

增强三氧化二砷抗肿瘤作用及降低其毒性的中药单体化合物研究

李燕*,陈雨晴,李梦媛,张备,屈怀东,阎雪莹*(黑龙江中医药大学药学院,哈尔滨 150040)

中图分类号 R961.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)25-3582-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.25.33

摘要 目的:为寻找能增强三氧化二砷抗肿瘤作用及降低其毒性的中药单体化合物提供参考。方法:以“三氧化二砷”“中药”“单体化合物”“抗肿瘤”“增强疗效”“降低毒性”“Arsenic trioxide”“Traditional Chinese medicine”“Antitumor”“Increase efficacy”“Attenuate toxicity”等为关键词,组合查询2010年1月—2017年2月在PubMed、Web of Science、Elsevier、SpringerLink、中国知网、维普、万方等数据库中的相关文献,对中药单体化合物增强三氧化二砷的抗肿瘤作用及降低其毒性作用进行综述。结果与结论:共检索到相关文献200篇,其中有效文献37篇。淫羊藿苷、金丝桃苷、青蒿素、鼠尾草酸、粉防己碱等中药单体化合物能增强三氧化二砷的抗肿瘤作用,而白藜芦醇、青蒿素、粉防己碱等中药单体化合物能降低三氧化二砷的毒性。今后研究重点是探讨中药单体化合物增强三氧化二砷抗肿瘤的作用机制,即研究中药单体化合物增强三氧化二砷抗肿瘤作用的信号通路和发现新的作用靶点。

关键词 三氧化二砷;中药;单体化合物;抗肿瘤;降低毒性

三氧化二砷(Arsenic trioxide, ATO)又名“砒霜”或“鹤顶红”,是一种剧毒药。近年来,ATO广泛用于急性早幼粒细胞性白血病^[1]、肝癌^[2]、食管癌^[3]、宫颈癌^[4]、肺癌^[5]及其他实体瘤的治疗。然而,由于ATO具有严重的心脏毒性和潜在的心血管副作用^[6],如引起Q-T间期延长^[7]、尖端扭转型室性心动过速^[8],甚至急性中毒性心肌损害致突然死亡等,且对肝^[9]、肾^[10]及神经系统^[11]等具有毒性,导致其在临床上的应用受限。临床上治疗癌症时,常采取联合用药^[12-13],以提高抗肿瘤效果和降低毒

性。大量研究证实,许多中药单体化合物具有抗肿瘤作用^[14-16]。笔者以“三氧化二砷”“中药”“单体化合物”“抗肿瘤”“增强疗效”“降低毒性”“Arsenic trioxide”“Traditional Chinese medicine”“Antitumor”“Increase efficacy”“Attenuate toxicity”等为关键词,组合查询2010年1月—2017年2月在PubMed、Web of Science、Elsevier、SpringerLink、中国知网、维普、万方等数据库中的相关文献。结果,共检索到相关文献200篇,其中有效文献37篇。现对中药单体化合物增强ATO抗肿瘤作用及降低其毒

- 34(6):107-109.
- [32] 王新,王默力,杨盛.丁苯酞软胶囊(恩必普)联用尤瑞克林注射液治疗大面积脑梗死的临床疗效研究[J].中国医科大学学报,2014,43(12):1136-1138.
- [33] 陆守荣,温浩,宋惠珠,等.丁苯酞软胶囊联合多奈哌齐片治疗阿尔茨海默病的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2016,32(22):2042-2045.
- [34] 胡君茹,姜华,刘效栓.阿司匹林联合氯吡格雷抗血小板治疗的研究进展[J].中国药房,2013,24(8):750-753.
- [35] 何兴兵.丁苯酞联合阿司匹林、氯吡格雷抗血小板治疗进展性脑梗死的神经保护作用研究[J].海南医学院学报,2016,22(22):2677-2680.
- [36] 刘露丝,彭成,熊亮.当归苯酞类化合物的研究进展[J].世界科学技术:中医药现代化,2015,17(5):958-962.
- [37] 谢文利,李宏捷,朱江.蒿本内酯镇咳作用研究[J].武警医学,2008,19(8):701-702.
- [38] León A, Toscano RA, Tortoriello J, et al. Phthalides and other constituents from *Ligusticum porteri*; sedative and spasmolytic activities of some natural products and derivatives[J]. *Nat Prod Res*, 2011, 25(3):1234-1242.
- [39] Qin XD, Shao HJ, Dong ZJ, et al. Six new induced sesquiterpenes from the cultures of ascomycete *Daldinia concentrica*[J]. *J Antibiot*, 2008, 61(6):556-562.
- [40] 李慧梁.岩黄连活性成分系统研究及藜芦毒性成分研究[D].上海:第二军医大学,2006.
- [41] 吴颖瑞,马云宝,赵友兴,等.岩黄连的抗乙型肝炎病毒活性成分研究[J].中草药,2012,43(1):32-37.
- [42] 万传星.藜本杀虫抑菌作用初步研究[D].杨凌:西北农林科技大学,2003.
- [43] Chae SH, Kim SI, Yeon SH, et al. Adulticidal activity of phthalides identified in *Cnidium officinale* rhizome to B- and Q-biotypes of *Bemisia tabaci*[J]. *J Agric Food Chem*, 2011, 59(15):8193-8198.
- [44] Shojaei ZA, Ebrahimi A, Salimi M. Chemical composition of three ecotypes of wild celery (*Kelussia odoratissima*) [J]. *J Herbs Spices Med Plants*, 2011, 17(1):62-68.
- [45] Askari-Khorasgani O, Mortazaeinezhad F. Chemical composition of wild celery (*Kelussia odoratissima*) cultured in-vitro and from its local habitat[J]. *J Essent Oil Bear Plants*, 2015, 18(2):489-495.

* 硕士研究生。研究方向:缓控释制剂、中药体内代谢、中药新药研发。电话:0451-87266988。E-mail:3092904188@qq.com

通信作者:教授,博士。研究方向:缓控释制剂、中药体内代谢、中药新药研发。电话:0451-87266988。E-mail:15159267@qq.com

(收稿日期:2016-11-29 修回日期:2017-04-14)

(编辑:余庆华)

性的作用进行综述, 以期寻找能对 ATO 增效减毒的中药单体化合物提供参考。

1 中药单体化合物增强 ATO 的抗肿瘤作用

1.1 淫羊藿苷(ICA) 增强 ATO 对人肝癌细胞的抑制作用

Wang Z 等^[17]通过细胞增殖、细胞凋亡、蛋白印迹分析、细胞内活性氧(ROS)检测、核因子 κ B(NF- κ B)活性分析等试验证明了 ICA 具有增强 ATO 抗人肝癌细胞活性的能力。通过 MTT 试验检测细胞活力时发现, ICA 和 ATO 联用时能明显抑制人肝癌细胞 SMMC-7721 和 HepG2 的生长。1.2 μ mol/L ATO 孵育人肝癌细胞 SMMC-7721 24 h 后, 细胞存活率分别减少了 20%、29%; 而 ATO 和 ICA 联用能使人肝癌细胞 SMMC-7721 的活力减少到 22% (10 μ mol/L ICA+1 μ mol/L ATO) 和 11% (10 μ mol/L ICA+2 μ mol/L ATO)。用 ATO、ICA 或 ATO+ICA 处理人肝癌细胞 HepG2 时可得到相似的结果。通过流式细胞仪检测人肝癌细胞 SMMC-7721 和 HepG2 分别用 ATO、ICA、ATO+ICA 和不加药培养基孵育 12 h 后凋亡情况发现, 与不加药比较, 1 μ mol/L ATO 可轻微地增加人肝癌细胞 HepG2 凋亡率($P>0.05$); 2 μ mol/L ATO+10 μ mol/L ICA 可使细胞凋亡率增加到 63.7% ($P<0.05$), 且 ATO+ICA 组细胞凋亡率较不加药组增加 12 倍, 较 ATO 组增加 6.2 倍。据报道, ICA 通过 ROS/c-Jun 氨基末端激酶依赖的线粒体途径诱导肝癌细胞凋亡^[18]。Gu SY 等^[19]研究显示, 细胞内 ROS 水平增加时, 肝癌细胞对 ATO 变得更敏感, 提示 ROS 的产生能激活氧化应激通路并且触发线粒体凋亡通路。与 ATO 比较, ICA 能增加人肝癌细胞 SMMC-7721 内 ROS 水平 ($P<0.05$), 而 ATO+ICA 能显著地增加人肝癌细胞 SMMC-7721 内 ROS 水平。NF- κ B 为细胞质中重要的压力诱导的细胞凋亡转录因子, 据报道, 抑制 NF- κ B 的活性可增强 ATO 对宫颈癌、白血病及肝癌的抗肿瘤作用^[20-22]。与对照组比较, ATO+ICA 能显著抑制 NF- κ B 活性, 而 ATO 对 NF- κ B 活性无明显影响。利用肝癌小鼠模型检测 ICA 联合 ATO 的抗肿瘤活性时发现, ICA 能增强 ATO 的细胞毒性, 即联合应用上述药物可减少 ATO 的剂量、减轻 ATO 的毒副作用。这表明 ICA 通过降低肝癌细胞的存活率、增高细胞凋亡率、提高细胞内 ROS 水平、抑制 NF- κ B 活性等途径增强 ATO 对人肝癌细胞的抑制作用。

1.2 金丝桃苷(Hyp) 增强 ATO 对急性髓系白血病(AML) 细胞的抑制作用

Zhang F 等^[23]分别用 4 组不同浓度的 ATO(0、1、2、5 μ mol/L) 和 Hyp(0、10、20、50 μ mol/L) 处理人髓系白血病细胞 HL-60 48 h, 膜联蛋白 V-异硫氰酸荧光素/碘化丙啶(Annexin V-FITC/PI) 双重染色, 用流式细胞仪观察。结果, 当 ATO 的浓度一定时, AML 细胞凋亡率随 Hyp 浓度的升高而增大, 表明 Hyp 能增强 ATO 对 AML 细胞的抑制效果, 且呈剂量依赖型。

1.3 青蒿素(ART) 增强 ATO 对人肺癌、宫颈癌细胞的抑制作用

杨森^[24]将人宫颈癌细胞 HeLa 分别用 ART(320 μ mol/L)、ATO(2 μ mol/L)、ART+ATO(320 μ mol/L ART+2 μ mol/L ATO) 和不加药培养基孵育 24 h, 采用 Annexin V-FITC/PI 双重染色法于流式细胞仪上进行荧光检测, 得出相应的凋亡率。结果, 不加药的对照组细胞凋亡率为 2.165%, ATO 组为 5.68%, ART 组为 5.93%, ART+ATO 组则增加到 22.1%。杨森^[24]将人肺癌细胞 A549 分别用 ART(80、160、320 μ mol/L)、ATO(2、4、8 μ mol/L)、ART+ATO(80 μ mol/L ART+2 μ mol/L ATO、160 μ mol/L ART+4 μ mol/L ATO、320 μ mol/L ART+8 μ mol/L ATO) 孵育 24 h, 用吖啶橙染色以检测细胞的凋亡和坏死情况。结果, 凋亡细胞的数量随 ART 和 ATO 剂量的增大而显著增加, ART 与 ATO 联用时凋亡和坏死的肿瘤细胞数量明显比单用 ATO 时多($P<0.05$), 表明 ART 通过促进肿瘤细胞凋亡和坏死以达到增强 ATO 抑制肿瘤细胞的目的。

1.4 鼠尾草酸(CA) 增强 ATO 抗急性早幼粒细胞性白血病(APL) 的作用

Li H 等^[25]首先将 APL 细胞 NB4 接种于重症联合免疫缺陷(SCID)小鼠中, 随后设计了 4 组, 分别为对照组和 3 个给药组(CA、ATO、CA+ATO), 用流式细胞仪观察发现, APL 细胞 NB4 被停滞在 G₁ 期, ATO 组和 CA 组 G₁ 期细胞百分比分别为 (46.4 \pm 6.47)% 和 (51.0 \pm 3.54)%, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 而 ATO+CA 组 G₁ 期细胞百分比为 (75.2 \pm 8.53)%, 凋亡试验结果显示, CA 组细胞凋亡率为 (13.2 \pm 3.19)%, ATO 组为 (58.2 \pm 5.97)%, 而 ATO+CA 组为 (76.2 \pm 4.87)% ($P<0.01$)。免疫组织化学分析显示, ATO 的抗癌作用是通过上调 Caspase-3、PTEN 和 p27 等蛋白表达实现的^[26-27]。肿大的淋巴结的病理切片可用于反映裂解的 Caspase-3、PTEN 和 p27 蛋白, 当细胞染色呈棕黄色时表明这 3 种蛋白为阳性表达。与对照组比较, ATO+CA 组这 3 种蛋白阳性表达的细胞数比 CA 组或 ATO 组高。蛋白印迹分析结果显示, 与对照组比较, 给药组裂解的 Caspase-3、PTEN 和 p27 蛋白呈高表达, 其中 ATO+CA 组这 3 种蛋白表达最高。与 ATO 组或 CA 组比较, ATO+CA 组小鼠的存活时间最长, 为 (62.0 \pm 5.02) d, SCID/NB4 小鼠存活时间显著提高 ($P<0.05$)。这表明 CA 通过使白血病细胞停滞在 G₁ 期, 增加细胞凋亡率, 促进裂解的 Caspase-3、PTEN 和 p27 蛋白高表达等途径使 ATO 具有更强的抗 APL 作用。

1.5 粉防己碱(TET) 增强 ATO 对人肺癌、宫颈癌、肝癌细胞的抑制作用

Chen YR 等^[28]分别用 TET(1、2、4、6、8 μ mol/L)、ATO(1、2、4、7、10 μ mol/L) 和 TET+ATO(1 μ mol/L TET+1 μ mol/L ATO、2 μ mol/L TET+2 μ mol/L ATO、4 μ mol/L TET+4 μ mol/L ATO、6 μ mol/L TET+7 μ mol/L ATO、8 μ mol/L TET+10 μ mol/L ATO) 孵育人肺癌细胞 A549、人肝癌细胞 HepG2、人宫颈癌细胞 HeLa 48 h。MTT 法检测细胞活力发现, 这 3 种细胞系对每个浓度的 TET、ATO 都敏感, 且细胞抑制率呈浓度依赖性关系; 而 TET 与

ATO联用时细胞抑制率更高($P<0.05$)。进一步的研究显示,TET可增强ATO诱导的防治恶性肿瘤细胞扩散的能力($P<0.05$),且呈剂量和时间依赖关系。采用荧光显微镜检测和流式细胞仪分析评估ATO和TET联用效果发现,与ATO组比较,ATO+TET组会产生更多凋亡和坏死的人肝癌细胞HepG2,且坏死细胞比凋亡细胞多,表明TET通过抑制肿瘤细胞生长、防止恶性细胞扩散、促进肿瘤细胞凋亡和坏死等途径增强ATO的抗肿瘤作用。

1.6 其他中药单体化合物增强ATO抗肿瘤作用

白藜芦醇(RES)^[29]、高三尖杉酯碱^[30]和褐藻多糖硫酸酯^[31]等中药单体化合物也具有增强ATO抗原发性白血病、人多发性骨髓瘤的作用。

2 中药单体化合物降低ATO的毒性作用

2.1 RES降低ATO诱导的心脏毒性和神经毒性

据报道,心肌损伤或坏死时心肌酶有不同程度的升高^[32]。Zhang WQ等^[33]进行了生化分析以测定血清中心肌酶的含量,即乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶、肌酸激酶同工酶和天冬氨酸转氨酶(AST)。结果显示,与对照组比较,ATO组心肌酶从心肌细胞中释放的含量显著增加($P<0.05$);而ATO+RES组较ATO组心肌酶的含量显著降低($P<0.05$),且RES对心肌酶的含量无显著影响。Charununtakorn ST等^[34]在检测ROS、8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)、还原型谷胱甘肽/氧化型谷胱甘肽(GSH/GSSG)时发现,与对照组比较,ATO组大鼠心脏中ROS、8-OHdG的含量显著增加,而ATO+RES组这些改变部分减弱,且可显著性逆转ATO引起的GSH/GSSG百分比降低。这表明当ROS、8-OHdG的含量与GSH/GSSG的百分比增加时,可导致严重的组织学改变,包括肌原纤维受损、心肌细胞坏死。取心肌组织匀浆以评价RES对ATO诱导的心肌病的作用。结果,与对照组比较,ATO组大鼠心脏心肌细胞坏死且肌原纤维受损;ATO+RES组大鼠出现的心脏结构异常现象可部分减轻,且仅出现轻微的心肌出血现象;RES组大鼠心肌无明显改变。通过原子荧光光谱系统检测心脏中砷的蓄积量,结果,与ATO组比较,RES+ATO组心脏中砷的蓄积量显著降低($P<0.05$)。据报道,心脏功能异常与心脏组织中钙离子含量的升高有关^[35]。对心脏中钙离子的含量进行计算并评价ATO诱导的细胞内钙离子的蓄积,结果RES可显著抑制ATO诱导的钙离子蓄积($P<0.05$)。这表明RES通过减少心肌酶的释放,降低ROS、8-OHdG的含量和GSH/GSSG的百分比,预防心脏结构异常,减少心脏中砷和钙离子的蓄积量等途径抑制了ATO诱导的心脏毒性。

此外,Chen CZ等^[36]检测了人支气管上皮细胞内ROS的水平、超氧化物歧化酶的活性、脂质过氧化的程度、DNA损伤的程度、染色体断裂的情况,并评估了细胞凋亡情况。结果显示,RES可通过维持GSH平衡和抑制细胞凋亡等途径抑制ATO诱导的氧化损伤。Cheng Y等^[11]通过分析GSH水平和GSH/GSSG百分比、测定大脑

皮层中ROS水平和总砷、形态学检查等发现,RES可上调抗氧化酶活性,减少ATO诱导的ROS和丙二醛的生成,逆转ATO诱导的GSH水平及GSH/GSSG百分比的降低,以及减少砷在大脑皮质中的积累。这表明RES对ATO引起的神经损伤有保护作用。

2.2 TET逆转ATO诱导的心脏组织细胞受损

陈悠然^[37]给小鼠ip ATO后观察心电图变化时发现,小鼠Q-T间期延长,出现心房纤颤、心室颤动,而TET+ATO组小鼠Q-T间期比ATO组短,且差异有统计学意义($P<0.05$);心房纤颤、心室颤动有所缓解。ATO组小鼠AST及丙氨酸转氨酶(ALT)含量都大幅度提高,而TET+ATO组小鼠AST和ALT含量均比ATO组显著降低。与对照组比较,TET组小鼠心脏组织细胞排列整齐、结构完整且没有变性和坏死;ATO组小鼠大量炎症细胞聚集、心脏组织细胞排列紊乱且肥大变性,表明心肌细胞已经产生病变;而TET+ATO组小鼠的炎症和变性细胞较ATO组少,且心脏组织细胞排列整齐,表明TET可逆转ATO诱导的心脏组织细胞受损。

2.3 ART降低ATO诱导的心脏毒性

杨森^[2]通过心电图记录、标本采集、血清中LDH含量的分析、小鼠心脏组织的苏木素伊红和脱氧核糖核苷酸末端转移酶介导的缺口末端标记染色分析、免疫组化法测定小鼠心脏组织Caspase-3的表达等,证明了ART可通过缩短Q-T间期、降低血清LDH活性、抑制心肌细胞病变、增加心肌细胞Caspase-3表达、抑制心肌细胞凋亡等途径降低ATO诱导的心脏毒性。

3 结语

综上所述,ICA、Hyp、ART、CA、TET等中药单体化合物均能增强ATO的抗肿瘤作用,而RES、TET、ART等中药单体化合物均能降低ATO的毒性。这可能是由于中药单体化合物增强了ATO对肿瘤细胞的增殖、凋亡、转移以及肿瘤血管形成等关键步骤的抑制作用。这一发现为其他化疗药增强抗肿瘤效果、降低毒性提供了启发,也拓宽了中药单体化合物在临床上的应用。针对以上问题,建议未来的研究重点应是中药单体化合物增强ATO抗肿瘤作用的机制探讨,即研究中药单体化合物增强ATO抗肿瘤作用的信号通路和发现新的作用靶点。

参考文献

- [1] Pan CY, Zhu DH, Zhuo JJ, *et al.* Role of signal regulatory protein α in arsenic trioxide-induced promyelocytic leukemia cell apoptosis[J]. *Sci Rep*, 2016, doi: 10.1038/srep23710.
- [2] Zhai B, Jiang X, He CJ, *et al.* Arsenic trioxide potentiates the anti-cancer activities of sorafenib against hepatocellular carcinoma by inhibiting Akt activation[J]. *Tumor Biol*, 2015, 36(4): 2323-2334.
- [3] Cui YH, Liang HJ, Zhang QQ, *et al.* Radiosensitivity enhancement by arsenic trioxide in conjunction with hyperthermia in the EC-1 esophageal carcinoma cell line[J].

- Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(4): 1693–1697.
- [4] Wang XY, Li D, Ghali L, *et al.* Therapeutic potential of delivering arsenic trioxide into HPV-infected cervical cancer cells using liposomal nanotechnology[J]. *Nanoscale Res Lett*, 2016, doi: 10.1186/s11671-016-1307-y.
- [5] Chang KJ, Yang MH, Zheng JC, *et al.* Arsenic trioxide inhibits cancer stem-like cells via down-regulation of Gli1 in lung cancer[J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(2): 1133–1143.
- [6] Alamolhodaei NS, Shirani K, Karimi G. Arsenic cardiotoxicity: an overview[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2015, 40(3): 1005–1014.
- [7] Roboz GJ, Ritchie EK, Carlin RF, *et al.* Prevalence, management, and clinical consequences of QT interval prolongation during treatment with arsenic trioxide[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(33): 3723–3728.
- [8] Hai JJ, Gill H, Tse HF, *et al.* Torsade de pointes during oral arsenic trioxide therapy for acute promyelocytic leukemia in a patient with heart failure[J]. *Ann Hematol*, 2015, 94(3): 501–503.
- [9] Zhang ZG, Gao L, Cheng YY, *et al.* Resveratrol, a natural antioxidant, has a protective effect on liver injury induced by inorganic arsenic exposure[J]. *Bio Med Res Int*, 2014, doi: 10.1155/2014/617202.
- [10] Wang XN, Zhao HY, Shao YL, *et al.* Nephroprotective effect of astaxanthin against trivalent inorganic arsenic-induced renal injury in wistar rats[J]. *Nutr Res Pract*, 2014, 8(1): 46–53.
- [11] Cheng Y, Xue J, Jiang H, *et al.* Neuroprotective effect of resveratrol on arsenic trioxide-induced oxidative stress in feline brain[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2014, 33(7): 737–747.
- [12] Wu M, Li TT, Chen LL, *et al.* Essential oils from *Inula japonica* and *Angelicae dahuricae* enhance sensitivity of MCF-7/ADR breast cancer cells to doxorubicin via multiple mechanisms[J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, doi: 10.1016/j.jep. 2016.01.015.
- [13] Tai CJ, Huang MT, Wu CH, *et al.* Combination of two targeted medications (bevacizumab plus cetuximab) improve the therapeutic response of pancreatic carcinoma[J]. *Medicine*, 2016, 95(15): 1–6.
- [14] Li LM, Wu JJ, Zheng F, *et al.* Inhibition of EZH2 via activation of SAPK/ JNK and reduction of p65 and DNMT1 as a novel mechanism in inhibition of human lung cancer cells by polyphyllin I[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2016, doi: 10.1186/s13046-016-0388-x.
- [15] Ma ZJ, Wang XX, Su G, *et al.* Proteomic analysis of apoptosis induction by loricresinol in human HepG2 cells[J]. *Chem Biol Interact*, 2016, doi: 10.1016/j.cbi.2016.07.011.
- [16] 李玉超, 宋杰, 高强国. 青蒿素及其衍生物抗肿瘤分子机制的研究进展[J]. *中国药房*, 2015, 26(12): 1726–1728.
- [17] Wang Z, Zhang H, Dai LL, *et al.* Arsenic trioxide and icaritin show synergistic anti-leukemic activity[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 73(1): 213–219.
- [18] Li SG, Dong P, Wang JW, *et al.* Icaritin, a natural flavonol glycoside, induces apoptosis in human hepatoma SMMC-7721 cells via a ROS/JNK-dependent mitochondrial pathway[J]. *Cancer Lett*, 2010, 298(2): 222–230.
- [19] Gu SY, Chen CZ, Jiang XJ, *et al.* ROS-mediated endoplasmic reticulum stress and mitochondrial dysfunction underlie apoptosis induced by resveratrol and arsenic trioxide in A549 cells[J]. *Chem Biol Interact*, 2016, doi: 10.1016/j.cbi.2016.01.005.
- [20] Chang YW, Chen MW, Chiu CF, *et al.* Arsenic trioxide inhibits CXCR4-mediated metastasis by interfering miR-520h/PP2A/NF- κ B signaling in cervical cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, doi: 10.1245/s10434-014-3812-5.
- [21] Ghaffari SH, Momeny M, Bashash D, *et al.* Cytotoxic effect of arsenic trioxide on acute promyelocytic leukemia cells through suppression of NF- κ B-dependent induction of hTERT due to down-regulation of Pin1 transcription[J]. *Hematology*, 2012, 17(4): 198–206.
- [22] Luo QY, Li Y, Lai YH, *et al.* The role of NF- κ B in PARP-inhibitor-mediated sensitization and detoxification of arsenic trioxide in hepatocellular carcinoma cells[J]. *J Toxicol Sci*, 2015, 40(3): 349–363.
- [23] Zhang F, Zhu FB, Li JJ, *et al.* Hyperoside enhances the suppressive effects of arsenic trioxide on acute myeloid leukemia cells[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(9): 15290–15295.
- [24] 杨森. 青蒿素增强三氧化二砷的抗肿瘤作用并降低其心脏毒性的研究[D]. 重庆: 西南大学, 2015.
- [25] Li H, Wang R, Li XX, *et al.* Carnosic acid-combined arsenic trioxide antileukaemia cells in the establishment of NB4/SCID mouse model[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2016, doi: 10.1111/bcpt.12580.
- [26] Shen L, Zhang GS, Lou ZH, *et al.* Cryptotanshinone enhances the effect of arsenic trioxide in treating liver cancer cell by inducing apoptosis through downregulating phosphorylated-STAT3 in vitro and in vivo[J]. *BMC Complementary Altern Med*, 2017, doi: 10.1186/s12906-016-1548-4.
- [27] Zhang XY, Jia SZ, Yang SM, *et al.* Arsenic trioxide induces G₂/M arrest in hepatocellular carcinoma cells by increasing the tumor suppressor PTEN expression[J]. *J Cell Biochem*, 2012, 113(11): 3528–3535.
- [28] Chen YR, Li PC, Yang S, *et al.* Tetrandrine enhances the anticancer effects of arsenic trioxide in vitro[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2014, 52(5): 416–424.
- [29] Wu EJ, Goussetis DJ, Beauchamp E, *et al.* Resveratrol enhances the suppressive effects of arsenic trioxide on primitive leukemic progenitors[J]. *Cancer Biol Ther*, 2014, 15(4): 473–478.
- [30] 周秀杰, 周郁鸿, 陈小会, 等. 高三尖杉酯碱联合三氧化二砷诱导人多发性骨髓瘤 RPMI 8226 细胞株凋亡的实验

中药自微乳化释药系统的研究进展

蔡晓婧*, 张 华[#](山东中医药大学药学院, 济南 250355)

中图分类号 R283;R945 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)25-3586-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.25.34

摘要 目的:为进一步深入开展中药自微乳化释药系统(SMEDDS)的研究提供参考。方法:以“自微乳化释药系统”“中药成分”“制剂”“应用”等为关键词,组合查询2008年1月—2017年5月在中国知网、万方、维普等数据库中的相关文献,对SMEDDS处方设计要点及其自身特点、SMEDDS在中药中的应用研究、中药自微乳研究中存在的问题等方面进行综述。结果与结论:共检索到相关文献306篇,其中有效文献22篇。在设计SMEDDS处方时应注意筛选出最优处方。SMEDDS具有体内自微乳化、改善药物的生物利用度、增加脂溶性药物经淋巴途径的吸收等特点。SMEDDS在葫芦素、穿心莲内酯、姜黄素、银杏叶总黄酮、水飞蓟宾、山楂叶总黄酮、葛根素、丹参酮、苦参碱、夏天无总碱、牡丹酚、 β -榄香烯、川芎油等中药成分中均有应用。目前所报道的中药自微乳都是中药成分,不能反映中药的全部成分组成及原有功效;对中药SMEDDS的研究主要集中在处方的优化、筛选与体外释药的研究,而对于增强SMEDDS在体内吸收和生物利用度等问题的研究相对较少。

关键词 自微乳化释药系统;中药成分;制剂;应用

中药的有效性已被并且正在被数以亿万计的病患无数次地证明着。口服给药是中药制剂最常见的给药途径,但是许多中药制剂中的有效成分因口服吸收较差、生物利用度低,影响了其临床药效的发挥。因此,如何在深入研究中药有效成分口服吸收机制的基础上,针对性地选择适宜的制剂技术,提高中药制剂口服生物利用度是当前中药药剂学研究的首要任务。自微乳化释药系统(Self-microemulsifying drug delivery system, SMEDDS)^[1]作为一种新的给药形式,是由药物和油相、表面活性剂、助乳化剂形成的液体剂型或固体剂型^[2]。SMEDDS不仅可增加难溶性药物在水中的溶解度,改善药物的口服吸收,提高药物的生物利用度,还可降低药

物的刺激性与毒副作用^[3-4]。笔者以“自微乳化释药系统”“中药成分”“制剂”“应用”等为关键词,组合查询2008年1月—2017年5月在中国知网、万方、维普等数据库中的相关文献。结果,共检索到相关文献306篇,其中有效文献22篇。现对SMEDDS处方设计中需要注意的问题及其自身特点、SMEDDS在中药中的应用研究、中药自微乳研究中存在的问题等方面进行综述,以期为进一步深入开展中药SMEDDS研究提供参考。

1 SMEDDS处方设计要点及其自身特点

SMEDDS的处方组成基本包括油相、表面活性剂、助乳化剂和药物等。助乳化剂可调节乳化剂的亲水疏水平衡值,并与乳化剂形成复合界面膜,从而形成稳定

研究[J].中国中西医结合杂志,2013,33(6):834-839.

- [31] Atashrazm F, Lowenthal RM, Dickinson JL, *et al.* Fucoidan enhances the therapeutic potential of arsenic trioxide and all-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia, in vitro and in vivo[J]. *Oncotarget*, 2016, doi: 10.18632/oncotarget.10016.
- [32] Khalil MI, Tanvir EM, Afroz R, *et al.* Cardioprotective effects of tualang honey: amelioration of cholesterol and cardiac enzymes levels[J]. *BioMed Res Int*, 2015, doi: 10.1155/2015/286051.
- [33] Zhang WQ, Guo CM, Gao RF, *et al.* The protective role of resveratrol against arsenic trioxide-induced cardiotoxicity[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, doi: 10.1155/2013/407839.

* 硕士研究生。研究方向:中药新制剂与新技术。电话:0531-89628081。E-mail:1193519191@qq.com

[#] 通信作者:副教授,硕士生导师,博士。研究方向:中药新制剂与新技术。电话:0531-89628081。E-mail:815899249@qq.com

- [34] Charunontakorn ST, Apaijai N, Kerdphoo S, *et al.* Humanin exerts cardioprotection against cardiac ischemia-reperfusion injury through attenuation of mitochondrial dysfunction[J]. *Cardiovasc Ther*, 2016, doi: 10.1111/1755-5922.12210.
- [35] Zhang JY, Kong LH, Lai D, *et al.* Glutamate protects against Ca^{2+} paradox-induced injury and inhibits calpain activity in isolated rat hearts[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2016, doi: 10.1111/1440-1681.12605.
- [36] Chen CZ, Jiang XJ, Lai YH, *et al.* Resveratrol protects against arsenic trioxide-induced oxidative damage through maintenance of glutathione homeostasis and inhibition of apoptotic progression[J]. *Environ Mol Mutagen*, 2015, 56(3):333-346.
- [37] 陈悠然.粉防己碱增强三氧化二砷的抗肿瘤作用并降低其心脏毒性的研究[D].重庆:西南大学,2014.

(收稿日期:2016-10-17 修回日期:2017-02-25)

(编辑:余庆华)