

中图分类号: R932; R285 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)08-0029-06
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.08.008



新疆5种香阿魏醇提物抗胃癌作用初步研究*

伊丽米热·阿布都外力¹, 张海英^{1,2}, 赵生俊^{1△}

(1. 新疆医科大学附属中医医院, 新疆 乌鲁木齐 830000; 2. 新疆中药炮制研究重点实验室, 新疆 乌鲁木齐 830000)

摘要:目的 探讨新疆5种香阿魏(准噶尔阿魏、多伞阿魏、山地阿魏、全裂叶阿魏、荒地阿魏)醇提物的抗胃癌作用。方法 以质量浓度分别为0, 0.3, 1, 3, 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的香阿魏乙醇提取物干预成年血管标记绿色荧光转基因斑马鱼胚胎模型, 荧光显微镜下观察斑马鱼节间血管长度并计算血管新生抑制率。以香阿魏乙醇提取物干预人胃癌细胞SGC-7901, 采用划痕愈合实验检测细胞迁移情况并计算迁移率, MTT法检测细胞增殖情况并计算增殖抑制率, 流式细胞术检测细胞凋亡情况并计算凋亡率, 实验均设正常对照(培养基+细胞)。结果 准噶尔阿魏、多伞阿魏、山地阿魏、全裂叶阿魏、荒地阿魏醇提物的模型斑马鱼胚胎节间血管新生抑制率分别为50.12%, 1.14%, 1.37%, 7.80%, 8.98%; 多伞阿魏及荒地阿魏醇提物作用48h时的细胞迁移率分别为(8.54 \pm 7.68)%及(26.88 \pm 4.95)%, 均显著低于正常对照的(90.68 \pm 5.19)%($P < 0.05$); 上述5种香阿魏醇提物对于细胞的半数抑制浓度(IC_{50})分别为70.91, 108.69, 71.48, 61.20, 81.20 $\mu\text{g}/\text{mL}$; 细胞凋亡率分别为29.50%, 12.30%, 24.90%, 33.40%, 14.00%。结论 新疆5种香阿魏均可有效发挥抑制血管生成、细胞迁移、细胞增殖及促细胞凋亡的作用; 其中准噶尔阿魏和全裂叶阿魏醇提物的抗胃癌作用较好。

关键词: 香阿魏; 新疆; 转基因斑马鱼; 人胃癌SGC-7901细胞; 细胞凋亡

Anti - Gastric Cancer Effect of Alcohol Extracts from Five Kinds of Fragrant Ferula in Xinjiang

Yilimire ABUDOUWAILI¹, ZHANG Haiying^{1,2}, ZHAO Shengjun¹

(1. Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, China 830000; 2. Xinjiang Key Laboratory of Processing and Research of Traditional Chinese Medicine, Urumqi, Xinjiang, China 830000)

Abstract: Objective To investigate the anti - gastric cancer effect of ethanol extracts from five kinds of Fragrant Ferula in Xinjiang (*Ferula soongarica*, *Ferula feurlaeoides*, *Ferula akitschkensis*, *Ferula diissecta*, and *Ferula syreitschikowii*). **Methods** The ethanol extract from Fragrant Ferula at a mass concentration of 0, 0.3, 1, 3, 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ was used to intervene in transgenic zebrafish embryo models with adult blood vessels labeled with green fluorescence. The length of zebrafish internodal blood vessels was observed under fluorescence microscopy and the inhibition rate of angiogenesis was calculated. The ethanol extract from Fragrant Ferula was used to intervene in human gastric cancer SGC - 7901 cells. The cell migration was detected by the cell scratch healing test and the migration rate was calculated, the cell proliferation was detected by the MTT assay and the proliferation inhibition rate was calculated, and the apoptosis of cells was detected by the flow cytometry and the apoptosis rate was calculated. In the experiments, the normal controls were set (culture medium + cells). **Results** The inhibitory rates of the ethanol extracts from *Ferula soongarica*, *Ferula feurlaeoides*, *Ferula akitschkensis*, *Ferula diissecta* and *Ferula syreitschikowii* on the internodal angiogenesis in model zebrafish embryos were 50.12%, 1.14%, 1.37%, 7.80% and 8.98%, respectively. After 48 h of exposure to alcohol extracts from *Ferula feurlaeoides* and *Ferula syreitschikowii*, the cell migration rates were (8.54 \pm 7.68)% and (26.88 \pm 4.95)%, which were significantly lower than (90.68 \pm 5.19)% in the normal control ($P < 0.05$). The 50% inhibitory concentration (IC_{50}) of the above five ethanol extracts from five kinds of Fragrant Ferula on cells was 70.91, 108.69, 71.48, 61.20 and 81.20 $\mu\text{g}/\text{mL}$, respectively, and the apoptosis rates were 29.50%, 12.30%, 24.90%, 33.40% and 14.00%, respectively. **Conclusion** Five kinds of Fragrant Ferula in Xinjiang can effectively inhibit angiogenesis, cell migration, cell proliferation, and promote apoptosis. Among them, the ethanol extracts of *Ferula soongarica* and *Ferula diissecta* have better anti - gastric cancer effects.

Key words: Fragrant Ferula; Xinjiang; transgenic zebrafish; human gastric cancer SGC 7901 cells; cell apoptosis

阿魏为伞形科属植物, 是新疆特有的传统药材^[1]。新疆植物志记载了准噶尔阿魏 *Ferula soongarica*、多伞阿魏 *Ferula feurlaeoides*、山地阿魏 *Ferula akitschkensis*、全裂叶阿魏 *Ferula diissecta*、荒地阿魏 *Ferula syreitschikowii* 等17种香阿魏^[2]。新疆民间多用香阿魏入药, 其分布广泛且蕴藏量大。有文献报道, 阿魏属植物具有抑

* 基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金[2020D01C144]。

第一作者: 伊丽米热·阿布都外力, 女, 维吾尔族, 硕士研究生, 研究方向为中药药理学, (电子信箱)1009297586@qq.com。

[△]通信作者: 赵生俊, 男, 汉族, 大学本科, 主任药师, 研究方向为中西药合理用药、药事管理与临床药学, (电子信箱)1519531677@qq.com。

制肿瘤细胞增殖、促进凋亡及抑制血管新生等药理作用^[3-7]。本课题的前期研究结果表明,新疆阿魏及其含药血清可明显抑制结肠癌、肝癌及胃癌细胞的增殖^[8-12]。本研究中探讨了新疆5种香阿魏醇提物对成年血管标记绿色荧光转基因斑马鱼及人胃癌细胞SGC-7901活性的影响,以进一步探明香阿魏的抗胃癌作用,为这一特色药材的研发和利用提供实验数据。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

仪器:371型二氧化碳培养箱(美国Thermo Fisher Scientific公司);SW-CJ-2F型超净工作台(美国Airtech公司);TDL-5-A型离心机(德国Eppendorf公司);IX71-12FL/PH型倒置荧光显微镜(日本Olympus公司);680型酶联免疫检测仪(美国Bio-Rad公司);ESEN-AW-S1型斑马鱼循环水养殖系统(北京爱生科技公司);Axio Zoom V16型体式荧光显微镜(德国Zeiss公司);FACSCanto II型流式细胞检测仪(美国BD公司)。

试剂:DMEM培养基(批号为2151418)、磷酸盐缓冲液(PBS,批号为2129201)、胎牛血清(FBS,批号为2128196),均购自美国Biological Industries公司;MTT(批号为906M052)、链霉蛋白酶E(Pronase E,批号为905M055),均购自美国Solarbio公司;7-AAD/Annexin V-PE凋亡试剂盒(美国BD公司,批号为1182811)。准噶尔阿魏、多伞阿魏、山地阿魏、全裂叶阿魏、荒地阿魏分别采集于新疆塔城北山、兵团石河子市、塔城托里县哈图金矿(附近)、塔城哈巴河县、乌鲁木齐市米东地区,经新疆医科大学附属中医医院李永和主任中药师鉴定为正品。

动物及细胞株:成年血管标记绿色荧光转基因斑马鱼(国家斑马鱼资源中心);人胃癌SGC-7901细胞株(上海青旗生物有限公司,批号为210B530051)。

1.2 方法

1.2.1 香阿魏醇提物制备

将采集的5种香阿魏药材根部切碎,晾干数日后称定质量,并以5倍体积的95%乙醇回流提取2h,滤过,取续滤液;残渣继续加95%乙醇回流提取2次,滤过,取续滤液;合并3次滤液,浓缩至无醇味,即得5种香阿魏乙醇提取物稠浸膏。

1.2.2 斑马鱼血管新生情况

选用成年血管标记绿色荧光转基因斑马鱼,在其受精卵发育24h时,以质量浓度为1mg/mL的Pronase E溶液脱去卵膜。在体式显微镜下挑选正常的斑马鱼胚胎,移入24孔板中,每孔10枚。用0.1%二甲基亚砜(DMSO)将5种香阿魏醇提物均配成质量浓度为2mg/mL的母液,取适量,加入24孔板中,使其终质量浓度均分别为0

(对照),0.3,1,3,10 $\mu\text{g}/\text{mL}$,28 $^{\circ}\text{C}$ 培育14h后,置荧光显微镜下观察,拍照,并计算斑马鱼节间血管长度;利用IPP软件计算背部中段血管长度,并计算不同质量浓度5种香阿魏醇提物作用下的抑制率。抑制率(%)=(对照斑马鱼节间血管长度-给药斑马鱼节间血管长度)/对照斑马鱼节间血管长度 $\times 100\%$ 。

1.2.3 SGC-7901细胞迁移情况

采用划痕愈合实验。实验分为正常对照组、准噶尔阿魏组、多伞阿魏组、山地阿魏组、全裂叶阿魏组、荒地阿魏组。在6孔板背后均匀划竖线,每孔约3~5线。以含1%青霉素/链霉素及10%FBS的DMEM培养基,在饱和湿度的培养箱中培养SGC-7901细胞至对数生长期,收集并调整细胞密度为 5×10^5 个/mL,每孔2mL,在5%CO₂、37 $^{\circ}\text{C}$ 条件下培养24h。以200 μL 枪头沿竖线划痕,并用PBS以轻力度清洗2次后,各给药组均加入质量浓度为9.375 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的香阿魏醇提物,各组均以无血清DMEM培养液培养。保证划痕居中且垂直,在培养0,24,48h时取样,倒置荧光显微镜拍照。用Image J软件计算5种香阿魏醇提物作用下SGC-7901细胞的迁移率。迁移率(%)=(0h时的迁移面积-24h/48h时的迁移面积) \div 0h时的迁移面积 $\times 100\%$ 。

1.2.4 SGC-7901细胞增殖情况

采用MTT法。取1.2.3项下对数生长期细胞,调整细胞密度为 2×10^5 个/mL,每孔100 μL ,在5%CO₂、37 $^{\circ}\text{C}$ 条件下培养24h。弃上清液,分别加入5种香阿魏醇提物(质量浓度均分别为9.375,12.5,18.75,25,37.5,50,75,100,150,200 $\mu\text{g}/\text{mL}$)200 μL ,在5%CO₂、37 $^{\circ}\text{C}$ 条件下继续培养24h,每孔加入20 μL MTT溶液,继续孵育4h,吸去培养液,每孔加入150 μL DMSO,低速振荡10min,以酶标仪测定490nm波长处的吸光度(OD)。以无血清DMEM培养液作为空白,以培养液+细胞作为正常对照。实验重复3次,并计算5种香阿魏醇提物作用下SGC-7901细胞的增殖抑制率及半数抑制浓度(IC₅₀)。增殖抑制率(%)=1-(给药组细胞OD值-空白组细胞OD值)/(正常对照组细胞OD值-空白组细胞OD值) $\times 100\%$ 。

1.2.5 SGC-7901细胞凋亡情况

采用流式细胞术。取1.2.3项下对数生长期细胞,调整细胞密度为 2×10^5 个/mL,置25cm²培养瓶中,每瓶5mL,在5%CO₂、37 $^{\circ}\text{C}$ 条件下培养24h。弃去上清液,每瓶加5mL醇提物(质量浓度为100 $\mu\text{g}/\text{mL}$),在5%CO₂、37 $^{\circ}\text{C}$ 条件下培养24h,收集上清液,用酶消化离心细胞,合并上清液与离心后的细胞,再次调整细胞密度为 1×10^5 个/mL,PBS清洗,1000r/min离心5min(2次)。取1 \times Annexin Binding Buffer缓冲液100 μL ,加入各细胞中进行重悬。各给药组细胞中加入7-AAD和

Annexin V - PE各5 μL ,轻摇,并于27 $^{\circ}\text{C}$ 下避光处理15 min;加400 μL 1 \times Annexin Binding Buffer,用移液枪重复吹打数次,用100目尼龙网滤过至流式管,1 h内进样至流式细胞仪检测。以培养液 + 细胞为正常对照。计算5种香阿魏醇提取物作用下SGC - 7901细胞的总凋亡率。总凋亡率(%) = 凋亡细胞数 / 总细胞数 \times 100%。

1.3 统计学处理

采用SPSS 17.0统计学软件分析。计量资料符合正态分布及方差齐时以 $\bar{X} \pm s$ 表示,否则行对数转换后再行方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 斑马鱼血管新生抑制率

在质量浓度均为0.3, 1, 3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时,5种香阿魏对斑马鱼节间血管生长无明显抑制作用。与0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 比较,10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 准噶尔阿魏醇提取物作用下的斑马鱼节间血管长度显著缩短($P < 0.05$)。10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 准噶尔、荒地、全裂叶阿魏醇提取物抑制血管新生的作用较好,抑制率分别为50.12%, 8.98%, 7.80%。0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 准噶尔阿魏作用下,斑马鱼胚胎节间血管生长良好,呈均匀纵向排列,完整无断裂、缺失;10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时,斑马鱼节间血管抑制现象最明显。详见表1及图1。

表1 5种香阿魏醇提取物对斑马鱼节间血管新生的抑制作用比较($\bar{X} \pm s, \mu\text{m}, n = 3$)

Tab. 1 Comparison of inhibitory effects of ethanol extracts from five kinds of Fragrant Ferula on the internodal angiogenesis in zebrafish ($\bar{X} \pm s, \mu\text{m}, n = 3$)

| 质量浓度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) | 准噶尔阿魏 | 多伞阿魏 | 山地阿魏 | 全裂叶阿魏 | 荒地阿魏 |
|-------------------------------------|-------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| 0 | 28.57 \pm 0.78 | 28.83 \pm 1.17 | 29.29 \pm 0.76 | 29.12 \pm 0.88 | 28.94 \pm 0.76 |
| 0.3 | 29.00 \pm 1.41 | 29.38 \pm 0.74 | 28.94 \pm 0.73 | 29.04 \pm 1.12 | 27.63 \pm 0.49 |
| 1 | 28.75 \pm 0.50 | 29.11 \pm 0.78 | 28.50 \pm 0.93 | 27.89 \pm 0.76 | 27.73 \pm 0.82 |
| 3 | 28.40 \pm 1.95 | 29.17 \pm 0.83 | 29.25 \pm 0.89 | 27.56 \pm 1.46 | 26.56 \pm 0.94 |
| 10 | 14.25 \pm 4.42 [*] | 28.50 \pm 0.55 | 28.89 \pm 1.05 | 26.85 \pm 1.12 | 26.34 \pm 1.07 |

注:与0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 比较,^{*} $P < 0.05$ 。

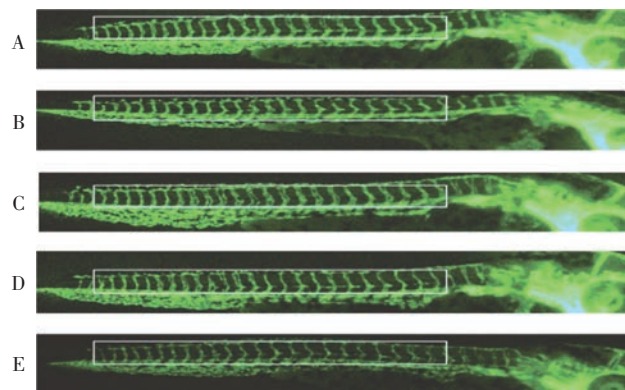
Note: Compared with those at 0 $\mu\text{g}/\text{mL}$,^{*} $P < 0.05$.

2.2 细胞迁移抑制率

划痕48 h后,与正常对照组比较,各给药组细胞迁移率均显著降低($P < 0.05$)。随着给药时间的延长,细胞划痕的愈合逐渐减弱,提示5种香阿魏醇提取物均可抑制SGC - 7901细胞的迁移。详见表2及图2。

2.3 细胞增殖抑制率

结果见表3。与正常对照组比较,在高质量浓度($\geq 75 \mu\text{g}/\text{mL}$)准噶尔阿魏醇提取物作用下,细胞已无完整形态,出现脱落,细胞排列不紧密,且伴少量药物黑色沉淀物;低质量浓度下,可见完整细胞形态,且细胞排列紧密。详见表3及图3。



A. 0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ B. 0.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ C. 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$
D. 3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ E. 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$

图1 斑马鱼胚胎节间血管生长情况(准噶尔阿魏)

A. 0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ B. 0.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ C. 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$
D. 3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ E. 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$

Fig. 1 Growth of intersegmental vessel in zebrafish embryos (*Ferula soongarica*)

表2 各组SGC - 7901细胞迁移率比较($\bar{X} \pm s, \%, n = 3$)

Tab. 2 Comparison of migration rates of SGC - 7901 cells in each group ($\bar{X} \pm s, \%, n = 3$)

| 组别 | 24 h | 48 h |
|--------|-------------------------------|-------------------------------|
| 正常对照组 | 57.42 \pm 4.71 | 90.68 \pm 5.19 |
| 准噶尔阿魏组 | 51.36 \pm 8.52 | 80.46 \pm 6.84 [#] |
| 多伞阿魏组 | 5.14 \pm 9.92 [#] | 8.54 \pm 7.68 [#] |
| 山地阿魏组 | 31.06 \pm 9.45 [#] | 50.16 \pm 3.20 [#] |
| 全裂叶阿魏组 | 23.48 \pm 9.84 [#] | 48.50 \pm 7.97 [#] |
| 荒地阿魏组 | 16.84 \pm 8.43 [#] | 26.88 \pm 4.95 [#] |

注:与正常对照组比较,[#] $P < 0.05$ 。

Note: Compared with those in the normal control group,[#] $P < 0.05$.

表3 5种香阿魏醇提取物对SGC - 7901细胞的增殖抑制率比较($\bar{X} \pm s, \%, n = 3$)

Tab. 3 Comparison of inhibitory rates of ethanol extracts from five kinds of Fragrant Ferula on the proliferation of SGC - 7901 cells ($\bar{X} \pm s, \%, n = 3$)

| 质量浓度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) | 准噶尔阿魏 | 多伞阿魏 | 山地阿魏 | 全裂叶阿魏 | 荒地阿魏 |
|--|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| 200 | 77.47 \pm 3.78 | 76.83 \pm 0.76 | 83.40 \pm 4.86 | 82.08 \pm 7.49 | 81.58 \pm 5.93 |
| 150 | 79.71 \pm 4.19 | 73.38 \pm 4.58 | 83.93 \pm 4.43 | 80.03 \pm 6.71 | 73.38 \pm 2.66 |
| 100 | 78.76 \pm 4.15 | 37.53 \pm 3.38 | 85.40 \pm 3.95 | 86.13 \pm 0.40 | 50.25 \pm 8.59 |
| 75 | 65.53 \pm 6.11 | 19.20 \pm 3.58 | 46.58 \pm 2.88 | 76.23 \pm 4.76 | 20.48 \pm 5.04 |
| 50 | 26.85 \pm 5.73 | 17.35 \pm 3.86 | 23.7 \pm 4.95 | 32.90 \pm 0.91 | 19.65 \pm 4.05 |
| 37.5 | 19.28 \pm 2.23 | 10.88 \pm 0.85 | 15.13 \pm 4.26 | 12.78 \pm 4.61 | 16.45 \pm 3.36 |
| 25 | 11.47 \pm 4.43 | 5.55 \pm 0.59 | 6.93 \pm 1.84 | 8.40 \pm 4.79 | 6.73 \pm 4.11 |
| 18.75 | 6.20 \pm 3.34 | 1.30 \pm 0.22 | 3.60 \pm 2.49 | 5.54 \pm 0.59 | 3.85 \pm 0.89 |
| 12.5 | 3.91 \pm 0.63 | 0.73 \pm 0.06 | 3.02 \pm 2.27 | 3.35 \pm 1.14 | 2.05 \pm 0.58 |
| 9.375 | 1.52 \pm 0.42 | 0.18 \pm 0.08 | 1.18 \pm 0.25 | 1.93 \pm 0.17 | 1.48 \pm 0.43 |
| IC ₅₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$) | 70.91 | 108.69 | 71.48 | 61.20 | 81.20 |

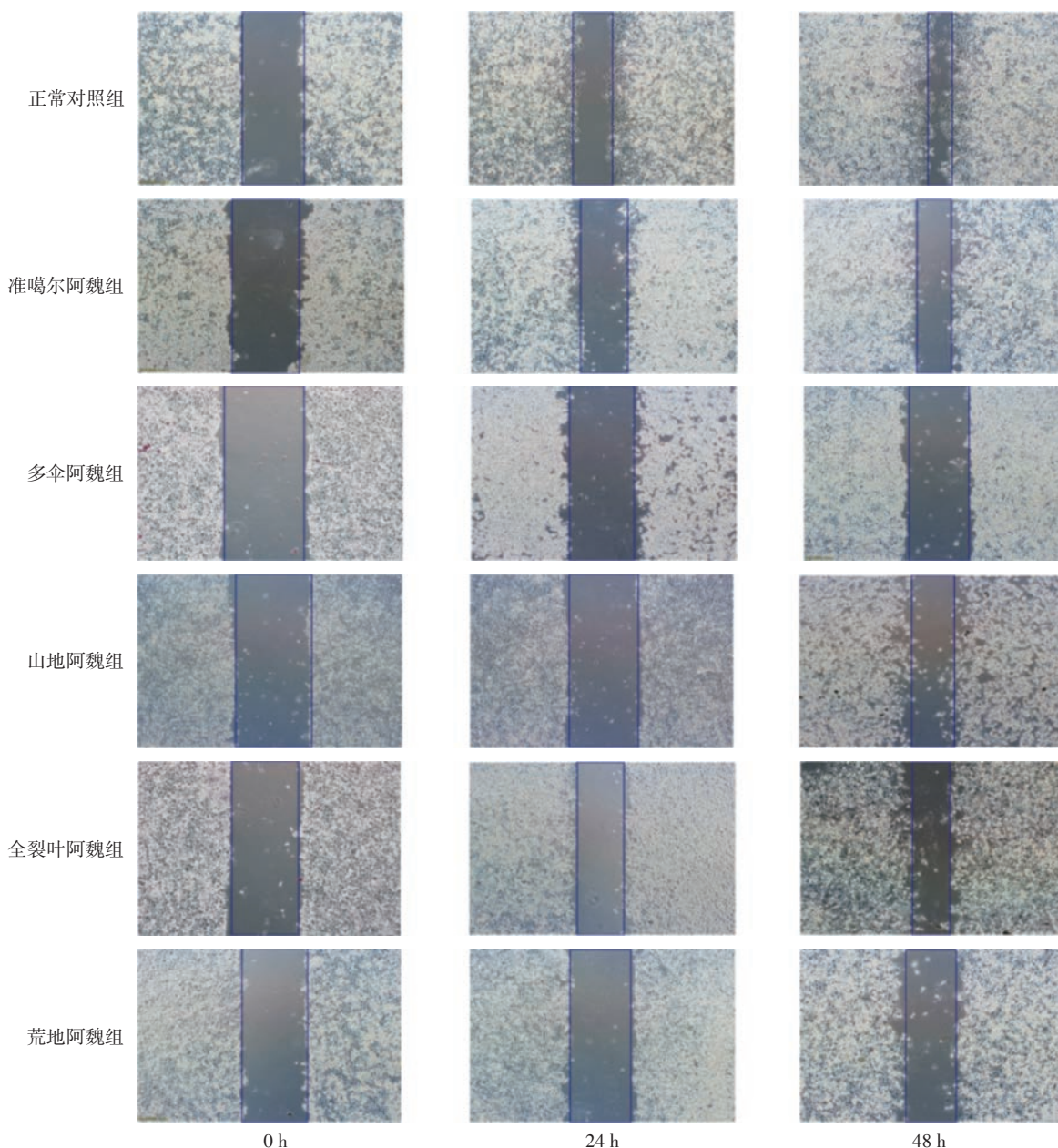


图2 SGC - 7901细胞迁移情况
Fig.2 Migration of SGC - 7901 cells

2.4 细胞凋亡率

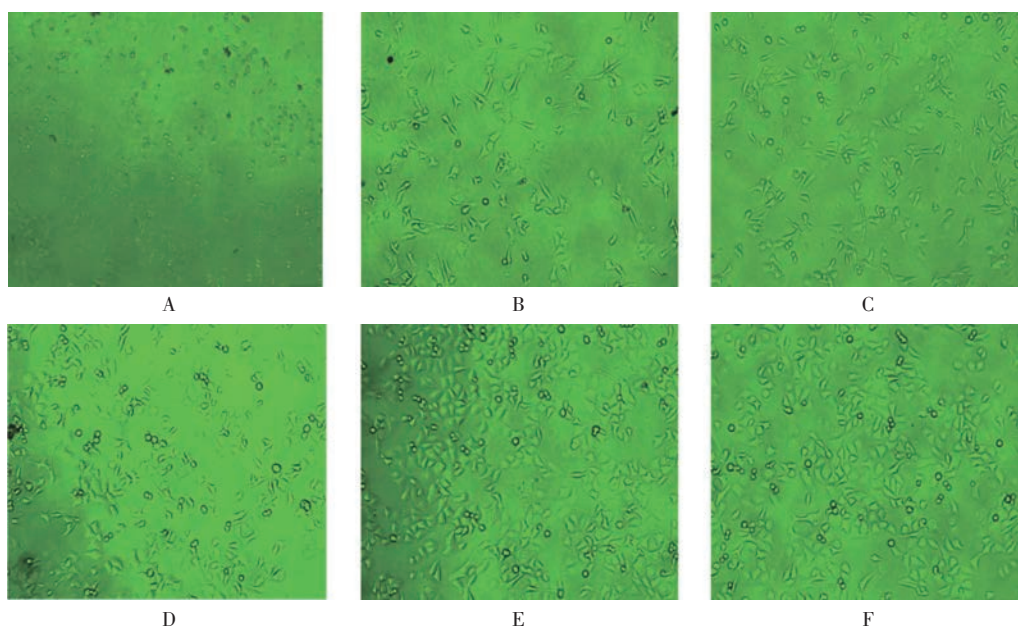
准噶尔阿魏、多伞阿魏、山地阿魏、全裂叶阿魏、荒地阿魏醇提物细胞凋亡率分别为 29.50%, 24.90%, 33.40%, 14.00%, 均显著高于正常对照的 0.30% ($P < 0.05$)。可见,全裂叶阿魏和准噶尔阿魏醇提物促 SGC - 7901 细胞凋亡的作用较好。详见图 4。

3 讨论

斑马鱼是常用的脊椎动物模型,与人类基因具有高度同源性^[13]。本研究中使用成年血管标记绿色荧光转基因斑马鱼胚胎,即可在荧光显微镜下呈现带有荧光的血管,能直观地观察斑马鱼血管发育情况^[14]。新生血管的形成可促进肿瘤的生长和转移,要抑制肿瘤细

胞增殖和迁移,就需要有效抑制肿瘤血管新生^[15]。本研究中,准噶尔、荒地和全裂叶阿魏醇提物对抑制斑马鱼血管新生的作用均较强,准噶尔阿魏醇提物在质量浓度为 10 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 时对斑马鱼血管有明显的抑制作用。

胃癌扩散和复发的重要原因是肿瘤细胞的迁移^[16]。因此,抑制肿瘤细胞的迁移和增殖是治疗胃癌的关键环节之一^[17]。5 种香阿魏醇提物均可抑制细胞的迁移,并呈一定的时间 - 效应关系。本课题组的前期研究结果表明,新疆阿魏乙酸乙酯部位对人结肠癌细胞 HCT116、人结肠腺癌细胞 Caco - 2 的迁移均具有一定抑制作用^[18 - 19]。在后续研究中可将提取香阿魏的极性部位验证抗肿瘤细胞活性作为研究重点。

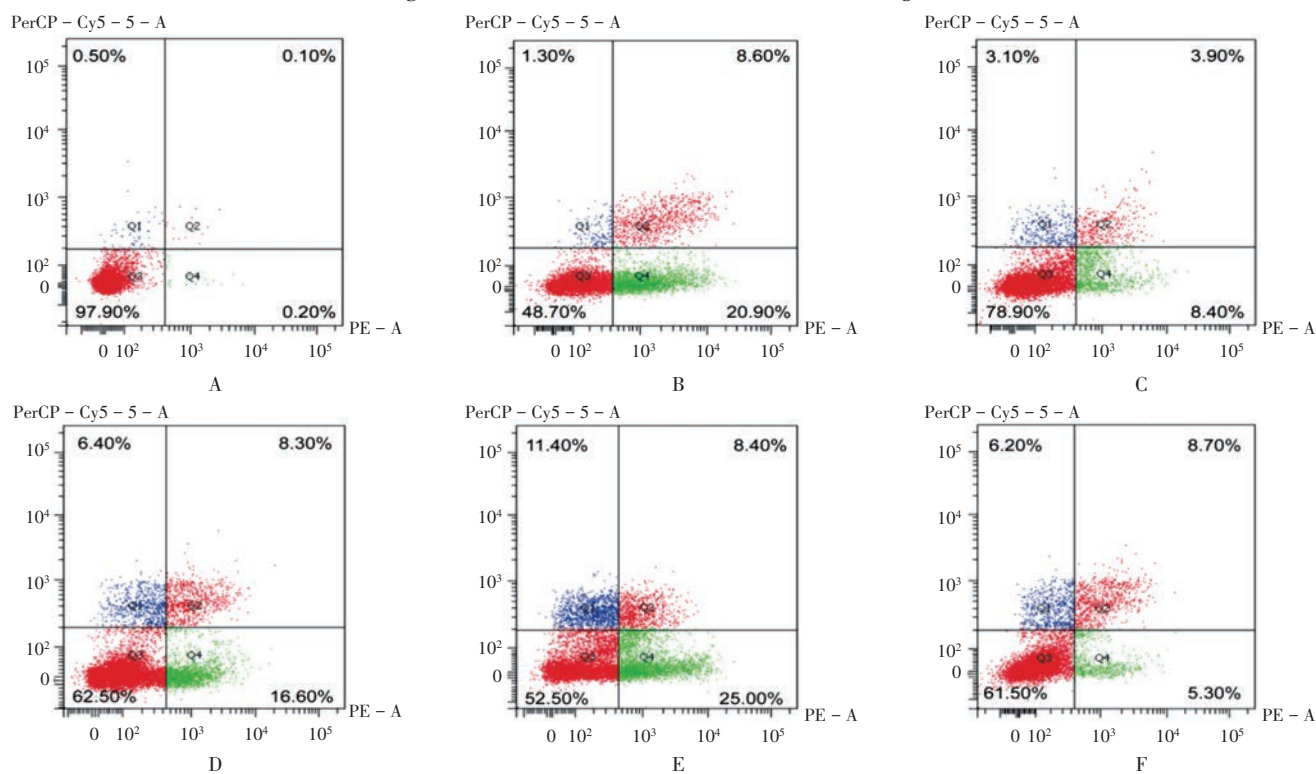


A. 150 $\mu\text{g}/\text{mL}$ B. 75 $\mu\text{g}/\text{mL}$ C. 37.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ D. 18.75 $\mu\text{g}/\text{mL}$ E. 9.375 $\mu\text{g}/\text{mL}$ F. 正常对照

图3 SGC-7901细胞增殖情况(准噶尔阿魏)

A. 150 $\mu\text{g}/\text{mL}$ B. 75 $\mu\text{g}/\text{mL}$ C. 37.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ D. 18.75 $\mu\text{g}/\text{mL}$ E. 9.375 $\mu\text{g}/\text{mL}$ F. Normal control

Fig. 3 Proliferation of SGC-7901 cells (*Ferula soongarica*)



A. 正常对照 B. 准噶尔阿魏醇提取物 C. 多伞阿魏醇提取物 D. 山地阿魏醇提取物 E. 全裂叶阿魏醇提取物 F. 荒地阿魏醇提取物

图4 SGC-7901细胞的凋亡情况

A. Normal control B. Alcohol extract from *Ferula soongarica* C. Alcohol extract from *Ferula feurlaeoides* D. Alcohol extract from *Ferula akitschkensis*
E. Alcohol extract from *Ferula diissecta* F. Alcohol extract from *Ferula syreitschikowii*

Fig. 4 Apoptosis of SGC-7901 cells

美国国立癌症研究所公布的天然药物抗肿瘤作用标准,初步认定植物粗提取物有一定的抗肿瘤作用,其 $IC_{50} < 30 \text{ mg}/\text{L}$ 或 $100 \text{ mg}/\text{L}$ 的抑制率约为 80%^[20]。全

裂叶和准噶尔阿魏醇提取物质量浓度在 $100 \text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$ 时抑制率约为 80%,抗肿瘤作用明显,有待进一步做动物实验验证。有研究报道,准噶尔阿魏挥发油中的白桦脂醇

抗肿瘤效果明显^[21],提示准噶尔阿魏挥发油可能具有抗肿瘤活性。

细胞凋亡是细胞主动性死亡的一种模式,可维持多细胞生物体的稳定,因此诱导凋亡是防止肿瘤发生、发展及控制细胞异常增殖的重要手段之一^[22-24]。本研究中使用流式细胞术并采用7-AAD/Annexin V-PE试剂盒检测,能快速区别凋亡早期细胞、晚期细胞和死亡细胞。有研究报道,新疆阿魏中分离的伞形花素和落叶松脂醇2种化学成分对胃癌细胞有明显的抑制作用,并可促进其凋亡^[25]。对比其他香阿魏,全裂叶阿魏和准噶尔阿魏醇提物可明显促细胞凋亡。

综上所述,新疆5种香阿魏均可有效发挥抑制血管新生、细胞迁移、细胞增殖及促细胞凋亡的作用,其中准噶尔阿魏和全裂叶阿魏醇提物的抗胃癌作用较好。本研究为新疆香阿魏药用价值的挖掘,民族特色药的开发和利用提供了有力的实验基础和理论数据。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 198.
- [2] 沈冠冕. 新疆植物志: 第三册[M]. 乌鲁木齐: 新疆科学技术出版社, 2011: 55.
- [3] IRANSHAHI M, REZAEI R, NAJAF NAJAFI M, et al. Cytotoxic activity of the genus *Ferula* (Apiaceae) and its bioactive constituents[J]. *Avicenna J Phytomed*, 2018, 8(4): 296-312.
- [4] BAMEHR H, SAIDIJAM M, DASTAN D, et al. *Ferula pseudalliacea* induces apoptosis in human colorectal cancer HCT-116 cells via mitochondria-dependent pathway[J]. *Arch Physiol Biochem*, 2019, 125(3): 284-291.
- [5] JALILI-NIK M, SABRI H, ZAMIRI E, et al. Cytotoxic Effects of *Ferula Latisecta* on Human Glioma U87 Cells[J]. *Drug Research*, 2019, 69(12): 665-670.
- [6] 赵亚琴, 徐惊惊, 李晓瑾, 等. 新疆阿魏内生真菌链格孢属菌提取物体外抑制肿瘤增殖活性筛选[J]. *中国现代中药*, 2021, 23(11): 1911-1915.
- [7] LI YS, YANG BC, ZHENG SM, et al. Racemic Norlignans as Diastereoisomers from *Ferula sinkiangensis* Resins with Antitumor and Wound-Healing Promotion Activities[J]. *Molecules*, 2022, 27(12): 3907-3918.
- [8] 张海英, 李伟, 周龙龙, 等. 新疆阿魏抗肿瘤活性部位筛选[J]. *中国中医药信息杂志*, 2016, 23(2): 52-56.
- [9] 罗福祥, 卢军, 张海英, 等. 新疆阿魏乙酸乙酯部位体外对CT-26.WT细胞的影响[J]. *中成药*, 2017, 39(2): 238-243.
- [10] 张迪, 何晶, 牛海文. 胃癌的治疗进展[J]. *新疆医学*, 2021, 51(4): 464-467.
- [11] 马若婷, 孙佳楠, 赵生俊, 等. 新疆3种阿魏不同极性部位的抗肿瘤活性谱效关系研究[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(9): 5120-5125.
- [12] 杨明翰, 骆骄阳, 乔美玲, 等. 多伞阿魏挥发油化学成分GC-MS分析及D-柠檬烯抗胃癌活性研究[J]. *中国现代应用药学*, 2020, 37(7): 806-813.
- [13] MOSHAL KS, FERRI-LAGNEAU KF, LEUNG TC, et al. Zebrafish Model: Worth Considering in Defining Tumor Angiogenesis[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2010, 20(4): 114-119.
- [14] 王海霞, 智恺, 马志强, 等. 清热活血方对斑马鱼胚胎血管新生的影响及安全性[J]. *中医杂志*, 2020, 61(1): 74-78.
- [15] 侯林, 周芹芹, 崔清华, 等. 不同分子质量段全蝎蛋白对转基因斑马鱼血管生成的影响[J]. *中国药房*, 2015, 26(25): 3490-3492.
- [16] 胡灿, 金建伟, 陆仲夏, 等. 血根碱抑制人胃癌SGC-7901细胞增殖、迁移和细胞周期的研究[J]. *中国药理学通报*, 2019, 35(6): 844-849.
- [17] KO YC, LIU R, SUN HN, et al. Dihydroconiferyl Ferulate Isolated from *Dendropanax moribiferus* H. Lév. Suppresses Stemness of Breast Cancer Cells via Nuclear EGFR/c-Myc Signaling[J]. *Pharmaceuticals*, 2022, 15(6): 664-680.
- [18] 罗福祥, 卢军, 张海英. 新疆阿魏乙酸乙酯分离部位对HCT116细胞迁移和侵袭能力的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2016, 23(12): 69-72.
- [19] 雷亚江, 刘柏里, 罗福祥, 等. 新疆阿魏乙酸乙酯提取物对人结肠腺癌Caco-2细胞迁移、侵袭的影响及相关机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(3): 110-115.
- [20] BOYD MR. The NCI *in vitro* anticancer drug discovery screen[M]. *Anticancer Drug Development Guide: Humana Press*, 1997: 23-42.
- [21] 阎鲁娜, 李伟, 赵生俊, 等. 准噶尔阿魏挥发油的GC-MS指纹图谱及抗胃癌作用研究[J]. *新疆医科大学学报*, 2020, 43(7): 957-961.
- [22] 阎鲁娜, 赵生俊, 张海英. 新疆5种阿魏对人胃癌SGC-7901细胞体外增殖抑制及凋亡作用研究[J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(11): 5486-5490.
- [23] 杨明翰, 骆骄阳, 乔美玲, 等. 多伞阿魏体外抗胃癌活性筛选、细胞凋亡及周期阻滞机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(10): 112-122.
- [24] YANG Y, LUO XY, YASHENG M, et al. Ergosterol peroxide from *Pleurotus ferulae* inhibits gastrointestinal tumor cell growth through induction of apoptosis via reactive oxygen species and endoplasmic reticulum stress[J]. *Food Funct*, 2020, 11(5): 4171-4184.
- [25] ZHANG LJ, SI JY, LI GZ, et al. Umbelliprenin and larciresinol isolated from a long-term-used herb medicine *Ferula sinkiangensis* induce apoptosis and G0/G1 arresting in gastric cancer cells[J]. *Rsc Advances*, 2015, 5(110): 91006-91017.

(收稿日期: 2022-07-17; 修回日期: 2022-10-15)