抗神经胶质瘤——皂苷类抗癌新药开发的突破口？*

□汤海峰** 马 宁 田 冶 袁卫华
（第四军医大学西京医院药剂科 西安 710032）
易杨华 张淑瑜 潘敏祥 韩 华
（第二军医大学药学院海洋药物研究中心 上海 200433）
程 光 林 洪 周 杰（第四军医大学西京医院脑科医院 西安 710032）
邱 峰 姚新生**（沈阳药科大学中药学院天然药化教研室 沈阳 110015）
林厚文（第二军医大学长征医院药剂科 上海 200003）
王晓娟（第四军医大学口腔医学院药剂科 西安 710032）

摘 要：本文总结了课题组近年来对10种海洋生物和中药中具有抗肿瘤特别是抗神经胶质瘤作用的皂苷成分的研究成果。对3种海星、5种海参和2种植物中药的皂苷成分进行了系统的提取、分离和结构鉴定，共鉴定了78个皂苷，其中新化合物53个，多数化合物都具有新颖的结构特征。多数皂苷具有显著的体外抗肿瘤特别是抗神经胶质瘤作用，部分皂苷经原位给药(间质化疗)显示显著的体内抗胶质瘤作用并克服了皂苷常见的溶血副作用。抗肿瘤作用机制涉及干预细胞周期、诱导凋亡、微管稳定以及多条信号通路。该研究为进一步开发抗胶质瘤新药提供了有价值的先导化合物和科学依据。皂苷原位给药方式的成功有效克服了限制皂苷成药性的关键瓶颈——溶血性，表明抗神经胶质瘤可能是皂苷类抗癌新药开发的突破口。

关键词：海洋生物 中药 皂苷 抗肿瘤 神经胶质瘤 间质化疗
doi: 10.3969/j.issn.1674-3849.2010.06.003

皂苷的抗肿瘤作用已引起越来越广泛关注，鉴于大量皂苷抗肿瘤作用显著、作用机制复杂多样，因此其作为天然来源的肿瘤化疗药物具有重要的研究价值和诱人的开发前景。但绝大多数皂苷具溶血作

收稿日期：2010-02-09
修回日期：2010-11-18
* 国家“863”计划项目（2006AA09Z423）：海星和海绵中抗肿瘤先导化合物的发现及活性评价，负责人：林厚文；国家“863”计划项目（2007AA09Z401）：基于化学生态学的海洋苔藓动物次生代谢产物结构多样性及其抗肿瘤活性先导化合物的发现，负责人：汤海峰；国家自然科学基金（20502035）：基于促微管聚合作用的海星皂苷的分离鉴定和抗肿瘤活性研究，负责人：汤海峰；国家自然科学基金（30873402）：新的中药皂苷成份抑制恶性胶质瘤增殖的机制研究及构效关系分析，负责人：程光。
** 通讯作者：汤海峰，博士，主任药师，硕士研究生导师，主要研究方向：天然药物化学和中药、海洋药物研发，Tel：029-84775471，E-mail：tanghaifeng71@163.com；姚新生，本刊顾问，博士生导师，中国工程院院士，主要研究方向：中药及天然药物活性成分的研究，E-mail：tyaos@jnu.edu.cn。

PDF 文件使用 "pdfFactory Pro" 试用版本创建 www.fineprint.cn

用，限制其难以采用循环系统给药途径，而皂苷口服给药的吸收和代谢还存在诸多疑问，因此大多数在体外试验中显示显著药理活性的皂苷无法被开发利用，这已成为皂苷类新药开发的最严重限制瓶颈。

胶质瘤是神经系统肿瘤中最常见的类型，多数需要手术治疗，但绝大多数会在短期内原位复发，因此必须结合化疗等综合治疗。间质化疗（Interstitial Chemotherapy）的原位给药方式使药物直接作用于肿瘤，在瘤腔保持持续的高浓度，有效避开血脑屏障，避免了系统化疗引起的全身副作用。此外，由于在手术过程中可留置导管或化疗囊，在操作方面简单易行，已越来越多地替代全身给药结合血脑屏障开放的传统方式，成为治疗胶质瘤的有效新途径之一[1]。

基于上述背景，通过类似间质化疗的原位给药方式，将在体外试验中显示显著抗肿瘤活性的皂苷用于抗神经胶质瘤治疗，将可有效规避其因溶血通性而无法用于注射给药的难题，无疑将具有较大的成功可能性。因

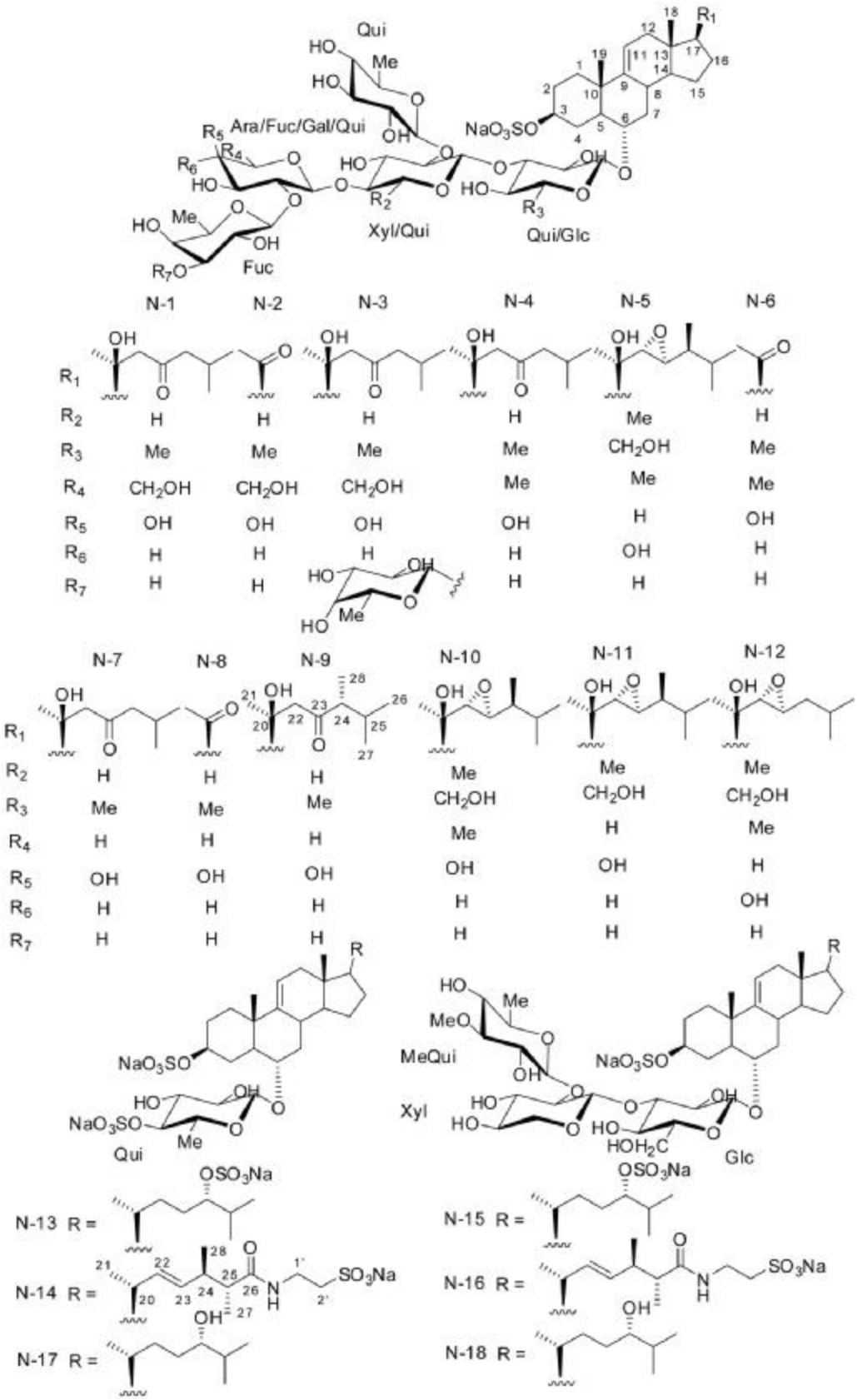

图1　面包海星中的海星皂苷

PDF 文件使用 "pdfFactory Pro" 试用版本创建 www.fineprint.cn

此，作为抗神经胶质瘤新药开发将是皂苷类抗癌新药开发的一个重要突破口，必将为目前大量处于研究阶段的皂苷类新药开发提供启示。

本课题组近年来对面包海星、中华五角海星和中华疣海星等 3 种海星、紫伪翼手参、棕环海参、方柱五角海参、图纹白尼参和奇乳海参等 5 种海参、九节龙和土贝母等 2 种中药中具有抗肿瘤特别是抗胶质瘤作用的皂苷成分进行了系统研究，初步验证了皂苷作为抗胶质瘤新药开发的可能性。

一、海星皂苷的研究

1. 面包海星中的海星皂苷成分研究

面包海星（Culcita novaeguineae）为瘤海星科大型海星，在我国南海珊瑚礁区有大量分布。对其化学成分的报道较少，对其中海星皂苷类成分的研究尚属空白。作者从采自海南三亚海域的面包海星的正丁醇提取物中分离鉴定了 18 个海星皂苷，包括 13 个新化合物 N-6~N-18，见图 1。这 13 个成分均具有非常新颖的结构特征。深入的药理研究表明，这些海星皂苷多数对稻瘟霉模型显示活性并具有显著的肿瘤细胞毒性[2~8]。进一步试验表明，N-7，N-9，N-11 和 N-7a（N-7 的结构衍生物）对多种恶性胶质瘤细胞系显示较强抑制作用，IC_{50} 值与临床常用于恶性脑肿瘤治疗的盐酸尼莫司汀（ACNU）接近，但不影响原代培养的人神经胶质细胞生长，见表 1。采用 1%兔红细胞检测了 N-7，N-9，N-11 和 N-7a 的溶血作用，发现均有一定溶血活性，ED_{50} 值（发生 50%溶血时的样品浓度）分别为

表 1 海星皂苷对 4 种人源性、1 种大鼠源性恶性胶质瘤细胞系以及原代培养的人神经胶质细胞的抑制作用（IC_{50} 值，μmol·L^{-1}）

海星皂苷	U87MG	U251MG	BT325	SHG44	C-6	神经胶质细胞
N-7	2.88±0.31	2.24±0.38	3.72±0.85	3.86±0.92	1.82±0.09	>50
N-9	2.10±0.24	2.45±0.40	2.66±0.78	3.05±0.60	1.40±0.07	>50
N-11	2.49±0.28	3.05±0.31	2.83±0.86	3.22±0.74	1.45±0.10	>50
N-7a	1.22±0.25	1.46±0.22	1.88±0.45	1.97±0.51	0.59±0.05	>50
ACNU	0.84 ± 0.04	0.98±0.06	1.55±0.26	2.90±0.44	0.42±0.08	>50

表 2 海星皂苷在两种动物模型上对胶质瘤的抑制作用

样品	T/C(%)	
	G422 荷瘤昆明小鼠模型	SD 大鼠立体定向单侧尾状核原位接种 C6 胶质瘤模型
N-7	25±5	29±8
N-9	23±3	32±9
N-11	16±8	24±10
ACNU	20±2	28±4
人参皂苷 Rh_2	48±5	40±9

表 3 部分海星皂苷在微管蛋白聚合筛选中的活性（10 μg·mL^{-1}）

	N-7	N-9	N-11	N-13	N-14	N-15	N-16	Fr.H	paclitaxel
Pe(%)	16	18	17	27	19	40	23	28	31
Pk(%)	64	75	67	92	77	145	86	81	100

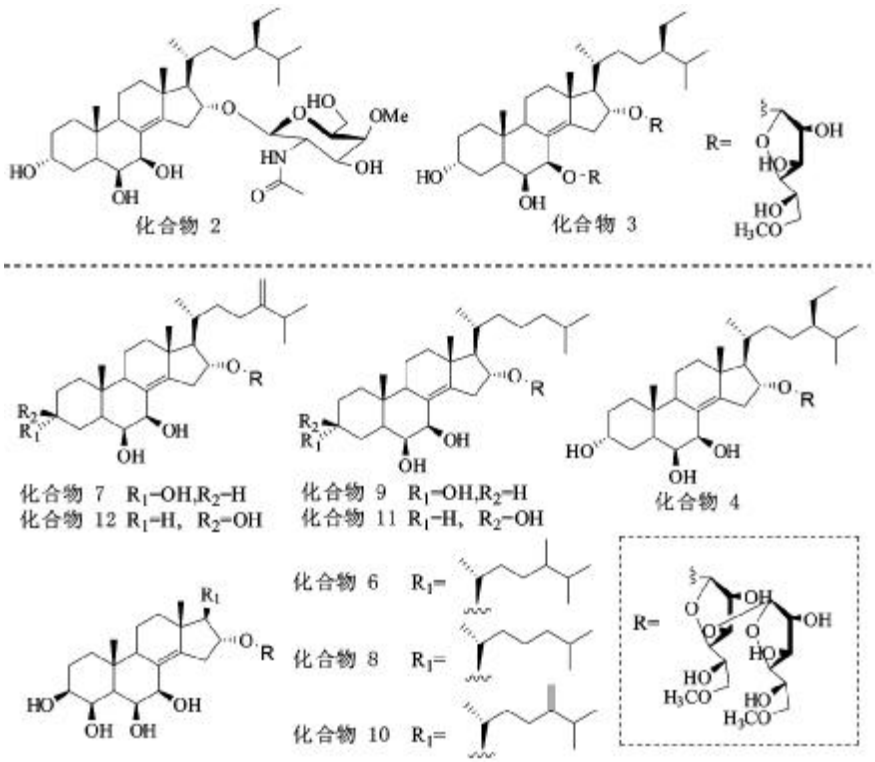

图 2 中华五角海星中的多羟基甾体皂苷

PDF 文件使用 "pdfFactory Pro" 试用版本创建 www.fineprint.cn

12.9,24.8,31.3 和 39.5μmol·L^{-1},N-11 和 N-7a 的溶血作用较弱。

构建了 G422 荷瘤昆明小鼠模型(模型 1)和 SD 大鼠立体定向单侧尾状核原位接种模型(C6 胶质瘤,模型 2),分别探索了尾静脉给药(模型 1 和 2)、瘤间质给药(模型 1)、成瘤侧颈内动脉微量注射给药和瘤周留置导管原位给药(模型 2)等多种给药途径,发现由于海星皂苷较强的溶血作用而致尾静脉给药和成瘤侧颈内动脉微量注射给药试验失败。海星皂苷瘤间质给药和瘤周留置导管原位给药途径均成功实施,试验期间未发生动物死亡,体重无统计学意义降低。

结果显示(表 2):在 2 个模型中,N-7,N-9 和 N-11 均显著抑制胶质瘤增殖,疗效与盐酸尼莫司汀组相当;其中在模型 2 中,N-11 组有 2 只动物的肿瘤完全消失。由于阳性对照盐酸尼莫司汀组在 2 个模型中均发生了动物死亡(分别为 3/11 和 4/10),而样品组均无死亡,表明 N-7,N-9 和 N-11 具有较低的毒性。

海星皂苷与绝大多数皂苷类化合物一样具有溶血作用,限制其难以采用循环系统给药途径。在上述试验中,给药途径类似于临床较常用于胶质瘤治疗的间质化疗,由于不经过血液循环系统,克服了海星皂苷的溶血副作用这一临床应用障碍,为其新药开发找到了突破口。

选择 N-7 作为代表,利用 U87MG 细胞探讨了此类海星皂苷抗恶性胶质瘤的作用机制。分析试验结果得出结论:N-7 可能主要通过诱导 Bcl-2 表达下调、Bax 表达上调进而诱导肿瘤细胞凋亡的方式达到抗肿瘤作用[9~10]。

对这些海星皂苷进行了微管蛋白聚合体外筛选模型筛选,发现有 3 种显示了阳性结果,其中 N-15

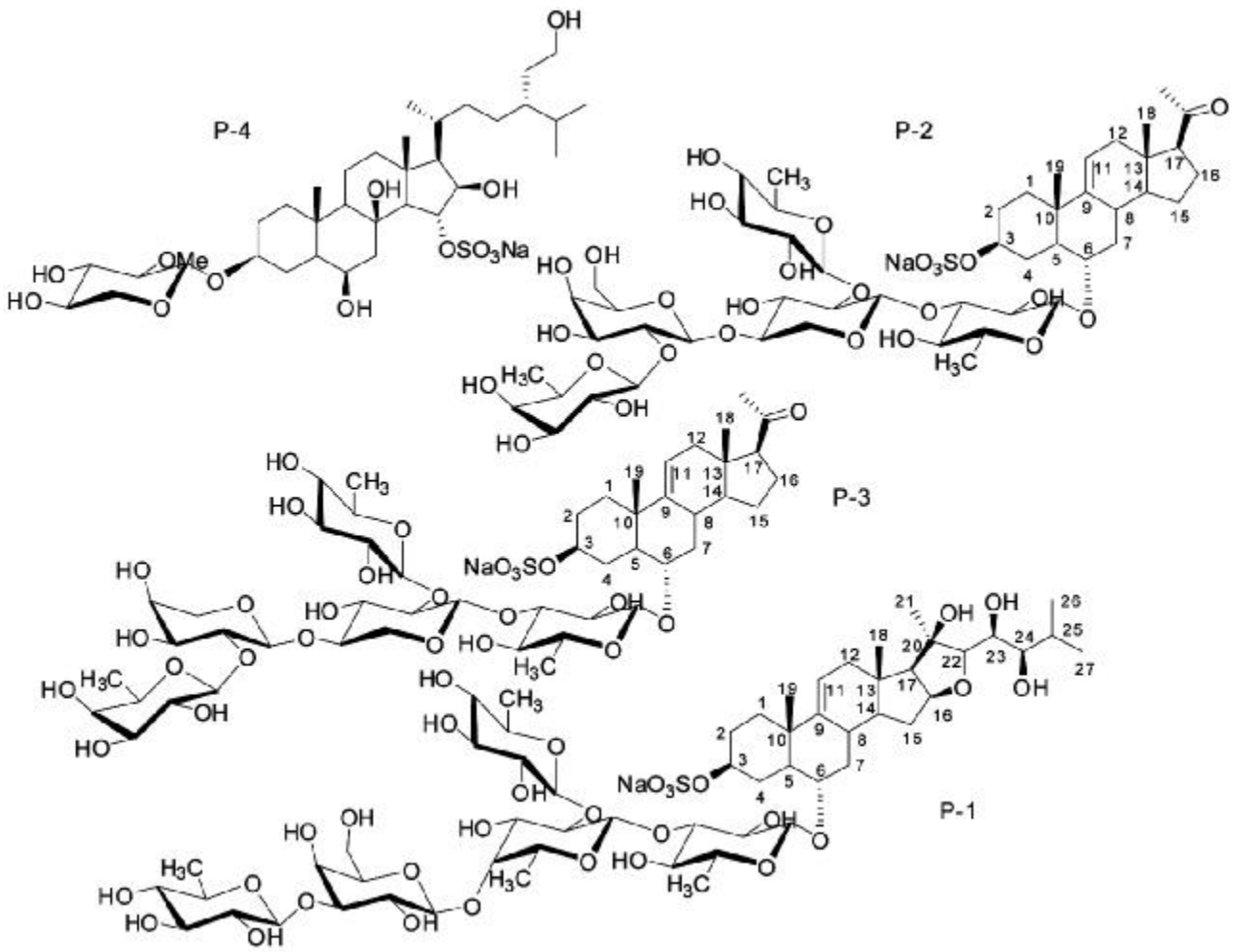

图 3　中华瘤海星中的海星皂苷和多羟基甾体皂苷

PDF 文件使用 "pdfFactory Pro" 试用版本创建 www.fineprint.cn

的作用最为显著(见表 3)。采用中空纤维模型对 N-15 进行了小鼠体内抗肿瘤作用测试，结果表明其可抑制多种肿瘤的生长。采用免疫荧光标记技术,以 Hela S3 细胞为靶细胞，观察到 N-15 可诱导大量微管束的形成，这从细胞内水平确认了其促微管蛋白聚合作用。

利用 U87MG 细胞探讨了 N-15 对恶性胶质细胞瘤细胞的作用机制，试验结果表明:N-15 作用于微管,继而发生细胞周期阻滞,引起线粒体结构损伤,出现线粒体嵴断裂、△Ψm 下降、细胞色素 c 释放增多、Caspase 3 蛋白活化,最终引起细胞凋亡,其抑制肿瘤细胞增殖的途径可能主要是线粒体凋亡途径。

2. 中华五角海星中的多羟基甾体皂苷成分研究

中华五角海星(Anthenea chinensis)又名中华花瘤海星，属于瘤海星科，主要分布在我国东南沿海地带,蕴藏量丰富。但是,尚未见对其化学成分的研究报道。作者从采自我国三亚海域的中华五角海星中分离鉴定了 10 个多羟基甾体皂苷类成分,见图 2。这 10 个成分均为新化合物,并具有新颖的结构特征。其中 5 个化合物具有肿瘤细胞毒性，但对不同肿瘤细胞株(特别是神经胶质瘤 U87MG 细胞)表现出选择性,这可能与其结构间的细微差别有关。在微管蛋白聚合活性筛选中，发现化合物 2 和 3 显示了阳性结果，可能会成为目前为数不多的类似紫杉醇作用机制的微管稳定剂类抗癌药中一种新的结构类型[11~12]。

3. 中华疣海星中的甾体皂苷成分研究

从采自三亚海域的中华疣海星(Pentaceraster chinensis)的乙醇提取物中分离鉴定了 4 个甾体皂苷成分[13],包括 3 个海星皂苷和 1 个多羟基甾醇苷,其中 P-1 和 P-4 为新化合物,见图 3。

药理研究发现 P-1 和 P-4 具有较强肿瘤细胞毒性。以 U87MG 细胞为靶细胞,对 P-1 做了作用机制的探讨,结果表明其可能主要通过诱导 Bcl-2 表达下调、Bax 表达上调进而诱导肿瘤细胞凋亡的方式达到抗肿瘤作用。

二、海参皂苷的研究

1. 棕环海参中的海参皂苷研究

从采自我国广东湛江海域的棕环海参(Holothuria fuscocinerea)的乙醇提取物中分离鉴定了 6 个海参皂苷成分,包括 3 个新化合物 HF-2,HF-3 和 HF-4,见图 4。HF-2 和 HF-3 具有 22 位羰基的新颖侧链结构,这一结构在海参皂苷中属首次发现[14~15]。

2. 紫伪翼手参中的海参皂苷研究

从采自我国三亚海域的紫伪翼手参 (Pseudo-colochirus violaceus)的乙醇提取物中分离鉴定了 7 个

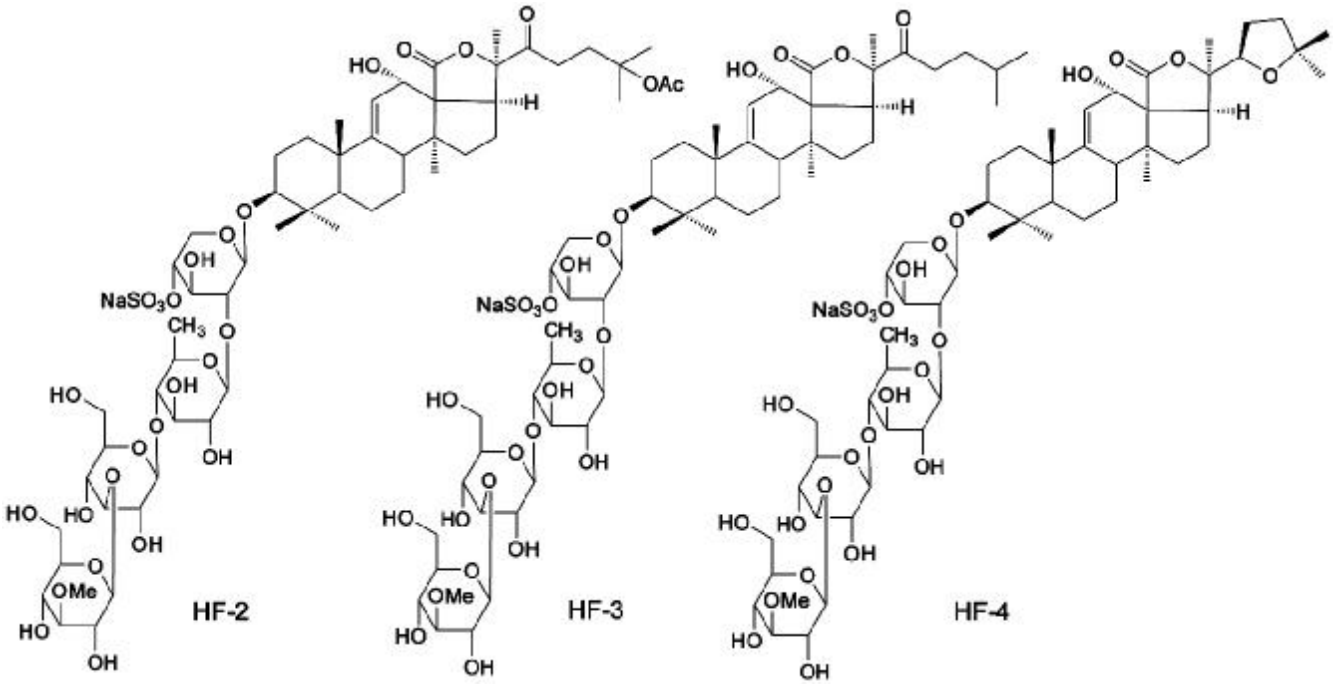

图 4 棕环海参中新的海参皂苷

PDF 文件使用 "pdfFactory Pro" 试用版本创建 www.fineprint.cn

海参皂苷成分,包括 5 个新化合物 PV-2,PV-3,PV-5,PV-6 和 PV-11,见图 5。其中 PV-6 具有新的苷元结构[16~19]。

上述两种海参中的 13 个海参皂苷均对多种肿瘤细胞具有显著细胞毒性。HF-2 和 PV-1 具有较强的胶质瘤细胞毒性。对 HF-2 抑制人脑胶质母细胞瘤 U251 细胞的作用机制作了深入研究,试验结果表明:HF-2 可能主要通过诱导 survivin 表达下调进而诱导肿瘤细胞凋亡的方式达到抗肿瘤作用[20]。

3. 方柱五角海参中的海参皂苷研究

从采自我国广东湛江海域的方柱五角海参(Pentacta quadrangularis)的乙醇提取物中分离鉴定了 2 个已知海参皂苷 Philinopsides A(4)、B(5)和 3 个新化合物 Pentactasides Ⅰ(1)、Ⅱ(2)和Ⅲ(3),见图 6。皂苷 1 和 2 的三糖基糖链结构在海参皂苷中非常罕见[21]。3 个新化合物对 6 种肿瘤细胞株(包括 U87MG 细胞)

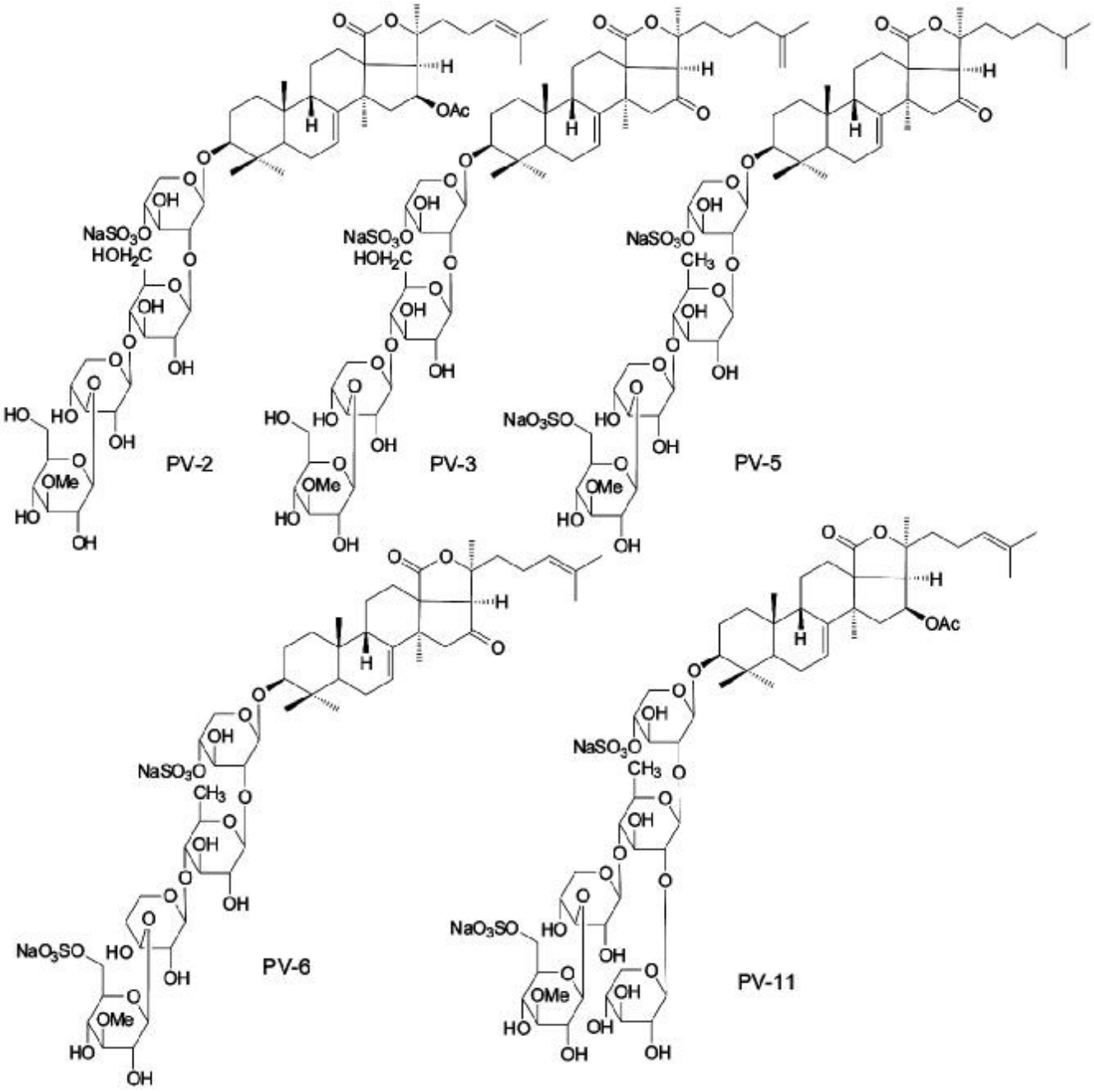

图 5 紫伪翼手参中新的海参皂苷

PDF 文件使用 "pdfFactory Pro" 试用版本创建 www.fineprint.cn

显示出显著的生长抑制作用。

4. 图纹白尼参中的海参皂苷研究

从采自三亚海域的图纹白尼参(Bohadschia marmorata)的乙醇提取物中分离鉴定了 9 个海参皂苷成分,包括 6 个新化合物 1~4 和 7,8[22~23],见图 7。皂苷 3,4 和 7 具有显著抗胶质瘤作用。

5. 奇乳海参中的海参皂苷研究

从采自三亚海域的奇乳海参(Holothuria(Microthele)axiloga)的正丁醇萃取部位分离鉴定了 4 个海参皂苷成分,包括 3 个新化合物 1~3[24],见图8。皂苷 3 具有显著抗胶质瘤作用。

三、中药中抗肿瘤皂苷的研究

1. 九节龙中的三萜皂苷研究

从九节龙 Ardisia pusilla 全草中分离鉴定了 2 种已知皂苷 Ardipusillosides Ⅰ(9),Ⅱ(10),和 6 种新的三萜皂苷 Ardipusillosides Ⅲ(1)、Ⅳ(2)、Ardipusillosides A~D (3~6)以及 2 种在紫金牛属其他植物中曾分离到的皂苷 Ardisiacrispins B (7)和 A (8),见图 9。6 个新化合物均具有新颖的结构特征[25~27]。MTT 法筛选表明:除皂苷 6 无活性、皂苷 8 具有中等强度活性外,其余 8 种皂苷均对人恶性胶质瘤 U251MG 细胞显示显著细胞毒性,并均不影响人原代星形胶质细胞的生长[28]。

进一步的测试表明,皂苷 3 和 4 对多种恶性胶质瘤细胞系均具有显著抑制作用,但对 K-562 等肿瘤细胞抑制作用较弱,表明对不同肿瘤具有较强选择性。

我们采用 G422 荷瘤昆明小鼠模型瘤间质给药和 SD 大鼠立体定向单侧尾状核原位接种模型(C6 胶质瘤)瘤周留置导管原位给药,观察到皂苷 1,3 和 4 对胶质瘤具有显著抑制作用,疗效与盐酸尼莫司汀组相当,优于人参皂苷 Rh_2 组,见表 4。由于阳性对照盐酸尼莫司汀组在 2 个模型中均发生了动物死亡(分别为 2/9 和 3/10),而样品组均无,表明 3 种皂苷具有较低的毒性。

我们对皂苷 1 的具体抗肿瘤作用进行了深入研究,发现其以剂量和时间依赖方式抑制 U251 细胞活性,诱导细胞染色质浓缩聚集、DNA 断裂等典型凋亡改变。机制研究表明 BAD 去磷酸化和酶解凋亡信号途径参与到 1 诱导的恶性胶质瘤细胞凋亡进程,是其重要的内在分子机制,同时也涉及到 caspase-8 和 caspase-3 介导的细胞外凋亡信号途径[28~29]。此外,对皂苷 9 诱导U87MG 细胞凋亡的作用机制也进行了深

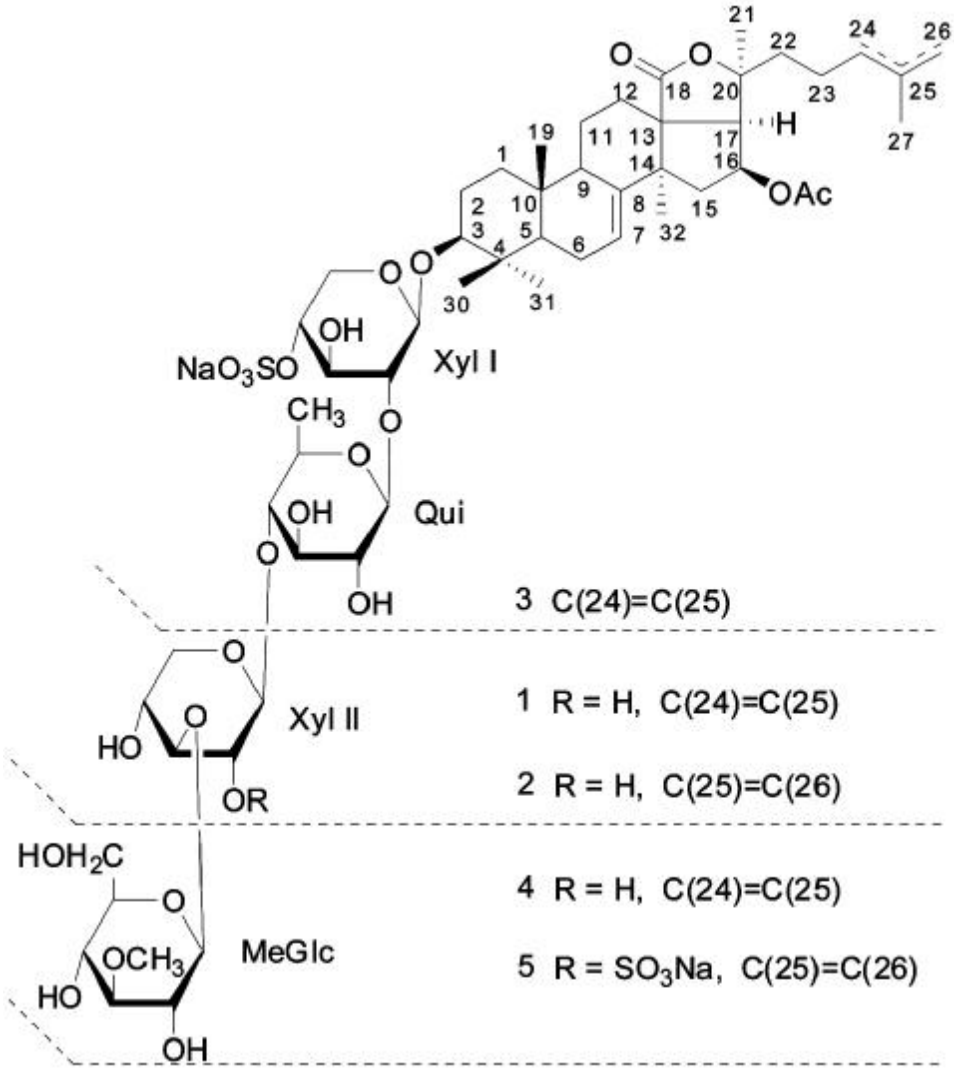

图 6 方柱五角海参中的海参皂苷

PDF 文件使用 "pdfFactory Pro" 试用版本创建 www.fineprint.cn

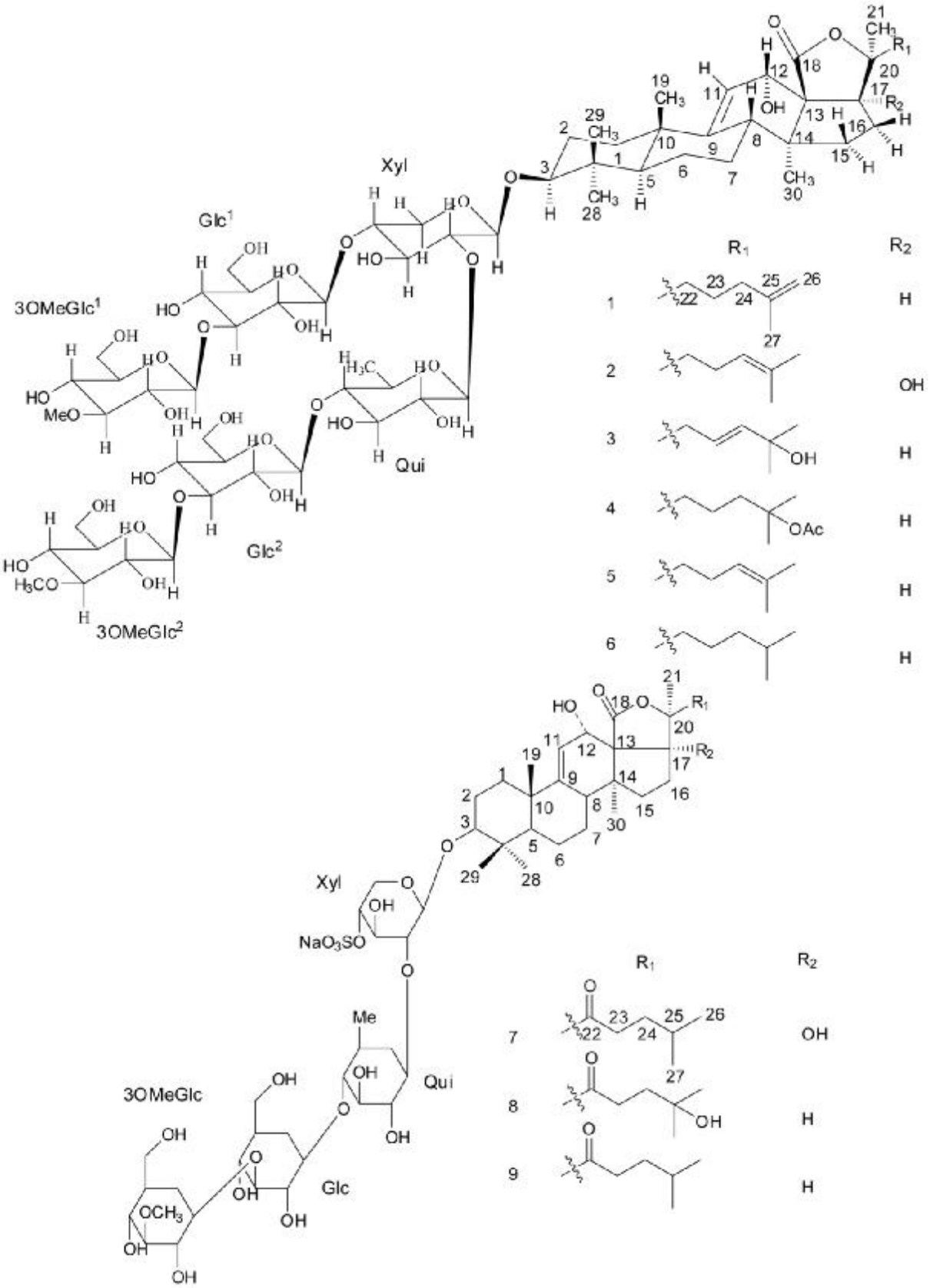

图 7　图纹白尼参中的海参皂苷

PDF 文件使用 "pdfFactory Pro" 试用版本创建 www.fineprint.cn

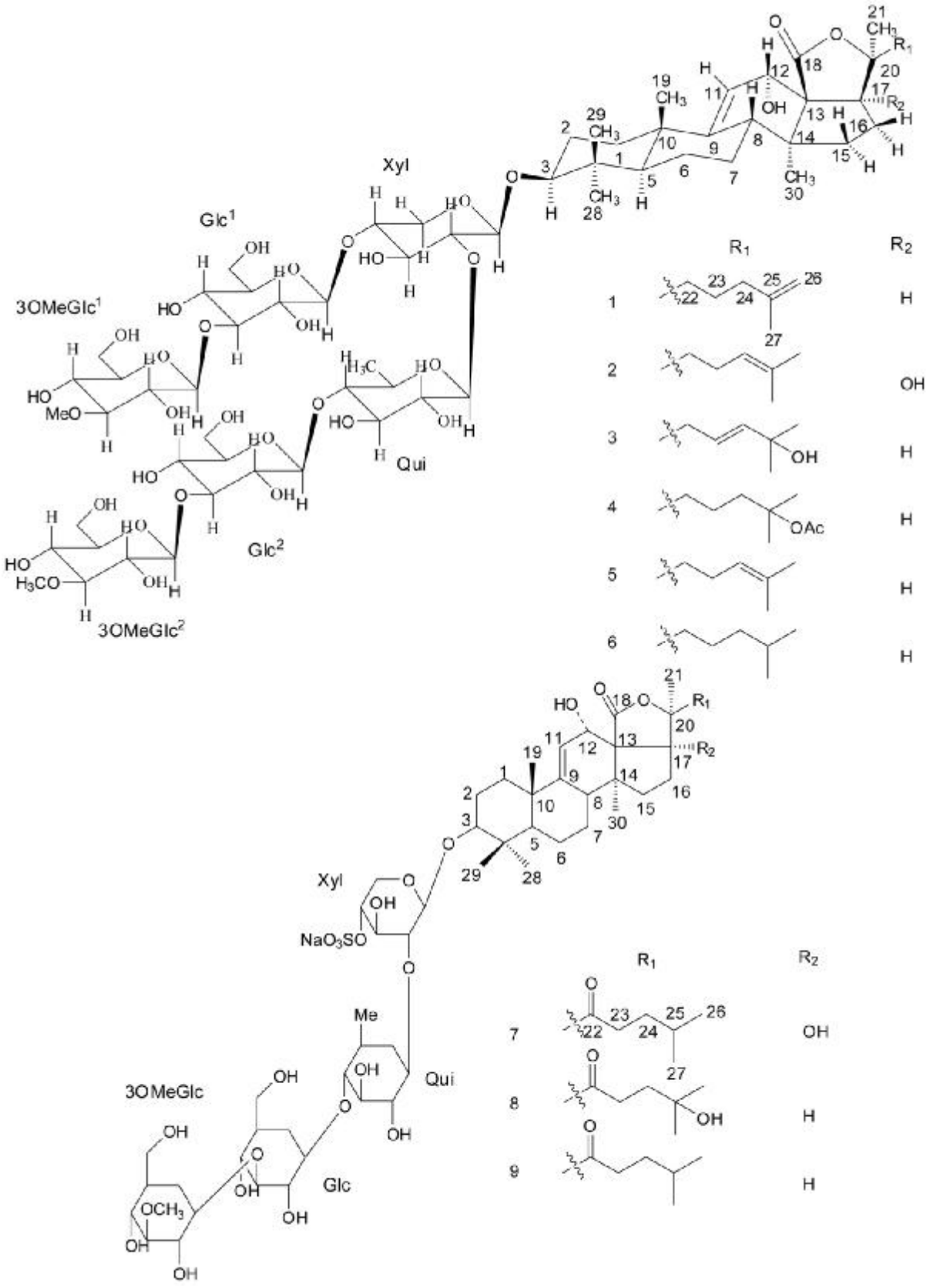

图 8 奇乳海参中的海参皂苷

PDF 文件使用 "pdfFactory Pro" 试用版本创建 www.fineprint.cn

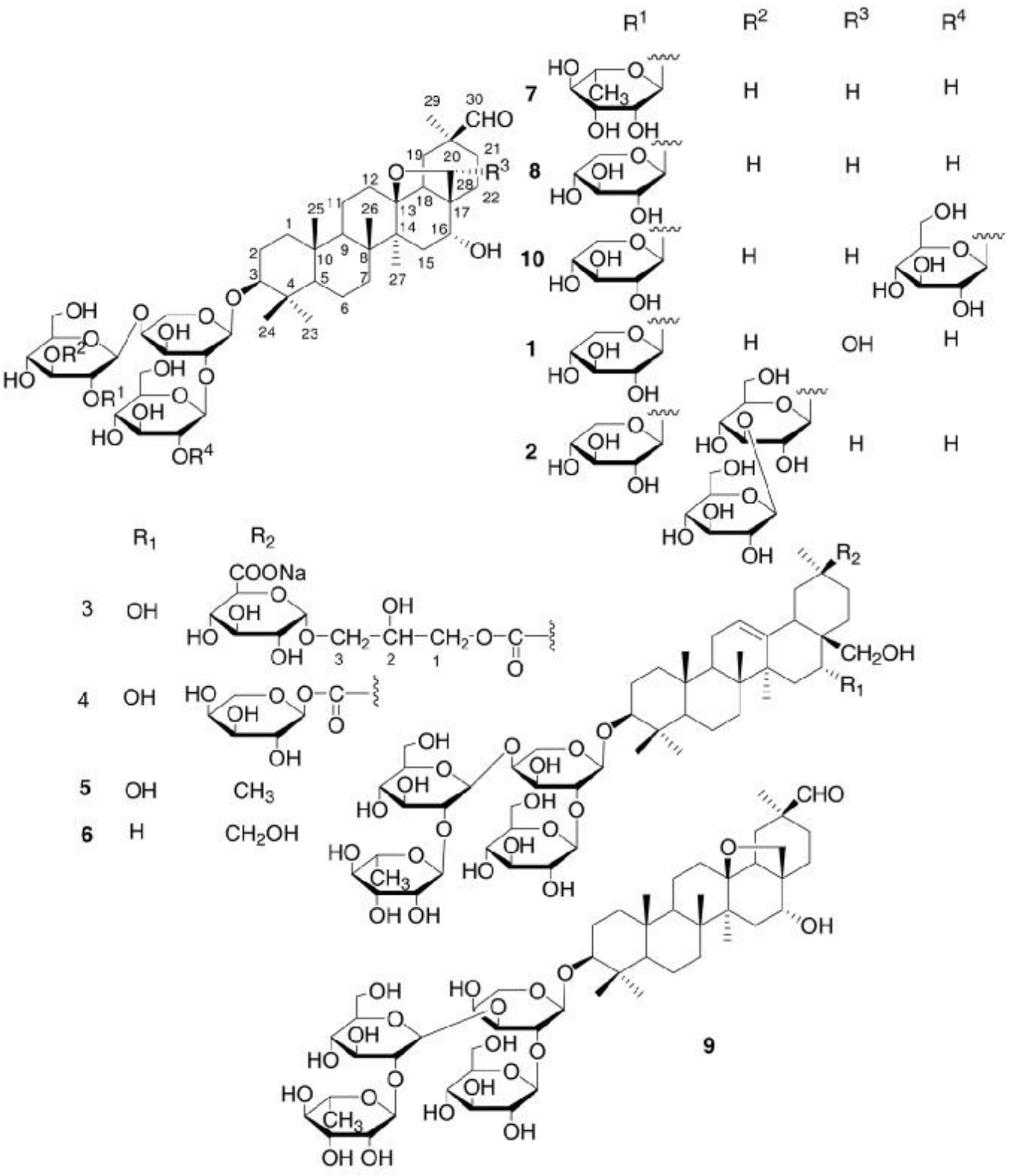

图 9　九节龙中的三萜皂苷

PDF 文件使用 "pdfFactory Pro" 试用版本创建 www.fineprint.cn

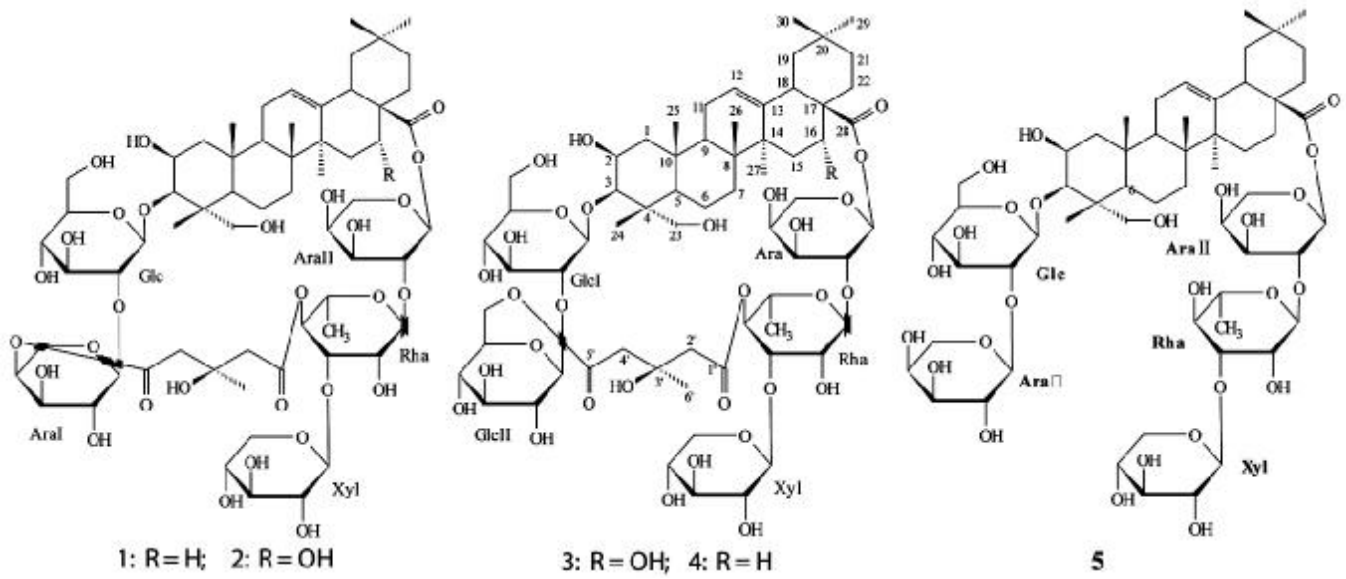

图 10 土贝母中的三萜皂苷

表 4 皂苷 1,3 和 4 在两种动物模型上对胶质瘤的抑制作用

样品	T/C(%)	
	G422 荷瘤昆明小鼠模型	SD 大鼠立体定向单侧尾状核原位接种 C6 胶质瘤模型
1	28	33
3	23	28
4	25	31
ACNU	21	30
人参皂苷 Rh_2	47	39

入探讨[30]。

2. 土贝母中的三萜皂苷研究

中药土贝母(Bolbostemma paniculatum)中含有一类结构非常独特的环形双糖链皂苷(Cyclic bisdesmoside)。作者对其皂苷成分进行了研究,除分离到 3 个已知环形双糖链皂苷 1~3 外,又获得 1 个新的同类型皂苷土贝母皂苷 V (4)以及 1 个开环的新天然产物 5[31~33],见图 10。

新化合物 4 和 5 显著抑制 U87MG 细胞生长,机制研究表明:4 可能主要通过诱导 Bcl-2 表达下调、Bax 表达上调进而诱导肿瘤细胞凋亡的方式达到抗肿瘤作用[34]。

四、结 语

近年来,本课题组在对 10 种海洋生物和中药中皂苷成分的研究中共鉴定了 78 个皂苷,其中新化合物53 个,多数新化合物都具有新颖的结构特征。对多数皂苷成分进行了体外、体内抗肿瘤活性测试以及具体作用机制研究,发现了一批具有新颖作用机制、活性显著的抗肿瘤特别是抗胶质瘤化合物,为进一步开发抗肿瘤新药提供了有价值的先导化合物和科学依据。

初步的实验结果表明:皂苷原位给药方式能够有效克服限制皂苷成药性的关键瓶颈——溶血性。因此,对于目前大多数在体外显示抗肿瘤活性而溶血性较强的皂苷成分,均可尝试通过原位给药途径作为抗神经胶质瘤新药进行研发。抗神经胶质瘤(或其他宜于原位给药的肿瘤)将可能成为皂苷类抗癌新药开发的突破口,如能从该方向深入研究,有可能在不远的将来产生一大批皂苷类抗神经胶质瘤(或其他宜于原位给药的肿瘤)新药。

参考文献

1 Rhines LD, Sampath P, DiMeco F, et al. Local immunotherapy with interleukin-2 delivered from biodegradable polymer microspheres combined with interstitial chemotherapy: a novel treatment for experimental malignant glioma. Neurosurgery, 2003, 52(4):872~879.

2 Tang HF, Yi YH, Li L, et al. Bioactive asterosaponins from the starfish Culcita novaeguineae. J Nat Prod, 2005, 68(3):337~341.

3 Tang HF, Yi YH, Li L, et al. Three new asterosaponins from the starfish Culcita novaeguineae and their bioactivity. Planta Med, 2005, 71(5):458~463.

PDF 文件使用 "pdfFactory Pro" 试用版本创建 www.fineprint.cn

4 Tang HF, Yi YH, Li L, et al. A new asterosaponin from the starfish Culcita novaeguineae. Chin Chem Lett, 2005, 16(5):619~622.

5 Tang HF, Yi YH, Li L, et al. Asterosaponins from the starfish Culcita novaeguineae and their bioactivities. Fitoterapia, 2006, 77(1):28~34.

6 Tang HF, Cheng G, Wu J, et al. Cytotoxic asterosaponins capable of promoting polymerization of tubulin from the starfish Culcita novaeguineae. J Nat Prod, 2009, 72(2):284~289.

7 Ma XG, Tang HF, Zhao CH, et al. Two new 24-hydroxylated asterosaponins from Culcita novaeguineae. Chin Chem Lett, 2009, 20(10):1227~1230.

8 汤海峰,易杨华,李玲,等. 利用稻瘟霉分生孢子跟踪分离面包海星中的海星皂苷活性成分. 中国海洋药物,2005,24(3):5~9.

9 Cheng G, Zhang X, Tang HF, et al. Asterosaponin 1, a cytostatic compound from the starfish Culcita novaeguineae, fuctions by inducing apoptosis in human glioblastoma U87MG cells. J Neuro-Oncol, 2006, 79(3):235~241.

10 程光,张赟,章翔,等. 面包海星皂苷-1对恶性胶质瘤细胞系U87MG增殖抑制的体外研究. 脑与神经疾病杂志,2008,16(5):575~578.

11 Ma N, Tang HF, Qiu F, et al. A new polyhydroxysteroidal glycoside from the starfish Anthenea chinensis. Chin Chem Lett, 2009, 20(10):1231~1234.

12 Ma N, Tang HF, Qiu F, et al. Polyhydroxysteroidal Glycosides from the Starfish Anthenea chinensis. J Nat Prod, 2010, 73(4):590~597.

13 潘敏祥,吴久鸿,易杨华,等. 疣海星中一个新的多羟基甾醇皂苷. 中国天然药物,2006,4(5):344~346.

14 Zhang SY, Yi YH, Tang HF. Bioactive triterpene glycosides from the sea cucumber Holothuria fuscocinerea. J Nat Prod, 2006, 69(10):1492~1495.

15 张淑瑜,汤海峰,易杨华,等. 棕环海参化学成分的研究. 中国海洋药物,2006,25(6):7~13.

16 Zhang SY, Yi YH, Tang HF. Cytotoxic sulfated triterpene glycosides from the sea cucumber Pseudocolochirus violaceus. Chem Biodivers, 2006, 3(7):807~817.

17 Zhang SY, Tang HF, Yi YH. Cytotoxic triterpene glycosides from the sea cucumber Pseudocolochirus violaceus. Fitoterapia, 2007, 78(4):283~287.

18 Zhang SY, Yi YH, Tang HF, et al. Two new cytotoxic triterpene glycosides from the sea cucumber Pseudocolochirus violaceus. J Asian Nat Prod Res, 2006, 8(1-2):1~8.

19 张淑瑜,易杨华,汤海峰,等. 紫伪翼手参中四个甾醇苷的分离鉴定. 中国海洋药物,2007,26(2):14~18.

20 尹一恒,章翔,程光,等. 海参皂苷抑制人脑胶质母细胞瘤U251细胞生长实验研究. 中华神经外科疾病研究杂志,2009,8(1):431~435.

21 Han H, Xu QZ, Tang HF, et al. Cytotoxic holostane-type triterpene glycosides from the sea cucumber Pentacta quadrangularis. Planta Med, 2010, 76,(16):1900~1904.

22 Yuan WH, Yi YH, Tang HF, et al. Antifungal triterpene glycosides from the sea cucumber Bohadschia marmorata. Planta Med, 2009, 75(2):168~173.

23 Yuan WH, Yi YH, Tang HF, et al. Two new holostan-type triterpene glycosides from the sea cucumber Bohadschia marmorata Jaeger. Chem Pharm Bull, 2008, 56(8):1207~1211.

24 Yuan WH, Yi YH, Wang ZL, et al. Antifungal triterpene glycosides from the sea cucumber Holothuria (Microthele) axiloga. Planta Med, 2009, 75(6):647~653.

25 Tian Y, Tang HF, Qiu F, et al. Triterpenoid saponins from Ardisia pusilla and their cytotoxic activity. Planta Med, 2009, 75(1):70~75.

26 Tang HF, Yun J, Lin HW, et al. Two new triter penoid saponins cytotoxic to human glioblastoma U251MG cells from Ardisia pusilla. Chemi Biodivers, 2009, 6(9):1443~1452.

27 Tang HF, Lin HW, Chen XL, et al. Cytotoxic triterpenoid saponins from Ardisia pusilla. Chin Chem Lett, 2009, 20(2):193~196.

28 Lin H, Zhang X, Cheng G, et al. Apoptosis induced by ardipusilloside III through BAD dephosphorylation and cleavage in human glioblastoma U251MG cells. Apoptosis, 2008, 13(2):247~257.

29 林洪,章翔,程光,等. 九节龙-III经BAD凋亡途径诱导胶质瘤U251细胞凋亡. 中华神经外科疾病研究杂志,2008,7(5):431~435.

30 Xiong J, Cheng G, Tang HF, et al. Ardipusilloside I induces apoptosis in human glioblastoma cells through a caspase-8-independent FasL/Fas signaling pathway. Environ Toxicol Pharm, 2009, 27(2):264~270.

31 Tang HF, Yi YH, Zhang SY, et al. A new cyclic bisdesmoside from tubers of Bolbostemma paniculatum. Chin Chem Lett, 2005, 16(4):479~482.

32 汤海峰,易杨华,李玲,等. 中药土贝母中环形双糖链皂苷活性成分的分离鉴定. 药学服务与研究,2005,5(3):216~223.

33 汤海峰,张淑瑜,易杨华,等. 土贝母中1个活性皂苷的分离和鉴定. 中国中药杂志,2006,31(3):213~217.

34 Cheng G, Zhang Y, Zhang X, et al. Tubeimoside V (1), a new cyclic bisdesmoside from tubers of Bolbostemma paniculatum, fuctions by inducing apoptosis in human glioblastoma U87MG cells. Bioorg Med Chem Lett, 2006, 16(17):4575~4580.

Anti-glioblastoma-the Breakthrough Point in Pursuing New Anticancer Drugs from Saponins?

Tang Haifeng[1], Ma Ning[1], Tian Ye[1], Yuan Weihua[1], Yi Yanghua[2], Zhang Shuyu[2],
Pan Minxiang[2], Han Hua[2], Cheng Guang[3], Lin Hong[3], Zhou Jie[3],
Qiu Feng[4], Yao Xinsheng[4], Lin Houwen[5], Wang Xiaojuan[6]

(1. Department of Pharmacy, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China;
2. Research Center for Marine Drugs, College of Pharmacy, Second Military Medical University,

PDF 文件使用 "pdfFactory Pro" 试用版本创建 www.fineprint.cn

Shanghai 200433, China;
3. Department of Neurosurgery, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China;
4. Department of Phytochemistry, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110015, China;
5. Department of Pharmacy, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China;
6. Department of Pharmacy, School of Stomatology, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China)

Abstract: This paper reviews our recent progress in studying the saponins possessing antitumor effects, especially anti-glioblastoma effects, extracted from ten species of marine organisms and Traditional Chinese Medicines. Systematic extraction, isolation and structural elucidation have been performed for the saponin constituents from three species of starfishes, five species of sea cucumbers and two species of medicinal plants, resulting in the identification of 78 saponins, among which 53 are new compounds. Most of the new compounds possess relatively rare structural features. Most of the saponins show in vitro cytotoxicity against tumor cells, especially glioblastoma cells. Several saponins exhibit significant anti-glioblastoma effects in vivo by in situ administration (interstitial chemotherapy), and their haemolytic side effects can be avoided in the tests. Multiple mechanisms of action, such as interfering with cell cycle progression, inducing apoptosis, promoting stabilization of microtubule, as well as several signal transduction pathways, are involved in their anticancer effects. Our study may provide leads for developing new anti-glioblastoma drugs, and establish a homebase for the further development of these marine and terrestrial organisms. The success of the approach to administrate saponins in situ has conquered the bottleneck in the development of saponins as new drugs-haemolytic effects. These results indicate that anti-glioblastoma may become the breakthrough point for pursuing new anticancer drugs from saponins.

Keywords: Marine organisms, Traditional Chinese Medicine, Saponins, Antitumor, Glioblastoma, Interstitial chemotherapy

（责任编辑:张志华 李沙沙,责任译审:张立崴）

PDF 文件使用 "pdfFactory Pro" 试用版本创建 www.fineprint.cn