白花蛇舌草抗肿瘤的药理机制及药代动力学研究进展

张宇飞[1]，李力恒[1,2*]，陈昌瑾[1]，李依诺[1]，袁有才[1]
（1. 黑龙江中医药大学，黑龙江 哈尔滨 150040；2. 黑龙江省中医药信息学重点实验室，黑龙江 哈尔滨 150040）

摘要 白花蛇舌草具有清热解毒、消痈散结、利水通淋之功，环烯醚萜类、总黄酮类及蒽醌类等是发挥抗肿瘤作用的主要化学成分，对肺癌、肝癌、乳腺癌、结直肠癌等均有明显的抑制作用，其机制与抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡等密切相关。目前对白花蛇舌草的药代动力学研究主要涉及个别单体成分，无法全面反映其药代动力学特征，故本文检索国内外数据库，对近年来白花蛇舌草抗肿瘤作用、药代动力学的研究现状作一综述，旨在为后续采用多成分整合方法研究其体内药代动力学奠定基础，并为其研究开发及临床应用提供一定的参考。

关键词 白花蛇舌草；抗肿瘤；药理作用；药代动力学
中图分类号：R282.710.5 **文献标识码**：A **文章编号**：1002－2392(2025)01－0111－07
DOI：10.19664/j.cnki.1002－2392.250020

白花蛇舌草，又称龙舌草、白花十字草、蛇总管，首次记载于《广西中药志》，具有清热解毒、消痈散结、利水通淋的功效，药用资源丰富。野生白花蛇舌草在我国东南沿海以及四川、贵州、云南等部分地区均有分布，近年来河南等地也开始人工栽培[1]。白花蛇舌草以蒽醌类、多糖、黄酮类、半萜类、多酚类和有机酸等为主要化学成分，具有显著的抗肿瘤作用[2]。临床应用广泛，不仅用于肿瘤疾病的治疗，也是乙肝宁颗粒、肝复康丸、益肺清化膏等三十余种中成药中的组成成分，用于相应病证[3]。近年来，国内外学者对白花蛇舌草的研究愈发深入，但目前对其化学成分的药代动力学研究仍较为零散。基于此，本文以国内外研究为基础，从白花蛇舌草抗肿瘤的药理作用、药代动力学两个方面进行探讨，以期为白花蛇舌草的研究开发及临床应用提供参考。

1 药理机制

国际癌症研究机构发布的 2020 年全球癌症统计报告显示，全世界约有近 1 000 万患者死于癌症，死亡率排前十位的依次是肺癌（18%）、结直肠癌（9.4%）、肝癌（8.3%）、胃癌（7.7%）、乳腺癌（6.9%）、食管癌（5.5%）、胰腺癌（4.7%）、前列腺癌（3.8%）、宫颈癌（3.4%）、白血病（3.1%）[4]。研究表明，白花蛇舌草对多种癌细胞都有一定的抑制作用，其所含的环烯醚萜类、总黄酮类及蒽醌类等成分为潜在的抗肿瘤重要化合物[5]。以下按照全球癌症死亡率的顺序，将白花蛇舌草对部分癌症的抗肿瘤机制进行具体论述。

1.1 抗肺癌

肺癌（lung cancer，LCA）的发病率与死亡率在世界范围内排名第一[6]。白花蛇舌草对肺癌细胞有显著的抑制作用。孙海鹏等[7]从细胞水平观察白花蛇舌草对 A549 细胞增殖以及 IL－6、Akt、mTOR、Cyclin D1 表达量的影响，发现白花蛇舌草抑制 A549 细胞增殖的机制可能与其抑制 IL－6/PI3K/Akt/mTOR－HIF－1α 轴的表达与分泌有关。Lin 等[8]发现白花蛇舌草多糖参与阻断 EGFR/Akt/ERK 信号通路，抑制上皮－间质转化的蛋白表达，从而阻断 A549 细胞的转移潜能。李燕华等[9]建立 Lewis 小鼠模型，白花蛇舌草多糖灌胃给药后，小鼠体温、$CD3^+$ T 细胞比例、$CD4^+$ T 细胞比例、$CD4^+/CD8^+$ 比值等显著升高，移植瘤体积、肿瘤指数、肺组织 Bax mRNA 表达等显著降低，表明白花蛇舌草发挥作用的机制可能与逆转 Th1/Th2 向 Th2 漂移及肿瘤微血管形成有关。贾羲等[10]认为白花蛇舌草多糖通过增加机体免疫能力，下调瘤体组织中 VEGF、Bcl－2 mRNA 表达，降低瘤体组织中 HIF－1α 含量，从而抑制肿瘤组织生长、转移。白花蛇舌草对 H1975 细胞的增殖也有抑制作用。Wu 等[11]

收稿日期：2024－01－03 **修回日期**：2024－06－05
基金项目：黑龙江省博士后科研启动基金（LBH－Q18115）
作者简介：张宇飞（1999－），女，硕士，研究方向：方剂学文献研究。
*通信作者：李力恒（1977－），男，博士，教授，硕士研究生导师，主要研究方向为方剂配伍规律、数据挖掘、社会计算。

在白花蛇舌草中提取了总三萜成分(TTH),发现经 TTH 处理后,H1975 细胞被阻滞在 G0/G1 期,且 H1975 细胞被诱导凋亡,细胞核内NF－κB 蛋白表达水平降低,细胞质内 NF－κB 蛋白表达水平及促凋亡蛋白 Bax 水平升高,表明 TTH 通过激活 NF－κB 来抑制 H1975 细胞的增殖和迁移。

1.2 抗结直肠癌

结直肠癌(colorectal cancer,CRC)是消化道最常见的恶性肿瘤之一,近年来我国 CRC 的发病率和死亡率明显上升,且呈年轻化趋势[12]。廖德贵等[13]发现白花蛇舌草的三萜类成分能够通过抑制 Hippo－YAP 信号通路的活性,抑制结肠癌 HCT－8 细胞的增殖,诱导细胞凋亡。Cai 等[14]认为白花蛇舌草乙醇提取物通过抑制 STAT3 信号通路促进结肠癌细胞 HT－29 细胞凋亡。另外,白花蛇舌草多糖及总黄酮对结肠癌 HT－29 细胞也有毒性作用,能够抑制其增殖及细胞迁移,促进凋亡[15]。张浩瑞等[16]发现白花蛇舌草乙醇提取物能够通过诱导结肠癌 SW480 细胞自噬,激活凋亡通路,增加细胞凋亡率,抑制肿瘤细胞生长。此外,临床上常将白花蛇舌草、半枝莲配伍使用。朱丹烨等[17]将白花蛇舌草－半枝莲提取物对 SW620 细胞进行转录组测序,发现 Wnt 通路的关键基因表达均显著下调,表明白花蛇舌草－半枝莲提取物可能通过抑制 Wnt 通路活化来抑制结直肠癌 SW620 细胞增殖。

1.3 抗肝癌

肝癌(liver cancer,LC)是发病率最高的恶性肿瘤之一,全球以约每年 50 万新发病例的速度在增长[18]。近年来,白花蛇舌草在治疗 LC 的研究中取得了显著进展。张宇灵等[19]在研究白花蛇舌草乙醇提取物对肝癌细胞增殖的影响时发现,其可能通过阻滞 MHCC97－H、MHCC97－L 细胞周期于 G0/G1 期,诱导其凋亡,抑制细胞自我更新能力,从而抑制肝癌细胞增殖。刘皎皎等[20]认为白花蛇舌草提取物抑制肝癌 QGY 细胞增殖可能是通过抑制 JNK/p38 MARK 通路活化,促进 QGY 细胞的凋亡,发挥抗肿瘤作用。研究发现[21],白花蛇舌草提取物对人肝癌 HepG2 细胞也有明显的体外抑制作用,其机制与抑制 IL－6/STAT3 信号通路有关。崔宏等[22]发现白花蛇舌草可能通过调控Bcl－2/CytC 信号通路,抑制 Bcl－2 蛋白的表达,释放 Cyt C,激活 Caspase－3 的表达,进而诱导 HepG2 细胞凋亡。刘晓卉等[23]研究发现白花蛇舌草、半枝莲均可显著增加肝癌 Bel7402 细胞 PKM1 的表达,抑制 PKM2 的表达,且联合应用时对 PKM2 的抑制作用及对 PKM1 的升高表达均优于单味药,说明 PKM 可能是白花蛇舌草抑制糖酵解的重要靶点,证明白花蛇舌草抗肿瘤机制可能与抑制肿瘤细胞糖酵解有关。

1.4 抗胃癌

胃癌(gastric cancer,GC)是全球常见的恶性肿瘤,全球每 12 例癌症死亡病例中就可能有 1 例死于 GC[24]。且我国胃癌发病率占全球的 44%,高于世界平均水平[25]。临床治疗 GC 常将白花蛇舌草、半枝莲作为药对进行配伍。刘豪杰等[26]观察到该药对能够增高胃癌 SGC－7901 细胞的增殖抑制率及 G0/G1 期细胞比例,降低细胞集落形成率和 G2/M 期细胞比例,且使 Cyclin D1 及 c－Myc 蛋白表达水平显著降低,证实白花蛇舌草－半枝莲药对抑制 SGC－7901 的作用机制是下调 Cyclin D1、c－Myc 蛋白表达水平,将细胞阻滞于 G0/G1 期,进而抑制胃癌细胞增殖。王雪等[27]研究白花蛇舌草总黄酮对胃癌 MFC 细胞的影响及其机制时发现,白花蛇舌草总黄酮能够下调肿瘤组织中 TLR4、MyD88、NF－κB 的表达,降低荷瘤小鼠血清肿瘤标志物水平,从而起到抗肿瘤作用。线粒体通路是细胞凋亡的主要通路之一,杜洋等[28]发现白花蛇舌草降低胃癌 MNK－45 细胞线粒体膜电位的同时,上调 Caspase－3、Caspase－9 和Cyt C的基因表达,进而诱导胃癌 MNK－45 细胞的凋亡。此外,王秋兰等[29]发现白花蛇舌草总黄酮可能通过抑制胃癌 BGC－823 细胞 CLIC4 蛋白的表达,减少恶性肿瘤间质的形成,阻止肿瘤浸润,进而发挥其抗肿瘤作用。

1.5 抗乳腺癌

乳腺癌(breast cancer,BRCA)是女性最常见的恶性肿瘤,中国 BRCA 的发病率占全球的 18.4%,远高于其他国家[30]。姚博文等[31]发现白花蛇舌草总黄酮能通过抑制通路蛋白 Akt 及 GSK3β 磷酸化,降低 β－catenin 表达,降低乳腺癌 MDA－MB－231 细胞的增殖活性,促进其凋亡,从而抑制 BRCA 恶性行为。Liu 等[32]研究发现,白花蛇舌草可通过激活 Ca^{2+}/Calpain/Caspase－4 信号通路,诱导 MCF－7 细胞凋亡。宋舟等[33]研究发现,白花蛇舌草能有效降低乳腺癌 MCF－7 荷瘤小鼠血清IL－6和 CEGF 的含量,改善小鼠营养状况,抑制 BRCA 发生和发展。Li 等[34]应用半枝莲－白花蛇舌草药对 MCF－7、MDA－MB－231 进行研究时发现,该药对通过下调 LMO1 的表达,抑制 Akt/mTOR 信号通路,从而抑制肿瘤的增殖和转移。

1.6 抗食管癌

食管癌(esophageal cancer,EC)是一种预后不良的常见恶性肿瘤[35],我国 EC 发病率占全球 EC 总确诊人数的 53%,且近年来呈上升趋势[36]。王俊等[37]

应用西洋参 - 白花蛇舌草药对治疗晚期食管腺癌患者时发现,患者食管腺癌黏膜中 UHRF1 表达较治疗前明显减少,化疗毒性反应减轻。韩枫等[36]对食管癌 ECA - 109 和 TE - 10 细胞研究时发现,白花蛇舌草注射液在体外可能通过抑制 MAPK 通路相关蛋白 ERK、P38、JNK 磷酸化水平的表达,从而对食管癌 ECA - 109、TE - 10 细胞产生放射增敏作用。

1.7 抗胰腺癌

胰腺癌(pancreatic cancer, PAAD)是一种发病隐匿、死亡率高的恶性肿瘤,多数患者确诊时已是局部晚期或已发生转移[38]。白娟等[39]基于网络药理学和分子对接实验发现白花蛇舌草 - 半枝莲药对通过槲皮素、黄芩苷、木犀草素等活性成分调节相关靶点的表达,干预 PI3K/Akt、Ras 等多条 PAAD 相关通路,调控细胞迁移、增殖和代谢等,治疗 PAAD。王自闯等[40]发现白花蛇舌草提取物可使胰腺癌 SW1990 细胞中 p - YAP 蛋白表达升高,表明白花蛇舌草提取物可能通过激活 Hippo - YAP 信号通路从而抑制胰腺癌 SW1990 细胞增殖并促进其凋亡。伍友春等[41]研究发现,白花蛇舌草醇提物和半枝莲醇提物联合应用体内外均可协同抑制胰腺癌 Panc28 细胞生长,其机制可能与抑制肿瘤糖酵解有关。刘晓卉等[23]发现白花蛇舌草 - 半枝莲药对可能通过抑制肿瘤细胞糖酵解,抑制胰腺癌 Panc28 细胞生长。

1.8 抗前列腺癌

前列腺癌(prostate cancer, PRAD)PRAD 是男性生殖泌尿系统常见的恶性肿瘤之一。自 1998 年之后的 10 年间,我国前列腺癌的发病率增加比例为 212.5%,年均增长比例为 12.07%[42]。白花蛇舌草是著名的用于治疗 PRAD 的中药之一[2]。秦瑞等[43]研究白花蛇舌草总黄酮下调 NOX4 表达对前列腺癌 pc - 3 细胞的侵、袭转移能力时发现,白花蛇舌草总黄酮能抑制前列腺癌 pc - 3 细胞的增殖,降低其侵袭、转移力,其机制可能是通过抑制 NOX4 表达而下调 JAK2/STAT3 信号通路。另外,冯懿赓等[44]发现,白花蛇舌草提取物能够下调 PCNA、COX - 2、Cyclin D1 表达,降低 Bcl - 2/Bax 比率、激活 Caspase - 3 表达,从而降低前列腺癌 DU145 细胞增殖能力,并诱导其凋亡。同时,Kim 等[45]发现,白花蛇舌草中含有的化合物齐墩果酸通过上调促凋亡蛋白 p53、Bax、Caspase - 3 和 PARP - 1 的表达,抑制前列腺癌 DU - 145 细胞生长,进而促进细胞凋亡。

1.9 抗宫颈癌

宫颈癌(cervical cancer, CCA)是导致女性死亡的主要肿瘤疾病,近年发病率呈上升趋势[46]。韩玉平等[47]研究发现,白花蛇舌草可抑制宫颈癌 HeLa 细胞端粒酶活性,下调 Ki - 67 基因表达,从而抑制 HeLa 细胞增殖,诱导其凋亡。李美等[48]研究表明,白花蛇舌草总黄酮能提高荷瘤小鼠免疫功能及抗氧化能力,从而发挥抗肿瘤作用。Zhang 等[49]研究表明,白花蛇舌草能够直接抑制宫颈癌 HeLa 细胞的增殖,诱导其凋亡。

1.10 抗白血病

白血病(Leukemia)是可能发生于各年龄段的造血系统的恶性肿瘤,严重影响造血系统的正常功能[50]。陈智等[51]通过观察白花蛇舌草乙醇提取物对白血病 Kasumi - 1 细胞增殖和凋亡的影响,发现白花蛇舌草乙醇提取物能够激活 NF - κB 信号通路,并抑制原癌基因 C - Myc 和 AML1 - ETO 融合基因的表达,同时通过调节 Bax/Bcl - 2 的表达影响线粒体途径,从而诱导细胞凋亡。此外,陈智等[52]观察到白花蛇舌草中提取的对香豆酸组合物可明显抑制白血病 Kasumi - 1 细胞增殖,其机制与激活 MAPKs 信号通路,下调抗凋亡蛋白(Bcl - 2、Bcl - XL 及 Mcl - 1),减少凋亡抑制蛋白(XIAP、CIAP1、CIAP2 及 Survivin)的表达有关。朱大诚等[53]研究表明,白花蛇舌草可上调细胞凋亡信号通路 - 死亡受体途径信号分子中 Caspase - 3、Caspase - 8 的表达,从而诱导白血病 CEM 细胞凋亡。Kuo 等[54]发现白花蛇舌草可上调白血病 HL - 60 细胞的 G0/G1 期阻滞,调节 Caspase 级联信号,改变相关基因表达,诱导细胞凋亡。

综上,白花蛇舌草抗肿瘤机制见表 1。

表 1 白花蛇舌草抗肿瘤机制

癌症	相关细胞	作用机制	参考文献
LCA	A549	抑制 IL - 6/PI3K/Akt/mTOR - HIF - 1α 轴的表达与分泌	[7]
	A549	阻断 EGFR/Akt/ERK 信号通路	[8]
	Lewis	逆转 Th1/Th2 向 Th2 漂移及肿瘤微血管形成	[9]
	Lewis	下调瘤体组织中 VEGF、Bcl - 2 mRNA 表达,降低瘤体组织中 HIF - 1α 含量	[10]
	H1975	激活 NF - κB 抑制 H1975 细胞的增殖和迁移	[11]

续表 1

癌症	相关细胞	作用机制	参考文献
CRC	HCT－8	抑制 Hippo－YAP 信号通路的活性	[13]
	HT－29	抑制 STAT3 信号通路的活性	[14]
	HT－29	抑制其增殖及细胞迁移	[15]
	SW480	诱导 SW480 细胞自噬,激活凋亡通路	[16]
	SW620	抑制 Wnt 通路活化,抑制 SW620 细胞增殖	[17]
LC	MHCC97－H、MHCC97－L	阻滞细胞周期于 G0/G1 期,诱导其凋亡	[19]
	QGY	抑制 JNK/p38 MARK 通路活化	[20]
	HepG2	抑制 IL－6/STAT3 信号通路	[21]
	HepG2	调控 Bcl－2/CytC 信号通路,抑制 Bcl－2 表达,激活 Caspase－3 表达	[22]
	Bel7402	抑制肿瘤细胞糖酵解	[23]
GC	SGC－7901	下调 Cyclin D1、c－Myc 蛋白表达水平	[26]
	MFC	下调肿瘤组织中 TLR4、MyD88、NF－κB 表达	[27]
	MNK－45	降低线粒体膜电位,上调 Caspase－3、Caspase－9 和 Cyt C 基因表达	[28]
	BGC－823	抑制 DNA 合成,诱导细胞凋亡	[29]
BRCA	MDA－MB－231	抑制通路蛋白 Akt 及 GSK3β 磷酸化,降低 β－catenin 表达	[31]
	MCF－7	激活 Ca^{2+}/Calpain/Caspase－4 信号通路诱导细胞凋亡	[32]
	MCF－7	降低荷瘤小鼠血清 IL－6 和 CEGF 的含量	[33]
	MCF－7/MDA－MB－231	下调 LMO1 表达,抑制 Akt/mTOR 信号通路	[34]
EC	ECA－109、TE－10	抑制 MAPK 通路相关蛋白 ERK、P38、JNK 磷酸化水平的表达	[36]
PAAD	SW1990	激活 Hippo－YAP 信号通路	[40]
	Panc28	抑制肿瘤细胞糖酵解	[23,41]
PRAD	pc－3	抑制 NOX4 表达而下调 JAK2/STAT3 信号通路	[43]
	DU145	下调 PCNA、COX－2、Cyclin D1 表达,激活 Caspase－3 表达	[44]
	DU145	上调促凋亡蛋白 p53、Bax、Caspase－3 和 PARP－1 的表达	[45]
CCA	HeLa	抑制细胞端粒酶活性,下调 Ki－67 基因表达	[47]
	U14	提高荷瘤小鼠免疫功能及抗氧化能力	[48]
	HeLa	下调端粒酶限速因子 hTRETmRNA 表达	[49]
Leukemia	Kasumi－1	激活 NF－κB 信号通路,调节 Bax/Bcl－2 表达	[51]
	Kasumi－1	下调抗凋亡蛋白、凋亡抑制蛋白、激活 MAPKs 信号通路	[52]
	CEM	上调 Caspase－3、Caspase－8 的表达,诱导细胞凋亡	[53]
	HL－60	上调细胞的 G0/G1 期阻滞、调节 Caspase 级联信号、改变相关基因表达	[54]

2 药代动力学

白花蛇舌草抗肿瘤化学成分多样,其中黄酮类成分对肿瘤细胞有较强的抑制作用。高志敏[55]发现,白花蛇舌草黄酮苷在与人肠道菌共同孵育 12 h 后,黄酮苷基本全部转化为苷元,表明黄酮苷在人体肠道内经肠道菌群代谢,能够生成活性更强或生物利用度更高的苷元,从而发挥药效。李芳等[56]发现白花蛇舌草总黄酮在大鼠整个肠段均有吸收,并且黄酮苷芦丁、异槲皮苷、槲皮苷吸收程度小于黄酮苷元槲皮素、山柰酚,与 Crespy 等[57]的研究结果一致。另外,白花蛇舌草黄酮苷类成分在肠道吸收较差[58],与周乐等[59]认为黄酮苷在胃肠道水解或代谢的速度十分有限,从而致其口服生物利用度低的结论相符。孟莹等[60]为研究黄酮苷类成分在肠内代谢转化的机制,对比了黄酮苷成分在荷瘤大鼠与正常大鼠体内的药动学参数,发现黄酮苷成分在荷瘤大鼠体内代谢时间延长,认为其原因可能是肿瘤环境使肠道菌群结构发生变化,影响其体内酶的数量,也可能是大鼠的生理功能受肿瘤影响,使黄酮苷成分在体内滞留时间增长,进而影响黄酮苷类物质的代谢,证明了病理状态可影响黄酮苷的药代学

特征。

此外,也有学者对白花蛇舌草其他单体成分进行了研究。李丹青[61]研究发现,白花蛇舌草的乙酰车叶草苷酸和车叶草苷在肠吸收情况良好,且体内吸收不受 pH 值影响,证实其口服利用率高。冉桂梅[62]发现白花蛇舌草中的对香豆酸被大鼠吸收后能够迅速在体内分布,证实其主要在胃肠道吸收,口服利用率较高。但对香豆酸是反式 -6-O-对香豆酰鸡屎藤苷甲酯的主要代谢产物,作为前药的反式 -6-O-对香豆酰鸡屎藤苷甲酯与作为代谢产物的对香豆酸相比,前药反式 -6-O-对香豆酰鸡屎藤苷甲酯在体内的吸收和消除速度更快,且在溶液中更加稳定,更易获得合适的制剂[63]。

也有学者研究了白花蛇舌草各单体成分在体内的分布情况。Chen 等[64]对口服白花蛇舌草后的小鼠进行研究,在小鼠的血浆和肾脏中发现了多种化合物,包括黄酮类、环烯醚萜苷类、蒽醌类等成分。Chen 等[65]也发现白花蛇舌草中谷甾醇、阿魏酸、东莨菪内酯、熊果酸、大豆苷元、松柏苷、齐墩果酸和豆甾醇在肾脏、肝脏、心脏、脾脏、肺脏中均有分布。

3 小结

综上,系统阐述了白花蛇舌草及其有效成分抗肿瘤的药理作用,其机制与诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞增殖、调节机体代谢等密切相关。

虽然白花蛇舌草化学成分丰富,药理作用多样,但在以下方面仍需深入探究:(1)目前对于白花蛇舌草抗肿瘤成分的研究多集中在黄酮类、环烯醚萜类及蒽醌类等成分上,因此应加强白花蛇舌草其他化学成分的研究;(2)在药代动力学研究中,发现白花蛇舌草黄酮类成分在体内以苷元形式更易被吸收,而黄酮苷类成分在肠道中吸收差,生物利用率低等情况,基于此,在制剂过程中需要考虑其药代动力学特点,从给药途径、药物制备等方面进行深层次研究,改善白花蛇舌草生物利用率。

综上可见,白花蛇舌草具有良好的抗肿瘤作用及开发潜力,后续应深入研究白花蛇舌草的有效成分、在体内的生物转化过程及药物作用的量 - 时 - 毒 - 效关系,以使白花蛇舌草药效的发挥更加安全有效,以期指导其临床应用与开发。

参考文献:

[1] 纪宝玉,范崇庆,裴莉昕,等. 白花蛇舌草的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(19):235 - 240.

[2] SONG Y N, WANG H Y, PAN Y J, et al. Investigating the multi - target pharmacological mechanism of *Hedyotis diffusa* willd acting on prostate cancer: a network pharmacology approach[J]. Biomolecules, 2019,9(10):591.

[3] 彭孟凡,白明,苗明三. 含白花蛇舌草中成药的应用与分析[J]. 湖南中医药大学学报,2018,38(07):829 - 833.

[4] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, 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.

[5] 邹香妮,闫珺. 白花蛇舌草抗肿瘤化学成分及作用机制研究进展[J]. 化学工程师,2020,34(3):47 - 49,56.

[6] 李恬,宋少莉,黄钢. 中医药治疗肺癌的免疫机制研究进展及治疗现状[J]. 中医药学报,2020,48(1):62 - 66.

[7] 孙海鹏,马山,庄贺,等. 黄芪 - 白花蛇舌草抑制肺癌 A549 细胞增殖机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(19):28 - 35.

[8] LIN L Y, CHENG K L, HE Z, et al. A polysaccharide from Hedyotis diffusa interrupts metastatic potential of lung adenocarcinoma A549 cells by inhibiting EMT via EGFR/Akt/ERK signaling pathways[J]. Int J Biol Macromol, 2019, 129: 706 - 714.

[9] 李燕华,李丛元,赵方允,等. 白花蛇舌草多糖对 Lewis 肺癌荷瘤小鼠 Th1/Th2 漂移及肿瘤微血管形成的影响[J]. 中药材,2023,46(3):747 - 752.

[10] 贾羲,王娟,贾文瑞,等. 白花蛇舌草多糖对 Lewis 肺癌小鼠肿瘤抑制作用及机制研究[J]. 中医学报,2021,36(1):143 - 147.

[11] WU K N, WU X, LIANG Y N, et al. Inhibitory effects of total triterpenoids isolated from the *Hedyotis diffusa* willd on H1975 cells[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 922477.

[12] 李杏花,周小航,李晶,等. 治疗结直肠癌的中药有效成分及相关信号通路的研究进展[J]. 中医药学报,2022,50(8):113 - 119.

[13] 廖德贵,曾嘉敏,赖妙玲,等. 白花蛇舌草提取物通过下调 Hippo - YAP 信号通路促进结肠癌细胞凋亡[J]. 中华中医药学刊,2022,40(2):248 - 251,284 - 286.

[14] CAI Q Y, LIN J M, WEI L H, et al. Hedyotis diffusa Willd inhibits colorectal cancer growth in vivo via inhibition of STAT3 signaling pathway[J]. Int J Mol Sci, 2012, 13(5): 6117 - 6128.

[15] 谢冬冰,郭玉婷. 白花蛇舌草提取物多糖和总黄酮对于结肠癌 HT - 29 细胞的抑制作用[J]. 中国药物与临床,2021,21(19):3217 - 3220.

[16] 张浩瑞,刘玉国. 基于自噬途径探究白花蛇舌草乙醇提取物对结肠癌 SW480 细胞凋亡情况的影响[J]. 世界中西医结合杂志,2021,16(8):1433 - 1437.

[17] 朱丹烨,吴美美,邓娟,等. 基于转录组测序探讨白花蛇舌草 - 半枝莲提取物抗结直肠癌作用机制[J]. 新中医,2022,54(21):149 - 155.

[18] 张萍. 紫草素对荷肝癌裸小鼠移植瘤生长的影响及其机制研究[J]. 中医药学报,2017,45(6):45 - 49.

[19] 张宇灵,张树辉. 白花蛇舌草乙醇提取物对 MHCC97 - H、MHCC97 - L 肝癌细胞体内外增殖的影响[J]. 中药药理与临床,2023,39(8):77 - 83.

[20] 刘皎皎,李粉萍,杨跃青,等. 白花蛇舌草提取物对肝癌细胞 JNK/p38MARK 通路及细胞学行为的影响[J]. 安徽医药,2022,26(8):1496 - 1500,1697.

[21] 汪增秀,吴卫锋. 白花蛇舌草有效成分对人肝癌细胞生长影响及相关机制[J]. 中国老年学杂志,2021,41(21):4838 - 4841.

[22] 崔宏,高琴琴,王效谦,等. 白花蛇舌草注射剂调节 Bcl－2/CytC 信号通路诱导线粒体凋亡抑制肝癌细胞增殖的研究[J]. 陕西中医,2019,40(4):418－420.

[23] 刘晓卉,詹盛,林秀坤,等. 白花蛇舌草、半枝莲及其药对配伍对人胰腺癌 Panc28 细胞及人肝癌 Bel7402 细胞葡萄糖摄取能力及乳酸水平的影响[J]. 中医杂志,2020,61(10):890－895.

[24] TIAN S Y, ZHAO S S, TANG M B, et al. Gene expression barcode values reveal a potential link between Parkinson's disease and gastric cancer[J]. Aging, 2021, 13(4): 6171－6181.

[25] HE F F, WANG S M, ZHENG R S, et al. Trends of gastric cancer burdens attributable to risk factors in China from 2000 to 2050[J]. Lancet Reg Health West Pac, 2024, 44: 101003.

[26] 刘豪杰,陈雪蕾,包萨如拉. 白花蛇舌草－半枝莲药对乙酸乙酯组分对胃癌 SGC－7901 细胞周期的影响[J]. 中医学报,2022,37(10):2198－2204.

[27] 王雪,凌佳音,翟勇聪,等. 白花蛇舌草总黄酮对 MFC 胃癌荷瘤小鼠血清肿瘤标志物和免疫功能的影响[J]. 中国临床药理学杂志,2021,37(19):2627－2630.

[28] 杜洋,邵淑丽,焦凯贺,等. 白花蛇舌草对人胃癌细胞 MNK－45 线粒体膜电位及凋亡相关基因表达的影响[J]. 中国应用生理学杂志,2020,36(2):171－175.

[29] 王秋兰,薛永杰,韩涛. 胃癌中 CLIC4 蛋白表达及白花蛇舌草总黄酮对其表达的影响[J]. 临床与实验病理学杂志,2016,32(6):681－684.

[30] 袁敏,孙艾琳,刘欣欣,等. 中药单体联合化疗治疗乳腺癌作用机制的研究进展[J]. 中医药学报,2023,51(1):104－109.

[31] 姚博文,李亚昭,李静宇,等. 白花蛇舌草总黄酮对乳腺癌 MDA－MB－231 细胞系增殖、凋亡及干性的影响[J]. 西安交通大学学报(医学版),2023,44(6):880－885.

[32] LIU Z, LIU M, LIU M, et al. Methylanthraquinone from Hedyotis diffusa WILLD induces Ca(2+)－mediated apoptosis in human breast cancer cells[J]. Toxicol In Vitro, 2010, 24(1): 142－147.

[33] 宋舟,王宇,卢灿荣,等. 白花蛇舌草提取物对乳腺癌荷瘤小鼠干预作用的实验研究[J]. 现代生物医学进展,2018,18(15):2801－2805.

[34] LI Z Y, LI J W, LIU X F, et al. Ethyl acetate fraction from Hedyotis diffusa plus Scutellaria barbata inhibits the progression of breast cancer via targeting LMO1 and AKT/mtor signaling pathway[J]. Comb Chem High Throughput Screen, 2024, 27(12): 1735－1744.

[35] LIU S P, LI X M, LIU D M, et al. *LAMP2* as a biomarker related to prognosis and immune infiltration in esophageal cancer and other cancers: a comprehensive pan－cancer analysis[J]. Front Oncol, 2022, 12: 884448.

[36] 韩枫,穆明晨,郭加友,等. 白花蛇舌草注射液对食管癌细胞放疗增敏的作用及机制探讨[J]. 徐州医科大学学报,2023,43(1):65－69.

[37] 王俊,贺侠,刘越洋,等. 西洋参－白花蛇舌草药对联合化疗治疗晚期食管腺癌临床疗效及对 UHRF1 表达的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2018,27(36):4003－4006,4036.

[38] 张惠子,黄金昶. 加味乌梅丸联合吉西他滨对胰腺癌移植瘤细胞凋亡机理的实验研究[J]. 中医药学报,2019,47(3):6－9.

[39] 白娟,洪术霞,路小寒. 基于网络药理学和分子对接研究“白花蛇舌草－半枝莲”药对治疗胰腺癌的作用机制[J]. 广东化工,2023,50(12):51－55.

[40] 王自闯,张娟,陈小永. 白花蛇舌草提取物通过 Hippo－YAP 信号通路抑制胰腺癌 SW1990 细胞上皮细胞间质转化[J]. 中国免疫学杂志,2020,36(16):1957－1961,1966.

[41] 伍友春,张昆,康志龙,等. 白花蛇舌草醇提物和半枝莲醇提物联用抗胰腺癌作用及机制研究[J]. 药物评价研究,2020,43(7):1233－1238.

[42] 王俊涛,王悬,于洁,等. 益肾化痰方联合伊班膦酸钠治疗前列腺癌骨转移疼痛的临床观察[J]. 中医药学报,2021,49(2):67－70.

[43] 秦瑞,施晓星. 白花蛇舌草总黄酮通过下调 NOX4 表达对前列腺癌细胞侵袭、迁移、EMT 的影响[J]. 安徽医药,2021,25(10):1929－1933.

[44] 冯懿赓,曹宏文,陈磊,等. 白花蛇舌草对人前列腺癌 DU145 细胞增殖和凋亡的影响[J]. 中医学报,2017,32(6):914－917.

[45] KIM G J, JO H J, LEE K J, et al. Oleanolic acid induces p53－dependent apoptosis via the ERK/JNK/AKT pathway in cancer cell lines in prostatic cancer xenografts in mice[J]. Oncotarget, 2018, 9(41): 26370－26386.

[46] 龚时夏,尤建良,任春霞. 自拟扶正饮Ⅰ号方联合 TP 化疗治疗宫颈癌的临床效果[J]. 中医药学报,2018,46(1):98－100.

[47] 韩玉平,徐卓,张凡,等. 白花蛇舌草对宫颈癌细胞增殖、端粒酶活性及 Ki－67 基因表达的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2019,28(35):3914－3918.

[48] 李美,张红艳,邵海鸥. 白花蛇舌草总黄酮对宫颈癌 U14 荷瘤小鼠免疫及抗氧化能力的影响[J]. 中药材,2019,42(6):1417－1420.

[49] ZHANG P Y, ZHANG B, GU J, et al. The study of the effect of Hedyotis diffusa on the proliferation and the apoptosis of the cervical tumor in nude mouse model[J]. Cell Biochem Biophys, 2015, 72(3): 783－789.

[50] SHEN J, LU Z G, WANG J Z, et al. Advances of nanoparticles for leukemia treatment[J]. ACS Biomater Sci Eng, 2020, 6(12): 6478－6489.

[51] 陈智,林圣云,李建新,等. 白花蛇舌草乙醇提取物体外诱导人 AML－M2 白血病细胞凋亡机制研究[J]. 中国现代应用药学,2020,37(17):2067－2072.

[52] 陈智,林圣云,蒋剑平,等. 白花蛇舌草对香豆酸组合物对急性髓系白血病细胞 Kasumi－1 生长抑制作用[J]. 中国中西医结合杂志,2017,37(9):1089－1094.

[53] 朱大诚,徐丽婷,况东,等. 白花蛇舌草诱导白血病 CEM 细胞凋亡的分子机制[J]. 中国老年学杂志,2019,39(15):3738－3740.

[54] KUO Y J, YANG J S, LU C C, et al. Ethanol extract of Hedyotis diffusa willd upregulates G0/G1 phase arrest and induces apoptosis in human leukemia cells by modulating caspase cascade signaling and altering associated genes expression was assayed by cDNA microarray[J]. Environ Toxicol, 2015, 30(10): 1162－1177.

[55] 高志敏. 白花蛇舌草总黄酮苷和苷元的制备及肠道菌群代谢研究[D]. 济南:山东中医药大学,2013.

[56] 李芳,杨培民,曹广尚,等. Box－Behnken 设计－效应面法优化白花蛇舌草总黄酮的提取工艺[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(8):21－24.

[57] CRESPY V, MORAND C, BESSON C, et al. Quercetin, but not its gly-

cosides, is absorbed from the rat stomach[J]. J Agric Food Chem, 2002, 50(3): 618 - 621.
[58] 李芳. 白花蛇舌草总黄酮提取物肠道菌群代谢及药代动力学的初步研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2015.
[59] 周乐, 赵晓莉, 狄留庆, 等. 黄酮类化合物口服吸收与代谢特征及其规律分析[J]. 中草药, 2013, 44(16): 2313 - 2320.
[60] 孟莹, 逯双, 陈明月, 等. 白花蛇舌草中芦丁、槲皮苷、异槲皮苷在正常大鼠与荷瘤大鼠体内药动学研究[J]. 中草药, 2018, 49(6): 1345 - 1350.
[61] 李丹清. 白花蛇舌草抗 AD 作用机制及其活性部位体外肠吸收研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2020.
[62] 冉桂梅. 白花蛇舌草中对—香豆酸的含量测定和药物动力学研究[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2005.
[63] LIU K, YAN L Q, YAO G C, et al. Estimation of p - coumaric acid as metabolite of E - 6 - O - p - coumaroyl scandoside methyl ester in rat plasma by HPLC and its application to a pharmacokinetic study[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2006, 831(1/2): 303 - 306.
[64] CHEN R, HE J Y, TONG X L, et al. The Hedyotis diffusa willd. (Rubiaceae): a review on phytochemistry, pharmacology, quality control and pharmacokinetics[J]. Molecules, 2016, 21(6): 710.
[65] CHEN X Q, ZHU P C, LIU B M, et al. Simultaneous determination of fourteen compounds of Hedyotis diffusa Willd extract in rats by UHPLC - MS/MS method: application to pharmacokinetics and tissue distribution study[J]. J Pharm Biomed Anal, 2018, 159: 490 - 512.

Pharmacological Mechanisms and Pharmacokinetic Research Progress of the Antitumor Effects of Hedyotis Diffusa

ZHANG Yufei[1], LI Liheng[1,2], CHEN Changjin[1], LI Yinuo[1], YUAN Youcai[1]
(1. *Heilongjiang University of Chinese Medicine*, *Harbin* 150040, *China*; 2. *Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Informatics of Heilongjiang Province*, *Harbin* 150040, *China*)

Abstract Hedyotis diffusa has the effects of clearing heat and detoxifying, reducing abscesses, and dissipating nodules. Flavonoids and terpenoids are its main chemical components that exert antitumor effects, showing significant inhibitory effects on lung cancer, liver cancer, breast cancer, colorectal cancer, etc. Its mechanisms are closely related to the inhibition of tumor cell proliferation and the induction of tumor cell apoptosis. Current pharmacokinetic research on Hedyotis diffusa mainly involves individual monomer components and cannot fully reflect its pharmacokinetic characteristics. This article reviews the recent research status of the antitumor effects and pharmacokinetics of Hedyotis diffusa by searching Chinese and English databases at home and abroad. The aim is to lay a foundation for subsequent research on the pharmacokinetic behavior of Hedyotis diffusa using a multi - component integration method and to provide a reference for the research, development, and clinical application of Hedyotis diffusa.

Key words Hedyotis diffusa; Antitumor; Pharmacological effects; Pharmacokinetics