

中图分类号: R932; R285; R283

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2023)14-0130-05

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.14.029



千金藤素药理作用及制剂研究进展*

沈静琳¹, 毛坤军², 叶颖俊¹

(1. 江西医学高等专科学校, 江西 上饶 334000; 2. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053)

摘要:目的 为千金藤素的进一步研究提供参考。方法 检索中国知网、PubMed 数据库, 检索时限为自 2002 年 1 月起至 2022 年 12 月, 总结千金藤素药理作用和制剂研究的最新进展。结果 千金藤素为生物碱类化合物, 具有抗肿瘤、抗炎、抗病毒等多种药理活性, 可改善肿瘤患者行放射治疗、化学药物治疗后的白细胞计数。目前, 上市剂型有片剂和注射剂, 在研剂型有混悬剂、滴丸、吸入制剂等。结论 千金藤素当前仅有普通片剂和注射剂 2 种剂型, 而我国市售剂型仅有普通片剂, 研究其新剂型可促进用药的有效性和灵活性。但其抗肿瘤、抗炎、抗病毒作用机制尚待明晰, 药理作用方面的基础研究和临床研究需进一步深化。

关键词: 千金藤素; 药理作用; 制剂; 新剂型

Research Progress on Pharmacological Effects and Preparations of Cepharanthine

SHEN Jinglin¹, MAO Kunjun², YE Yingjun¹

(1. Jiangxi Medical College, Shangrao, Jiangxi, China 334000; 2. Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou, Zhejiang, China 310053)

Abstract: Objective To provide a reference for the further study of cepharanthine. **Methods** The related studies in the CNKI and PubMed databases from January 2002 to December 2022 were searched to summarize the latest progress on the pharmacological effects and preparation research of cepharanthine. **Results** Cepharanthine is an alkaloid compound, which has anti-tumor, anti-inflammatory, anti-viral and other pharmacological activities. It can improve the white blood cell count of tumor patients after

*基金项目: 江西省教育厅科学技术研究项目[203402]。

第一作者: 沈静琳, 女, 硕士, 副教授, 研究方向为天然药物活性成分, (电子信箱)163sjl@163.com。

- [3] 季昭臣, 胡海殷, 李楠, 等. 国内外中医药系统评价再评价研究进展[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(8): 1844-1850.
- [4] JIANG JW, LIANG XH, ZHOU XL, et al. Paclitaxel plus platinum or gemcitabine plus platinum in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: results from 6 randomized controlled trials[J]. Int J Clin Oncol, 2013, 18(6): 1005-1013.
- [5] 方向, 胡世莲, 沈干, 等. TP/TC 与 NP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的系统评价[J]. 重庆医学, 2011, 40(26): 2611-2614.
- [6] 唐伏秋, 涂颖, 赵勇. TP 与 GP 方案治疗老年国人晚期非小细胞肺癌疗效 Meta 分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(22): 2414-2417.
- [7] 邓颖, 胡洪林, 潘海霞, 等. 奥沙利铂联合紫杉醇治疗晚期非小细胞肺癌的系统评价[J]. 科技创新导报, 2010(36): 243-244.
- [8] 任维维, 米登海, 李征, 等. 非小细胞肺癌紫杉醇类联合顺铂同步或序贯化疗对比的 Meta 分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2013, 20(5): 377-382.
- [9] 孙华燕, 徐风华, 郭荣荣. 吉西他滨联合铂类与其他含铂方案治疗非小细胞肺癌的 Meta 分析[J]. 中国现代应用药学, 2014, 31(7): 884-890.
- [10] 赵卫刚, 胡世莲, 丁西平, 等. 吉西他滨联合顺铂与紫杉醇联合顺铂/卡铂治疗非小细胞肺癌疗效的系统评价[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(9): 1508-1511.
- [11] 李延鸿, 朱怀军. 紫杉醇治疗中国人群非小细胞肺癌的系统评价[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2010, 15(1): 74-81.
- [12] 杨健筌, 郭文, 文世民, 等. IP 与 TP 方案二线治疗小细胞肺癌疗效及安全性的 Meta 分析[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(23): 3772-3776.
- [13] 陈慧. 紫杉醇联合顺铂不同给药剂量治疗老年晚期非小细胞肺癌的临床分析[J]. 医药论坛杂志, 2021, 42(13): 23-26.
- [14] 唐柳媚. 顺铂联合环吡酮胺的体外抗肿瘤作用及其分子机制研究[D]. 镇江: 江苏科技大学, 2022.
- [15] 全吉淑, 程静, 刘春彦. 大豆异黄酮联合顺铂对 A549 细胞增殖和凋亡的影响[J]. 营养学报, 2011, 33(5): 506-509.
- [16] 宋天娇. 雷公藤氯内酯醇通过 PI3K 信号通路诱导肺癌细胞的自噬并增加 A549/DDP 对顺铂的敏感性[D]. 福州: 福建医科大学, 2017.
- [17] 黄镜, 蔡锐刚, 孟平均, 等. 紫杉醇联合顺铂治疗晚期食管鳞癌[J]. 中华肿瘤杂志, 2004, 26(12): 753-755.
- [18] 林运政, 庞世权, 卜桂兰, 等. 紫杉醇顺铂联合治疗晚期非小细胞肺癌 32 例观察[J]. 实用癌症杂志, 2007, 22(3): 65-67.
- [19] 项颖, 黄凤鸣. 紫杉醇联合顺铂治疗 30 例晚期非小细胞肺癌临床报告[J]. 重庆医学, 2002, 31(6): 526-527.
- [20] 朱越. 紫杉醇腹腔热灌注辅助 TP 方案化疗治疗晚期上皮性卵巢癌 74 例[J]. 山东医药, 2018, 58(19): 62-64.
- [21] 朱宏财, 袁亮, 薛辉, 等. 紫杉醇联合顺铂新辅助化疗在非手术治疗局部晚期宫颈癌患者中的临床应用价值[J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6(2): 44-46.

(收稿日期: 2022-10-08; 修回日期: 2023-03-16)

radiotherapy and chemotherapy. At present, tablets and injections have been marketed, while suspensions, drop pills and inhalations are in the research. **Conclusion** At present, there are only tablets and injections of cepharanthine, while only ordinary tablets are available on the market in China. Research on the new dosage forms of cepharanthine can promote the effectiveness and flexibility of drug use. However, the anti-tumor, anti-inflammatory and anti-viral mechanism of cepharanthine still need to be clarified, basic and clinical researches on pharmacological effect need to be further carried out.

Key words: cepharanthine; pharmacological effect; preparation; new dosage form

千金藤素于20世纪50年代初在日本上市,目前,有普通片剂和注射剂2种剂型(我国市售仅有常规片剂),主要用于白血病、斑秃、毒蛇咬伤等多种急、慢性疾病的治疗。在我国,千金藤素片收载于《国家中成药标准汇编》,主要用于肿瘤患者放射治疗(简称放疗)、化学药物治疗(简称化疗)引起的白细胞减少症^[1]。近年来,随着其基础研究的不断深入,千金藤素抗肿瘤、抗炎、抗病毒的生物活性不断被证实,作用机制也愈加清晰,临床应用前景广阔。与此同时,千金藤素药用新剂型的研究也大量开展。本研究中检索了中国知网、PubMed数据库2002年1月至2022年12月发表的千金藤素药理作用和制剂相关研究,并进行归纳总结,以期千金藤素的进一步深入研究提供参考。

1 药理作用

1.1 抗肿瘤作用

邓应彬^[2]研究发现,千金藤素可通过下调miR-29a的表达发挥抗胆管癌作用。细胞实验还证实,千金藤素可通过抑制miR-150和miR-182的表达促进人肺癌细胞A549的凋亡^[3],也可通过上调miR-34a和miR-34b的表达而发挥抑制人肺腺癌细胞LTEP-a-2生长的作用^[4]。周用等^[5]研究表明,千金藤素通过升高miR-34a的表达水平而抑制结肠癌细胞SW480增殖,并诱导其凋亡。在妇科肿瘤方面,千金藤素可通过上调miR-215的表达而抑制人宫颈癌细胞RL-952的生长,并促进其凋亡^[6]。

自噬途径参与免疫细胞亚群向肿瘤的转运,同时,肿瘤自噬可通过调节免疫反应抑制肿瘤生长。千金藤素能通过激活P53介导的自噬逆转人非小细胞肺癌细胞的埃克替尼耐药性^[7]。千金藤素还可通过抑制PI3K/AKT/mTOR信号通路诱导人卵巢癌细胞SKOV3自噬,进而抑制肿瘤细胞活力^[8]。LI等^[9]的实验证明,千金藤素通过激活P38信号通路调控自噬,发挥抑制A549细胞增殖、迁移和侵袭的作用。WANG等^[10]的肝细胞癌(HCC)原代细胞体外实验和异种移植模型小鼠实验结果显示,千金藤素与G蛋白耦联受体30(GPR30)结合可引发线粒体自噬,且与自噬抑制剂联用对HCC移植模型小鼠有显著的抗癌作用。

此外,千金藤素对多种癌症有广泛的治疗作用,且作用机制复杂、多效。ZHOU等^[11]研究表明,千金藤素

通过激活TLR4和MYD88天然免疫信号,改善顺铂治疗食管鳞状细胞癌的效果及化疗引起的肠道菌群失衡。LYU等^[12]研究表明,千金藤素可通过阻断胆固醇在内皮细胞的转运抑制血管生成,进而抑制体内肿瘤生长,并增强了顺铂在模型小鼠肺癌和乳腺癌移植瘤中的抗癌活性。千金藤素还可通过抑制翼状螺旋/叉头转录因子(FOXL2)和细胞增殖抗原Ki67的表达,诱导口腔鳞癌细胞TSCCA的凋亡^[13]。沈锋等^[14]发现,千金藤素能抑制天门冬氨酰 β -羟化酶(ASPH),而ASPH的过度表达与肝癌、肝内胆管癌、恶性胶质瘤、小细胞肺癌、结肠癌、胰腺癌、肝纤维化、肝硬化等系列疾病的发生密切相关。

1.2 抗炎作用

炎症反应是很多疾病进展中的关键传导性要素。千金藤素能影响多种炎症因子表达,从而发挥抗炎作用。千金藤素可能通过抑制NLRP3、白细胞介素1 β (IL-1 β),下调p38 MAPK、JNK和细胞核核因子(NF)- κ B蛋白的表达,发挥其抗炎作用,最终实现其对局灶性脑缺血小鼠的脑保护作用^[15]。有研究表明,千金藤素通过抑制12/15-LOX信号而减轻NLRP3炎症小体诱导的炎症和氧化应激^[16]。PAUDEL等^[17]研究表明,千金藤素能抑制巨噬细胞(RAW264.7)中诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、环氧合酶2(COX-2)、前列腺素E₂等炎症因子的表达,通过减轻炎症反应和血管平滑肌细胞的迁移和增殖发挥抗动脉粥样硬化作用。WU等^[18]研究显示,千金藤素能通过减少 β -淀粉样蛋白沉积和NLRP3炎症小体改善模型大鼠的老年痴呆程度。

在骨科领域,千金藤素能抑制NF- κ B配体受体激活剂诱导的活化NF- κ B和活化T细胞的核因子,从而抑制破骨细胞形成^[19]。ZHOU等^[20]的研究结果表明,千金藤素可通过抑制破骨细胞生成阻止雌激素缺乏所致的骨丢失。ZHAO等^[21]通过分子对接实验研究证实,千金藤素通过调节类风湿关节炎模型大鼠Wnt/PI3K/TLR-3通路,从而减弱软骨细胞的自噬和凋亡程度。

1.3 抗病毒作用

千金藤素在体外能有效抑制拉米夫定耐药的乙型肝炎病毒的产生和复制^[22]。自噬在病毒感染过程中也有重要作用。细胞一旦检测到病毒入侵,相应受体可上调自噬,并能进一步加强受体依赖的天然免疫信号。千金藤素能通过干扰素刺激因子(STING)介导的信号通

路,促进干扰素非依赖性自噬,抑制单纯疱疹病毒1^[23]。杨洁等^[24]研究发现,千金藤素能特异性地破坏流感病毒核糖核蛋白复合物vRNP活性,影响流感病毒的复制,进而发挥抗病毒(尤其是甲型流感病毒)活性。

在抗新型冠状病毒(SARS-CoV-2,简称新冠病毒)方面,FAN团队^[25]分离得到了穿山甲冠状病毒xCoV,发现该病毒与SARS-CoV-2的全基因组DNA序列同源性达86.0%,S蛋白同源性达92.2%,二者进入细胞的受体均为ACE2。千金藤素在阻止此病毒的进入和复制方面表现出了强大的活性。LI等^[26]研究证实,在SARS-CoV-2相关病毒GX-P2V的细胞培养模型中,千金藤素能有效逆转感染细胞中包括内质网应激/未折叠蛋白反应和热休克转录因子1(HSF1)介导的热休克反应在内的大多数失调的基因和通路,为千金藤素有效治疗SARS-CoV-2感染提供了证据。OHASHI团队^[27]使用新冠病毒感染细胞VeroE6/TMPRSS2,确定千金藤素靶向病毒入胞阶段,并通过结合病毒S蛋白干扰其与ACE2的结合,且发现其与奈非那韦在抑制新冠病毒感染方面有协同作用。有研究发现,千金藤素在3种不同细胞系(293T-ACE2,Calu-3,A549-ACE2细胞)中对新冠病毒假病毒S-G614均有显著的抑制作用^[28]。千金藤素在体外可有效抑制新冠病毒突变体及不同冠状病毒的感染^[29]。清华大学和北京协和医学院研究团队的研究表明,千金藤素对新冠病毒突变株感染的细胞和新冠病毒感染的人源化ACE2(hACE2)模型小鼠均表现出很强的病毒抑制作用^[30]。另外,肺纤维化被公认为新冠病毒感染的后遗症。LI等^[31]的研究结果显示,千金藤素可明显减轻博来霉素诱导的胶原堆积和炎症,从而防止肺纤维化。

2 药物制剂

2.1 已上市剂型

普通片剂:目前,我国市售剂型仅有普通片剂,其标准收载于《国家中成药标准汇编》。在该标准中,千金藤素加上填充剂淀粉、糊精,以硬脂酸镁为助流剂,湿法制粒压片制得千金藤素片剂,但其药物溶出慢,生物利用度低。

注射剂:高春生等^[32]的一项盐酸千金藤素注射液发明专利显示,其特征不在于制备工艺处方中不含防腐剂苯甲醇,对机体刺激性小;药液的pH在3.7~3.9范围内,长期贮存稳定性好;能经受过度杀灭法(121℃,15 min)灭菌,确保了药品的质量。

2.2 新剂型

2.2.1 其他口服制剂

彭红等^[33]运用自制的滴丸制备仪,以聚乙二醇(PEG)4000/PEG 6000为基质,二甲基硅油为冷凝液,采用正交试验法优化处方和工艺参数,制备了千金藤

素滴丸。千金藤素滴丸相较于传统的千金藤素片,提高了溶出度和生物利用度。千金藤素软胶囊的溶出度和生物利用度也有所提高。以PEG 400和植物油混合物热溶千金藤素作为药液,以甘油、明胶、二氧化钛、水为囊材,在制丸机中压丸成型,适于工业化生产^[34]。但这2种剂型均存在载药量低的缺点。

口腔崩解片无需水或仅需少量水,且无需咀嚼,片剂置舌面,遇唾液迅速崩碎,反射性随吞咽动作进入体内,减少了癌症患者放疗、化疗期间服药呕吐的发生,减轻了其服药痛苦。蒋海松等^[35]的千金藤素口崩片专利以微晶纤维素、甘露醇、木糖醇、山梨醇等为填充剂,以交联聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素、交联羧甲基纤维素钠等为崩解剂,通过混合直接压片法或空白丸芯喷雾制含药微丸后再压片的方法制得。

为解决千金藤素片服用次数多、血药浓度难以维持的问题,王兵等^[36]申请了千金藤素缓释制剂专利,通过羟丙基甲基纤维素或乙基纤维素为骨架材料达到缓释效果,也可用醋酸纤维素、丙烯酸树脂Ⅱ号配制包衣液、包衣片芯达到缓释效果,且每日仅服用1次。体外释放度实验显示,该制剂能在12 h内逐步释放药物,达到治疗所需的血药浓度。

2.2.2 吸入制剂

肺脏中肺泡的表面积巨大,分布有丰富的毛细血管。肺部吸入药物制剂不仅可使药物在肺部集中分布,迅速发挥药效,还能避免首过效应,提高生物利用度,被世界卫生组织推荐为呼吸道疾病的首选制剂,尤其适用于急性肺部疾病的快速救治。顾若兰等^[37]的研究显示,千金藤素有抗穿山甲冠状病毒xCoV(与新型冠状病毒2019-nCoV高度同源)的作用。为提高药物在病灶的浓度,该团队研发了千金藤素吸入制剂,包括干粉吸入药剂和雾化吸入制剂。其中,干粉吸入药剂是先制得千金藤素微粉(粒径0.1~25 μm),再与载体形成胶囊、泡囊或以多剂量贮库形式置干粉吸入装置中,在患者自主呼吸时将雾化的药物吸至肺部。制备千金藤素微粉的方法:将千金藤素-聚山梨酯微乳滴入2℃冷水中得千金藤素微球,再喷雾干燥,得微粉;将千金藤素、泊洛沙姆(F127)、柠檬酸溶于乙醇旋蒸后加入碳酸氢钠和水得纳米混悬液,再喷雾干燥得微粉;使用气流粉碎或转子定子胶体磨将千金藤素粉碎成微粉(粒径0.1~25 μm)。雾化吸入制剂是利用千金藤素的碱性与醋酸或硫酸成盐,制备溶液,装入吸入装置,即得。药物代谢动力学(简称药动学)实验显示,模型小鼠肺部吸入千金藤素后,各时间点血浆中均可检测到千金藤素,且第一时间点(即给药后15 min)血药浓度最高,说明肺部局部给药可发挥全身治疗作用。模型大鼠肺部吸入千金藤素(1 mg/kg)后,各时间点肺组织中均可检测

到,且吸入给药后肺局部药物浓度迅速达峰,5 min时药物浓度为 $(17.02 \pm 2.32) \mu\text{g/g}$,且持续时间较长。该结果表明肺吸入给药后药物可直接作用于靶器官,肺局部药物浓度高且能维持较长时间,适用于肺部疾病的治疗。

2.2.3 纳米混悬液

纳米制剂是将药物颗粒减小至纳米级水平,并采用少量稳定剂保持纳米级药物颗粒处于稳定状态的一种新型药物制剂形式。杨建宏等^[38]为了提高药物的生物利用度,结合临床用药剂量的需求,研制了千金藤素纳米混悬液。该混悬液是由千金藤素和稳定剂水溶液经纳米化处理所得。其中,稳定剂组成:羧甲基纤维素钠、聚维酮 VA64、羟丙基纤维素和维生素 E 聚乙二醇琥珀酸酯等空间立体稳定剂;十二烷基硫酸钠、泊洛沙姆 188、大豆卵磷脂、海藻酸钠和壳聚糖等电荷稳定剂;交联羧甲基纤维素钠、交联羧甲基淀粉钠、交联聚维酮、低取代羟丙基纤维素等超级崩解剂。制备工艺:将稳定剂溶于纯化水搅匀得稳定剂溶液,将千金藤素分散于稳定剂溶液得粗混悬液,配得的粗混悬液置纳米研磨机的研磨室中(所用研磨珠的粒径为 $0.6 \sim 0.8 \text{ mm}$)以 $1\,000 \sim 5\,000 \text{ r/min}$ 研磨,即可得到千金藤素纳米悬浮液。制得的纳米混悬液中,千金藤素纳米粒子的粒径为 $30 \sim 600 \text{ nm}$,在室温下储存1个月后的粒径增长量不超过初始粒径的30%,千金藤素以结晶态、无定形态或二者混合状态存在。空间立体稳定剂和电荷稳定剂均以分子状态吸附在千金藤素纳米颗粒表面发挥稳定作用,超级崩解剂是以纳米颗粒形式通过物理屏障作用而发挥稳定作用。该混悬液可作为制剂成品或制剂中间体制备固体或液体状态的千金藤素制剂,具有良好的应用前景。

2.2.4 自乳化给药系统

基于提高生物利用度的考虑,YANG等^[39]研制了一种千金藤素自乳化给药系统,在溶解度测定和拟三元相图试验的基础上,选择棕榈酸异丙酯为油相、氢化蓖麻油聚氧酯 40 为乳化剂、PEG 200 为助乳化剂,采用响应面法的中心组合设计来优化处方。制得最大载药量为 36.21 mg/mL 、最小粒径为 36.70 nm 的千金藤素自乳化给药系统。该给药系统在磷酸盐缓冲溶液中30 min后的溶出度接近100%。模型大鼠体内药动学实验也表明,与活性药物成分相比,千金藤素的相对生物利用度显著提高。

2.2.5 仿生纳米颗粒

强烈的炎症反应在急性肺损伤的病理机制中起重要作用,基于巨噬细胞向炎症部位聚集的特点,LU等^[40]利用天然巨噬细胞膜包覆纳米结构脂质载体研发了千金藤素仿生抗炎纳米系统。该给药系统凭借脂质载

体适宜的理化性质和巨噬细胞膜独特的生物学功能,稳定并可持续释放药物,改善生物相容性。在体内,巨噬细胞膜可使药物靶向炎症部位并蓄积,达到治疗效果。

3 展望

随着千金藤素药理作用研究的不断扩展,其逐步被证实具有抗肿瘤、抗炎、抗病毒等药理作用,特别是具有抗 SARS-CoV-2 的良好前景^[41]。但因为肿瘤、病毒的病理机制极其复杂,千金藤素抗肿瘤、抗炎、抗病毒的机理尚未完全阐明,药理作用方面的基础研究和临床研究需进一步深化。除普通制剂外,千金藤素开发出了多种新剂型(如吸入制剂、自乳化给药系统、仿生纳米颗粒等),改善了溶解性,并能根据病情需要合理选择剂型,使患者达到并维持有效血药浓度的时间合适,增加了用药的灵活性和患者的依从性。考虑到千金藤素抗肿瘤、抗病毒的生物活性,将来还可更多地开发靶向制剂及相关新剂型。

参考文献

- [1] WS-11166(ZD-1166)-2002-2012Z,千金藤素片[S].
- [2] 邓应彬.千金藤素通过 miR-29a 抑制胆管癌进展的分子机制研究[D]. 济南:山东大学,2019.
- [3] 郝瑞敏,谢书阳,韩婉红,等.千金藤素通过调节 miR-150 和 miR-182 促进 A549 细胞凋亡[J]. 中国病理生理杂志,2017,33(11):1987-1992.
- [4] 张亚龙,张菡菡,闫云飞,等.千金藤素诱导人肺腺癌 LTP-a-2 细胞中 miRNA 表达变化的研究[J]. 中国病理生理杂志,2015,31(8):1412-1416.
- [5] 周用,李金晓,罗保平.千金藤素通过 miR-34a 影响结肠癌 SW480 细胞增殖并诱导细胞凋亡的实验研究[J]. 世界中西医结合杂志,2020,15(10):1824-1827.
- [6] 李美霞,张菡菡.千金藤素通过调节 eIF4E 相关 miR-215 促进 RL-952 细胞凋亡[J]. 中国病理生理杂志,2018,34(9):1586-1592.
- [7] 刘然,邢爽,王璐,等.千金藤素通过调控 p53 信号介导的自噬逆转人非小细胞癌细胞的埃克替尼耐药性[J]. 临床肺科杂志,2022,27(5):744-750.
- [8] 项福英,江胜林,程贤鹏.千金藤素通过调控 PI3K/AKT/mTOR 信号通路诱导卵巢癌 SKOV3 细胞自噬[J]. 中国病理生理杂志,2019,35(5):940-944.
- [9] LI G, QIAO KS, XU XD, et al. Cehparanthine Regulates Autophagy via Activating the p38 Signaling Pathway in Lung Adenocarcinoma Cells[J]. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry,2022,22(8):1523-1529.
- [10] WANG Y, SU GF, HUANG ZX, et al. Cepharanthine hydrochloride induces mitophagy targeting GPR30 in hepatocellular carcinoma (HCC) [J]. Expert Opinion on Therapeutic Targets,2020,24(4):1-14.
- [11] ZHOU PJ, LI ZY, XU DD, et al. Cepharanthine Hydrochloride Improves Cisplatin Chemotherapy and Enhances Immunity by

- Regulating Intestinal Microbes in Mice [J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2019, 9(6): 225 – 234.
- [12] LYU JF, YANG EJ, HEAD SA, et al. Pharmacological blockade of cholesterol trafficking by cepharanthine in endothelial cells suppresses angiogenesis and tumor growth[J]. *Cancer Letters*, 2017, 409(11): 91 – 103.
- [13] 余成香, 白俊华, 桂 香. 千金藤素对口腔鳞癌细胞凋亡及 FOXL2、Ki67 表达的影响[J]. *中国药师*, 2019, 22(3): 403 – 406.
- [14] 沈 锋, 王海波. 千金藤素作为 ASPH 的酶活抑制剂的应用: CN 109771426 A[P]. 2019 – 05 – 21.
- [15] 董立朋. 千金藤素对局灶性脑缺血小鼠的脑保护作用及其机制研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.
- [16] ZHAO J, PIAO XY, WU Y, et al. Cepharanthine attenuates cerebral ischemia / reperfusion injury by reducing NLRP3 inflammasome – induced inflammation and oxidative stress via inhibiting 12 / 15 – LOX signaling[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2020, 127(1): 110151 – 110158.
- [17] PAUDEL KR, KARKI R, KIM DW. Cepharanthine inhibits *in vitro* VSMC proliferation and migration and vascular inflammatory responses mediated by RAW264. 7 [J]. *Toxicology in Vitro*, 2016, 34(8): 16 – 25.
- [18] WU YH, CAO YF, WANG SY, et al. Cepharanthine promotes the effect of dexmedetomidine on the deposition of β – amyloid in the old age of the senile dementia rat model by regulating inflammasome expression[J]. *Folia Neuropathologica*, 2019, 57(4): 348 – 356.
- [19] LIN XX, SONG FM, ZHOU L, et al. Cepharanthine suppresses osteoclast formation by modulating the nuclear factor – κ B and nuclear factor of activated T – cell signaling pathways [J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2018, 120(2): 1990 – 1996.
- [20] ZHOU CH, MENG JH, YANG YT, et al. Cepharanthine Prevents Estrogen Deficiency – Induced Bone Loss by Inhibiting Bone Resorption [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2018, 9(3): 210 – 218.
- [21] ZHAO WM, YAO DY, YANG R, et al. A molecular docking study: Cepharanthine protects articular cartilage against arthritis by Wnt / PI3K / TLR – 3 signaling [J]. *Arabian Journal of Chemistry*, 2021, 14(2): 1782 – 1788.
- [22] ZHOU YB, WANG YF, ZHANG Y, et al. *In vitro* activity of cepharanthine hydrochloride against clinical wild – type and lamivudine – resistant hepatitis B virus isolates [J]. *European Journal of Pharmacology*, 2012, 683(5): 10 – 15.
- [23] LIU Y, TANG Q, RAO ZL, et al. Inhibition of herpes simplex virus 1 by cepharanthine via promoting cellular autophagy through up – regulation of STING / TBK1 / P62 pathway [J]. *Antiviral Research*, 2021, 193(9): 105143 – 105152.
- [24] 杨 洁, 桑会婷, 陈柳蓉, 等. 千金藤素在制备抗流感病毒药物中的应用: CN 114288297 A[P]. 2022 – 04 – 08.
- [25] FAN HH, WANG LQ, LIU WL, et al. Repurposing of clinically approved drugs for treatment of coronavirus disease 2019 in a 2019 – novel [J]. *Chinese Medical Journal*, 2020, 133(9): 1051 – 1056.
- [26] LI SS, LIU WL, CHEN YZ, et al. Transcriptome analysis of cepharanthine against a SARS – CoV – 2 related coronavirus [J]. *Briefings in Bioinformatics*, 2021, 22(2): 1378 – 1386.
- [27] OHASHI H, WATASHI K, SASO W, et al. Potential anti – COVID – 19 agents, cepharanthine and nelfinavir, and their usage for combination treatment [J]. *iScience*, 2021, 24(4): 102367.
- [28] HU J, HE CL, GAO QZ, et al. D614G mutation of SARS – CoV – 2 spike protein enhances viral infectivity [J]. *Cold Spring Harbor Laboratory*, doi:10. 1101/2020. 06. 20. 161323.
- [29] HE CL, HUANG LY, WANG K, et al. Identification of bisbenzylisoquinoline alkaloids as SARS – CoV – 2 entry inhibitors from a library of natural products [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 131.
- [30] ZHANG SL, HUANG WZ, REN LL, et al. Comparison of viral RNA – host protein interactomes across pathogenic RNA viruses informs rapid antiviral drug discovery for SARS – CoV – 2 [J]. *Cell Res*, 2022, 32(1): 9 – 23.
- [31] LI J, CHEN GR, MENG ZY, et al. Bioavailability Enhancement of Cepharanthine via Pulmonary Administration in Rats and Its Therapeutic Potential for Pulmonary Fibrosis Associated with COVID – 19 Infection [J]. *Molecules*, 2022, 27(9): 2745 – 2753.
- [32] 高春生, 肖军海, 王玉丽, 等. 一种盐酸千金藤素注射液: CN 113855627A[P]. 2021 – 12 – 31.
- [33] 彭 红, 沈静琳, 游艳华, 等. 正交设计研制千金藤素滴丸 [J]. *时珍国医国药*, 2007, 18(6): 1433 – 1434.
- [34] 闫雪生. 千金藤素软胶囊及其制备方法: CN 1723900 A[P]. 2006 – 01 – 25.
- [35] 蒋海松, 王锦刚. 一种千金藤素口腔崩解片及其制备方法: CN 1682973 A[P]. 2005 – 10 – 19.
- [36] 王 兵, 张丽娟, 杨 锐, 等. 千金藤素缓释制剂: CN 1332668 C[P]. 2007 – 08 – 22.
- [37] 顾若兰, 李 俭, 吴卓娜, 等. 一种千金藤素吸入药剂和制剂及其制备方法与应用: CN 113827580 A[P]. 2021 – 12 – 24.
- [38] 杨建宏, 付亭亭, 彭晓东, 等. 一种千金藤素纳米混悬液及其制备方法: CN 110151691 A[P]. 2019 – 08 – 23.
- [39] YANG XG, GAO P, JIANG ZJ, et al. Preparation and Evaluation of Self – emulsifying Drug Delivery System (SEDDS) of Cepharanthine [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2021, 22(7): 245 – 254.
- [40] LU CH, ZHENG JP, DING Y, et al. Cepharanthine loaded nanoparticles coated with macrophage membranes for lung inflammation therapy [J]. *Drug Delivery*, 2021, 28(1): 2582 – 2593.
- [41] 范华昊, 刘 珂, 洪碧霞, 等. 千金藤素抗新冠病毒研究进展 [J]. *南方医科大学学报*, 2022, 42(6): 955 – 956.

(收稿日期: 2022 – 08 – 05; 修回日期: 2022 – 11 – 28)