

雷公藤红素抗癌作用的研究进展

吴丹¹, 寇芳¹, 吕春明², 周文斌¹, 魏海^{1*}

(1. 上海中医药大学中医方证与系统生物学研究中心, 上海 201203;

2. 上海中医药大学科技实验中心, 上海 201203)

[摘要] 通过检索近年来与雷公藤红素相关的国内外文献, 并对其进行分析、归纳、总结, 从雷公藤红素的抗肿瘤作用机制及相关的靶点、通路等方面进行综述。1995 年至今, 多方面研究表明雷公藤红素有抗肿瘤作用, 其作用机制包括诱导肿瘤细胞凋亡、影响血管生成、影响肿瘤相关的蛋白、通过肿瘤坏死因子及核因子- κ B 信号通路、以细胞微管为靶点、调节热休克反应等等, 但对其体内过程等方面的研究还很少。应进一步针对雷公藤红素体内作用进行研究, 为其抗肿瘤作用的发挥奠定坚实的基础。

[关键词] 雷公藤红素; 抗肿瘤; 作用机制; 作用靶点

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)11-0356-06

[doi] 10.11653/syjf2013110356

Process of the Anti-cancer Effects of Celastrol

WU Dan¹, KOU Fang¹, LV Chun-ming², ZHOU Wen-bin¹, WEI Hai^{1*}

(1. Shanghai University of Traditional Chinese Medicine (TCM), TCM syndrome and System Biology Research Center, Shanghai 201203, China;

2. Shanghai University of TCM, Experiment Center of Science and Technology, Shanghai 201203, China)

[Abstract] To research the anti-cancer effect as well as the mechanisms and therapeutic targets of celastrol. The mechanisms and therapeutic targets of celastrol are summarized through searching and analyzing the literatures in recent years. Since 1995, it is proved that celastrol is effective in the treatment of cancer in many researches. The mechanisms include inducing the apoptosis of tumor cells, affecting angiogenesis, affecting the related proteins of tumor and so on. However there are few researches on the *in vivo* process of celastrol. People should pay more attention on the *in vivo* process of celastrol to establish the foundation of the use of celastrol.

[Key words] celastrol; anti-cancer effect; mechanism; therapeutic targets

统计数据预计, 美国 2012 年有 1 638 910 例新发癌症病例和 577 190 例由于癌症死亡的病例^[1]。世界卫生组织的统计数据显示, 目前全球平均每 8 个死亡病例中就有 1 个死于癌症, 这比艾滋病、结核病和疟疾导致的死亡人数总和还要高。因此, 癌症作为人类健康的主要杀手, 其影响依旧十分强烈。

近年来, 诸如紫杉醇之类的中药活性成分由于其抗癌作用方面优异的表现引起了越来越广泛的注意, 这也使中药活性成分抗癌作用的研究成为了近年来的研究热点。

雷公藤为卫矛科植物雷公藤 *Tripterygium wilfordii* Hook. f. 的根, 是我国传统医学中常用的一味药材。其味苦、辛, 性凉, 归肝、肾经, 常用于湿热结节、癌瘤积毒等证。现代药理学研究表明, 雷公藤具有抗炎、免疫抑制、抗生育、抗肿瘤等多种药理作用^[2], 临床上常用其治疗麻风反应、风湿性关节炎以及其他自身免疫性疾病等。然而, 根据临床观察及文献报道, 雷公藤是近半个世纪以来发生中毒事件最多的中草药之一, 其主要毒副作用表现为生殖、

[收稿日期] 20121116(011)

[第一作者] 吴丹, 硕士, 从事口服药物的吸收与代谢研究, Tel: 021-51323044, E-mail: wudanjob@hotmail.com

[通讯作者] * 魏海, 研究员, 博士生导师, 从事生物药剂学研究, Tel: 021-51323044, E-mail: wei_hai@hotmail.com

内分泌系统及消化系统损害,尤其是血液系统及皮肤黏膜损害^[3-4]。目前研究认为,在雷公藤中提取出的100多种成分(包括雷公藤碱、雷公藤次碱、雷公藤内酯、雷公藤酸等)中,雷公藤甲素和雷公藤红素^[5]是研究的最多并且最有前景的主要有效成分,具有十分广泛的药理活性。雷公藤红素是一种醌甲基三萜类物质,为红色针状晶体,其分子式为 $C_{29}H_{38}O_4$,相对分子质量为450.61。雷公藤红素不溶于水,在二甲基亚砷中溶解度 $10\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$,也可溶于无水乙醇、甲醇等有机溶剂。1936年,赵承嘏首次报道从雷公藤根部提取分离到萜类色素雷公藤红素^[6],开创了研究雷公藤红素的先河。根据大量文献的报道,雷公藤红素具有多种显著的药理活性,如抗炎抗氧化^[7]、抗动脉粥样硬化^[8]、抗病毒^[9]、抗神经退行性疾病^[10](如帕金森病、亨廷顿病、阿尔海默病)等。在过敏性哮喘^[11]、肌萎缩性脊髓侧索硬化症^[12]、风湿性关节炎^[13]等疾病的治疗中有潜在的前景。在2006年5月的一篇报道中,Huanjie Yang等在发现了雷公藤红素的抗癌作用之后试图阐明其抗癌机制^[14],自此引发了雷公藤红素抗癌作用及其机制的研究热潮。

1 影响肿瘤细胞凋亡

细胞凋亡作为一种独特的细胞死亡方式,是由基因决定的主动结束生命的过程,又被称为程序性细胞死亡^[15]。在诱导细胞凋亡过程中,许多细胞外刺激常共用一段相同的信号转导路径,笔者将它们视为凋亡信号转导的基本通路,包括死亡受体介导的外源性途径、线粒体介导的内源性途径等等^[16]。

在非小细胞肺癌细胞A549中,雷公藤红素增加了Fas/FasL的表达,这表明雷公藤红素经由caspase依赖途径诱导细胞凋亡。同时,雷公藤红素可阻断Akt的活化,并增加Bax/Bcl-2的比率,从而通过增强A549细胞凋亡的敏感性而加速其凋亡^[17]。

在对人早幼粒白血病HL-60细胞的研究中发现,结构对雷公藤红素诱导细胞凋亡的作用起到一定的影响。雷公藤红素中C-1到C-10的结构对凋亡诱导活性起到重要作用,若对其C-6, C-21, C-22, C-23进行修饰可能会降低雷公藤红素的细胞凋亡诱导作用^[18]。另一方面,雷公藤红素较依托泊苷具有更强烈的抑制拓扑异构酶II的活性^[19]。

在人乳腺癌MCF-7细胞中,雷公藤红素经由Caspase依赖和Caspase非依赖两种途径来诱导细胞凋亡,其间发生的很多的凋亡响应中,雷公藤红素

诱导细胞色素c, AIF等线粒体凋亡蛋白从线粒体释放到细胞质基质^[20]。

除此之外,雷公藤红素还可以抑制鼠胶质瘤C6细胞的增殖^[21],抑制白血病U937细胞的生长^[22]或者诱导子宫癌HeLa细胞, A549细胞及人前列腺癌PC-3细胞的自我吞噬^[23]。

2 影响血管生成

据统计,血管生成对超过90%的肿瘤生长和侵入转移、特别是对肿瘤早期发生有重要影响^[24]。

在原代培养的人脐静脉内皮细胞HUVEC和人前列腺癌PC-3细胞^[25]、SHG44胶质细胞^[26]等细胞中,雷公藤红素可以抑制血管内皮生长因子(VEGF),从而抑制VEGF诱导的细胞增殖、迁移、入侵等过程。

在植入人神经胶质瘤的裸鼠体内,雷公藤红素可以抑制血管内皮生长因子受体(VEGFR)1和血管内皮生长因子受体2的表达和转录,这可以说明阻断VEGFR的表达是雷公藤红素抑制肿瘤细胞生长的主要机制^[27]。

3 通过影响相关蛋白发挥作用

大多数乳腺癌具有激素依赖性,而雌激素在乳腺肿瘤细胞的生长过程中起着至关重要的作用^[28]。作为一种核转录因子,雌激素受体ER α 是治疗乳腺癌的一个主要靶点^[29]。然而,大多数治疗乳腺癌的药物(如三苯氧胺)^[30]都具有部分激动剂的活性。在长期使用这些药物后,病人易形成血栓,患子宫内膜癌等肿瘤的几率也增大。在对人乳腺癌MCF7细胞及人乳腺癌T47D细胞进行实验中发现,雷公藤红素不仅可以降低ER α 的蛋白及mRNA水平,ER α 转录活性的抑制还可引起的一系列由ER α 诱导其基因表达的受体活性被抑制,从而导致细胞周期停滞并抑制肿瘤细胞的生长,这些受体包括c-Myb、细胞周期蛋白D1及黄体酮受体^[31]。

雄性激素受体通过调节细胞的增殖、分化及凋亡而成为前列腺癌发病的潜在因素^[32]。无活性的雄性激素受体充当转录因子的角色,可以通过激活二聚化和核转运来改变雄性激素应答基因的表达^[33],而雷公藤红素可以通过诱导雄性激素受体的分解来诱导前列腺癌细胞的凋亡,这个过程与钙调蛋白紧密相关^[34]。

神经纤维瘤II型(NF2)主要是由于NF2肿瘤抑制基因上为肿瘤抑制蛋白merlin编码的部分的突变而引起的。Merlin蛋白间接地调节与肿瘤生成有关的细胞通路^[35]。雷公藤红素延长了merlin的突

变半衰期,由此提高了突变 merlin 基因的表达水平并抑制了细胞增殖、使 β -连环蛋白的表达水平下调^[36]。

4 对肿瘤坏死因子及核因子- κ B 的影响

NF- κ B 是一种具有多种转录调节作用的蛋白质,在细胞因子诱导的基因表达中起关键性的调控作用。NF- κ B 调控的基因编码细胞因子、生长因子、转录和生长调控因子等,通过调控多种基因的表达参与细胞的增殖、分化、凋亡及肿瘤发生等多种生物进程。

有文献报道,雷公藤红素可以抑制佛波酯诱发的人乳腺癌敏感细胞株 MCF-7 的入侵和迁移。整个过程是通过抑制 matrix metalloproteinase (MMP)-9 的启动子中 NF- κ B 的 DNA 结合活性,同时抑制 NF- κ B 中 I κ B α 的降解来发挥 MMP-9 的转录活性抑制作用^[37]。

藤黄的主要有效成分藤黄酸被认为是一种有前景的细胞毒类抗癌药物。然而许多文献报道指出,在肿瘤的化学治疗中,NF- κ B 信号通路的激活是肿瘤细胞抗药性的主要原因,在抑制肿瘤细胞增殖的同时,藤黄酸又会激活 NF- κ B 信号通路,使肿瘤细胞对藤黄酸产生抗药性。当最小细胞毒性剂量的雷公藤红素与藤黄酸合用时,它明显抑制了人舌鳞癌细胞株 Tca8113 的增殖,并使其凋亡率显著增加^[38],从而与藤黄酸产生协同作用。

黑色素瘤是由异常黑素细胞过度增生引发的常见的皮肤肿瘤,恶性程度极高,占皮肤肿瘤死亡病例的极大部分。有文献报道,微摩尔级别的雷公藤红素既可以抑制活化转录因子 2 的转录活性,同时可以诱导 c-Jun 氨基末端激酶的转录活性,从而诱发黑色素瘤细胞的凋亡^[39]。替莫唑胺 (TMZ) 对转移性黑色素瘤有一定的疗效,研究表明,雷公藤红素与 TMZ 合用还可以增加范素华蛋白的水平、减少 TNF- α 诱发的 I κ B 的磷酸化水平,同时可以阻断 NF- κ B 向细胞核的迁移。通过以上途径,二者合用可以抑制黑色素瘤细胞的增殖^[40]。

肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (TRAIL) 在多种肿瘤细胞中可以诱导凋亡细胞死亡,并且对正常细胞或组织没有细胞毒性,是肿瘤治疗中的一个重点。然而一个较为棘手的问题是,许多肿瘤细胞对 TRAIL 有抗性。有文献报道,在人类乳腺癌细胞中,雷公藤红素可以下调细胞存活蛋白的表达并增加细胞表面 TRAIL 受体 DR4 和 DR5 的表达,从而加强 TRAIL 诱导的凋亡并将抗 TRAIL 的细胞变成对

TRAIL 敏感的细胞^[41]。

5 蛋白酶体抑制剂作用

近年来的研究表明,蛋白酶体抑制剂可以通过降解受调控的促生长细胞周期蛋白来诱导肿瘤细胞的凋亡,这一作用是通过打断肽键的化学反应来实现的。蛋白酶体中的 20S 核心颗粒有许多催化活性,比如糜蛋白酶样催化活性、胰蛋白酶样催化活性、谷氨酰胺水解酶活性等^[42]。在人前列腺 LNCaP 及 PC-3 癌细胞中,雷公藤红素可以直接抑制 20S 的糜蛋白酶样催化活性,从而增加泛素蛋白的量或增加蛋白酶体底物 I κ B α , Bax, p27 等的表达,进而诱导肿瘤细胞的凋亡而起到抗癌作用^[43]。

6 对细胞微管的作用

微管是一种具有极性的细胞骨架,是由 α , β 两种类型的微管蛋白亚基形成的微管蛋白二聚体,与许多细胞进程都有关联。在有丝分裂初期,为形成纺锤体,微管处于解聚和重新聚合的动态平衡。如果这个过程中出现问题,细胞便会死亡或基因不稳定^[44]。作为一个嗜中性粒细胞趋化抑制剂,雷公藤红素使有丝分裂的纺锤体解体,从而抑制了微管介导的细胞迁移并影响有丝分裂时染色体的排列。同时,雷公藤红素与其他常规的以微管为靶点的药物合用可以保证肿瘤细胞对药物的敏感性,从而更好的发挥作用^[45]。

7 其他

在癌症过程中,对热休克反应的调节是一种潜在的治疗方法。压力诱发的热休克转录因子 HSF1 可以调节热休克反应,从而在环境压力对机体产生影响的过程中起到重要作用。雷公藤红素可以作用于 HSF1 的 DNA 结合、HSF1 的过磷酸化以及热休克基因的转录激活^[46]。另外有文献指出,雷公藤红素对部分多核转录因子具有双向调节作用,这种现象在其他 HSP90 抑制剂中未见报道^[47]。此外,雷公藤红素在肿瘤的放射治疗等多方面亦可以起到非常重要的作用^[48]。

虽然对雷公藤红素的抗癌作用及其他药理作用的研究已日趋成熟,但是由于其复杂的化学特性以及进入生物体后复杂的变化过程,关于雷公藤红素的含量测定及在机体内代谢的研究仍然十分有限。有文献对雷公藤红素的提取纯化工艺进行了报道,建立了新型的液滴逆流色谱法,对雷公藤红素进行提取、纯化,得到了纯度 99.5% 的雷公藤红素^[49]。除此之外几乎没有文献对其提取纯化进行深入的探讨。有文献研究雷公藤药材中雷公藤红素的含

量^[50],对其进行定量分析和质量控制,建立了雷公藤红素的HPLC测定方法,在 $40.96 \sim 204.8 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 具有良好的线性关系($R^2 = 0.9996$),平均回收率达98.7%,RSD 1.7%^[50]。另有文献建立了制剂中雷公藤红素的含量测定方法^[47,52],得到了不同的雷公藤制剂中雷公藤红素有很大差异的结论,其中雷公藤片中雷公藤红素的含量明显高于雷公藤多苷片和昆明山海棠片^[51]。此外,雷公藤红素作为一个潜在的抗癌新药,若欲真正进入临床使用,对其体内过程的研究是必不可少的。然而不论是在血液中、尿液中抑或是组织中,体液本身的复杂性以及雷公藤红素进入体内的复杂代谢过程都对雷公藤红素的体内含量测定方法提出了更高的要求。有文献用HPLC测定大鼠血浆内的雷公藤红素含量^[52],该方法在 $0.05 \sim 1.6 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 有良好的线性关系($R^2 = 0.9993$),定量限为 $0.05 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。另外有文献报道用HPLC-APCI-MS-MS测定全血中雷公藤红素的含量^[53],该方法在 $1.0 \sim 200.0 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 线性良好($R^2 = 0.9967$),定量限达到了 $1.0 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。到目前为止,对雷公藤红素体内含量测定研究的文献仍然十分有限,这也是今后的一个重点研究方向。

综上所述,雷公藤红素可以通过多方面的因素发挥其抗癌作用,包括诱导肿瘤细胞凋亡,促进或抑制血管生成,影响肿瘤相关蛋白、肿瘤坏死因子及核因子- κB 、细胞微管、热休克蛋白等,是一种潜在的优秀抗肿瘤药物。然而由于其性质较为不稳定,现阶段对其体内过程的研究还极为稀缺。因此,在将来的研究过程中,基于其令人满意的药理作用,对雷公藤红素的研究重点应该放在其含量测定、体内吸收与代谢过程、毒理研究等方面,从而为其临床应用提供更加充分的数据,奠定更加坚实的基础,使其抗肿瘤作用在不久的将来得到更加充分的发挥。

[参考文献]

- [1] Rebecca Siegel, Deepa Naishadham, Ahmedin Jemal. Cancer Statistics[J]. *Ca Cancer J Clin*, 2012,23:384.
- [2] 岗艳云,张正行. 雷公藤及其单体的药理作用研究进展[J]. *中国药科大学学报*, 1995(4): 252.
- [3] 郭艳红,谭昱. 雷公藤的毒性及其研究概况[J]. *中药材*, 2007, 30(1): 112.
- [4] 李春庆,孙伟,邵家德,等. 雷公藤减毒研究述评[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(10): 263.
- [5] 李建斌,祝新根,程祖珏. 雷公藤单体抑制神经胶质瘤的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(19): 325.
- [6] 王桂影,黄文华,孙欣光,等. 雷公藤化学成分的研究[C]. 呼和浩特:第八届全国药用植物及植物药学术研讨会, 2009.
- [7] Anthony C. Allisona, Ramon Cacabelosb, et al. Celastrol, a potent antioxidant and anti-inflammatory drug, as a possible treatment for Alzheimer's disease [J]. *Pro Neu Bio Psy*, 2001, 25(7): 1341.
- [8] Cheng Jun, Tian Zhuo, Li Jinping, et al. Celastrol attenuates atherosclerosis in Apolipoprotein E (apoE) knockout mice fed an atherogenic diet [J]. *Afr J Pharm Pharm*, 2011, 5(9): 1247.
- [9] Vivek Narayan, Kodihalli C, Ravindra, et al. Celastrol inhibits tat-mediated human immunodeficiency virus (HIV) transcription and replication [J]. *J Mol Biol*, 2011, 410: 972.
- [10] 钱利武,周国勤,陈师农,等. 雷公藤红素抗神经退行性疾病研究概况 [J]. *中国现代应用药学*, 2011, 28(7): 629.
- [11] Dae Yong Kim, Jung Won Park, Dooil Jeoung, et al. Celastrol suppresses allergen-induced airway inflammation in a mouse allergic asthma model [J]. *Eur J Pharm*, 2009, 612: 98.
- [12] Kiaei M, Kipiani K, Petri S, et al. Celastrol blocks neuronal cell death and extends life in transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Neurodegenerative Dis*, 2005, 2:246.
- [13] Li Hong, Zhang Yunyi, Tan Huiwen, et al. Therapeutic effect of tripterine on adjuvant arthritis in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2008(118): 479.
- [14] Yang Huanjie, Chen Di, Cui Qiuzhi Cindy, et al. Celastrol, a triterpene extracted from the Chinese 'Thunder of God Vine,' is a potent proteasome inhibitor and suppresses human prostate cancer growth in nude mice [J]. *Cancer Res*, 2006, 66:4758.
- [15] G Kroemer, L Galluzzi. Classification of cell death: recommendations of the nomenclature committee on cell death 2009 [J]. *Cell Death and Differentiation*, 2009, 16: 3.
- [16] M O. Hengartner. The biochemistry of apoptosis [J]. *Nature*, 2000, 407(12): 318.
- [17] Mou H, Zheng Y, Zhao P, et al. Celastrol induces apoptosis in non-small-cell lung cancer A549 cells through activation of mitochondria-and Fas/FasL-mediated pathways [J]. *Toxicology in Vitro*, 2011, 25: 1027.
- [18] Long B H, Musial S T. Single and double-strand DNA breakage and repair in human lung adenocarcinoma cells exposed to etoposide and teniposide [J]. *Cancer*

- Research, 1985, 45: 3106.
- [19] M Nagase, J Oto. Apoptosis induction in HL-60 cells and inhibition of topoisomerase II by triterpenecelastrol [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2003, 67(9): 1883.
- [20] Yang H, Kim J, Lee J, et al. Celastrol isolated from *Tripterygium regelii* induces apoptosis through both caspase-dependent and-independent pathways in human breast cancer cells [J]. *Food Chem Toxicol*, 2011, 49:527.
- [21] P Ge, X Ji. Celastrol causes apoptosis and cell cycle arrest in rat gliomacells [J]. *Neurolog Res*, 2010, 32(1): 94.
- [22] Wang X N, Wu Q. Effects of celastrol on growth inhibition of U937 leukemia cells through the regulation of Notch1/NF- κ B signaling pathway *in vitro* [J]. *Chinese Journal of Cancer*, 2010, 29(4): 385.
- [23] Wang W B, Feng L X, Yue Q X, et al. Paraptosis accompanied by autophagy and apoptosis was induced by celastrol, a natural compound with influence on proteasome, ER stress and Hsp90 [J]. *J Cell Physiol*, 2012, 227(5): 2196.
- [24] Judah Folkman. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease [J]. *Nat Med*, 1995, 1: 27.
- [25] Pang X, Yi Z, Zhang J, et al. Celastrol suppresses angiogenesis-mediated tumor growth through inhibition of AKT/mammalian target of rapamycin pathway [J]. *Cancer Res*, 2010, 70:1951.
- [26] Zhou Y, Huang Y. Antiangiogenic effect of celastrol on the growth of human glioma: an *in vitro* and *in vivo* study [J]. *Chin Med J*, 2009, 122(14): 1666.
- [27] Huang Y L, Zhou Y X, Fan Y S, et al. Celastrol inhibits the growth of human gliomaxenografts in nude mice through suppressing VEGFR expression [J]. *Cancer Letters*, 2008, 264: 101.
- [28] T Key, P Appleby, I Barnes, et al. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2002, 94(8): 606
- [29] C Liedtke, K Broglio, S Moulder L, et al. Prognostic impact of discordance between triple-receptor measurements in primary and recurrent breast cancer [J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(12): 1953.
- [30] A Howell. Pure oestrogen antagonists for the treatment of advanced breast cancer [J]. *Endocrine-Related Cancer*, 2006, 13: 689.
- [31] S Young Jang, S Wuk Jang, J Ko. Celastrol inhibits the growth of estrogen positive human breast cancer cells through modulation of estrogen receptor α [J]. *Cancer Letters*, 2011, 300: 57.
- [32] M-E Taplin, S P Balk. Androgen receptor: A key molecule in the progression of prostate cancer to hormone independence [J]. *J Cell Biochem*, 2004, 15:483.
- [33] F Schaufele, X Carbonell, M Guerbodot, et al. The structural basis of androgen receptor activation: Intramolecular and intermolecular amino-carboxyinteractions [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 102:9802.
- [34] H Yang, S Murthy, F H Sarkar, et al. Calpain-mediated androgen receptor breakdown in apoptotic prostate cancer cells [J]. *J Cell Physiol*, 2008, 217: 569.
- [35] D Lallemand, M Curto, I Saotome, et al. NF2 deficiency promotes tumorigenesis and metastasis by destabilizing adherensjunctions [J]. *Genes & Development*, 2003, 17:1090.
- [36] C Yang, Asthagiri, Iyer J Lu, et al. Missense mutations in the NF2 gene result in the quantitative loss of merlin protein and minimally affect protein intrinsic function [J]. *PNAS*, 2011, 108(12): 4980.
- [37] Kim Y, Kang H, Jang S, et al. Celastrol inhibits breast cancer cell invasion via suppression of NF- κ B-mediated matrix metalloproteinase-9 expression [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2011, 28:175.
- [38] Di He, Qin Xu, Ming Yan, et al. The NF-kappa B inhibitor, celastrol, could enhance the anticancer effect of gambogic acid on oral squamous cell carcinoma [J]. *BMC Cancer*, 2009, 9:343.
- [39] Sabiha Abbas, Anindita Bhoumik, Russell Dahl, et al. Preclinical studies of celastrol and acetyl isogambogic acid in melanoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 6769: 13.
- [40] Ming Chen, Amy E Rose, Nicole Doudican, et al. Celastrol synergistically enhances temozolomide cytotoxicity in melanoma [J]. *Cells Mol Cancer Res*, 2009, 7(12): 1946.
- [41] Bokyung Sung, Byoungduck Park, Vivek R Yadav, et al. Celastrol, a triterpene, enhances TRAIL-induced apoptosis through the down-regulation of cell survival proteins and Up-regulation of death receptors [J]. *J Bio Chem*, 2010, 285(15): 11498.
- [42] Q P Dou, B Li. Proteasome inhibitors as potential novel anticancer agents [J]. *Drug Resistance Updates*, 1999, 2(4): 215.
- [43] Goldberg A L. Functions of the proteasome: The lysis at the end of the tunnel [J]. *SCIENCE (WASH.)*, 1995, 268(5210): 522.

苦参碱及氧化苦参碱抗肿瘤作用的研究进展

陈晓峡, 向小庆, 叶红*

(三峡大学第一临床医学院, 湖北 宜昌 443000)

[摘要] 苦参是豆科植物苦参的干燥根, 作为其主要成分的苦参碱和氧化苦参碱具有抗炎、抗心律失常及抗病毒的功效。其还具有肿瘤杀伤作用, 其抗肿瘤活性主要表现在抑制肿瘤细胞的增殖转移、诱导肿瘤细胞的分化与凋亡, 抑制端粒酶的活性、抑制肿瘤新生血管的形成、抑制肿瘤耐药性及促进宿主抗肿瘤免疫反应等。此外研究证实, 苦参碱和氧化苦参碱在临床上能明显改善患者的恶病质状态, 提高患者生活质量。通过对苦参碱及氧化苦参碱的对比研究发现, 两者由于分子构象差异使得氧化苦参碱的药理活性要大于苦参碱, 因而加强对氧化苦参碱的研究是有必要的。苦参碱及氧化苦参碱为天然植物药物, 疗效切实, 进一步的研究将会为新药的研发及应用提供有价值的方向。

[关键词] 苦参碱; 氧化苦参碱; 肿瘤; 进展

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)11-0361-04

[doi] 10.11653/syfj2013110361

Progress of Research and Application in Tumors of Matrine and Oxymatrine

CHEN Xiao-xia, XIANG Xiao-qing, YE Hong*

(First Clinical Medical College of Three Gorges University, Yichang 443000, China)

[Abstract] The Chinese traditional medicine *sophora avescens aiton* is the dry root of leguminous plant *radix sophorae flavescens*, the early researches showed that, as the main active component, matrine and oxymatrine have the functions of anti-inflammation, arrhythmia and, anti-virus. Further studies found that they also

[收稿日期] 20121116(008)

[第一作者] 陈晓峡, Tel: 15926958819

[通讯作者] *叶红, 教授, 主任医师, 从事妇科肿瘤的研究, E-mail: yehong998@hotmail.com

- [44] H Jo, F Loison, H Hattori, et al. Natural product celastrol destabilizes tubulin heterodimer and facilitates mitotic cell death triggered by microtubule-targeting anti-cancer drugs[J]. PLoS ONE, 2010, 5(4): 10318.
- [45] H R Seo, W D Seo. Radiosensitization by celastrol is mediated by modification of antioxidant thiol molecules [J]. Chemico-Biological Interactions, 2011, 193: 34.
- [46] Shihua Wu, Cuirong Sun, Kuiwu Wang, et al. Preparative isolation and purification of celastrol from *Celastrus orbiculatus* Thunb. by a new counter-current chromatography method with an upright coil planet centrifuge[J]. J Chromatogr A, 2004, 1028: 171.
- [47] 吴霞, 黄文华, 郭宝林, 等. 雷公藤制剂中雷公藤红素的含量研究[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(07): 836.
- [48] 陈兰, 许舒雯, 任凤莲, 等. 反相高效液相色谱法测定卫矛科植物韧皮部中雷公藤红素含量[J]. 理化检验-化学分册, 2010, 46(5): 488.
- [49] 刘慧琼, 李国成, 卢绮雯, 等. HPLC 法测定独子藤中雷公藤红素的含量[J]. 广东药学院学报, 2010, 26(5): 489.
- [50] 夏焱, 王文燕, 张彦文, 等. HPLC 法测定雷公藤及其片剂中雷公藤红素[J]. 中草药, 2005, 36(8): 1154.
- [51] 张军, 陈玫, 许美娟, 等. HPLC 法快速测定雷公藤制剂中雷公藤红素的含量[J]. 中国药师, 2011, 14(4): 483.5
- [52] 薛云云, 玛尔江·巴哈·提别克, 王彦, 等. 大鼠血浆中雷公藤红素的 HPLC 法测定[J]. 中国医药工业杂志, 2011, 42(7): 532.

[责任编辑 邹晓翠]