

粉防己有效成分的药理活性研究进展

邢志博¹, 王凤梅², 王翠平¹, 慕强¹, 王启堂^{1*}
(1. 青岛大学医学院第二附属医院, 山东 青岛 266042;
2. 哈尔滨医科大学第二附属医院, 哈尔滨 150086)

〔摘要〕 对重要粉防己的药理活性进行文献整理与分析。粉防己的主要成分是粉防己碱和防己诺林碱,在中医中常用来作为抗高血压、抗风湿及镇痛药等。近年来,关于其化学研究、药理活性研究均取得了重要进展。粉防己药理研究发现其具有广泛的药理活性,药理实验及临床报道药理活性包括抗肿瘤、抗肿瘤细胞多药耐药、神经保护等多个方面,为粉防己的临床应用提供了丰富的研究资料。通过文献整理,总结了粉防己不同活性成分单体的药理活性及作用机制,为该药临床研究提供理论依据,进而为其开发利用提供依据。

〔关键词〕 粉防己; 化学成分; 药理作用

〔中图分类号〕 R285.5 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1005-9903(2014)09-0241-06

〔doi〕 10.13422/j.cnki.syfix.2014090241

Advance on Studi y of Chemical Components, Pharmacological Effect
of *Stephania tetrandra*

XING Zhi-bo¹, WANG Feng-mei², WANG Cui-ping¹, MU Qiang¹, WANG Qi-tang^{1*}
(1. The Second Affiliated Hospital of Qingdao Medical College, Qingdao 266042, China;
2. The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China)

〔收稿日期〕 20130518(002)

〔基金项目〕 黑龙江省科技攻关计划项目(Grant No. GC08C)

〔第一作者〕 邢志博,博士,主治医师,从事中药单体抗肿瘤机制研究,Tel:0532-84961430,E-mail:xingzb73@163.com

〔通讯作者〕 * 王启堂,教授,从事乳腺癌基础与临床研究,Tel:0532-84961785,E-mail:wangqitangsir@sina.cn

[20] Shinji Tamaki. Structural change of maize starch granules by ball-mill treatment[J]. Starch,1998,50:342.

[21] 张丽,杨德智,吕扬. 有机化学药物的粉末 X 射线衍射实验条件分析[C]. 杭州:第十届全国 X-射线衍射学术大会暨国际衍射数据中心(ICDD)研讨会论文摘要集. 2009.

[22] BUCKTON G, YONEMOCHI E, HAMMOND J, et al. The use of near infra-red spectroscopy to detect changes in the form of amorphous and crystalline lactose [J]. Int J Pharm,1998,168(2):231.

[23] Brunil G, Berbennil V, Milanese C, et al. Physico-chemical characterization anhydrous D-mannitol [J]. Ther Analy Calorim,2009,95(3):871.

[24] Yoshinari T, Forbes T. The improved compaction properties of mannitol after a moisture-induced polymorphic transition [J]. Int J Pharm, 2003, 258:121.

[25] 陈先勇,唐 琴,胡卫兵,等. 孪生球状碳酸钙的直接混合沉淀法制备及表征[J]. 高等学校化学学报,2010,31(10):1940.

[26] 谢慧军,甘勇,陈庆华. 近红外光谱分析技术在制剂领域中的应用[J]. 中国药学杂志,2009,44(2):87.

[27] 李文凯,吴玉新,黄志民,等. 激光粒度分析和筛分法测粒径分布的比较[J]. 中国粉体技术,2007,13(5):10.

[28] 张海燕,邹伟魁,宋民宪,等.《中国药典》2010 年版药用辅料标准探讨[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(11):291.

[29] 李欣,陈立仁. 不同黏度的海藻酸钠制备海藻酸钙凝胶粒子研究[J]. 云南大学学报:自然科学版,2010,32(2):217.

〔责任编辑 邹晓翠〕

[Abstract] The stephania tetrandra, which contains tetrandrine and fangchinoline, is traditionally used as an analgesic, antirheumatic, and antihypertensive drug in China. Recently, chemical composition and pharmacological activities of stephania tetrandra have been widely reported. Pharmacological experiments and clinical reports show that stephania tetrandra has multiple pharmacological activities, including anti-tumor, altered multidrug resistance, neuroprotection and so on. Based on the research literature, this review will focus on recent developments concerning the pharmacology of stephania tetrandra, it shows a good prospect to make good use of its effective components.

[Key words] stephania tetrandra; chemical components; pharmacological effect

防己为药典收载品种,为防己科植物粉防己 *Stephania tetrandra* S. Moore 的干燥根,别名汉防己、土防己等。防己自古以来分为汉防己和木防己两大类,一般习惯所称的汉防己实际上是防己科的粉防己,而不是马兜铃科的汉防己,商品木防己则为马兜铃科的广防己和汉防己,有时也包括防己科的木防己。

不同种类的防己因所含成分的差异,药效也有所不同,但最基本的降压、抗炎、镇痛等功效均具有。例如粉防己含粉防己碱(汉防己甲素)、防己诺林碱(汉防己乙素)、轮环藤酚等,主要药效是止痛、抗炎以及抗过敏和降压、抗癌等作用。而木防己因含木防己碱、木兰花碱、木防己胺等还具有收缩血管,麻痹心肌以及骨骼肌等药理作用。

1 粉防己的理化性质

用含有马兜铃酸类成分的中药导致肾损害,而患马兜铃酸肾病,使防己的应用受到了一定限制,出于用药安全的考虑,国家药监局将粉防己作为防己用药的主要来源。粉防己主要药用单体成分为粉防己碱(tetrandrine)和防己诺林碱(fangchinoline),粉防己碱称汉防己甲素,防己诺林碱也称汉防己乙素,两种化学物质的结构非常相似。

2 粉防己的药理作用研究

近年来,人们对于粉防己的主要化学单体进行了多方面的探索。早期关注粉防己的抗炎、钙离子拮抗、抗过敏作用,近年来则更多的关注于抗肿瘤、抗肿瘤细胞多药耐药、抗病原微生物、抗神经毒性等作用。

2.1 对肿瘤细胞的生长抑制作用 粉防己碱的抗肿瘤作用,文献报道较多,而且从多个角度阐明了其抗肿瘤的机制,例如抑制肿瘤细胞的增殖,抑制肿瘤血管的再生以及对细胞信号传导通路的影响等。微克浓度的粉防己碱就抑制结肠癌 HT29 细胞的生长,诱导细胞 G₁ 期阻滞,进一步分析显示,粉防己碱抑制 CDK2/cyclin E, CDK2/cyclin A, CDK1/cyclin

B, CDK4, CDK6 的表达,下调 E2F1 表达,以及上调 p53/p21Cip1 的表达^[1]。在结肠癌 CT-26 细胞中,粉防己碱诱导凋亡,增加 ERK 1/2 和 p38 MAPK 的表达,抑制 p38 MAPK 可以阻止凋亡的发生,在动物试验中,抑制移植瘤的生长,延长实验动物的生存时间和生存率,大剂量的和早期应用粉防己碱效果更明显^[2]。在人膀胱癌 5637 和 T24 细胞系,粉防己碱显示了强烈的生长抑制作用和促凋亡活性,强烈的促进 caspase-9, caspase-8, caspase-3 的活化以及 PARP 裂解,降低线粒体膜电位,伴随细胞色素 C 的从线粒体向胞浆的释放^[3]。粉防己碱有效的在肝癌细胞系诱导凋亡,也诱导细胞内活性氧的累积,并可被活性氧抑制剂 LNAC 和 GSH 抑制。Akt 的活化与粉防己碱诱导的凋亡紧密相关, Akt 的活化抑制剂 LY294002 协同的推动粉防己碱诱导的凋亡,裸鼠移植瘤的实验也证实了粉防己碱的抗肝癌效果^[4]。在神经胶质瘤细胞中,粉防己碱浓度依赖和时间依赖的抑制细胞生长并诱导凋亡,抑制 VEGF 的表达,每日粉防己碱(150 mg · kg⁻¹)显著的减缓动物模型肿瘤的生长,延长生存时间和生存率。免疫组化显示,粉防己碱治疗组的移植肿瘤中的血管密度更低^[5],通过与其他化疗药物的联合使用,粉防己碱发挥了协同的抗癌效果,比较粉防己碱与 6 种化疗药的以及在不同癌细胞系的抗癌活性,这些化疗药包括喜树碱、长春新碱、紫杉醇、多柔比星、粉防己碱,均展示了相似的抗癌效果,而且抗癌效果好于 5-氟尿嘧啶和卡铂,在多数癌细胞系的 IC₅₀ ≤ 5 μmol · L⁻¹,粉防己碱与 5-氟尿嘧啶也显示协同的抗癌效果,降低结肠癌 HCT116 细胞的迁移和侵袭能力,而且诱导凋亡抑制移植瘤的生长,可以导致结肠癌移植瘤中 β-catenin 表达水平的降低抑制 Wnt/β-Catenin 信号传导通路^[6]。粉防己碱有效的抗肿瘤效果显著地增强顺铂的细胞毒性,增强顺铂诱导的抑制卵巢癌的生长和凋亡^[7]。纳米技术的出现为抗肿瘤药物的输送提供了新的方法,在抗肝癌 H22

细胞的试验中,结合粉防己碱的紫杉醇纳米载体更稳定;封装粉防己碱和紫杉醇的纳米粒具有协同抗癌效果,瘤内应用显示了显著的抗肿瘤效果,明显升高移植瘤鼠的总体生存率^[8]。细胞对紫杉醇的药物抗性,与细胞内抗氧化剂的活性有关,在抗胃癌细胞的试验中,粉防己碱有效地促进细胞内 ROS 的产生,作为一种促氧化剂,紫杉醇和粉防己碱形成的纳米粒可以通过胞吞作用,使细胞内积累更多的粉防己碱,使得细胞内产生比同等剂量自由药物产生更多的活性氧,高效地增强紫杉醇的细胞毒性以及抑制活性氧依赖的 Akt 途径,活化凋亡过程^[9]。乳铁蛋白修饰生物可降解聚合物囊泡结合多柔比星和粉防己碱对神经胶质瘤细胞 C6 具有更强的细胞毒作用,该药可以进入脑部,并在肿瘤位置累积;药代动力学和组织分布显示该药更多的分布于大脑右半球,药效学显示该药缩小肿瘤效果明显,动物模型平均生存时间更长^[10]。

另外,粉防己碱单独作用于食管癌细胞系 TE1 显示浓度依赖和时间依赖的细胞毒作用,放疗和粉防己碱联合应用的剂量增强比明显高于单独应用粉防己碱,放疗中加用粉防己碱可促进 cyclin B1 蛋白的表达,可以抑制放疗诱导的 TE1 细胞的 G₂/M 期阻滞^[11]。

防己诺林碱抑制前列腺癌 PC3 细胞的生长并诱导细胞周期 G₁/S 阻滞^[12]。在乳腺癌细胞 MDA-MB-231 中,可抑制肿瘤细胞的生长,诱导经典的凋亡发生,活化凋亡相关蛋白 caspases-3, 8, 9, 升高 Bax 表达,降低 Bcl-2 的表达,并可降低磷酸化 Akt 的表达^[13]。防己诺林碱在肝癌细胞 HepG2 和 PLC/PRF/5 并没有诱导凋亡,但可浓度依赖的触发自噬,在自噬的发生过程中伴随 p53 的核转运以及随后的自噬相关基因 sestrin2 的选择性反式激活启动自噬的进程,AMPK 信号传导通路作为 sestrin2 的下游靶点同时被激活,从而诱导 mTOR 依赖的自噬过程^[14]。另一个实验结果证实,低浓度的粉防己碱 (5 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 诱导 LC3-II, GFP-LC3 蛋白的表达及自噬空泡的形成,这些都是细胞自噬的标志。粉防己碱诱导细胞内活性氧的产生,活性氧则显著抑制其诱导的自噬,同时引起的线粒体功能障碍也是活性氧的累积和自噬的结果,ERK MAP 激酶受活性氧激活,并部分参与粉防己碱在人肝癌细胞系 (HCC) 中的自噬、粉防己碱调节自噬相关基因 (ATG7) 的表达,推动自噬的发生,在体外研究中,粉防己碱同样可以使移植瘤出现活性氧的累积和自

噬的结果^[15]。

2.2 抗肿瘤细胞的多药耐药作用 多药耐药的机制包括癌细胞凋亡敏感水平的改变、细胞生存信号途径的活化、药物外排泵的过表达 (例如 P-gp, DNA 复原机制的增强)。粉防己碱和防己诺林碱可能成为一种改善肿瘤化疗中多药抗药性的药物,在鼠多药抗药白血病亚克隆 p388/ADR 细胞中,它们能够增强长春花碱的细胞毒效果 (与抑制 P-糖蛋白的功能有关),并且延长 p388/ADR 荷瘤鼠的生存期。在 CCRF-CEM/VLB 细胞系也有相同的作用,其他相关报道也见于 MCF-7/ADM^[16] 及 K562/DOX 细胞多耐药细胞^[17]。

H1 是一种新的粉防己碱衍生物,在 KB 和 KB200 癌细胞荷瘤鼠中良好的显示抗多药耐药活性,在敏感、耐药的细胞系中均能诱导典型的细胞凋亡,并且导致细胞内活性氧的产生,促进凋亡相关蛋白的表达使细胞通过内源性途径发生凋亡,同时抑制生存途径 (包括 ERK1/2 和 Akt 通路)^[18]。在多药耐药细胞 (Bel7402 和 HCT8) 中,以维拉帕米作参照,其他一些新的半合成的粉防己碱和防己诺林碱的衍生物也被证明具有逆转多药抗药性的作用,同时增加多柔比星在细胞内的累积^[19]。在研究多柔比星耐药的实验中,白血病细胞、K562 细胞分别接受两种治疗方式,一种是单独给予多柔比星 (0.6 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$),另一种则先给予不同质量浓度的粉防己碱 (0.5, 1.0, 2.0 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$),作用 24 h 随后给予多柔比星 (0.6 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)。结果显示,2.0 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的粉防己碱可以显著抑制多柔比星诱导的 mdrl mRNA/P-gp 的过表达,同时 P-gp 的功能活性也受到抑制,从而增加细胞内的药物以及提高细胞对化疗药的敏感性,粉防己碱可以明显的抑制多柔比星诱导的 NF- κB mRNA 和蛋白的表达^[20]。

2.3 对脏器的保护作用 肠的缺血再灌注损伤主要经过中性白细胞与内皮细胞的相互作用,包括一些炎症介质,治疗的策略就是对抗这些机制,减弱或防止小肠的缺血再灌注损伤。再灌注 1 h 前,静脉应用粉防己碱可以降低小肠因缺血再灌注所造成的黏膜损伤的严重性,同时,血清和组织中的 TNF- α , IL-1 β , IL-6, ICAM-1 的表达水平以及小肠中性粒细胞聚集均受到抑制,炎症级联被粉防己碱阻滞^[21]。通过对大鼠肝脏缺血再灌注损伤模型的研究表明,防己诺林碱可以抑制氧自由基的产生并增强其清除、减轻脂质过氧化作用,对肝脏缺血后的再灌注损伤具有保护作用,而且自防己中分离的防己诺林碱、

粉防己碱和轮环藤酚碱对自由基引起的红细胞溶解具有保护作用^[22]。实验研究表明,粉防己碱作为钙离子的阻滞剂可明显抑制钙离子进入胰腺腺泡细胞,有效减轻实验大鼠胰腺钙超载,对急性胰腺炎的治疗具有重要意义^[23]。

内毒素血症有很高的发病率和死亡率,有效的治疗措施却很少。上皮细胞、中性白细胞、淋巴细胞等能够产生促炎症反应因子,包括 TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-6, IL-8 以及氧自由基、一氧化氮等。HMGB1 是一种核转录蛋白,也是一个很重要的炎症因子,尤其在内毒素血症引发的败血症和系统性炎症反应的过程中。在脂多糖诱导的内毒素血症鼠模型中,粉防己碱可以抑制脂多糖诱导的 TNF- α , IL-1 β 和腹膜巨噬细胞分泌的升高 HMGB1,在动物被注射脂多糖 1 h 前或后给予粉防己碱可显著提高生存率,延长血清 IL-10 浓度的提高,轻度改变血清 IL-6 的浓度^[24]。在脂多糖(LPS)和 D-半乳糖胺(D-GalN)诱导的暴发性肝功能衰竭鼠模型中,粉防己碱(50, 100, 200 mg $\cdot$ kg⁻¹)提前 1 h 腹腔注射能够减低鼠的病死率、改善肝损伤,机制包括抑制 NF- κ B 的活化以及血清和肝组织中 TNF- α 的产生、caspase-3, ICAM-1 的活化、肝细胞凋亡、MPO 和 ECAM-1 的表达,降低炎症反应^[25]。

心肌缺血时心肌局部炎症细胞的浸润、激活及细胞因子的释放是导致心肌缺血后心肌间质重塑的重要机制^[26]。因此抗氧化剂和抗纤维化活性长期以来用于治疗心血管疾病包括高血压和心律失常。粉防己碱(50 mg $\cdot$ kg⁻¹)给鼠灌胃一周 3 次应用于主动脉缩窄法制备左心室压力超负荷心肌肥大组和假手术组,可以减弱主动脉缩窄诱导的心脏肥大,抑制纤维化和炎症反应,并且抑制活性氧的产生,抑制 ERK1/2 依赖的 NF- κ B 的活化,减小心脏肥大和纤维化,减少心脏体重比值肺重与体重比值以及心肌细胞横断面积(HE 染色组织病理学检查也证实其抑制效应)。心脏肥大的标志物 ANP, BNP, Myh6, Myh7, mRNA 水平表达降低, β -MHC, ANP, BNP 蛋白表达水平降低^[27]。

2.4 抗神经毒性作用 在氰化物诱导的鼠小脑颗粒细胞的神经毒性试验中,防己诺林碱(0.1 ~ 10 pmol $\cdot$ L⁻¹)可显著降低氰化钠诱导的神经元细胞死亡,证实防己诺林碱减轻氰化物的有害影响是因为其本身为钙离子通道阻滞剂,干扰了钙离子内流,抑制了谷氨酸盐释放和氧化剂的产生^[28]。在多种方法诱导的鼠抑郁症模型中,粉防己碱能够减少

强迫游泳试验后肢悬挂实验的固定时间以及对抗利血平诱导的低体温和下垂症。粉防己碱预处理的鼠海马的 5HT(5-羟色氨酸)和 NE(去甲肾上腺素)的浓度,较未给予粉防己碱的鼠升高明显。BDNF 是神经营养素家族成员之一,能够维持和促进特异性神经元生长、存活和分化,影响突触可塑性的可溶性多肽分子^[29],在其他实验中,BDNF 的水平明显升高^[30]。

阿尔茨海默病是一种渐进性的神经变性疾病,临床特点是记忆和认知的受损。小神经胶质细胞在阿尔茨海默病的神经炎性病变的调节中具有重要作用,包括促炎症反应的调节, A β 肽类的清除等。小胶质细胞和星状细胞通过淀粉样蛋白- β 的活化可产生一系列促炎症反应介质如 IL-1 β 和 TNF- α 。NF- κ B 的活化是与一系列促炎症细胞因子伴随的,与阿尔茨海默病的神经变性相关,并调节促炎症因子的产生。淀粉样蛋白- β 与粉防己碱共同作用可以显著降低由淀粉样蛋白- β 诱导的鼠小神经胶质细胞 BV2 产生的炎症因子,包括 IL-1 β , TNF- α , NF- κ B p65^[31-32]。

2.5 抗细菌、抗真菌、抗病毒作用 金黄色葡萄球菌是一种很重要的致病菌,可导致人患肺炎、心内膜炎、骨髓炎等。粉防己碱对金黄色葡萄球菌的抗菌浓度是 125 ~ 250 μ g $\cdot$ kg⁻¹,两个参照株的最低抑菌浓度(MIC)是 250 μ g $\cdot$ kg⁻¹,粉防己碱(0.25 $\times$ MIC)与去污剂(EDTA, Tris, TX)联合应用可以的增加菌株膜的渗透性,经过 24 h 孵育,金黄色葡萄球菌活性或 OD 值降低 96%。肽多糖是细胞壁的主要成分之一,粉防己碱作用于肽多糖,可能与 β -内酰胺酶协同作用,粉防己碱诱导病菌的细胞壁损伤^[33]。临床(MRSA)菌株正逐渐成为一个全球性的问题,通过与氨苄西林、阿奇霉素、头孢唑林、左氧氟沙星联合作用(MRSA)菌株发现,粉防己碱和去甲粉防己碱单独使用最低抑菌浓度/最低杀菌浓度(MICs/MBCs)范围是 64 ~ 128/256 ~ 1 024 μ g $\cdot$ kg⁻¹;粉防己碱与头孢唑林协同作用最明显,最低抑菌浓度降低 75% ~ 94%;粉防己碱和去甲粉防己碱与头孢唑林在时间杀菌实验中也具有协同作用;在体外,粉防己碱和去甲粉防己碱增强头孢唑林的杀菌能力^[34]。

白色念珠菌是一种条件致病菌,可以导致皮肤、黏膜、皮下以及全身的感染,氟康唑是用于治疗该菌引起疾病的第一线药物。细胞膜过表达药物外排泵基因 MDR1, FLU1, CDR1。CDR2 以及靶基因 ERG11 的改变成为主要耐药原因。粉防己碱在体

外可以增强白色念珠菌对氟康唑的敏感性,在氟康唑治疗鼠阴道炎中发挥协同作用,在质量浓度小于 $40 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时不具有抗白色念珠菌的活性,但是可与联合氟康唑发挥协同作用。体内和体外实验均证实,粉防己碱可以逆转 CDR1, CDR2, MDR1, FLU1, 增加细胞内吡咯的累积,抑制 MRP, CaM, dr1P, Flu1p 的过表达,直接干扰白色念珠菌多药外排转运蛋白的产生^[35]。

高效抗逆转录病毒治疗方法的引入使得获得性免疫缺陷综合征的患者发病率和死亡率显著降低,但药物抵抗也导致大量的患者治疗失败。通过筛选发现,防己诺林碱对于 HIV-1 的存在于 MT-4 和 PM1 细胞中的实验室株 NL4-3, LAI, BaL 具有抗病毒活性,50% 的有效浓度范围是 $0.8 \sim 1.7 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。研究表明防己诺林碱并没有参与病毒早期复制过程,它可抑制 HIV 病毒传染颗粒的产生,可以特异性的降低 HIV-1 包膜蛋白基因 (Env) 编入初期的病毒颗粒,通过干扰糖蛋白 gp160 蛋白酶解加工降低 Env 功能表达^[36]。

3 结语与展望

中药粉防己含有多种有效的药用成分,现代药理学研究表明在抗肿瘤、脏器保护、抗神经毒性以及抗病原微生物方面的应用非常有前景。重视粉防己活性成分的科学研究,对于中药药效物质基础的阐明有重要意义,同时也为相关疾病的防治提供了新的思路。中药走向世界的基础是中药现代化,而中药现代化的关键是中医药理论现代化,这些都有待广大药学工作者的进一步努力^[37]。

[参考文献]

[1] Meng L H, Zhang H, Hayward L, et al. Tetrandrine induces early G_1 arrest in human colon carcinoma cells by down-regulating the activity and inducing the degradation of G_1 -S-specific cyclin-dependent kinases and by inducing p53 and p21Cip1 [J]. Cancer Res, 2004, 64 (24): 9086.

[2] Wu J M, Chen Y, Chen J C, et al. Tetrandrine induces apoptosis and growth suppression of colon cancer cells in mice [J]. Cancer Lett, 2010, 287 (2): 187.

[3] Li X, Su B, Liu R, et al. Tetrandrine induces apoptosis and triggers caspase cascade in human bladder cancer cells [J]. J Surg Res, 2011, 166 (1): e45.

[4] Liu C, Gong K, Mao X, et al. Tetrandrine induces apoptosis by activating reactive oxygen species and repressing Akt activity in human hepatocellular

carcinoma [J]. Int J Cancer, 2011, 129 (6): 1519.

[5] Chen Y, Chen J C, Tseng S H. Tetrandrine suppresses tumor growth and angiogenesis of gliomas in rats [J]. Int J Cancer, 2009, 124 (10): 2260.

[6] He B C, Gao J L, Zhang B Q, et al. Tetrandrine inhibits Wnt/ β -catenin signaling and suppresses tumor growth of human colorectal cancer [J]. Mol Pharmacol, 2011, 79 (2): 211.

[7] Zhang Y, Wang C, Wang H, et al. Combination of Tetrandrine with cisplatin enhances cytotoxicity through growth suppression and apoptosis in ovarian cancer *in vitro* and *in vivo* [J]. Cancer Lett, 2011, 304 (1): 21.

[8] Li X, Xu H, Dai X, et al. Enhanced *in vitro* and *in vivo* therapeutic efficacy of codrug-loaded nanoparticles against liver cancer [J]. Int J Nanomedicine, 2012, 7: 5183.

[9] Li X, Lu X, Xu H, et al. Paclitaxel/tetrandrine coloaded nanoparticles effectively promote the apoptosis of gastric cancer cells based on oxidation therapy [J]. Mol Pharm, 2012, 9 (2): 222.

[10] Pang Z, Feng L, Hua R, et al. Lactoferrin-conjugated biodegradable polymersome holding doxorubicin and tetrandrine for chemotherapy of glioma rats [J]. Mol Pharm, 2010, 7 (6): 1995.

[11] Yu J, Liu F, Sun M, et al. Enhancement of radiosensitivity and the potential mechanism on human esophageal carcinoma cells by tetrandrine [J]. Cancer Biother Radiopharm, 2011, 26 (4): 437.

[12] Wang C D, Huang J G, Gao X, et al. Fangchinoline induced G_1 /S arrest by modulating expression of p27, PCNA, and Cyclin D in human prostate carcinoma cancer PC3 cells and tumor xenograft [J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2010, 74: 488.

[13] Xing Z B, Yao L, Zhang G Q, et al. Fangchinoline inhibits breast adenocarcinoma proliferation by inducing apoptosis [J]. Chem Pharm Bull, 2011, 59 (12): 1476.

[14] Wang N, W Pan, Zhu MF, et al. Fangchinoline induces autophagic cell death via p53/sestrin2/AMPK signalling in human hepatocellular carcinoma cells [J]. Br J Pharmacol, 2011, 164 (2b): 731.

[15] Gong K, Chen C, Zhan Y, et al. Autophagy-related gene 7 (ATG7) and reactive oxygen species/extracellular signal-regulated kinase regulate tetrandrine-induced autophagy in human hepatocellular carcinoma [J]. J Biol Chem. 2012, 287 (42): 35576.

[16] 王天晓, 杨晓虹. 功劳木中异丹防己碱对 P-糖蛋白介导的人乳腺癌细胞多药耐药性的逆转作用 [J]. 药学报, 2008, 43 (5): 461.

[17] 王天晓, 赵玮, 雷凯健, 等. 异汉防己碱逆转白血病 K562/DOX 细胞多耐药性的实验研究[J]. 中国老年学杂志, 2008, 28(10):947.

[18] Wei N, Liu G T, Chen X G, et al. H1, a derivative of tetrandrine, exerts anti-MDR activity by initiating intrinsic apoptosis pathway and inhibiting the activation of Erk1/2 and Akt1/2[J]. Biochem Pharmacol, 2011, 82(11):1593.

[19] He P, Sun H, Jian X X, et al. Partial synthesis and biological evaluation of bisbenzylisoquinoline alkaloids derivatives: potential modulators of multidrug resistance in cancer[J]. J Asian Nat Prod Res, 2012, 14(6):564.

[20] Shen H, Xu W, Chen Q, et al. Tetrandrine prevents acquired drug resistance of K562 cells through inhibition of mdrl gene transcription[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2010, 136(5):659.

[21] Chen Y, Wu J M, Lin T Y, et al. Tetrandrine ameliorated reperfusion injury of small bowel transplantation[J]. J Pediatr Surg, 2009, 44(11):2145.

[22] Sekiya N, Hikami H, Yokoyama K, et al. Inhibitory Effects of *Stephania tetrandra* S. MOORE on free radical-induced lysis of rat red blood cells[J]. Biol Pharm Bull, 2005, 28:667.

[23] 李宁磊, 罗羽宏, 肖刚, 等. 汉防己碱治疗重症急性胰腺炎的实验研究[J]. 中华内分泌外科杂志, 2011, 5(1), 21.

[24] Lin T Y, Tseng S H, Li S J, et al. Tetrandrine increased the survival rate of mice with lipopolysaccharide-induced endotoxemia[J]. J Trauma, 2009, 66(2):411.

[25] Gong X, Luo F L, Zhang L, et al. Tetrandrine attenuates lipopolysaccharide-induced fulminant hepatic failure in D-galactosamine-sensitized mice[J]. Int Immuno-pharmacol, 2010, 10(3):357.

[26] 许波华, 许立. 中药抗心肌缺血作用机制的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(15):265.

[27] Shen D F, Tang Q Z, Yan L, et al. Tetrandrine blocks cardiac hypertrophy by disrupting reactive oxygen species-dependent ERK1/2 signalling[J]. Br J Pharmacol, 2010, 159(4):970.

[28] Cho S K, Seong Y H. Protective effect of fangchinoline on cyanide induced neuro toxicity in cultured rat cerebellar granule cells[J]. Arch Pharm Res, 2002, 25(3):349.

[29] 杨文明, 周磊, 孙林娟. 智脑胶囊对阿尔茨海默病模型大鼠脑组织 BDNF 及其 TrkB 影响的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(3):67.

[30] Gao S, Cui Y L, Yu C Q, et al. Tetrandrine exerts antidepressant-like effects in animal models: role of brain-derived neurotrophic factor[J]. Behav Brain Res, 2013, 238(3):79.

[31] He F Q, Qiu B Y, Li T K, et al. Tetrandrine suppresses amyloid- β -induced inflammatory cytokines by inhibiting NF- κ B pathway in murine BV2 microglial cells[J]. Int Immunopharmacol, 2011, 11(9):1220.

[32] He F Q, Qiu B Y, Zhang X H, et al. Tetrandrine attenuates spatial memory impairment and hippocampal neuroinflammation via inhibiting NF- κ B activation in a rat model of Alzheimer's disease induced by amyloid-beta (1-42)[J]. Brain Res, 2011, 1384(6):89.

[33] Lee Y S, Han S H, Lee S H, et al. The mechanism of antibacterial activity of tetrandrine against *Staphylococcus aureus*[J]. Foodborne Pathog Dis, 2012, 9(8):686.

[34] Zuo G Y, Li Y, Wang T, et al. Synergistic antibacterial and antibiotic effects of bisbenzylisoquinoline alkaloids on clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)[J]. Molecules, 2011, 16(12):9819.

[35] Zhang H, Gao A, Li F, et al. Mechanism of action of tetrandrine, a natural inhibitor of *Candida albicans* drug efflux pumps[J]. Yakugaku Zasshi, 2009, 129(5):623.

[36] Wan Z, Lu Y, Liao Q, et al. Fangchinoline inhibits human immunodeficiency virus type 1 replication by interfering with gp160 proteolytic processing[J]. PLoS One, 2012, 7(6):e39225.

[37] 王淑玲, 谢恬, 李铖璐, 等. 分子配伍理论科学内涵及在现代中药研发中的应用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(1):338.

[责任编辑 邹晓翠]