

抗癌天然药物 研究进展

尹卫平 梁菊 吴文澜 编著



科学出版社
www.sciencep.com

抗癌天然药物 研究进展



抗癌天然药物研究进展

尹卫平 梁 菊 吴文澜 编著

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

作者从目前我国新药研究的迫切需要出发,在收集国内外大量关于抗癌天然药物研究的文献资料的基础上,整理编写而成本书。全书按化学结构将常见的抗癌天然药物进行分类,在药物的选编上侧重于目前已上市或已进入临床研究的单体化合物,系统性地将同一研究对象的文献资料尽可能按结构性质、作用机制、药代动力学和应用现状的顺序进行编排,同时增加了抗癌天然药物筛选法和剂型研究的最新进展,力求使本书内容翔实、结构新颖、方便实用。

本书可以作为药学科研工作者、高校相关学科教师及研究生的参考用书。

图书在版编目(CIP)数据

抗癌天然药物研究进展/尹卫平,梁菊,吴文澜编著. —北京:科学出版社, 2009

ISBN 978-7-03-023401-8

I. 抗… II. ①尹…②梁…③吴… III. 抗癌药:生药学-研究
IV. R979.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 177779 号

责任编辑:张会格 李晶晶 霍春雁/责任校对:朱光光
责任印制:钱玉芬/封面设计:CHIDEA 国际设计中心

科学出版社出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

丽源印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2009 年 4 月第 一 版 开本: B5 (720×1000)
2009 年 4 月第一次印刷 印张: 13 3/4 插页: 1
印数: 1—800 字数: 330 000

定价: 75.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈环伟〉)

前 言

癌症是当前危害人类健康的严重疾病，抗癌化学药物在杀灭癌细胞的同时，对人体正常细胞也产生毒副作用，因此从天然动物、植物、矿物中寻找高效、低毒的抗癌活性成分是近年来国内外学者研究的热点。我国有丰富的药用植物资源，自 20 世纪 60 年代以来我国的医药专家根据各民族运用天然抗癌药物的经验，从民族医药中研究和开发出了一批疗效确切、不良反应小的天然抗癌药物，为癌症的防治作出了应有的贡献。目前国内除对 2000 多种植物进行了抗癌活性成分的筛选外，对我国传统中药也进行了大量的研究，从复方、单方、单一成分、有效部位及提取物中寻找有效成分、新的药物，均取得了一定成就。美国国立癌症研究所自 1957 年以来，每年评价 1500~5000 种植物提取物的抗癌活性成分，至今被筛选的植物在 30 000 种以上，被评价的提取物在 100 000 种以上。近年来，抗癌天然药物的开发和应用已形成热潮且发展迅猛，其研究成果也已在临床上得到广泛应用。

作者根据自己多年从事天然药物化学教学和科研的一些工作经验，在收集了国内外大量关于抗癌天然药物的文献资料的基础上，整理总结编写而成本书。全书按天然药物化学成分的分类方法分为 10 章，系统性地将同一研究对象的文献资料尽可能按结构性质、作用机制、药代动力学和应用现状的顺序进行编排，便于阅读和理解。

本书力求内容翔实、结构合理、方便实用，希望能对我国抗癌天然药物工作者的科研实践提供帮助，进一步促进天然药物化学学科和我国天然药物产业的长足发展。

王建刚教授、袁红瑛教授对本书的编写给予了很多专业性的指导意见，李军波博士参与了部分章节的编写工作，闫继、宋煜伟、李举等研究生帮忙查阅文献，并做了校对工作，我们在此对他们表示感谢。

本书的出版得到了河南科技大学学术著作出版基金的大力资助，在此深表谢意。

编著者

2008 年 10 月

目 录

前言

第 1 章 绪论	1
1.1 天然药物化学发展的历史进程	1
1.2 天然药物在肿瘤防治中的作用和地位	5
1.3 抗癌天然药物研究现状	7
1.4 天然药物应用现状	11
1.5 我国天然药物研究的发展趋势	15
主要参考文献	18
第 2 章 生物碱类抗癌天然药物	21
2.1 喜树碱及其衍生物	21
2.2 长春花类生物碱	27
2.3 苦参类生物碱	31
2.4 三尖杉酯碱和高三尖杉酯碱	35
2.5 秋水仙碱	37
2.6 其他生物碱类抗癌天然药物	39
主要参考文献	40
第 3 章 萜类抗癌天然药物	45
3.1 柠檬烯	45
3.2 紫苏醇	47
3.3 榄香烯	49
3.4 斑蝥素	51
3.5 青蒿素类	53
3.6 紫杉醇	55
3.7 雷公藤二萜内酯类	58
主要参考文献	60
第 4 章 多酚类抗癌天然药物	65
4.1 大豆异黄酮	65
4.2 槲皮素	69
4.3 白藜芦醇	72
4.4 水飞蓟素	74

4.5	姜黄素·····	77
4.6	表没食子儿茶素没食子酸酯·····	81
	主要参考文献·····	84
第5章	有机酸类抗癌天然药物 ·····	90
5.1	白桦酸·····	90
5.2	五倍子酸及其衍生物·····	92
5.3	熊果酸·····	96
5.4	大黄酸·····	98
5.5	其他有抗肿瘤活性的有机酸类物质·····	101
5.6	总结·····	103
	主要参考文献·····	103
第6章	多糖类抗癌天然药物 ·····	107
6.1	多糖的免疫调节作用·····	107
6.2	多糖的抗肿瘤研究·····	108
6.3	多糖的功能与结构关系研究·····	109
6.4	对活性决定部位的研究·····	110
6.5	香菇多糖·····	111
6.6	云芝多糖·····	114
6.7	灵芝多糖·····	117
6.8	猪苓多糖·····	118
6.9	茯苓多糖·····	120
6.10	芦荟多糖·····	120
6.11	其他多糖·····	125
	主要参考文献·····	127
第7章	挥发油类抗癌活性成分 ·····	132
7.1	白术挥发油·····	132
7.2	姜黄挥发油·····	134
7.3	薤白挥发油·····	135
7.4	花椒挥发油·····	136
7.5	大蒜挥发油·····	136
7.6	其他挥发油·····	137
	主要参考文献·····	138
第8章	其他类抗癌活性物质 ·····	140
8.1	海洋生物类·····	140
8.2	人参皂苷·····	148

8.3 藤黄酸	153
8.4 OSW-1	156
主要参考文献	158
第9章 抗癌天然药物活性筛选法	163
9.1 细胞水平的药物筛选方法	163
9.2 动物水平的药物筛选	169
9.3 抗癌天然药物的靶向筛选法	170
9.4 高通量药物筛选法	176
主要参考文献	183
第10章 抗癌天然药物新剂型的研究进展	185
10.1 缓释、控释制剂	186
10.2 靶向制剂	190
主要参考文献	206

图版

第 1 章 绪 论

1.1 天然药物化学发展的历史进程

天然药物作为药物的来源早在远古时代就被人类所认识^[1,2]。自古以来,人类在与疾病作斗争的过程中,通过以身试药等途径,对天然药物的应用积累了丰富的经验,并流传下来,无论哪个民族至今都有不少仍在使用。这些天然药物包括来自植物的,如阿片、人参、大黄等;来自动物的,如牛黄、鹿茸、蟾酥、海马等;来自人类的,如紫河车等;来自矿物的,如石膏、朱砂、雄黄等^[2]。

诞生在古埃及文化中的生药利用,传入希腊、阿拉伯文化中,随后被纳入欧洲的近代医药学;诞生在中国和印度的自成体系的传统医药学发展到今天,其药物都属天然药物领域。研究天然药物中的化学物质及其问题的一门学科,称为天然药物化学(natural medicine chemistry)。公元前,尼罗河(Nile)、底格里斯河(Tigris)、印度河(Indus)和黄河四大流域的发达文化已有使用各种天然物质来治疗疾病的大量记载;在经历了使用天然物质的漫长历史之后,18 世纪末,各种有机酸、甘油等相继被发现;到 19 世纪初,从阿片中分离吗啡,开创了生药有效成分利用的先河。从此,人们开始尝试了解这些物质的生物活性作用。天然药物化学形成的初期阶段,主要以发现和分离化学成分为特点。例如:1769 年酒石酸、乳酸、尿酸和甘油酯的分离;1777 年将化学划分为无机化学和有机化学;1806 年从阿片中分离出吗啡;1815 年发现蔗糖和酒石酸的光学活性;1820 年从金鸡纳树皮中分离奎宁(quinine);1826 年从血液中分离氯化血红素(hemin);1828 年从烟草中分离烟碱(nicotine);1832 年从人参中分离胡萝卜素(carotene);1885 年从麻黄中分离麻黄碱(ephedrine);1901 年获得结晶性肾上腺素(adrenaline);1910 年发现维生素 B₁(oryzanin);1928 年发现青霉素(penicillin)等。吐根碱(emetine)、土的宁(strychnine)、秋水仙碱(colchicine)、小檗碱(berberine)、阿托品(atropine)、可卡因(cocaine)等生物碱也是在 19 世纪发现的。早在公元 281~341 年,晋代葛洪就总结了“炼丹术”,写出《抱朴子》,成为天然药物化学的奠基人。

19 世纪末,天然药物化学学科开始形成。化学家开始分离、纯化和最终分析活细胞中产生的化合物。天然化合物的分离极大地促进了纯化技术的飞跃发展,这些纯化技术使微量物质的分离成为可能。结构确定是在结合反应模式和元

素分析及降解到已知结构小碎片的条件下进行的。这些较早的工作带来了许多新的、有价值的反应和重排的发现。碎片结构的确定常常是通过精细的化学合成来完成的,全合成十分复杂,从实用和商业上来考虑,常常需要改变实验室的合成过程,由此带来了化学合成技术上的革命。一系列新的合成路线的设计和特异进行的天然化合物的化学合成极大地促进了有机合成的发展。此时期内,天然产物化学家和有机化学家确定了大量天然化合物的结构。但是,较早提出的化合物结构不是十分严谨,除了已通过化学合成方法合成的化合物。另外,该时期也极大地促进了天然化合物生物合成的研究,科学家们根据天然化合物的生物合成路线确定天然化合物的结构。这一时期天然药物化学最明显的发展就是生物合成物质的识别。天然产物化学家和有机化学家对于已确定的大量天然化合物的结构按照生源、药理活性或结构进行分类。在快速而正确地确定结构过程中,早期的生物信息学起了积极作用。化学家们凭借创造性和直觉不断地揭示出不同化合物的生物合成途径,如萜类有共同的合成材料——甲戊二羧酸的结构单元,生物碱源于 α -氨基酸等。因此,生物细胞合成天然化合物的奥秘被逐渐揭示^[3]。不同分类的化合物具有不同的生物合成途径。前体化合物和中间体的鉴定,揭示了细胞内酶催化的反应有其离体相互对应的物质,其机制可以通过已知的有机化学反应机制来解释。仿生研究引导出新的、完美的合成过程,生物合成物质不断地被应用于结构确定上,用以修正错误的“非天然结构”。

20 世纪是天然药物化学迅速发展的时期,以色谱技术用于天然化合物的分离、纯化,谱学技术渗透到结构鉴定和生物活性试验普遍开展为特点。1906 年俄国植物学家茨维特 (Tswett) 使用碳酸钙为吸附剂、石油醚为洗脱剂,通过柱色谱技术研究植物叶的化学成分,得到 3 种颜色的 6 个色带,并首次提出了“色谱”概念。此后的 20 年间,没有人关注这一伟大的发现。直到 1931 年德国的 Kuhn 和 Lederer 再现了茨维特的某些实验,用氧化铝和碳酸钙分离了 α 、 β 和 γ -胡萝卜素,色谱技术从此开始得到重视。1940 年提出了液-液色谱法,1941 年提出用气体代替液体作流动相的可能性。James 和 Martin 由于创立了从理论到实践都比较完整的气-液色谱方法而获得 1952 年的诺贝尔化学奖。继后,毛细管柱气相色谱于 1957 年问世,树立了现代色谱技术的第一个里程碑。60 年代末出现高效液相色谱法,80 年代初出现超临界流体色谱法,90 年代出现毛细管区带电泳法。我们可以预测,色谱技术将在 21 世纪的天然药物化学领域发挥其不可替代的重要作用。

1944, Perkin-Elmer 公司生产了世界上第一台红外光谱仪,并于 20 世纪 50 年代初开始应用于天然化合物的结构研究,开创了现代谱学技术应用于天然化合物结构研究的第一个里程碑。1952 年从蛇根木分离出结晶性利血平 (reserpine)。其后美国杰出化学家 Woodward 在他合成的利血平论文中发表 30 多幅红

外光谱图,并评价:“不管反应所得到的混合物纯度多差,或生成预期产物的希望何等渺茫,如果采用红外光谱对它们做常规检测,往往会为重大的发现提供某些线索,这是其他方法难以胜任的。”目前,各种型号傅里叶变换红外光谱仪的相继问世,使检测样品量少至微克级。20世纪初质谱仪诞生,质谱仪对于测定天然化合物的相对分子质量和分子组成表现出了明显的优势和不可替代性。从1953年出现第一台30MHz连续波核磁共振波谱仪,到70年代初推出的脉冲傅里叶变换核磁共振波谱仪,核磁共振(nuclear magnetic resonance, NMR)经历了30MHz、60MHz、90MHz、100MHz、300MHz、400MHz、500MHz、600MHz、800MHz及900MHz的发展过程,今天已在天然药物化学领域广泛应用。虽然仅50余年历史,但其成就非常惊人,已经两次获得诺贝尔奖。一次是Felix Bloch因为“发展了核磁精密测量的新方法以及一些有关的发现”与珀塞尔分享1952年度诺贝尔物理学奖,使NMR用于物质结构分析等领域,引发了70年代波谱仪的革命;另一次是Richard R. Ernst由于“在高分辨率核磁共振波谱学研究中作出的划时代的贡献”而获1991年度诺贝尔化学奖。由于NMR能够提供有关化学结构及分子动力学的信息,所以已成为分子结构解析的一个有力工具,尤其是现在用多核、多维NMR方法来确定蛋白质、多糖、核酸等的三维空间构象。NMR技术在天然产物化学成分结构解析上的应用,使天然药物化学结构研究手段发生了革命性变化^[4]。目前,几乎没有一个新的天然化合物的结构确定不是由NMR来完成的。回顾NMR应用历史,正如恩斯特所言:NMR像一棵大树,发展最早和应用最早的领域是物理学即树根,然后是化学有机分子结构领域的应用即树干,再后来是枝繁叶茂的生物化学和医学应用。NMR技术使我们取得越来越多的丰硕成果。目前,气相色谱-傅里叶变换红外光谱联用技术(GC-IR)、气相色谱-质谱联用技术(GC-MS)、高效液相色谱-傅里叶变换红外光谱联用技术(LC-IR)、高效液相色谱-质谱/质谱联用技术(LC-MS/MS)、高效毛细管电泳与电喷雾电离质谱的在线耦合、高效液相色谱-核磁共振波谱联用技术(LC-NMR)等已在天然药物化学研究中有了不同程度的应用。

进入20世纪,天然药物化学研究的进展越来越依赖于药理学家们的配合,生药中生物活性物质的研究逐渐成为热点,从单纯的化合物活性研究发展到跟踪分离^[5]。早期的活性跟踪分离主要采取了:①单项技术、单一靶标筛选。例如,用四氧嘧啶性糖尿病大鼠模型筛选生药中抗糖尿病活性成分,用蛙心模型筛选强心活性成分等。②单项技术、多靶标筛选。例如,采用整体未麻醉大鼠对生药进行多种靶标的筛选,观察中枢神经抑制活性、安定活性、交感神经兴奋活性、副交感神经兴奋活性、周围血管扩张活性、利尿活性、代谢性毒性等。③特异性活性筛选。如以多种离体器官为模型的筛选。④特异性和多靶标结合的活性筛选。例如,对生药进行一般的活性筛选、测定长期给药的作用和试验化学治疗的潜力。

尽管靶标在更新,但活性跟踪分离的基本思路是一致的。

20 世纪 80 年代,随着长期药物研究经验的积累和科技的进步,尤其是分子生物学、分子药理学、分子病理学、微电子技术以及基因组学、蛋白质组学、糖组学的出现和发展,水到渠成地出现了创新药物的高通量筛选 (high throughput screening, HTS) 或大规模集群式筛选。在 HTS 中的 5 个子系统 (高容量的样品库、化合物库系统,自动化的操作系统,高灵敏度的检测系统,高效率的数据处理系统,高特异性的药物筛选系统) 中,高容量的样品库、化合物库系统非常适合于天然产物。首先,天然产物是人类赖以生存的条件,对人类友好,是朴素药物的来源;其次,天然产物具有生物多样性 (biodiversity, biological diversity), 为药物筛选提供了天然的样品库;最后,天然产物具有化学结构多样性 (chemodiversity), 为药物筛选组建了高容量的化合物库,使药物类型、活性、构效关系的研究集约式高度一体化。HTS 引导的天然药物化学研究为天然药物化学学科的发展创造了良好的机遇,尤其对于几世纪以来用于人体治疗的传统天然药物,可以认为在开始生物活性筛选之前就已经成功地完成了针对各种治疗目的的临床试验。天然产物研究者的主要任务是探究如何确定、分离和鉴定有用的化学活性成分。

21 世纪将是天然药物化学有史以来发展最快的时期,其主要任务包括:①用现代科学技术方法对传统药物进行再评价,使经验实验化、定性和定量化,质量标准制订的化学和生物活性“指纹”化。②生药基源动物、植物、矿物和近源物种化学成分的研究,并探讨其生物活性 (包括有效性和毒性) 的差异,开发新的药用资源,走可持续性利用之路。③以经验和生物活性为线索,寻找创新药物研究的候选化合物。④以天然化合物为工具,探讨生物活性作用靶点,发展新的天然药物筛选模型。⑤以天然化合物为工具药物,服务于疾病的发生和发展机制的探讨。⑥以有生物活性的化合物为工具,指导天然化合物提取、分离和纯化的合理工艺设计。⑦根据天然化合物的亲缘性和生物合成途径及模拟生物酶催化机制,进行仿生合成设计。⑧根据化学物种的进化,从分子水平探讨生物进化。⑨研究天然化合物在动物、人体等的吸收、分布、代谢、排泄和有效性/毒性,进行合理的药物设计。对有用药物代谢酶进行体外异源表达,发展先导化合物结构的体外生物酶优化工艺。⑩充分利用天然手性化合物资源,开展手性药物研究^[6]。

总之,20 世纪末和 21 世纪世界科学技术的发展为天然药物化学发展创造了前所未有的机遇,促进了天然药物化学学科发展新的变迁。

1.2 天然药物在肿瘤防治中的作用和地位

癌症是严重危害人类健康的疾病,据世界卫生组织统计资料表明,每年全世界癌症发病约1000万人,死亡约700万人,已成为仅次于心血管病的人类第二杀手。化学合成的抗癌药在临床虽有一席之地,但随着人们越来越深刻地认识到它的毒副作用,从天然药物中寻找抗癌有效成分,已为越来越多的医药学工作者所关注。

目前,世界上仅从高等植物中筛选出的抗癌活性成分就已达6.7万种^[7]。这些抗癌有效成分的发现,为恶性肿瘤的治疗开辟了广阔的天地。借助天然药物有效成分的结构先导,也促进了合成药的迅速发展。随着人们对天然药物研究的逐渐深入,必定会不断地发现新的抗癌成分。

1.2.1 用于肿瘤预防

诱发肿瘤的因素很多,预防肿瘤的措施也很多。肿瘤的化学预防是指用化学药物作用于肿瘤发生的某些环节,预防恶性肿瘤的发生和发展。肿瘤化学预防研究的目的之一是寻找有效、低毒的药物。天然药物及其某些微量成分,是最理想的药源之一。

1.2.1.1 天然抗氧化剂清除人体自由基,抑制细胞增殖水平

由于在肿瘤的始发和促生阶段均有氧自由基形成及出现细胞增殖水平的增高,因此清除氧自由基和抑制细胞增殖水平成为预防肿瘤的一项措施。例如,茶叶中的茶多酚,其结构特点使其具有很强的抗氧化功能和自由基捕获能力^[8]。茶多酚的抗氧化机制表现在:①因为大多数茶多酚具有儿茶酚结构,因此是很强的金属离子螯合剂。它们能结合并降低细胞内游离铁和铁离子,两者都是通过Fenton和Haber-Weiss反应产生活性氧自由基所必需的;②茶多酚如表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)、表没食子酸儿茶素(EGC)和表儿茶素没食子酸酯(ECG)都是很强的活性氧自由基捕获剂;③黄烷醇类能与过氧自由基发生反应,从而能终止脂质过氧化链反应。自由基可通过损伤DNA改变基因表达或影响细胞生长和分化,因此茶叶中的茶多酚具有一定的抗炎、抗癌、抗突变、抗氧化及调节某些细胞酶系代谢的功能,在消化系统肿瘤预防中有十分重要的意义。

姜黄素也是一种很强的抗氧化剂,可抑制活性氧的产生,其结构上的酚羟基可以捕捉或清除自由基。姜黄素对超氧阴离子有很强的清除能力,对稳定自由基也有很强的清除能力,姜黄素能抑制 H_2O_2 对DNA造成的损害,抑制 H_2O_2 对红

细胞膜的溶解和脂质的过氧化作用^[9]。

1.2.1.2 抗促癌剂的作用

亚硝酸能引发多种脏器与组织的肿瘤，是很强的致癌剂，且为无需活化的直接致癌物，广泛存在于自然界中。姜黄素具有抗亚硝化作用，通过使亚硝酸根失去作用，减少亚硝酸类化合物的形成而发挥抗肿瘤作用。

作为烟草中最强的致癌原，4-(N-甲基亚硝氨基)-1-(3-吡啶基)-1-丁酮(NNK)能诱发大鼠鼻腔、肺、肝、胰等肿瘤。而十字花科蔬菜中的苯基乙基异硫氰酸酯对 NNK 诱发的大鼠肺肿瘤有抑制作用^[10]。

有研究发现，丹参对于黄曲霉毒素诱发大鼠肝癌前病变 γ -谷氨酰转肽酶阳性肝细胞增生灶有明显的抑制作用，认为丹参能阻断黄曲霉毒素致肝癌作用，在肝癌的预防上有实用价值^[11]。有报道，局部涂抹茶多酚可以抑制甲基胆蒽对 BALB/c 小鼠皮肤肿瘤的诱发^[12]。绿茶使大鼠肝脏黄曲霉毒素 B₁ (AFB₁) 与 DNA 结合率下降，从而阻断 AFB₁ 诱导的肝癌发生^[13]。儿茶素类可降低二甲基苯并蒽诱导的大、小鼠乳腺肿瘤负荷及肿瘤发生率^[14]。

1.2.2 用于治疗肿瘤

1.2.2.1 天然药物在肿瘤治疗中的作用

天然药物因其副作用小，早已引起人们的重视，许多天然药物或其活性成分已广泛应用于临床。例如，喜树碱、紫杉醇、苦参碱、长春碱等，它们的抗肿瘤机制主要表现在抑制 DNA 拓扑异构酶、抗有丝分裂、抑制生长调节及信号转导途径等。

拓扑异构酶先与 DNA 结合，成为可断裂复合物，在 DNA 磷酸二酯上形成一个单链缺口，让未受损的单链从缺口中转回，使过度卷曲的 DNA 双链松弛以利于复制与转录，随后将缺口连接。抑制剂使其可断裂复合物稳定化，导致 DNA 单链或双链断裂，不能再度连接。体外实验中，金雀花素通过稳定肿瘤细胞中的 DNA 拓扑异构酶 I、II 复合物使各酶丧失活性，抑制了肿瘤细胞的分化诱导和生长，甚至诱发细胞凋亡^[15]。紫杉醇通过干扰细胞有丝分裂而发挥其抗肿瘤作用，中等剂量每周用药法可减少骨髓功能抑制及神经毒性等副反应，并可维持较高的药物浓度^[16]。

近几年，从植物、动物中提取的多糖类药物的抗肿瘤作用也引起了人们广泛的注意，研究表明：多糖类通过增强机体的免疫功能、改变细胞膜生化活性、诱导肿瘤坏死因子、抗自由基作用而达到抗癌活性。例如，云芝多糖 (PSK) 可增强 T 淋巴细胞的功能，并可治疗肿瘤本身或化学药物所导致的 T 淋巴细胞功能

下降,增强人肠癌细胞 COLO205 表面肿瘤抗原的表达,通过增强肿瘤抗原的免疫原性而促进机体对肿瘤细胞的识别和杀灭^[17]。

1.2.2.2 天然药物与化学药品及放疗药物合用

茯苓素对抗肿瘤药有增效作用,与丝裂霉素合用抑瘤(小鼠肉瘤 S180)率为 48.0% (丝裂霉素为 35.0%);与更生霉素合用抑瘤率为 38.9% (更生霉素为 19.6%);与环磷酰胺合用抑瘤率为 69.0% (环磷酰胺为 32.3%);与 5-氟尿嘧啶(5-FU)合用抑瘤率为 59.1% (5-FU 为 38.6%)^[18]。虫草菌丝与癌症药联合应用,可增强环磷酰胺、6-巯基嘌呤、长春新碱的抗癌活性^[19]。云芝多糖、茯苓多糖、银耳多糖等可与 5-FU、环磷酰胺等合用,治疗由化疗所导致的免疫功能低下,增强抗肿瘤活性。

1.2.3 用于肿瘤患者的康复治疗

对于肿瘤患者而言,康复与治疗同等重要。日本癌协会 21 世纪工作指南,其中一条内容是加强对患者及治愈者的护理,即注重患者与治愈者的生活质量。天然药物在增强机体免疫力,降低手术及放、化疗的副作用,减轻疼痛等方面的作用是不可忽视的。黄芪的增强机体免疫力功能、阿胶的升白细胞作用及吗啡的镇痛作用已广泛用于临床。有研究者用 FEV (氟尿嘧啶+表阿霉素+长春新碱)和 FED (氟尿嘧啶+表阿霉素+顺铂)方案与加味香砂六君子汤等联合用于胃癌术后患者,结果联合用药组的白细胞、血小板计数、丙氨酸转氨酶和尿素氮值无异常,而单用化疗组 100%有上述指标改变,联合用药组免疫损害轻^[20]。另外,杨梅多酚对环磷酰胺与⁶⁰Co- γ 照射致小鼠白细胞降低有抑制作用,对化疗后所致小鼠造血组织损伤有抑制作用^[21]。

总之,我国有丰富的天然药物资源和广泛使用天然药物的经验,有科学工作者的努力,必将在寻找天然抗肿瘤活性成分方面有新的突破。天然药物在肿瘤的预防、治疗和康复过程中也将发挥越来越重要的作用。

1.3 抗癌天然药物研究现状

1.3.1 天然来源的抗癌药物

从天然资源中寻找新型抗肿瘤活性物质是抗癌药物的研究热点,约 50%的研究涉及这方面的工作。天然资源包括植物、动物、矿物、海洋生物和内分泌活性物质等。

1.3.1.1 植物来源的天然抗癌药物

榄香烯是具有自主知识产权的抗癌中药,可抑制肿瘤生长,诱导分化凋亡,

它不仅有直接抗癌作用,还具有免疫调节作用^[22]。

拓扑异构酶抑制剂喜树碱类药物是当前国内外十分重视的抗癌药物,其中羟基喜树碱的临床效果较好,对头颈部肿瘤、肝癌、胃癌、膀胱癌等有效^[23]。

紫杉醇为抗有丝分裂药物,具促进微管蛋白的凝集和稳定微管作用,对多种肿瘤有很好的疗效^[16]。进一步研究紫杉醇对癌基因表达的影响,可对药物的作用机制作出整体评价。

藤黄酸是从植物藤黄中分离得到的化合物,早在 20 世纪 70 年代便对其抗肿瘤活性作了较为全面的研究,90 年代后期的研究表明,它能选择性地杀死癌细胞,而对正常细胞的抑制率较低^[24]。

白首乌苷是中药白首乌的提取物,其中的一种甾体苷有抗肿瘤和免疫增强的疗效。该甾体苷对多种实体瘤有抑制作用,毒副作用较低^[25]。

苯丙素苷为天然酚类物质,具有抗氧化、清除氧自由基等作用,已证明它能诱导肿瘤细胞的分化^[26]。

三羟异黄酮是存在于大豆中的天然植物激素,为受体酪氨酸蛋白激酶(RTK)抑制剂,其抑制肿瘤细胞增殖、诱导分化等作用已明确^[27]。

从土贝母中分离获得的化合物土贝母苷乙,其毒性较小,对多种人癌细胞株有明显的抑制作用,能引起细胞周期阻滞和诱导凋亡^[28]。

红毛五加多糖为植物红毛五加中提取的水溶性成分,药理学实验证明它具有抗肿瘤和提高免疫机能的作用^[29]。

1.3.1.2 动物和矿物来源的天然药物

蟾蜍毒素对白血病具有一定的抑制作用。在临床观察基础上,采用特殊工艺制得的脂溶性提取物能引起细胞周期阻滞和诱导细胞凋亡,对多药耐药的白血病细胞也有作用^[30]。

斑蝥素衍生物是以肿瘤细胞中蛋白磷酸酶 2A (PP2A) 为靶点,中药斑蝥素为先导化合物,合成并筛选得到的 PP2A 系列抑制剂^[31]。

眼镜蛇毒虽具有明显的抗癌作用,但成分复杂,大多数组分直接进入体内都可能对机体产生严重毒性反应。以口服蛇毒后的动物血清为研究对象,却发现能抑制肿瘤细胞增殖且能诱导细胞凋亡^[32]。

硒化合物能利用硒防癌及调节免疫系统的特点,与天然药物如紫杉醇、长春碱合用,达到协同抗肿瘤的效果,还可克服单一用药的耐受性。

1.3.1.3 海洋生物来源的天然药物

我国的海洋生物资源十分丰富,具有极大的开发潜力,努力寻找海洋资源中的活性物质是发展天然药物的重要方向。

海带是一种药食兼宜的海洋药材,其主要有效成分为多糖和蛋白质,具有抗肿瘤、降血压、调血脂、抗细菌、抗病毒、免疫调节等多种药理作用。

羧甲基壳多糖是用独特的化学修饰技术修饰的小分子壳多糖衍生物,对多种实体瘤及白血病有抑制作用^[33]。

1.3.1.4 内源性生理活性物质

云芝多糖是与内皮抑素同源的内源性血管生成抑制剂,它通过影响血管生成因子及其受体发挥抗肿瘤活性^[17]。

癌细胞的无限增殖可能与其合成的硫酸乙酰肝素蛋白聚糖(HSPG)发生变异有关,两种癌细胞合成的HSPG能分别抑制对方的生长,而对本身却失去抑制作用。

TRAIL为一种肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体,在低浓度时可选择性杀伤肿瘤细胞。

人前列腺分泌蛋白(PSP94)可抑制前列腺癌细胞生长。与肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)合用,在体内外均表现出明显的协同抗癌作用。

内皮抑制素为内源性血管生成抑制因子,可特异性抑制毛细血管内皮细胞的生长,封闭新生血管的生成。

1.3.2 抗肿瘤药物作用机制与新靶点研究

在药理作用机制研究方面,很多研究探讨了抗肿瘤药物与细胞信号转导调控的关系。涉及的靶点主要有端粒酶、NF- κ B、Bcl-2、热休克蛋白以及磷脂酶A2(PLA2)、拓扑异构酶、TRAIL受体、p53等。这些信号转导分子与肿瘤细胞的周期变化、增殖和凋亡有密切的关系。

端粒酶在肿瘤细胞中广泛表达,抑制端粒酶的活性可能阻止肿瘤细胞的恶性增殖。人端粒酶催化蛋白亚单位(hTERT)是关键催化部位,也是寻找酶抑制剂的主要靶点。藤黄酸可通过抑制肿瘤细胞的端粒酶活性选择性地杀死癌细胞。针对端粒酶中的hTERT设计反义核苷酸,与雌二醇衍生物通过载体连接制成纳米微粒,对肺癌有选择性抑制作用。

抗凋亡因子Bcl-2在多种肿瘤细胞中有高表达,抑制Bcl-2的表达可以提高抗肿瘤药物的疗效。

HER22/neu过度表达而产生的乳腺癌抗性与NF- κ B的活化有一定关系,探讨三羟基异黄酮对NF- κ B信号转导途径的影响,以揭示NF- κ B活化在HER22/neu过表达中的作用,通过干扰NF- κ B信号转导途径提高抗癌药物的疗效。

热休克蛋白(heat shock protein, HSP)在肿瘤细胞中高表达,对癌基因的激活有调节作用。用高表达的整合素连接激酶(ILK)基因诱导上皮细胞间黏附