

赤芍活性成分抗肿瘤作用机制研究进展[△]

马云飞^{1*}, 李光达², 李琦玮², 曹可心¹, 于明薇¹, 王笑民^{1#} (1.首都医科大学附属北京中医医院肿瘤科, 北京 100010; 2.北京中医药大学研究生院, 北京 100029)

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)04-0500-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.04.21

摘要 目的:综述中药赤芍活性成分抗肿瘤的作用机制,为其临床应用提供参考。方法:以“赤芍”“活性成分”“肿瘤”“作用机制”“*Paoniae Radix Rubra*”“Active constituent”“Cancer”“Mechanism”等为中英文关键词,在PubMed、中国知网、万方等数据库中组合查询2009年1月—2019年1月发表的相关文献,对赤芍活性成分抗肿瘤作用机制的研究进行归纳总结。结果与结论:共检索到相关文献近100篇,其中有效文献41篇。赤芍活性成分对于肺癌、乳腺癌、胃癌、胰腺癌、宫颈癌、肠癌、肝癌、骨肉瘤等肿瘤细胞均具有广泛的抑制作用,其主要通过抑制肿瘤细胞增殖/侵袭和转移、诱导肿瘤细胞凋亡、调节机体免疫功能、逆转肿瘤细胞多耐药性、抑制血管生成等多种途径发挥抗肿瘤作用。但是,当前赤芍抗肿瘤研究多以体外研究为主,并不能充分阐释赤芍活性成分的抗肿瘤作用机制;此外,活性成分也多局限于皂苷类。建议可借助网络药理学的方法,构建药材成分与疾病靶点相互作用网络,挖掘重要靶点及相关分子通路,并通过体内外研究进一步明确赤芍及其有效成分抗肿瘤的作用机制,为临床应用赤芍及相应成分治疗肿瘤提供可靠的理论依据和科学基础。

关键词 赤芍;活性成分;抗肿瘤;作用机制;研究进展

赤芍(*Paoniae Radix Rubra*)为毛茛科植物赤芍(*Paonia lactiflora* Pall.)或川赤芍(*P. veitchii* Lynch)的干燥根,味苦,性微寒,归肝经,在《神农本草经》和历代医籍文献中均有记载,是我国常用的传统中药材,具有清热凉血、活血祛瘀的功效^[1]。相关研究表明,赤芍的主要成分为芍药苷、芍药醇、有机酸、挥发油及糖类^[2-3];其药理作用广泛,在保肝^[4]、抗炎^[5]、抗肿瘤^[6]、保护心血管系统^[7]、抗血小板^[8]、抗血管生成^[9]、抗糖尿病^[10]等方面具有重要的应用价值。随着现代医学技术的发展,多项研究均证实赤芍及其有效成分具有很好的抗肿瘤作用^[11-15]。为总结国内外近10年赤芍抗肿瘤作用的研究进展,笔者以“赤芍”“活性成分”“肿瘤”“作用机制”“*Paoniae Radix Rubra*”“Active constituent”“Cancer”“Mechanism”等为中英文关键词,在PubMed、中国知网、万方等数据库中组合查询2009年1月—2019年1月发表的相关文献。结果,共检索到相关文献近100篇,其中有效文献41篇。现对赤芍活性成分抗肿瘤作用机制的研究进展作一综述,以期为该药的临床应用提供参考。

1 抑制肿瘤细胞增殖

细胞增殖是细胞生命活动的重要特征之一,细胞周期与细胞增殖密切相关。其中,细胞周期调节蛋白(Cyclin)、细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)以及原癌基因

c-myc、抑癌基因 *p53*、增殖细胞核抗原(PCNA)等对细胞周期的调控至关重要^[11-15]。细胞周期阻滞可导致细胞生长周期延长,增殖速度减慢。肿瘤细胞不同于正常细胞的重要特征之一就是细胞的无限增殖,因此抑制这种无限增殖是治疗恶性肿瘤的关键。细胞试验表明,赤芍活性成分能够有效抑制多种肿瘤细胞的增殖,其对入肺腺癌H1299细胞^[11]、慢性粒细胞性白血病K562细胞^[12]、肠癌HCT116细胞^[13]、乳腺癌MDA-MB-231细胞和MCF-7细胞^[14]、子宫内膜癌RL95-2细胞^[15]等的抑制作用均呈现出一定的剂量或时间依赖性。Xu HY等^[16]采用MTT法测定细胞的增殖抑制率,发现赤芍总苷对慢性粒细胞性白血病K562细胞有明显的抑制作用,其作用24 h后的半数抑制浓度(IC₅₀)为(60.45 ± 3.87) μg/mL;采用流式细胞技术分析发现,赤芍总苷可增加K562细胞G₀/G₁期的数量,从而阻滞细胞周期。Zhang ZH等^[17]研究表明,赤芍中的芍药苷能降低脂多糖诱导的前列腺癌PC-3细胞中S期细胞的百分比,抑制CyclinD1、视网膜母细胞瘤蛋白(pRb)和PCNA的表达,说明芍药苷可能通过阻滞细胞周期和相应蛋白的表达而阻碍脂多糖诱导的前列腺癌PC-3细胞增殖。Yue M等^[13]发现,用15、30 μmol/L芍药苷作用于肠癌HCT116细胞48 h后,其G₀、G₁期细胞比例分别为72.56%和83.77%,显著大于对照组的53.48% (P<0.05),表明芍药苷能显著增加HCT116细胞G₀、G₁期细胞百分比,从而阻滞细胞周期。Zhang J等^[15]研究发现,芍药苷对子宫内膜癌RL95-2细胞的增殖具有明显的抑制作用,可激活RL95-2细胞中p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)和核因子κB(NF-κB)信号通

△ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81473643, No.812-02689);北京市自然科学基金资助项目(No.7132104, No.7172095)

* 博士研究生。研究方向:中西医结合治疗肿瘤。E-mail: mayunfei2015@sina.com

通信作者:主任医师,教授,博士生导师。研究方向:中西医结合治疗肿瘤。E-mail: wangxiaomin_bhtcm@126.com

路,提示 p38 MAPK 和 NF- κ B 信号通路可能在芍药苷抑制 RL95-2 细胞增殖的过程中发挥了重要作用。

2 抑制肿瘤细胞侵袭和转移

肿瘤细胞的侵袭和转移是一个复杂的生物过程,是通过各种生长因子、细胞因子、酶系统、信号通路以及上皮间质转化(EMT)等多因素交互作用来实现的。临床上大多数肿瘤患者死于侵袭和转移性疾病,而并非其原发性肿瘤,所以抑制肿瘤细胞的侵袭和转移能力亦是治疗恶性肿瘤的关键。王亚珍等^[18]采用细胞划痕实验和 Transwell 小室侵袭实验证实了赤芍总苷能显著抑制黑色素瘤 A375 细胞的迁移和侵袭;同时,采用逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)和 Western blotting 法检测后显示,与对照组比较,赤芍总苷组细胞中基质金属蛋白酶 2(MMP-2)、MMP-9 蛋白和 mRNA 的表达均显著减少,金属蛋白酶组织抑制剂 2(TIMP-2)蛋白和 mRNA 表达显著上升($P < 0.05$),表明赤芍总苷可通过下调 MMP-2、MMP-9,上调 TIMP-2 的表达来调节 MMP-TIMP 平衡,发挥抑制黑色素瘤细胞迁移和侵袭的作用。Zhang Q 等^[14]研究发现,芍药苷能显著抑制 MMP-9 在人乳腺癌 MDA-MB-231 和 MCF-7 细胞中的表达,同时下调 Notch-1 基因的表达,提示芍药苷可能通过抑制 Notch-1 信号通路,从而抑制 MDA-MB-231、MCF-7 细胞的侵袭能力。Wang ZF 等^[19]研究发现,芍药苷可通过上调胃癌相关成纤维细胞中 microRNA149 的表达,抑制白细胞介素 6(IL-6)的产生和分泌,进而抑制胃癌相关成纤维细胞的侵袭和迁移能力,阻止胃癌相关成纤维细胞激活人胃癌 AGS 细胞的 IL-6 信号及转录激活蛋白 3(STAT3)-MMP 信号转导通路。EMT 是上皮表型转化为间质细胞表型的生物过程,在生理条件下,EMT 在胚胎形成、器官发育和组织愈合等过程中具有重要作用;在病理条件下,尤其是在肿瘤的侵袭转移过程中,EMT 也可被激活^[20]。Zhou Z 等^[21]研究显示,芍药苷在低氧条件下可通过抑制 EMT 来抑制乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的迁移和侵袭,同时可抑制缺氧诱导的该细胞中磷酸化的磷脂酰肌醇激酶(PI3K)、蛋白激酶 B(Akt)以及低氧诱导因子 1 α (HIF-1 α)的表达,即芍药苷可能通过抑制 HIF-1 α 表达以及调控 PI3K/Akt 信号通路来预防低氧诱导的 MDA-MB-231 细胞发生 EMT。Zhang JW 等^[22]研究表明,芍药苷可抑制结直肠癌细胞的迁移和侵袭能力,其机制可能与芍药苷通过降低组蛋白去乙酰化酶 2(HDAC-2)和波形蛋白(Vimentin)的表达以及增加上皮钙黏蛋白(E-cadherin)的表达来逆转 EMT 过程有关。

3 诱导肿瘤细胞凋亡

细胞凋亡是由一系列相关基因调控的细胞自主有序死亡过程,在肿瘤的发生发展中起着重要作用。肿瘤的发生发展常伴随着促凋亡蛋白的表达抑制和凋亡抑制蛋白的异常表达激活,且诱导肿瘤细胞凋亡是绝大多

数抗肿瘤药物最主要的作用机制。许惠玉等^[23]研究发现,赤芍总苷可通过下调 Bcl-2 蛋白的表达以及提高凋亡 Bax 蛋白的表达来诱导肝癌 K562 细胞凋亡,其机制可能也与降低细胞内线粒体膜电位及提高游离 Ca²⁺ 水平有关。Hung JY 等^[24]研究发现,芍药苷能诱导非小细胞肺癌 A549 细胞的凋亡,其机制可能与膜性 Fas 配体(mFasL)和可溶性 Fas 配体(sFasL)表达的增加、Fas/Fas 配体(FasL)凋亡系统的激活有关。有研究将 2 000 μ g/mL 的芍药苷作用于人宫颈癌 HeLa 细胞 48 h 后,发现其可通过下调抗凋亡基因 Bcl-2 的表达,上调促凋亡基因 Bax 以及胱天蛋白酶 3(Caspase-3)的表达来促进 HeLa 细胞的凋亡^[25]。Nie XH 等^[26]研究了芍药苷对人脑胶质瘤细胞的促凋亡机制,结果发现,芍药苷能诱导人脑胶质瘤细胞的凋亡,并且呈剂量、时间依赖性,其可能通过泛素-蛋白酶体途径降解 STAT3 来促进肿瘤细胞凋亡。Yang N 等^[27]研究表明,芍药苷能显著降低人胰腺癌 BXPC-3 细胞中 MMP-9 和细胞外调节蛋白激酶(ERK)的表达水平,从而通过抑制 MMP-9 和 ERK 信号通路来促进 BXPC-3 细胞的凋亡。Li Y 等^[28]研究结果表明,芍药苷可通过上调丝氨酸蛋白酶 3(HTRA3)的表达来促进胰腺癌 Capan-1、MIAPaCa-2 细胞的凋亡。Xu HY 等^[16]通过体内外研究证实,赤芍总苷可以通过下调 Bcl-2 和 Bcl-xL 以及上调 Bax 基因的表达来诱导慢性粒细胞性白血病 K562 细胞凋亡。该研究团队另外的研究结果显示,赤芍总苷也可以通过调控 Bcl-2 和 Bax 的表达来促进 HepA 肝癌小鼠肿瘤细胞的凋亡^[29]。王亚珍等^[30]研究发现,赤芍总苷可通过上调黑色素瘤 A375 细胞中 Caspase-3、Fas 及 FasL 的表达,降低 Bcl-2/Bax 比值来诱导细胞凋亡,发挥抗肿瘤作用。

4 调节机体免疫功能

正常情况下,机体具有一系列免疫监视机制,免疫系统可以清除有缺陷、死亡或凋亡的细胞,但仍难以阻止肿瘤的发生和发展,这是因为肿瘤细胞可以通过多种途径逃避免疫系统监视,因此调节机体免疫功能是治疗肿瘤的重要策略之一。Xu W 等^[6]研究发现,赤芍总苷能显著抑制 S180 荷瘤小鼠肿瘤细胞的生长,增强自然杀伤(NK)细胞的细胞毒性,升高荷瘤小鼠血清 IL-2、IL-4 水平,提示赤芍总苷可能是通过调节免疫系统发挥体内抗肿瘤作用的。华东等^[31]开展的 S180 荷瘤小鼠体内研究发现,赤芍总苷能促进小鼠 IL-2、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)的分泌,维持辅助性 I 型 T 细胞(Th1)的优势应答,同时上调 IL-4 水平,以重建机体免疫功能而发挥抗肿瘤作用。于晓红等^[32]观察了赤芍总苷对荷瘤小鼠 CD4⁺、CD8⁺ 表达的影响,结果发现赤芍总苷能促进小鼠体内 CD8⁺ 的表达,恢复 CD4⁺/CD8⁺ 平衡,使之接近正常水平,纠正免疫紊乱状态。许惠玉等^[33]通过给荷瘤小鼠灌胃 240 mg/(kg·d)赤芍总苷来观察药物对荷瘤小鼠血

清IL-10、IL-12、转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)含量和CD4⁺、CD8⁺T细胞数量的影响,发现赤芍总苷具有免疫增强作用,能减少荷瘤小鼠血清IL-10和TGF- β_1 的分泌,促进IL-12的分泌,纠正体内Th1/Th2 漂移现象,维持Th1细胞的优势状态;此外,赤芍总苷还可提高荷瘤小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬指数,增强B细胞产生抗体的能力和T淋巴细胞的增殖能力,调节CD4⁺/CD8⁺细胞的比例,逆转化疗后小鼠免疫的抑制状态。

5 逆转肿瘤多药耐药(MDR)性

MDR是指肿瘤细胞在长期接触某种化疗药物后,不仅对这种药物产生耐药,而且对其他结构及作用机制不同的化疗药物也产生交叉耐药的现象。肿瘤细胞MDR与恶性肿瘤的复发和转移有密切的关系,是相当一部分肿瘤患者化疗失败的主要原因之一^[34]。有研究表明,芍药苷可通过抑制NF- κ B激活,下调目标基因MDR1、*Bcl-xl*和*Bcl-2*的表达,有效逆转耐长春新碱人胃癌SGC79细胞的MDR^[34]。陈仪坤等^[35]通过观察赤芍总苷对非小细胞肺癌模型大鼠耐药基因表达的影响发现,赤芍总苷可抑制非小细胞肺癌大鼠MDR1、MRP及LRP基因mRNA的表达,从而减少耐药蛋白的合成,提高机体对药物的耐受性和敏感性,推测其可能为赤芍总苷逆转MDR的机制。有研究证实,赤芍总苷可抑制人黑色素瘤A375细胞的生长,其机制为通过抑制MDR1、生存素(Survivin)、拓扑异构酶2 α (TOP2 α)、多药耐药相关蛋白1(MRP1)蛋白及mRNA的表达,从而逆转人黑色素瘤A375细胞MDR^[36]。张立广等^[37]也发现,赤芍总苷可抑制肺癌模型大鼠组织中耐药基因MRP、MDR1编码蛋白的表达,并呈剂量依赖性。

6 抑制血管生成

血管生成是肿瘤细胞生长、转移的基础,与肿瘤发生发展密切相关。肿瘤组织中的新生血管可为细胞的增殖提供营养来源,同时也是肿瘤细胞迁移的通道,因此抑制肿瘤血管的生成已成为当前抗肿瘤的重要策略之一^[38]。郑振茹等^[38]采用MTT法证实,赤芍总苷对人黑色素瘤A375细胞的增殖有显著的抑制作用,并呈时间剂量依赖性;同时,RT-PCR、Western blotting检测结果显示,赤芍总苷可显著抑制人黑色素瘤A375细胞血管内皮生长因子(VEGF)和促血管生成素2(Ang-2)蛋白及mRNA的表达,从而抑制黑色素瘤的血管生成,发挥抗肿瘤作用。杨玉等^[39]的研究结果也显示,赤芍总苷可能是通过下调环氧合酶2(COX-2)和VEGF的表达来抑制肝癌细胞的增殖和迁移的,且呈剂量依赖性。

7 其他

Hao J等^[40]研究发现,厄洛替尼联合芍药苷作用于人类表皮生长因子受体3(ErbB3)高表达的胰腺癌Bx-PC-3和L3.6pl细胞时,与单独用药相比,表皮细胞生长因子受体(EGFR)/MAPK/ERK和ErbB3/PI3K/Akt通路

均被显著抑制,表明芍药苷可能增强了厄洛替尼对ErbB3受体高表达的胰腺癌细胞的抑制作用。Wu Q等^[41]研究发现,使用20、40 mg/(kg·d)的芍药苷连续灌胃小鼠21 d,可显著减少Lewis肺癌细胞移植瘤小鼠的肺转移,降低小鼠体内皮下移植瘤的M₂巨噬细胞数量(与对照组比较, $P < 0.01$),表明芍药苷可通过减少巨噬细胞的数量来抑制Lewis肺癌细胞移植瘤的肺转移。

8 结语

笔者通过查阅赤芍活性成分抗肿瘤的相关文献发现,赤芍活性成分对肺癌、乳腺癌、胃癌、胰腺癌、宫颈癌、肠癌、肝癌、骨肉瘤等肿瘤细胞均具有广泛的抑制作用,其主要通过抑制肿瘤细胞增殖/侵袭和迁移、诱导肿瘤细胞凋亡、调节机体免疫功能、逆转肿瘤细胞MDR性、抑制血管生成等多种途径发挥抗肿瘤作用。但是,当前这方面研究也存在着一些不足,比如大多研究以体外试验为主,并不能充分阐释赤芍活性成分的抗肿瘤作用机制;此外,活性成分也多局限于皂苷类成分。在今后的研究中,建议可借助网络药理学的方法,构建药物成分与疾病靶点相互作用网络,挖掘重要靶点及相关分子通路,通过体内外研究进一步明确赤芍及其有效成分抗肿瘤的作用机制,为临床应用赤芍及相应成分治疗肿瘤提供可靠的理论依据和科学基础。

参考文献

- [1] 王化,何丹娆,朱良玉,等. HPLC法同时测定赤芍中9个活性成分的含量[J]. 中草药,2018,49(3):708-711.
- [2] LI SL, SONG JZ, CHOI FF, et al. Chemical profiling of Radix Paeoniae evaluated by ultra-performance liquid chromatography/photo-diode-array/quadrupole time-of-flight mass spectrometry[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2009, 49(2):253-266.
- [3] 李瑞,李彦程,武玉卓,等. 赤芍水提物化学成分的研究[J]. 中国中药杂志,2018,43(14):2956-2963.
- [4] WANG R, XIONG AZ, TENG ZQ, et al. Radix Paeoniae Rubra and Radix Paeoniae Alba attenuate CCl₄-induced acute liver injury: an ultra-performance liquid chromatography-mass spectrometry (UPLC-MS) based metabolomic approach for the pharmacodynamic study of traditional Chinese medicines (TCMs) [J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(11):14634-14647.
- [5] GU X, CAI Z, CAI M, et al. Protective effect of paeoniflorin on inflammation and apoptosis in the cerebral cortex of a transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(3):2247-2252.
- [6] XU W, ZHONG W, LIU J, et al. Study on anti-tumor effect of total glycosides from Radix Paeoniae Rubra in S180 tumor-bearing mice[J]. *Afr J Tradit Complement Altern Med*, 2013, 10(3):580-585.
- [7] LI J, CHEN CX, SHEN YH. Effects of total glucosides from paeony (*Paeonia lactiflora* Pall) roots on experimen-

- tal atherosclerosis in rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 135(2):469-475.
- [8] YANG Q, YANG L, XIONG A, et al. Metabolomics study of anti-inflammatory action of Radix Paeoniae Rubra and Radix Paeoniae Alba by ultraperformance liquid chromatography-mass spectrometry[J]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 2011, 36(6):694-697.
- [9] DENG H, YAN C, XIAO T, et al. Total glucosides of Paeonia lactiflora Pall inhibit vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis[J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 127(3):781-785.
- [10] JUAN YC, CHANG CC, TSAI WJ, et al. Pharmacological evaluation of insulin mimetic novel suppressors of PEPCK gene transcription from Paeoniae Rubra Radix[J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 137(1):592-600.
- [11] 骆莹滨, 吴建春, 方志红, 等. 赤芍水提物对肺癌细胞的抑制效应研究[J]. *中国医药导报*, 2014, 11(36):21-24.
- [12] 许玮, 冯倩, 曹厚利, 等. 没食子酸丙酯对K562细胞的增殖抑制和诱导凋亡作用[J]. *应用与环境生物学报*, 2011, 17(4):517-520.
- [13] YUE M, LI S, YAN G, et al. Paeoniflorin inhibits cell growth and induces cell cycle arrest through inhibition of FoxM1 in colorectal cancer cells[J]. *Cell Cycle*, 2018, 17(2):240-249.
- [14] ZHANG Q, YUAN Y, CUI J, et al. Paeoniflorin inhibits proliferation and invasion of breast cancer cells through suppressing Notch-1 signaling pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2016. DOI:10.1016/j.biopha.2016.01.019.
- [15] ZHANG J, WANG F, WANG H, et al. Paeoniflorin inhibits proliferation of endometrial cancer cells via activating MAPK and NF-kappaB signaling pathways[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(6):5445-5451.
- [16] XU HY, CHEN ZW, WU YM. Antitumor activity of total paeony glycoside against human chronic myelocytic leukemia K562 cell lines in vitro and in vivo[J]. *Med Oncol*, 2012, 29(2):1137-1147.
- [17] ZHANG ZH, XIE DD, XU S, et al. Total glucosides of paeony inhibits lipopolysaccharide-induced proliferation, migration and invasion in androgen insensitive prostate cancer cells[J]. *PLoS One*, 2017. DOI: 10.1371/journal.pone.0182584.
- [18] 王亚珍, 吕品田, 王凤红, 等. 赤芍总苷对人黑色素瘤A375细胞迁移及侵袭活性的影响[J]. *广东医学*, 2012, 33(3):318-320.
- [19] WANG ZF, MA DG, WANG L, et al. Paeoniflorin inhibits migration-and invasion-promoting capacities of gastric cancer associated fibroblasts[J]. *Chin J Integr Med*, 2018. DOI:10.1007/s11655-018-2985-3.
- [20] LIU X, YUN F, SHI L, et al. Roles of signaling pathways in the epithelial-mesenchymal transition in cancer[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(15):6201-6206.
- [21] ZHOU Z, WANG S, SONG C, et al. Paeoniflorin prevents hypoxia-induced epithelial-mesenchymal transition in human breast cancer cells[J]. *Oncotargets Ther*, 2016. DOI: 10.2147/OTT.S102422.
- [22] ZHANG JW, LI LX, WU WZ, et al. Anti-tumor effects of paeoniflorin on epithelial-to-mesenchymal transition in human colorectal cancer cells[J]. *Med Sci Monit*, 2018. DOI: 10.12659/MSM.912227.
- [23] 许惠玉, 徐广友, 陈志伟, 等. 赤芍总苷诱导肿瘤细胞凋亡机制的研究[J]. *中医药学刊*, 2005, 23(10):1798-1800.
- [24] HUNG JY, YANG CJ, TSAI YM, et al. Antiproliferative activity of paeoniflorin is through cell cycle arrest and the Fas/Fas ligand-mediated apoptotic pathway in human non-small cell lung cancer A549 cells[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2008, 35(2):141-147.
- [25] ZHANG L, ZHANG S. Modulating Bcl-2 family proteins and caspase-3 in induction of apoptosis by paeoniflorin in human cervical cancer cells[J]. *Phytother Res*, 2011, 25(10):1551-1557.
- [26] NIE XH, OU-YANG J, XING Y, et al. Paeoniflorin inhibits human glioma cells via STAT3 degradation by the ubiquitin-proteasome pathway[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015. DOI:org/10.214/DDDT.S93912.
- [27] YANG N, CUI H, HAN F, et al. Paeoniflorin inhibits human pancreatic cancer cell apoptosis via suppression of MMP-9 and ERK signaling[J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(2):1471-1476.
- [28] LI Y, GONG L, QI R, et al. Paeoniflorin suppresses pancreatic cancer cell growth by upregulating HTRA3 expression[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2017. DOI:10.2147/DDDT.S134518.
- [29] 许惠玉, 陈志伟, 王继峰, 等. 赤芍总苷对HepA肝癌小鼠肿瘤细胞凋亡的影响[J]. *中草药*, 2007, 39(9):1364-1367.
- [30] 王亚珍, 吕品田, 王凤红, 等. 赤芍总苷对人黑色素瘤细胞株凋亡诱导的作用机制[J]. *中国老年学杂志*, 2011, 31(23):4606-4608.
- [31] 华东, 吴明媛, 于晓红, 等. 赤芍总苷对荷瘤鼠细胞免疫功能的影响[J]. *中医药学报*, 2004, 32(1):47-48.
- [32] 于晓红, 兰海滨, 许惠玉. 赤芍总苷对荷瘤鼠细胞因子分泌的调节及对bcl-2、p16表达的影响[J]. *天津中医药*, 2009, 26(4):332-334.
- [33] 许惠玉, 华东, 于晓红, 等. 赤芍总苷对荷瘤鼠体内IL-10、IL-12、TGF- β 分泌及细胞免疫功能的影响[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2009, 30(22):2737-2739.
- [34] FANG S, ZHU W, ZHANG Y, et al. Paeoniflorin modulates multidrug resistance of a human gastric cancer cell line via the inhibition of NF-kappaB activation[J]. *Mol Med Rep*, 2012, 5(2):351-356.
- [35] 陈仪坤, 樊荣, 黄梅. 赤芍总苷对非小细胞肺癌模型大鼠耐药基因表达影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2015, 31

成人万古霉素群体药动学的研究进展[△]

王秋燕*,张峻,卢珊珊,王晶晶,何瑾[#](昆明医科大学第一附属医院临床药学科,昆明 650032)

中图分类号 R969.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)04-0504-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.04.22

摘要 目的:为临床合理应用万古霉素提供参考。方法:以“成人”“万古霉素”“群体药动学”“群体药动学模型”“Adults”“Vancomycin”“Population pharmacokinetic”“PPK model”等为中英文关键词,在PubMed、中国知网、万方等数据库中组合检索自建库起至2019年10月31日发表的相关文献,对成人万古霉素群体药动学(PPK)的研究进展进行综述。结果与结论:共检索到相关文献166篇,其中有效文献25篇。目前已有研究在成年感染患者、危重症患者、接受肾脏替代治疗及血液滤过治疗的患者、神经外科患者、接受体外膜氧合治疗的患者、重症脓毒血症患者、血液肿瘤患者以及下呼吸道感染重症患者等群体中建立了万古霉素PPK模型。成人患者中,肌酐清除率与体质量是影响万古霉素药动学参数的主要因素,提示临床用药时应当关注患者肾功能与体质量;另外,是否感染及感染类型也对万古霉素的药动学参数有不同程度的影响。对于接受肾脏替代治疗及血液滤过治疗的患者,万古霉素的清除主要与其疗法的滤过率相关,提示临床应当根据所接受疗法的滤过率调整剂量;对于神经外科患者,脑脊液白蛋白与脑脊液引流量则是万古霉素脑脊液分布与清除的主要协变量,提示临床在脑脊液白蛋白低以及脑脊液引流量大时,应适当增加给药剂量。此外,患者的年龄、性别也是药动学参数的影响因素之一。在不同人群中,万古霉素药动学参数差异较大,应结合不同人群中的各类影响因素来制定合理的给药方案。

关键词 成人;万古霉素;群体药动学模型

万古霉素为三环糖肽类抗菌药物,是目前耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)感染的一线治疗药物。万古霉素治疗窗较窄且药动学(PK)特征个体差异较大^[1],故如何克服 these 问题是临床合理应用万古霉素的关键。目前,万古霉素的群体药动学(PPK)研究大多基于PPK模型预测相应参数,并运用Bayesian反馈、蒙特卡罗模拟等估算不同给药方案下患者的血药浓度或药-时曲线下面积(AUC),同时结合治疗药物监测(TDM),以优化个体给药方案、提高万古霉素的疗效并减少不良反应。PPK模型可将经典的PK模型与群体统计学模型进行结合,用以定量分析患者群体中药物浓度的决定因

素^[2]。为了解成人万古霉素PPK相关研究进展,笔者以“成人”“万古霉素”“群体药动学”“群体药动学模型”“Adults”“Vancomycin”“Population pharmacokinetic”“PPK model”等为中英文关键词,在PubMed、中国知网、万方等数据库中组合检索自建库起至2019年10月31日发表的相关文献。结果,共检索到相关文献166篇,其中有效文献25篇。现对不同人群应用万古霉素PPK的研究进展进行综述,以期为该药的临床合理应用提供参考。

1 不同人群应用万古霉素的PPK模型

本研究共收集到成人(研究对象年龄均在18岁及以上)万古霉素PPK研究22项^[1,3-23],模型22个,研究人群

(18):1852-1854.

- [36] 王亚珍,吕品田,王凤红,等.赤芍总苷逆转黑色素瘤细胞株多药耐药的效果及机制研究[J].中国全科医学,2012,15(3):328-330.
- [37] 张立广,王军,胡潺潺,等.赤芍总苷对肺癌模型大鼠抑癌相关基因表达的影响[J].中国药房,2016,27(16):2218-2221.
- [38] 郑振茹,王亚珍,吕品田,等.赤芍总苷对人黑色素瘤细胞

- A375血管生成因子VEGF和Ang-2的影响[J].医学动物防制,2011,27(12):1095-1097.
- [39] 杨玉,王帅,孟宪生,等.赤芍总苷对人肝癌SMMC-7721细胞迁移的影响及作用机制探讨[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(6):108-112.
- [40] HAO J, YANG X, DING XL, et al. Paeoniflorin potentiates the inhibitory effects of erlotinib in pancreatic cancer cell lines by reducing ErbB3 phosphorylation[J]. *Sci Rep*, 2016. DOI:10.1038/srep32809.
- [41] WU Q, CHEN GL, LI YJ, et al. Paeoniflorin inhibits macrophage-mediated lung cancer metastasis[J]. *Chin J Nat Med*, 2015, 13(12):925-932.

(收稿日期:2019-07-17 修回日期:2020-01-18)

(编辑:孙冰)

[△]基金项目:云南省卫生计生委医学领军人才培养计划项目(No.L201614);云南省卫生科技计划项目(No.2018NS0151)

* 硕士研究生。研究方向:临床药理学。电话:0871-65324888-2948。E-mail:qiuyanwang_150@163.com

[#] 通信作者:副教授,硕士。研究方向:临床药理学。电话:0871-65324888-2948。E-mail:hejin_512@sina.com