

- 35(6): 1088-1094.
- [26] 钟鸣, 林忆龙, 李世杰, 等. 龙血竭 HP- β -环糊精包合物的制备、表征及其抗炎作用研究[J]. 中药材, 2018, 41(5): 1166-1169.
- [27] 郑梦成, 高艳, 孙如煜, 等. 复方金思维醇提液包合工艺研究[J]. 中国新药杂志, 2018, 27(13): 1565-1571.
- [28] 刘玲, 李小芳, 文怡静, 等. 星点设计-效应面法优选穿心莲提取物- β -环糊精包合物制备工艺[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(2): 22-25.
- [29] 刘伟, 张莹莹, 周文杰, 等. 复方彻清膏微乳的制备及稳定性研究[J]. 中草药, 2018, 49(14): 3252-3260.
- [30] 马书伟, 王永洁, 陈桎, 等. D-最优混料设计优化复方甘草微乳制备工艺的研究[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(6): 1131-1138.
- [31] 杨丽娟, 刘起华, 黄果, 等. 交泰丸有效部位自微乳系统的体内外评价[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(10): 1246-1250.
- [32] 蒋俏丽, 刘乐环, 黄瑞雪, 等. 含丹酚酸的丹参酮微乳处方工艺研究[J]. 世界科学技术(中医药现代化), 2016, 18(3): 498-504.
- [33] 杨少林, 张晓翠, 向大雄. 脑得生口服微乳制剂与片剂在大鼠体内药动学比较[J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(9): 727-731.
- [34] 李婧琳, 张岁玲, 邹俊波, 等. 丹参提取物磷脂复合物的制备及在体肠吸收研究[J]. 中药材, 2019, 42(2): 369-374.
- [35] 张雪峰, 杨轲, 欧燕, 等. 星点设计-效应面法优化天山雪莲提取物磷脂复合物制备工艺[J]. 中草药, 2014, 45(16): 2326-2332.
- [36] 王瑜, 史亚军, 邹俊波, 等. 红花提取物磷脂复合物的制备及其透膜性研究[J]. 中草药, 2019, 50(17): 4084-4090.
- [37] 王景媛, 史亚军, 黄维, 等. 复方龙脉宁磷脂复合物制备工艺及初步吸收评价[J]. 安徽医药, 2019, 23(9): 1733-1736.
- [38] 李晶晶, 张会梅, 侯健, 等. 参麦提取物中皂苷类物质磷脂复合物制备及基本性质研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(4): 57-60.
- [39] 施峰, 王岚, 施晓琴, 等. 乳香没药挥发油固体脂质纳米粒包封率的评价[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(14): 1709-1712.
- [40] 陈克玲, 郑瑞芳, 姜雯. 复方一枝蒿提取物固体脂质纳米粒的制备[J]. 中成药, 2018, 40(9): 1949-1953.
- [41] 毕肖林, 马世堂, 狄留庆, 等. 中药药效物质筛选与辨识的研究思路及进展[J]. 中草药, 2018, 49(22): 5229-5234.
- [42] 刘昌孝. 中药质量标志物(Q-marker): 提高中药质量标准及质量控制理论和促进中药产业科学发展[J]. 中草药, 2019, 50(19): 4517-4518.
- [43] 张继芬, 刘川, 张焦, 等. 水飞蓟宾纳米晶自稳定 Pickering 乳液的制备及评价[J]. 药学学报, 2016, 51(5): 813-820.
- [44] 岳鹏飞, 郑琴, 朱根华, 等. 基于物质粗糙集理论的中药复方缓释制剂“总量”释放动力学评价模式[J]. 药学学报, 2010, 45(11): 1354-1360.

银杏内酯 B 抗肿瘤活性研究进展

朱志斌¹, 冯自立^{1,2,3*}, 徐佳元¹, 陈旺^{1,3}, 张宇航¹, 董梦尧¹

(1. 陕西理工大学生物科学与工程学院, 陕西汉中 723001; 2. 秦巴生物资源与生态环境省部共建国家重点实验室, 陕西汉中 723001; 3. 陕西理工大学维生素 D 生理与应用研究所, 陕西汉中 723001)

摘要: 银杏内酯 B 是银杏内酯中药效活性最显著的拮抗血小板活化因子受体, 广泛应用于心脑血管、神经系统疾病等的防治。近年来越来越多研究表明, 该成分具有抗肿瘤活性, 可抑制卵巢癌、乳腺癌、结直肠癌、膀胱癌、前列腺癌等多种恶性肿瘤的增殖。本文旨在将银杏内酯 B 近几年来抗肿瘤作用机制的研究进展进行综述, 以期为该成分开发利用提供参考。

关键词: 银杏内酯 B; 抗肿瘤活性; 研究进展

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2021)06-1564-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.06.032

收稿日期: 2020-08-01

基金项目: 陕西省重点研发计划项目(2018ZDXM-SF-083); 陕西省教育厅服务地方专项计划项目(18JC008); 陕南秦巴山区生物资源综合开发协同创新中心产业化培育项目(QBXT-18-1)

作者简介: 朱志斌(1993—), 男, 硕士, 研究方向为应用生物化学。Tel: 19891619691, E-mail: 2575049950@qq.com

* **通信作者:** 冯自立(1979—), 男, 博士, 副教授, 从事天然药物制备工艺、构效关系研究。Tel: 13891697269, E-mail: fengzili2008@163.com

银杏内酯B是从银杏叶中分离出的二萜类化合物,质量分数达1.2%以上,是目前有效活性内酯中活性最显著的成分^[1],具有抗血小板聚集、抗炎、抗氧化、抗休克、清除自由基等多种药理活性^[2-4],具有保护脑缺血损伤、扩张冠脉血管、增强心肌收缩力、治疗老年痴呆等作用^[5-9],近年来研究发现它还可抗肿瘤^[10],逐渐受到国内外学者的关注。

银杏内酯B对许多肿瘤细胞内、外都具有调节作用,通过NF- κ B、MAPK、PI3K-AKT、ERK、mTOR等途径抑制细胞增殖,促进细胞凋亡。该成分被誉为天然的血小板活化因子受体(PAFR)拮抗剂,是治疗肿瘤细胞的关键调节因子,可与细胞受体和蛋白质结合,调控相关基因,改变细胞周期,抑制致癌物质及相关通路,阻止肿瘤细胞生长和转移,影响自噬来发挥抗肿瘤作用。

本文综述了银杏内酯B的PAFR构效关系,着重阐述该成分抗肿瘤活性及潜在作用机制,以期为进一步相关研究提供理论基础。

1 银杏内酯B PAFR 构效关系

银杏内酯B分子由1个螺壬烷(A环与B环)、1个四氢呋喃环(D环)、3个内酯环(C环、E环与F环)组成的刚性笼状十二碳骨架结构,侧链连接1个叔丁基团,是一类稀有的天然化合物,构效关系见图1。银杏内酯B独特的结构使其难溶于水,不易被生物体利用,发挥其应有药效,由此国内外学者对其C₁-OH位、C₃-OH位、C₇-OH位、C₁₀-OH位、C环、F环及其他环系进行醚化、酯化、卤化、重氮化、氨基化、糖基化等,发现对C₁、C₁₀位引入大的芳香类基团、叔丁基基团时能得到活性更优的PAFR拮抗剂,其中引入吡啶环后衍生物拮抗性是银杏内酯B的10.5倍,同时C环、D环、F环对活性也有很大影响,这些衍生物的合成改变了银杏内酯B的结构,提高了该成分水溶性,有利于生物体吸收和发挥药效,并增加其拮抗PAFR活性^[11-12]。

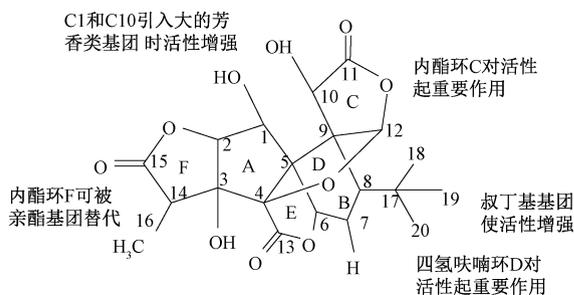


图1 银杏内酯B PAFR 拮抗作用的构效关系

2 银杏内酯B 抗肿瘤机理

2.1 卵巢癌 卵巢癌是全球女性第五大癌症,也是妇科死亡率最高的疾病,分为I型、II型肿瘤^[13],前者发病模式包含KRAS(V-Ki-ras2 Kirsten ratsarcoma viral oncogene homolog)、BRAF等基因突变,以及罕见TP53(Tumor protein p53)突变、PTEN(gene of phosphate and tension homology deleted on chromosome ten)和PIK3CA

(phosphatidylinositol-4, 5-bisphosphate 3-kinase, catalytic subunit alpha)信号通路异常、RAS基因突变等。而后者发病机理包含TP53突变、癌症基因CCNE1扩增等^[14-16]。

姜伟等^[17]在体内外实验中发现,银杏内酯B可抑制卵巢癌细胞的增殖和裸鼠瘤的增长,抑瘤率达到48%,与顺铂(CDDP)联合应用可达78.2%,可作为治疗卵巢癌的辅助药物,其机制可能是通过抑制血小板活化因子(PAF)、血小板活化因子受体(PAFR)表达来抑制酪氨酸激酶 Src 和 p38 丝裂原活蛋白激酶(p38MAPK),使p38MAPK无法激活下游转录因子^[18],其中包括与细胞侵袭密切有关的环磷酸腺苷(cAMP)应答原件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB),导致CREB不能结合到基质金属蛋白酶2/9(Matrix metalloproteinase 2/Matrix metalloproteinase 9, MMP2/MMP9)基因上游的启动子位置,MMP2、MMP9 mRNA无法表达,从而抑制卵巢癌细胞迁移。除此之外,银杏内酯B还上调了25个具有抗肿瘤作用的蛋白(如p53),下调了22个与肿瘤迁移有关的蛋白(如 β -catenin)。

Jiang等^[19]发现,25~100 μ mol/L银杏内酯B处理人卵巢癌细胞SKOV3、CAOV3后,均能以剂量依赖的方式显著抑制细胞增殖($P<0.05$);在100 μ mol/L银杏内酯B处理卵巢癌细胞时,对卵巢癌细胞SKOV3抑瘤率为57.3%,对卵巢癌细胞CAOV3抑瘤率为63.1%;50 μ mol/L银杏内酯B与1 μ g/mL CDDP联合应用时,卵巢癌SKOV3细胞增殖下降到64.6%,卵巢癌CAOV3细胞增殖下降到67.5%,细胞凋亡增加。十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺电泳(SDS-PAGE)分析总蛋白发现,p21蛋白、p27蛋白、裂解的半胱氨酸蛋白酶-3(caspase-3)、半胱氨酸蛋白酶-8(caspase-8)升高,细胞周期蛋白(cyclin D1)降低。由此可知,银杏内酯B可能通过上调p21、p27、caspase-3、caspase-8、下调cyclin D1来抑制卵巢癌细胞的增殖,促进细胞凋亡。

Yu等^[20]报道,PAFR是一种新的有希望治疗肿瘤的靶点,顺铂(CDDP)治疗卵巢癌使NF- κ B/p65和缺氧诱导因子(HIF-1 α)在细胞核内积累,导致PAFR上调。银杏内酯B抑制了PAFR,PI3K和细胞外调节蛋白激酶(ERK)通路,从而增强了卵巢癌细胞对CDDP的敏感,通过PAFR拮抗剂银杏内酯B、CDDP共同治疗来显著降低肿瘤生长。

Ye等^[21]调查显示,长期使用银杏叶制剂后血浆中可检测到质量浓度高达8.5 ng/mL的银杏内酯A、1.0 ng/mL的银杏内酯B,卵巢癌发生风险较未使用银杏叶制剂的女性有所降低。体外研究表明,含10、50、100 μ mol/L银杏内酯的标准银杏提取物对卵巢癌细胞OVCA429具有显著抑制作用($P<0.01$),50、100 μ mol/L银杏内酯A及10、50、100 μ mol/L银杏内酯B对人卵巢癌细胞OVCA429增殖表现出极显著影响($P<0.01$),相比对照组降低了约60%,与标准银杏提取物的作用相当,在其他非黏液性卵巢癌细胞系(如OVCA420、OVCA433)中也观察到了类似的抗

增殖作用, 银杏内酯 A、银杏内酯 B 对卵巢癌细胞增殖的抑制率约为 30%~40%。分析银杏内酯对浆液型卵巢癌细胞 OVCA429 的细胞周期和 DNA 分布的影响发现, 银杏内酯 B (100 $\mu\text{mol/L}$) 处理 OVCA429 细胞 24 h 后, G_0/G_1 期 DNA 水平从 47.9% 增加到 51.5%, 而 S 期降至 35.8%; 100 $\mu\text{mol/L}$ 银杏内酯 B 处理 OVCA429 细胞 48 h 后, G_0/G_1 期 DNA 水平从 47.9% 增加到 65.1%, 而 S 期降至 24%; 银杏内酯 A 处理 OVCA429 细胞 48 h 后, G_0/G_1 期 DNA 水平从 50.7% 显著增加到 86.1%, 而 S 期从 36.5% 减少到 10.3%。由此推测, 银杏内酯 A、银杏内酯 B 抑制卵巢癌细胞增殖可能与细胞周期中的 G_1 至 S 期阻滞有关。

2.2 乳腺癌 银杏内酯 B 能高度抑制人乳腺癌的增殖^[22]。Chan 等^[23]发现, 5~80 $\mu\text{mol/L}$ 银杏内酯 B 处理人乳腺癌 MCF-7 细胞 24 h 后, 以剂量依赖性的方式对其增殖具有明显抑制作用。其机制可能是银杏内酯 B 诱导乳腺癌细胞 MCF-7 中活性氧的产生, 使细胞质基质中游离的 Ca^{2+} 、一氧化氮 (NO) 水平增加, 线粒体膜电位 (MMP) 降低, caspase-9、caspase-3 蛋白表达激活, p53 基因、p21 基因 mRNA 表达提高, 从而促进乳腺癌细胞的凋亡。

Papadopoulos 等^[24]体内实验发现, 银杏内酯 B 通过控制外周型苯二氮卓受体 (Peripheral benzodiazepine receptor, PBR) 表达来控制肿瘤生长。在高度侵袭性、富含 PBR 的人乳腺癌细胞系 MDA-231 中, 银杏内酯 B 以时间和剂量依赖性方式降低 PBR 表达和细胞增殖; 在体内模型中, 进一步验证了该成分显著抑制裸鼠体内 MDA-231 细胞移植物的细胞核中 PBR 表达和生长 ($P<0.01$)。

2.3 结直肠癌 结直肠癌 (Colorectal cancer, CRC) 是一种受染色体异常和基因突变的胃肠道恶性肿瘤, 死亡率居高。杨彬等^[25]用不同质量浓度 (1、5、25 mg/mL) 银杏内酯 B 处理人 CRC 细胞系 HCT116 72 h, 发现该成分以剂量依赖性的方式显著提高人 CRC 细胞系 HCT116 的增殖抑制率 ($P<0.01$)、细胞凋亡率 ($P<0.01$), 前者在 25 mg/mL 下的细胞凋亡率为 47.8%, 与对照组相比有显著性差异 ($P<0.01$), 其机理可能是降低抗凋亡蛋白 Bcl-2 基因表达, 升高促凋亡蛋白 Bax 活性, 抑制线粒体融合蛋白 1 (Mfn1) 表达, 从而促进结直肠癌细胞的凋亡及裸鼠瘤的增长。

Sun 等^[26]报道, 银杏内酯 B 通过对 PAF 的抑制作用可显著抑制结肠炎, 并减少了氮氧甲烷 (AOM) /葡聚糖硫酸钠 (DSS) 诱导的 CAC 中的肿瘤数量和负荷, 可能与银杏内酯上调血清血小板活化因子乙酰水解酶 (PAF-AH) 活性, 降低肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 (IL-1 β 、IL-6) 表达, 降低肿瘤细胞中血管内皮生长因子 (VEGF)、微血管密度 (MVD) 表达有关, 因此, PAFR 拮抗剂可能是新颖的 CAC 治疗策略。

2.4 膀胱癌 膀胱癌始于膀胱移行上皮, 会在膀胱外积聚并扩散到附近淋巴结或其它部位, 这一侵袭特征揭示了其侵袭性调控的基本机制。锌指转录因子 (ZEB1) 基因的表达量与肿瘤的侵袭与转移有密切地关系, 银杏内酯 B 可剂

量依赖性地降低膀胱癌细胞 ZEB1 基因的表达, 从而抑制膀胱癌细胞的侵袭。Zhi 等^[27]用不同浓度 (0.5、1、2 nmol/L) 银杏内酯 B 处理人膀胱癌细胞系 24 h, 发现该成分剂量依赖性地降低膀胱癌细胞中 ZEB1 蛋白, 但不降低 mRNA 水平, 在翻译水平上调节 ZEB1, 其机制可能是银杏内酯 B 通过产生大量 miR-223-3p 来与 ZEB1 mRNA 的 3'-UTR 结合, 阻止翻译 ZEB1 蛋白, 降低膀胱癌细胞扩散, 从而抑制膀胱癌细胞的增殖。

Kispert 等^[28]发现, 香烟烟雾提取物 (CSE) 暴露于膀胱癌细胞后可使 PAF 积累, PAFR 过表达, 促进细胞的跨内皮迁移, 增加膀胱癌细胞与膀胱内皮细胞的粘附, 促进膀胱癌细胞转移, 而银杏内酯 B 可以消除这种作用。因此, PAF-PAFR 相互作用的靶向性可以作为一个有益的治疗靶点, 用于抑制膀胱癌细胞的侵袭。

2.5 肝癌 Chan 等^[29]用不同浓度的的银杏内酯 B 处理乙醇诱导的人肝癌细胞 HepG₂, 发现低剂量 (5~25 $\mu\text{mol/L}$) 银杏内酯 B 可抑制乙醇诱导肝癌细胞的凋亡, 而高剂量 (50~100 $\mu\text{mol/L}$) 下以剂量依赖性方式增强了乙醇诱导肝癌细胞凋亡, 其机制可能是高剂量银杏内酯 B 通过增强活性氧 (Reactive oxygen species, ROS) 产生、激活氨基末端激酶 (JNK) 和 caspase-3 信号、DNA 片段化去促进肝癌细胞凋亡。因此, 银杏内酯 B 具有抑制肝癌细胞增殖和促进肝癌细胞凋亡的能力。

Ghosh 等^[30]用载有银杏内酯 B 的聚合物纳米胶囊处理二乙基亚硝胺 (DEN) 诱导的大鼠肝癌, 发现未涂层的 GB 聚合物纳米胶囊具有一定的预防肝癌细胞的能力, 可能是纳米胶囊表面正电位使更高的 GB 在肝细胞内蓄积, 尤其是在电子致密的细胞器线粒体中积累。另外, 银杏内酯 B 调控活性氧、p53、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 p21、NF- κ B、诱导型一氧化氮合酶、环氧化酶-2 (COX-2)、VEGF 表达来保护线粒体免受二乙基亚硝胺引起的氧化损伤, 从而预防肝癌细胞 (Hepatocellular carcinoma, HCC), 反映出抗癌潜力。

2.6 胰腺癌 胰腺癌是一种致死性极强的疾病, 其特征是间质浓密, 血管形成不足, 很难被许多药物和免疫系统穿透, 存活率极低。Lou 等^[31]报道, 500 $\mu\text{mol/L}$ 以下银杏内酯 B 对胰腺癌细胞无明显的细胞毒性, 而与吉西他滨联用时可增强了细胞对后者的敏感性, 抑制细胞的增殖, 从而促进其凋亡, 其机制可能是银杏内酯 B 可抑制 PAFR 表达, 显著降低 NF- κ B/p65 磷酸化, 抑制了 NF- κ B 活性, 增加了胰腺癌细胞系 BxPC-3、CAPAN1 对吉西他滨的敏感性, 促进胰腺癌细胞凋亡。

2.7 前列腺癌 前列腺癌 (prostate cancer, PCA) 是导致癌症死亡的第二大主要原因, 也是男性中最常见的癌症。Yao 等^[32]指出, PAFR 可促进肿瘤发生、血管生成、转移, 有望作为抑制前列腺癌的新靶标。用银杏内酯 B 处理前列腺癌细胞 PC3、LNCaP 后, 可提高其对电离辐射的敏感性, 增强杀伤作用, 减轻肿瘤负担, 其机制可能是该成分通过

阻断PC3、LNCaP细胞内PAFR/Beclin 1复合物的形成来激活丝氨酸磷酸化功能,使放射后PAFR表达增加,从而起到增敏作用。

Ji等^[33]研究表明,PAFR能激活ERK 1/2通路,进而增加MMP-3的表达,降低钙粘附蛋白E(E-cadherin)的表达,最终促进前列腺癌细胞的生长、侵袭和转移。因此,PAFR可能成为前列腺癌治疗的潜在靶点,为治疗前列腺癌提供新策略。

2.8 肺癌 非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌的一大类,其风险和转移是由多种异常的分子改变引起的,包括KRAS、PI3K、Akt或Raf癌蛋白的突变激活及抑癌基因(PTEN和TP53)的失活^[34]。研究表明,PAFR是G蛋白偶联受体(GPCR)之一,PAR激活PAF/PAFR信号轴,启动PAFR与信号转导激活因子(STAT3)之间的前反馈回路,促进人非小细胞肺癌细胞恶性转移,可通过上调G蛋白依赖的酪氨酸激酶Src或JAK 2激酶的活性来增强白细胞介素-6(IL-6)表达,从而激活STAT3,刺激上皮间质转化(EMT),驱动NSCLC的恶性进程^[35]。而且,特异性PAFR拮抗剂可能是抑制NSCLC侵袭的新靶点。

Coyne等^[36]报道,50 μmol/L银杏内酯B对肺腺癌细胞(A549)的最大杀伤力仅为5.3%。而与地塞米松联合配伍后最大抑瘤率达到58.6%。

赵林等^[37]发现,银杏注射液可有效缓解肺癌患者的血瘀高凝状态($P < 0.05$),并且与其他临床药物相比不容易出现出血等不良反应。其中GB作为PAFR拮抗剂发挥了主要作用。

2.9 抗食管鳞状细胞癌 食管鳞状细胞癌(Esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)是世界上最常见的恶性肿瘤之一,在我国发病率较高,其致病机理尚不清晰。Chen等^[38]研究显示,PAFR作为一种G蛋白偶联受体在ESCC细胞中表达量增加,促进体内外ESCC的恶性发展,而PAFR的耗竭则抑制了这些效应,其机制可能是PAFR通过上调FAK(Focal Adhesion Kinase)激酶活性,激活PI3K/AKT(Phosphatidylinositol 3-kinase/AKT)、AKT触发核因子NF-κB转录来激活PAFR表达,PAFR和AKT之间的这种相互正向调节促进了ESCC细胞侵袭性。因此,天然PAFR拮抗剂银杏内酯B有望成为治疗食管鳞状细胞癌的靶向抑制剂。

2.10 黑色素瘤 黑色素瘤生长、血管生成、转移的进展受到炎症性肿瘤微环境的强烈促进,这是由于炎症细胞、基质细胞分泌大量细胞因子和趋化因子所致。PAF及其PAFR被证明是肿瘤细胞与内皮细胞粘附、血管生成、肿瘤生长和转移的重要调节因子,在转移性黑色素瘤细胞中它刺激环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(CREB)的磷酸化,并激活转录因子1(ATF-1),导致基质金属蛋白酶2(MMP-2)和膜型1-MMP的过度表达,促进黑色素瘤细胞侵袭。同时,凝血酶通过其受体蛋白酶激活受体-1(Protease

activated receptor-1, PAR-1)的活性来调节肿瘤细胞与血小板和内皮细胞的粘附,促进肿瘤血管生成及肿瘤生长和转移^[39-40],故PAFR抑制剂有望成为抑制黑色素瘤侵袭的特异抑制剂。银杏内酯B被誉为高效PAFR拮抗剂,但该成分治疗黑色素瘤细胞的作用需作进一步研究。

2.11 胚囊细胞增殖 Hsu等^[41]报道,银杏内酯B可通过激活JNK(c-Jun N-terminal kinase)、caspase-3、p21-活化蛋白激酶2(p21-activated protein kinase 2, PAK 2)来对小鼠胚胎干细胞和囊胚的增殖起到一定抑制作用,并能诱导小鼠胚胎干细胞凋亡。

3 总结与展望

银杏内酯B具有较强的抗肿瘤活性,不仅能有效抑制肿瘤细胞增殖,抑制其侵袭,诱导其凋亡,还可有效提高化疗药物的有效性,降低耐药发生,增强放疗敏感性。多项研究发现,该成分能抑制卵巢癌、乳腺癌、肺癌、结直肠癌、膀胱癌、前列腺癌等多种肿瘤细胞的生长和增殖,相关靶点和通路较丰富,其机制主要涵盖干扰细胞周期,诱导细胞凋亡,调控GPCR、COX-2、NF-κB, MAPK, PI3K-AKT、ERK、mTOR等信号通路,影响活性氧、P53、Bel-2、cyclin DI、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂P21,诱导型一氧化氮合酶和VEGF表达等方面。越来越多的证据显示,PAFR在多种肿瘤细胞转移中起着重要作用^[42-46],其过表达可诱导血管生长因子,激活PI3K/AKT、STAT3、mTOR、NF-κB等相关通路,上调MMP2、MMP9表达及Src、JAK2激酶、FAK激酶等活性,从而促进了卵巢癌、非小细胞癌、食管癌、肝癌、黑色素瘤等肿瘤的恶性发展,对其拮抗作用,包括清除自由基、抗氧化作用可能是银杏内酯B防治肿瘤的关键,但其具体作用机制还需要继续研究探索。

银杏内酯B的经典功能是抗血小板聚集,被誉为天然的血小板活化因子受体拮抗剂,主要用于保护脑缺血损伤及神经系统的保护,广泛应用于治疗阿尔茨海默病、哮喘、帕金森综合征等,但对其非经典功能抗肿瘤作用鲜有报道。本文对近些年有关银杏内酯B抗肿瘤作用的文献加以综述,希望有更多研究人员将目光转向该领域,深度研究该成分相关机制,从而扩大其临床应用范围。

截至2013年5月,国家食品药品监督管理总局(SFDA)已经批准了173个银杏叶制剂的生产批文,国内相关生产厂家达到一百多家^[47]。我国是全球最大的银杏制品生产国和消费国,已经有多种银杏叶制剂、银杏内酯提取物、银杏内酯B注射液上市,已成为治疗心脑血管疾病的优选天然药物,并且银杏类药品、保健品已有40多种,其安全性、有效性已得到广泛认可。临床上,银杏类药物大多为复方制剂,随着有效药用成分的明确,银杏内酯A、B、C等单一有效成分新药或混合制剂成为近十年来相继开发的目标,我国自主研发的银杏内酯B注射液在治疗脑缺血方面的作用已得到临床初步证明,有望成为相关药物的新选择。

随着研究的不断深入,近几年来也有许多关于银杏内酯制剂在糖尿病、肝脏疾病、肾病、肿瘤等近20种疾病方面的报道^[48-51],在已鉴定的12种天然内酯类化合物中,对抗肿瘤活性研究主要集中在银杏内酯B单体,应从丰富内酯单体及多组分多靶点协同作用的角度作进一步研究。目前,对银杏内酯B抗肿瘤作用的研究仅处于基础研究阶段,将该成分及其衍生物开发为抗肿瘤药物还需要开展大量的基础研究和应用研究,具有广阔的前景。

参考文献:

[1] 池静端,马辰,刘爱茹,等. 银杏叶的化学成分研究[J]. 中国中药杂志, 1997, 22(2): 106-107.

[2] Ahlemeyer B, Krieglstein J. Pharmacological studies supporting the therapeutic use of *Ginkgo biloba* extract for Alzheimer's disease[J]. *Pharmacopsychiatry*, 2003, 36(Suppl 1): 8-14.

[3] Bate C, Salmons M, Williams A. Ginkgolide B inhibits the neurotoxicity of prions or amyloid-beta1-42. [J]. *J Neuroinflammation*, 2004, 1(1): 4.

[4] 田青亚,巩丽丽. 银杏内酯研究进展[J]. 中南药学, 2016, 14(8): 838-841.

[5] 高晋生,李国松. 银杏内酯B的药理作用研究进展[J]. 黑龙江中医药, 2011, 40(6): 62-63.

[6] 邓虹珠,易延逵. 银杏内酯的研究进展[J]. 第一军医大学学报, 2001, 21(S1): 91-93.

[7] 王旋,张慧灵,顾振纶等. 银杏内酯药理作用的研究进展[J]. 中草药, 2005, 36(11): 1741-1744.

[8] Zhou H, Gao J S, Zhou L, et al. Ginkgolide B inhibits renal cyst development in *in vitro* and *in vivo* cyst models[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2012, 302(10): 1234-1242.

[9] 潘见,袁媛,惠爱玲,等. 银杏内酯B前体药物的抗血小板聚集活性研究[J]. 中国药理学通报, 2012, 28(10): 1435-1438.

[10] 王怀安,高晋生. 银杏内酯B用于治疗恶性肿瘤的研究进展[J]. 光明中医, 2017, 32(17): 2589-2591.

[11] 陈称,陈莉,孙建博. 银杏内酯类化合物的来源、结构修饰与新剂型研究进展[J]. 南京中医药大学学报, 2019, 35(3): 344-350.

[12] 惠爱玲,吴泽宇,袁媛,等. 银杏内酯衍生物和类似物的合成及PAFR和GlyR拮抗活性研究进展[J]. 有机化学, 2013, 33(6): 1263-1272.

[13] Kurman R J, Shih I M. Pathogenesis of ovarian cancer; lessons from morphology and molecular biology and their clinical implications [J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2008, 27(2): 151-160.

[14] Mayr D, Hirschmann A, Löhns U, et al. Diebold J. KRAS and BRAF mutations in ovarian tumors: a comprehensive study of invasive carcinomas, borderline tumors and extraovarian implants[J]. *Gynecol Oncol*, 2006, 103(3): 883-887.

[15] Madore J, Ren F, Filali-Mouhim A, et al. Characterization of the molecular differences between ovarian endometrioid carcinoma and ovarian serous carcinoma [J]. *J Pathol*, 2010,

220(3): 392-400.

[16] Lee J S, Choi Y D, Choi C, et al. Expression of PTEN in ovarian epithelial tumors and its relation to tumor behavior and growth[J]. *Anal Quant Cytol Histol*, 2005, 27(4): 202-210.

[17] 姜伟. 银杏内酯B抑制血小板活化因子受体信号通路治疗卵巢癌相关机制[D]. 上海: 复旦大学, 2013.

[18] Aponte M, Jiang W, Lakkis M, et al. Activation of platelet-activating factor receptor and pleiotropic effects on tyrosine phospho-EGFR/Src/FAK/paxillin in ovarian cancers [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(14): 5839-5848.

[19] Jiang W, Cong Q, Wang Y S, et al. Ginkgo may sensitize ovarian cancer cells to cisplatin: antiproliferative and apoptosis-inducing effects of ginkgolide B on ovarian cancer cells [J]. *Integr Cancer Ther*, 2014, 13(3): 10-17.

[20] Yu Y, Zhang X, Hong S, et al. The expression of platelet-activating factor receptor modulates the cisplatin sensitivity of ovarian cancer cells: a novel target for combination therapy [J]. *Br J Cancer*, 2014, 111(7): 515-524.

[21] Ye B, Aponte M, Dai Y, et al. *Ginkgo biloba* and ovarian cancer prevention: epidemiological and biological evidence [J]. *Cancer Lett*, 2007, 251(1): 43-52.

[22] DeFeudis F V, Papadopoulos V, Drieu K. *Ginkgo biloba* extracts and cancer: a research area in its infancy [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2003, 17(4): 405-417.

[23] Chan W H. The signaling cascades of ginkgolide B-induced apoptosis in MCF-7 breast cancer cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2007, 8(11): 1177-1195.

[24] Papadopoulos V, Kapsis A, Li H, et al. Drug-induced inhibition of the peripheral-type benzodiazepine receptor expression and cell proliferation in human breast cancer cells [J]. *Anticancer Res*, 2000, 20(5A): 2835-2847.

[25] 杨彬,沈树安,陈盛琼,等. 银杏内酯B诱导人结直肠癌HCT116细胞凋亡的研究[J]. 成都医学院学报, 2015, 10(3): 281-286.

[26] Sun L, He Z, Ke J, et al. PAF receptor antagonist Ginkgolide B inhibits tumorigenesis and angiogenesis in colitis-associated cancer [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(1): 432-440.

[27] Zhi Y, Pan J H, Shen W H, et al. Ginkgolide B inhibits human bladder cancer cell migration and invasion through microRNA-223-3p [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 39(5): 1787-1794.

[28] Kispert S, Marentette J, McHowat J. Cigarette smoking promotes bladder cancer *via* increased platelet-activating factor [J]. *Physiol Rep*, 2019, 7(3): 13981.

[29] Chan W H, Hsuuw Y D. Dosage effects of ginkgolide B on ethanol-induced cell death in human hepatoma G2 cells [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2007, 1095(1): 388-398.

[30] Ghosh S, Dungdung S R, Choudhury S T, et al. Mitochondria protection with ginkgolide B-loaded polymeric nanocapsules prevents diethylnitrosamine-induced hepatocarcinoma in rats [J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2014, 9(3): 441-456.

[31] Lou C J, Lu H B, Ma Z G, et al. Ginkgolide B enhances

- gemcitabine sensitivity in pancreatic cancer cell lines *via* inhibiting PAFR/NF- κ B pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 563-572.
- [32] Yao B, Liu B Q, Shi L, *et al*. PAFR selectively mediates radioresistance and irradiation-induced autophagy suppression in prostate cancer cells [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (8): 13846-13854.
- [33] Ji W B, Chen J, Mi Y C, *et al*. Platelet-activating factor receptor activation promotes prostate cancer cell growth, invasion and metastasis *via* ERK1/2 pathway[J]. *Int J Oncol*, 2016, 49(1): 181-188.
- [34] Herbst R S, Heymach J V, Lippman S M. Lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(13): 1367-1380.
- [35] Chen J, Lan T, Zhang W M, *et al*. Feed-forward reciprocal activation of PAFR and STAT3 regulates epithelial-mesenchymal transition in non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(19): 4198-4210.
- [36] Coyne C P, Narayanan L. Carnosic acid, tangeretin, and ginkgolide-B anti-neoplastic cytotoxicity in dual combination with dexamethasone- [anti-EGFR] in pulmonary adenocarcinoma (A549) [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2019, 19(6): 802-819.
- [37] 赵 林. 银杏叶注射液治疗肺癌高凝状态的临床研究[J]. *中国医药指南*, 2015, 13(6): 212.
- [38] Chen J, Lan T, Zhang W, *et al*. Platelet-activating factor receptor-mediated PI3K/AKT activation contributes to the malignant development of esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Oncogene*, 2015, 34(40): 5114-5127.
- [39] Melnikova V O, Villares G J, Bar-Eli M. Emerging roles of PAR-1 and PAFR in melanoma metastasis [J]. *Cancer Microenviron*, 2008, 1(1): 103-111.
- [40] Melnikova V O, Balasubramanian K, Villares G J, *et al*. Crosstalk between protease-activated receptor 1 and platelet-activating factor receptor regulates melanoma cell adhesion molecule (MCAM/MUC18) expression and melanoma metastasis[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(42): 28845-28855.
- [41] Hsuu Y D, Kuo T F, Lee K H, *et al*. Ginkgolide B induces apoptosis *via* activation of JNK and p21-activated protein kinase 2 in mouse embryonic stem cells[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2009, 1171(1): 501-508.
- [42] Da Silva-Junior I A, Dalmaso B, Herbster S, *et al*. Platelet-activating factor receptor ligands protect tumor cells from radiation-induced cell death[J]. *Front Oncol*, 2018, 8: 10.
- [43] Jancar S, Chammas R. PAF receptor and tumor growth [J]. *Curr Drug Targets*, 2014, 15(10): 982-987.
- [44] Li T, Southall M D, Yi Q F, *et al*. The epidermal platelet-activating factor receptor augments chemotherapy-induced apoptosis in human carcinoma cell lines [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(19): 16614-16621.
- [45] Mathonnet M, Descottes B, Valleix D, *et al*. Platelet-activating factor in cirrhotic liver and hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(17): 2773-2778.
- [46] Giaginis C, Kourou E, Giagini A, *et al*. Platelet-activating factor (PAF) receptor expression is associated with histopathological stage and grade and patients' survival in gastric adenocarcinoma[J]. *Neoplasia*, 2014, 61(3): 309-317.
- [47] 程心旻, 雷海民, 刘 伟. 全球银杏叶制剂专利概况[J]. *中国中药杂志*, 2013, 38(17): 2889-2893.
- [48] 邱 萍, 刘平平, 孔德松, 等. 复方银杏制剂对急性酒精性肝损伤小鼠的防护作用及其机制[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2014, 28(3): 373-379.
- [49] 廖 良, 宫晓红, 韦企平, 等. 银杏叶提取物和灯盏花素治疗非动脉炎性前部缺血性视神经病变的对比研究 [J]. *眼科新进展*, 2015, 35(3): 240-242.
- [50] 信琪琪, 刘 玥, 杨 琳, 等. 中药银杏制剂与糖尿病治疗: 作用机制与临床应用[J]. *中国中药杂志*, 2014, 39 (23): 4509-4515.
- [51] 孙 健, 邹作君. 银杏叶提取物的药理作用及在肾脏疾病的应用进展[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2007, 8(6): 368-370.