

新型棉酚衍生物 Apogossypolone 的抗肿瘤作用研究概况[△]

何人可*, 冉晨曦, 汤小玲, 钟建斌, 郭忠[#](西北民族大学医学院, 兰州 730030)

中图分类号 R730 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)31-4437-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.31.38

摘要 目的:为进一步研究新型棉酚衍生物 Apogossypolone(ApoG2)的抗肿瘤作用提供参考。方法:以“Apogossypolone”“Anti-tumor”“棉酚衍生物”等为关键词,组合查询2008年1月至2015年5月中国知网、PubMed和SpringerLink等数据库中有关ApoG2抗肿瘤的文献并加以分析,了解ApoG2针对不同类别肿瘤的抗肿瘤机制与概况。结果与结论:共查阅到文献40篇,其中有效文献31篇。研究表明,ApoG2是一种新型、广谱和具有抗肿瘤活性的棉酚衍生物,其作用机制主要是通过改变凋亡和自噬相关基因来诱导细胞凋亡、自噬的发生。随着与ApoG2抗肿瘤有关的机制和治疗方法不断被发现,包括抑制肿瘤供血血管生成、活性氧依赖途径、光动力疗法、放射增敏等,这一系列研究在实验室阶段取得了突破性进展,可为ApoG2临床抗肿瘤应用提供参考。

关键词 Apogossypolone;抗肿瘤;细胞凋亡;细胞自噬

前列腺癌、乳腺癌、鼻咽癌、肝癌、胃癌和骨髓瘤等作为最常见的几种恶性肿瘤,近年来其发生率呈快速上升趋势。据2010年的一项调查显示,我国城市和乡村胃癌(15.12%/11.41%)、肝癌(13.83%/9.78%)、乳腺癌(5.88%/7.61%)的发病率居高不下^[1],正日益威胁着人们的健康,故研究有效的抗肿瘤药迫在眉睫。棉酚(Gossypol)又称棉子酚,系萜的衍生物,是一种黄色的酚类化合物,存在于天然棉葵类植物中,最早作为一种男性节育药而被使用。棉酚衍生物包括 Apogossypol 和 Apogossypolone(ApoG2),前者是棉酚在强碱(如氢氧化钠)作用下得到的脱醛基化合物,后者是前者在弱氧化剂(如三氯化铁)作用下得到的联苯醌化合物^[2]。ApoG2与棉酚相比,其细胞毒性更小、稳定性更高,可通过改变凋亡相关基因(Bax)、自噬基因(Beclin-1)、B淋巴细胞瘤2基因(Bcl-2)、唯BH3结构域蛋白(Noxa)、增殖细胞核抗原(PCNA)等的表达和含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(Caspase)活性,或与阿霉素、紫杉醇、吉西他滨等联合用于治疗癌症或增强癌细胞对放射线的敏感性,从而诱导细胞凋亡、自噬,阻滞细胞周期运转,达到抗癌目的。为了进一步研究ApoG2的抗肿瘤作用,笔者以“Apogossypolone”“Anti-tumor”“棉酚衍生物”等为关键词,组合查询2008年1月至2015年5月中国知网、PubMed和SpringerLink等数据库中有关ApoG2抗肿瘤的文献并加以分析,了解ApoG2针对不同类别肿瘤的抗肿瘤机制与概况。结果共查阅到相关文献40篇,其中有效文献31篇,现综述如下。

1 ApoG2抗前列腺癌的作用机制

1.1 诱导细胞自噬、促进细胞凋亡

ApoG2可通过调节自噬相关基因LC-3 II、Beclin-1与抗自噬相关基因Bcl-2来诱导前列腺癌细胞自噬,从而促进细胞凋亡。如袁青等^[3]和刘志新等^[4]均发现,ApoG2可明显抑制人前

[△]基金项目:甘肃省自然科学基金计划项目(No.1208RJ-ZA246);西北民族大学2014年国家级大学生创新创业训练计划项目(No.201410742057);西北民族大学2014年本科生科研创新项目(No.URIP14273)

*本科生。研究方向:肿瘤药理学。电话:0931-2938150。E-mail:425554260@qq.com

[#]通信作者:教授,硕士生导师。研究方向:肿瘤药理学。电话:0931-2938150。E-mail:yxgz@xbmu.edu.cn

列腺癌细胞PC-3和LNCaP的增殖,且呈时间-剂量依赖性。ApoG2作用72h后其半数抑制浓度(IC₅₀)值保持在较低水平:LNCaP为4.43 μg/ml,PC-3为5.79 μg/ml。同一ApoG2质量浓度,酸性自噬溶酶体空泡(AVOs)的生成随时间延长而增多;同一时间,总凋亡率随ApoG2的质量浓度增加而升高。Zhang XQ等^[5]亦观察到,ApoG2可增加前列腺癌细胞内LC-3 II及Beclin-1的表达,降低Bcl-2的表达。以上研究均表明,对于前列腺癌细胞,诱导自噬可作为一种拮抗凋亡的防御机制。

1.2 抑制肿瘤内血管形成

Zhan YH等^[6]认为,控制血管生成在抗前列腺癌中十分重要,并发现ApoG2在作用于人脐静脉内皮细胞(HUVECs)24h后仍能有效抑制其生长,其抑制作用随作用时间和质量浓度的增加而明显升高。同一时间(48h),ApoG2质量浓度由0.01 μmol/L增加到0.04 μmol/L,HUVECs的存活率从85.78%降为54.67%;同一质量浓度(0.04 μmol/L),随着时间延长,72h存活率从100%降为43.11%。此外,ApoG2可使HUVECs中总定量假性小管的长度缩短、网状分支的形成减少。由此说明,ApoG2可通过抑制HUVECs的生长和诱导凋亡这一途径来影响血管的再生,这为治疗前列腺癌提供了新思路。

1.3 抑制皮下移植瘤生长

张献清等^[7-11]通过建立PC-3和LNCaP的裸鼠皮下移植瘤模型,发现在ApoG2的作用下,皮下移植瘤的生长受到抑制,表明ApoG2可明显抑制前列腺癌皮下移植瘤的生长速度。当ApoG2给药量为10 mg/kg时,连续给药4d,异种移植瘤中PC-3细胞显著减少($P < 0.05$)。而且ApoG2能提高肿瘤组织中Caspase-3、Caspase-8、促凋亡基因(Bak)、Beclin-1的表达,降低Bcl-2、PCNA和血小板-内皮细胞黏附分子(CD31)表达。另外,ApoG2联合3-甲基腺嘌呤可增加LNCaP细胞的凋亡。

2 ApoG2抗鼻咽癌的作用机制

2.1 活性氧(ROS)依赖性途径

Hu ZY等^[12]发现,TL/10照射(一种能诱导ROS产生的照明系统,内置一枚8.2 W的灯泡)与ApoG2作用,均能诱导细胞水平的单线态氧产生,通过ROS介导损伤线粒体,从而杀伤鼻咽癌细胞(CNE-2),且效应呈时间依赖性。在TL/10照射下,ApoG2导致的生长抑制比单独使用ApoG2更显著,其IC₅₀值分别为(4.17 ± 0.87)、(1.31 ± 0.28) μmol/L。同时,光照能增强ApoG2介导的浅表创面修补及愈合的效果:单独使用ApoG2

的肿瘤生长抑制率为72%，而联合TL/10照射的生长抑制率为44%。这些结果表明，ApoG2与光动力疗法联合治疗鼻咽癌成为一种可能。

2.2 阻滞细胞周期

Hu ZY等^[13]发现，在ApoG2的作用下，干扰性小核糖核酸会干扰癌基因c-Myc的信号传导通路，阻碍其表达，使c-Myc的下游分子细胞周期蛋白(Cyclin)D1和Cyclin E的表达受到抑制，Cyclin依赖性激酶抑制剂基因p21从而被诱导，使鼻咽癌细胞大部分停滞在细胞周期的S期，增殖受到抑制。

2.3 影响细胞自噬和凋亡

P62蛋白是原癌基因c-Myc的表达产物，其作为一种癌基因和转录调控的靶基因蛋白，参与细胞周期的调控、细胞增殖、细胞凋亡及永生等过程，在诸多肿瘤的发生中起着重要作用。LC3是自噬标志物，自噬形成时，胞浆型LC3(即LC3-I)会酶解掉一小段多肽，转变为(自噬体)膜型(即LC3-II)。有学者发现，ApoG2能提高LC3-II、降低p62蛋白的表达，使点状融合蛋白GFP-LC3积累、引起自噬相关蛋白5衰减。此外，ApoG2还能阻止Bcl-2与Beclin-1结合，释放出Beclin-1，从而明显诱导CNE-1和CNE-2细胞自噬。同时，ApoG2还可对CNE-1和CNE-2放射增敏产生一定作用：相对单独使用ApoG2或辐射而言，联合治疗组的细胞对辐射的敏感性大幅提升，放射敏感性比率达到了61.64%，细胞内出现了更多的环状结构、表现出更强的抗肿瘤活性，这种活性与细胞色素c的释放，Caspase-3、Caspase-9的活化和鼻咽癌细胞对凋亡的敏感性有关。其进一步发现，ApoG2能有效抑制裸鼠移植鼻咽癌的生长，并且增强体内外顺铂对鼻咽癌细胞的效果，联合作用后LC3-II表达明显增多，而p62、CD31相应减少^[14-15]。

同时，石丰榕等^[16]发现，不同摩尔浓度的ApoG2和不同时间点作用于CNE-2细胞，其抑制率的差异有统计学意义，呈剂量-时间依赖性，72h的IC₅₀为23.61 μmol/L。作用后凋亡率显著上升，对照组和ApoG2组的凋亡率分别为(3.83 ± 0.23)%、(20.06 ± 2.10)%，其中ApoG2(40 μmol/L)组可见染色质凝集和碎裂等凋亡特征。

3 ApoG2抗肝癌的作用机制

3.1 ROS依赖性途径

Cheng P等^[17]发现，ApoG2能够通过消除Beclin-1、Bcl-2和Bcl-x1的相互作用，刺激ROS的产生；同时增加调节蛋白激酶和应激活化蛋白激酶的磷酸化作用来诱导人肝癌细胞(HCC)自噬。另外，抗氧化剂N-乙酰-L-半胱氨酸通过抑制ROS介导的自噬可增强ApoG2诱导的细胞凋亡和死亡。其结果表明，在HCC中，ApoG2诱导的保护性自噬，部分是由ROS介导产生，这表明抗氧化剂能够通过阻断ApoG2刺激的自体吞噬来增加肿瘤细胞的死亡，可被当作有效的化学增敏剂。这可能对临床上Bcl-2靶向治疗肝癌方案的合理设计有一定帮助。

3.2 促进细胞凋亡

Mi JX等^[18]发现，当ApoG2与阿霉素联用时，对细胞的毒性与细胞的凋亡增加。ApoG2通过下调Bcl-2、抗凋亡基因(Mcl-1)和Bcl-x1，上调Noxa及激活Caspases-3、Caspases-9来诱导细胞凋亡。在不造成正常组织损伤的同时，体内异种移植肿瘤的生长也受到抑制。体内研究还表明，ApoG2给药量为100或200 mg/kg时，与5.5 mg/kg的阿霉素联用，细胞生长抑制率分别从45.6%降为32.3%。ApoG2或许能成为与阿

霉素联合治疗肝癌的一种潜在性药物。

4 ApoG2抗乳腺癌的作用机制

魏芳等^[19-20]发现，ApoG2与紫杉醇联合作用于乳腺癌细胞(MCF-7)时具有协同效应，抑制率随着两者药物质量浓度的增加逐渐升高。与单独使用相比，细胞凋亡率和自噬率增高、Beclin-1蛋白表达升高、Bcl-2蛋白表达下降均更为明显。同时，ApoG2与射线联合作用会产生相同的分子水平的改变，MCF-7细胞的凋亡率及自噬荧光强度增加，故ApoG2可作为一种放射增敏剂诱导MCF-7细胞株发生凋亡、自噬。

Niu XG等^[21-22]发现，ApoG2对MCF-7细胞增殖的抑制作用呈剂量-时间依赖性。当ApoG2的质量浓度为40 μmol/L、作用时间为72 h时作用最强，细胞抑制率达(89.20 ± 4.84)%。ApoG2诱导细胞凋亡并且导致MCF-7细胞在S期和G₂/M期停滞。另外，ApoG2诱导细胞内溶酶体的形成，使Bcl-2的表达降低、Bax和Beclin-1的表达升高，能够抑制MCF-7的增殖和克隆形成，阻滞细胞周期，诱导细胞凋亡。

5 ApoG2抗淋巴瘤的作用机制

5.1 铜离子动员

Zubair H等^[23]发现，ApoG2通过引起内源性铜离子动员而导致DNA氧化断裂。此外，在淋巴细胞中，ApoG2具有增加DNA断裂量和提高氧化应激的效果，这表明ApoG2可能具有更好的渗透性。在多种恶性肿瘤中，细胞、血浆和组织中铜离子的水平明显升高。50 μmol/L的ApoG2单独或联合20 μmol/L的铜离子，造成完整淋巴瘤细胞的DNA损伤分别为(30.17 ± 2.1)、(42.69 ± 2.23) μm。因此，ApoG2和铜离子在癌细胞之间可能会造成更大的电子转移，从而产生活性氧化物，导致DNA裂解。

5.2 诱导细胞凋亡、阻滞细胞周期

Sun J等^[24]发现ApoG2能诱导人单核细胞性淋巴瘤细胞(U937)在G₁期停滞并伴细胞凋亡，这一作用呈剂量-时间依赖性。进一步研究发现，ApoG2是通过上调周期蛋白依赖性激酶CDK-1，下调CDK-2、CDK-4、Cyclin-D1、Cyclin-E、Bcl-x1和Mcl-1的表达和阻断Bcl-2与Bax的结合来诱导G₁期阻滞的。同时，ApoG2还会诱导线粒体释放大量细胞色素c并使Caspase-3、Caspase-9的活性增加5倍。Arnold AA等^[25]发现，ApoG2能通过激活Caspase-3、Caspase-8、Caspase-9，裂解聚腺苷二磷酸-核糖聚合酶(PARP)和细胞凋亡诱导因子，显著抑制人类滤泡性小裂细胞淋巴瘤细胞增殖，72h的IC₅₀值为109 nmol/L，同时可降低新鲜淋巴瘤细胞的数量。这些研究表明，ApoG2可能是潜在的用于治疗U937和对抗滤泡型淋巴瘤的有效治疗药物。

Sun Y等^[26]发现，ApoG2能够显著抑制人弥漫性B细胞淋巴瘤和原代淋巴瘤细胞的增殖，而其对正常的外周血淋巴细胞无任何毒性。其与环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松化疗方案(CHOP)联用时，能够展现出更加完整的抑制肿瘤生长的能力。由此表明，ApoG2至少可部分通过诱导细胞凋亡而产生生长抑制效应。其与纯化重组的Bcl-2、Mcl-1和Bcl-x1结合时具有高亲和力，导致Caspase-3、Caspase-9和PARP裂解，同时阻碍Bcl-x1和凋亡调节蛋白(Bim)形成异二聚体。总之，ApoG2是一种Bcl-2家族蛋白的小分子抑制剂，可进一步为治疗弥漫性大细胞淋巴瘤而得到开发。

6 ApoG2抗多发性骨髓瘤的作用机制

林洁等^[27]发现,ApoG2对多发性骨髓瘤细胞(U266细胞和Wu1细胞)的增殖有明显的抑制作用,且呈时间-剂量依赖性,其48 h的IC₅₀值分别为0.1、0.2 μmol/L。ApoG2可使骨髓瘤细胞在增殖过程中停滞在G₂阶段的细胞比例大幅提升,U266细胞比例从9.7%增至19.6%,Wu1细胞比例从9.8%增至31.7%。同时其可活化Caspase-3、Caspase-9,下调Bcl-x1和Bcl-2的表达;经ApoG2(25 μmol/L)作用24 h后,Bcl-x1在两种细胞中的表达分别下降(7.3±1.4)%和(11.2±6.2)%。

7 ApoG2抗胃癌的作用机制

Xin J等^[28]和武传霞等^[29]发现,ApoG2对人胃癌细胞MKN28、MKN45、AGS和SGC7901细胞系具有显著的抗生长和促凋亡作用,并呈时间-剂量依赖性。其中,ApoG2通过下调Bcl-2、转录因子蛋白家族,上调Bax的表达与活化Caspase-3来抑制胃癌细胞的生长。李天晓等^[30]发现,ApoG2对人胃癌细胞BGC823的生长抑制也呈浓度依赖性,给药24、48、72 h后的IC₅₀值分别为2.11、1.22、0.59 μmol/L;ApoG2还可通过降低无翅基因Wnt6的表达和Bcl-2 mRNA的含量,提高Bax的表达和Bak mRNA的含量以诱导其凋亡,从而明显抑制BGC823细胞的生长。

8 ApoG2抗胰腺癌的作用机制

Banerjee S等^[31]发现,当ApoG2联合吉西他滨时,细胞毒性、抗肿瘤活性和细胞凋亡明显增加。ApoG2可阻碍肿瘤细胞中Mcl-1/Bax和Bcl-2/Bim形成异质二聚体。ApoG2作为一种有效的广谱Bcl-2家族抑制剂和化学增敏剂,对胰腺癌的治疗具有一定的研究价值。

9 结语

近年来,ApoG2抗肿瘤的价值与作用多次被报道,其研究方法已基本成型,即主要从细胞学形态学观察、相关蛋白质表达方面来研究其抗增殖、诱导凋亡、自噬三大机制。当然,也有不同思路的提出,如从抑制肿瘤中血管的形成、ROS依赖途径、光动力疗法、铜离子动员等作为桥梁,开辟新的治疗途径与方法。除此之外,ApoG2还可联合细胞、射线、化学制剂等提高放、化疗效果。虽然将ApoG2应用于抗肿瘤尚处于实验室阶段,真正运用于临床还有待进一步考证,但多种实验结果均表明:与棉酚相比,ApoG2具有抗肿瘤效果更佳、毒性更小的特点,其对多种肿瘤细胞均有较好的抗肿瘤效应。因此,在未来抗肿瘤药的临床应用方面,ApoG2具有很高的潜力与良好的发展前景。

参考文献

[1] Chen WQ, Zheng RS, Zhang SW, et al. Report of cancer incidence and mortality in China, 2010[J]. *Ann Transl Med*, 2014, 2(7):61.

[2] 杨莹. 棉酚及其衍生物抗肿瘤活性研究进展[J]. *化工管理*, 2015(3):137.

[3] 袁青, 陈晓鹏, 黄晓峰, 等. Apogossypolone 诱导前列腺癌 PC-3 细胞在体外的自噬[J]. *肿瘤防治研究*, 2011, 38(9):1 006.

[4] 刘志新, 黄晓峰, 穆士杰, 等. 新型棉酚衍生物对体外前列腺癌 LNCaP 细胞自噬影响的研究[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2011, 18(6):428.

[5] Zhang XQ, Huang XF, Hu XB, et al. Apogossypolone, a novel inhibitor of antiapoptotic Bcl-2 family proteins, in-

duces autophagy of PC-3 and LNCaP prostate cancer cells in vitro[J]. *Asian J Androl*, 2010, 12(5):697.

[6] Zhan YH, Huang XF, Hu XB, et al. Growth inhibition and apoptosis induction of human umbilical vein endothelial cells by apogossypolone[J]. *Asian Pac J Cancer Pre*, 2013, 14(3):1 791.

[7] 张献清, 黄晓峰, 穆士杰, 等. 新型棉酚衍生物 ApoG2 对人前列腺癌 PC-3 移植瘤生长的抑制[J]. *现代肿瘤医学*, 2010, 18(2):259.

[8] Zhang XQ, Huang XF, Mu SJ, et al. Inhibitory effect of a new gossypol derivative apogossypolone (ApoG2) on xenograft of human prostate cancer cell line PC-3[J]. *Journal of Mdal Ollg of La*, 2009, 24(5):274.

[9] Zhang XQ, Hu XB, Mu SJ, et al. Apogossypolone inhibits the proliferation of LNCaP cells in vitro and in vivo[J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(3):1 184.

[10] Chen YZ, Chen HS, Chen C, et al. Inhibitory effects of apogossypolone on subcutaneous implants of human LNCaP prostatic carcinoma cells[J]. *Chinese-German J Clin Oncol*, 2012, 11(1):33.

[11] 白艳丽, 龚卫锋, 王兆龙, 等. γ射线辐照外周血单个核细胞联合 ApoG2 体外杀伤 PC-3 细胞的效应[J]. *中国医学物理学杂志*, 2010, 27(1):1 676.

[12] Hu ZY, Wang J, Cheng G, et al. Apogossypolone targets mitochondria and light enhances its anticancer activity by stimulating generation of singlet oxygen and reactive oxygen species[J]. *Chin J Cancer*, 2011, 30(1):41.

[13] Hu ZY, Sun J, Zhu XF, et al. ApoG2 induces cell cycle arrest of nasopharyngeal carcinoma cells by suppressing the c-Myc signaling pathway[J]. *J Trans Med*, 2009, doi: 10.1186/1479-5876-7-74.

[14] He JH, Liao XL, Wang W, et al. Apogossypolone, small-molecule inhibitor of Bcl-2, induces radiosensitization of nasopharyngeal carcinoma cells by stimulating autophagy[J]. *Int J Oncol*, 2014, 5(3):1 099.

[15] Hu ZY, Zhu XF, Zhong ZD, et al. ApoG2, a novel inhibitor of antiapoptotic Bcl-2 family proteins, induces apoptosis and suppresses tumor growth in nasopharyngeal carcinoma xenografts[J]. *Int J Cancer*, 2008, 123(10):2 418.

[16] 石丰榕, 汪森明, 胡丽娟, 等. ApoG2 诱导鼻咽癌 CNE-2 细胞凋亡与自噬的观察[J]. *中国肿瘤防治杂志*, 2013, 20(11):820.

[17] Cheng P, Ni Z, Dai X, et al. The novel BH-3 mimetic apogossypolone induces Beclin-1 and ROS-mediated autophagy in human hepatocellular cells[J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4(4):598.

[18] Mi JX, Wang GF, Wang HB, et al. Synergistic antitumoral activity and induction of apoptosis by novel pan Bcl-2 proteins inhibitor apogossypolone with adriamycin in human hepatocellular carcinoma[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2008, 29(12):1 467.

[19] 魏芳, 汪森明, 胡丽娟, 等. ApoG2 联合紫杉醇抑制乳腺

瓜蒌子化学成分和药理作用的研究进展

万丽娟*, 卢金清#, 许俊洁, 黎强, 蔡君龙, 郭胜男(湖北中医药大学/湖北省药用植物研发中心, 武汉 430065)

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)31-4440-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.31.39

摘要 目的:综述瓜蒌子的化学成分和药理研究进展,为瓜蒌子进一步开发利用提供参考。方法:以“瓜蒌子”“化学成分”“药理作用”“Snakegourd seed”“Chemical composition”“Pharmacological action”等为关键词,组合查询2000—2014年中国知网、维普、PubMed等检索源中的相关文献,就瓜蒌子化学成分和药理作用研究概况进行综述。结果与结论:共检索到相关文献131篇,其中有效文献38篇。瓜蒌子主要含有油脂类、甾醇、氨基酸、蛋白质和挥发油等化学成分,具有改善心血管疾病、抗炎、抗肿瘤、降血糖和泻下等药理作用。瓜蒌子对心脑血管系统及消化系统疾病具有良好的治疗作用,今后可开发用于降血糖、降血脂、润肠通便等。**关键词** 瓜蒌子;化学成分;药理作用

瓜蒌子为葫芦科植物栝蒌(*Trichosanthes kirilowii* Maxim.)或双边栝蒌(*Trichosanthes rosthornii* Harms.)的干燥成熟种子^[1]。其性味甘、苦寒,归肺、胃、大肠经。瓜蒌子富含油脂、甾醇、三萜及其皂苷、蛋白质及多种氨基酸,可润肺化痰、润肠通便,常用于治疗乳痈、肺痈、肺热咳嗽、痰浊黄稠、大便秘结等病证。现代药理研究也表明,瓜蒌子具有抗炎、抗肿瘤等多种药理作用^[2],具有较大的开发价值。故笔者以“瓜蒌子”“化学成分”“药理作用”“Snakegourd seed”“Chemical composition”“Pharmacological action”等为关键词,组合查询2000—2014年

中国知网、维普、PubMed等检索源中的文献。共得到相关文献131篇,初选后得到有效文献58篇,进一步剔除内容相同和重复文献后得最终有效文献38篇。结合2010年版《中国药典》(一部)及《中国植物志》等工具书,归纳整理后就瓜蒌子化学成分和药理作用研究进展作如下综述,旨在为更好地开发利用瓜蒌子提供参考。

1 化学成分

瓜蒌子中富含油脂、氨基酸、蛋白质等多种物质及维生素钙、铁、锌、硒等16种人体所需微量元素^[3],其中蛋白质、脂肪酸

- 癌MCF-7细胞凋亡及其机制的探讨[J].中华肿瘤防治杂志,2012,19(13):987.
- [20] 魏芳,汪森明,胡丽娟,等. Apogossypolone对乳腺癌MCF-7细胞株放射增敏的体外实验研究[J].肿瘤学杂志,2012,18(8):596.
- [21] Niu XG, Li SB, Wei F, *et al.* Apogossypolone induces autophagy and apoptosis in breast cancer MCF-7 cells in vitro and in vivo[J]. *Breast Cancer*, 2014, 21(2):223.
- [22] 牛晓阁,汪森明,丁为民,等. Apogossypolone抑制乳腺癌MCF-7细胞增殖及诱导细胞凋亡[J].肿瘤,2010,30(12):1022.
- [23] Zubair H, Khan HY, Ullah MF, *et al.* Apogossypolone, derivative of gossypol, mobilizes endogenous copper in human peripheral lymphocytes leading to oxidative DNA breakage[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2012, 47(1):280.
- [24] Sun J, Li ZM, Hu ZY, *et al.* Apogossypolone inhibits cell growth by inducing cell cycle arrest in U937 cells[J]. *Oncol Reports*, 2009, 22(1):193.
- [25] Arnold AA, Aboukameel A, Chen J, *et al.* Preclinical studies of apogossypolone: a new nonpeptidic pan small-molecule inhibitor of Bcl-2, Bcl-x1 and Mcl-1 proteins in follicular small cleaved cell lymphoma model[J]. *Molecular Cancer*, 2008, 7(20):1.
- [26] Sun Y, Wu J, Aboukameel A, *et al.* Apogossypolone, a nonpeptidic small molecule inhibitor targeting Bcl-2 family proteins, effectively inhibits growth of diffuse large cell lymphoma cells in vitro and in vivo[J]. *Cancer Bio Ther*, 2008, 7(9):1418.
- [27] 林洁,武永吉,杨大俊,等. Apogossypolone诱导骨髓瘤细胞凋亡及其机制研究[J].中国实验血液学杂志,2009,17(1):92.
- [28] Xin J, Zhan Y, Liu M, *et al.* ApoG2 induces ER stress-dependent apoptosis in gastric cancer cells in vitro and its real-time evaluation by bioluminescence imaging in vivo[J]. *Cancer Lett*, 2013, 336(2):260.
- [29] 武传霞,方皓,冯雅凝,等. ApoG2对胃癌细胞SGC7901增殖和凋亡影响的观察[J].中华肿瘤防治杂志,2013,20(9):661.
- [30] 李天晓,元刚,叶丽君,等.棉酚衍生物ApoG2诱导胃癌细胞凋亡及对Wnt 6调控作用的研究[J].新医学,2014,45(6):359.
- [31] Banerjee S, Choi M, Aboukameel A, *et al.* Preclinical studies of apogossypolone, a novel pan inhibitor of bcl-2 and mcl-1, synergistically potentiates cytotoxic effect of gemcitabine in pancreatic cancer cells[J]. *Pancreas*, 2010, 39(3):323.

* 硕士研究生。研究方向:中药及其天然药物活性成分。E-mail: 18942932005@163.com

通信作者:教授。研究方向:中药及其天然药物活性成分。电话:027-68890101。E-mail: lj59169@sohu.com

(收稿日期:2014-12-14 修回日期:2015-06-25)

(编辑:杨小军)