

引用本文: 达梦婷, 陈道桢, 杨蕊, 等. 藤黄酸在乳腺癌治疗中的研究进展[J]. 安徽医药, 2024, 28(1): 1-5. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2024.01.001.



◇ 综述 ◇

藤黄酸在乳腺癌治疗中的研究进展

达梦婷¹, 陈道桢^{2,3}, 杨蕊³, 宿晨³, 张瑾¹, 沈国双¹

作者单位:¹青海大学附属医院乳腺疾病诊疗中心, 青海 西宁 810000;

²海东市第二人民医院院长办公室, 青海 海东 810600;

³无锡妇幼保健院优生优育遗传医学研究所, 江苏 无锡 214002

通信作者: 沈国双, 男, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向为乳腺肿瘤, Email: guoshuangshen@126.com

基金项目: 青海省自然科学基金面上项目(2022-ZJ-912)

摘要 藤黄酸作为中药藤黄的主要生物活性成分, 通过多种机制发挥抗肿瘤作用, 包括诱导细胞凋亡、抑制肿瘤血管的生成和转移以及逆转肿瘤的多药耐药等; 尤其是在乳腺癌治疗中可发挥多种抗肿瘤作用, 有望成为乳腺癌的治疗药物。但藤黄酸自身存在缺陷, 如水溶性差、半衰期短等, 限制其临床应用。随着纳米载药制剂的不断发展, 有望改善藤黄酸的不足, 发挥藤黄酸强大的抗肿瘤作用。因此, 综述近五年藤黄酸治疗乳腺癌的相关文献, 以期为最大化藤黄酸抗乳腺癌奠定基础。

关键词 藤黄属; 乳腺癌; 抗肿瘤作用; 纳米制剂; 药物载体; 综述

Advances in the study of gambogic acid in the treatment of breast cancer

DA Mengting¹, CHEN Daozhen^{2,3}, YANG Rui³, SU Chen³, ZHANG Jin¹, SHEN Guoshuang¹

Author Affiliations: ¹Breast Disease Diagnosis and Treatment Center, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining, Qinghai 810000, China; ²Office of the President, Haidong Second People's Hospital, Haidong, Qinghai 810600, China; ³Institute of Eugenics and Genetic Medicine, Wuxi Maternal and Child Health Center, Wuxi, Jiangsu 214002, China

Abstract Gambogic acid, as the main bioactive component of gambogic, exerts anti-tumor effects through various mechanisms, including induction of apoptosis, inhibition of tumor angiogenesis and metastasis, and reversal of tumor multidrug resistance. In particular, it can exert a variety of anti-tumour effects in the treatment of breast cancer and is expected to become a breast cancer treatment drug. However, gambogic has its own defects, such as poor water solubility and short half-life, which limit its clinical application. With the continuous development of nano-loaded drug formulations, it is expected to improve the shortcomings of gambogic acid and bring into play its powerful anti-tumour effects. Therefore, we reviewed the literature related to gambogic acid in breast cancer treatment in the past five years, in order to lay the foundation for maximizing gambogic acid against breast cancer.

Keywords Garcinia; Breast cancer; Anti-tumour effects; Nano-formulation; Drug carriers; Review

藤黄是藤黄科植物藤黄分泌的树脂,《本草纲目》《海药本草》中均记载藤黄具有止血、消肿、化毒等功效。藤黄的主要成分为藤黄酸、别藤黄酸、新藤黄酸,均具有抗肿瘤作用^[1]。藤黄酸能有效地抑制肿瘤细胞增殖、诱导细胞凋亡、预防肿瘤血管生成及起到化疗增敏作用等^[2-3],对多种类型恶性肿瘤有效,包括肺癌、胃癌、前列腺癌和乳腺癌等^[4-7]。藤黄酸可以抑制肿瘤细胞生长,且在正常细胞中毒性较低,因此藤黄酸具有巨大的抗肿瘤潜力^[8]。

乳腺癌是全球女性中最常见的恶性肿瘤,发病率位列全球癌症榜首,每年新发病例约230万例,占全部癌症病例数的11.7%,死亡人数占所有癌症死亡人数的1/6^[9]。乳腺癌的常规治疗方式包括:手术

治疗、放射治疗、化学药物治疗、内分泌治疗和靶向治疗,近年来中药治疗也成为新选择。研究表明,中药活性单体藤黄酸对乳腺癌细胞杀伤作用显著^[10]。同时,藤黄酸可作用于多个靶点,增强一线化疗药物对乳腺癌的疗效^[11]。本研究将对藤黄酸治疗乳腺癌中的研究进展进行综述。

1 藤黄酸治疗乳腺癌的作用机制

多西他赛是治疗乳腺癌的一线化疗药物,但是其半抑制浓度(IC₅₀)明显大于藤黄酸。在相同乳腺癌细胞基数上,多西他赛IC₅₀为(22.73±0.37)mg/L,而藤黄酸仅为(0.35±0.04)mg/L^[12-13]。可见藤黄酸的治疗效果优于多西他赛,藤黄酸在乳腺癌治疗方面作用空间非常大,因此对于藤黄酸治疗乳腺癌的研

究刻不容缓。国内外学者就细胞层面对藤黄酸作用于乳腺癌细胞展开了研究。

1.1 诱导细胞凋亡 肿瘤抑癌基因 53(p53)是一种常见的抑癌基因,几乎所有肿瘤都会发生 p53 功能失活,这表明 p53 与肿瘤的发生和发展密切相关。而人类同源癌基因双微体同源基因 2(MDM2)蛋白是 p53 的天然抑制剂,MDM2 通过结合 p53 的活化域导致 p53 发生泛素化降解^[14]。Gu 等^[15]研究发现藤黄酸通过抑制人乳腺癌细胞(MCF-7 细胞)中 MDM2 的表达来上调抑癌基因 p53,从而使其在细胞质中起到更好的抑癌作用。另一项研究证明,在乳腺癌中,藤黄酸通过上调 p53 的表达,抑制 B 淋巴细胞瘤-2 基因(BCL-2)表达,导致人乳腺癌细胞 MCF-7 细胞凋亡^[16]。Rong 等^[17]研究发现藤黄酸还可以诱导 p53 缺失型乳腺癌细胞凋亡,当藤黄酸作用 p53 缺失型的 MCF-7 细胞时,MCF-7 细胞发生复制低下或程序性死亡从而起到抑癌作用。因此,藤黄酸对 MCF-7 具有抑制生长和诱导凋亡的作用,在 p53 突变型或 p53 缺失型乳腺癌中均能发挥抑癌作用。Wang 等^[18]对 MCF-7 细胞中肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)进行了研究,发现 TRAIL 可在藤黄酸的作用下增敏,诱导 MCF-7 细胞凋亡。Chen 等^[19]研究发现,藤黄酸通过解聚 MCF-7 细胞微管从而使其停滞在 G2/M 期,导致 MCF-7 细胞凋亡。有学者还发现了藤黄酸可以通过多种机制诱导细胞凋亡,但这些机制是否在 MCF-7 细胞中发挥作用还待进一步研究^[20]。

1.2 抑制肿瘤血管生成与转移 研究显示,基质金属蛋白酶(MMP)的表达程度与乳腺癌病人的预后密切相关,尤其是 MMP-2 和 MMP-9 是乳腺癌发生的独立危险因素^[21]。因此,下调或沉默 MMPs 的表达有望成为一种很有前途的乳腺癌治疗策略。Qi 等^[22]的研究首次证明了藤黄酸能在基因及蛋白质水平下调 MMP-2 和 MMP-9 的表达,使三阴性乳腺癌细胞株(MDA-MB-231)的迁移能力及侵袭力被抑制。Li 等^[23]利用高转移性 MDA-MB-231 细胞作为研究对象,发现高浓度藤黄酸(1.5~6.0 $\mu\text{mol/L}$)具有直接诱导细胞凋亡的作用,而低浓度藤黄酸(0.3~1.2 $\mu\text{mol/L}$)可以通过下调 MMP-2/9 表达来调控 ERK1/2 和 JNK 信号通路,从而抑制 MDA-MB-231 细胞的侵袭力,这与 Qi 等^[22]的研究结果相符。此研究还发现低浓度藤黄酸可靶向一些特定的细胞膜分子来抑制细胞间黏附,如抑制整合素 $\beta 1$ 表达和胆固醇含量以及膜磷脂相关的整合素的功能等。三阴性乳腺癌(TNBC)易早期复发(首次出现于 2~3 年内),倾向于向内脏(肺)和脑转移^[24],因此将藤黄酸作为 TNBC 治疗的一个新选择,提高 TNBC 病人的生存率,改善其预后。

1.3 逆转肿瘤的多药耐药 肿瘤多药耐药(MDR),是指当某种抗肿瘤药物被用于肿瘤治疗时,肿瘤细胞对该药物产生耐药性,且对作用机制和药物结构类似的抗肿瘤药物均产生耐药性^[25],在乳腺癌治疗中 MDR 也是一大难题。据报道藤黄酸可通过不同的分子机制增强其他化疗药物在耐药肿瘤类型中的有效性。Wang 等^[11]研究发现藤黄酸通过下调 p-糖蛋白和抑制生存蛋白的表达,促进耐药乳腺癌细胞(MCF-7/ADR cells)中多美素的积聚,使得多美素和藤黄酸在诱导细胞凋亡中发挥协同作用,起到良好的抗肿瘤作用。Wang 等^[10]研究发现藤黄酸通过激活 SHH 信号通路显著抑制紫杉醇耐药三阴性乳腺癌细胞的活性,使凋亡率增加。随后在体内实验中进一步证实,紫杉醇耐药型三阴性乳腺癌细胞在藤黄酸的作用下,对紫杉醇的敏感性较前提高。可见,藤黄酸有可能作为治疗多重耐药性乳腺癌的增敏剂来辅助不同化疗药物发挥更好的疗效,以延缓病情进展、对抗肿瘤生长。

2 藤黄酸在乳腺癌中应用的纳米制剂

目前已有大量国内外研究证明藤黄酸在乳腺癌治疗中有很好前景,但由于其水溶性差、体内代谢快、生物利用度低、无靶向性和存在剂量限制性的肝脏等器官毒性作用,限制了其在临床的进一步应用^[26]。因此,要想实现藤黄酸在乳腺癌的治疗中广泛应用,必须克服两个主要问题:一是如何精准靶向到乳腺肿瘤微环境;二是如何促进藤黄酸的肿瘤部位精准释放^[27]。参考目前临床常用的乳腺癌化疗药物白蛋白结合型紫杉醇及多美素,使用纳米药物递送系统来解决上述问题。纳米药物递送系统是借助于纳米颗粒将药物递送到体内的微粒系统,主要由高分子材料或天然材料构成,亲水性强,能抵抗血浆蛋白吸附药物,并延长药物在血液循环中的时间达到更好的吸收。

2.1 含载体纳米制剂 常见的藤黄酸含载体纳米制剂包括脂质体和纳米胶束,可以增强藤黄酸的溶解性,提高其抗肿瘤作用。将药物包埋在纳米颗粒中或对纳米颗粒表面进行修饰,以改善药物因疏水特性容易在血液循环中堆积的问题。同时,纳米粒子在进入肿瘤组织后会出现经典的 EPR 效应,即高通透性及滞留效应(EPR),使纳米粒子大量蓄积在肿瘤组织内,产生被动靶向作用^[28]。

2.1.1 脂质体 脂质体结构具有良好的生物相容性、肿瘤靶向性及体内可降解性等特点,被认为是靶向药物传递系统的理想载体^[29]。Doddapaneni 等^[30]研制一种正电荷聚乙二醇化藤黄酸脂质体(GAL)用于治疗 TNBC,长循环和脂质体表面的正电荷增强了藤黄酸向肿瘤组织的输送,通过促进与

肿瘤新生血管内皮细胞的优先作用,增强抗血管生成及抗肿瘤作用。Huang等^[31]采用两种细胞穿透肽(cRGD和RGERPPR)对藤黄酸负载纳米脂质载体(GA-NLC)进行修饰,对配方进行了体外细胞毒性和细胞摄取研究以对抗乳腺癌细胞(MDA-MB-231),研究结果表明RGERPPR不仅通过EPR效应,而且通过主动双靶向内吞机制选择性地靶向乳腺肿瘤细胞,具有抗乳腺癌药物靶向给药载体的潜力,可作为藤黄酸载体治疗乳腺癌。Na等^[32]使用溶剂辅助活性负载技术(SALT)成功制备藤黄酸和维甲酸共包裹脂质体GRL,具有均匀液滴尺寸、高稳定性和可控释放等优点,在小鼠乳腺癌细胞系4T1细胞中表现出较高的细胞毒性和诱导细胞凋亡能力,并且在体内表现出较强的抗肿瘤能力。由此可知藤黄酸脂质体制剂较为成熟,但能否良好地应用于乳腺癌治疗,还需进一步体内实验证实。

2.1.2 纳米胶束 纳米胶束载药量高、粒径小,能在靶向部位停留较长时间,通过胶束的修饰,药物的稳定性和生物利用度可较前提高,减少不良反应,并且能够通过胶束表面与抗体相连或吸附,利用机体内靶点分布的差异性与靶点特异性结合,从而达到主动靶向效果^[33]。Kang等^[34]将藤黄酸与聚酰胺(PAAs)通过酰胺键结合,形成了一种新型的用于疏水药物和亲水 siRNA 或 shRNA 共递送的氧化还原敏感系统,称为 GA-conjugated PAAs (PAG)。PAG 对多西紫杉醇(DTX)和 MMP-9 shRNA 具有良好的负载能力,PAG 中共轭的藤黄酸具有固有的抗癌功效,其中二硫键的存在使 PAG 胶束在还原剂作用下快速分解,诱导载药(DTX、藤黄酸和 MMP-9 shRNA)的释放,比单药或单载药胶束更有效地抑制 MCF-7 细胞增殖。结果表明,氧化还原敏感的 PAG 平台是一种很有前途的药物和基因联合治疗癌症的共传递系统^[34]。柳文媛教授等制备出一种具有氧化还原/pH 双重响应的多功能磁性复合胶束 sPEG/HA/CSO-SS-Hex/Fe₃O₄/藤黄酸,该胶束中的 HA 作为 TNBC 细胞 CD44 的靶向配体,有效促进了藤黄酸的肿瘤靶向递送,同时在酸性条件下增加了藤黄酸的摄取,对于藤黄酸在 TNBC 的化疗具有潜在意义^[35]。因此,进一步优化藤黄酸各类纳米胶束的理化性质,有望在今后 TNBC 的治疗中取得突破性胜利。

2.2 无载体纳米材料 除常见的纳米制剂外,基于中药活性分子自组装策略的无载体纳米制剂也逐渐成熟。无载体纳米制剂以具有生物活性的天然药物成分为原料,通过自组装特性以自身为载体,不需要引入其他材料,在发挥药效和减少不良反应

的前提下提高了药物递送效率。它不仅能够克服载体材料的限制,还能利用天然药物成分自身的治疗功效,对多种疾病发挥协同作用^[36]。

有研究^[37]基于分子共组装技术,首次制造出一种无载体的藤黄酸和光热剂共递送纳米组装体(DG NPs),用于自敏抗肿瘤光热治疗;在小鼠乳腺癌细胞系 4T1 细胞的整个给药过程中显示出综合优势。又有研究开发了一种新型无载体纳米药物(GA-Ce6-FA NPs),通过简单自组装实现化疗联合光动力协同治疗。其中藤黄酸不仅被用作化疗药物,还被设计用于消耗肿瘤中的谷胱甘肽以增强光动力疗效。GA-Ce6-FA NPs 不仅在弱酸性条件下可被 pH 触发促使药物释放,还可以主动诱导 MCF-7 细胞凋亡,并通过化疗-光动力治疗联合效应发挥显著的抗肿瘤作用^[38]。项舒婷^[39]成功制备出藤黄酸-吡啶菁绿无载体靶向纳米体系(GIF NPs),在 4T1 荷瘤裸鼠模型中,GIF NPs 通过主被动靶向,实现在实体瘤良好的富集效果,且在血液中的滞留时间明显增加。激光照射肿瘤部位,不仅可实现温和热疗,还使藤黄酸与吡啶菁绿在肿瘤部位同时有效、精准释放。藤黄酸几乎完全抑制了热激蛋白 90 蛋白的表达从而敏化细胞对光热的反应,从而起到显著的抗肿瘤作用。希望在今后的研究中,藤黄酸无载体纳米制剂可以进一步优化,早日应用于乳腺癌一线治疗中。

3 小结

近年来对藤黄酸在乳腺癌治疗中的研究层出不穷,不仅是因为其显著的抗肿瘤活性,更重要的是它对正常细胞的毒性较低,且从各项研究发现藤黄酸的抗肿瘤机制较为丰富,能从多靶点对乳腺癌细胞起到杀伤作用,这是其他化疗药物无法比拟的。但其单药水溶性差、靶向性低等原因,还无法很好地应用于临床。近年对纳米药物的研究逐渐成熟,也有各种成功案例如白蛋白紫杉醇、多美素等纳米药物成功应用于一线治疗。目前藤黄酸已完成三期临床试验,藤黄酸注射液 I 期临床试验^[40]结果显示:藤黄酸主要不良反应有恶心、呕吐、疼痛和肝损害等。II 期临床试验^[41]结果表明:藤黄酸对晚期癌症的治疗表现出了一定的抗肿瘤效果,但也有注射部位血管刺激、静脉炎和胃肠道不适等不良反应。但在 III 期临床试验结果中藤黄酸在治疗恶性肿瘤上并没有表现出明显的差异,以失败告终。藤黄酸抗肿瘤作用是确实存在的,但临床试验结果不理想,可能是藤黄酸的理化性质限制了其作用。在这三期临床试验中使用的都是注射用藤黄酸,是藤黄经过提取、纯化、精制而成的藤黄酸中药单体,

它水溶性差、体内代谢快、无靶向性、生物利用度低等缺点依然是存在的,这限制了藤黄酸抗肿瘤作用的良好发挥。因而应该进一步优化藤黄酸制剂,借助纳米技术进行药物升级,实现药物效力最大化,再进行临床试验。Ⅲ期临床试验的失败并不能完全否定藤黄酸在乳腺癌中的疗效,我们应该从中吸取经验,再次深入研究其疗效。总之,如何把握藤黄酸的剂量使其能够安全应用乳腺癌及如何做到精准靶向乳腺癌细胞发挥最大药效,这将是接下来重点研究方向。

参考文献

- [1] 王园园,刘超祥,瞿少峰,等. 中药藤黄及其主要成分制剂研究进展[J]. 长江大学学报(自科版)医学下旬刊, 2014, 11(12): 203-205.
- [2] 白皎皎,陈新棉,曾代文,等. 藤黄酸抗肿瘤作用机制及其纳米制剂的研究进展[J]. 华西药学杂志, 2018, 33(6): 656-659.
- [3] 周兰贞,陈红波,李庆林. 藤黄酸的抗肿瘤作用机制研究进展[J]. 安徽医药, 2011, 15(3): 269-271.
- [4] HATAMI E, NAGESH P KB, JAGGI M, et al. Gambogic acid potentiates gemcitabine induced anticancer activity in non-small cell lung cancer [J]. Eur J Pharmacol, 2020, 888: 173486. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173486.
- [5] LIN D, LIN X, HE T, et al. Gambogic acid inhibits the progression of gastric cancer via circRNA_ASAP2/miR-33a-5p/CDK7 axis[J]. Cancer Manag Res, 2020, 12: 9221-9233.
- [6] PAN H, LU LY, WANG XQ, et al. Gambogic acid induces cell apoptosis and inhibits MAPK pathway in PTEN (-/-)/p53 (-/-) prostate cancer cells in vitro and ex vivo [J]. Chin J Integr Med, 2018, 24(2): 109-116.
- [7] LIU X, HU Q, WANG W, et al. A protein-fragment complementation assay reveals that celastrol and gambogic acid suppress ER α mutants in breast cancer [J]. Biochem Pharmacol, 2021, 188: 114583.
- [8] YANG Y, YANG L, YOU QD, et al. Differential apoptotic induction of gambogic acid, a novel anticancer natural product, on hepatoma cells and normal hepatocytes [J]. Cancer Lett, 2007, 256(2): 259-266.
- [9] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [10] WANG Y, SUI Y, TAO Y. Gambogic acid increases the sensitivity to paclitaxel in drug-resistant triple-negative breast cancer via the SHH signaling pathway [J]. Mol Med Rep, 2019, 20(5): 4515-4522.
- [11] WANG S, WANG L, CHEN M, et al. Gambogic acid sensitizes resistant breast cancer cells to doxorubicin through inhibiting P-glycoprotein and suppressing survivin expression [J]. Chem Biol Interact, 2015, 235: 76-84.
- [12] 师春焕. 载多西他赛胶束在克服多药耐药及靶向给药方面的研究[D]. 济南: 山东大学, 2016.
- [13] 王岩. 藤黄酸纳米胶束治疗乳腺癌的研究[D]. 成都: 电子科技大学, 2018.
- [14] 耿倩倩, 陈南征, 董丹凤, 等. MDM2/MDMX 双靶点抑制蛋白在 p53 突变型乳腺癌中的作用及机制 [J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(5): 713-719.
- [15] GU H, WANG X, RAO S, et al. Gambogic acid mediates apoptosis as a p53 inducer through down-regulation of mdm2 in wild-type p53-expressing cancer cells [J]. Mol Cancer Ther, 2008, 7(10): 3298-3305.
- [16] GU H, RAO S, ZHAO J, et al. Gambogic acid reduced bcl-2 expression via p53 in human breast MCF-7 cancer cells [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2009, 135(12): 1777-1782.
- [17] RONG JJ, HU R, QI Q, et al. Gambogic acid down-regulates MDM2 oncogene and induces p21 (Waf1/CIP1) expression independent of p53 [J]. Cancer Lett, 2009, 284(1): 102-112.
- [18] WANG S, XU Y, LI C, et al. Gambogic acid sensitizes breast cancer cells to TRAIL-induced apoptosis by promoting the cross-talk of extrinsic and intrinsic apoptotic signalings [J]. Food Chem Toxicol, 2018, 119: 334-341.
- [19] CHEN J, GU HY, LU N, et al. Microtubule depolymerization and phosphorylation of c-Jun N-terminal kinase-1 and p38 were involved in gambogic acid induced cell cycle arrest and apoptosis in human breast carcinoma MCF-7 cells [J]. Life Sci, 2008, 83(3/4): 103-109.
- [20] LIU Y, CHEN Y, LIN L, et al. Gambogic acid as a candidate for cancer therapy: a review [J]. Int J Nanomedicine, 2020, 15: 10385-10399.
- [21] 罗俊波, 郑瑞锋, 王彦威, 等. 血清 MMP-2、MMP-9 和 CA15-3 水平在乳腺癌中的临床病理学意义及预后价值 [J]. 实用癌症杂志, 2019, 34(2): 195-199.
- [22] QI Q, GU H, YANG Y, et al. Involvement of matrix metalloproteinase 2 and 9 in gambogic acid induced suppression of MDA-MB-435 human breast carcinoma cell lung metastasis [J]. J Mol Med (Berl), 2008, 86(12): 1367-1377.
- [23] LI C, QI Q, LU N, et al. Gambogic acid promotes apoptosis and resistance to metastatic potential in MDA-MB-231 human breast carcinoma cells [J]. Biochem Cell Biol, 2012, 90(6): 718-730.
- [24] FAN L, STRASSER-WEIPPL K, LI JJ, et al. Breast cancer in China [J/OL]. Lancet Oncol, 2014, 15(7): e279-e789. DOI: 10.1016/s1470-2045(13)70567-9.
- [25] 朱晗, 陈宝安. 藤黄酸逆转肿瘤多药耐药的实验研究进展 [J]. 时珍国医国药, 2013, 24(4): 794-796.
- [26] LIU YT, HAO K, LIU XQ, et al. Metabolism and metabolic inhibition of gambogic acid in rat liver microsomes [J]. Acta Pharmacol Sin, 2006, 27(9): 1253-1258.
- [27] PRICE C, CHEN J. MicroRNAs in cancer biology and therapy: current status and perspectives [J]. Genes Dis, 2014, 1(1): 53-63.
- [28] 李哲, 申应涛, 武继彪, 等. 藤黄酸纳米给药系统在肿瘤治疗中的作用研究进展 [J]. 国际药学研究杂志, 2020, 47(12): 1062-1068.
- [29] 顾华芳, 徐歌, 朱柯武, 等. 脂质体主动载药技术研究进展 [J]. 中国药剂学杂志, 2021, 19(6): 173-185.
- [30] DODDAPANENI R, PATEL K, OWAID IH, et al. Tumor neo-vasculature-targeted cationic PEGylated liposomes of gambogic acid for the treatment of triple-negative breast cancer [J]. Drug Deliv, 2016, 23(4): 1232-1241.

- [31] HUANG R, LI J, KEBEBE D, et al. Cell penetrating peptides functionalized gambogic acid-nanostructured lipid carrier for cancer treatment[J]. Drug Deliv, 2018, 25(1): 757-765.
- [32] NA K, LIU K, YU J, et al. A solvent-assisted active loading technology to prepare gambogic acid and all-trans retinoic acid co-encapsulated liposomes for synergistic anticancer therapy[J]. Drug Deliv Transl Res, 2020, 10(1): 146-158.
- [33] MLINAR LB, CHUNG EJ, WONDER EA, et al. Active targeting of early and mid-stage atherosclerotic plaques using self-assembled peptide amphiphile micelles [J]. Biomaterials, 2014, 35(30): 8678-8686.
- [34] KANG Y, LU L, LAN J, et al. Redox-responsive polymeric micelles formed by conjugating gambogic acid with bioreducible poly (amido amine)s for the co-delivery of docetaxel and MMP-9 shRNA[J]. Acta Biomater, 2018, 68: 137-153.
- [35] SANG M M, LIU F L, WANG Y, et al. A novel redox/pH dual-responsive and hyaluronic acid-decorated multifunctional magnetic complex micelle for targeted gambogic acid delivery for the treatment of triple negative breast cancer [J]. Drug Deliv, 2018, 25(1): 1846-1857.
- [36] 冯星星, 谢琪, 杨丛莲, 等. 基于中药活性成分自组装的无载体纳米制剂[J]. 药学报, 2021, 56(12): 3203-3211.
- [37] SHAN XZ, ZHANG XB, WANG C, et al. Molecularly engineered carrier-free co-delivery nanoassembly for self-sensitized photothermal cancer therapy [J]. J Nanobiotechnology, 2021, 19(1): 282.
- [38] LAN JS, LIU L, ZENG RF, et al. Tumor-specific carrier-free nanodrugs with GSH depletion and enhanced ROS generation for endogenous synergistic anti-tumor by a chemotherapy-photodynamic therapy [J]. Chemical Engineering Journal, 2021, 407: 127212.DOI:10.1016/j.cej.2020.127212.
- [39] 项舒婷. 藤黄酸-吡啶菁绿无载体靶向纳米体系的构建及其用于成像介导的肿瘤联合治疗研究 [D]. 泉州: 华侨大学, 2020.
- [40] 周政涛. 注射用藤黄酸 I 期临床耐受性及药代动力学试验 [D]. 北京: 中国协和医科大学, 2006.
- [41] 詹晓凯. 藤黄酸 II a 期临床总结报告 [D]. 北京: 中国协和医科大学, 2008.

(收稿日期: 2022-07-15, 修回日期: 2022-08-18)

引用本文: 何美云, 荣卓, 赵若楠, 等. 中药活性成分防治缺血性心脏病作用机制研究进展[J]. 安徽医药, 2024, 28(1): 5-10. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2024.01.002.

◇ 综述 ◇



中药活性成分防治缺血性心脏病作用机制研究进展

何美云¹, 荣卓², 赵若楠¹, 麻玉成¹, 张梦帆¹, 陈瑞丹³, 邵静⁴

作者单位:¹河南中医药大学第一临床医学院, 河南 郑州 450000;²新乡医学院三全学院, 河南 新乡 453003;³郑州市第三人民医院中医科, 河南 郑州 450000;⁴河南中医药大学第一附属医院老年病科, 河南 郑州 450000

通信作者: 邵静, 女, 主任医师, 博士生导师, 研究方向为心血管疾病的中医药防治, Email: shaojing1390@163.com

基金项目: 河南省中医药科学研究专项课题-重大专项(2018ZYD08)

摘要 缺血性心脏病(IHD)是由于冠脉循环供血改变引起冠脉血流和心肌需求之间不对等而导致心肌细胞受损的一种多发性疾病。中药活性成分具有来源广泛、成分明确、多靶点的优势。为明确中药活性成分防治IHD病理机制, 归纳了中药活性成分在防治IHD研究中几个关键环节(氧化应激、细胞凋亡及其自噬、炎症反应)研究的主要进展, 分析了中药活性成分抗心肌细胞损伤和死亡的治疗策略及作用机制, 在此基础上对中药活性成分防治IHD的研究前景进行了展望, 以期对中医药防治IHD提供科学依据。

关键词 心肌缺血; 中草药; 活性成分; 氧化应激; 凋亡; 自噬; 炎症反应; 综述

Research progress on the mechanism of active ingredients of traditional Chinese medicine in preventing ischemic heart disease

HE Meiyun¹, RONG Zhuo², ZHAO Ruonan¹, MA Yucheng¹, ZHANG Mengfan¹, CHEN Ruidan³, SHAO Jing⁴

Author Affiliations:¹He'nan University of Traditional Chinese Medicine First Clinical Medical College, Zhengzhou, He'nan 450000, China;²Sanquan College of Xinxiang Medical College, Xinxiang, He'nan 453003, China;³The Third People's Hospital of Zhengzhou, Department of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou, He'nan 450000, China;⁴Department of Geriatrics, First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou, He'nan 450000, China

Abstract Ischemic heart disease (IHD) is a serious and multiple disease that endangers human health due to myocardial cell damage