

基于忧遁草化学成分研究分析其抗肿瘤作用

王贤儿^{1*}, 钟希文^{2#}, 张文霞², 汪亚飞¹(1.广州中医药大学, 广州 510006; 2.广州中医药大学附属中山中医院, 广东中山 528400)

中图分类号 R914;R969 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)43-4104-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.43.25

摘要 目的:为忧遁草抗肿瘤作用的进一步研究提供思路。方法:查阅近40年来国内、外的相关文献,对忧遁草化学成分的研究进展进行概括与归纳。结果与结论:目前国外对忧遁草化学成分的研究相对较多,已知其含有丰富的化学成分,如三萜类、黄酮碳苷类、含硫糖苷类、植物甾醇类和脱镁叶绿素等,这些成分大部分已被现代药理研究证实对肿瘤有一定的抑制作用。临床应加强对忧遁草抗肿瘤作用机制的研究,明确其有效物质基础,充分挖掘其药用价值并合理利用其植物资源。

关键词 忧遁草;化学成分;抗肿瘤;研究进展

忧遁草为爵床科(Acanthaceae)鳄嘴花属鳄嘴花 *Clinacanthus nutans* (Burm. F.) Lindau 的全草,早期归类于扭序花属,其别名有鳄嘴花、扭序花、青箭、沙巴蛇草、柔刺草等。生长在低海拔疏林中或灌丛内,广泛分布于马来西亚、印度尼西亚、泰国以及我国南部至西南部如广东、广西、云南等地区。始见于《广西药用植物名录》,一般以全株或叶片入药,味甘、微苦,性凉,入肝、肾经,具有清热利湿、利尿消肿、活血疏经、除湿、抗肿瘤等功效。近年来,忧遁草风靡东南亚各国,原因是马来西亚当地的癌症患者发现食用忧遁草对肿瘤有相当的功效,此报道引起了世界各地医药科研工作者关注,进而对其展开了一系列研究。在泰国民间,忧遁草已被作为一种广泛运用的药用植物,常被用于昆虫或毒蛇咬伤^[1-6]。据文献报道,该植物含有三萜类、黄酮碳苷、葡萄糖苷和硫糖苷类等^[1-6],这些化学成分大部分已被现代抗肿瘤药理实验研究证实。本研究拟通过综述忧遁草所含化学成分已取得的抗肿瘤研究成果,从理论上探讨其治疗肿瘤的物质基础,为进一步抗肿瘤作用

机制研究提供思考途径,同时充分挖掘其药用价值,合理利用其植物资源,以期为患者带来福音。

1 忧遁草的化学成分研究

截止到目前,国内、外学者已从忧遁草中分离、鉴定出了多种化学成分,包括三萜类、碳苷黄酮类、含硫化合物、植物甾醇类、脱镁叶绿素类、脑苷类、氨基酸、微量元素、生物碱以及多种小分子化合物等。

1.1 三萜类

早在20世纪70年代,已有国外学者从忧遁草中分离得到了三萜类化合物羽扇豆醇。林级田等^[1]也从忧遁草中分离出了羽扇豆醇和白桦脂醇。Dampawan P等^[2]在分离忧遁草化学成分时,得到了羽扇豆醇以及 β -谷甾醇。易博等^[3]也从忧遁草中分离得到了羽扇豆醇。

1.2 黄酮碳苷类

Teshima KI等^[4]首次从忧遁草叶中分离出了6种黄酮类化合物,其中值得注意的是它们均为碳苷黄酮类,分别为牡荆

- [17] 郜新莲,刘艳芳,张振凌,等.中药菟丝子炮制前后脂肪油含量的比较[J].时珍国医国药,2012,23(3):694.
- [18] 刘可鑫,周翎,刘攀峰,等.盐制对杜仲化学成分含量变化的影响[J].中成药,2011,33(2):280.
- [19] 祁东利,贾天柱,廉莲.黄柏炮制后化学成分转化研究[J].中成药,2010,32(3):443.
- [20] 黄勤挽,胡昌江,李兴华,等.益智仁盐炙前后挥发油成分对比研究[J].中国药业,2008,17(5):3.
- [21] 张琼,黄平,彭松,等.杜仲炮制品HPLC指纹图谱的研究[J].齐鲁药事,2009,28(2):84.
- [22] 李金连,胡昌江.胡芦巴盐炙前后指纹图谱对比研究[J].成都医学院学报,2009,4(3):202.
- [23] 李文兵,胡昌江,李兴华,等.益智仁盐炙前后指纹图谱对比研究[J].时珍国医国药,2010,21(2):305.
- [24] 余凌英,胡昌江,陈杰,等.补骨脂盐炙对实验动物止泻作用影响的研究[J].四川中医,2009,27(10):43.
- [25] 高慧,陈缤,贾天柱,等.知母盐制前后的药效学比较研究[J].时珍国医国药,2010,21(1):41.
- [26] 廉莲.黄柏炮制原理研究[D].大连:辽宁中医药大学,2008.
- [27] 黄勤挽.益智仁盐炙“缩尿”作用的研究[D].成都:成都中医药大学,2008.
- [28] 黄勤挽,胡昌江,李兴华,等.益智仁盐炙对豚鼠膀胱逼尿肌活动影响的研究[J].时珍国医国药,2009,20(12):2932.
- [29] 韩云霞,周燕,袁荣献.不同炮制方法对知母体外抗菌活性的影响[J].中国药业,2008,17(2):25.
- [30] 冯亮,胡昌江.盐炙对补骨脂吸收特性的影响[J].中国药理学杂志,2009,44(10):766.
- [31] 王尚科.对几种盐制中药炮制工艺的改进[J].中药材,1992,15(7):27.

* 硕士研究生。研究方向:新药开发与中药药理。E-mail: wangxianer@163.com

通信作者:主任中药师,硕士研究生导师。研究方向:新药开发与中药药理。E-mail: zszxw@163.com

(收稿日期:2013-05-20 修回日期:2013-07-19)

素、异牡荆素、荳蔻素、异荳蔻素、夏佛塔苷、异粟米草素 7-O- β -吡喃葡萄糖苷。此外,还从忧遁草叶中发现含有肥皂草苷^[3]。

1.3 含硫糖苷类化合物

在 Teshima KI 等^[5]进一步的研究中,还首次从忧遁草茎叶甲醇提取物的正丁醇部位分离出了 5 种含硫糖苷类,且均为新发现的化合物,分别命名为 Clinacoside A、Clinacoside B、Clinacoside C、Cycloclinacoside A1、Cycloclinacoside A2。另外,我国台湾学者对忧遁草的地上部分进行免疫调节活性部位筛选并分离出了 27 个化合物,其中有 11 个尚未进行结构解析,而在其余 16 个化合物中鉴定出了 7 个含硫化合物^[6],分别是藤酰胺 A (Entadamide A)、藤酰胺 C (Entadamide C)、trans-3-methylsulfanyl-2-propenol、2-cis-entadamide A、trans-N-{2-[3-(2-hydroxyethylamino)-1-(methylthio)-3-oxopropoxy]ethyl}-3-methylthiopropenamide、trans-N-(2-hydroxyethyl)-3-methylsulfanyl-propenamide、trans-2-[3-(methylsulfanyl)acrylamido]ethyl acetate。上述化合物中,后 4 个均为在此之前新发现的化合物。

1.4 植物甾醇类

Dampawan P 等^[2]最早从忧遁草中分离得到了豆甾醇及 β -谷甾醇。此外,易博等^[3]也从忧遁草中分离鉴定出了 β -胡萝卜素。

1.5 叶绿素类

Ayudhya TDN 等^[7]将忧遁草氯仿粗提物进行分离纯化,得到了 10 个化合物,其中有 3 个脱镁叶绿素,分别是 13²-hydroxy-(13²-S)-phaeophytin b、purpurin 18 phytol ester、Phaeophorbide。随后,Sakdarat S 等^[8]又从忧遁草中分离、鉴定出了 8 种叶绿素,其结构与叶绿素 a、b 相似,其中有 5 种未曾报道,分别为 13²-hydroxy-(13²-S)-chlorophyll b、13²-hydroxy-(13²-R)-chlorophyll b、13²-hydroxy-(13²-R)-phaeophytin b、13²-hydroxy-(13²-S)-phaeophytin a、13²-hydroxy-(13²-R)-phaeophytin a。

1.6 其他成分

忧遁草叶中还富含钙、镁、铁等 11 种微量元素和 17 种氨基酸^[3]。Tuntiwachwuttikul P 等^[9]从忧遁草叶片中分离出了化合物单乙酰单半乳糖基丙三醇 (Monoacylmonogalactosylglycerol) 和 9 种脑苷脂类 (Cerebroside) 混合物。涂淑芬^[6]首次从忧遁草中分离出了 3 个 Megastigmane 型化合物,分别是 3 α -hydroxy-4,7-megastigmen-9-one、黑麦草内酯 (Loliolide)、3 β -hydroxy-5 α ,6 α -epoxy-7-megastimen-9-one; 5 个苯环型化合物,分别是 ethyl-trans-3-(4-hydroxyphenyl)prop-2-enoate、ethyl-cis-3-(4-hydroxyphenyl)prop-2-enoate、4-hydroxyacetophenone、4-hydroxybenzaldehyde、4-hydroxy-benzoic acid 和 1 个生物碱类 (indole-3-aldehyde)。

1.7 小分子化合物

Yong YK 等^[10]采用气相色谱-质谱联用技术分析忧遁草抗肿瘤及抗氧化活性部位的化学成分时,分离得到了 14 个小分子化合物,包括正十五醇 (n-pentadecanol)、二十烷 (eicosane)、1-十九烯 (1-nonadecene)、十七烷 (heptadecane)、邻苯二甲酸二丁酯 (dibutyl phthalate)、山嵛醇 (behenic alcohol)、正二十四醇-1 (n-tetracosanol-1)、二十一烷 (heneicosane)、1-二十七烷 (1-heptacosane)、1,2-benzenedicarboxylic acid, mono (2-ethylhexyl) ester、nonadecyl heptafluorobutyrate、eicosyl trifluoroacetate、1,2-benzenedicarboxylic acid, dinonyl ester、phthalic acid、

dodecylonyl ester。

2 忧遁草及其化学成分的抗肿瘤作用

2.1 忧遁草的抗肿瘤作用

目前,对于忧遁草抗肿瘤作用方面的研究较少且并未涉及作用机制方面。经查阅文献,仅发现有马来西亚学者对其进行抗癌细胞株增殖的研究。结果表明,忧遁草氯仿提取物在质量浓度为 100 μ g/ml 时对人红白血病细胞株 K562、淋巴瘤细胞株 Raji 和肝癌细胞 HepG2 的抑制率分别为 (91.28 \pm 0.03)%、(88.97 \pm 1.07)%、(41.88 \pm 2.81)%、同时对肺癌细胞株 NCL-H23、胃癌细胞株 SNU-1、宫颈癌细胞株 HeLa、结肠癌细胞株 LS-174T 也有一定的抑制作用,显示出较强的抗肿瘤活性^[10]。

2.2 三萜类化合物的抗肿瘤作用

抗肿瘤作用是三萜类化合物重要的生物活性之一。从忧遁草中分离鉴定出的羽扇豆醇、白桦脂醇便是这一类的典型代表。大量研究提示,羽扇豆醇是某些抗肿瘤植物中抑制肿瘤的主要有效成分^[11],而白桦脂醇及其衍生物在抗艾滋病病毒、抗肿瘤、抗炎等方面表现出较强的生物活性,已成为当今的一个研究热点。

2.2.1 羽扇豆醇的抗肿瘤作用 罗冠琴等^[12]采用四氮唑盐酶还原法检测不同质量浓度的羽扇豆醇在不同时间段对人 γ δ T 细胞和人胰腺癌细胞 SW1990 生长的影响。结果发现,羽扇豆醇对人胰腺癌细胞 SW1990 有抑制作用,对 γ δ T 细胞随着其质量浓度增加有先促进后抑制作用。Saleem M 等^[13]也对羽扇豆醇的抗肿瘤作用进行了一系列研究,其中一项研究表明羽扇豆醇通过抑制 Ras 信号通路影响人胰腺癌细胞株 AsPC-1 的增殖并诱导其凋亡。随后,Saleem M 等^[14-15]还发现羽扇豆醇能显著激活 Fas 受体介导的凋亡,抑制人前列腺癌细胞株 LNCaP 和 CWR22R1 的生长,对雌激素受体 (ER) 阴性和表皮生长因子 2 (HER2) 阳性乳腺癌细胞均有抑制作用。章振东^[16]证实,狼毒大戟抗肿瘤活性部位所含的羽扇豆醇及 β -谷甾醇对人胃癌细胞 SGC-7901、人结肠癌细胞 HT-29 和人乳腺癌细胞 HeLa 有较强的抑制作用,其中羽扇豆醇表现出很强的抗肿瘤活性,当质量浓度为 100 μ g/ml 时其抑制率达 80.51%。另有研究表明,羽扇豆醇能通过调控 Akt/PKB 和 NF κ B 信号的传导通路,从而诱导人类表皮样癌 A431 细胞凋亡^[17]。

2.2.2 白桦脂醇的抗肿瘤作用 张广美等^[18]通过研究白桦脂醇对人卵巢 SKOV3 肿瘤细胞的生长抑制,发现细胞抑制率随其质量浓度的增高而增高;且 SKOV3 细胞凋亡率和半胱氨酸-天冬氨酸蛋白酶 (Caspase)-3 表达量均增加,发生 G₂M 期阻滞。此外,也有研究证明,白桦脂醇对人卵巢癌裸鼠移植瘤有明显的抑制作用,可能与肿瘤细胞的凋亡作用有关^[19]。王丹云等^[20]研究发现,白桦脂醇能体外诱导人宫颈癌 HeLa 细胞凋亡,抑制其增殖。其后续的研究表明,不同质量浓度的白桦脂醇对人宫颈癌裸鼠皮下移植瘤中基质金属蛋白酶 (MMP)-2、MMP-9 表达具有明显的抑制作用^[21],由此推断白桦脂醇可能通过抑制 MMP-2、MMP-9 表达,抑制肿瘤血管生成拟态的形成、抑制肿瘤细胞通过拟态血管转移,达到治疗肿瘤的目的。此外,枫桦中抗肿瘤活性化学成分白桦脂醇、羽扇豆醇等对人肝癌细胞株 Bel27402、黑色素瘤细胞株 B16 和人肺癌细胞株 A549 均显示不同程度的细胞毒性^[22]。Mullauer FB 等^[23]发现,白桦脂醇诱导肿瘤细胞凋亡的机制与白桦脂酸相似并且

在与胆固醇的结合下显示出强有力的抗肿瘤活性。

2.3 黄酮类化合物的抗肿瘤作用

现有研究表明, 忧遁草中的黄酮类均属碳苷黄酮类。近年来也有研究证实, 碳苷黄酮类具有多种生理活性^[24], 包括对肝脏及心脑血管的保护、降血糖、防辐射、抗菌杀虫、抗病毒等作用, 其中关于抗肿瘤活性的报道较少。

Pacifico S 等^[25]从一种地中海草本植物 *Petrorhagia velutina* 的根叶中分离出了 8 种碳苷黄酮, 其中发现异荛草素在 48 h 内能显著抑制人肝癌细胞 HepG2 的增殖。

2.4 植物甾醇化合物的抗肿瘤作用

忧遁草中所含植物甾醇主要为豆甾醇、 β -谷甾醇及其衍生物 β -胡萝卜素, 它们均为天然植物甾醇, 其结构与胆固醇类似, 属于植物固醇。研究发现, β -谷甾醇可阻断致癌物的致癌作用, 对结肠癌、乳腺癌、前列腺癌、白血病等具有防治作用^[26]。

从 *Bacopa monnieri* Linn. 地上部分提取的豆甾醇能够抑制瑞士白化小鼠的艾氏腹水癌 (EAC) 细胞, 其机制可能是通过神经酰胺激活蛋白磷酸脂酶 (PP) 2A 引起细胞凋亡^[27]。山楂中所含的谷甾醇对体外培养小鼠肝癌 HepS 和肉瘤 S180 细胞株以及 EAC 细胞株也有显著的抑制作用, 抑制率与时间和质量浓度呈正相关^[28]。

β -谷甾醇、豆甾醇还能明显抑制人肝癌细胞 SMMC-7721 细胞的增殖, 使细胞形态发生典型凋亡变化。凋亡率和细胞内 Ca^{2+} 、活性氧自由基 (ROS) 的含量和水平均显著增加, 线粒体膜电位降低。 β -谷甾醇使细胞周期阻滞在 G_2/M 期, 而豆甾醇则同时阻滞在 S 期和 G_2/M 期^[29]。

2.5 脱镁叶绿素类化合物的抗肿瘤作用

忧遁草叶片中含有脱镁叶绿素等多种叶绿素类。迄今为止, 从自然界中分离鉴定出的脱镁叶绿素达 100 余种。近年来, 对源自于光合植物的脱镁叶绿素类生物活性的研究也取得了较多成果。

从 *Clerodendrum calamitosum* Linn. 的茎叶中分离出来的 Pheophorbide a 对口腔鳞状细胞癌细胞系 KB、人卵巢细胞株 1A9、肾癌细胞株 CAKI-1、人皮肤黑色素瘤细胞株 SK-MEL-2、人结肠癌细胞株 HCT-8、肺腺癌细胞株 A549 和乳腺癌细胞株 MCF-7 表现出强细胞毒活性, 半抑制浓度 (ED_{50}) 值依次为 0.46、0.48、0.88、0.91、1.5、1.5、1.6 $\mu\text{g/ml}$ ^[30]; 同时, 黄芩中的光敏剂 Pheophorbide a 也能通过抑制细胞外信号调节激酶 (ERK) 信号介导的自噬作用来提高在雌激素受体阴性的人乳腺癌细胞 MDA-MB-231 凋亡^[31]。研究证明, Pheophorbide a 还能诱导人肝癌细胞株 HepG2 和 Hep3B 的凋亡, 且对正常人肝脏细胞 WRL-68 没有任何毒性作用^[32]。

(13^2 -S)-hydroxyphaeophytin b 和 20-chlorinated (13^2 -S)-hydroxyphaeophytin a 两种脱镁叶绿素在抑制人宫颈癌 HeLa 细胞时, 对抑制肿瘤坏死因子 (TNF- α) 和诱导细胞核因子 (NF- κ B) 表现出中等程度的活性作用^[33]。

2.6 其他化学成分的抗肿瘤作用

2.6.1 脑苷脂类的抗肿瘤作用研究 从忧遁草中已分离出 9 种脑苷脂类 (Cerebroside) 混合物。脑苷脂又称酰基鞘氨醇己糖苷, 为神经鞘脂类的一种, 其结构特征为神经酰胺和糖两部分。从板蓝根中分离、鉴定出的两种神经鞘脂类 (新化合物),

同时对其进行细胞毒活性测定发现其对肝癌细胞株 HepG2 有一定的毒性作用, 其 ED_{50} 值分别为 5.11、3.28 $\mu\text{g/ml}$ ^[34]。大量研究证实, 脑苷脂类化合物的代谢产物神经酰胺作为一个重要的第二信使^[35], 能够参与介导鼻咽癌细胞 CNE2、人结肠癌细胞 HT-29、人膀胱癌细胞、人肝癌细胞、人乳腺癌细胞、大肠癌细胞 LoVo 等的凋亡^[36-37]。

2.6.2 黑麦草内酯的抗肿瘤作用研究 我国台湾学者从忧遁草中分离、鉴定出的黑麦草内酯, 相关研究证实该化合物具有一定的细胞毒活性。从 *Ajuga decumbens* 中分离、鉴定出的 16 个化合物用于抑制 Epstein-Barr 病毒早期抗原, 发现其中的黑麦草内酯、杯苋甾酮等有效成分的效果较为显著^[38]。Elkhayat ES^[39]从埃及生长的苦苣菜根中分离出了黑麦草内酯, 并进行细胞毒活性测定, 证实其对小鼠淋巴瘤细胞 L5718Y 有一定的抑制作用, ED_{50} 值为 4.7 $\mu\text{g/ml}$ 。另外, 从牛蒡叶中分离鉴定的黑麦草内酯, 证实其对结肠腺癌细胞株 Caco-2 也有一定的抑制作用, 其产生病变的药物浓度 (CC_{50}) 值为 $(30 \pm 6.2) \mu\text{g/ml}$ ^[40]。

3 展望

进入 21 世纪, 癌症已成为影响和威胁人类健康的头号杀手, 研制并开发出高效、低毒的抗肿瘤药已成为医药科研工作者最为迫切的课题之一。近年来, 东南亚等地的民间有报道食用忧遁草叶对治疗癌症有相当的效果, 也使得世界各地的科研工作者对其产生了浓厚兴趣。本研究结合忧遁草所含抗肿瘤化学物质所得到的相关药理研究报道, 旨在从该角度探究其抗肿瘤作用, 希望为其药理实验、药效物质基础等后续研究提供参考资料, 同时也为其开发利用提供参考信息。

参考文献

- [1] 林级田, 李惠敏, 余竞光. 傣药扭序花化学成分的研究[J]. 中草药, 1983, 14(8): 337.
- [2] Dampawan P, Huntrakul C, Reutrakul V, et al. Constituents of *Clinacanthus nutans* and the crystal structure of LUP-20(29)-ene-3-one[J]. *J Sci Soc Thai*, 1977, 3: 14.
- [3] 易博, 徐文彤, 邓盾, 等. 鳄嘴花叶氨基酸和微量元素分析及其化学成分研究[J]. 解放军药学学报, 2012, 28(5): 396.
- [4] Teshima KI, Kaneko T, Ohtani K, et al. C-Glycosyl flavones from *Clinacanthus nutans*[J]. *Nat Med*, 1997, 51(6): 557.
- [5] Teshima KI, Kaneko T, Ohtani K, et al. Sulfur-containing glucosides from *Clinacanthus nutans*[J]. *Phytochemistry*, 1998, 48(5): 831.
- [6] 涂淑芬. 青箭化学成分及免疫调节活性之研究[D]. 台湾: 高雄医学大学天然药物研究所, 2012.
- [7] Ayudhya TDN, Sakdarat S, Shuyprom A, et al. Chemical constituents of the leaves of *Clinacanthus nutans* Lindau.[J]. *Thai J Phytopharm*, 2001, 8(1): 1.
- [8] Sakdarat S, Panyakom K, Shuyprom A, et al. The constituents of the leaves of *Clinacanthus nutans* Lindau. Part II[J]. *Thai J Phytopharm*, 2006, 13(2): 13.
- [9] Tuntiwachwuttikul P, Pootaeng-on Y, Phansa P, et al. Cerebrosides and a monoacylmonogalactosylglycerol fro-

- m *Clinacanthus nutans*[J]. *Chem Pharm Bull*, 2004, 52 (1):27.
- [10] Yong YK, Tan JJ, Teh SS, *et al.* *Clinacanthus nutans* extracts are antioxidant with anti-proliferative effect on cultured human cancer cell lines[J]. *Evid-Based Compl Alt*, 2013, DOI:10.1155/2013/462751.
- [11] 张琳,张有成.三萜类化合物羽扇豆醇的抗肿瘤作用[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2012, 39(2):113.
- [12] 罗冠琴,朱炳喜,陈复兴,等.羽扇豆醇对胰腺癌细胞株 SW1990 及 $\gamma\delta T$ 细胞生长的影响[J]. *世界华人消化杂志*, 2011, 19(28):2 958.
- [13] Saleem M, Kaur S, Kweon MH, *et al.* Lupeol, a fruit and vegetable based triterpene, induces apoptotic death of human pancreatic adenocarcinoma cells via inhibition of ras signaling pathway[J]. *Carcinogenesis*, 2005, 26 (11) : 1 956.
- [14] Saleem M, Kweon MH, Yun JM, *et al.* A novel dietary triterpene lupeol induces fas-mediated apoptotic death of androgen-sensitive prostate cancer cells and inhibits tumor growth in a xenograft model[J]. *Cancer Res*, 2005, 65 (23):11 203.
- [15] Saleem M. Lupeol, a novel anti-inflammatory and anti-cancer dietary triterpene[J]. *Cancer Lett*, 2009, 285 (2) : 109.
- [16] 章振东.狼毒大戟抗肿瘤活性成分的提取分离及结构鉴定[D].哈尔滨:哈尔滨工业大学, 2007.
- [17] Prasad S, Madan E, Nigam N, *et al.* Induction of apoptosis by lupeol in human epidermoid carcinoma A431 cells through regulation of mitochondrial, Akt/PKB and NF-kappaB signaling pathways[J]. *Cancer Biol Ther*, 2009, 8 (17):1 632.
- [18] 张广美,姜梅,王春梅,等.白桦酯醇对 SKOV3 肿瘤细胞凋亡作用的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2010, 28(9):1 809.
- [19] 李文超,张献,张广美.白桦酯醇对人卵巢癌裸鼠移植瘤的抑制作用及对凋亡的影响[J]. *实用妇产科杂志*, 2011, 27(5):342.
- [20] 王丹云,刘佳,印明柱,等.白桦酯醇诱导宫颈癌 HeLa 细胞凋亡及作用机制的研究[J]. *肿瘤*, 2012, 32(4):234.
- [21] 李雪婷,王丹云,张淑敏,等.白桦酯醇对人宫颈癌裸鼠皮下移植瘤生长的抑制作用及其对 MMP-2、MMP-9 表达的影响[J]. *中国中医药科技*, 2012, 19(2):134.
- [22] 方玉春,邵长伦,曹秀萍,等.枫桦抗肿瘤活性化学成分的追踪分离研究[J]. *中草药*, 2009, S1(40):96.
- [23] Mullauer FB, Kessler JH, Medema JP. Betulin is a potent anti-tumor agent that is enhanced by cholesterol[J]. *PLoS one*, 2009, 4(4):1.
- [24] 龚金炎,吴晓琴,张英.碳苷黄酮及其药理活性研究进展[J]. *天然产物研究与开发*, 2010, 22(3):525.
- [25] Pacifico S, Scognamiglio M, D'Abrosca B, *et al.* Spectroscopic characterization and antiproliferative activity on HepG2 human hepatoblastoma cells of flavonoid C-glycosides from *Petrorhagia velutina*[J]. *J Nat Prod*, 2010, 73 (12):1 973.
- [26] 王莉,归绥琪. β -谷甾醇抗肿瘤作用研究[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2009, 36(9):676.
- [27] Ghosh T, Maity TK, Singh J. Evaluation of antitumor activity of stigmasterol, a constituent isolated from *Bacopa monnieri* Linn. aerial parts against Ehrlich Ascites Carcinoma in mice[J]. *Oriental Pharmacy & Experimental Medicine*, 2011, 11(1):41.
- [28] 董贺,张太平,李俊,等.山楂中谷甾醇抑制肿瘤细胞的研究[J]. *中国生化药物杂志*, 2009, 30(4):270.
- [29] 李庆勇,姜春菲,张黎,等. β -谷甾醇、豆甾醇诱导人肝癌细胞 SMMC-7721 凋亡[J]. *时珍国医国药*, 2012, 23(5) : 1 173.
- [30] Cheng HH, Wang HK, Ito J, *et al.* Cytotoxic pheophorbide-related compounds from *Clerodendrum calamitosum* and *C. cyrtophyllum*[J]. *J Nat Prod*, 2001, 64(7):915.
- [31] Bui-Xuan NH, Tang PMK, Wong CK, *et al.* Photo-activated pheophorbide-a, an active component of *Scutellaria barbata*, enhances apoptosis via the suppression of ERK-mediated autophagy in the estrogen receptor-negative human breast adenocarcinoma cells MDA-MB-231[J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 131(1):95.
- [32] Chan JYW, Tang PMK, Hon PM, *et al.* Pheophorbide a, a major antitumor component purified from *Scutellaria barbata*, induces apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells[J]. *Planta Med*, 2005, 72(1):28.
- [33] Huang X, Li M, Xu B, *et al.* Proteasome and NF- κ B Inhibiting phaeophytins from the Green Alga *Cladophora fascicularis*[J]. *Molecules*, 2007, 12(3):582.
- [34] Li X, Sun DD, Chen JW, *et al.* New sphingolipids from the root of *Isatis indigotica* and their cytotoxic activity[J]. *Fitoterapia*, 2007, 78(7):490.
- [35] 王秀敏,邓英杰.神经酰胺的抗肿瘤特性[J]. *沈阳药科大学学报*, 2004, 21(2):150.
- [36] 朱孝峰,张晓实,李志铭,等.神经酰胺诱导鼻咽癌细胞凋亡[J]. *中国药理学通报*, 2000, 16(2):175.
- [37] 孔垂泽,时京,王侠,等.神经酰胺对人膀胱癌细胞凋亡诱导作用及其机制[J]. *中华实验外科杂志*, 2006, 23(10) : 1 159.
- [38] Takasaki M, Tokuda H, Nishino H, *et al.* Cancer chemopreventive agents (antitumor-promoters) from *Ajuga decumbens*[J]. *J Nat Prod*, 1999, 62(7):972.
- [39] Elkhayat ES. Cytotoxic and antibacterial constituents from the roots of *Sonchus oleraceus* L. growing in Egypt[J]. *Pharmacogn Mag*, 2009, 5(20):324.
- [40] Machado FB, Yamamoto RE, Zanolli K, *et al.* Evaluation of the antiproliferative activity of the leaves from *arctium lappa* by a bioassay-guided fractionation[J]. *Molecules*, 2012, 17(2):1 852.

(收稿日期:2013-05-30 修回日期:2013-09-09)