

近 5 年植物茎叶抗癌成分的研究概况

卫 强*, 阚聪慧

安徽新华学院药学院, 合肥 230088

摘 要:植物茎叶具有可再生特点,从茎叶中寻找抑制癌细胞的有效成分或有效部位进而开发成药物,可为治疗癌症提供大量持续利用的资源。本研究按照苯丙素类、黄酮类、皂苷类、萜类和其他成分对近 5 年植物茎叶中抗癌成分进行分类和总结,分析其主要活性成分的结构特征和抗癌作用,以期为进一步研究和开发抗癌药物提供基础。

关键词:植物;茎叶;抗癌;化学成分

中图分类号:R285.5;Q946

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2019)3-0545-11

DOI:10.16333/j.1001-6880.2019.3.028

Research progress on the anticancer components from plants stem and leaf in recent five years

WEI Qiang*, KAN Cong-hui

Pharmacy School, Anhui Xinhua University, Hefei 230088, China

Abstract: Based on the reproducible characteristic of plants stem and leaf, more and more active components, effective fractions and new medicines from the stem and leaf afforded the large quantity of sustainable resources for the cancer treatment. This study summarized the anti-tumor components from the plant stem and leaf in recent five years based on the classification of phenylpropanoids, flavonoids, saponins, terpenoids and other components, and analyzed their structural characteristics and anticancer effects of the main active ingredients in order to provide the research basis for further research and development of anticancer drugs.

Key words: plants; stem and leaf; anticancer; chemical components

叶和茎是植物的重要器官。随着天然药物的研究和开发,活性成分寻找已从植物根部转向茎叶部位,茎叶在某些功能表现上,可作为根的替代品,且具有可再生特点,有利于环境保护。当前,天然药物茎叶药品的开发方兴未艾,如山楂叶中总黄酮制成益心酮片,银杏叶提取物制成银杏叶片^[1],汉桃叶提取物制成汉桃叶片,灯台叶制成灯台叶颗粒,枇杷叶制成枇杷叶膏,荷叶制成荷叶丸,以上六种药物均被收入 2015 年版《中国药典》。

中国男性和女性的癌症发病每年的总增长率分别为 0.96% 和 0.84%,2011~2015 年间的主要癌症类型有肺癌、结直肠癌、乳腺癌、肝癌、胃癌、宫颈癌、鼻咽癌、白血病和淋巴瘤,癌症防治已成为我国重要公共卫生问题^[2]。寻找新的抗癌活性成分治

疗癌症和提升癌症患者“五年存活率”是医学研究的难题。本研究按照苯丙素类、黄酮类、皂苷、萜类、其他成分进行分类,总结近 5 年植物茎叶中抗癌成分的研究概况,以期为该资源的开发与应用提供参考。

1 植物茎叶抗癌成分

1.1 苯丙素类抗癌成分

苯丙素类成分指苯环与三个直链碳相连构成的化合物,包括苯丙素、香豆素和木脂素,其中木脂素结构较为复杂。研究发现,五味子茎藤中五味子丙素、五味子乙素及五味子醇乙均具有抗肝癌作用^[3]。荔枝叶分离的成分 Sesquipsinapol B 和 Sesquimarocanol B 对鼻咽癌细胞显示细胞毒性,其中 Sesquipsinapol B 可抗肝癌和子宫颈癌, Sesquimarocanol B 和 Ephetianol C 抗子宫颈癌^[4]。傣药香面叶茎皮中香面叶木脂素 A 具有抗急性早幼粒细胞白血病和神经母细胞瘤作用^[5]。枸杞茎中 4-O-meth-

收稿日期:2018-05-21 接受日期:2018-09-13

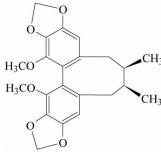
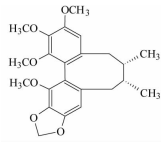
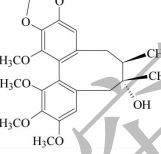
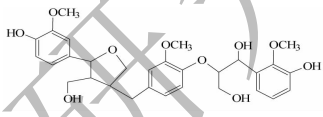
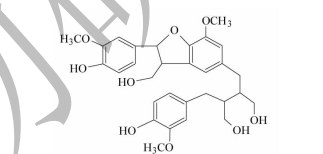
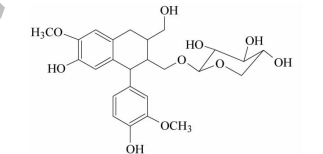
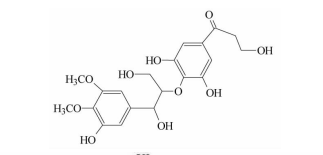
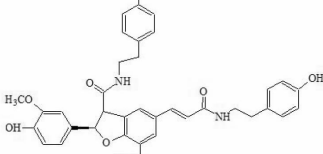
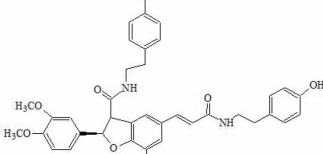
基金项目:安徽省高校学科(专业)拔尖人才学术资助项目(2018gxbjZD55)

* 通信作者 Tel:86-551-65872355; E-mail: weiqiang509@sina.com

ylgrossamide 和 4-hydroxylgrossamide 均可抗脑胶质母细胞瘤^[6]。具体参数如表 1 所示。经结构分析, 苯丙素类抗癌成分以木脂素为主, 主要类型有联苯环辛烯型木脂素、木脂素、新木脂素。

表 1 苯丙素类抗癌成分

Table 1 Anticancer component of phenylpropanoids

序号 No.	化合物 Compounds	植物名称 Plants	结构 Structure	抗癌活性 Anticancer activities	参考文献 Ref.
1	五味子丙素 (Schisandrin C), 分子式 $C_{22}H_{24}O_6$, 相对分子量 384.4	五味子茎 Stem of <i>Schisandra chinensis</i> (Turcz.) Baill.		H22 小鼠肝癌细胞, 抑制率 96.27% (浓度为 50 mg/L)	3
2	五味子乙素 (Schisandrin B), 分子式 $C_{23}H_{28}O_6$, 相对分子量 400.4	五味子茎 Stem of <i>Schisandra chinensis</i> (Turcz.) Baill.		H22 小鼠肝癌细胞, 抑制率 97.11% (浓度为 50 mg/L)	3
3	五味子醇乙 (Schizandrol B), 分子式 $C_{23}H_{28}O_7$, 相对分子量 416.4	五味子茎 Stem of <i>Schisandra chinensis</i> (Turcz.) Baill.		H22 小鼠肝癌细胞, 抑制率 86.25% (浓度 50 mg/L)	3
4	Ehletianol C, 分子式 $C_{30}H_{36}O_{10}$, 相对分子量 556.6	荔枝叶 Leaf of <i>Litchi chinensis</i> Sonn.		子宫颈癌 Hela 细胞, 抑制率 58.82% (浓度为 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$)	4
5	Sesquipsinapol B, 分子式 $C_{30}H_{36}O_9$, 相对分子量 540.6	荔枝叶 Leaf of <i>Litchi chinensis</i> Sonn.		鼻咽癌细胞 CNE1/CNE2 ($EC_{50} < 2.0 \mu\text{g}/\text{mL}$), 肝癌 HepG2 细胞和子宫颈癌 Hela 细胞 (抑制率 >90%, 浓度为 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$)	4
6	Sesquimarocanol B, 分子式 $C_{30}H_{38}O_{10}$, 相对分子量 558.6	荔枝叶 Leaf of <i>Litchi chinensis</i> Sonn.		鼻咽癌细胞 CNE1/CNE2, $EC_{50} < 2.4 \mu\text{g}/\text{mL}$	4
7	香面叶木脂素 A (Caudata lignan A), 分子式 $C_{20}H_{24}O_{10}$, 相对分子量 424.4	香面叶茎皮 Stem bark of <i>Lindera caudata</i> (Nees) Hook. f.		急性早幼粒细胞白血病细胞 NB4 和神经母细胞瘤细胞 SHSY5Y, IC_{50} 分别为 4.2、5.0 $\mu\text{mol}/\text{L}$	5
8	4-hydroxylgrossamide, 分子式 $C_{38}H_{40}N_2O_8$, 相对分子量 652.7	枸杞茎 Stem of <i>Lycium barbarum</i> L.		脑胶质母细胞瘤细胞 GSC-3# 和 GSC-12 #, IC_{50} 值分别为 6.40、5.85 $\mu\text{g}/\text{mL}$	6
9	4-O-methylgrossamide, 分子式 $C_{37}H_{38}N_2O_8$, 相对分子量 638.7	枸杞茎 Stem of <i>Lycium barbarum</i> L.		脑胶质母细胞瘤细胞 GSC-3# 和 GSC-12 #, IC_{50} 值分别为 28.51、19.67 $\mu\text{g}/\text{mL}$	6

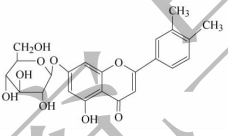
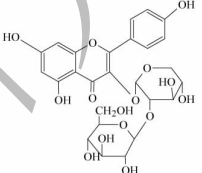
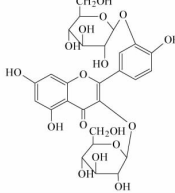
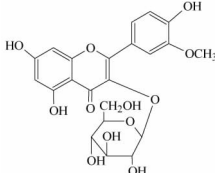
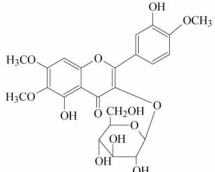
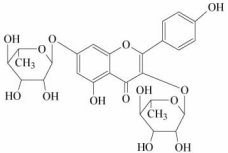
1.2 黄酮类抗癌成分

黄酮泛指两个具有酚羟基的苯环通过中央三碳原子相互连接而成的一类化合物。研究发现,莲梗(叶柄)中木犀草素-3',4'-二甲基-7-*O*- β -D-葡萄糖苷、山柰酚-3-*O*- β -D-吡喃木糖(1 \rightarrow 2)- β -D-葡萄糖苷、槲皮素-3,3'-*O*-二葡萄糖、异鼠李素-3-*O*- β -D-葡萄糖苷可抗肝癌^[7]。从万寿菊叶中分离的4'-甲氧基-泽兰素-3-*O*- β -D-葡萄糖苷和山柰酚-3,7-*O*- α -L-双鼠李糖苷可抗胃癌和肝癌,使癌细胞形态发生改变,部分细胞发生凋亡^[8]。薜荔茎中芹菜素和 Alpinum isoflavone 可抗乳腺癌^[9]。醉鱼草中槲皮素可抗宫颈癌^[10]。明日叶中查尔酮成分可抑制小鼠肝癌组织新血管生成,高剂量组与对照组(腹腔注射 4 mg/kg 恩度)的肝癌组织 MVD 计数分别为(4.5 \pm 1.286)与(9.9 \pm 1.175)^[11]。具体参数如表 2 所示。

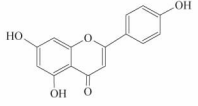
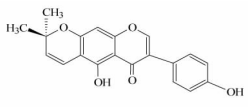
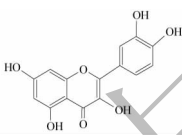
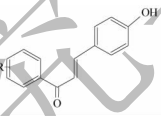
变,部分细胞发生凋亡^[8]。薜荔茎中芹菜素和 Alpinum isoflavone 可抗乳腺癌^[9]。醉鱼草中槲皮素可抗宫颈癌^[10]。明日叶中查尔酮成分可抑制小鼠肝癌组织新血管生成,高剂量组与对照组(腹腔注射 4 mg/kg 恩度)的肝癌组织 MVD 计数分别为(4.5 \pm 1.286)与(9.9 \pm 1.175)^[11]。具体参数如表 2 所示。

表 2 黄酮类抗癌成分

Table 2 Anticancer components of flavonoid

序号 No.	化合物 Compounds	植物名称 Plants	结构 Structure	抗癌活性 Anticancer activities	参考文献 Ref.
1	木犀草素-3',4'-二甲基-7- <i>O</i> - β -D-葡萄糖苷 (Luteolin-3',4'-dimethylether-7- <i>O</i> -D-glucoside), 分子式 C ₂₃ H ₂₄ O ₉ , 相对分子量 444.4	莲梗 Stem of <i>Nelumbo nucifera</i> Gaertn		肝癌细胞 BEL-7402, 对肝癌细胞 BEL-7402 抑制率为 67.36% (浓度 1 \times 10 ⁻⁵ mol/L)	7
2	山柰酚-3- <i>O</i> - β -D-吡喃木糖(1 \rightarrow 2)- β -D-葡萄糖苷 (Kaempferol-3- <i>O</i> - β -D-xylopyranosyl), 分子式 C ₂₆ H ₂₈ O ₁₅ , 相对分子量 580.4	莲梗 Stem of <i>Nelumbo nucifera</i> Gaertn		肝癌细胞 BEL-7402, 对肝癌细胞 BEL-7402 抑制率为 53.25% (浓度 1 \times 10 ⁻⁵ mol/L)	7
3	槲皮素-3,3'- <i>O</i> -二葡萄糖 (Quercetin-3,3'-di- <i>O</i> - β -D-glucopyranoside), 分子式 C ₂₇ H ₃₀ O ₁₇ , 相对分子量 626.5	莲梗 Stem of <i>Nelumbo nucifera</i> Gaertn		肝癌细胞 BEL-7402, 对肝癌细胞 BEL-7402 抑制率为 57.78% (浓度 1 \times 10 ⁻⁵ mol/L)	7
4	异鼠李素-3- <i>O</i> - β -D-葡萄糖苷 (Isorhamnetin-3- <i>O</i> - β -D-glucopyranoside), 分子式 C ₂₁ H ₂₂ O ₁₂ , 相对分子量 466.3	莲梗 Stem of <i>Nelumbo nucifera</i> Gaertn		肝癌细胞 BEL-7402, 对肝癌细胞 BEL-7402 抑制率为 60.13% (浓度 1 \times 10 ⁻⁵ mol/L)	7
5	4'-甲氧基-泽兰素-3- <i>O</i> - β -D-葡萄糖苷 (4'-methoxy-eupatolitin-3- <i>O</i> - β -D-glucoside), 分子式 C ₂₁ H ₂₆ O ₁₃ , 相对分子量 486.4	万寿菊叶 Leaf of <i>Tagetes erecta</i> L.		胃癌细胞 SGC7901 和肝癌细胞 SMMC7721, IC ₅₀ , 分别为 111.7、330.4 mg/L	8
6	山柰酚-3,7- <i>O</i> - α -L-双鼠李糖苷 (Kaempferol-3,7- <i>O</i> - α -L-di-rhamnoside), 分子式 C ₂₇ H ₃₀ O ₁₄ , 相对分子量 578.5	万寿菊叶 Leaf of <i>Tagetes erecta</i> L.		胃癌细胞 SGC7901 和肝癌细胞 SMMC7721, IC ₅₀ 分别为 683.8、464.7 mg/L	8

续表 2 (Continued Tab. 2)

序号 No.	化合物 Compounds	植物名称 Plants	结构 Structure	抗癌活性 Anticancer activities	参考文献 Ref.
7	芹菜素 (Apigenin), 分子式 $C_{15}H_{10}O_5$, 相对分子量 270.2	薜荔茎 Stem of <i>Ficus pumila</i> Linn.		乳腺癌细胞 MCF-7, IC_{50} 为 32.5 $\mu\text{g}/\text{m}$	9
8	Alpinum isoflavone, 分子式 $C_{20}H_{15}O_5$, 相对分子量 335.3	薜荔茎 Stem of <i>Ficus pumila</i> Linn.		乳腺癌细胞 MCF-7, IC_{50} 值 为 37.3 $\mu\text{g}/\text{m}$	9
9	槲皮素 (Quercetin), 分子式 $C_{15}H_{14}O_9$, 相对分子量 338.2	醉鱼草叶 Leaf of <i>Buddleja lindleyana</i> Fort.		宫颈癌 Hela 细胞, IC_{50} 为 28. 6425 $\mu\text{g}/\text{mL}$	10
10	查尔酮成分 (Chalcones)	明日叶 Leaf of <i>Angelica Keiskei</i> Koidzumi		小鼠 H22 肝癌, 抑瘤率为 39. 416% (灌胃剂 量 50 mg/kg)	11

1.3 皂苷、萜类抗癌成分

1.3.1 皂苷

皂苷包括三萜皂苷和甾体皂苷,前者主要以五环或四环为特征,后者以螺甾烷为特征。研究发现,辽东椴木叶中皂苷成分体外抗血癌细胞 HL60、肺腺癌细胞 A549 和前列腺癌细胞 DU145 的实验研究,证明各种皂苷显示出一定的毒活性。其中 3-O- β -D-吡喃葡萄糖基(1 \rightarrow 4)- β -D-吡喃葡萄糖基齐墩果酸抗急性早幼粒白血病、肺癌和前列腺癌作用较强^[12]。毛果南烛叶中 3 β -O- α -L-阿拉伯吡喃糖氧基-齐墩果-12-烯-1 β ,23-二醇成分可抑制早幼粒白血病、乳腺癌、肝癌、肺癌和结肠癌细胞的增殖,其中抑制乳腺癌细胞 MCF-7、肺癌细胞 A-549 和结肠癌细胞 SW480 的活性均强于顺铂^[13]。匙羹藤茎中 Gynsylvestroside A、Gynsylvestroside B、Gynsylvestroside C、Gynsylvestroside D 成分可抗慢性髓系白血病^[14]。云南鼠尾草中马斯里酸(又名山楂酸)、熊果酸可抑制鸡胚绒毛尿囊膜新生血管,构效关系研究发现 C-28 的羧基和 C-3 位的羟基是齐墩果烷型或乌苏烷型三萜类化合物具有抗血管生成活性的必需基团^[15]。忧遁草新鲜枝叶中羽扇豆醇可抗肝癌^[16]。琼岛染木树茎中 3-乙酰基齐墩果醛可抗小鼠黑色素瘤,21-H-Hop-22 (29)-ene-3,30-diol 可抗

乳腺癌。另分离的成分 3 α ,6 α ,30-trihydroxy-ursan-28-oic acid,3 α ,30-dihydroxy-6-one-ursan-28-oic acid,3 α ,6 α ,7 α ,30-trihydroxy-ursan-28-oic acid 可抗肺癌和小鼠黑色素瘤,其中 3 α ,30-dihydroxy-6-one-ursan-28-oic acid 可抗乳腺癌和肝癌^[17]。马甲子叶中马甲子素 A(2 α -O-顺式对羟基肉桂酰基-3 α -羟基-27-O-反式对羟基肉桂酰基白桦脂酸)、Messagenic acid A、马甲子素 B(2 α -O-反式对羟基肉桂酰基-3 α -羟基-27-O-顺式对羟基肉桂酰基白桦脂酸)可抗肝癌^[18]。具体参数如表 3 所示。经结构分析,皂苷类抗癌成分以三萜皂苷为主,其结构类型有齐墩果酸、乌苏酸、羽扇豆醇。甾体皂苷较少,以 C_{21} 甾醇为主。

1.3.2 萜类

萜类由甲戊二羟酸衍生,以异戊二烯为结构单元。研究发现,雷公藤叶中二萜成分 Tripterlide F、异雷公藤内酯醇、雷公藤内酯醇、雷醇内酯、雷公藤乙素可抑制缺氧诱导因子-1(HIF-1)而抗神经胶质瘤。另分离的 Triptersinine N 和 Triptersinine O 成分均可抑制结肠癌细胞。Tripterlide F、雷公藤内酯醇、雷醇内酯成分均可抗 5 种癌症(结肠癌、肝癌、胃癌、肺癌和卵巢癌)^[19]。具体参数如表 3 所示。经结构分析,萜类抗癌成分结构类型有三环二萜、双环倍半萜。

表 3 皂苷、萜类抗癌成分

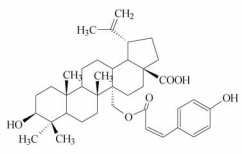
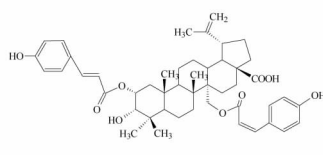
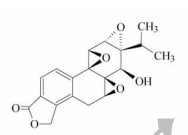
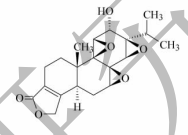
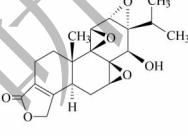
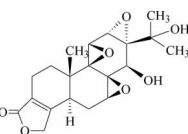
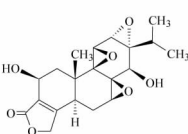
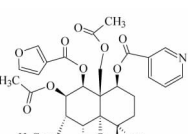
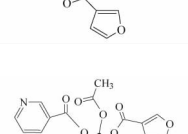
Table 3 Anticancer components of saponin and terpenoid

序号 No.	化合物 Compounds	植物名称 Plants	结构 Structure	抗癌活性 Anticancer activities	参考文献 Ref.
1	3-O-β-D-吡喃葡萄糖基(1→3)-β-D-吡喃葡萄糖基(1→3)-β-D-吡喃葡萄糖基齐墩果酸[3-O-β-d-glucopyranosyl (1 → 3)-β-d-glucopyranosyl (1 → 3)-β-d-glucopyranosyl oleanolic acid], 分子式 C ₄₈ H ₇₈ O ₁₆ , 相对分子量 911.1	辽东楸木叶 Leaf of <i>Aralia elata</i>		急性早幼粒白血病细胞 HL60、肺癌细胞 A549 和前列腺癌细胞 DU145, IC ₅₀ 分别为 15.62、11.25、7.95 μmol/L	12
2	3β-O-α-L-阿拉伯吡喃糖氧基-齐墩果-12-烯-1β, 23-二醇 (3β-O-α-L-arabinyranosyloxy-olean-12-ene-1β, 23-diol), 分子式 C ₃₅ H ₅₈ O ₇ , 相对分子量 590.8	毛果南烛叶 Leaf of <i>Lyonia ovalifolia</i> var. <i>hebecarpa</i>		早幼粒白血病细胞 HL-60、乳腺癌细胞 MCF-7、肝癌细胞 SMMC-7221、肺癌细胞 A-549 和结肠癌细胞 SW480, IC ₅₀ 分别为 16.35、17.05、17.66、15.87 和 12.30 μmol/L	13
3	Gymsylvestroside A, 分子式 C ₇₀ H ₁₀₀ O ₂₉ , 相对分子量 1405.5	匙羹藤茎 Stem of <i>Gymnema sylvestre</i> (Retz) Schult		慢性髓系白血病细胞 K562, 抑制率 23% ~ 26% (浓度 10 μg/mL)	14
4	Gymsylvestroside B, 分子式 C ₆₈ H ₁₀₂ O ₂₉ , 相对分子量 1383.5	匙羹藤茎 Stem of <i>Gymnema sylvestre</i> (Retz) Schult		慢性髓系白血病细胞 K562, 抑制率 23% ~ 26% (浓度 10 μg/mL)	14
5	Gymsylvestroside C, 分子式 C ₆₃ H ₉₆ O ₂₈ , 相对分子量 1301.4	匙羹藤茎 Stem of <i>Gymnema sylvestre</i> (Retz) Schult		慢性髓系白血病细胞 K562, 抑制率 23% ~ 26% (浓度 10 μg/mL)	14
6	Gymsylvestroside D, 分子式 C ₇₀ H ₁₀₀ O ₂₈ , 相对分子量 1389.5	匙羹藤茎 Stem of <i>Gymnema sylvestre</i> (Retz) Schult		慢性髓系白血病细胞 K562, 抑制率 23% ~ 26% (浓度 10 μg/mL)	14

续表 3 (Continued Tab. 3)

序号 No.	化合物 Compounds	植物名称 Plants	结构 Structure	抗癌活性 Anticancer activities	参考文献 Ref.
7	山楂酸 (2 α , 3 β -dihydroxyursan-12-en-28-oic acid), 分子式 C ₃₀ H ₄₈ O ₄ , 相对分子量 472.7	云南鼠尾草地上部分 Leaf of <i>Salvia yunnanensis</i> C. H. Wright		鸡胚绒毛尿囊膜血管新生 (浓度 0.8 nmol/egg)	15
8	熊果酸 (Ursolic acid), 分子式 C ₃₀ H ₄₈ O ₃ , 相对分子量 456.7	云南鼠尾草地上部分 Leaf of <i>Salvia yunnanensis</i> C. H. Wright		鸡胚绒毛尿囊膜血管新生 (浓度 0.8 nmol/egg)	15
9	羽扇豆醇 (Lupeol), 分子式 C ₃₀ H ₅₀ O ₅ , 相对分子量 490.7	忧遁草叶 Leaf of <i>Clintanthus nutans</i> (Burm. f.) Lindau		肝癌细胞 BEL-7402, IC ₅₀ 为 42.5 μ mol/L	16
10	3-乙酰基齐墩果醛 (3-O-acetyl oleanolic aldehyde), 分子式 C ₃₂ H ₄₉ O ₃ , 相对分子量 481.7	琼岛染木树茎 Stem of <i>Sapros mamerrillii</i> Lo.		黑色素瘤 HEPG2, IC ₅₀ 值为 41.78 μ g/mL	17
11	3 α , 6 α , 30-trihydroxyursan-28-oic acid, 分子式 C ₃₀ H ₄₈ O ₅ , 相对分子量 488.7	琼岛染木树茎 Stem of <i>Sapros mamerrillii</i> Lo.		肺癌细胞 A549、黑色素瘤 B16F10, IC ₅₀ 分别为 280.56、37.33 μ g/mL	17
12	3 α , 30-dihydroxy-6-one-ursan-28-oic acid, 分子式 C ₃₀ H ₄₆ O ₅ , 相对分子量 486.6	琼岛染木树茎 Stem of <i>Sapros mamerrillii</i> Lo.		肺癌细胞 A549、黑色素瘤 B16F10, IC ₅₀ 分别为 312.61、211.07 μ g/mL; 乳腺癌细胞 MDA-MB-231 和肝癌细胞 HEPG2, IC ₅₀ 分别为 170.58、65.35 μ g/mL	17
13	3 α , 6 α , 7 α , 30-trihydroxyursan-28-oic acid, 分子式 C ₃₀ H ₄₈ O ₆ , 相对分子量 504.7	琼岛染木树茎 Stem of <i>Sapros mamerrillii</i> Lo.		肺癌细胞 A549、黑色素瘤 B16F10, IC ₅₀ 分别为 129.47 μ g/mL	17
14	21-H-Hop-22 (29)-ene-3, 30-diol, 分子式 C ₃₀ H ₅₀ O ₂ , 相对分子量 442.7	琼岛染木树茎 Stem of <i>Sapros mamerrillii</i> Lo.		乳腺癌细胞 MDA-MB-231, IC ₅₀ 值为 91.35 μ g/mL	17
15	马甲子素 A (Paliurusene A), 分子式 C ₄₈ H ₆₀ O ₉ , 相对分子量 780.9	马甲子叶 Leaf of <i>Paliurus ramosissimus</i> (Lour.) Poir.		肝癌细胞 BEL7404、肝癌细胞 QGY7703, IC ₅₀ 值分别为 3.87、5.44 μ mol/L	18

续表 3 (Continued Tab. 3)

序号 No.	化合物 Compounds	植物名称 Plants	结构 Structure	抗癌活性 Anticancer activities	参考文献 Ref.
16	Messagenic acid A, 分子式 $C_{39}H_{54}O_6$, 相对分子量 618.8	马甲子叶 Leaf of <i>Paliurus ramosissimus</i> (Lour.) Poir.		肝癌细胞 BEL7404、肝癌细胞 QGY7703, IC_{50} 分别为 5.49、13.88 $\mu\text{mol/L}$	18
17	马甲子素 B (Paliurusene B), 分子式 $C_{48}H_{60}O_9$, 相对分子量 780.9	马甲子叶 Leaf of <i>Paliurus ramosissimus</i> (Lour.) Poir.		肝癌细胞 BEL7404、肝癌细胞 QGY7703, IC_{50} 分别为 2.50、4.23 $\mu\text{mol/L}$	18
18	Tripterlide F, 分子式 $C_{19}H_{18}O_6$, 相对分子量 342.3	雷公藤叶 Leaf of <i>Tripterygium wilfordii</i> HOOK. F.		HIF-1、结肠癌细胞 HCT-116、肝癌细胞 HepG2、胃癌细胞 BGC-823、肺癌细胞 H460、卵巢癌细胞 A2780, IC_{50} 分别为 9.82、0.90、0.63、0.85、0.17、2.30 $\mu\text{mol/L}$	19
19	异雷公藤内酯醇 (Isotriptolide), 分子式 $C_{20}H_{21}O_6$, 相对分子量 357.3	雷公藤叶 Leaf of <i>Tripterygium wilfordii</i> HOOK. F.		HIF-1、胃癌细胞 BGC-823, IC_{50} 分别为 5.87、0.34 $\mu\text{mol/L}$	19
20	雷公藤内酯醇 (Triptolide), 分子式 $C_{20}H_{22}O_6$, 相对分子量 358.3	雷公藤叶 Leaf of <i>Tripterygium wilfordii</i> HOOK. F.		HIF-1、结肠癌细胞 HCT-116、肝癌细胞 HepG2、胃癌细胞 BGC-823、肺癌细胞 H460、卵巢癌细胞 A2780, IC_{50} 均小于 0.1 $\mu\text{mol/L}$	19
21	雷醇内酯 (Wilforlide), 分子式 $C_{20}H_{22}O_7$, 相对分子量 374.3	雷公藤叶 Leaf of <i>Tripterygium wilfordii</i> HOOK. F.		HIF-1、结肠癌细胞 HCT-116、肝癌细胞 HepG2、胃癌细胞 BGC-823、肺癌细胞 H460、卵巢癌细胞 A2780, IC_{50} 分别为 0.06、0.39、0.77、0.20、2.16、0.41 $\mu\text{mol/L}$	19
22	雷公藤乙素 (Triptolide), 分子式 $C_{20}H_{22}O_6$, 相对分子量 358.3	雷公藤叶 Leaf of <i>Tripterygium wilfordii</i> HOOK. F.		HIF-1, IC_{50} 为 0.17 $\mu\text{mol/L}$	19
23	Triptersinine N, 分子式 $C_{35}H_{37}NO_{14}$, 相对分子量 695.6	雷公藤叶 Leaf of <i>Tripterygium wilfordii</i> HOOK. F.		结肠癌细胞 HCT-116, IC_{50} 为 7.56 $\mu\text{mol/L}$	19
24	Triptersinine O, 分子式 $C_{35}H_{37}NO_{14}$, 相对分子量 695.6	雷公藤叶 Leaf of <i>Tripterygium wilfordii</i> HOOK. F.		结肠癌细胞 HCT-116, IC_{50} 为 5.73 $\mu\text{mol/L}$	19

1.4 其他抗癌成分

研究发现,滇重楼叶总皂苷提取物可抗肝癌,呈现时间、剂量依赖效应,能阻滞细胞周期于S期,诱导细胞凋亡。但其诱导凋亡作用仅高剂量组($\geq 80 \mu\text{g/mL}$)效果显著,处理组多数细胞核褶皱,常染色质固缩染深,或呈边集化、新月状^[20]。人参叶总皂苷以灵芝斜面菌发酵可使人参皂苷Rh₁、Rd、Rg₃和CK水平呈总体上升趋势,其中人参皂苷Rh₁水平增幅最大,增加408.88%。人参茎叶发酵后提取物可抗肝癌^[21]。6月和7月胡桃揪叶的杜尔贝科改良伊格尔培养基(Dulbecco's modified eagle medium, DMEM)提取物可抗乳腺癌,药物浓度增大可使癌细胞碎裂,胞质变得粗糙,细胞与细胞之间的粘附性降低,细胞死亡数明显增多^[22]。紫薇叶氯仿部位可抑制肝癌细胞,乙酸乙酯部位可抗肝癌和卵巢癌^[23]。毛果鱼藤茎氯仿部位可抗宫颈癌^[24]。亮叶杨桐叶和杨桐叶80%丙酮提取物均可抗肝癌和乳腺癌^[25]。文冠果叶70%乙醇提取物抗肝癌活性较强^[26]。香茶菜属植物*Plectranthus stocksii* Hook. f.叶和茎乙酸乙酯提取物可抗乳腺癌和克隆结肠癌,当浓度高于30 $\mu\text{g/mL}$ 时,抑制率达到90%^[27]。单面针茎氯仿、正丁醇和乙酸乙酯浸膏均可抑制乳腺癌细胞^[28]。玉米叶甲醇/氯仿提取物可促进喉癌细胞的凋亡^[29]。番木瓜叶经人工唾液、人工胃液和人工肠液消化,所得提取物可抗前列腺癌。其提取物中等极性部分(0.003~0.03 mg/mL)作用72 h,可抑制前列腺细胞,有利于治疗前列腺疾病(包括前列腺癌)。流式细胞仪分析显示,液汁阻滞于癌细胞S期周期可能是其作用机制^[30]。

细胞凋亡的发生是一个极其复杂的、多基因参与调控的过程。在细胞发生凋亡早期,线粒体膜通

透性增加,引起外膜的破裂,导致线粒体不可逆的损伤,释放细胞色素C等,激活caspase级联反应引发细胞凋亡。鱼腥草地下茎95%乙醇提取物可抗胃癌,其机制可能是提高p53的表达,促进凋亡因子Bax、Bid、Bak表达上调,抑制凋亡因子Bcl-2表达下调,调节线粒体膜电位的变化,进而诱导细胞凋亡。提取物也可使胃癌细胞SGC-7901中caspase-3和caspase-9的活性增加,可能通过影响线粒体的功能,激活线粒体凋亡途径诱导SGC-7901细胞凋亡^[31]。

肿瘤的生长需要新生血管形成以获取血供。研究发现,NO通过促进肿瘤血管形成、内皮细胞黏附和增加血管通透性而加速肿瘤的生长和转移^[32]。一氧化氮合酶(NOS)氧化L-精氨酸产生NO,NO与鸟苷酸环化酶(cGMPase)结合,催化产生环磷酸鸟苷(cGMP),使胞内cGMP浓度升高,激活蛋白激酶G(PKG),介导细胞内cGMP的信号转导^[33],如松弛血管平滑肌,降低血管张力,增加微循环通透性,改变基质成分,迁移内皮细胞,促使肿瘤血管生成^[34]。因此,NO、NOS和cGMP在肿瘤新生血管形成中发挥重要调节作用^[35]。榄绿粗叶木茎甲醇提取物可抗食管癌,浓度增加可使食管癌细胞EC-9706的NO活性及NOS、cGMP含量下降^[36]。

肿瘤干细胞高表达中NF-E2相关因子2(Nrf2)介导抗氧化酶,从而保留相对低水平的活性氧(ROS),抗肿瘤药物可利用ROS如一个兵工厂一样杀死癌细胞。日本栗叶甲醇提取物可抗乳腺癌,通过抑制Nrf2信号通路提高乳腺癌干细胞对紫杉醇的敏感性^[37]。

抗癌其他成分具体参数如表4所示。

表4 其他抗癌成分

Table 4 Other anticancer components

序号 No.	其他成分及植物 Other components and plants	抗癌活性 Anticancer activities	参考文献 Ref.
1	总皂苷(滇重楼叶) Total saponin [Leaf of <i>Paris polyphylla</i> var. <i>yunnanensis</i> (Franch.) Hand. -Mazz.]	肝癌细胞 Hep G2, 24 和 48h 内 IC ₅₀ 分别为 40.9、6.18 $\mu\text{g/mL}$	20
2	灵芝斜面菌发酵总皂苷(人参茎叶) Total saponin by submerged fermentation of ganoderma lucidum with the content of 602.26 mg/g (Leaf of <i>Panax ginseng</i> C. A. Mey)	肝癌细胞 SMMC-7721, 抑制率为 72.623% (浓度为 20 mg/L)	21
3	DMEM 和二甲基亚砷提取物(胡桃揪叶) DMEM and DMSO extract (Leaf of <i>Juglans mandshurica</i> Maxim.)	乳腺癌细胞 MCF-7, 6 月和 7 月叶提取物的抑制率分别为 77.26%、73.38% (浓度为 1.0 mg/L)	22
4	氯仿提取物(紫薇叶) Chloroform extract (Leaf of <i>Lagerstroemia indica</i> L.)	肝癌细胞 Hep G2, IC ₅₀ 为 34.862 $\mu\text{g/mL}$	23

续表4(Continued Tab. 4)

序号 No.	其他成分及植物 Other components and plants	抗癌活性 Anticancer activities	参考文献 Ref.
5	乙酸乙酯提取物(紫薇叶) Ethyl acetate extract (Leaf of <i>Lagerstroemia indica</i> L.)	肝癌细胞 HepG2 和卵巢癌细胞 A2780, IC ₅₀ 分别为 43.261、46.673 μg/mL	23
6	氯仿提取物(毛果鱼藤茎) Chloroform extract (Stem of <i>Derris eriocarpa</i> How)	宫颈癌 HeLa 细胞, IC ₅₀ 值为 0.09 mg/mL	24
7	80% 丙酮提取物(杨桐叶、亮叶杨桐叶) 80% acetone extract [Leaf of <i>Adinandra nitida</i> Merr. ex H. L. Li and <i>A. Milletii</i> (Hook. & Arn.) (Benth. & Hook. f. ex Hance)]	肝癌 HepG2 细胞, IC ₅₀ 分别为 1.05、1.49 mg/mL; 乳腺癌细胞 MCF-7, IC ₅₀ 分别为 2.26、2.43 mg/mL	25
8	70% 乙醇提取物(文冠果叶) 70% ethanol extract (Leaf of <i>Xanthoceras sorbifolia</i> Bunge)	肝癌细胞 HepG2, 抑制率为 74.27% (浓度为 2.5 mg/L)	26
9	乙酸乙酯提取物 Ethyl acetate extract (<i>Plectranthus stocksii</i> Hook. f. 叶和茎) (Leaf and stem of <i>Plectranthus stocksii</i> Hook. f.)	克隆结肠癌 Caco-2 细胞, 叶和茎乙酸乙酯提取物 IC ₅₀ 分别为 36.08、38.14 μg/mL; 乳腺癌细胞 MCF-7, 叶乙酸乙酯提取物 IC ₅₀ 为 48.87 μg/mL	27
10	氯仿、正丁醇、乙酸乙酯萃取物(单面针茎) Chloroform, n-butanol and ethyl acetate extract (Stem of <i>Zanthoxylum dissitum</i> Hemsl.)	乳腺癌细胞 MCF-7, 氯仿浸膏、正丁醇浸膏、乙酸乙酯浸膏 IC ₅₀ 分别为 0.235、0.319、0.647 mg/mL	28
11	甲醇提取物(玉米叶) Methanol extract (<i>Zea mays</i> L.)	喉癌 Hep2 细胞, 吉姆萨染色、碘化丙啶染色、氨乙苯吡啶染色显示分别使 H ₂ O ₂ 处理后的喉癌 Hep2 细胞凋亡率增加 94%、160%、153% (浓度为 20 mg/mL)	29
12	经人工唾液、人工胃液、人工肠液消化提取物(番木瓜叶) Extract digested by artificial human saliva, gastric phase of digestion and intestinal juice (Leaf of <i>Carica papaya</i> L.)	前列腺细胞, IC ₅₀ 值为 0.02~0.07 mg/mL	30
13	95% 乙醇提取物(鱼腥草地下茎) 95% ethanol extract (Subterraneous stem of <i>Houttuynia cordata</i> Thunb.)	胃癌细胞 SGC-7901, 抑制率达 80% (浓度为 800 mg/L)	31
14	甲醇提取物(榄绿粗叶木茎) Methanol extract [Leaf of <i>Lasianthus japonicus</i> Miq. var. <i>lancilimbus</i> (Merr.) L.]	食管癌 EC-9706 细胞, 72 h 抑制率分别为 64.76%、82.92% (浓度分别为 0.2、0.4 mg/L)	36
15	二甲基亚砜提取物(日本栗叶) DMSO extract (Leaf of <i>Castanea crenata</i>)	乳腺癌细胞 MCF-7, 降低乳腺癌 Nrf2 的核迁移, 抑制抗氧化酶蛋白的表达(浓度为 50 μg/mL 时)	37

2 结论

植物茎叶抗癌成分的分类和总结表明,其主要特点有:一方面植物茎叶成分抗癌的活性较强。如荔枝叶中 Sesquipinsapol B 和 Sesquimarocanol B, 香面叶茎皮中香面叶木脂素 A 成分等。另一方面植物茎叶抗癌成分的结构规律性较强,可作为先导化合物。本研究中发现联苯环辛烯、木脂素、新木脂素、黄酮、黄酮醇或黄酮苷、异黄酮、查耳酮、齐墩果酸、乌苏酸、羽扇豆醇、三环二萜、双环倍半萜等多种结构。如 Sesquimarocanol B 属木脂素结构,与鬼臼毒素糖苷化衍生物 α -pelatatin- β -D-glucoside 结构类似,后者抑制人口腔表皮样癌细胞 KB 的 EC₅₀ 值为 1.1 μg/mL^[38]。另据报道,对全球抗癌领域的专利进行分析,采用二维象限法共识别抗癌重点子领域

分别是天然抗癌药、微生物抗癌药、肿瘤电子医疗器械以及癌症诊断与手术技术^[39],天然抗癌药领域的重点技术有抗癌药活性、酶或微生物的检测及制备方法、天然来源药物的制剂技术、细胞及组织培养技术、药物载体技术^[40],反映天然抗癌药物研究与开发仍然处于相对活跃期,但越来越依赖相关技术的支撑。因此,目前植物茎叶中抗癌活性成分的筛选多停留在药理活性验证阶段,需要以现有活性成分为先导,依托关键技术进行广泛验证和多重筛选,结合临床验证和科学统计,才能实现其临床应用价值。

参考文献

- Hao YF, et al. Origin and evolution of China pharmacopoeia and its implication for traditional medicines [J]. Mini Rev

- Med Chem, 2015, 15:595-603.
- 2 Xu ZY, et al. Incidence of cancer in Shenzhen, Guangdong province during 2001-2015: a retrospective population-based study[J]. Int J Environ Res, 2017, 14:1137.
 - 3 Liu N, et al. Study on active constituents of the *Schisandra vine* stem for antihepatocellular carcinoma cells[J]. J Med Sci Yanbian Univ(延边大学医学学报), 2011, 34:280-282
 - 4 Wen L, et al. Identification of sesquignans in litchi (*Litchi chinensis* Sonn.) leaf and their anticancer activities[J]. J Funct Foods, 2014, 8:26-34.
 - 5 Lou J, et al. A new 8-O-4'-neolignan from stem barks of *Lindera caudata* and its cytotoxicity[J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2017, 46:955-957.
 - 6 Zhu PF, et al. The anticancer activities phenolic amides from the stem of *Lycium barbarum*[J]. Nat Prod Biorosp, 2017, 7:421-431.
 - 7 Guo Y, et al. Simultaneous qualitative and quantitative analysis of flavonoids and alkaloids from the leaves of *Nelumbo nucifera* Gaertn. using high-performance liquid chromatography with quadrupole time-of-flight mass spectrometry[J]. J Sep Sci, 2016, 39:2499-2507.
 - 8 Zhang Y, et al. Anti-cancer activity of two flavonoids in leaf and stem of *Tagetes erecta*[J]. Chin J Exp Tradit Med Formul(中国实验方剂学杂志), 2013, 9:233-237.
 - 9 Xiao WL, et al. Ionone-type sesquiterpenoids from the stems of *Ficus pumila*[J]. Chem Nat Compd, 2016, 52:531-533.
 - 10 Ren YS, et al. Two new 3,4-secooleanane triterpenoids from *Buddleja lindleyana* Fort. fruits[J]. Phytochem Lett, 2016, 18:172-175.
 - 11 Li ZC, et al. *Angelica keiskei* chalcone and its effect on microvessel density and VEGF expression of mice hepatocarcinoma cells[J]. Adv Mater Res, 2015, 1061-1062:223-229.
 - 12 Yan Zhang, et al. Cytotoxic triterpene saponins from the leaves of *Aralia elata*[J]. Fitoterapia, 2012, 83:806-811.
 - 13 Teng Y, et al. Hebecarposides A-K, antiproliferative lanostane-type triterpene glycosides from the leaves of *Lyonia ovalifolia* var. *hebecarpa*[J]. Phytochemistry, 2018, 151:32-41.
 - 14 Fabio GD, et al. Triterpenoids from *Gymnema sylvestre* and their pharmacological activities[J]. Molecules, 2014, 19:10956-10981.
 - 15 Xiang C, et al. Chemical constituents of stems and leaves of *Salvia yunnanensis* and their anti-angiogenic activities[J]. Chin J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2013, 38:835-838.
 - 16 Huang MZ, et al. Study on the chemical constituents of *Clina-canthus nutans* branches and leaves and its anti-tumor activity in vitro[J]. Chin Pharm(中国药房), 2017, 28:895-898.
 - 17 Zhang DS, et al. Three new ursane-type triterpenoids from the stems of *Saprosma merrillii*[J]. Molecules, 2013, 18(2):14496-14504.
 - 18 Lu XW, et al. Two new compounds from the leaves of *Paliurus ramosissimus*[J]. Chin J Org Chem(有机化学), 2017, 37:520-525.
 - 19 Wang C, et al. Anti-inflammatory sesquiterpene derivatives from the leaves of *Tripterygium wilfordii*. [J]. J Nat Prod, 2016, 76:85-90.
 - 20 Liu J, et al. Inhibition of diethylnitrosamine-induced liver cancer in rats by *Rhizoma paridis* saponin[J]. Environ Toxicol Phar, 2016, 46:103-109.
 - 21 Jia XW, et al. Changes of chemical components and anti-tumor activity of total ginsenosides from ginseng stems and leaves transformed by submerged fermentation of *Ganoderma lucidum*[J]. J Jilin Univer: Health Sci(吉林大学学报:医学版), 2017, 43:543-549.
 - 22 Qiao Q. Study on the dynamic changes of total phenolic and total flavonoid content extracted from *Juglans mandshurica* Maxim and their antioxidant and anti-tumor activity[D]. Harbin: Northeast Forestry University(东北林业大学), 2016.
 - 23 Zhang D. Studies on the chemical constituents and bioactivities in stems and leaves of *Lagerstroemia indica* L. [D]. Quanzhou: Huaqiao University(华侨大学), 2016.
 - 24 Yang LF, et al. HPLC fingerprint and antitumor activity of different polar parts extracted from crude stems of *Derris eriocarpa* How[J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2014, 34:2112-2118.
 - 25 Chen YS, et al. Phytochemical profiles and antioxidant activity of different varieties of *Adinandratea* (*Adinandra Jack*) [J]. J Agr Food Chem, 2015, 63:169-176.
 - 26 Yang CY, et al. Lipophilic composition from the husks of *Xanthoceras sorbifolia* and their antitumor and antioxidant Activities[J]. J Complement Med Alt Healthcare, 2017, 1:55557.
 - 27 Kasipandi Muniyandi, et al. Antioxidant and anticancer activities of *Plectranthus stocksii* Hook. f. leaf and stem extracts [J]. Agric Natur Res, 2017, 51:63-73.
 - 28 Alam F, et al. Cytotoxic activity of extracts and crude saponins from *Zanthoxylum armatum* DC. against human breast

- (MCF-7, MDA-MB-468) and colorectal (Caco-2) cancer cell lines[J]. BMC Complem Altern M, 2017, 17:368.
- 29 Kiruthika Balasubramanian, et al. Anticancer activity of *Zea mays* leaf extracts on oxidative stress-induced Hep2 cells [J]. J Acupunct Meridian Stud, 2013, 6:149-158.
- 30 Saurabh Pandey, et al. Selective anti-proliferative activities of *Carica papaya* leaf juice extracts against prostate cancer[J]. Biomed Pharmacotherapy, 2017, 89:515 - 523.
- 31 Liu JJ, et al. Mechanism of SGC-7901 apoptosis induced by *Houttuynia cordata* thunb ubterraneous stem extraction[J]. Chin Pharm Bull(中国药理学通报), 2014, 30:257-261.
- 32 Tateya S, et al. Endothelial NO/c GMP/VASP signaling attenuates Kupffer Cell activation and hepatic insulin resistance induced by high-fat feeding [J]. Diabetes, 2011, 60: 2792-2801.
- 33 Lecarpentier E, et al. Role of both actin-myosin cross bridges and NO-c GMP pathway modulators in the contraction and relaxation of human placental stem villi[J]. Placenta, 2013, 34:1163-1169.
- 34 Vimalraj S, et al. Nitric oxide signaling regulates tumor-induced intussusceptive-like angiogenesis[J]. Microvasc Res, 2018, 119:47-59.
- 35 Liang X, et al. VEGF signal system; the application of antiangiogenesis[J]. Curr Med Chem, 2014, 21:894-910.
- 36 Wen YM, et al. Effect of methanol extract from *lasianthus lancilimbus* on proliferation of human esophagus carcinoma cells EC-9706[J]. Shandong Med J(山东医药), 2015, 55: 11-13.
- 37 Woo YJ, et al. Suppression of Nrf2 activity by chestnut leaf extract increases chemosensitivity of breast cancer stem cells to paclitaxel[J]. Nutrients, 2017, 9:760.
- 38 Thurston LS, et al. Antitumor agents. 100. Inhibition of human DNA topoisomerase II by cytotoxic ether and ester derivatives of podophyllotoxin and α -peltatin[J]. J Med Chem, 1989, 32:604-608.
- 39 Zhang T, et al. Identification of the key fields and their key technical points of oncology by patent analysis [J]. PLoS One, 2015, 10:e014357311.
- 40 Rayan A, et al. Nature is the best source of anticancer drugs: indexing natural products for their anticancer bioactivity[J]. PLoS One, 2017, 12:e0187925.
- (上接第 454 页)
- 20 Harris JP, Mantle PG. Biosynthesis of diaporthin and orthosporin by *Aspergillus ochraceus*[J]. Phytochemistry, 2001, 57: 165-169.
- 21 Takaya Y, Furuka WAT, Miura S, et al. Antioxidant constituents in distillation residue of Awamori spirits[J]. J Arg Food Chem, 2007, 55(1):75-79.
- 22 Long C, Liu XY, Lu XL, et al. Studies on the secondary metabolites of a marine *Sulfitobacter* sp. (M44) [J]. Chin J Antibiot(中国抗生素杂志), 2012, 37:254-257.
- 23 Oliveira CM, Silva GH, Regasini LO, et al. Bioactive metabolites produced by *Penicillium* sp. 1 and sp. 2, two endophytes associated with *Alibertia macrophylla* (Rubiaceae) [J]. Z Naturforsch C, 2009, 64:824-830.
- 24 Pongcharoen W, Rukachaisirikul V, Phongpaichit S, et al. A new dihydrobenzofuran derivative from the endophytic fungus *Botryosphaeria mamane* PSU-M76 [J]. Chem Pharm Bull, 2007, 55:1404-1405.