

· 综述 ·

九节龙皂苷抗肿瘤作用研究进展

党欢, 冯斌, 王鹏远, 王晓娟*

(第四军医大学 口腔医院, 军事口腔医学国家重点实验室, 西安 710032)

[摘要] 九节龙皂苷是金牛科紫金牛属植物川产九节龙 *Ardisia pusilla* 中分离出的1种三萜皂苷单体。皂苷大多具有抑瘤、抗菌等重要的生物活性,而其抗肿瘤作用具有重要的研究价值和诱人的开发前景。文章调研了有关九节龙皂苷的国内外文献报道,并分析了其相关抗肿瘤机制。研究表明,九节龙皂苷对肿瘤细胞有一定的抑制作用,对胶质瘤细胞较为突出。其诱导肿瘤细胞凋亡与促进 Fas/FasL 表达及 Caspase-3/Caspase-8 活化,促进 Bax 表达,抑制 Bcl-2 表达,及 BAD 去磷酸化途径以及核内 Ca^{2+} 浓度等有关;诱导肿瘤细胞自噬与促进 Beclin-1 及 LC-3 等表达有关;诱导肿瘤细胞侵袭与转移与下调 MMP-2/MMP-9 表达及 E-钙黏素活性等有关。同时,体内药效学及药代动力学研究也证实了九节龙皂苷具有一定的抑制肿瘤作用。通过对九节龙皂苷体外抗肿瘤机制及体内抗肿瘤活性研究进展概述,以期为后期肿瘤治疗的临床前研究提供参考。

[关键词] 九节龙皂苷; 抗肿瘤; 凋亡; 自噬

[中图分类号] R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)14-0216-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015140216

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20150527.1034.010.html>

[网络出版时间] 2015-05-27 10:34

Advances in Studies of Anti-tumor Activity of Ardipusilloside DANG Huan, FENG Bin, WANG Peng-yuan, WANG Xiao-juan* (*School of Stomatology, The Fourth Military Medical University, State Key Laboratory of Military Stomatology, Xi'an 710032, China*)

[Abstract] Ardipusilloside is a triterpenoid saponin isolated from *Ardisia pusilla*. Most saponins have anti-tumor, anti-bacterial and other biological activities, and their anti-tumor effects have important research value and attractive developing prospects. This article investigates the literatures on ardipusilloside, and analyzes its anti-tumor mechanism. Researches show that ardipusilloside has anti-tumor activity, especially in glioma cells. it induced tumor cells apoptosis via promoting Fas/FasL expression and Caspase-3/Caspase-8 activation, promoting Bax expression, inhibiting Bcl-2 expression, and BAD dephosphorylation pathways and nuclear Ca^{2+} concentration. It induced tumor cells autophagy via promoting Beclin-1 and LC-3 expression; it induced tumor cells invasion and metastasis via inhibiting MMP-2/MMP-9 expression and activity of E-cadherin. At the same time, *in vivo* pharmacodynamic and pharmacokinetic study also confirmed its anti-tumor activity. This review summarized the *in vitro* anti-tumor mechanism and *in vivo* anti-tumor research progress on ardipusilloside, in order to provide a reference for tumor treatment of pre-clinical studies.

[Key words] ardipusilloside; antineoplastic activity; apoptosis; autophagy

近年来,恶性肿瘤的发病率在全球范围内呈增长趋势,已严重影响到人类的生命和生活质量。而在常规手术治疗基础上的辅助治疗所用化疗药物大多具有明显的细胞毒性。因此,寻找高效低毒的化疗药物是肿瘤化疗成功的关键,也是近年来研究探讨的热门话题。我国中草药所具有的独特

优势,使得从植物中寻找抗肿瘤化疗药物受到越来越多的关注。

九节龙皂苷是提取自九节龙植物中的1种天然产物,分子式为 $C_{53}H_{86}O_{22} \cdot 2H_2O$, 相对分子质量为1 074。前期研究表明,九节龙皂苷通过调节多种肿瘤细胞信号传导途径,发

[收稿日期] 20141111(015)

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(30973952);陕西省资源主导型产业关键技术(链)基金项目(2011KTCL03-01)

[第一作者] 党欢, 硕士, 从事天然产物抗肿瘤研究, Tel:029-84773998, E-mail:danghuan1226@126.com

[通讯作者] *王晓娟, 硕士, 主任药师, 从事新药研发, Tel:029-84776189, E-mail:wxjyh231@fmmu.edu.cn

挥对肿瘤细胞的抑制作用,且能抑制多种肿瘤细胞在体增殖,提高机体免疫力,提示其可能成为一种有效的抗肿瘤药物。而近年来其体内外抗肿瘤机制的研究也取得了重要突破和进展,其中体外机制研究较多的是其诱导肿瘤细胞(尤其是胶质瘤细胞)凋亡、自噬及侵袭和转移,而体内药理学及药代动力学研究也证实了九节龙皂苷具有一定的抑制肿瘤作用。现就九节龙皂苷的抗肿瘤研究进展作简要综述。

1 九节龙皂苷及其抗肿瘤药理活性

九节龙系紫金牛科紫金牛属植物川产九节龙的全草,有清热解毒、消肿止痛的功效。九节龙皂苷是提取自九节龙植物中的一种三萜皂苷。研究表明^[1],三萜皂苷类化合物具有多种生物活性和药理作用,如抗肿瘤、抗基因突变、抗病毒、降血糖、降血脂、保肝、抗白血病等。其中,抗肿瘤活性表现较为突出^[2]。梁克明等^[3]观察九节龙皂苷对 8 株人癌细胞(肝癌 SMMC-7721, HCC-9204;胃癌 SGC-7901;卵巢癌 HO-8910;宫颈癌 Hela;肺癌 A549;食管癌 Eca-109;肾癌 GRC-1)的抑制作用 $IC_{50} \leq 9.36 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$,且随着药物浓度的增加,细胞存活率逐渐下降呈现剂量-效应依赖关系。随后研究者通过经典的四氮唑蓝还原法(MTT)对九节龙皂苷进行了包括肝癌 HHCC, HepG2;胃癌 AGS, SGC-7901;宫颈癌 SiHa, Hela;肺癌 A549;喉鳞癌 Hep2;乳腺癌 MCF-7;结肠癌 SW1116;卵巢癌 SKOV3;垂体瘤 AtT-20;胶质瘤 U251 等 13 株细胞的体外活性筛选,发现九节龙皂苷对肿瘤细胞均有一定的抑制作用,尤其对人胶质瘤细胞 U251 的抑制作用较为显著^[3,4]。

研究者从九节龙中分离鉴定了 3 种原生的三萜皂苷 Ardipusilloside I, II (ADS I, II) 和 1 个未命名的皂苷,对多种肿瘤细胞均显示较强的抑制作用^[5], Tang H F 等^[6-7]以发现新的抗胶质瘤活性成分为目的,对其中的三萜皂苷进行系统分离,除获得已知的 ADS I 和 II 外还得到 6 种新的三萜皂苷 Ardipusilloside III, IV (ADS III, IV), Ardipusilloside A ~ D 以及在紫金牛属其他植物中曾分离到的皂苷 Ardisiacrispines B 和 A。随后的 MTT 结果表明除 Ardipusilloside D 无活性, Ardisiacrispines A 具有中等强度活性外,其余皂苷均对人脑胶质瘤 U251 有显著的抑制活性^[8],且 ADS I 显著抑制人脑胶质瘤细胞和原代培养人源性胶质母细胞瘤的细胞活力的同时在有效治疗剂量窗浓度内不影响星形胶质 SVGP12 细胞活力^[9]。此外,ADS I 也能够明显抑制人经典脑胶质瘤 U87 细胞(IC_{50} 为 $4.05 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)^[9], SHG-44 细胞(IC_{50} 为 $9.12 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)^[10]的生长;ADS I, ADS II 和 ADS III 能同时诱导 U251 细胞(IC_{50} 分别为 1.55, 2.20, 3.33 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)凋亡^[8,11]。进一步研究表明^[12], ADS III 和 ADS IV 对多种胶质瘤细胞具有显著的抑制作用,但对 K-562 等肿瘤细胞抑制作用较弱,表明其对不同的肿瘤细胞具有较强的选择性。

2 体外抗肿瘤活性研究

细胞死亡分为程序性死亡(programmed cell death, PCD)和坏死。而程序性死亡又可分为 2 种, I 型程序性细胞死亡(凋亡)的特征是凝集的细胞质和染色体、碎裂的 DNA 片段和细胞碎片共同形成凋亡小体,通过吞噬来清除和降解死亡

的细胞。II 型程序性死亡(自噬)的特点是自噬囊泡(自噬体和自噬溶酶体)的积累,在大量细胞需要被清除或吞噬细胞不容易进入到死亡细胞时可被观察到。

2.1 诱导肿瘤细胞凋亡相关机制研究 细胞凋亡是受基因调控的精确过程,其途径主要有两条。一条是通过细胞膜上的死亡受体激活半胱氨酸蛋白酶 Caspase,另一条是通过胞质内的线粒体途径释放细胞凋亡因子激活半胱氨酸蛋白酶 Caspase。这些活化的 Caspase 可将细胞内的重要蛋白降解,引起细胞凋亡。研究较多的有 Bcl-2, Fas/APO-1, p53, C-myc, 等^[13-14]。

Xiong J 等^[9]研究发现 ADS I 治疗增加了处于 sub-G₁ 细胞周期(凋亡期)的人脑胶质瘤细胞的比例,并使瘤细胞周期阻滞于 S 期(DNA 合成期),诱导瘤细胞发生细胞退化、磷脂酰丝氨酸外化、染色质浓集边聚、细胞核碎裂以及凋亡小体形成等一系列细胞凋亡的特征性改变。此外,ADS I 促进胶质瘤细胞中 FasL 和 Fas 的表达和 Caspase 的活化,其机制主要依赖于 FasL/Fas 信号通路的表达的增加和 Caspase-8 的活化。FasL/Fas 信号通路直接诱导线粒体生化结构的改变(包括破坏细胞外膜,使其去极化,释放细胞色素 C 从而导致细胞凋亡^[15])。Lin H 等^[8]采用流式细胞术、透射电镜、Hoechst 33342 荧光检测, DNA Ladder, Western blot 等技术研究 ADS III 诱导人胶质瘤细胞凋亡及其信号途径,发现其以剂量和时间依赖方式抑制 U251 细胞活性,诱导染色质浓集,凋亡小体形成, DNA 断裂等典型凋亡改变。其机制研究表明 BAD 去磷酸化和酶解凋亡信号途径参与 ADS III 诱导的凋亡进程,是其重要的内在分子机制,同时也涉及到 Caspase-8 和 Caspase-3 介导的细胞外凋亡信号途径。Western blotting 分析,接收上游凋亡信号后, Bcl-xL/Bcl-2 相关死亡启动子(BAD)迅速去磷酸化并自胞浆转位至线粒体内膜。非磷酸化的 BAD 强烈干扰 Bcl-xL/Bax 聚合物的稳定性,将 Bax 从中解离出来,解离后的 Bax 作用于线粒体外膜形成通透性改变孔道,导致线粒体膜电位改变和 Cytc, AIF 外流, Bax 结合凋亡激活因子 Apaf-1 并与 ATP, pro-caspase 9, Cytc 一起形成凋亡体诱导细胞凋亡。Zhang Y M 等^[16]发现 ADS I 能够以剂量依赖方式抑制非小细胞肺癌 NCI-H460 细胞的生长,增加处于 G₁ 期胶质瘤细胞的比例,减少 S 期胶质瘤细胞比例。其机制研究表明 ADS I 能竞争性结合 VEGFR, 抑制 Bcl-2(抗凋亡因子)蛋白水平,提高 Bax(促凋亡因子)蛋白表达,从而诱导细胞发生凋亡。Xu X F 等^[17]发现 ADS I 对口腔黏液表皮样癌细胞有显著的抑制活性,其机制同样为 ADS I 促进促凋亡蛋白 Bax 的过表达,减少抗凋亡蛋白 Bcl-2 过表达;同时增加 Caspase 下游的 Caspase-3 的表达。Caspase-3 被证明是凋亡的关键执行者,有证据表明^[18], 细胞凋亡的某些特征性标志,如染色体凝聚和 DNA 片段化等,均与 Caspase-3 有着直接的关系。校鑫等^[19]发现九节龙皂苷可剂量依赖性的抑制 U373MG 细胞增殖,其机制可能是通过促进 Caspase-3 和 p-Caspase-3 的表达,诱发 U373MG 细胞大量凋亡。王荣等^[20]发现以九节龙皂苷为先

物,对其 30 位醛基进行结构修饰后的九节龙皂苷衍生物可剂量依赖性的抑制胶质瘤细胞 U373 的生长,其机制可能是通过上调促凋亡蛋白 Caspase-3, p-Caspase-3, 诱发 U373 细胞大量凋亡,发挥抗肿瘤作用。李娟等^[21]研究发现九节龙皂苷能明显抑制胶质瘤细胞 SHG-44 细胞的生长与增殖,其机制可能是九节龙皂苷下调了凋亡抑制蛋白 Bcl-2 的表达并激活了凋亡蛋白 Caspase-3 的活性,引发细胞皱缩脱壁、染色体凝聚边集和凋亡小体形成等一系列凋亡形态改变。李乐翔等^[22]发现九节龙皂苷可能通过抑制突变型 p53 和 Bcl-2 的表达,诱导细胞凋亡,从而抑制胰腺癌形成和发展。九节龙皂苷在诱导胰腺癌细胞凋亡的过程中,可能对 p53 和 Bcl-2 表达具有双重作用:一方面九节龙皂苷直接抑制突变型 p53 和 Bcl-2 的过表达,另一方面九节龙皂苷通过上调 Bcl-2 表达使细胞中突变型 p53 过表达,激活的突变型 p53 对 Bcl-2 产生负反馈作用,使 Bcl-2 表达下调。

细胞凋亡时最显著的变化是 DNA 的断裂,研究表明^[23], Ca^{2+} 可直接激活核酸内切酶促进 DNA 断裂或通过激活蛋白酶、磷酸酶和磷脂酶导致染色质结构完整性的丧失,因此核内 Ca^{2+} 浓度持续升高是导致细胞凋亡的主要原因。梁克明等^[24]应用 LSCM 结合 Fluo-3Am 染色技术对九节龙皂苷处理 HeLa 细胞进行检测发现胞内 Ca^{2+} 浓度的增加且维持在较高浓度水平,同时用流式细胞仪检测细胞凋亡情况发现诱导 48 h 后出现细胞凋亡峰,提示九节龙皂苷对 HeLa 细胞的诱导凋亡能力可能是由于胞内 Ca^{2+} 浓度增加,从而激活 HeLa 细胞凋亡程序。

2.2 诱导肿瘤细胞自噬相关机制研究 由于调控细胞凋亡相关的信号通路紊乱,多数肿瘤细胞对凋亡产生抵抗,自噬性细胞死亡使杀灭这类凋亡抵抗的肿瘤细胞成为可能,同时临床的研究也证实有些恶性胶质瘤细胞对促凋亡的化疗药物明显耐受,但对促自噬作用的药物(如替莫唑胺)却很敏感^[25]。研究发现^[26],在多种人类肿瘤细胞中存在自噬活性的改变,正常情况下自噬可以保持细胞的稳态,清除肿瘤细胞内折叠异常的蛋白和功能异常的细胞器(如线粒体),抑制细胞的应激反应,从而降低肿瘤的发生率;然而当肿瘤形成,自噬可降解肿瘤细胞内变性的蛋白质和细胞器,为其生长提供能量和营养,促进肿瘤的生长。随着抗肿瘤药物研究的深入,诱导肿瘤细胞自噬,为肿瘤的防治提供了新的方向。

Beclin-1 蛋白在自噬的调控中起到了关键的作用。Beclin-1 基因是 Atg6 在哺乳动物中的同源基因,最初在酵母双杂合筛选中作为一种新型的与 Bcl-2 相互作用的蛋白被发现,能和 Atg14, Vps34/Vps15 (III 型 PI3K) 共同形成多聚体复合物调控自噬^[27]。在哺乳动物细胞中还发现所有 Beclin-1 与 PI3K 形成联合体,而诱导细胞发生自噬性死亡^[28]。LC3 也被认为是自噬体的标志分子。LC3 是酵母菌自噬基因 Atg8 在哺乳动物中的同源物,位于前自噬泡和自噬泡膜表面,参与自噬体的形成。其有 LC3-I 和 LC3-II 两种亚型,当自噬形成时,胞浆型 LC3 (即 LC3-I) 会水解掉一小段多肽,转变为(自噬体)膜型(即 LC3-II),因此,LC3-II/I 比值

的大小可估计自噬水平的高低^[29]。校鑫等^[30]发现九节龙皂苷可剂量依赖性的诱导 SHG-44MG 细胞中自噬相关蛋白 Beclin-1 和 LC-3 表达增高,从而诱导胶质瘤 SHG-44MG 细胞发生自噬性细胞死亡。Wang R 等^[31]也证实 ADS I 抑制肿瘤细胞 U373 和 T98G 的活性不仅与其使细胞阻滞于 G_2/M 期和诱导肿瘤细胞凋亡有关,且增加了肿瘤细胞中自噬蛋白 Beclin-1 和 LC-3 的表达,当联合应用 ADS I 和自噬抑制剂氯喹后,死亡的肿瘤细胞明显减少。

此外,雷帕霉素靶蛋白(target of rapamycin, TOR)是自噬分子调控中重要的蛋白,它属于磷脂酰肌醇激酶 3 相关激酶(phosphatidylinositol 3-kinase-like kinase, PI3K)家族,可以调节翻译的启动和延长、核糖体的生物合成、氨基酸的转运、与代谢途径有关酶的转录和自噬^[32]。研究表明^[33], TOR 激酶抑制剂(如他克莫司)在酵母和哺乳细胞中都促进自噬基因 Atg8 转录增多从而介导自噬。PI3K/Akt 途径也是自噬调控的重要通路,该通路具有促进细胞生长的作用^[34]。研究表明^[35], PI3K 抑制剂 LY294002 和 Akt 抑制剂 UCN-01 联合用药能协同增强 mTOR 抑制剂西罗莫司诱发自噬,增强其抗肿瘤效应。而九节龙皂苷诱导肿瘤细胞发生自噬性细胞死亡是否与该蛋白和通路有关还有待于下一步研究。

2.3 抑制肿瘤细胞侵袭转移及其他相关机制研究 恶性肿瘤的一个很显著的特点就是侵袭和转移,因此控制肿瘤的侵袭和转移是对抗肿瘤的关键,而基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)是肿瘤侵袭转移过程中最重要的调控分子之一。它不但介导肿瘤细胞对宿主的包括基底膜在内的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的降解,还控制肿瘤新生血管的生成、影响细胞黏附分子的功能以及调控肿瘤细胞(原位及异位)的生长等。方伟岗等^[36]通过研究发现癌细胞产生 MMP-2 和 MMP-9 的能力与其侵袭转移能力密切相关,通过选择性抑制 MMPs 基因表达或增强金属蛋白酶抑制因子 TIMPs 的表达均可在一定程度上达到抑制肿瘤侵袭转移的目的。

Lou L Q 等^[37]发现 ADS I 在体外明显抑制肝癌细胞的存活、侵袭和转移,其机制可能是由于 ADS I 剂量依赖性的抑制 Mek/Erk 和 Akt 信号通路,下调了 MMP-2 和 MMP-9 蛋白的表达;同时,激活 Rac1,下调了 E-钙黏素的活性,增加了细胞和细胞,细胞与细胞外基质的粘连,明显减少肿瘤细胞的转移。其中,Erk 和 Akt 是与增殖、分化和依赖细胞外基质的细胞运动相关的重要的信号传导通路^[38]。而 Rac1 是血管发生过程中调节内皮细胞迁移的主要信号转导分子^[39]。王琳等^[40]通过划痕实验和 Transwell 侵袭实验证明了 ADS I 对 U87 细胞迁移和侵袭能力的抑制作用,进一步通过明胶谱实验验证其机制可能与 ADS I 能有效降低 U87 细胞的 MMP-2 分泌,从而降低胶质瘤细胞侵袭与迁移的活性达到抗肿瘤的目的。

此外, Wang R 等^[41]发现 ADS I 能够抑制肿瘤的生长,鸡胚绒毛膜血管生成(chicken chorioallantoic membrane, CAM)和微血管密度(microvessel density, MVD),在体内有

很好的抗肿瘤血管生成作用。其机制与 ADS I 能够明显抑制人肺腺癌 A549 细胞 VEGF, P-VEGFR2 蛋白和 mRNA 的水平有关。

3 体内抗肿瘤活性研究

为了探讨九节龙皂苷在体内的抗肿瘤活性,王四旺等^[42]对其药理和毒理活性进行了初步试验,结果显示,ADS I 静脉给药 LD₅₀ 很小,不宜推荐为临床给药方式,而口服给药 LD₅₀ 约为最小有效量的 12 倍,说明口服给药安全性较大。且本皂苷对小鼠肉瘤 S37, S180, 小鼠艾氏腹水癌 EAC, 小鼠肝癌 HEPA, 小鼠黑色素瘤 B16 均有明显的抑制作用,除大剂量外对动物脾质量、体质量没有显著影响^[43]。陶小军等^[44]研究表明 ADS I 对 EAC 腹水瘤和肝癌 H22 实体瘤均有抑制作用,且能促进荷瘤小鼠脾 T 淋巴细胞增殖,提高巨噬细胞吞噬能力。汤海峰等^[45]采用 G422 荷瘤昆明种小鼠模型瘤间质给药和 C6 荷瘤 SD 大鼠模型瘤周留置导管原位给药观察到 ADS I, Ardipusilloside A, B 对胶质瘤具有显著抑制作用,疗效与盐酸尼莫司汀组相当,优于人参皂苷 Rh₂ 组。但由于阳性对照盐酸尼莫司汀组在 2 个模型中均发生了动物死亡(分别为 2/9 和 3/10),而样品组均无,表明 3 种皂苷均具有较低的毒性。

此外,ADS-I 能提高荷瘤小鼠腹腔巨噬细胞对鸡红细胞的吞噬作用,表明其可以提高非特异性细胞免疫功能^[46];其能增强荷瘤小鼠和环磷酰胺所致的免疫低下模型小鼠 2,4-二硝基氟苯(DNFB)诱导的迟发性超敏反应,提高 NK 细胞和 LAK 细胞的杀伤活性,并可以促进白细胞介素(IL-2),肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和干扰素- γ (IFN- γ)产生^[44,47]。

Wang X J 等^[48]分别通过大鼠灌胃和静脉注射给予 ADS I 后进行药代动力学观察发现,口服给药后,在其小肠部位检测到 4 种可能的代谢产物 M1-M4,其结构经 MS 鉴定,然而只有 M3 和 M4 在大鼠的血浆中可以被检测到;静脉给药后血浆中未检测到相关代谢产物。推测口服给药后可能是 ADS I 的代谢物 M3 和 M4 在体内发挥抗肿瘤作用而非 ADS I 原形,而代谢物 M3 和 M4 是否具有抗肿瘤活性,尚待进一步研究。见表 1。

表 1 不同剂量九节龙皂苷-I 抑制肿瘤活性及对放疗的增效作用
Table 1 Anti-tumor activity of different doses of ardisipusilloside I

ADS I 质量分数 /mg·kg ⁻¹	肿瘤	抑制率/%
12.5 ~ 100	H22 肝癌	18.1 ~ 48.6 ^[44]
	EAC 腹水瘤	41.1 ~ 50.0 ^[44]
	人胶质瘤 U373	45.9 ~ 55.8 ^[20]
25 ~ 100	淋巴细胞白血病 L1210	16.6 ~ 20.5 ^[44]
	Lewis 肺癌	40.5 ~ 54.0 ^[50]
	人肝癌 SMMC-7721	45.6 ~ 56.3 ^[50]
54 ~ 216	S180 肉瘤	30.1 ~ 49.1 ^[42]
	S37 肉瘤	13.1 ~ 25.2 ^[42]

4 讨论与展望

九节龙皂苷是一种天然的皂苷类单体,近年来报道其在体内外均表现出一定的抗肿瘤活性。且 12.5 ~ 100 mg·kg⁻¹ ADS-I 对 5-Fu 化疗和⁶⁰Co- γ 放疗增效率为 33.6% ~ 41.6%^[51]。由于大多数的化疗药物具有细胞毒性,而实验表明 ADS I 具有高度的选择性,在抑制肿瘤细胞的同时不影响正常的神经胶质细胞^[9]。而针对大多数皂苷具有溶血性,难以通过循环系统给药的问题,程江雪等^[49]通过溶剂蒸发法成功制备了九节龙皂苷 I 聚乳酸微球(ADS-I-PLA-MS),以期后期制备 ADS I 缓释植入剂达到原位给药后持续抑制肿瘤的目的。ADS I 的研究越来越深入,但是关于其作用靶点的研究较少,随着越来越多具有高选择性和靶向性剂型研究的出现(如纳米粒,靶向凝胶等)及其作用靶点的研究,九节龙皂苷有望为脑胶质瘤临床治疗提供新思路与策略。

[参考文献]

[1] 张云峰,魏东,邓雁如,等. 三贴皂苷的生物活性研究进展 [J]. 中成药, 2006, 28(9):1349-1353.

[2] Tian X, Tang H, Lin H, et al. Saponins: the potential chemotherapeutic agents in pursuing new anti-glioblastoma drugs [J]. Mini Rev Med Chem, 2013, 13(12):1709-1724.

[3] 梁克明,王四旺,王晓娟. 九节龙皂苷对 8 株人癌细胞的抑制作用 [J]. 第四军医大学学报, 2001, 22(7):671-672.

[4] 王丽,王荣,校鑫,等. 九节龙皂苷衍生物的合成及其抗肿瘤活性 [J]. 中国药师, 2013, 16(1):6-8.

[5] 张清华,王晓娟,缪振春,等. 川产九节龙皂苷的化学研究 [J]. 药学学报, 1993, 28(9):673-678.

[6] Tang H F, Yun J, Lin H W, et al. Two new triterpenoid saponins cytotoxic to human glioblastoma U251MG cells from *Ardisia pusilla* [J]. Planta Med, 2009, 75(1):70-75.

[7] Tian Y, Tang H F, Qiu F, et al. Triterpenoid saponins from *Ardisia pusilla* and their cytotoxic activity [J]. Planta Med, 2009, 75(1):70-75.

[8] Lin H, Zhang X, Cheng G, et al. Apoptosis induced by ardisipusilloside III through BAD dephosphorylation and cleavage in human glioblastoma U251MG cells [J]. Apoptosis, 2008, 13(2):247-257.

[9] Xiong J, Cheng G, Tang H T, et al. Ardisipusilloside I induces apoptosis in human glioblastoma cells through a caspase-8-independent FasL/Fas-signaling pathway [J]. Environ Toxicol Pharm, 2009, 27(2):264-270.

[10] 玉石,李娟,张晓楠. 九节龙皂苷诱导胶质瘤 SHG-44 细胞凋亡的实验观察 [J]. 现代生物医学进展, 2009, 9(14):2616-2618.

- [11] Tang H F, Yun J, Lin H W, et al. Two new triterpenoid saponins cytotoxic to human glioblastoma U251MG cells from *Ardisia pusilla* [J]. Chem Biodivers, 2009, 6 (9):1443-1452.
- [12] 汤海峰,马宁,田冶,等. 抗神经胶质瘤-皂苷类抗癌新药开发的突破口[J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2010,12(6):851-863.
- [13] 李超,伏圣博,刘华玲,等. 细胞凋亡研究进展[J]. 世界科技研究与发展,2007,29(3):45-53.
- [14] Hacker G, Paschen S A. Therapeutic targets in the mitochondrial apoptotic pathway [J]. Expert Opin Ther Targets,2007,11(4):515-526.
- [15] Feng H, Zeng Y, Graner M W, et al. Evidence for a novel, caspase-8-independent, Fas death domain-mediated apoptotic pathway[J]. J Biomed Biotechnol, 2004,204(1):41-51.
- [16] Zhang Y M, Qu Y L, Zhang J, et al. Ardipusilloside I purified from *Ardisia pusilla* competitively binds VEGFR and induces apoptosis in NCI-H460 cells [J]. Phytomedicine, 2010,17(7):519-526.
- [17] Xu X F, Zhang T L, Jin S, et al. Ardipusilloside I induces apoptosis by regulating Bcl-2 family proteins in human mucoepidermoid carcinoma Mc3 cells [J]. BMC Complem Altern M, 2013,13:322.
- [18] Poter A G, Janicke R U. Emerging roles of caspase-3 in apoptosis [J]. Cell Death Differ,1999,6(2):99-104.
- [19] 校鑫,王荣,边寰,等. 九节龙皂苷对胶质瘤 U373MG 的抑制作用及其机制研究[J]. 中华神经外科疾病研究杂志,2013,12(4):310-313.
- [20] 王荣,校鑫,林瑶,等. 九节龙皂苷衍生物对脑胶质瘤 U373 细胞株及裸鼠移植瘤的影响[J]. 中成药, 2012,34(11):2051-2054.
- [21] 李娟,张磊,费舟,等. 九节龙皂苷诱导胶质瘤 SHG44 细胞凋亡及其机制研究[J]. 临床神经外科杂志, 2009,5(2):57-60.
- [22] 李乐翔,牛晓堂,王玲. 九节龙皂苷对小鼠胰腺癌 p53,Bcl-2 和 Bax 表达的影响[J]. 实用医药杂志, 2009,26(4):55-61.
- [23] Fang M, Zhang H, Xue S, et al. Intracellular calcium distribution in apoptosis of HL-60 cells induced by harringtonine: intranuclear accumulation and regionalization [J]. Cancer Lett, 1998, 127 (1/2): 113-121.
- [24] 梁克明,谢艳华,石梅,等. 九节龙皂苷对 HeLa 细胞生长的抑制作用[J]. 第三军医大学学报,2002,24(6):725-728.
- [25] Lefranc F, Facchini V, Kiss R. Proautophagic drugs: a novel mean to combat apoptosis-resistant cancers with a special emphasis on glioblastomas [J]. Oncologist, 2007, 12(12):1395-1403.
- [26] Chen N, Karantza V. Autophagy as a therapeutic target in cancer [J]. Cancer Biol Ther, 2011, 11 (2): 157-168.
- [27] Wang S Y, Yu Q J, Zhang R D, et al. Core signaling pathways of survival/death in autophagyrelated cancer networks [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2011, 43: 1263-1266.
- [28] Kihara A, Kabeya Y, Ohsumi Y, et al. Beclin-phosphatidylinositol 3-kinase complex functions at the trails-Golgi network [J]. EMBO Rep, 2001, 2(4): 330-335.
- [29] Kabeya Y, Mizushima N, Ueno T, et al. LC3, a mammalian homologue of yeast Apg8p, is localized in autophagosome membranes after processing [J]. EMBO J, 2000, 19(21):5720-5728.
- [30] 校鑫,王荣,张磊,等. 九节龙皂苷诱导胶质瘤细胞 SHG-44MG 发生自噬性细胞死亡及其机制研究[J]. 解放军药理学学报, 2013, 29(6):497-499.
- [31] Wang R, Xiao X, Wang P Y, et al. Stimulation of autophagic activity in human glioma cells by anti-proliferative ardipusilloside I isolated from *Ardisia pusilla* [J]. Life Science, 2014,110(1):15-22.
- [32] Jung C H, Ro S H, Cao J, et al. mTOR regulation of autophagy [J]. FEBS Lett, 2010,584(7):1287-1295.
- [33] He C, Bartholomew C R, Zhou W, et al. Assaying autophagic activity in transgenic GFP-Lc3 and GFP-Gabarap zebrafish embryos [J]. Autophagy, 2009, 5 (4):520-526.
- [34] Paglin S, Lee N Y, Nakar C, et al. Rapamycin-sensitive pathway regulates mitochondrial membrane potential autophagy and survival in irradiated MCF-7 cell [J]. Cancer Res,2005,65(23):11061-11070.
- [35] Takeuchi H, Kondo Y, Fujiwara K, et al. Synergistic augmentation of Rapamycin-induced autophagy in malignant glioma cells by phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B inhibitors [J]. Cancer Res, 2005, 65 (8):3336-3346.
- [36] 方伟岗,李红梅,孔灵玲,等. 肿瘤侵袭转移过程中基质金属蛋白酶作用机制系列研究[J]. 北京大学学报,2003,35(4):441-443.
- [37] Lou L Q, Ye W W, Chen Y X, et al. Ardipusilloside inhibits survival, invasion and metastasis of human hepatocellular carcinoma cells [J]. Phytomedicine, 2009,47(8):1985-1995.
- [38] Shih Y W, Shieh J M, Wu P F, et al. Alphetomatine inactivates PI3K/Akt and ERK signaling pathways in

- human lung adenocarcinoma A549 cells: effect on metastasis [J]. *Food Chem Toxicol*, 2008, 22(6): 1829-1838.
- [39] Tan W, Palmby T R, Gavard J, et al. An essential role for Rac1 in endothelial cell function and vascular development [J]. *FASEB J*, 2008, 22(6): 1829-1838.
- [40] 王琳,王荣,李晓冰,等. 九节龙皂苷 I 对胶质瘤 U87 细胞侵袭和迁移的影响 [J]. *中成药*, 2012, 34(10): 1681-1685.
- [41] Wang R, Gu Y, Zhang W D, et al. Inhibition of tumor-induced angiogenesis and its mechanism by ardisipiloside I purified from *Ardisia pusilla* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2012, 14(1): 55-63.
- [42] 王四旺,谢艳华,刘佳,等. 川产九节龙皂苷 I 在小鼠体内的抗肿瘤作用 [J]. *第四军医大学学报*, 2000, 21(12): 236-237.
- [43] 李茂,李伟芳,覃良,等. 九节龙皂苷体内的抗肿瘤作用 [J]. *广西中医学院学报*, 2004, 7(2): 11-12.
- [44] 陶小军,龙静雯,贺建宇,等. 九节龙皂苷 I 的抗肿瘤作用和免疫调节作用 [J]. *中国药理学通报*, 2005, 21(9): 1070-1073.
- [45] 汤海峰,马宁,田冶,等. 抗神经胶质瘤-皂苷类抗癌新药开发的突破口? [J]. *世界科学技术——中医药现代化*, 2010, 12(6): 851-863.
- [46] 曹永孝,郑建普,陶小军,等. 九节龙皂苷 I 对环磷酰胺模型小鼠免疫功能的影响 [J]. *中国药理学杂志*, 2005, 40(20): 1553-1555.
- [47] 李茂,李伟芳,覃良,等. 川产九节龙皂苷对小鼠免疫功能的影响 [J]. *广西医学*, 2004, 26(8): 1096-1098.
- [48] Wang X J, Cui H, Wang R, et al. Metabolism and pharmacokinetic study of ardisipiloside I in rats [J]. *Plant Med*, 2012, 78(6): 565-574.
- [49] 程江雪,王荣,王晓娟,等. 正交试验设计优选九节龙皂苷 I 聚乳酸微球的制备工艺 [J]. *中草药*, 2012, 43(10): 1923-1927.
- [50] 陶小军,王佩贤,杨孝江,等. 九节龙皂苷 I 对小鼠 Lewis 肺癌和裸鼠肝癌 SMMC-7721 的抑制作用 [J]. *中药材*, 2005, 28(7): 574-577.
- [51] 王晓娟,高迎春,陶小军,等. 九节龙皂苷对荷瘤小鼠放化疗的增效作用 [J]. *中药材*, 2006, 29(9): 951-953.

[责任编辑 邹晓翠]

《中国实验方剂学杂志》入选“2015—2016 RCCSE 中国核心学术期刊”

由武汉大学中国科学评价研究中心(RCCSE)、武汉大学图书馆、中国科教评价网(www.nseac.com)共同研制的第4版《RCCSE 中国学术期刊评价研究报告——权威、核心学术期刊排行榜(2015—2016)》已于2015年1月13日公布,《中国实验方剂学杂志》被评定为“RCCSE 中国核心学术期刊(A)”,在参评的112本中医学与中药学类期刊中综合排名第15名。

本次学术期刊评价在重点突出期刊学术影响力的同时,也注重了对期刊网络传播效率和期刊即时反应速率的考察,主要评价指标有:总被引频次、2年影响因子、即年指标、基金论文比、Web 即年下载率、二次文献转载量(或国外重要数据库收录情况)和专家定性评价。参评期刊共6201种,排名前5%的“RCCSE 中国权威学术期刊”(A⁺)316种,排名前5%~20%的“RCCSE 中国核心学术期刊”(A)和排名前20%~30%的“RCCSE 中国核心学术期刊(扩展版)”(A⁻)共1572种,准核心的学术期刊1848种(B⁺),一般期刊1828(B)种,较差期刊637种(C)。

“RCCSE 中国核心学术期刊”是继“中文核心期刊(北大)”和“中国科技核心期刊”之后国内推出的又一核心期刊评价体系。