑制多种细菌及真菌生长、调控炎症级联反应及氧化应激等。长春花生物碱在多种疾病治疗中具有广阔的应用前景，未来还需进一步深入探究其作用机制和临床应用价值。

然而，此类药物存在显著临床风险。澳大利亚治疗商品管理局明确警示其仅限静脉给药，鞘内注射可致致死性神经毒性（截至 2022 年 DAEN 数据库已收录 3 例给药错误报告，含 1 例死亡）。常见剂量相关性毒性包括周围神经病变（发生率 35%~68%）、骨髓抑制（III/IV 级中性粒细胞减少达 20%~40%）及消化道反应^[67-68]。针对长春花生物碱的临床风险，当前研发亟需聚焦于提升肿瘤靶向性策略：通过结构修饰优化药动学特性；构建脂质体/白蛋白纳米粒等新型递送系统降低系统毒性；开发抗体偶联药物实现精准杀伤^[69-70]。这些技术突破有望重塑长春花生物碱类药物的临床价值，并向精准化、智能化与多模态治疗方向拓展。

长春花生物碱的临床应用面临显著的生产瓶颈：其天然丰度极低（如长春碱的质量分数仅为 0.000 5%~0.001%），传统植物提取工艺存在生态压力大、成本效益比低等缺陷^[70]。当前突破方向聚焦于合成生物学技术——通过代谢工程改造长春花萜类吲哚生物碱合成通路关键酶的表达水平，或构建酵母/大肠杆菌微生物异源合成平台实现长春碱类药物的规模化生产^[71]。通过这些策略，有望突破长春花生物碱产量低的瓶颈，为开发高效的天然药物资源提供新的思路和方法。

综上，长春花生物碱虽具有多重药理活性，但其临床应用仍受制于耐药性频发、脱靶毒性显著、生物合成效率低下及化学修饰技术瓶颈。未来研究需从多维度突破，以推动其发展。本文系统解析了长春花生物碱的多维度抗癌分子机制，为新型抗肿瘤药物研发提供先导化合物与分子靶标。同时，为

传统药用植物的现代化开发提供了参考，对推动天然药物资源的高效利用及拓展肿瘤治疗策略具有显著的科学价值和社会经济意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 林丽丽, 周怡, 刘红涛, 等. 中药双向调控肿瘤免疫治疗癌症的机制研究 [J]. 中医学报, 2024, 39(4): 743-750.
- [2] 杨莹莹, 张广晶, 徐雅娟, 等. 长春花化学成分研究进展 [J]. 世界中医药, 2014, 9(7): 955-957.
- [3] 滕熠, 张晓丹, 夏昌发, 等. 中国与全球癌症发病、死亡和患病对比及其预测分析: GLOBOCAN 2022 数据解读 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2024, 31(23): 1413-1420.
- [4] 张正, 张莉芳, 刘彦廷, 等. 《2022 全球癌症统计报告》解读 [J]. 中国医院统计, 2024, 31(5): 393-400.
- [5] 黄青, 薛畅, 胡胜. 2023 年 FDA 批准的癌症治疗药物进展 [J]. 肿瘤防治研究, 2024, 51(7): 542-545.
- [6] 范广宇, 黎迎, 张倩倩, 等. 天然多酚纳米微粒材料研究进展及在癌症治疗中的应用 [J]. 中草药, 2024, 55(14): 4953-4961.
- [7] 安德兴. 抗肿瘤中药在癌症治疗与预防中的应用 [J]. 中国医药指南, 2017, 15(9): 16-17.
- [8] Uniyal G C, Bala S, Mathur A K, et al. Symmetry C18 column: A better choice for the analysis of indole alkaloids of *Catharanthus roseus* [J]. *Phytochem Anal*, 2001, 12(3): 206-210.
- [9] Jang E H, Choi H, Hur E M. Microtubule function and dysfunction in the nervous system [J]. *Mol Cells*, 2024, 47(10): 100111.
- [10] Mitchison T, Kirschner M. Dynamic instability of microtubule growth [J]. *Nature*, 1984, 312(5991): 237-242.
- [11] Gigant B, Wang C G, Ravelli R B G, et al. Structural basis for the regulation of tubulin by vinblastine [J]. *Nature*, 2005, 435(7041): 519-522.
- [12] Chi S M, Xie W, Zhang J W, et al. Theoretical insight into the structural mechanism for the binding of vinblastine with tubulin [J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2015, 33(10): 2234-2254.
- [13] Jordan M A, Wilson L. Microtubules as a target for anticancer drugs [J]. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4(4): 253-265.
- [14] Lobert S, Vulevic B, Correia J J. Interaction of *Vinca* alkaloids with tubulin: A comparison of vinblastine, vincristine, and vinorelbine [J]. *Biochemistry*, 1996, 35(21): 6806-6814.
- [15] 董如男. 长春新碱诱导白血病 MOLT-4 细胞凋亡及其机制研究 [J]. 西南国防医药, 2016, 26(3): 278-281.

- [16] 习利平, 宋新波, 张丽娟. 长春碱类抗肿瘤药的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2011, 34(1): 59-62.
- [17] Hirasawa Y, Kase A, Okamoto A, *et al.* Vincalidine A, a unique bisindole alkaloid from *Catharanthus roseus* [J]. *J Nat Med*, 2024, 78(2): 382-392.
- [18] Hiroki M, Abulikemu A, Totsuka C, *et al.* Isovincathicine from *Catharanthus roseus* induces apoptosis in A549 cells [J]. *J Nat Med*, 2024, 78(1): 216-225.
- [19] Chatterjee S K, Laffray J, Patel P, *et al.* Interaction of tubulin with a new fluorescent analogue of vinblastine [J]. *Biochemistry*, 2002, 41(47): 14010-14018.
- [20] Pommier Y, Cherfils J. Interfacial inhibition of macromolecular interactions: Nature's paradigm for drug discovery [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2005, 26(3): 138-145.
- [21] Pommier Y, Marchand C. Interfacial inhibitors: Targeting macromolecular complexes [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2011, 11(1): 25-36.
- [22] 李爱静. 长春碱及文多灵二聚体与 α,β -微管蛋白相互作用分子动力学研究 [D]. 昆明: 云南大学, 2018.
- [23] Van Opdenbosch N, Lamkanfi M. Caspases in cell death, inflammation, and disease [J]. *Immunity*, 2019, 50(6): 1352-1364.
- [24] Kesavardhana S, Subbarao Malireddi R K, Kanneganti T D. Caspases in cell death, inflammation, and pyroptosis [J]. *Annu Rev Immunol*, 2020, 38: 567-595.
- [25] Newton K, Strasser A, Kayagaki N, *et al.* Cell death [J]. *Cell*, 2024, 187(2): 235-256.
- [26] Wilson N S, Dixit V, Ashkenazi A. Death receptor signal transducers: Nodes of coordination in immune signaling networks [J]. *Nat Immunol*, 2009, 10(4): 348-355.
- [27] Wertz I E, Dixit V M. Regulation of death receptor signaling by the ubiquitin system [J]. *Cell Death Differ*, 2010, 17(1): 14-24.
- [28] Kaufmann T, Strasser A, Jost P J. Fas death receptor signalling: Roles of Bid and XIAP [J]. *Cell Death Differ*, 2012, 19(1): 42-50.
- [29] Smith G A. Current status of vinorelbine for breast cancer [J]. *ONCOLOGY*, 1995, 9(8): 767-773.
- [30] Bhaskar P T, Hay N. The two TORCs and Akt [J]. *Dev Cell*, 2007, 12(4): 487-502.
- [31] Brugge J, Hung M C, Mills G B. A new mutational activation in the PI3K pathway [J]. *Cancer Cell*, 2007, 12(2): 104-107.
- [32] Liu P X, Cheng H L, Roberts T M, *et al.* Targeting the phosphoinositide 3-kinase pathway in cancer [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2009, 8(8): 627-644.
- [33] Manning B D, Cantley L C. Akt/PKB signaling: Navigating downstream [J]. *Cell*, 2007, 129(7): 1261-1274.
- [34] 周宇坤, 李青, 张昊瑞, 等. 中药小分子抑制新生血管形成机制的研究进展 [J]. 海军军医大学学报, 2023, 44(5): 616-621.
- [35] Dumontet C, Jordan M A. Microtubule-binding agents: A dynamic field of cancer therapeutics [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2010, 9(10): 790-803.
- [36] Wang L G, Liu X M, Kreis W, *et al.* The effect of antimicrotubule agents on signal transduction pathways of apoptosis: A review [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1999, 44(5): 355-361.
- [37] 侯慧敏, 常雪柯, 张乐颖, 等. 新型抗 VEGF 疗法在新生血管性年龄相关性黄斑变性中的研究进展 [J]. 药学前沿, 2024, 27(10): 268-277.
- [38] 方思尹, 刘辰, 吴晋晖. 微管抑制剂在血管新生性疾病中的作用机制研究进展 [J]. 基础医学与临床, 2023, 43(2): 327-331.
- [39] Garg N, Farhat J, Dhankhar S, *et al.* Vincristine in cancer therapy: Mechanisms, efficacy, and future perspectives [J]. *Curr Med Chem*, 2024.
- [40] Mabeta P, Pepper M S. A comparative study on the anti-angiogenic effects of DNA-damaging and cytoskeletal-disrupting agents [J]. *Angiogenesis*, 2009, 12(1): 81-90.
- [41] Hill S A, Lonergan S J, Denekamp J, *et al.* Vinca alkaloids: Anti-vascular effects in a murine tumour [J]. *Eur J Cancer*, 1993, 29(9): 1320-1324.
- [42] Park K J, Yu M O, Park D H, *et al.* Role of vincristine in the inhibition of angiogenesis in glioblastoma [J]. *Neuro Res*, 2016, 38(10): 871-879.
- [43] Shen L, Li S, Wang Y L, *et al.* Alternating electric fields transform the intricate network of tumour vasculature into orderly parallel capillaries and enhance the anti-angiogenesis effect of bevacizumab [J]. *Cell Prolif*, 2025, 58(1): e13734.
- [44] Wang Y N, Wang Y Y, Wang J, *et al.* Vinblastine resets tumor-associated macrophages toward M1 phenotype and promotes antitumor immune response [J]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(8): e007253.
- [45] Yao X G, Chen F L, Li P, *et al.* Natural product vindoline stimulates insulin secretion and efficiently ameliorates glucose homeostasis in diabetic murine models [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 150(1): 285-297.
- [46] Tiong S H, Looi C Y, Arya A, *et al.* Vindogentianine, a hypoglycemic alkaloid from *Catharanthus roseus* (L.) G. Don (Apocynaceae) [J]. *Fitoterapia*, 2015, 102: 182-188.
- [47] Shijina B N, Radhika A, Sherin S, *et al.* Vindoline exhibits anti-diabetic potential in insulin-resistant 3T3-L1

- adipocytes and L6 skeletal myoblasts [J]. *Nutrients*, 2023, 15(13): 2865.
- [48] Singh P, Singh D P, Patel M K, *et al.* Vindoline is a key component of *Catharanthus roseus* leaf juice extract prepared through an Ayurveda-based method for ameliorating insulin-resistant type 2 diabetes [J]. *Protoplasma*, 2025, 262(3): 667-681.
- [49] Oguntibeju O O, Aboua Y, Goboza M. Vindoline-a natural product from *Catharanthus roseus* reduces hyperlipidemia and renal pathophysiology in experimental type 2 diabetes [J]. *Biomedicines*, 2019, 7(3): 59.
- [50] Arulvendhan V, Saravana Bhavan P, Rajaganesh R. Molecular identification and phytochemical analysis and bioactivity assessment of *Catharanthus roseus* leaf extract: Exploring antioxidant potential and antimicrobial activities [J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2024, 196(11): 7614-7641.
- [51] Hanafy M S, Matter M A, Asker M S, *et al.* Production of indole alkaloids in hairy root cultures of *Catharanthus roseus* L. and their antimicrobial activity [J]. *S Afr N J Bot*, 2016, 105: 9-18.
- [52] Bhayana T, Gupta S. Elucidating the antifungal activity and mechanism of action of bioactive phytochemicals against fungal dermatitis isolates [J]. *Arch Dermatol Res*, 2023, 315(5): 1129-1141.
- [53] Jamal Q M S, Ahmad V. Identification of metabolites from *Catharanthus roseus* leaves and stem extract, and *in vitro* and *in silico* antibacterial activity against food pathogens [J]. *Pharmaceuticals*, 2024, 17(4): 450.
- [54] Du K C, Liu Y X, Zong K Q, *et al.* Isoquinoline alkaloids from the *Corydalis tomentella* with potential anti-hepatoma and antibacterial activities [J]. *Phytochemistry*, 2022, 200: 113240.
- [55] Patangrao Renuke A, Kumar Banothu A, Kumar Bharani K, *et al.* Vincamine, an active constituent of *Vinca rosea* ameliorates experimentally induced acute lung injury in Swiss albino mice through modulation of Nrf-2/NF- κ B signaling cascade [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 108: 108773.
- [56] Kang Y, Liu Z Z, Li W J, *et al.* Anti-oxidative and anti-inflammatory activities of the ethanol extract of edible flower from *Chimonanthus praecox* [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1004520.
- [57] Xu H W, Li W F, Hong S S, *et al.* Tabersonine, a natural NLRP3 inhibitor, suppresses inflammasome activation in macrophages and attenuate NLRP3-driven diseases in mice [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(6): 1252-1261.
- [58] 张雯, 张娇, 李平, 等. 荧光/化学发光探针成像检测超氧阴离子自由基的研究进展 [J]. *分析化学*, 2017, 45(12): 1838-1844.
- [59] 杨柳青. 长春花活性成分时空动态及其抗氧化抗炎活性研究 [D]. 哈尔滨: 东北林业大学, 2014.
- [60] 靳萍奎, 姜相明, 顾平, 等. 小蔓长春花提取物对脑缺血大鼠血液流变学及抗氧化能力的影响 [J]. *山东医药*, 2012, 52(9): 26-28.
- [61] Gholami F, Seyedalipour B, Heidari-Kalvani N, *et al.* Catharanthine, an anticancer *Vinca* alkaloid: An *in silico* and *in vitro* analysis of the autophagic system as the major mechanism of cell death in liver HepG2 cells [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2024, 397(11): 8879-8892.
- [62] Caputi L, Franke J, Farrow S C, *et al.* Missing enzymes in the biosynthesis of the anticancer drug vinblastine in Madagascar periwinkle [J]. *Science*, 2018, 360(6394): 1235-1239.
- [63] Martino E, Casamassima G, Castiglione S, *et al.* *Vinca* alkaloids and analogues as anti-cancer agents: Looking back, peering ahead [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2018, 28(17): 2816-2826.
- [64] 虞继红, 潘德年, 聂新喜. 吉西他滨联合羟基喜树碱和长春地辛治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察 [J]. *赣南医学院学报*, 2013, 33(3): 364-366.
- [65] 王雪梅, 高鹏, 付堃, 等. 长春地辛对比长春新碱联合化疗治疗弥漫大B细胞淋巴瘤的临床研究 [J]. *中国卫生工程学*, 2024, 23(2): 256-258.
- [66] 丁文金, 柳家荣, 侯建平, 等. 纳武利尤单抗联合长春瑞滨和顺铂方案治疗非小细胞肺癌的效果 [J]. *河南医学研究*, 2024, 33(15): 2826-2830.
- [67] 国家药品不良反应监测中心. 澳大利亚警示长春花生物碱类药物只可静脉给药 [J]. *中国药物警戒*, 2022, 19(5): 540.
- [68] 祖元刚, 罗猛, 牟璠松, 等. 长春花生物碱成分及其药理作用研究进展 [J]. *天然产物研究与开发*, 2006, 18(2): 325-329.
- [69] 李芳娜. 3-苯乙酯基-6'-氮氧化环氧长春碱的半合成及其抗肿瘤活性评价 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2012.
- [70] Banyal A, Tiwari S, Sharma A, *et al.* *Vinca* alkaloids as a potential cancer therapeutics: Recent update and future challenges [J]. *3 Biotech*, 2023, 13(6): 211.
- [71] Zhang J, Hansen L G, Gudich O, *et al.* A microbial supply chain for production of the anti-cancer drug vinblastine [J]. *Nature*, 2022, 609(7926): 341-347.

[责任编辑 赵慧亮]