

# 斑蝥素及其衍生物治疗乙型肝炎及消化系统肿瘤的研究进展

崔东来, 陈卫, 姚希贤

## ■背景资料

斑蝥为芫青科昆虫, 味辛、热, 有大毒, 在我国已经应用两千多年, 斑蝥的有效成分为斑蝥素。斑蝥素类药物有刺激骨髓的作用, 促进骨髓干细胞向粒-单系祖细胞分化。去甲基斑蝥素是国内第一个有升高白细胞作用的抗癌药物, 其独特的抗癌和升高白细胞作用备受推崇, 其抗癌机制可能与抑制癌因蛋白的表达、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制NF- $\kappa$ B活性和干扰肿瘤细胞分裂有关。

## ■同行评议者

向德兵, 中国人民解放军第三军医大学大坪医院肿瘤中心

崔东来, 姚希贤, 河北医科大学第二医院消化内科 河北省石家庄 050000

陈卫, 河北体育学院医院 河北省石家庄 050041

作者贡献分布: 崔东来、陈卫对此文所作贡献均等; 此课题由崔东来、陈卫设计; 研究过程由崔东来、陈卫操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由崔东来、姚希贤提供; 数据分析由崔东来、陈卫完成; 本论文写作由崔东来、陈卫及姚希贤完成。

通讯作者: 崔东来, 050000, 河北省石家庄, 河北医科大学第二医院消化内科。liver369@126.com

电话: 0311-6220127

收稿日期: 2007-09-30 修回日期: 2008-01-15

## Progress in the treatment of hepatitis B and digestive tumors with cantharidin and its analogues

Dong-Lai Cui, Wei Chen, Xi-Xian Yao

Dong-Lai Cui, Xi-Xian Yao, Department of Gastroenterology, the Second Hospital, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China

Wei Chen, Hospital of Hebei Institute of Physical Education, Shijiazhuang 050041, Hebei Province, China

Correspondence to: Dong-Lai Cui, Department of Gastroenterology, the Second Hospital, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China. liver369@126.com

Received: 2007-09-30 Revised: 2008-01-15

## Abstract

Blister beetle or mylabris, pungent in flavor and toxic in nature, has been used for more than 2000 years as traditional Chinese medicine in China. Cantharidin, an active ingredient of the blister beetle, is an effective therapeutic agent against cancers of the liver, breast, esophagus, lung and intestine, etc. However, it is very toxic. Nocantharidin (NCTD), a derivative of cantharidin first synthesized in China, is a new anti-tumor drug with strong anti-tumor activities and increases the number of white blood cells. Cantharidin can be used in the treatment of hepatitis B and pointed condyloma. This paper reviews the progress in its clinical applications at home and abroad.

Key Words: Cantharidin; Treatment; Hepatitis B; Tumor

Cui DL, Chen W, Yao XX. Progress in the treatment of hepatitis B and digestive tumors with cantharidin and its analogues. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(5): 498-502

## 摘要

斑蝥为芫青科昆虫, 南方大斑蝥或黄黑小斑蝥的干燥虫体, 味辛、热, 有大毒, 在我国已经应用两千多年。斑蝥的有效成分为斑蝥素 (cantharidin), 对肝癌、乳腺癌、食道癌、肺癌、贲门癌和肠癌治疗有效, 但毒性较大。去甲基斑蝥素 (nocantharidin, NCTD) 为斑蝥素的衍生物, 是我国首先合成的具有较强抗肿瘤活性和独特升高白细胞作用的新型抗肿瘤药物。斑蝥有较强的抗病毒作用, 治疗慢性乙型肝炎、尖锐湿疣取得一定疗效, 现将其在国内外的临床应用进展作一综述。

关键词: 斑蝥素; 治疗; 乙型肝炎; 肿瘤

崔东来, 陈卫, 姚希贤。斑蝥素及其衍生物治疗乙型肝炎及消化系统肿瘤的研究进展。世界华人消化杂志 2008; 16(5): 498-502

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/498.asp>

## 0 引言

斑蝥素及其衍生物具有较强抗肿瘤活性和独特的升高白细胞作用, 广泛用于消化系统肿瘤的治疗。此外, 其还具有较强的抗病毒作用, 是治疗慢性乙型肝炎较有潜力的药物, 值得深入研究。

## 1 抗病毒作用

斑蝥素具有较强的抗RNA、DNA病毒作用, 内服治疗乙型肝炎, 外涂治疗尖锐湿疣, 均取得较好疗效。抗病毒治疗是治疗慢性乙型肝炎的最关键、最重要的手段<sup>[1]</sup>。常用抗病毒药物贺普丁虽能有效抑制乙肝病毒复制, 实现转氨酶的正常化, DNA保持阴性, 但必须长期用药, 而长期用药带来病毒YMDD变异, 产生耐药性<sup>[2-4]</sup>。研究表明斑蝥制剂有良好的抗病毒作用, 甲基斑蝥素对2.2.15细胞株分泌的HBsAg和HBeAg具有抑制作用, 并有一定抗HBV病毒作用, 为临床应用甲基斑蝥胺抗乙型肝炎抗病毒治疗提供理论依据<sup>[4-6]</sup>。临床研究表明斑蝥及其制剂对慢性肝炎具有良好作用<sup>[7]</sup>。采用去甲基斑蝥素 (nocantharidin, NCTD) 对44例肝炎及肝硬化患者 (其中慢性活动性肝炎39例) 进行第一期疗效观察。2 mo可见80%患者临床症状改善, ALT和

球蛋白等肝功能检查明显好转. 7例黄疸患者治疗1-3 mo完全消退. 对13例患者测定淋巴细胞转化百分率, 治疗后有11例不同程度的升高. 对10例患者治疗前后作PHA皮内试验, 显示NCTD有提高机体免疫功能的作用. 以随机双盲法, 用NCTD治疗HBsAg携带者80例(治疗及对照各40例), 治疗前半年内两次检查乙型肝炎表面抗原持续阳性, 治疗3 mo HBsAg及HBeAg转阴率依次为12.5%(5/40)及11.7%(2/17); 继续服药6 mo者, 转阴率依次为35%(7/20)及18.2%(2/11), 服药3, 6 mo合计HBsAg转阴率为30%(12/40), HBeAg的转阴率为23.5%(4/17). 周志武应用去甲斑蝥胺治疗慢性乙型肝炎53例, 结果HBsAg转阴13例, HBeAg转阴33例, HBV DNA转阴10例, 表明斑蝥制剂对HBsAg转阴、乙型肝炎病毒抑制有良好作用.

尖锐湿疣(pointed condyloma)是由人乳头病毒感染引起的性传播疾病之一, 潜伏期为1-3 mo, 好发于外阴部、大小阴唇、阴蒂、肛门周围. 初期为微小散在乳头状疣, 逐渐增大或互相融合形成鸡冠状或菜花样团块, 质地柔软, 表面湿润, 多为粉红、暗红色或污灰色, 也有部分患者发生感染而溃烂. 约30%患者可同时见于阴道壁和宫颈上. 该病治疗方法较多, 多为外治法, 如氟脲嘧啶、争光霉素、竹叶草脂, 亦有用冷冻、电灼及激光破坏疣组织等治疗方法, 但均适宜较小疣体的治疗, 对较大疣体治疗疗效则不显著, 且易复发, 达不到彻底治疗的目的. 斑蝥素是中药斑蝥的提取物, 有抗病毒作用, 具有较强的抗RNA、DNA病毒作用, 外涂治疗尖锐湿疣, 由于乳膏吸收后杀死疣体中病毒, 而使疣体变色、萎缩、脱落, 取得非常理想的效果<sup>[8-12]</sup>. 杨柳 *et al*采用斑蝥素溶于脂肪制成的乳膏治疗本病共63例, 全部为下生殖道尖锐湿疣患者, 年龄18-37(平均25.5)岁; 病程7 wk-6 mo; 均为非妊娠期妇女; 性伴侣患同样病症者15例(占23.6%). 63例患者中57例疣体主要分布于小阴唇、会阴体及肛门周围, 占90.48%, 6例分布于大阴唇外侧、阴蒂, 占9.52%, 少数合并阴道下段湿疣. 临床治疗效果: 63例病例中, 疣体较小患者, 多数病例局部涂抹乳膏5次, 疣体就已萎缩、脱落, 继涂2次则可治愈; 较大疣体钳除后, 根部涂抹药物疗效亦很显著, 约5次根部完全萎缩消失, 遗留黏膜充血于停药后2 d即可恢复. 王新华<sup>[8]</sup>治疗尖锐湿疣30例, 1疗程治愈率达90%, 有效率达100%, 而且治疗后未见复发. 儿童传染性软疣

是由一种双链DNA痘类病毒引起的皮肤疾病, 主要是经过皮肤-皮肤或接触传染, 临床表现为在四肢、躯体、腋窝、腹股沟部位斑蝥现半透明、珍珠状的丘疹, 直径约2-8 mm, 中央有凹陷, 传染性强, 治疗困难. 国外文献报道应用斑蝥治疗取得了较好疗效, 约98%患者治疗后传染性软疣消失或好转, 说明斑蝥素具有较强的抗病毒作用<sup>[13-17]</sup>.

## 2 抗癌作用

NCTD对肝癌、宫颈癌、食管癌、肺癌、膀胱癌、结肠癌、胆囊癌细胞, 乳腺癌以及胶质瘤等多种肿瘤细胞株的生长有抑制作用<sup>[18-22]</sup>. 近来文献报道NCTD体外对白血病细胞株尤其是耐药的K562细胞株抑制作用明显<sup>[23-26]</sup>; 动物实验证明, NCTD对S-180、艾氏腹水癌、肝癌(实体癌)及腹水H22肝癌(实体癌)有轻至中度抑制作用, 或可延长荷瘤小鼠的生存期, 说明NCTD具有良好的抗癌作用<sup>[27-29]</sup>.

2.1 抗癌作用机制 斑蝥素是磷酸化酶1(PP1)和2A(PP2A)的抑制剂<sup>[19-20,30-34]</sup>. PP1和PP2A通过磷酸化过程调控多种细胞内信号传导、糖原合成、T细胞活化和细胞增殖过程, 并已经成为抗肿瘤治疗的新靶位<sup>[35-36]</sup>.

2.1.1 抑制癌基因的表达和诱导凋亡基因表达: 肿瘤的发生、发展与细胞增殖和凋亡的不平衡有关. NCTD既对肿瘤细胞的增殖有抑制作用, 又可诱导肿瘤细胞凋亡, 从而发挥抗癌作用<sup>[21,23,37-45]</sup>. Zhang *et al*应用基因芯片技术研究了斑蝥对HL60细胞基因表达图谱影响, 结果发现斑蝥素可促进与DNA复制、修复相关基因和与能量相关基因的表达, 减少癌基因蛋白的表达, 减少癌基因和多耐药基因的表达, 从而具有抑制肿瘤生长及增强肿瘤细胞对化疗药物的敏感性. 研究还表明斑蝥素可促进编码细胞因子及炎症反应因子的基因表达, 部分解释了斑蝥素的升高白细胞的作用机制<sup>[46]</sup>. 研究发现斑蝥酸钠体外可诱导肝癌细胞的凋亡, 细胞生长阻断在G<sub>2</sub>+M期. NCTD可以诱导人肝癌细胞发生凋亡, 该凋亡过程与癌基因蛋白Bcl-2表达下调相关. 戎煜 *et al*<sup>[43]</sup>研究也证实NCTD对人乳腺癌细胞系的凋亡诱导作用与Bcl-2基因的表达有关. 安巍巍 *et al*研究表明, NCTD通过诱导小鼠肺纤维瘤细胞L929细胞凋亡而抑制其生长, 这种作用可能与丝裂原激活的蛋白激酶介导细胞信号转导中JNK、ERK通路激活有关, NCTD诱导人

## ■相关报道

文献报道, 去甲基斑蝥素为斑蝥素的衍生物, 是我国首先合成的具有较强抗肿瘤活性和独特的升高白细胞作用的新型抗肿瘤药物.



## ■应用要点

斑蝥有较强的抗病毒作用,对2.2.15细胞株分泌的HBsAg和HBeAg具有抑制作用,治疗慢性乙型肝炎对HBsAg转阴、抑制乙型肝炎的病毒复制有一定作用,值得深入研究。

宫颈癌HeLa细胞、白血病细胞凋亡与caspase、MAPK和线粒体途径相关<sup>[39,44,46-49]</sup>。

2.1.2 抑制核因子 $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B): NF- $\kappa$ B是一组具有启动基因转录功能的重要蛋白质,通过和某些基因上启动子增强子区的固定核苷酸序列结合,而启动癌基因转录。抑制NF- $\kappa$ B的活性有助于提高TNF、辐射和化疗药物杀伤肿瘤细胞株的能力,其机制与NF- $\kappa$ B可抑制细胞凋亡、促进癌细胞生长有关。NF- $\kappa$ B在胞质中与I NF- $\kappa$ B结合在一起,限制了NF- $\kappa$ B向核内的移动。实验表明,NCTD在体外有良好的抗肿瘤效应,此效应与增强肿瘤细胞中I NF- $\kappa$ B的表达,抑制NF- $\kappa$ B的表达有一定的关系<sup>[50-51]</sup>。

2.1.3 干扰肿瘤细胞分裂:细胞周期调控是当前肿瘤研究的热点,几乎所有癌基因/抑癌基因的生物学效应最终都归结到细胞周期。癌基因/抑癌基因的变异,导致细胞周期失控,无限增殖(形成克隆群体)肿瘤。在细胞周期调控中G<sub>2</sub>/M期是细胞增殖的主要调控点。在G<sub>2</sub>期内主要是cyclinb1/p34cdc2复合物呈现功能并直接与细胞成熟进行有丝分裂相关。研究表明斑蝥素对人肺癌A<sub>549</sub>细胞的增殖有抑制作用,可特异性地引起肺癌A<sub>549</sub>细胞周期G<sub>2</sub>/M期阻滞,其机制可能是与cyclinb1/p34cdc2活性下降有关<sup>[35,52-53]</sup>。

## 2.2 斑蝥素及其衍生物的临床疗效

2.2.1 原发性肝癌:近年来研究表明,NCTD治疗原发性肝癌无论是从实验研究,还是临床治疗均取得了不错的效果<sup>[28,38,54-58]</sup>,可使患者食欲增加,腹胀、肝区疼痛减轻或消失,生存期明显延长。国内6所医疗单位用他治疗原发性肝癌244例,其中单纯型占51.6%,硬化型47.5%,治后食欲增加者占46%,腹胀减轻或消失者占24%,肝区疼痛减轻或消失者占39%,甲胎蛋白(AFP)转阴者占8%,有不同程度下降者占27.9%,且下降者的生存期明显延长,肝脏回缩者占37.1%,有效率为58.6%,治愈后的中位生存期为7 mo,平均生存期为11.1 mo,1年生存率为30%,较一般常用化疗药物明显提高。杨敏一 *et al*采用瘤体中心注射甲基斑蝥素法,治疗41例原发性肝癌患者,结果平均生存期11.6 mo,1年生存率34.1%,且2例患者治疗后生存期超过2年,证明NCTD是治疗原发性肝癌的较理想药物。

2.2.2 卵巢癌:是女性生殖系统最常见的恶性肿瘤,由于患者早期无症状,大多数人就诊时已是晚期,故其预后差、死亡率高。唐龙英 *et al*<sup>[59-61]</sup>研究发现,NCTD对卵巢癌3AO和AO细胞株均

有中等杀伤作用,且呈浓度依赖性和时间依赖性,光镜下癌细胞变圆呈悬浮状、结构模糊和立体感差;电镜下则表现为微绒毛消失、细胞脱落和线粒体受损等,提示NCTD可直接杀伤3AO、AO细胞,引起细胞形态及超微结构的改变。将卵巢癌3AO细胞接种于重度联合免疫缺陷型小鼠(SCID鼠,是由C, B-17系小鼠突变而来的,表现为T-B淋巴细胞功能联合缺陷)鼠皮下,观察NCTD对卵巢癌移植瘤的抑瘤效应。结果表明,NCTD无论是腹腔内注射还是瘤内直接注射均有抑瘤效应,且随着治疗时间的延长抑瘤效果增强,提示NCTD治疗卵巢癌可能有效。

2.2.3 胆囊癌:早期诊断困难,胆囊癌手术切除率不高,术后易转移、复发,因而非手术综合治疗显得尤为重要。范跃祖 *et al*<sup>[62-67]</sup>研究发现NCTD对人胆囊癌(GBC-SD)细胞的生长、增殖有明显的抑制杀伤作用,随浓度升高或时间延长作用增强,呈剂量/时间效应关系,光镜下NCTD作用后见细胞固缩、胞膜突出、核碎裂和凋亡小体;电镜示细胞微绒毛卷缩、高尔基体和线粒体等细胞器衰退和典型凋亡细胞。通过流式细胞仪检测显示:NCTD作用后GBC-SD细胞的G<sub>2</sub>/M期细胞明显增多,S期细胞明显减少,说明NCTD抑制胆囊癌GBC-SD细胞增殖的作用机制可能与干扰细胞的有丝分裂将细胞阻滞于生长周期的G<sub>2</sub>/M期,并抑制干扰细胞DNA合成代谢有关。细胞外基质的降解和基底膜的破坏是癌细胞突破正常细胞基底膜在别处形成转移灶的关键步骤。研究发现,NCTD在低浓度下就可促进基质金属蛋白酶组织抑制因子表达,抑制基质金属蛋白酶表达,维持BM和ECM完整性,这可能与抑制人胆囊癌细胞的体外侵袭、运动能力,防止癌细胞转移有关。

## 3 升高白细胞作用

NCTD不仅对癌细胞有明显抑制作用,而且具有升高白细胞作用<sup>[68]</sup>,与多数抗癌药物的骨髓抑制的不良反应相比,具有一定的优势<sup>[55,57,69-70]</sup>。斑蝥素类药物有刺激骨髓的作用,促进骨髓干细胞向粒-单系祖细胞分化。研究发现,NCTD对人早幼粒白血病HL-60细胞株DNA和蛋白质合成有抑制作用,促进细胞因子和炎症反应因子合成,对骨髓细胞有一定的促进作用<sup>[46]</sup>。

## 4 结论

斑蝥的有效成分斑蝥素及其衍生物对病毒性感染性疾病乙型肝炎、尖锐湿疣有一定疗效。NCTD

是国内第一个有升高白细胞作用的抗癌药物, 其独特的抗癌和升高白细胞作用备受推崇, 其抗癌机制可能与抑制癌基因蛋白的表达、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制NF- $\kappa$ B活性和干扰肿瘤细胞分裂有关。

## 5 参考文献

- 姚希贤, 崔东来. 进一步加强慢性肝炎、肝纤维化治疗研究. 世界华人消化杂志 2005; 13: 1645-1649
- Yang ZJ, Tu MZ, Liu J, Wang XL, Jin HZ. Comparison of amplicon-sequencing, pyrosequencing and real-time PCR for detection of YMDD mutants in patients with chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7192-7196
- Lee CZ, Lee HS, Huang GT, Yang PM, Sheu JC. Detection of YMDD mutation using mutant-specific primers in chronic hepatitis B patients before and after lamivudine treatment. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 5301-5305
- 陆德云, 王甦, 赵连三. 影响拉米夫定相关乙肝病毒YMDD变异的因素. 世界华人消化杂志 2005; 13: 2243-2245
- 周国平, 白敬羽, 于忠兴, 黄育清, 葛其童, 邓为群, 王永忠. 甲基斑蝥胺抗乙型肝炎病毒体外实验研究. 山西医药杂志 1998; 27: 118-120
- Romero MR, Serrano MA, Efferth T, Alvarez M, Marin JJ. Effect of cantharidin, cephalotaxine and homoharringtonine on "in vitro" models of hepatitis B virus (HBV) and bovine viral diarrhoea virus (BVDV) replication. *Planta Med* 2007; 73: 552-558
- 周志武, 钱留青, 黄育清, 殷锦才, 白敬羽. 甲基斑蝥胺治疗慢性乙型肝炎的临床研究. 中西医结合肝病杂志 1995; 5: 3-4
- 王新华. 尤斯洛(斑蝥素)治疗尖锐湿疣30例报道. 中国民康医学杂志 2004; 16: 680-681
- 周彩霞. 斑蝥素软膏治疗女性生殖道尖锐湿疣53例临床观察. 齐齐哈尔医学院学报 2003; 24: 1351
- 刘卫. 斑蝥素乳膏配合激光治疗尖锐湿疣35例临床观察. 湖南中医药导报 2003; 9: 22, 28
- 陈佐龙, 毕焕州, 刘瑛琦. 斑蝥素乳膏外用治疗尖锐湿疣50例. 中医药学报 2002; 30: 28
- 刘卫, 朱敏刚, 顾慰梅. 斑蝥素乳膏治疗尖锐湿疣临床疗效观察. 临床皮肤科杂志 2000; 29: 365
- Ross GL, Orchard DC. Combination topical treatment of molluscum contagiosum with cantharidin and imiquimod 5% in children: a case series of 16 patients. *Australas J Dermatol* 2004; 45: 100-102
- Silverberg NB, Sidbury R, Mancini AJ. Childhood molluscum contagiosum: experience with cantharidin therapy in 300 patients. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 503-507
- Langley JM, Soder CM, Schlievert PM, Murray S. Case report: Molluscum contagiosum. Toxic shock syndrome following cantharidin treatment. *Can Fam Physician* 2003; 49: 887-889
- Epstein E. Cantharidin therapy for molluscum contagiosum in children. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 638
- Epstein E. Cantharidin treatment of molluscum contagiosum. *Acta Derm Venereol* 1989; 69: 91-92
- Chen YJ, Shieh CJ, Tsai TH, Kuo CD, Ho LT, Liu TY, Liao HF. Inhibitory effect of norcantharidin, a derivative compound from blister beetles, on tumor invasion and metastasis in CT26 colorectal adenocarcinoma cells. *Anticancer Drugs* 2005; 16: 293-299
- Hill TA, Stewart SG, Sauer B, Gilbert J, Ackland SP, Sakoff JA, McCluskey A. Heterocyclic substituted cantharidin and norcantharidin analogues-synthesis, protein phosphatase (1 and 2A) inhibition, and anti-cancer activity. *Bioorg Med Chem Lett* 2007; 17: 3392-3397
- Rauh R, Kahl S, Boechzelt H, Bauer R, Kaina B, Efferth T. Molecular biology of cantharidin in cancer cells. *Chin Med* 2007; 2: 8
- Fan YZ, Fu JY, Zhao ZM, Chen CQ. Inhibitory effect of norcantharidin on the growth of human gallbladder carcinoma GBC-SD cells in vitro. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007; 6: 72-80
- Cao JH, Xu B, Li M, Wu DZ, Huang W, Cui JR. Effect of norcantharidin's derivative Nd3 on proliferation of human ovarian cancer cell line SKOV3 and its possible mechanisms. *Ai Zheng* 2007; 26: 361-366
- 黄雪强, 凌昌全, 张登海, 俞超芹, 陈哲, 刘岭. 去甲斑蝥素诱导人T淋巴细胞白血病细胞株凋亡. 基础医学与临床 2002; 22: 36-39
- 黄雪强, 凌昌全, 宋田斌, 陈哲, 张登海, 俞超芹, 刘岭. 去甲斑蝥素诱导人T淋巴细胞白血病细胞株凋亡的实验研究. 浙江中医学院学报 2001; 25: 49-52
- 林桂凤, 刘银燕. 去甲斑蝥素诱导肿瘤细胞凋亡机制的研究. 中国药房 2007; 18: 1266-1267
- Yi SN, Wass J, Vincent P, Iland H. Inhibitory effect of norcantharidin on K562 human myeloid leukemia cells in vitro. *Leuk Res* 1991; 15: 883-886
- 赵聚山, 陈璇. 去甲斑蝥素对体外两种肿瘤细胞生长的影响. 辽宁中医杂志 2004; 31: 157-158
- 李琦, 范忠泽, 孙珏, 李先茜, 刘晓华, 顾伟, Paul Heng, 盛霞, 高虹. 去甲斑蝥素微球介入治疗对大鼠肝癌细胞凋亡和细胞增殖相关基因表达影响的研究. 肿瘤 2006; 26: 708-712
- 朱立峰, 顾伟, 沈婕, 张亚妮, 李柏. 两种去甲斑蝥素注射剂型对小鼠移植性肝癌抑制作用比较. 山东中医药大学学报 2007; 31: 64-67
- Swingle M, Ni L, Honkanen RE. Small-molecule inhibitors of ser/thr protein phosphatases: specificity, use and common forms of abuse. *Methods Mol Biol* 2007; 365: 23-38
- Bonness K, Aragon IV, Rutland B, Ofori-Acquah S, Dean NM, Honkanen RE. Cantharidin-induced mitotic arrest is associated with the formation of aberrant mitotic spindles and lagging chromosomes resulting, in part, from the suppression of PP2A $\alpha$ . *Mol Cancer Ther* 2006; 5: 2727-2736
- To KK, Ho YP, Au-Yeung SC. Synergistic interaction between platinum-based antitumor agents and demethylcantharidin. *Cancer Lett* 2005; 223: 227-237
- van der Voort IR, Knapp J, Konturek JW, Boknik P, Domschke W, Schmitz W, Neumann J. Expression and functional role of serine/threonine phosphatases in rat esophagus. *Med Sci Monit* 2004; 10: BR123-BR129
- McCluskey A, Ackland SP, Bowyer MC, Baldwin ML, Garner J, Walkom CC, Sakoff JA. Cantharidin analogues: synthesis and evaluation of growth inhibition in a panel of selected tumour cell lines. *Bioorg Chem* 2003; 31: 68-79
- Sakoff JA, Ackland SP, Baldwin ML, Keane MA, McCluskey A. Anticancer activity and protein phosphatase 1 and 2A inhibition of a new generation of cantharidin analogues. *Invest New*

## ■同行评价

本文论述了斑蝥素及其衍生物在抗病毒、抗肿瘤方面的最新研究进展, 有一定的临床指导意义和可读性。

- Drugs* 2002; 20: 1-11
- 36 McCluskey A, Ackland SP, Gardiner E, Walkom CC, Sakoff JA. The inhibition of protein phosphatases 1 and 2A: a new target for rational anti-cancer drug design? *Anticancer Drug Des* 2001; 16: 291-303
- 37 曹菁华, 徐波, 李敏, 武德柱, 黄薇, 崔景荣. 去甲斑蝥素衍生物Nd3对人卵巢癌细胞SKOV3增殖的作用及机制初步探讨. *癌症* 2007; 26: 361-366
- 38 李琦, 范忠泽, 李先茜, 刘晓华, 孙珏, 顾伟, Paul HENG, 高虹. 去甲斑蝥素微球介入治疗大鼠肝癌疗效及其机制研究. *中西医结合学报* 2006; 4: 378-383
- 39 安巍巍, 薛莲, 王敏伟, 田代真一, 小野寺敏, 池岛乔. 去甲斑蝥素诱导小鼠肺纤维瘤L929细胞凋亡. *中国癌症杂志* 2005; 15: 22-25
- 40 范跃祖, 傅锦业, 赵泽明, 陈春球. 去甲斑蝥素对人胆囊癌GBC-SD细胞系MMP2、TIMP2和MMP2/TIMP2的影响. *中华肝胆外科杂志* 2004; 10: 495, 502
- 41 桂允胜, 曹献英, 陈筠. 斑蝥酸钠体外诱导肝癌细胞凋亡的实验研究. *武汉大学学报(医学版)* 2004; 25: 493-496
- 42 莫日根, 牛建昭, 王继峰, 戴书静, 金永三. 去甲斑蝥素对人脐静脉内皮细胞株的细胞毒作用. *北京中医药大学学报* 2001; 24: 25-28
- 43 戎煜, 梁福佑, 陈莉, 杜海军, 刘乐尧, 孙红柳, 安威. 去甲斑蝥素对人乳腺癌细胞系的凋亡诱导作用及bcl-2基因的表达. *癌症* 2000; 19: 1077-1081
- 44 安巍巍, 王敏伟, 龚昱峰, 田代真一, 小野寺敏, 池岛乔. 去甲斑蝥素通过半胱氨酸天冬氨酸酶诱导HeLa细胞凋亡. *中国病理生理杂志* 2005; 21: 417-421
- 45 Zhang WD, Zhao HR, Yan Y, Wang XH, Zong ZH, Liu Y. Apoptosis induced by cantharidin in human pulmonary carcinoma cells A549 and its molecular mechanisms. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2005; 27: 330-334
- 46 Zhang JP, Ying K, Xiao ZY, Zhou B, Huang QS, Wu HM, Yin M, Xie Y, Mao YM, Rui YC. Analysis of gene expression profiles in human HL-60 cell exposed to cantharidin using cDNA microarray. *Int J Cancer* 2004; 108: 212-218
- 47 Kok SH, Chui CH, Lam WS, Chen J, Lau FY, Wong RS, Cheng GY, Tang WK, Teo IT, Cheung F, Cheng CH, Chan AS, Tang JC. Apoptogenic activity of a synthetic cantharimide in leukaemia: implication on its structural activity relationship. *Int J Mol Med* 2006; 18: 1217-1221
- 48 Kok SH, Chui CH, Lam WS, Chen J, Lau FY, Wong RS, Cheng GY, Tang WK, Cheng CH, Tang JC, Chan AS. Mechanistic insight into a novel synthetic cantharidin analogue in a leukaemia model. *Int J Mol Med* 2006; 18: 375-379
- 49 Li JL, Cai YC, Liu XH, Xian LJ. Norcantharidin inhibits DNA replication and induces apoptosis with the cleavage of initiation protein Cdc6 in HL-60 cells. *Anticancer Drugs* 2006; 17: 307-314
- 50 何太平, 莫丽儿, 梁念慈. 斑蝥素抑制人高转移卵巢癌细胞HO-8910PM侵袭转移的体外实验研究. *癌症* 2005; 24: 443-447
- 51 何太平, 莫丽儿, 梁念慈. 斑蝥素诱导高转移卵巢癌细胞HO-8910PM凋亡的研究. *中国药科大学学报* 2005; 36: 164-167
- 52 张卫东, 赵惠儒, 于秉治, 王晓华, 宗志红, 刘莹. 斑蝥素通过MAPK途径对肺癌A549细胞周期阻滞及其分子机制的研究. *中国医科大学学报* 2006; 35: 382-384
- 53 Yu CW, Li KK, Pang SK, Au-Yeung SC, Ho YP. Anticancer activity of a series of platinum complexes integrating demethylcantharidin with isomers of 1,2-diaminocyclohexane. *Bioorg Med Chem Lett* 2006; 16: 1686-1691
- 54 田秀岭, 杨朴. 斑蝥酸钠维生素B6注射液联合TACE治疗中晚期肝癌疗效观察. *中国肿瘤临床与康复* 2006; 13: 351-353
- 55 李琦, 范忠泽, 李先茜, 刘晓华, 孙珏, 顾伟, Paul HENG, 高虹. 去甲斑蝥素微球介入治疗大鼠肝癌疗效及其机制研究. *中西医结合学报* 2006; 4: 378-383
- 56 杨军, 丁敏, 张太君, 郭渝, 宋自阆, 曹永艳. 血清药理学方法观察复方斑蝥胶囊对人肝癌细胞SMMC-7721增殖的影响. *中国药房* 2005; 16: 262-264
- 57 陈武进, 廖斌, 陈禹略, 皇甫真萍. 斑蝥酸钠联合介入治疗原发性肝癌临床观察. *新疆中医药* 2004; 22: 13-15
- 58 戴书静, 王继峰, 莫日根, 郭顺根, 牛建昭. 去甲斑蝥素增强Bel7402中I $\kappa$ B $\alpha$ 表达和抑制细胞增殖的研究. *解剖学报* 2001; 32: 155-158, 11
- 59 何太平, 莫丽儿, 梁念慈. 斑蝥素对高转移卵巢癌细胞HO-8910PM中NF- $\kappa$ B(P65)、FAK表达及FAK磷酸化水平的影响. *中国药理学通报* 2005; 21: 698-701
- 60 何太平, 何振辉, 莫丽儿, 梁念慈. 斑蝥素抑制NF-JB(P65)及Smad3在高转移卵巢癌细胞株HO-8910PM中的表达. *广东医学院学报* 2005; 23: 111-114
- 61 唐龙英, 王昭梅, 宓鹤鸣, 郑钦岳, 姚明, 朱玲仙. 去甲基斑蝥素治疗卵巢癌的实验研究. *肿瘤* 2000; 20: 96-99
- 62 赵泽明, 范跃祖, 陈春球. 去甲斑蝥素对人胆囊癌侵袭转移的抑制作用及机制. *肿瘤* 2006; 26: 724-727
- 63 傅锦业, 范跃祖, 赵泽明, 陈春球. 去甲斑蝥素对人胆囊癌GBC-SD细胞系增殖相关基因蛋白PCNA、Ki-67的影响. *同济大学学报(医学版)* 2003; 24: 374-377
- 64 赵泽明, 范跃祖, 傅锦业, 陈春球. 去甲斑蝥素对人胆囊癌侵袭转移的体内外抑制实验研究. *中华肿瘤杂志* 2005; 27: 221
- 65 范跃祖, 傅锦业, 赵泽明, 陈春球. 去甲斑蝥素对人胆囊癌细胞系侵袭转移及其相关基因的抑制效应. *中国新药与临床杂志* 2004; 23: 522-525
- 66 范跃祖, 傅锦业, 赵泽明, 陈春球. 去甲斑蝥素对人胆囊癌GBC-SD细胞系生长的影响及其机制探讨. *肿瘤* 2004; 24: 358-361
- 67 范跃祖, 傅锦业, 赵泽明, 陈春球. 去甲斑蝥素对人原发性胆囊癌GBC-SD细胞系增殖及相关基因的干预效应. *中华实验外科杂志* 2004; 21: 554-555, 1002
- 68 Wang GS. Medical uses of mylabris in ancient China and recent studies. *J Ethnopharmacol* 1989; 26: 147-162
- 69 周阿高, 张勇, 孔德云, 王颖, 张惠珍, 王树军, 黄纲, 洪声, 葛海良, 任秋华, 毛旭明, 董佳容. 斑蝥合剂对H22肝癌小鼠的抑瘤及免疫调节作用. *中西医结合学报* 2006; 4: 504-508
- 70 梁小岩, 许德明. 复方斑蝥注射液配合化疗治疗晚期鼻咽癌的研究. *中国基层医药* 2007; 14: 451-452

编辑 李军亮 电编 郭海丽