

藤黄的研究进展

郑赵情^{1,2} 张 莉^{1,2} 沈凯凯^{1,2} 蔡双璠^{1,2} 谭红胜^{1,2} 徐宏喜^{1,2}

(1 上海中医药大学中药学院,上海,201203; 2 中药创新药物研发上海高校工程研究中心,上海,201203)

摘要 藤黄科植物藤黄(*Garcinia hanburyi* Hook. f.)原产于印度、马来西亚、泰国、柬埔寨和越南等地区,目前在我国广东、广西、云南和海南等地被广泛引种栽培。该植物分泌的干燥树脂被称为藤黄(Gamboge),作为传统的民间用药具有悠久的历史,其外用对于痈疽、肿毒、溃疡、湿疮、烫伤和跌打肿痛等具有良好的治疗效果。近年来,藤黄及其活性成分藤黄酸等化合物被发现具有显著的抗肿瘤活性,成为抗肿瘤药物研究的热点之一。文章对藤黄的传统药用历史及其化学成分、药理活性和作用机制进行综述。

关键词 藤黄;药用历史;化学成分;药理作用;作用机制

The Research Progress of Gamboge

Zheng Zhaoqing^{1,2}, Zhang Li^{1,2}, Shen Kaikai^{1,2}, Cai Shuangfan^{1,2}, Tan Hongsheng^{1,2}, Xu Hongxi^{1,2}

(1 School of Pharmacy, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2 Engineering Research Center of Shanghai Colleges for TCM New Drug Discovery, Shanghai 201203, China)

Abstract *Garcinia hanburyi* Hook. f. (Guttiferae), a tropical plant found in India, Thailand, Vietnam, Cambodia and Malaysia, has been widely cultivated in Guangdong, Guangxi, Yunnan and Hainan Provinces of China. Gamboge, the dry resin of *Garcinia hanburyi*, has been used as a folk medicine for detoxification, homeostasis and anti-inflammation and as a parasiticide for a long history. In recent years, gamboge and its active ingredients like gambogic acid have shown potent anti-tumor activity, which has become a hotspot in anticancer drug research. This review focuses on the traditional medicinal history of gamboge and the studies of pharmacological activities, as well as the mechanisms of the bioactive compounds from gamboge.

Key Words Gamboge; Medicinal history; Chemical components; Pharmacological activities; Mechanisms

中图分类号:R285 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.07.007

藤黄(Gamboge)是由藤黄科植物藤黄(*Garcinia hanburyi* Hook. f.)树干裂口处分泌的干燥树脂,其作为一种常见中药,在我国有着悠久的历史。是传统的进口南药之一,印度是我国藤黄进口较多的国家。

在欧洲及远东地区,藤黄是一种传统药物,可用作利尿剂,在水肿和脑出血情况下发挥降血压作用等。藤黄也是一味重要的中药材,性凉,具有解毒消肿、祛腐敛疮、止血、杀虫的功效,临床上常被用于治疗痈疽、肿毒、溃疡、湿疮、烫伤和跌打肿痛等。藤黄一般以外用为主,少量内服可作为峻下剂。民间流传以藤黄为主药的膏、丹、丸、散剂,包括:真大黄膏、三黄密蜡丸、黎峒丸、金不换跌打刀伤方、一笔消、风毒膏、消毒散、消毒方、无回丹、拾遗珠方、五黄散和金氏漏洞膏等,主要在我国及东南亚诸国的传统医药中使用。目前,藤黄在中国广东、广西、云南和海南等地被广泛引种栽培。

近20年来,国内外学者对藤黄进行了大量深入和系统的研究,藤黄及其活性成分藤黄酸等具有较广泛的药理活性,主要包括抗菌、抗真菌、抗炎、抗病毒、抗肿瘤及杀虫等作用,其在治疗肿瘤方面呈现的显著疗效已经成为近年来天然产物抗肿瘤研究的热点之一,引起了各领域包括生物学、化学、药理学等科学家的兴趣。我们在本文将对藤黄的传统药用历史及其化学成分、药理活性和作用机制进行综述,为进一步合理开发利用藤黄及其活性成分提供科学依据。

1 藤黄的药用历史

1.1 藤黄的古代应用 藤黄又名海藤、玉黄、月黄等,来源于藤黄科植物藤黄树干裂口处分泌的干燥树脂。提取藤黄树脂的植物原产于印度、马来西亚、泰国、柬埔寨和越南等地^[1]。藤黄作为染料和绘画颜料早在唐代以前即从东南亚国家输入我国。藤黄始载于《海药本草》,列于木部。藤黄作为一种常见的中药,在我国有着悠久的历史,其药用功效最

基金项目:国家自然科学基金重点项目(编号:81130069);国家自然科学基金面上项目(编号:81173485);国家自然科学基金青年基金(编号:81303266)

作者简介:郑赵情(1991.12—),女,硕士研究生,研究方向:中药抗肿瘤机制研究,E-mail:604480809@qq.com

通信作者:徐宏喜(1961.07—),男,博士,教授,院长,研究方向:中药活性成分及药理作用机制研究,E-mail:xuhongxi88@gmail.com

早收载于《本经逢原》中:“藤黄性毒,而能攻毒,故治虫牙蛀齿,点之即落。毒能损骨,伤肾可知”。李时珍将其列入《本草纲目》草部,曰:“今画家所用藤黄,皆经煎炼成者,舐之麻人,乃树脂也……”。林祖庚《疮疡证治》:“藤黄为藤黄树汁流出之树脂,中国之国画用作颜料,橙黄鲜亮,久不褪色,中医用作早期疮疡痈疽外用,对初起肿痛未溃者效果甚佳。”《本草纲目拾遗》:“性酸、涩,有毒……治痈疽,止血化毒,敛金疮,亦能杀虫。治刀斧木石伤及汤火伤,竹木刺入肉及一切诸伤”。《百草镜》:“藤黄出外洋及粤中,乃藤脂也,以形似笔者良……”。今考证《本草纲目》及《本草纲目拾遗》所指藤黄即为本种。《本草便读》有云:散肿搜脓性毒烈,杀虫逐湿味酸温。以其酸涩之性,有收束之意,敛极则散,故痈疽疮疡发散药中,每每用之。藤黄有大毒,通常需要经过加工炮制成为制藤黄,降低其毒性。藤黄有毒亦能攻毒,具有解毒消肿、祛腐敛疮、止血、杀虫的功效。临床上常被用于治痈疽、肿毒、溃疡、湿疮、烫伤、跌打肿痛等疾病。古代多取适量藤黄外用,研末调敷、磨汁涂抹或熬膏涂抹。很少内服,特别要谨慎其用量。脾胃虚弱当慎用,体质虚弱者应忌服。多量易中毒,表现为头昏、乏力、呕吐、腹痛、腹泻,严重者可出现腹绞痛、便血、血压下降,甚至因脱水休克而死亡。

1.2 藤黄的现代应用 在欧洲及远东地区,藤黄常作为传统药物,用作利尿剂,在治疗水肿和脑出血时用于降血压等。藤黄至今在临床上的用药范围仍然十分广泛,用于治疗内外科等多个系统的疾病均取得了良好疗效。《现代实用中药》曰:“为峻下剂,治绦虫及水肿。”据《中药大辞典》记载,藤黄功善消肿、化毒、止血、杀虫。多用于治疗痈疽肿毒、损伤出血、牙疳蛀齿、顽癣恶疮和汤火伤等外科疾病。现代临床研究将其应用于治疗疮疖、带状疱疹、单纯性疱疹、生殖器疱疹、痤疮、急性炎性反应、宫颈糜烂、烫伤、跌打损伤、肠绦虫病、皮肤顽癣、秃疮以及肝癌、乳腺癌、皮肤癌、阴茎癌和恶性淋巴瘤等^[2]。目前临床上使用的藤黄剂型种类多样,常见的有酊剂、散剂、膏剂、针剂和片剂等。近年来,研究人员采用现代制剂学的研究成果和手段,用新工艺、新辅料将藤黄制成了骨架缓释片剂、冻干粉针剂、脂质体、纳米粒、微囊和环糊精包合物等多种新型给药制剂,以适应临床新需求。

2 藤黄的化学成分研究

目前,从藤黄中分离得到的化学成分以呔酮类

和三萜类化合物为主,主要是以藤黄酸为代表的笼状呔酮类成分和以五环三萜为主的三萜类成分。

2.1 主要化学成分类型及代表

2.1.1 笼状呔酮类成分 笼状呔酮类化合物具有 bicyo[2.2.2]octane (双环正辛烷) 特征性片段,是藤黄属植物中的特征化合物类型之一,也是中药藤黄中的主要化学成分类型。其典型代表成分是藤黄酸 (Gambogic acid) 和 Gambogenic acid。

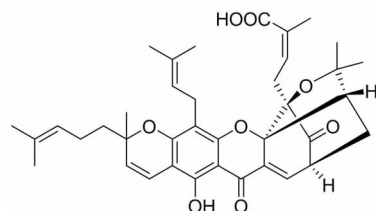


图1 藤黄酸结构式

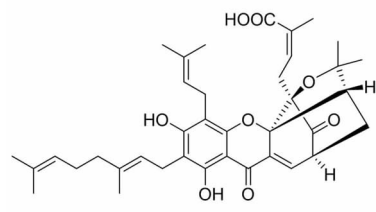


图2 Gambogenic acid 结构式

2.1.2 五环三萜类 见图3、图4。

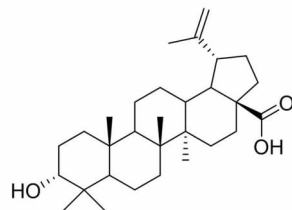


图3 3-Epibetulinic acid 结构式

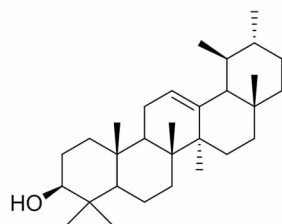


图4 α -Amyrin 结构式

2.2 具体化学成分 见表1。

3 藤黄的药理作用研究

藤黄中主要含有 70% ~ 80% 的树脂和 15% ~ 25% 的树胶,包括藤黄酸 (gambogic acid)、gambogenic acid、allogambogic acid、morellin、isomorellin、morellic acid 和 isomorellic acid 等化合物。随着现代研究对其化学成分的探究,藤黄中含有的抗肿瘤活性物质也日益受到关注。本节将着重对藤黄粗提物及主要单体化合物的现代药理作用研究进行总结。

表 1 藤黄中的化学成分及其归属部位

化学成分	部位	化学成分	部位
Forbesione	果实 ^[3]	Isogambogic acid	乳汁 ^[11] , 树脂 ^[16]
Forbesionic acid	树脂 ^[4]	30-Hydroxygambogic acid	树脂 ^[15]
Isoforbesionic acid	树脂 ^[4]	Epigambogic acid	树脂 ^[17]
Hanburin	乳汁 ^[5]	30-Hydroxyepigambogic acid	树脂 ^[17]
Deoxygaudichaudione A	树脂 ^[6]	Tetrahydrogambogic acid	树脂 ^[4]
Gaudichaudionol	树脂 ^[4]	Gambogic acid A	树脂 ^[6]
Isogaudichaudionol	树脂 ^[4]	Gambogic acid B	树脂 ^[6]
Gaudichaudione A	树脂 ^[4]	8,8a-Dihydro-8-hydroxygambogic acid	树脂 ^[7]
Isogaudichaudione A	树脂 ^[4]	Garcinolic acid	树脂 ^[9]
Gaudichaudic acid	树脂 ^[6]	7-Methoxygambogic acid	树脂 ^[7]
Isogaudichaudionic acid	树脂 ^[4]	7-Methoxyepigambogic acid	树脂 ^[7]
3-O-Geranylforbesione	树脂 ^[7]	Oxygambogic acid	树脂 ^[7]
Desoxygambogenin	乳汁 ^[5]	Formoxanthone J	树脂 ^[10]
Gambogeninol	树脂 ^[4]	Epiformoxanthone J	树脂 ^[10]
Isogambogeninol	树脂 ^[4]	Gambogefic acid	树脂 ^[7]
Gambogenin	乳汁 ^[5]	Gambogefic acid A	树脂 ^[18]
Isogambogenin	乳汁 ^[5]	12-Hydroxygambogefic acid A	树脂 ^[10]
Gambogenic acid	乳汁 ^[5]	Gambogellic acid	乳汁 ^[5]
Isogambogenic acid	树脂 ^[6]	7-Methoxygambogellic acid	树脂 ^[7]
Gambogenin dimethyl acetal	乳汁 ^[5]	Gambogellic acid A	树脂 ^[18]
8,8a-Dihydro-8-hydroxygambogenic acid	树脂 ^[7]	Gamboketanol	树脂 ^[18]
10-Methoxygambogenic acid	乳汁 ^[8]	Hanburixanthone	树脂 ^[10]
10α-Ethoxy-9,10-dihydrogambogenic acid	树脂 ^[9]	Gambospiroene	树脂 ^[7]
22,23-Dihydroxydihydrogambogenic acid	树脂 ^[10]	3-Epibetulinic acid	树脂 ^[13]
Gambogenific acid	树脂 ^[7]	3-Acetoxyalphitolic acid	叶 ^[19] , 小枝 ^[19] , 树脂 ^[19]
16,17-Dihydroxygambogenic acid	树脂 ^[10]	(2α-Hydroxy-3β-O-acetyl)-20 (29) -en-28-oic acid)	
Desoxymorellin	乳汁 ^[5]	Betulinic acid	树脂 ^[20]
Morellinol	树脂 ^[4]	Messagenic acid D	树脂 ^[20]
Isomorellinol	乳汁 ^[11]	2-Acetoxyalphitolic acid	叶 ^[19] , 小枝 ^[19] , 树脂 ^[19]
Morellin	果实 ^[12] , 种皮 ^[12] , 树脂 ^[4]	Betulin	叶 ^[19] , 小枝 ^[19]
Isomorellin	乳汁 ^[5]	α-Amyrin	树脂 ^[13]
Morellic acid	乳汁 ^[5]	Maslinic acid	树脂 ^[21]
Isomorellic acid	树脂 ^[6]	2-O-Acetylmassinic acid	树脂 ^[22]
Morellin dimethyl acetal	乳汁 ^[5]	3-O-Acetylmassinic acid	树脂 ^[21]
Dihydroisomorellin	果实 ^[3]	2-O-Acetyl-3-O-(4'-O-acetyl)-α-L-arabinopyranosylmassinic acid	树脂 ^[21]
Methyl 8,8a-dihydromorellate	树脂 ^[6]	2-O-Acetyl-3-O-(3'-O-acetyl)-α-L-arabinopyranosylmassinic acid	树脂 ^[21]
8,8a-Dihydro-8-hydroxymorellic acid	树脂 ^[7]	2-O-Acetyl-3-O-(3'; 4'-O-diacetyl)-α-L-arabinopyranosylmassinic acid	树脂 ^[21]
Isomoreollin B	乳汁 ^[5]	3-O-(3'-O-acetyl)-α-L-arabinopyranosyloleanolic acid	树脂 ^[21]
Moreollic acid	乳汁 ^[5]	3-O-(4'-O-acetyl)-α-L-arabinopyranosyloleanolic acid	树脂 ^[21]
10α-Ethoxy-9,10-dihydromorellic acid	树脂 ^[9]	Isoepigambogic acid	树脂 ^[23]
Hanburinone	果实 ^[12] , 种皮 ^[12]	Gambogin isomer	树脂 ^[24]
7-Methoxydesoxymorellin	树脂 ^[3]	Epigambogic acid A	树脂 ^[24]
7-Methoxyisomorellinol	树脂 ^[7]	Epigambogic acid B	树脂 ^[24]
8,8a-Epoxymorellic acid	果实 ^[3]	10α-Butoxygambogic acid	树脂 ^[24]
Prenylmoreollic acid	树脂 ^[13]	Epigambogic acid C	树脂 ^[24]
Gambogin	乳汁 ^[5]	Gambogic acid C	树脂 ^[24]
Gambogic aldehyde	树脂 ^[14]	10α-Hydroxyepigambogic acid	树脂 ^[25]
Gambogic acid	乳汁 ^[15] , 树脂 ^[6]		

3.1 藤黄粗提物的药理作用 我国的科研工作者自 20 世纪 80 年代起就开始对藤黄提取物的抗肿瘤活性进行研究,从藤黄的不同溶剂提取物中发现其具有广谱的抗肿瘤活性。例如,藤黄提取液(736-1)对体外培养的人体肝癌细胞株有明显的生长抑制作用。其乙醇提取物对小鼠腹水型网状细胞肉瘤(ARS)具有抑制作用,可抑制 ARS 瘤的精浆酸性磷酸酶(ACP)活性和 DNA 合成,并影响细胞内多糖(PAS)和琥珀酸脱氢酶(SDH)等成分的含量^[26];乙醇提取物还可抑制人白血病细胞 K5652 和 K562/s 的生长,不良反应小^[27]。

另外,一些藤黄清水制、山羊血制、荷叶制、高压制和豆腐制的炮制品和生品可治疗巴豆油所致小鼠耳急性炎症反应;藤黄提取液在体外实验中表现出对 2 型单纯疱疹病毒(HSV-2)的抑制作用^[28-29]。

3.2 藤黄酸的药理作用 藤黄酸是从藤黄分泌的褐色或橙色树脂的干燥物中提取出来的成分。其广谱的抗肿瘤作用主要表现在对肝癌、肺癌、胃癌、鼻咽癌和胰腺癌等肿瘤细胞株均有明显的生长抑制作用。在对正常的造血细胞和白细胞几乎没有影响的前提下,藤黄酸可以通过抑制细胞增殖、阻滞细胞周期、诱导细胞凋亡、抑制肿瘤转移和血管生成等作用选择性地杀死癌细胞。下面将对藤黄酸的抗肿瘤活性以及抗肿瘤作用机制进行综述。

3.2.1 藤黄酸的抗癌作用

3.2.1.1 藤黄酸对肝癌的作用 端粒酶在维持染色体的末端稳定方面起着很重要的作用。作为一种核糖核蛋白酶,可以在结合了富含鸟嘌呤核苷(G)的端粒末端后,经逆转录酶(hTERT)催化下,以自身的 RNA 为模板,从而合成端粒。一般情况下,端粒酶在正常成年体细胞中没有活性,其与 hTERT 水平会随细胞的分化而降低,因此,在高度分化的肿瘤细胞中呈现较高的活性。原癌基因 c-Myc 是 hTERT 基因的反式作用因子,在多种肿瘤细胞中均发现有过表达的现象,此基因编码的 c-Myc 蛋白可促进细胞的增殖和转化。研究发现,藤黄酸既可以下调 c-Myc 的表达,又降低 hTERT 的合成。另外,由于 hTERT 转录后活性受蛋白激酶 B(Protein kinase B, PKB 或 AKT)调控,而藤黄酸使端粒酶失活的机制主要是在抑制了 473 位 Ser 残基处的 AKT 磷酸化的基础上,进一步抑制 hTERT 的 824 位 Ser 残基磷酸化,并最终抑制 hTERT 的活性。因此,藤黄酸可通过抑制人肝癌细胞 SMMC-7721 的端粒酶活性而发

挥抗肿瘤作用^[30]。

其次,藤黄酸还能使 SMMC-7721 细胞中的活性氧(ROS)含量增加,从而使线粒体膜电位降低。随着细胞色素 C 和凋亡诱导因子 AIF(Apoptosis-inducing Factor, AIF)从线粒体中向细胞质中的释放,Caspase 依赖性凋亡被激活^[31]。进一步研究发现,藤黄酸诱导的癌细胞的凋亡具有选择性,其对癌细胞 SMMC-7721 的凋亡诱导作用远高于人正常肝细胞 LO₂,这可能是由于相比较于 LO₂ 细胞,SMMC-7721 细胞更易于与藤黄酸结合^[32]。

此外,藤黄酸对肝癌细胞 Hep3B 和 Huh7 的生长亦有抑制作用,IC₅₀ 值分别为 1.8 和 2.2 μM 。经藤黄酸处理后,细胞会发生形态改变和 DNA 片段化^[33]。

肿瘤细胞的转移过程中,侵袭是较为关键的步骤,恶性实体肿瘤除了会发生原位异常增殖外,还会侵袭到邻近部位并向其他组织转移。有文献报道,藤黄酸可抑制肝癌细胞 SK-HEP1 的增殖、转移和入侵^[34];其机制为抑制整合蛋白 b1/rho 家族 GTP 酶信号通路的激活,抑制与细胞骨架和转移相关的肌动蛋白的表达,以及减少细胞侵袭过程中金属蛋白酶 MMP-2、MMP-9 和转录因子 NF- κ B 的表达^[35]。

3.2.1.2 藤黄酸对乳腺癌的作用 p53 蛋白在人体肿瘤细胞中具有极为重要的作用。其失活是多种肿瘤发生和发展的原因。与人双微体蛋白 2(Human Double Minute 2, HDM2)的结合就是使 p53 降解的一条重要途径。研究人员发现,藤黄酸能够使乳腺癌细胞 MCF-7(p53 野生型)中的 p53 含量急剧升高,并呈时间和剂量依赖性地抑制 HDM2 蛋白的表达;反之,若采用 siRNA 敲除的实验手段或使用 p53 特异性抑制剂 PFT- α 则可明显逆转由藤黄酸引起的 Bcl-2 蛋白水平的降低,并减少细胞凋亡的发生。但在 p53 缺失型 MCF-7 细胞中,使用高浓度藤黄酸处理仍然能够使细胞发生凋亡和周期阻滞。以上说明藤黄酸可以呈 p53 依赖性和非依赖性地诱导细胞凋亡^[36-37]。

藤黄酸还可以诱导细胞周期阻滞从而抑制肿瘤细胞的生长。研究发现,在 MCF-7 细胞中,藤黄酸可以破坏微管结构并引起微管解聚,从而诱导 G2/M 细胞周期阻滞。此外,藤黄酸也可通过增加 p38 和 JNK 的磷酸化水平,诱导 MCF-7 细胞发生凋亡^[38]。

另有研究表明,藤黄酸在低浓度(0.3 ~ 1.2

μM) 时就可以抑制乳腺癌细胞 MDA-MB-231 的转移,高浓度(3~6 μM)下可以诱导 MDA-MB-231 细胞发生凋亡。机制研究显示,藤黄酸通过激活线粒体通路和 ROS 的累积而诱导细胞凋亡,通过抑制 Akt/mTOR 信号通路而抑制细胞生长。

大量研究表明,在恶性乳腺癌细胞中,基质金属蛋白酶 MMP-2 和 MMP-9 的高表达与细胞侵袭和迁移的能力有着较为密切的联系。有报道称,藤黄酸可以抑制人乳腺癌细胞 MDA-MB-231 的黏附、侵袭和迁移的能力,主要就是抑制了细胞中 MMP-2 和 MMP-9 的表达并降低了两者的活性。此外,在动物实验中,藤黄酸可浓度依赖性抑制肿瘤细胞的肺转移^[39-40]。

3.2.1.3 藤黄酸对前列腺癌的作用 藤黄酸对体外培养的前列腺癌细胞 PC-3 也会产生影响。在浓度大于 1 μM 时,其可浓度依赖性抑制细胞增殖并诱导细胞凋亡;藤黄酸也可使 PC-3 细胞发生 S 期阻滞。此外,藤黄酸可通过阻断 PI3K/Akt 及 NF- κB 信号通路,进而抑制由 TNF- α 诱导的 PC-3 细胞侵袭^[41]。

3.2.1.4 藤黄酸对黑色素瘤的作用 恶性肿瘤比如黑色素瘤是极易发生转移的,其常转移至肺和脑部,患有黑色素瘤的患者一旦发生远处转移,平均存活时间不会超过 9 个月。对此,控制肿瘤细胞的侵袭和转移与杀死肿瘤细胞同样重要。有研究表明,藤黄酸很可能通过下调具有高迁移能力的鼠黑色素瘤细胞 B16-F10 细胞的 α -整合素表达水平从而降低该细胞的黏附,以及向小鼠肺部侵袭和转移的能力^[42]。

3.2.1.5 藤黄酸对肺癌的作用 非小细胞肺癌(NSCLC)是呼吸系统中较为常见的一种癌症。在非小细胞肺癌细胞 SPC-A1 中,藤黄酸能够通过时间和剂量依赖性地抑制端粒酶活性,使凋亡相关蛋白 Caspase-9 和 Caspase-10 的表达升高,从而诱导细胞凋亡,抑制细胞生长^[43]。

另外,藤黄酸可通过抑制特异蛋白 Sp1 的磷酸化以及重组人组蛋白去乙酰化酶-1(HDAC1)与 Sp1 蛋白的结合,进而上调回复引导半胱氨酸丰富蛋白 kazal 基元(RECK)的表达,最终抑制非小细胞肺癌细胞 A549 的转移和侵袭。此外,藤黄酸还可以通过抑制 TNF- α /NF- κB 信号通路而诱导 A549 细胞发生凋亡^[44]。

3.2.1.6 藤黄酸对其他实体瘤的作用 除了上述研究以外,藤黄酸已被证明对胃癌、直肠癌、宫颈癌

和神经瘤等多种实体瘤也具有一定的生长抑制作用。现有证据表明,藤黄酸在体内和体外实验中均能发挥抗肿瘤活性,其作用机制主要为诱导细胞凋亡、抑制肿瘤侵袭和转移等。

3.2.1.7 藤黄酸对白血病的作用 白血病的肿瘤细胞是分散于血液和骨髓中的非实体瘤,与治疗会形成局部肿块的实体瘤不同,一些抑制细胞迁移和实体瘤新生血管生成的治疗方案就不适用于治疗白血病。因此,对此研究的重点就在于要开发出能够直接抑制和杀死白血病细胞的药物。

据已报道的研究发现,藤黄酸可以促进 Jurkat 淋巴瘤细胞和人急性粒细胞白血病 HL60 细胞的凋亡,主要是通过 BH3 多肽结合位点的结合,而此结合位点在抗凋亡蛋白 Bcl-2 家族中的 Bcl-XL、Bcl-2、Bcl-W、Bcl-B、Bfl-1 和 Mcl-1 这六种蛋白中均有存在^[45]。

NF- κB 基因缺陷和活性增高会致使很多淋巴瘤的发生,因此 NF- κB 是治疗淋巴瘤的一个重要靶点。研究人员发现,藤黄酸可增强肿瘤坏死因子(TNF)和化疗药物对白血病细胞 KBM-5 的凋亡诱导作用,并能抑制 NF- κB 下游蛋白 IAP1、IAP2、Bcl-XL、Bcl-2、c-Myc、CyclinD1 和 TRAF1 的表达。此外,藤黄酸还可与淋巴瘤细胞膜蛋白转铁蛋白受体(Transferrin receptor)结合,促进藤黄酸选择性地淋巴瘤细胞中累积。当使用 siRNA 干扰此蛋白受体的表达后,藤黄酸对 NF- κB 的抑制作用和诱导凋亡的能力也随之大大降低^[46]。

3.2.1.8 藤黄酸逆转肿瘤耐药性 肿瘤细胞对化疗药物的耐药性是肿瘤治疗中影响化疗效果的一个重要原因。有研究表明,肿瘤细胞中 Survivin 基因的表达与其本身对某些化疗药物的敏感性呈相反的关系,据报道,藤黄酸可以使 Survivin 基因的表达降低从而逆转胃癌细胞对多西他赛的耐药性。

当前,使用一些化疗增敏剂、天然多酚或中药以及反义核酶可逆转肿瘤的耐药性。研究发现,藤黄酸与 5-氟尿嘧啶(5-FU)联用比单用藤黄酸或 5-FU 对人胃癌细胞 BGC-823 有更高的抑制作用。进一步研究显示,藤黄酸还可调节多种酶的表达,比如 5-FU 代谢酶,胸苷合成酶,二氢嘧啶二氢激酶(DPD)和乳清酸磷酸转移酶(OPRT)等。由此,藤黄酸可作为化疗增敏剂,与 5-FU 产生协同抗肿瘤作用^[47]。

3.2.2 藤黄酸抑制血管生成的作用 肿瘤细胞由于自身能够分泌大量血管生长因子从而会不断生成

血管并使其快速生长。利用血管生成抑制剂则可以在不给正常细胞造成影响的前提下,特异性地降低肿瘤血管内皮细胞的增殖和活性,控制肿瘤的生长和转移。

血管内皮生长因子(VEGF)具有多功能,不仅可以使内皮细胞的基因表达模式发生变化,加快新生血管的形成,还可以刺激细胞的迁移和分裂,同时延缓细胞衰老,使细胞凋亡被抑制。生长因子 VEGF 也可以与酪氨酸激酶受体 VEGFR-2(KDR/Flk-1)结合,二聚体化后自动磷酸化。活化后的 VEGFR-2 可激活 MAPK 及 AKT 信号通路,促进细胞迁移与增殖。藤黄酸可使 VEGFR2 在多个酪氨酸残基位点上去磷酸化,同时使 AKT、c-Src 和粘着斑激酶(Focal adhesion kinase, FAK)的磷酸化受到抑制;此外,藤黄酸可减少 VEGFR2 对促凋亡蛋白 Caspase 的抑制作用。藤黄酸以这些方式抑制了内皮细胞的增殖、转移、入侵以及肿瘤血管生成,并诱导凋亡的发生^[48]。

3.2.3 藤黄酸的神经保护作用 研究表明,藤黄酸是神经生长因子受体 TrkA 的激动剂,可与 TrkA 特异性结合而发挥神经营养活性。在 PC-12 细胞中,藤黄酸能够与 TrkA 结合并诱导其酪氨酸发生磷酸化,进而促进神经轴突的生长;同时,藤黄酸也可以激活 PI3K/Akt 和 MAPK 信号通路,阻止神经细胞死亡。

综上所述,藤黄酸抗肿瘤方面的药理作用较为显著,主要包括抑制肿瘤生长、逆转肿瘤耐药性和抑制肿瘤血管生成等。针对藤黄酸的研究是由中国科学家首先发现,并以他们的研究工作为主的项目。藤黄酸的抗癌活性在 1949 年被陆续发现;上世纪 60 年代,其分子结构经我国科学家初步确定;1973 年,藤黄的抗肿瘤有效成分被证实为藤黄酸和别藤黄酸;上世纪 80 年代,我国藤黄酸抗肿瘤研究协作组(CGAI)正式确定了藤黄酸的分子结构,并对其在动物体内的抗肿瘤作用以及药代动力学进行了研究,此后进入临床试验。进入 21 世纪后,中国药科大学等多家单位已在国际刊物上发表了藤黄酸研究方面的论文,获得了国外同行的关注。2004 年,中国药科大学藤黄酸抗肿瘤一类新药被确定为国家“863 计划”第三批新立项项目。该项目是具有自主知识产权的国家一类新药,并于 2003 年成功转让给国内知名企业。2012 年,由于二期临床试验效果不理想,有关企业暂停了抗肿瘤用药藤黄酸冻干粉针剂的临床试验。

然而,由于前期研究已经证实了藤黄酸在抗肿瘤方面的良好作用,很多中外研究人员仍在对藤黄酸进行研究,期望能够通过药物联用或者剂型改造等方法来克服藤黄酸的缺陷,使其发挥出特有的抗癌作用。同时,藤黄酸的发现和研究也为中药抗癌药物的研发奠定了基础、提供了思路。

3.3 Gambogenic acid 的药理作用 藤黄中的另一个重要成分 Gambogenic acid 在原药材中含量较高,提取工艺简单、成本较低。近年来,其在抗肿瘤方面的作用也被陆续发现。下面将对 Gambogenic acid 在抗肿瘤方面的研究进行总结。

3.3.1 Gambogenic acid 对肺癌的作用 研究发现,在 A549 细胞中,Gambogenic acid 可诱导 LC3II 积累,激活 Beclin1,促进 P70S6K 磷酸化,诱导自噬发生。进一步研究表明,Gambogenic acid 能通过降低溶酶体的酸化从而阻止自噬体与溶酶体的结合,激活 p53、Bax 和 Caspase-3,抑制抗凋亡蛋白 Bcl-2,从而促进肿瘤细胞死亡。通过 RNAi 下调 Beclin1 的表达,可削弱 Gambogenic acid 对 p53、Bax、Caspase-3 和 Bcl-2 的作用,并降低其诱导的细胞死亡效应,这证明 Beclin1 是 Gambogenic acid 诱导肿瘤细胞自噬的关键蛋白^[49]。

体内研究表明,在 A549 裸鼠移植瘤模型中,Gambogenic acid 处理组与对照组相比,肿瘤的重量和体积均有所减少^[50]。同时,与对照组相比,处理组的肿瘤超微结构发生了改变,比如出现空泡、染色体分布异常以及凋亡小体等。经 Gambogenic acid 给药 20 d 处理后,处理组出现了典型的凋亡特征,其凋亡指数明显高于对照组。同时,肿瘤的 COX-2 和 VEGF 表达与对照组相比也有所降低^[51]。这些结果表明,Gambogenic acid 可能通过调节 VEGF 和 COX-2 的表达,促进细胞凋亡,进一步影响 A549 肺癌细胞的生长和浸润。此外,体外研究也表明,Gambogenic acid 能够阻滞细胞周期,下调 CyclinD1 和 COX-2 的 mRNA 水平,并呈剂量和时间依赖性地诱导 A549 细胞凋亡。

3.3.2 Gambogenic acid 对乳腺癌的作用 Gambogenic acid 可剂量依赖性抑制人乳腺癌细胞 MCF-7 和 MDA-MB-231 的增殖,诱导细胞发生凋亡。进一步研究表明,Gambogenic acid 可导致 G₀/G₁ 期细胞周期阻滞,激活 Fas/FasL 和细胞色素 C 信号通路,使凋亡相关蛋白如 Caspase-3、Caspase-8、Caspase-9 和 Bax 等的表达升高,并通过对线粒体膜的损伤下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达。在动物实验中,Gam-

bogenic acid 也可抑制 MDA-MB-231 移植瘤的生长^[52]。

3.3.3 Gambogenic acid 对肝癌的作用 研究发现, Gambogenic acid 可诱导人肝癌细胞 HepG2 发生凋亡。通过对细胞和线粒体形态学变化的观察以及凋亡相关通路的检测,发现 Gambogenic acid 可上调 HepG2 细胞中的 p38 和 Erk1/2 的磷酸化水平,并具有时间和浓度依赖性。同时,其还可在蛋白和 mR-NA 水平上使 Bcl-2/Bax 的比率升高,激活 Caspase-3 和 Caspase-9,诱导线粒体氧化应激,从而抑制 HepG2 细胞增殖并诱导其凋亡^[53]。

3.3.4 Gambogenic acid 对胶质瘤的作用 Gambogenic acid 可特异性地使神经胶质细胞瘤 U251 细胞周期蛋白 CyclinD1 和 CyclinE 的表达降低,阻滞细胞在 G₀/G₁ 期,抑制肿瘤细胞增殖,同时还可以呈时间和剂量依赖性地促进 Caspase 依赖的细胞凋亡。Gambogenic acid 对 U251 细胞的促凋亡作用主要通过使表皮生长因子受体(EGFR)的表达水平降低,减少 Akt(T308)和 GSK3 β (S9)的磷酸化而实现。此外,Gambogenic acid 还可与 LY294002(PI3K/Akt 信号通路特异性抑制剂)在 U251 细胞上产生协同或加合作用^[54]。

综上所述,Gambogenic acid 的抗肿瘤活性主要是通过调节肿瘤自噬、控制肿瘤细胞凋亡和阻滞肿瘤细胞周期等途径发挥作用。

3.4 Isomorellin 的药理作用 Isomorellin 是从藤黄中提取分离的笼状吡酮类化合物。研究发现,Isomorellin 可诱导肝胆管型肝癌细胞 KKKU-100 和 KKKU-M156 发生凋亡。使用 Isomorellin 处理细胞 24、48 和 72 h,发现其对 KKKU-100 细胞株的 IC₅₀ 值分别为 6.2、5.1 和 3.5 μ M;对 KKKU-M156 细胞株的 IC₅₀ 值分别为 1.9、1.7 和 1.5 μ M^[55]。另有文献报道,联合使用 Isomorellin 和阿霉素,对 KKKU-M139 和 KKKU-M156 细胞具有协同抑制作用,两者联用能增强 Bax/Bcl-2 的表达,激活 Caspase-9 和 Caspase-3,从而抑制细胞生长并诱导凋亡^[56]。此外,Isomorellin 可通过抑制 NF- κ B 激活,上调 p53、p21 和 p27 的表达,下调细胞周期蛋白及其细胞周期依赖性蛋白激酶,进而诱导胆管癌细胞发生细胞周期阻滞和凋亡^[57]。

3.5 其他化合物 通过筛选发现,另有来自藤黄的 2 个活性化合物 S-33-hydroxygambogenic acid 和 S-35-hydroxygambogenic acid 能够较好抑制 STAT3、AKT 和 ERK 的磷酸化,并且可以抑制 Jak2 和 Jak3 激酶的

活性(IC₅₀ 值均接近 1 μ M),而对 Jak1 和 Tyk2 基本没有抑制作用。因此,可以认为这两个化合物能选择性抑制 Jak2 和 Jak3 激酶^[58]。

藤黄具有抗原虫和真菌等的广谱抗菌活性。 α 1-、 α 2-、 β -和 γ -藤黄素是从藤黄中分离得到的化合物。前期研究显示,该化合物在抑制革兰氏阳性真菌方面具有显著的药理活性,其中 β -和 γ -藤黄素在体外能较强地控制非致病性原虫,但抗菌作用与抗原虫作用并不平行; α 1-和 γ -藤黄酸在各方面与 α -和 β -藤黄素相似,如抑制革兰氏阳性细菌、对小鼠人工感染葡萄球菌的保护作用、对热及酸碱度的稳定性等^[28-29]。

化合物 Hanburinone、IsomorellinB、Morellin、Moreollicacid 和 Morellic acid 为从藤黄中分离得到的笼状吡酮类化合物。耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 MRSA 检测结果显示,化合物 Moreollicacid 和 Morellic acid 显示出较强的抗菌活性,其 MIC 值为 25 μ g/mL。而化合物 Hanburinone、IsomorellinB 和 Morellin 的 MIC 值为 200 μ g/mL^[59]。

在斑马鱼模型中,毒性明显低于藤黄酸的化合物 Morellicacid、Gambogenin 和 Isogambogenicacid 在抑制血管新生方面作用相当。其中,Gambogenin 在 8 μ M 到 16 μ M 浓度之间无毒性。体外实验表明,这些化合物在低浓度(0.5 μ M)时就能有效抑制 HUVEC 细胞的转移^[60]。

化合物 2-acetoxyaliphitolic acid、3-acetoxyaliphitolic acid、桦木酸(Betulinic acid)和桦木醇(Betulin)为藤黄枝叶中分离得到的化合物,具有抗 HIV-1 病毒的活性,IC₅₀ 值分别为 15.9、19.8、27.2 和 11.6 μ g/mL。同时,这 4 个化合物在苯丙酸乙酯诱导的耳肿胀模型中,也显示出一定抗炎作用^[61]。此外,化合物 Desoxygambogenin 和 Dihydroisomorellin 也具有一定的抗 HIV-1 活性^[62]。

4 结语

现代研究证实,藤黄的主要成分藤黄酸及其类似成分有很强的抗肿瘤活性,相关成果已在《Cancer Research》《Blood》和《PNAS》等一些国际顶级期刊发表,这类成分作为抗肿瘤先导化合物已成为天然产物新药研发的热点之一;藤黄中富含多种生物活性广泛的化合物或组分,其在保健和治疗等方面的作用也引起了广大药学工作者的浓厚兴趣。但是,由于藤黄及其活性成分藤黄酸类化合物在实际应用中表现出较强的毒性,使其成药性受到限制。受到这类成分研究开发的启发,对藤黄属其他植物资源

的合理开发和利用、化学成分的分离鉴定及药理作用研究,也为发现新型抗肿瘤先导化合物和药物研发带来了新思路。

我们对藤黄的传统药用历史及其化学成分、药理活性和作用机制进行了系统整理和总结,以期为进一步合理开发利用藤黄及藤黄属其他植物资源提供借鉴和参考。

参考文献

- [1] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草(第3卷)[M]. 上海:上海科学技术出版社,1999:590-594.
- [2] 南京中医药大学. 中药大辞典(下册)[M]. 2版. 上海:上海科学技术出版社,2006:3805-3808.
- [3] Reutrakul V, Anantachoke N, Pohmakotr M, et al. Cytotoxic and anti-HIV-1 caged xanthenes from the resin and fruits of *Garcinia hanburyi* [J]. *Planta Med*, 2007, 73(1):33-40.
- [4] Yang J, Ding L, Hu L, et al. Rapid characterization of caged xanthenes in the resin of *Garcinia hanburyi* using multiple mass spectrometric scanning modes: The importance of biosynthetic knowledge based prediction[J]. *J Pharmaceut Biomed*, 2012, 60:71-79.
- [5] Asano J, Chiba K, Tada M, et al. Cytotoxic xanthenes from *Garcinia hanburyi* [J]. *Phytochemistry*, 1996, 41(3):815-820.
- [6] Han Q-B, Wang Y-L, Yang L, et al. Cytotoxic polyprenylated xanthenes from the resin of *Garcinia hanburyi* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2006, 54(2):265-267.
- [7] Tao S-J, Guan S-H, Wang W, et al. Cytotoxic polyprenylated xanthenes from the resin of *Garcinia hanburyi* [J]. *J Natural Prod*, 2008, 72(1):117-124.
- [8] Feng F, Liu W-Y, Chen Y-S, et al. Five novel prenylated xanthenes from *Resina Garcinia* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2007, 9(8):735-741.
- [9] Deng Y-X, Pan S-L, Zhao S-Y, et al. Cytotoxic alkoxyated xanthenes from the resin of *Garcinia hanburyi* [J]. *Fitoterapia*, 2012, 83(8):1548-1552.
- [10] Deng Y-X, Guo T, Shao Z-Y, et al. Three new xanthenes from the resin of *Garcinia hanburyi* [J]. *Planta Med*, 2013, 79(9):792-796.
- [11] Lin LJ, Lin LZ, Pezzuto JM, et al. Isogambogic acid and isomorellinol from *Garcinia hanburyi* [J]. *Magn Reson Chem*, 1993, 31(4):340-347.
- [12] Sukpondma Y, Rukachaisirikul V, Phongpaichit S. Antibacterial caged-tetraprenylated xanthenes from the fruits of *Garcinia hanburyi* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2005, 53(7):850-852.
- [13] 杨虹,丛晓东,王峥涛. 药用藤黄化学成分的研究[J]. *中国药学杂志*, 2008, 43(12):900-902.
- [14] Wang LL, Li ZL, Xu YP, et al. A new cytotoxic caged polyprenylated xanthone from the resin of *Garcinia hanburyi* [J]. *Chinese Chem Lett*, 2008, 19(10):1221-1223.
- [15] Ollis W, Ramsay M, Sutherland I, et al. The constitution of gambogic acid[J]. *Tetrahedron*, 1965, 21(6):1453-1470.
- [16] Yang J, He S, Li S, et al. In vitro and in vivo antiangiogenic activity of caged polyprenylated xanthenes isolated from *Garcinia hanburyi* Hook. f [J]. *Molecules*, 2013, 18(12):15305-15313.
- [17] Song JZ, Yip YK, Han QB, et al. Rapid determination of polyprenylated xanthenes in gamboge resin of *Garcinia hanburyi* by HPLC [J]. *J Sep Sci*, 2007, 30(3):304-309.
- [18] Tao SJ, Guan SH, Li XN, et al. A highly rearranged pentaprenylxanthone from the resin of *Garcinia hanburyi* [J]. *Helv Chim Acta*, 2010, 93(7):1395-1400.
- [19] Reutrakul V, Anantachoke N, Pohmakotr M, et al. Anti-HIV-1 and anti-inflammatory lupanes from the leaves, twigs, and resin of *Garcinia hanburyi* [J]. *Planta Med*, 2010, 76(4):368-371.
- [20] Wang L-L, Li Z-L, Song D-d, et al. Two novel triterpenoids with anti-proliferative and apoptotic activities in human leukemia cells isolated from the resin of *Garcinia hanburyi* [J]. *Planta Med*, 2008, 74(14):1735-1740.
- [21] Wang H-M, Liu Q-F, Zhao Y-W, et al. Four new triterpenoids isolated from the resin of *Garcinia hanburyi* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2014, 16(1):20-28.
- [22] Guangzhong Y, Siwen H. Studies on the Chemical Constituents of *Garcinia hanburyi* Hook. f [J]. *Journal of South-Central University for Nationalities(Natural Science Edition)*, 2013, 2:18.
- [23] Han Q-b, Song J-z, Qiao C-f, et al. Compounds from *Garcinia hanburyi*, their use in treating cancer and method of separating epimers thereof; US Patent 7,592,367. 2009.
- [24] Chen Y, He S, Tang C, et al. Caged polyprenylated xanthenes from the resin of *Garcinia hanburyi* [J]. *Fitoterapia*, 2016, 109:106-112.
- [25] Jia M-M, Shou Q-Y, Tan Q, et al. Chemical constituents of *Garcinia hanburyi* [J]. *Acta Chim Sinica*, 2008, 66:2513-2517.
- [26] 贾步云,彭代银,李珊珊,等. 藤黄中藤黄酸 B 的制备分离方法优选及结构确证[J]. *安徽中医药大学学报*, 2015, 34(01):77-81.
- [27] 李翔,胡海霞,周安,等. 中压制备液相色谱法分离纯化新藤黄酸[J]. *安徽医药*, 2012, 16(10):1428-1430.
- [28] 冯素梅,程间开,朱卫星. 中药藤黄活性成分的药理研究概况[J]. *现代医院*, 2010, 10(96):19-21.
- [29] 杨企铮,贾淑杰,李德华. 中药藤黄的近代研究[J]. *中国肿瘤临床*, 1994, 21(06):65-67.
- [30] Guo QL, Lin SS, You QD, et al. Inhibition of human telomerase reverse transcriptase gene expression by gambogic acid in human hepatoma SMMC-7721 cells [J]. *Life Sciences*, 2006, 78(11):1238-1245.
- [31] Nie F, Zhang X, Qi Q, et al. Reactive oxygen species accumulation contributes to gambogic acid-induced apoptosis in human hepatoma SMMC-7721 cells [J]. *Toxicology*, 2009, 260(1-3):60-67.
- [32] 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.
- [33] Lee PN, Ho WS. Antiproliferative activity of gambogic acid isolated from *Garcinia hanburyi* in Hep3B and Huh7 cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2013, 29(5):1744-1750.
- [34] Park MS, Kim NH, Kang CW, et al. Antimetastatic effects of gambogic acid are mediated via the actin cytoskeleton and NF-kappaB

- pathways in SK-HEP1 cells[J]. Drug Develop Res, 2015, 76(3): 132-142.
- [35] Deng YX, Guo T, Shao ZY, et al. Three new xanthenes from the resin of *Garcinia hanburyi*[J]. Planta Med, 2013, 79(9): 792-796.
- [36] 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.
- [37] 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, 2009, 135(12): 1777-1782.
- [38] 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 Sciences, 2008, 83(3-4): 103-109.
- [39] 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.
- [40] 李洪涛, 宁连胜, 张斌. 乳腺癌组织中 MMP-2、MMP-9 表达及预后意义[J]. 河北北方学院学报, 2006, 23(05): 4-8.
- [41] 唐冬, 吕磊, 曾甫清, 等. 藤黄酸抑制前列腺癌 PC-3 细胞增殖并诱导其细胞凋亡[J]. 肿瘤, 2011, 31(08): 688-692.
- [42] Zhao J, Qi Q, Yang Y, et al. Inhibition of $\alpha(4)$ integrin mediated adhesion was involved in the reduction of B16-F10 melanoma cells lung colonization in C57BL/6 mice treated with gambogic acid[J]. Eur J Pharmacol, 2008, 589(1-3): 127-131.
- [43] 张洪明, 朱晓莉, 陈保安, 等. 藤黄酸诱导 SPC-A-1 肺腺癌细胞凋亡机制的探讨[J]. 实用临床医药杂志, 2009, 13(3): 44-47.
- [44] Qi Q, Lu N, Li C, et al. Involvement of RECK in gambogic acid induced anti-invasive effect in A549 human lung carcinoma cells[J]. Mol Carcinogen, 2015, 54(Suppl 1): E13-25.
- [45] Zhai D, Jin C, Shiao CW, et al. Gambogic acid is an antagonist of antiapoptotic Bcl-2 family proteins[J]. Mol Cancer Ther, 2008, 7(6): 1639-1646.
- [46] Pandey MK, Sung B, Ahn KS, et al. Gambogic acid, a novel ligand for transferrin receptor, potentiates TNF-induced apoptosis through modulation of the nuclear factor-kappaB signaling pathway[J]. Blood, 2007, 110(10): 3517-3525.
- [47] Wang T, Wei J, Qian X, et al. Gambogic acid, a potent inhibitor of survivin, reverses docetaxel resistance in gastric cancer cells[J]. Cancer Lett, 2008, 262(2): 214.
- [48] Yi T, Yi Z, Cho SG, et al. Gambogic acid inhibits angiogenesis and prostate tumor growth by suppressing vascular endothelial growth factor receptor 2 signaling[J]. Cancer Res, 2008, 68(6): 1843-1850.
- [49] Mei W, Dong C, Hui C, et al. Gambogic acid kills lung cancer cells through aberrant autophagy[J]. PloS one, 2014, 9(1): e83604.
- [50] Yang L, Wang M, Cheng H, et al. Gambogic acid inhibits proliferation of A549 cells through apoptosis-inducing[J]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 2011, 36(9): 1217-1221.
- [51] Li Q, Cheng H, Zhu G, et al. Gambogic acid inhibits proliferation of A549 cells through apoptosis-inducing and cell cycle arresting[J]. Biol Pharm Bull, 2010, 33(3): 415-420.
- [52] Zhou J, Luo YH, Wang JR, et al. Gambogic acid induction of apoptosis in a breast cancer cell line[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(12): 7601-7605.
- [53] Yan F, Wang M, Li J, et al. Gambogic acid induced mitochondrial-dependent apoptosis and referred to phospho-Erk1/2 and phospho-p38 MAPK in human hepatoma HepG2 cells[J]. Environ Toxicol Phar, 2012, 33(2): 181-190.
- [54] Chen HB, Zhou LZ, Mei L, et al. Gambogic acid-induced time- and dose-dependent growth inhibition and apoptosis involving Akt pathway inactivation in U251 glioblastoma cells[J]. J Nat Med, 2012, 66(1): 62-69.
- [55] Hahnvajjanawong C, Boonyanugomol W, Nasomyon T, et al. Apoptotic activity of caged xanthenes from *Garcinia hanburyi* in cholangiocarcinoma cell lines[J]. World J Gastroentero, 2010, 16(18): 2235-2243.
- [56] Hahnvajjanawong C, Wattanawongdon W, Chomvarin C, et al. Synergistic effects of isomorellin and forbesione with doxorubicin on apoptosis induction in human cholangiocarcinoma cell lines[J]. Cancer Cell Int, 2014, 14: 68.
- [57] Hahnvajjanawong C, Ketnimit S, Pattanapanyasat K, et al. Involvement of p53 and nuclear factor-kappaB signaling pathway for the induction of G₁-phase cell cycle arrest of cholangiocarcinoma cell lines by isomorellin[J]. Biol Pharm Bull, 2012, 35(11): 1914-1925.
- [58] Xu L, Lao Y, Zhao Y, et al. Screening Active Compounds from *Garcinia* Species Native to China Reveals Novel Compounds Targeting the STAT/JAK Signaling Pathway[J]. Biomed Res Int, 2015: 910453.
- [59] Sukpondma Y, Rukachaisirikul V, Phongpaichit S. Antibacterial caged-tetraprenylated xanthenes from the fruits of *Garcinia hanburyi*[J]. Chem Pharm Bull(Tokyo), 2005, 53(7): 850-852.
- [60] Yang J, He S, Li S, et al. In vitro and in vivo antiangiogenic activity of caged polyprenylated xanthenes isolated from *Garcinia hanburyi* Hook. f[J]. Molecules, 2013, 18(12): 15305-15313.
- [61] Reutrakul V, Anantachoke N, Pohmakotr M, et al. Anti-HIV-1 and anti-inflammatory lupanes from the leaves, twigs, and resin of *Garcinia hanburyi*[J]. Planta Med, 2010, 76(4): 368-371.
- [62] Jia B, Li S, Hu X, et al. Recent research on bioactive xanthenes from natural medicine: *Garcinia hanburyi* [J]. AAPS PharmSciTech, 2015, 16(4): 742-758.