

胡桃楸抗肿瘤作用及其机制研究概况

俞文婕, 王添敏*, 翟延君
(辽宁中医药大学药学院, 辽宁 大连 116600)

[摘要] 对胡桃楸的抗肿瘤机制进行整理分析。通过维普, SciFinder 等数据库, 查阅国内外文献。研究表明胡桃楸抗肿瘤作用的机制主要包括影响细胞周期、抑制 DNA 拓扑异构酶、诱导肿瘤细胞凋亡、提高免疫、损伤线粒体结构、改变细胞膜的结构和生化性质等。胡桃楸及其提取物具有的众多抗肿瘤靶向药物的特征, 笔者认为其开发应用价值广阔, 值得更进一步的深入研究, 以期获得更高效低毒的产品。

[关键词] 胡桃楸; 抗肿瘤机制; 细胞周期; 细胞凋亡; DNA 拓扑异构酶; 线粒体; 细胞膜

[中图分类号] R285 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2012)20-0329-04

Research Review on Anti-cancer Action and Mechanism
of *Juglans mandshurica*

YU Wen-jie, WANG Tian-min*, ZHAI Yan-jun
(School of Pharmacy, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Dalian 116600, China)

[Abstract] This paper is aimed to summarize the anti-cancer effects and mechanism of *Juglans mandshurica*. Nearly 40 documents, which were contributed by both domestic and foreign researchers, where found in the databasses such as CQVIP, SciFinder and other ones. The anti-tumor effect of the *J. mandshurica* can be summarized to the following 6 aspects: affecting cell cycle, inhibiting of DNA topoisomerase, inducing apoptosis of tumor cells, improving the immune system, damaging the mitochondrial structure, changing the structure and biochemical of cell membrane. *J. mandshurica* has an bright future as a anti-cancer drug and it is worthy further studies to obtain a more efficient product with lower toxicity.

[Key words] *Juglans mandshurica*; anti-cancer mechanism; cell cycle; apoptosis; DNA topoisomerase; mitochondria; cell membrane

胡桃楸 *Juglans mandshurica* maxim. 又称核桃楸(《东北植物志》), 为胡桃科胡桃属植物, 主要分布于我国黑龙江、吉林、辽宁、河北、山西以及朝鲜北部^[1], 在我国资源丰富。《中药大辞典》记载其树皮及未成熟果皮具有清热解、止痢、明目等功效^[2]。在我国和韩国民间, 都流传着采用胡桃楸树皮和根的水煎剂治疗肿瘤的验方。

研究表明胡桃楸的根、枝、皮、果实和叶等不同部位均具有抗肿瘤作用。在高奎滨用青龙衣制剂治疗癌症的 656 例病例中, 青龙衣制剂对胃癌、食道癌、肺癌等 6 种癌症的有效率都高于 30%, 其中胃癌最高, 为 39.65%^[3]。段玉敏等通过实验证明, 青龙衣胶囊能显著的抑制人胃癌 BGC-823、S180 荷瘤小鼠的瘤体增长, 其抑瘤率分别为 68.1%, 61.2% ($P < 0.01$)^[4]。张咏莉等证实高剂量 ($0.5\text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 的胡桃楸树皮水提物能稳定血象, 改善荷瘤小鼠贫血和免疫状态, 达一定剂量时具抑瘤作用^[5]。Sugie 等证明胡桃醌对大鼠肠肿瘤形成有抑制作用, 有望成为化疗药物^[6]。

国内外很多研究显示, 在对正常细胞无细胞毒性的情况下, 胡桃楸或其提取物对肿瘤细胞有直接的杀伤作用。章赣湘报道过核桃枝中含有肌醇、咖啡酸、没食子酸、挥发油等成分, 对肿瘤有抑制作用^[7]。深入研究表明, 没食子酸具有抗肿瘤作用。它的作用是通过阻滞肿瘤细胞周期、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞侵袭和转移及影响细胞信号传导通路来实现的。本文对胡桃楸抗肿瘤作用的机制进行了多方位的研究, 从以下 6 个方面综述了胡桃楸抗肿瘤作用的机制。

1 抗肿瘤作用及其机制

1.1 影响细胞周期 肿瘤最重要的发病机制就是细胞周期

[收稿日期] 20120415(005)
[基金项目] 高等学校博士点专项基金(新教师类)项目(20102133120007)
[第一作者] 俞文婕, 硕士在读, Tel: 15698859161, E-mail: ywj881125@yahoo.cn
[通讯作者] * 王添敏, 讲师, Tel: 0411-87586003, E-mail: wang_tm@163.com

的紊乱。已有大量研究证明,胡桃楸可以通过调节肿瘤细胞周期而发挥抗肿瘤的作用。Kamei H 等研究证实,胡桃醌可抑制细胞生长于 S 期,其作用可能与胡桃醌中的酚羟基有关^[8]。季宇彬等发现,从胡桃楸青果皮中提取的胡桃醌可以使 A-549 细胞中处于 G₁ 期的细胞减少,处于 G₂ 期的细胞增多,且呈现剂量依赖关系,这说明胡桃醌可以使 A-549 细胞发生 G₂ 期阻滞^[9]。詹苗等通过实验发现胡桃楸树皮水煎剂可使人肝癌细胞 SMMC-7721 处于 G₁ 期和 S 期的细胞增多,处于 G₂ 期和 M 期的细胞减少,推断胡桃楸可将肿瘤细胞周期阻滞在 S/G₂ 期^[10]。而文妹等则用胡桃楸提取液可诱导 p53 蛋白的表达的实验结果来支持胡桃楸提取液可引起 K562 细胞发生 G₁ 期阻滞的结论^[11]。许庆瑞等利用全基因芯片技术,检测经复方青龙衣胶囊处理的胃癌 SGC-7901 细胞,筛选出 78 个差异表达基因,其中与细胞周期有关的基因中,上调的基因有 CDKN2B, TP53 等,下调的基因有 CDK2, CDK4, CDC2, CCNE1 等。基因聚类分析显示,复方青龙衣胶囊可能会通过影响 G₁/S check point 等与细胞周期相关的信号通路,使肿瘤细胞停滞于 G₁/S 期^[12]。不同实验发生不同期的细胞周期阻滞,期间的差异可能源自提取部位、瘤株种类等因素的不同,有待进一步的探讨。

1.2 抑制 DNA 拓扑异构酶的活性 拓扑异构酶能通过调节超螺旋,连锁,核酸解结等作用影响 DNA 拓扑结构^[13],参与 DNA 的复制,转录,重组和修复等过程。拓扑异构酶 I 在肿瘤细胞中的含量明显高于其他细胞,抑制它的活性可以抑制肿瘤细胞的快速增殖。实验证实,胡桃楸提取物 HMBBJ 在 28.9 ~ 54.5 μm 能有效的抑制无细胞体系中的拓扑异构酶 I 的活性,说明在该浓度范围内, DNA 拓扑异构酶 I 是 HMBBJ 发挥抗肿瘤作用的靶点^[14]。其对离体细胞及对在体细胞的影响,则有待进一步的探讨。

DNA 拓扑异构酶 II_a 与 DNA 复制,转录,重组和有丝分裂等多种过程有关。很多学者用免疫组化法,发现 DNA 拓扑异构酶 II_a 在喉鳞状细胞癌,弥漫性大 B 细胞性淋巴瘤,乳腺癌等肿瘤细胞中高度表达,并与肿瘤细胞增殖关系密切^[15]。所以, DNA 拓扑异构酶 II_a 常作为抗肿瘤药物作用靶点及肿瘤多药耐药性评价指标。而 Li G 等用 MMT 法考察胡桃楸根中分离出的组分对人结肠癌 HT-29 和人乳腺癌 DNA 拓扑异构酶的抑制活性,发现一个二萜和一个萜基葡萄糖苷在 5 mg·L⁻¹ 的浓度下有潜在的抑制活性,抑制率分别为 94.00%, 86.0%^[16]。

1.3 诱导细胞凋亡 大量实验证明,胡桃楸有诱导肿瘤细胞凋亡的作用。如胡旭姣等利用系统溶剂法从胡桃楸树叶中提取出 5 组提取物,发现乙酸乙酯提取物具有明显的抑制肿瘤细胞增殖作用,并且能够诱导肿瘤细胞凋亡^[17]。胡桃楸诱导肿瘤细胞凋亡的作用机制主要是影响凋亡基因的表达,抑制某些在肿瘤细胞中异常表达的酶的活性等,现归纳如下 5 种。

1.3.1 影响凋亡基因的表达 很多研究表明胡桃楸的抗肿瘤作用与其影响凋亡相关基因如 p53, p21 等的表达有关。文妹等用胡桃楸叶提取物对肿瘤细胞的抑制作用进行研究,通过形态学观察,琼脂糖凝胶电泳,流式细胞仪检测凋亡细

胞等方法,证明胡桃楸乙醇提取液可诱导 Hela 细胞凋亡^[18]。免疫印迹法检测胡桃楸提取物诱导 K562 细胞凋亡机制的结果表明,胡桃楸提取物可以诱导 K562 细胞的 p53 蛋白和 p21 蛋白的表达^[19]。Michelle T 等发现胡桃楸能抑制 p53 基因的表达,并能诱导 H2ax 快速磷酸化从而使细胞 DNA 损伤而使肿瘤细胞凋亡^[18]。而向廷秀也证明了胡桃楸中的槲皮素可下调 p53 和 PCNA 的表达,降低 Bcl-2/Bax 值,从而抑制胃癌细胞生长并诱导其凋亡^[20]。李智博等从胡桃楸叶的乙醇提取物中分离出的一个萜醌类化合物 p-hydroxymethoxybenzobijuglone,能显著降低 Bcl-2/Bax 值,与诱导人胃癌细胞株 BGC823 的细胞凋亡有直接的关系^[21]。

1.3.2 抑制端粒酶的活性 端粒酶是由蛋白质和小分子 RNA 组成的一种特殊的核糖蛋白逆转录酶,含有引物特异识别位点,能以自身 RNA 为模板合成端粒 DNA,并加到染色体末端,弥补随着有丝分裂逐渐缩短的端粒长度,从而延长细胞的寿命甚至使其永生。端粒酶在正常人体细胞内的失活与在恶性肿瘤细胞中的高表达^[22],说明抑制端粒酶的活性对肿瘤治疗有积极的意义。所以端粒酶也有望成为一个抗肿瘤的新靶点。潘丽艳等发现胡桃楸皮提取物对人肝癌 SMMG7721、人乳腺癌 MCF-7 和人肺癌 A549 三种肿瘤细胞株均有促凋亡作用,经不同浓度药物处理的细胞通过 ELISA, PCR 方法检测发现端粒酶活性均受到了抑制,抑制率分别为 42.86%, 73.30%, 58.78%^[23]。而王春玲等也发现胡桃楸提取液对人宫颈癌细胞 Hela、人前列腺癌 PC-3 细胞端粒酶的抑制活性分别为 75.30%, 95.04%, 说明胡桃楸有望成为有效的端粒酶抑制剂^[24]。

1.3.3 抑制 Pin1 的活性 肽酰-脯氨酰顺反异构酶 (peptidyl-prolyl cis/trans isomerase, Pin1) 是一种在蛋白磷酸化水平特异调节的变构酶,在许多肿瘤组织中过度表达,其促进细胞异常增殖和肿瘤发生作用可通过多条途径进行,减弱 Pin1 的功能或减少其表达能有效地抑制这些途径^[25]。而胡桃楸中的胡桃醌作为一种 Pin1 抑制剂在实验研究中表现出较好的抗癌活性^[26]。

1.3.4 激活 Caspase-8 和 Caspase-3 Caspase 是近几年发现的存在于细胞质中的一组结构相关的半胱氨酸蛋白酶,可特异地断开天冬氨酸残基的肽键。它们以非活性状态存在于正常细胞中,当 Caspase-3 等被激活时,可导致细胞凋亡。Li, Ana Jérсия Araújo 等人都用实验证明,从胡桃楸中分离到的一个萜醌类化合物 benzobijuglone 能通过激活 Caspase-8 和 Caspase-3 而诱导肿瘤细胞的凋亡^[27-28]。

1.3.5 其他 鞣花酸是一种存在于胡桃楸等多种植物中的天然多酚,很多的实验证明,鞣花酸可通过调节细胞转运因子和活化多信号途径的方式抑制肿瘤细胞增殖,诱导肿瘤细胞凋亡。同时,鞣花酸还能通过抗氧化,清除自由基,抑制血管生成等途径对肿瘤防治起积极作用^[29]。此外, Xu H L 等最新研究发现,胡桃醌诱导肿瘤细胞凋亡的过程还和活性氧簇 (ROS) 有着密不可分的关系^[30]。

1.4 增强免疫 中医传统理论对疾病的治疗讲究扶正祛邪、扶正培本,所谓“正盛则邪退,邪胜则正衰”。“药治其外,神奇应乎中”。胡桃楸恰能提高机体的免疫力,改善荷

瘤机体的贫血状况。实验及临床研究都表明,肿瘤细胞表面存在抗原,我们的免疫系统能识别这种抗原,并产生一系列复杂的免疫应答反应,最终使肿瘤被排斥。

姜丽萍等人研究表明小鼠灌胃胡桃楸青果皮浸出物后,腹腔巨噬细胞内肿瘤坏死因子 α -mRNA 的表达得到增强^[31]。郭建华在其实验中证明,胡桃楸乙醇提取物可显著提高荷瘤小鼠的淋巴细胞转化功能,增强自然杀伤细胞、肿瘤坏死因子活性,并显著增强白细胞介素-2 的诱生水平^[32]。

机体的抗肿瘤作用以 Th1 介导的细胞免疫为主。它能纠正患者免疫系统的紊乱状态,诱导 Th1 细胞的优势极化,而在肿瘤特异性免疫中具有重要的意义。于晓红等发现胡桃楸树枝水煎剂能增加 S180 荷瘤小鼠体内 CD4⁺ 细胞水平、降低 CD8⁺ 细胞水平、提高外周血 IL-2 水平、降低 IL-4 水平、逆转 Th1/Th2 漂移,推断核桃楸树枝水煎剂也许是通过调节荷瘤小鼠异常的免疫状态而发挥了抗肿瘤作用^[33-34]。

1.5 损伤线粒体的结构 研究表明线粒体中的一系列代谢过程都与细胞凋亡有密切的关系。一些研究者已经证明胡桃楸可以通过破坏线粒体的结构而起到抑制肿瘤增殖的作用。张野平等证明了胡桃醌会影响人宫颈癌 Hela 细胞线粒体,低浓度可使部分线粒体嵴减少,而高浓度可使大部分胞质中的线粒体空泡化,使肿瘤细胞因缺乏能量供给而受到增殖限制,从而达到抑制肿瘤细胞增殖的作用^[35]。

1.6 改变细胞膜的结构和生化性质 曾有文献报道,提高红细胞膜的流动性、封闭度,可提高机体免疫能力,从而提高抗癌药物的抗癌作用^[36]。季宇彬等对胡桃楸青果皮——青龙衣的抗肿瘤活性进行了一系列的研究,发现青龙衣提取物可以通过改变多种细胞膜的结构和生化性质而达到抗肿瘤作用。其冷、热乙醇提取物可降低肿瘤细胞膜蛋白含量,降低肿瘤细胞膜脂流动性和封闭度,诱导肿瘤细胞的解体和死亡;它还可增加细胞膜的重新封闭能力,促使其微黏度下降,血液流速加快,增加红细胞免疫黏附肿瘤细胞的能力,进而使红细胞功能有所增强,从而发挥抗肿瘤作用;其多糖能显著增加 S180 荷瘤小鼠红细胞膜表面 SA 的量,显著增强 S180 荷瘤小鼠红细胞膜 Na⁺-K⁺-ATP 酶和 Ca²⁺, Mg²⁺-ATP 酶的活性;升高 S180 荷瘤小鼠红细胞膜电位,增强红细胞的免疫功能,这可能是青龙衣抗肿瘤作用机制之一^[37-39]。

K⁺ 通道是细胞膜上的一种特殊的蛋白质微孔道,对细胞的功能调控有重要的作用。它可以通过影响肿瘤细胞膜电位,使胞外 Ca²⁺ 内流或者肿瘤细胞体积发生改变,进而影响肿瘤细胞的增殖。而 Varga 等发现胡桃醌可以堵塞人外周血淋巴细胞上的 K⁺ 通道,推测胡桃醌的这一作用是其诱导细胞凋亡的重要方式之一^[40]。

2 结语和展望

胡桃楸在我国资源丰富,而它的抗肿瘤作用也受到了国内外诸多专家学者的肯定。近年的研究更是表明,胡桃楸提取部位或其提取物能以线粒体、p53、钾离子通道、端粒酶、DNA 拓扑异构酶等为特异性的作用靶点,针对性较强的抑制肿瘤细胞的增殖,诱导肿瘤细胞的凋亡,防治恶性肿瘤的转移。加之其能提高荷瘤动物的免疫功能,故具有较好的开发应用前景。目前关于胡桃楸抗肿瘤作用和机制研究较多,

涵盖了整体水平、细胞水平和分子水平的多个方面,但其研究主要集中在粗提物上,关于胡桃楸中单体化合物的抗肿瘤作用及机制研究较少,已知的有胡桃醌、鞣花酸、benzobijuglone、p-hydroxymethoxybenzobijuglone,并且胡桃醌与 benzobijuglone 等萘醌类化合物很不稳定,在民间所用的胡桃楸水煎剂完全检测不到^[41],因此有必要深入研究胡桃楸的抗肿瘤有效成分及其抗肿瘤作用于机制。

同时,胡桃楸深入的抗肿瘤作用机制尚不明确,如涉及分子生物学方面的研究未能深入到药物与受体的具体结合位点,药物对各个作用靶点的效果是单种物质影响其一而产生的级联效应或是多种物质作用于多个靶点的协同效应也不很明确。若能弄清此方面的机制,再对疗效较好的结构进行修饰,或是联合用药,则有望得到更加高效低毒的抗肿瘤药物。胡桃楸的各种抗肿瘤机制间是否有主次关系也有待商榷。同时,很多具体机制的研究都处于体外实验的阶段,隔离了人体内环境的多重影响,结果与临床药效难免有失偏颇。故在体外实验的同时,可以进行人肿瘤荷瘤裸鼠的抗肿瘤药理学考察,以期得到更为接近临床药效的结果。此外,随着资源保护意识的增强,胡桃楸的药用部位已从传统的根皮、枝等扩展到果皮、叶等,提取方法也有水提醇提之别,实验显示其各个部位均有抗肿瘤的活性,但实验研究各自为营,难以比较期间的药效学之间的差异,若能进行系统的实验,比较出各个药用部位和不同提取溶剂的抗肿瘤药效学差异,将有利于日后的深入研究。

[参考文献]

- [1] 匡可任,李沛琼.中国植物志.第21卷[M].北京:科学出版社,1979:33.
- [2] 赵守训,黄泰康,丁志尊,等.中药辞海.第3卷[M].北京:中国医药科技出版社,1996:2007.
- [3] 张洪娟,桑树荣.高奎斌用青龙衣制剂治疗肿瘤用药经验[J].黑龙江中医药,2000(2):62.
- [4] 段玉敏,张洪娟,张志华,等.青龙衣胶囊在荷瘤小鼠体内抗肿瘤活性的研究[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(9):125.
- [5] 张咏莉,詹苗,崔玉强,等.山核桃树皮提取物对荷瘤小鼠抑瘤效应及对血象的影响研究[J].中药材,2009,32(5):770.
- [6] Sugie S, Okamoto K, Rahman K M, et al. Inhibitory effects of plumbagin and juglone on azoxymethane-induced intestinal carcinogenesis in rats [J]. Cancer Lett, 1998, 127(1/2):177.
- [7] 章赣湘.晚期恶性肿瘤的中医药治疗[J].江西中医学院学报,2000,12(3):6.
- [8] Kamei H, Koide T, Kojima T, et al. Inhibition of cell growth in culture by quinones [J]. Canc Bio, 1998, 13(3):185.
- [9] ZOU Xiang, J I Yubin, et al. Effect of Juglone in Qinglongyi on cell cycle status and apoptosis in A-549 cells [C]. 武汉:第二届 IEEE 环境污染与人类健康国际学术会议,2009.

[10] 詹苗,潘育方.山核桃树皮水煎剂体外抗肿瘤作用的研究[J].中药材,2008,31(12):1881.

[11] 文妹,包永明,金札吉,等.胡桃楸提取液诱导 K562 细胞凋亡机制的研究[J].中国微生态学杂志,2002,14(6):332.

[12] 许庆瑞,张树明,张俊威,等.复方青龙衣胶囊对胃癌细胞 SGC-7901 基因芯片表达的影响[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(8):180

[13] 潘亚齐,袁公,杨艳雅,DNA 拓扑异构酶 II α 与肿瘤[J].医学信息,2011,2:23.

[14] 李智博,胡桃楸活性成分分离解析及抗肿瘤作用的研究[D].大连:大连理工大学,2008.

[15] Zorzos H S, Lazaris, et al. Multidrug resistance proteins and topoisomerase II α expression in colon cancer: association with metastatic potential [J]. Pathology, 2003,35(4):315.

[16] Gao Li, Sun-Young Lee1, Kyeung-Seon Lee, et al, DNA topoisomerases I and II inhibitory activity of constituents isolated from juglans mandshurica[J]. Arch Pharm, 2003, 26(6):466.

[17] 胡旭姣,赵肖君,周奋,等.山核桃提取物体外抗肿瘤作用研究[J].中华中医药学刊,2007,25(2):369.

[18] 文妹,张红梅,金礼吉,等.胡桃楸提取液诱导 Hela 细胞凋亡的研究[J].中国微生态学杂志,2002,14(2):81.

[19] Michelle T. Paulsen. The natural toxin juglone causes degradation of p53 and induces rapid H2AX phosphorylation and cell death in human fibroblasts[J]. Tox App Ph,2005,209(4):1.

[20] 向廷秀,陶小红,姜政,等. Effects of quercetin on proliferation of gastric cancer lines BGC823 and the expression of p53, Bcl-2/Bax and PCNA[J]. Laser J, 2006, 27(1):95.

[21] Li Z B, Wang J Y, Yang J, et al. Apoptosis of BGC823 Cell Line Induced by p-Hydroxymethoxybenzobijuglone, A novel compound from *Juglans mandshurica* [J]. Phytother R Res, 2009,23(4), 551.

[22] 郭青龙.肿瘤药理学[M].北京:化学工业出版社,2007:80.

[23] 潘丽艳,郭喜平,李淑红,等.胡桃楸树皮提取物对 SMMC27721, MCF27 和 A549 肿瘤细胞的抑制作用及其机制[J].吉林大学学报:医学版,2009,35(1):124.

[24] 王春玲,包永明,段延龙,等.胡桃楸的抗肿瘤活性研究[J].中成药,2003,25(8):643.

[25] 陈玮伦,郭晓峰,栾信庸,等.喉癌细胞周期各时相的细胞凋亡检测及意义[J].山东大学学报:医学版,2004(4):231.

[26] RYO A, LIOU Y C, LU K P, et al. Prolyl isomerase Pin1: a catalyst for oncogenesis and a potential therapeutic target in cancer [J]. Cell Sci, 2003, 116(5):773.

[27] Li Z B, Wang J Y, Jiang B, et al. Benzobijuglone, a novel cytotoxic compound from *Juglans mandshurica*, induced apoptosis in HeLa cervical cancer cells [J]. Phytomed, 2007,14:846.

[28] Ana J rsia Ara jo, Mar ia Teresa Molina, Jos  Delano Barreto Marinho Filho, et al. Cytotoxic activity of naphthoquinones with special emphasis on juglone and its 5-O-methyl derivative[J]. Chem-Biol Interact,2010,3(30):439.

[29] 郑英俊,梁武.鞣花酸抗肿瘤作用的分子机制[J].国际肿瘤学杂志,2007,34(1):11.

[30] Hua Li Xu, Xiao Feng Yu, Shao Chun Qu, et al. Juglone, from *Juglans mandshruica* Maxim, inhibits growth and induces apoptosis in human leukemia cell HL-60 through a reactive oxygen species-dependent mechanism[J]. Food Chem T,2012,50(3/4):590.

[31] 姜丽萍,常殿武,傅桂连,等.核桃楸青果皮等浸出物对小鼠巨噬细胞内 α -TNF 基因表达的影响[J].中国现代医学杂志,2003,13(12):32.

[32] 郭建华.胡桃楸活性成分分离解析及抗肿瘤作用的研究[D].

[33] 于晓红,胡艳文,于洋,等.山核桃树枝水煎剂对 S180 荷瘤小鼠抗肿瘤作用的免疫机制研究[J].天津中医药,2006,35(5):420.

[34] 于洋.山核桃树枝水煎剂对荷瘤小鼠抗肿瘤作用的免疫机制研究[D].哈尔滨:黑龙江中医药大学,2006.

[35] 张野平,杨志博,苏静洲,等.胡桃醌抗肿瘤作用的研究[J].沈阳药学院学报,1987,3(4):1669.

[36] 李震,叶向荣,贾素菊,等.抗肿瘤中药对实验性肿瘤小鼠红细胞膜流动性的影响[J].山东中医学院学报,1995,19(5):353.

[37] 季宇彬,汲晨锋,马宏图.青龙衣冷、热乙醇提取物对 H22 小鼠肿瘤细胞膜生化功能影响的研究[J].中国中药杂志,2005,30(7):531.

[38] 王晓晶,季宇彬.青龙衣多糖对荷瘤小鼠红细胞膜流动性及封闭度的影响[J].药品评价,2005,2(4):277.

[39] 汲晨锋,肖凤,季宇彬.青龙衣多糖对 S180 小鼠红细胞 Ca^{2+} , Mg^{2+} -ATP 酶活性及 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 的影响[J].中草药,2008,39(12):1842.

[40] Varga A, Bene L, Pieric, et al. The effect of juglone on membrane potential and whole-cell K^+ currents of human lymphocytes [J]. Bioc Biop,1996,218(3):828

[41] J S Amaral, R M Seabra, P B Andrade, et al. Phenolic profile in the quality control of walnut (*Juglans regia* L.) leaves [J]. Food Chem,2004,88:373.

[责任编辑 邹晓翠]