

畚药白山毛桃根抗肿瘤作用及活性成分研究进展

张晓芹^{1,2}, 王娜妮^{2*}, 李亚平², 陈礼平¹, 贾敏³, 雷后兴¹, 林娜¹(1.浙江省丽水市中医院, 浙江 丽水 323000; 2.浙江省中医药研究院畚医药研究所, 杭州 310007; 3.第二军医大学药学院, 上海 200433)

摘要: 目的 综述畚药白山毛桃根抗肿瘤作用及活性成分研究进展, 为白山毛桃根的临床应用和进一步开发提供参考依据。方法 检索 1980—2018 年以来国内外有关白山毛桃根的抗肿瘤作用及活性成分的研究论文, 总结分析其抗肿瘤作用、抗肿瘤机制及活性成分。结果 白山毛桃根具有治疗胃癌、肝癌、黑色素瘤等多种抗肿瘤作用, 其作用机制包括诱导细胞凋亡和坏死、免疫调节、阻滞细胞周期等, 其抗肿瘤活性成分主要为乌苏酸类化合物。结论 白山毛桃根具有良好的抗肿瘤作用, 临床应用价值较高, 尚需加强其循证医学数据、抗肿瘤活性成分和质量标准的深入研究。

关键词: 白山毛桃根; 抗肿瘤; 作用机制; 活性成分

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2019)22-2876-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.22.027

引用本文: 张晓芹, 王娜妮, 李亚平, 等. 畚药白山毛桃根抗肿瘤作用及活性成分研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(22): 2876-2879.

Research Progress of Anti-tumor Effects and Active Constituents of *Actinidia Eriantha* Benth. Root

ZHANG Xiaoqin^{1,2}, WANG Nani^{2*}, LI Yaping², CHEN Liping¹, JIA Min³, LEI Houxing¹, LIN Na¹(1.Lishui Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lishui 323000, China; 2.Institute of She Medicine, Zhejiang Academy of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310007, China; 3.School of Pharmacy, The Second Military Medicinal University, Shanghai 200433, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To review the research progress of anti-tumor effects and active constituents of *Actinidia eriantha* Benth., in order to provide reference for the clinical application and further development of *Actinidia eriantha* Benth. root. **METHODS** The researches on anti-tumor and active constituents of *Actinidia eriantha* Benth. root from 1980 to 2018 were searched. The anti-tumor effect, mechanism and anti-tumor active ingredients were summarized and analyzed. **RESULTS** *Actinidia eriantha* Benth. root had various anti-tumor effects such as gastric cancer, liver cancer, nasopharyngeal carcinoma and cervical cancer. Its anti-tumor mechanism included regulating the expression of apoptosis-related genes, regulating immune regulation, arresting cell cycle and inhibiting proliferation and inducing apoptosis and necrosis, etc. Its anti-tumor active components were mainly triterpenoids. **CONCLUSION** *Actinidia eriantha* Benth. root has good anti-tumor effect and high clinical value. It is necessary to strengthen its evidence-based medical data and in-depth study of anti-tumor active ingredients.

KEYWORDS: *Actinidia eriantha* Benth. root; anti-tumor; mechanism of action; active ingredient

白山毛桃根为猕猴桃科植物毛花猕猴桃 *Actinidia eriantha* Benth. 的干燥根, 别名白藤梨根、白毛桃, 现收载于 2015 年版《浙江省中药炮制规范》^[1]。白山毛桃根生于海拔 250~1 100 m 的山地林下或灌草丛中, 分布于浙江、江西、福建、湖南、广东、广西、贵州等地。白山毛桃根在民间是畚医常用的抗肿瘤药材, 在畚族常用处方中占比达 15%, 是畚族习用草药。随着研究的深入, 白山毛桃根抗肿瘤作用及其活性成分也开始受到学者的关注。

1 白山毛桃根与同属植物的区别

我国是猕猴桃属植物的故乡, 早在两千多年前的《尔雅》一书中即有记载, 唐《本草拾遗》、宋《本草衍义》及明《本草纲目》中也有猕猴桃属植物作药用的记载。猕猴桃根在《福建民间草药》收载为猕猴桃科植物猕猴桃的根或根皮, 全年可采, 洗净、晒干或鲜用; 其性味在《陕西中草药》中记载为酸微甘, 凉, 有小毒, 功用主治为清热、利尿、活血, 用于治肝炎、水肿、跌打损伤、风湿关节痛、淋浊、带下、疮疖、瘰疬;

基金项目: 浙江省中医药(中西医结合)重点学科建设项目(2017-XK-A50); 浙江省基础公益研究计划项目(LGF19H280002); 丽水市科技创新团队项目(2018cxt06)

作者简介: 张晓芹, 女, 硕士生, 主管中药师 Tel: (0578)2124097 E-mail: 751008018@qq.com *通信作者: 王娜妮, 女, 博士, 副研究员 Tel: (0571)88849089 E-mail: wnn8511@163.com

其他功能主治：《贵州民间方药集》记载为利尿、缓泻、治腹水，外用接骨、消伤；《浙江民间常用草药》记载为健胃、活血、催乳、消炎^[2]。

目前猕猴桃属植物主要有中华猕猴桃 (*Actinidia chinensis* Planch.)、毛花猕猴桃 (*Actinidia eriantha* Benth.)、对萼猕猴桃 (*Actinidia valvata* Dunn)、大籽猕猴桃 (*Actinidia macrosperma* C. F. Liang)、美味猕猴桃 [*Actinidia deliciosa* (A. Chev.) C. F. Liang et A. R. Ferguson]、软枣猕猴桃 [*Actinidia arguta* (Sieb. & Zucc) Planch. ex Miq.]、葛枣猕猴桃 [*Actinidia polygama* (Sieb. et Zucc.) Maxim.]、长叶猕猴桃 (*Actinidia hemsleyana* Dunn)、异色猕猴桃 (*Actinidia callosa* Lindl. var. *discolor* C.F.Liang) 等品种^[3-4]。其中仅中华猕猴桃(藤梨根)、对萼猕猴桃和大籽猕猴桃(猫人参)及毛花猕猴桃(白山毛桃根)的根及根茎作药用。毛花猕猴桃在民间是较为常用的抗肿瘤兽药，性味以淡、微辛、寒为主，主要用于热毒痈肿、乳痈、风湿痹痛等疾病的治疗，另外还具备抗肝癌、胃癌、肠癌、黑色素瘤等多种肿瘤的药效作用^[5]，其中三萜类、多糖类是白山毛桃根发挥抗肿瘤作用的主要活性成分。

2 白山毛桃根抗肿瘤作用研究

白山毛桃根抗肿瘤的活性部位以乙酸乙酯部位、氯仿部位、二氯甲烷部位为主，用于胃癌、肝癌和黑色素瘤等肿瘤的治疗，具有较好的靶向抗肿瘤作用。

2.1 抗胃癌

白山毛桃根的乙酸乙酯部位和氯仿部位具有良好的体外抗胃癌作用。白山毛桃根乙酸乙酯部位可明显抑制 SGC-7901 人胃腺癌细胞的增殖，诱导细胞凋亡，其抑制作用呈浓度依赖性^[6-7]。Wu 等^[8]对白山毛桃根、茎、叶乙醇提取物的抗肿瘤作用进行研究，发现白山毛桃根的乙醇提取物显著抑制 SGC-7901 的增殖。白山毛桃根氯仿提取物还可以显著抑制 BGC-823 人胃腺癌细胞的增殖^[9]。

2.2 抗肝癌

白山毛桃根二氯甲烷洗脱物对 HepG2 人肝癌细胞株有显著抑制作用，且呈剂量依赖性^[9]，氯仿提取部位可明显抑制 BEL-7404 肝癌细胞株的增殖，且呈剂量依赖性，并且低浓度下能选择性地抑制肿瘤细胞增殖，对正常细胞不良反应较小，此外，氯仿提取部位尚能抑制荷瘤小鼠的肿瘤增长，抑瘤率可达 37.34%^[10]。以移植人肝癌细胞

S180、H22 的老鼠为研究对象，发现白山毛桃根在体内试验中可明显抑制肿瘤生长，促进老鼠脾细胞增殖^[11]。

2.3 抗黑色素瘤

白山毛桃根水提取物可以抑制黑色素瘤 M21 细胞增殖，呈时间和浓度依赖性；而在同条件下对人正常上皮色素 RPE 细胞无抑制作用^[12]。可以看出，白山毛桃根有潜力开发为黑色素瘤的靶向治疗药物。

2.4 其他

白山毛桃根水提取物可以抑制人红白血病 K562 细胞增殖，且呈时间和浓度依赖性，对 K562 细胞的半数抑制率 (IC_{50}) 在 24, 48, 72 h 时分别为 31, 28, 10 $mg \cdot mL^{-1}$ ^[13]。白山毛桃根的提取物对 pc3 人前列腺癌细胞株、sw620 人结直肠腺癌细胞株、小鼠腹水癌细胞、HeLa(子宫颈癌)细胞、人鼻咽癌细胞 CNE2、人脐静脉内皮细胞 HUVECs 的增殖均有显著的抑制作用，呈剂量依赖性^[8,14]。

3 白山毛桃根的抗肿瘤主要机制研究

白山毛桃根具有明显抗肿瘤活性，目前认为其抗肿瘤作用主要与影响细胞凋亡密切相关的分子表达、调节机体免疫、阻滞细胞周期及抑制增殖等有关，见图 1。

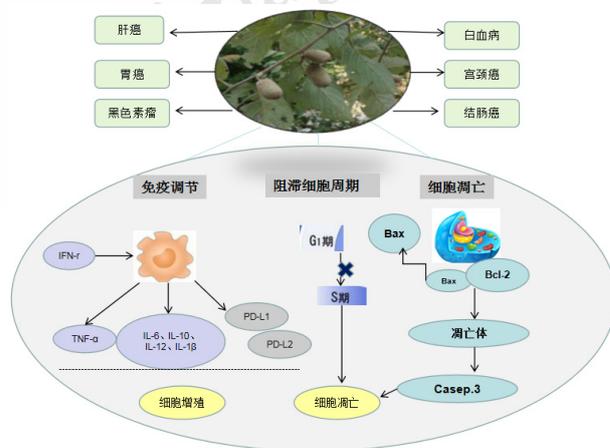


图 1 白山毛桃根抗肿瘤主要作用机制

Fig. 1 Main mechanism of anti-tumor effect of *Actinidia eriantha* Benth. root

3.1 诱导细胞凋亡和坏死

白山毛桃根的抗肿瘤作用与促进肿瘤细胞凋亡有密切关系。人胃癌 SGC-7901 细胞内促细胞凋亡基因 Bax 和凋亡执行蛋白 caspase-3 的表达随白山毛桃根给药浓度的增大而增多，抑制凋亡基因 Bcl-2 随着给药浓度的增大而减少^[6]。白山毛桃根

水提取物能抑制人黑色素瘤 M21 细胞侵袭迁移能力及明显下调 M21 细胞上免疫共刺激分子程序性死亡受体 1(program death ligand 1, PD-L1)、程序性死亡受体 2(program death ligand 2, PD-L2)基因及蛋白表达^[12]。Wu 等^[8]还发现白山毛桃根提取物可抑制 Bcl-2 基因的表达,上调 SGC7901 细胞 Bax 和 caspase-3 的表达。另外,白山毛桃根还能诱导肿瘤细胞坏死和炎症因子表达。白山毛桃根氯仿提取物通过细胞坏死途径抑制肝癌细胞株 BEL-7404 活性^[10],并且能显著上调促炎细胞因子 IL-6、IL-12 和 TNF- α 的产生^[15]。

3.2 免疫调节

白山毛桃根的多糖成分在抗肿瘤过程中发挥了免疫调节的作用,多糖的分子量、单糖和糖醛酸组成都会影响多糖的抗肿瘤和免疫调节活性。Xu 等^[11]研究发现,白山毛桃根多糖显著抑制荷瘤小鼠肿瘤的生长,促进小鼠脾细胞增殖、自然杀伤细胞(natural killer, NK)和细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTL)细胞活性,促进脾细胞产生 IL-2、IFN- γ 和血清抗原特异性抗体,从而发挥抗肿瘤的药效作用。林少琴等^[16]研究发现,白山毛桃根粗提物能显著增强小鼠巨噬细胞吞噬功能。白山毛桃根的水溶性多糖具有很强的提高细胞免疫和体液免疫反应的能力,引起 Th1/Th2 应激反应的平衡^[17]。Sun 等^[18]以小鼠 RAW 264.7 巨噬细胞为研究对象,发现白山毛桃根可以显著增强巨噬细胞的胞饮和吞噬作用,诱导 NO、TNF- α 、IL-10、IL-1 β 和 IL-6 等因子的产生,从而发挥抗肿瘤活性作用。

3.3 阻滞细胞周期

恶性肿瘤的重要生物学特征之一就是细胞周期调控紊乱导致的细胞恶性转化和肿瘤细胞失控性增殖。Wu 等^[8]研究发现,白山毛桃根乙醇提取物可诱导 SGC7901、HUVECs 细胞凋亡,并通过阻断细胞周期 G1 至 S 进展,显著抑制 HUVECs 的增殖。

4 白山毛桃根抗肿瘤的活性成分及其分析方法

白山毛桃根的化学成分包括黄酮类、甾体类、多糖类、酚类、三萜类。目前认为,白山毛桃根抗肿瘤的活性成分主要为乌苏酸类化合物,目前已经分离到的单体成分:2 β ,3 β -二羟基-23-氧代-12-烯-28-乌苏酸、2 α ,3 β ,23-三羟基-12-烯-28-乌苏酸、2 α ,3 β -二羟基-12-烯-28-乌苏酸、2 α ,3 β ,24-三羟

基-12-烯-28-乌苏酸、2 α ,3 α ,24-三羟基-12-烯-28-乌苏酸、24-乙酰氧基-2 α ,3 α -二羟基-12-烯-28-乌苏酸、熊果酸、 β -谷甾醇、 β -胡萝卜苷、2 β ,3 β ,23-三羟基-12-烯-28-乌苏酸、2,3-二羟基-23-甲氧基-乌苏烷-12-烯-28-乌苏酸等^[19-21]。这类成分具有抗肿瘤、抗病毒、抗氧化、抗血管生成、抑菌和消炎等作用^[22],广泛用于治疗临床各种癌症,对乳腺癌、宫颈癌、直肠癌、胰腺癌、肾癌、肝癌等都具有抑制作用。

主要采用 HPLC 检测 2 α ,3 α ,24-三羟基-12-烯-28-乌苏酸含量,在对不同产地白山毛桃根的研究中发现,福州寿宁县产白山毛桃根中 2 α ,3 α ,24-三羟基-12-烯-28-乌苏酸含量较高,含量在 18.503 \pm 0.444 内^[23]。

5 小结

白山毛桃根广泛分布在我国浙江、江西、福建、湖南、贵州等地,资源丰富,民间应用历史悠久。白山毛桃根已经实现了人工栽培^[24-25],为其进一步开发应用提供了丰富的资源和基础。虽然白山毛桃根已收载于 2015 年版《浙江省中药炮制规范》,余乐等^[26]也研究了白山毛桃根的活性成分总黄酮及总三萜含量等,但白山毛桃根的质量控制指标相对简单,缺乏指标性成分、含量测定等控制标准,对其种质资源、品质评价的研究也相对较少,为进一步扩大白山毛桃根的推广应用,尚需加强其质量标准、品质评价方面的研究。

在化学成分研究方面,已有研究发现其含有黄酮类、甾体类、多糖类、酚类等成分^[27],但仅分离了十余个化学成分,且对于这些成分药效活性及药理机制研究较少,有待开展更深入的现代药理学研究。在药效药理研究方面,该药的多种提取物具有良好的抗肿瘤作用,作用机制可能与诱导细胞凋亡和坏死、调节机体免疫、阻滞细胞周期及抑制、协同化疗药物,减少其不良反应等作用有关。但是对于其抗肿瘤药效物质基础及作用机制的研究较少,仅有的研究也围绕三萜类化合物开展,有待开展更深入的现代药理学研究,发掘白山毛桃根的药效活性,特别是抗肿瘤活性成分的筛选研究。可以采用生物亲和色谱、网络药理学、构效关系模型等现代药物研究中的最新技术研究白山毛桃根的靶向抗肿瘤活性成分,进一步明确这一民族药的药效物质基础。

另外,白山毛桃根在民间应用丰富,但其临

床对比研究文献相对较少,有待进一步补充完善,实现大数据下的临床疗效跟踪和循证医学分析,特别是对于白山毛桃根单独使用、复方使用及中西药联合的临床疗效对比和不良反应研究应进一步深入,为促进白山毛桃根的临床研究提供依据。

REFERENCES

- [1] 浙江省食品药品监督管理局. 浙江省中医药炮制规范(2015年版) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015.
- [2] 王铁僧, 朱玉芳, 王铁明. 江、浙地区民间及临床常用抗癌中草药的原植物整理和应用介绍[J]. 中药材, 1992, 15(1): 16-19.
- [3] IAO G L, CHEN L, ZHONG M. An analysis of ploidy in eighty-eight *Actinidia cultivars* (strains) and their wild relatives [J]. Acta Agricult Univ Jiangxiensis(江西农业大学学报), 2018, 40(4): 689-698.
- [4] 罗汉中. 毛花猕猴桃根治疗子宫体腺癌术后阴道出血一例 [J]. 福建中医药, 1985(1): 58.
- [5] 雷后兴, 李建良. 中国畜药学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2014.
- [6] ZHENG Y Z. Extraction technology of chemical composition and anti-gastric cancer of the root of *Actinidia eriantha* Benth [D]. Fujian University of Traditional Chinese Medicine, 2013.
- [7] 林水花, 吴建国, 谢通, 等. 毛花猕猴桃不同部位的抗肿瘤活性比较[J]. 福建中医药大学学报, 2013, 23(1): 46-47.
- [8] WU J G, MA L, LIN S H. Anticancer and anti-angiogenic activities of extract from *Actinidia eriantha* Benth root [J]. J Ethnopharmacol, 2017(203): 1-10.
- [9] LU Y Z. The active parts and compounds preparation from root of *Actinidia eriantha* and the anti-cancer activity reasearch [D]. Zhejiang University, 2015.
- [10] GUO H H. Study on the chemical constituents and antitumor mechanism of the chloroform fraction of *Actinidia eriantha* Benth [D]. Zhejiang Institute of Technology, 2013.
- [11] XU H S, WU Y W, XU S F. Antitumor and immunomodulatory activity of polysaccharides from the roots of *Actinidia eriantha* [J]. J Ethnopharmacol, 2009, 125(2): 310-317.
- [12] WANG S Y, SUN Y, JIN I. Research on effect and potential mechanism of extractive of Radix Actnidiae Erianthae on proliferation inhibition in human melanoma M21 cells [J]. Liaoning J Tradit Chin Med(辽宁中医杂志), 2013, 40(10): 2101-2104.
- [13] WANG S Y, CHENG X D. Reasearch on the effect of the extractive of Radix Actinidia Eriantha on human erythroleukemia K562 cells [J]. Chin J Diffic and Compl Cas(疑难病杂志), 2013, 12(5): 368-369
- [14] WANG S Y, SUN Y, JIN H. Pharmacological research progress in roots of Radix Actnidiae Eriantha and its analogues [J]. Med Recapitulate, 2013, 19(12): 2201-2203.
- [15] KIM Y E, CHO C H, KANG H. Kiwifruit of *Actinidia eriantha* cv. Bidan has *in vitro* antioxidative, anti-inflammatory and immunomodulatory effects on macrophages and splenocytes isolated from male BALB/c mice [J]. Food Sci Biotechnol, 2018, 27(5): 1503-1511.
- [16] 林少琴, 余萍, 朱苏闽. 毛花猕猴桃根粗提物抗癌效应及对小鼠免疫功能影响的初步研究[J]. 福建师范大学学报(自然科学版), 1987(2): 108-110.
- [17] SUN H X, WANG H, XU H S. Novel polysaccharide adjuvant from the roots of *Actinidia eriantha* with dual Th1 and Th2 potentiating activity [J]. Vaccine, 2009, 27(30): 3984-3991.
- [18] SUN H X, ZHANG J, CHEN F Y. Activation of RAW264. 7 macrophages by the polysaccharide from the roots of *Actinidia eriantha* and its molecular mechanisms [J]. Carbohydrate Polymers, 2015(121): 388-402.
- [19] 白素平, 黄初升, 陈希慧. 毛花猕猴桃三萜化学成分的研究 [J]. 天然产物研究与开发, 1997(1): 15-18.
- [20] 白素平, 李长正, 黄初升, 陈希慧. 毛花猕猴桃地上部分化学成分的研究[J]. 中草药, 1997(2): 69-72.
- [21] 黄初升, 张壮鑫, 李干孙, 等. 毛花猕猴桃中的两个新三萜化合物[J]. 云南植物研究, 1988(1): 93-100.
- [22] CAI Q, LIN J, ZHANG L. Comparative proteomics network analysis of proteins responsible for ursolic acid-induced cytotoxicity in colorectal cancer cells [J]. Tumour Biology, 2017, 39(3): 1-10
- [23] GONG M H, LI H Y, XUE L. Content determination of 2 α , 3 α , 24-trihydroxy-12-alkene-28-ursolic acid in the roots of *Actinidia eriantha* Benth as an active component by HPLC [J]. Chin Pharm J(中国药学杂志), 2016, 51(14): 1219-1223.
- [24] 刘南祥. 毛花猕猴桃的栽培与管理[J]. 中国园艺文摘, 2014, 30(01): 191-192.
- [25] ZHU B, HUA J W, CHENG W L. High quality cultivation techniques of actinidia eriantha, a medicinal and edible plant [J]. Inner Mongolia Agricult Sci Technol, 2015, 43(4): 84-87.
- [26] YU L, CHEN Z J, WANG W Y. Study on quality standard of traditional She medicine White Peach Radix [J]. Chin Arch Tradit Chin Med(中华中医药学刊), 2017, 35(3): 652-655.
- [27] 王雯慧, 丘琴, 李生茂. 毛花猕猴桃茎化学成分试验及其光谱鉴别的研究[J]. 广西中医药, 2010, 33(1): 58-60.
- [28] LU B N, XU L N, HAN X, et al. Recent development of chromatographi techniques in protein separation and analysis [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2009, 26(S1): 1116-1121.
- [29] WANG B L. Network pharmacology study of anticancer mechanism of three main components in Kanglaite injection [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2019, 36(1): 58-63.
- [30] GAO G, ZHOU Y, LIU J. Antineoplastic activities and its possible mechanisms of the monophenolic antioxidants [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2017, 34(4): 613-617.

收稿日期: 2019-02-01
(本文责编: 蔡珊珊)