

中图分类号: R965; R969 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)18-0129-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.18.031



小白菊内酯治疗白血病研究进展*

张艳红¹, 叶演², 袁庆鹏², 赵安妮², 贾毅敏³, 李杰平³, 孙红武^{2Δ}

(1. 四川护理职业学院附属医院·四川省第三人民医院, 四川 成都 610072; 2. 中国人民解放军陆军军医大学药学与检验医学系, 重庆 400038; 3. 重庆大学附属肿瘤医院, 重庆 400038)

摘要:目的 为小白菊内酯(PTL)治疗白血病提供参考。方法 检索中国知网、万方、维普、PubMed数据库2000年至2023年相关文献,分析PTL治疗白血病的药理活性和作用机制,并总结其临床应用及剂型改进方法。结果 对于急性白血病,PTL能通过抑制核因子激活的B细胞的 κ -轻链增强复合蛋白(NF- κ B)、影响PI3K/AKT/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路、上调活性氧水平及激活应激反应蛋白等机制,促使急性白血病细胞凋亡,影响细胞周期;对于慢性白血病,PTL通过半胱氨酸残基的烷基化抑制NF- κ B和影响谷胱甘肽系统诱导活性氧抑制白血病细胞。PTL还可提高白血病细胞对化学药物治疗相关药物的敏感性。可通过制备聚(苯乙烯-马来酸酐)-b-聚(苯乙烯)胶束及聚乳酸-羟基乙酸共聚物、抗CD44包裹技术来提高PTL的溶解度和生物利用度。结论 PTL对白血病疗效较好,但需通过修饰、改造、合成后才能成为较理想的抗白血病药物。本研究可为研发安全、高效的新型白血病药物提供思路,也为白血病治疗提供实验基础和理论支持。

关键词:小白菊内酯;白血病;治疗作用;研究进展

Research Progress on Parthenolide in the Treatment of Leukemia

ZHANG Yanhong¹, YE Yan², YUAN Qingpeng², ZHAO Anni², JIA Yimin³, LI Jieping³, SUN Hongwu²

(1. The Affiliated Hospital of Sichuan Nursing Vocational College · The Third People's Hospital of Sichuan, Chengdu, Sichuan, China 610072; 2. Department of Pharmacy and Laboratory Medicine, Army Medical University, Chongqing, China 400038; 3. The Cancer Hospital Affiliated to Chongqing University, Chongqing, China 400038)

Abstract: Objective To provide a reference for the treatment of leukemia with parthenolide (PTL). **Methods** The relevant literature from 2000 to 2023 was searched from the CNKI, WanFang, VIP, and PubMed to analyze the pharmacological activity and mechanism of PTL in the treatment of leukemia, the clinical application and dosage form improvement methods of PTL were summarized. **Results** For acute leukemia, PTL can promote the apoptosis of acute leukemia cells and affect the cell cycle by inhibiting the nuclear factor κ -light-chain-enhancer of activated B cells (NF- κ B), affecting the PI3K/AKT/mammalian target of rapamycin signaling pathway, upregulating the reactive oxygen species and activating stress response proteins. For chronic leukemia, PTL inhibits the NF- κ B by alkylating cysteine residues and inhibits the leukemia cells by affecting glutathione system inducing reactive oxygen species. PTL can also increase the sensitivity of leukemia cells to chemotherapy-related drugs. The solubility and bioavailability of PTL can be improved by preparing poly(styrene maleic anhydride)-b-poly(styrene) micelles, poly(lactic-co-glycolic acid) and anti-CD₄₄ encapsulation technology. **Conclusion** PTL has a good therapeutic effect on leukemia, but it needs to be modified and synthesized to become an ideal anti-leukemia drug. This study can provide ideas for the research and development of safe and efficient new leukemia drugs, as well as experimental basis and theoretical support for leukemia treatment.

Key words: parthenolide; leukemia; therapeutic effect; research progress

白血病是严重危害全球人类健康的恶性肿瘤,多由白血病细胞增殖失控导致,主要包括急性髓系白血病(AML)、慢性髓系白血病(CML)、急性淋巴细胞白血病(ALL)和慢性淋巴细胞白血病(CLL)4大类^[1]。其病情恶劣,疾病进展迅速,导致预后欠佳。当前主要依赖于柔红霉素、阿糖胞苷等化学药物治疗。虽可有效减轻症状并延长生存期,但存在不良反应和耐药现象,会降

低药物对复发白血病的疗效,且存在更大的毒副作用和安全性问题。目前,药物研究已转向传统中药(如小白菊、藤黄、大黄、防己科植物和凤尾蕨属植物等)有效成分的临床应用^[2-4]。小白菊内酯(PTL)是药用历史悠久的天然植物产物,其从菊科植物野甘菊、艾菊及木兰科植物观光木、辛夷树等药用植物中分离提取,其中辛夷树产物倍半萜内酯备受关注意^[5]。为更好地了解PTL在

*基金项目:国家自然科学基金[32070924];重庆市自然科学基金面上项目[CSTB2022NSCQ-MSX0903]。

第一作者:张艳红,女,硕士,主管药师,研究方向为白血病纳米药物药剂学和应用,(电子信箱)1414945843@qq.com。

Δ通信作者:孙红武,男,博士,教授,研究方向为白血病纳米药物及疫苗研制,(电子信箱)sunhongwu2001@163.com。

白血病治疗中的新进展,本研究中检索中国知网、万方、维普、PubMed数据库2000年至2023年相关文献,总结其药理活性、作用机制及应用,为后续临床应用提供依据。现报道如下。

1 药理活性

1.1 急性白血病

AML主要特征是造血细胞发生遗传学改变并衍生为高度异质性的血液肿瘤,从而改变造血祖细胞的自我更新、增殖和分化,导致骨髓和外周血中恶性祖细胞的克隆性增殖失控,有时也会发生在其他组织中^[6-7]。据统计,年轻(18~<60岁)AML患者中有50%~55%无法通过标准化疗方案达到治愈;80%~90%的老年(≥60岁)AML患者也面临同样的治疗困境^[8];在儿童(<18岁)白血病中,AML约占20%,但若能早期发现并采取恰当干预,其治愈率为70%~80%^[9]。上述数据强调了早期诊断和有效治疗在改善AML患者预后中的重要性,凸显了AML治疗研究的紧迫性。GUZMAN等^[10]的研究显示,PTL对白血病细胞有显著抑制作用,且对正常干细胞的生长无明显影响。它可通过改变氧化状态,从而增加细胞内的活性氧。由于原始的AML细胞可能对氧化状态的变化更敏感,故这种变化会引起AML特异性细胞的死亡。

ALL主要是由骨髓中异常的原始淋巴细胞及幼稚淋巴细胞大量增殖并抑制正常造血导致,可广泛浸润肝、脾、淋巴结等脏器,表现为贫血、出血、感染、浸润等征象。据报道,成年急性白血病患者中ALL占20%~30%,患儿中达75%^[11-12]。当前采用国际上形成的统一诊断标准和系统治疗方案后,成人完全缓解率为70%~90%,3~5年内的生存率为30%~60%^[13]。在小儿白血病异种移植中,PTL作为活性氧诱导剂和核因子激活的B细胞的 κ -轻链增强复合蛋白(NF- κ B)抑制剂,对正常造血干细胞的影响较小。DIAMANTI等^[14]发现,PTL能诱导原代B-ALL细胞和细胞系的凋亡,且对 CD_{34}^+ / CD_{19}^- 、 CD_{34}^+ / CD_7^- 和 CD_{34}^+ 亚种群更有效,能在体内诱导原代和分化的表型白血病起始细胞凋亡;5~20 $\mu\text{mol} / \text{L}$ 的PTL可显著抑制白血病细胞的增殖,随药物浓度的增大和作用时间延长,对细胞的抑制作用也逐渐增强;PTL(5~20 $\mu\text{mol} / \text{L}$)对Jurkat细胞处理24,48,72 h后的半数抑制浓度(IC_{50})分别为(4.71 ± 1.32) $\mu\text{mol} / \text{L}$ 、(8.11 ± 1.96) $\mu\text{mol} / \text{L}$ 、(11.4 ± 1.54) $\mu\text{mol} / \text{L}$;用0,5,10 $\mu\text{mol} / \text{L}$ 的PTL处理Jurkat细胞24 h的凋亡率分别为(4.2 ± 1.23)%、(10.5 ± 2.03)%、(22.1 ± 2.28)%。

上述结果证实了PTL在急性白血病治疗中具有好的药理活性,可为后期研究提供实验基础。

1.2 慢性白血病

CML为恶性骨髓增生性疾病,其发生于多能造血干细胞的恶性骨髓增生,约占成人白血病的15%^[15]。其临床表现以外周血细胞异常增殖和脾脏肿大为主,病程发展主要分为慢性期、加速期、急变期。研究发现,约95%的CML患者存在费城染色体,这是由于9号染色体长臂上的原癌基因ABL与22号染色体的BCR基因发生易位,形成了BCR-ABL融合基因。该融合基因具有异常的酪氨酸激酶活性,导致细胞增殖失控,进而引发恶性肿瘤^[16]。FLORES-LOPEZ等^[17]的研究结果显示,PTL诱导的细胞死亡需要活性氧,可通过增加活性氧来抑制NF- κ B的激活。研究还发现,PTL在5~7.5 $\mu\text{mol} / \text{L}$ 浓度范围内对CML细胞有强烈的细胞毒性。但来自正常标本的总细胞和 CD_{34}^+ 细胞在5 $\mu\text{mol} / \text{L}$ PTL条件下,其存活能力几乎无下降(存活率为93.4%),在7.5 $\mu\text{mol} / \text{L}$ PTL条件下,其存活能力略下降(存活率为86.5%)。即使在祖细胞相对富集的 CD_{34}^+ 群体中,PTL对CML细胞的毒性也远大于正常细胞。结果提示,PTL对CML细胞有良好的抑制作用。

CLL是由成熟B淋巴细胞在外周血、骨髓、脾脏和淋巴结中异常增殖引起的血液肿瘤疾病^[18]。尽管在亚洲人群中CLL的发病率相对较低,但随着人口老龄化的加剧,我国CLL的发病率呈上升趋势。CLL异质性强,特征性临床表现是外周血、骨髓及淋巴器官中积聚了大量 CD_5^+ 、 CD_{23}^+ 的成熟单克隆B淋巴细胞^[19]。QUY等^[20]研究发现,PTL及其衍生物具有体外抗CLL活性,MEC1细胞系因p53基因缺失而成为难治性CLL的细胞模型。该研究结果显示,PTL半数致死浓度(LC_{50})中位值为4.6 $\mu\text{mol} / \text{L}$,郁金香烷和苯胺(PTL衍生物)分别为3.4和5.3 $\mu\text{mol} / \text{L}$ 。上述结果证实,PTL可在CLL治疗中发挥良好的药理作用。

2 作用机制

2.1 急性白血病

国内外学者研究认为,PTL抗急性白血病的作用机制主要为抑制NF- κ B的表达、上调p53表达并致丝氨酸15位点的磷酸化,从而促进AML特异性细胞凋亡机制。MOHAMMADI等^[21]研究发现,PTL能持续杀伤对柔红霉素不敏感的AML细胞(KG1a细胞),且能抑制NF- κ B、PI3K/AKT/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)和 β -连环蛋白基因的表达。通过上调骨桥蛋白(OPN)的表达,可提高PTL诱导细胞凋亡率,故PTL可能通过介导OPN来诱导AML细胞系U937的凋亡。ZAHEDPANAH等^[22]研究发现,PTL通过干扰基因转录调控单元中重要蛋白(特别是NF- κ B)的功能起到关键作用。一方面,OPN启动子上存在NF- κ B结合位点,PTL可导致

OPN的转录水平下降,并促进炎症因子的表达;另一方面,PTL能抑制OPN转录激活相关激活蛋白-1的转录。研究发现,PTL能抑制细胞增殖并阻止细胞周期的进展,可升高CML细胞在G₀期和K562细胞在G₂期的比例,降低二者在S期的比例。上述结果表明,PTL可影响细胞周期蛋白D1和细胞周期蛋白A的表达,使细胞停滞于G₀期和G₂期,增加细胞内活性氧水平并抑制NF-κB活性,从而抑制细胞增殖。故PTL能通过抑制NF-κB、影响PI3K/AKT/mTOR信号通路、促使活性氧上调及激活应激反应蛋白等机制,促使急性白血病细胞发生凋亡,继而影响细胞周期。

2.2 慢性白血病

PTL在慢性白血病方面的机制主要也是通过抑制NF-κB表达,减少其负调节因子IκB的磷酸化来发挥作用。STEELE等^[23]研究发现,PTL诱导活性氧的产生,进而引发促凋亡Bax蛋白构象改变,促进线粒体细胞色素C释放及半胱天冬酶激活。然而,PTL对CLL细胞的杀伤作用与p53诱导无关,故不会通过激活p53来杀死CLL细胞^[23]。此外,PTL能促进骨髓基质细胞(BMSC)释放半胱氨酸,以供CLL细胞摄取,进而促进抗氧化谷胱甘肽的合成,从而保护机体免受生成活性氧的影响^[24]。故PTL治疗慢性白血病的作用机制依赖于多种途径,其中包括通过半胱氨酸残基的烷基化抑制NF-κB,以及影响谷胱甘肽系统诱导活性氧来发挥抑制作用。

3 临床应用及剂型改进

3.1 抑制白血病细胞增殖及干预耐药

PTL能通过多种机制抑制细胞增殖,避免白血病细胞耐药。宋培燕等^[25]以30例AML患者[男17例、女13例,年龄23~51岁、平均(36.2±1.5)岁]为研究对象,应用免疫磁珠分选法分离白血病干细胞,并分为试验组(白血病干细胞+PTL)和对照组(白血病干细胞);采用流式细胞仪检测细胞中黏附分子CXCR4、CD62L、CD44、CD49d蛋白的表达,采用MTT法检测白血病干细胞的增殖情况。结果显示,试验组白血病干细胞上述黏附分子蛋白表达率均明显低于对照组,细胞抑制率明显高于对照组。提示PTL能有效抑制白血病干细胞的增殖,并促进其凋亡,从而对干细胞介导的白血病耐药性起到干预效果。何玉婵等^[26]对6例经FAB和MICM分型确诊ALL并予PTL治疗后达缓解的患者进行研究,采集患者的髓后上棘骨髓液,体外分离和培养BMSC,利用Jurkat细胞进行传代培养,并构建BMSC与Jurkat细胞的共培养模型。培养24h和48h后,细胞的黏附率与PTL浓度呈负相关;同时经PTL处理的BMSC中血管细胞黏附分子mRNA的表达水平也与PTL浓度呈负相关。上述研究表明,PTL能通过降低血管细胞黏附分子1的表达来抑制

BMSC对Jurkat细胞的黏附作用,减少骨髓微环境对白血病细胞的保护,进而提高白血病细胞对化疗相关药物的敏感性。

3.2 克服低溶解度和低生物利用度

由于PTL溶解度不高,在血液中被迅速清除,导致其在体内的生物利用度低,故其临床应用受到限制。BARANELLO等^[27]利用制剂技术制备聚(苯乙烯-马来酸酐)-b-聚(苯乙烯)胶束。该胶束系统具有良好的PTL负载能力[75%包封率和11%(W/W)载药量],可极大地提高PTL的溶解度;也可在24h内释放出大量的PTL,从而提高生物利用度。透射电子显微镜和流式细胞术结果表明,上述胶束能被人髓性单核细胞白血病细胞MV4-11通过网格蛋白介导的内吞作用吸收。在24h内,负载PTL胶束的细胞毒性逐渐增加,而游离PTL的细胞毒性则在2~4h内达到最大。表明该胶束可将药物有效递送至AML细胞,即使在与正常细胞共孵育的条件下,负载药物的胶束也能保持稳定。SUDHA等^[28]通过使用聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)和抗CD44包裹技术来提高PTL的生物利用度,从而增加其被白血病细胞吸收的能力。通过共聚焦显微镜评估2种纳米粒(NP,包括PLGA-抗CD44-PTL-NP和PLGA-PTL-NP)的有效性,用异硫氰酸荧光素标记后发现,纳米粒可提高PTL的生物利用度和被白血病细胞吞噬的效率。

4 展望

PTL不仅对白血病具有较好的治疗作用,且对其他多种肿瘤疾病(如宫颈癌、横纹肌肉瘤等)有明确的疗效。本研究结果显示,PTL可通过NF-κB、p53等信号通路发挥对白血病细胞的抑制作用,但具体作用机制尚不清楚,需更多研究求证^[29]。尽管PTL在体内外表现出良好的抗肿瘤效应,但其溶解度及生物利用度均较低,仍需通过修饰、改造、合成后才能成为较理想的抗白血病药物^[30-31]。对PTL的深入研究利于我国传统中药的发展,也为白血病治疗提供科学的理论指导。

参考文献

- [1] ZHANG YW, SCHÖNBERGER K, CABEZAS-WALLSCHEIDN. Bidirectional interplay between metabolism and epigenetics in hematopoietic stem cells and leukemia[J]. EMBO J, 2023, 42(24): e112348.
- [2] 唐鑫炜, 陆静, 尹冬明, 等. 小白菊内酯生物合成及调控研究进展[J]. 植物生理学报, 2023, 59(10): 1841-1852.
- [3] 孙颖, 刘文君. 中药单体逆转慢性髓系白血病多药耐药的研究进展[J]. 中国实验血液学杂志, 2020, 28(3): 1064-1068.
- [4] 曾德贵, 冯东辉. 广东省凤尾蕨属植物抗白血病药物研究[J]. 中国药业, 2022, 31(3): 41-43.
- [5] 史胜利, 徐会敏, 马利刚, 等. 小白菊内酯及其衍生物抗肿瘤

- 作用机制研究进展[J]. 中南药学, 2021, 19(4): 697 - 704.
- [6] SIVARAMAN SIVEEN K, UDDIN S, MOHAMMAD RM. Targeting acute myeloid leukemia stem cell signaling by natural products[J]. Mol Cancer, 2017, 16 (1): 13.
- [7] 令狐顺, 肖青, 王欣, 等. 老年急性髓系白血病患者临床特征与预后分析[J]. 中国药业, 2023, 32(12): 66 - 71.
- [8] 张建新, 文孝男, 黄泳立, 等. 榄香烯治疗老年难治/复发性急性髓系白血病个案报道并文献分析[J]. 中国药业, 2024, 33(10): 128 - 133.
- [9] 彭军, 张丽荣, 杨光, 等. 1例口服雄黄制剂致白血病患者儿急性砷中毒死亡原因分析[J]. 中国药业, 2024, 33(1): 122 - 124.
- [10] GUZMAN ML, ROSSI RM, KARNISCHKY L, et al. The sesquiterpene lactone parthenolide induces apoptosis of human acute myelogenous leukemia stem and progenitor cells [J]. Blood, 2005, 105 (11): 4163 - 4169.
- [11] 王建祥. 中国复发难治急性淋巴细胞白血病的概况[J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(4): 283 - 290.
- [12] 赵静, 郭子宽, 许中伟. CAR-T细胞治疗在儿童白血病治疗中的应用[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2020, 25(3): 121 - 125.
- [13] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会, 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南(2021年版)[J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(9): 705 - 716.
- [14] DIAMANTI P, COX CV, MOPPETT JP, et al. Parthenolide eliminates leukemia - initiating cell populations and improves survival in xenografts of childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. Blood, 2013, 121 (8): 1384 - 1393.
- [15] 李莹莹, 王春玲. 真实世界中国产甲磺酸氟马替尼治疗慢性髓性白血病慢性期的疗效与安全性分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2024, 32(1): 20 - 26.
- [16] 杨青, 葛晓燕. 慢性髓系白血病靶向治疗的研究进展[J]. 中国全科医学, 2023, 26(S1): 104 - 108.
- [17] FLORES - LOPEZ G, MORENO - LORENZANA D, AYALA - SANCHEZ M, et al. Parthenolide and DMAPT Induce Cell Death in Primitive CML Cells Through Reactive Oxygen Species[J]. J Cell Mol Med, 2018, 22 (10): 4899 - 4912.
- [18] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会, 中华医学会血液学分会, 中国慢性淋巴细胞白血病工作组. 中国慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤的诊断与治疗指南(2022年版)[J]. 中华血液学杂志, 2022, 43(5): 353 - 358.
- [19] 邱彤璐, 李建勇, 夏奕. 慢性淋巴细胞白血病中B细胞受体同型模式的生物学特征和临床意义[J]. 中华血液学杂志, 2024, 45(2): 197 - 202.
- [20] QUY AS, LI XJ, MALE L, et al. Aniline - containing derivatives of parthenolide: Synthesis and anti - chronic lymphocytic leukaemia activity[J]. Tetrahedron, 2020, 76(48): 131631.
- [21] MOHAMMADI S, ZAHEDPANAH M, GHAFARI SH, et al. Osteopontin plays a unique role in resistance of CD34+ / CD123+ human leukemia cell lines KG1a to parthenolide[J]. Life Sciences, 2017, 189: 89 - 95.
- [22] ZAHEDPANAH M, SHAIEGAN M, GHAFARI SH, et al. Parthenolide Induces Apoptosis in Committed Progenitor AML Cell line U937 via Reduction in Osteopontin[J]. Rep Biochem Mol Biol, 2016, 4 (2): 82 - 88.
- [23] STEELE AJ, JONES DT, GANESHAGURU K, et al. The sesquiterpene lactone parthenolide induces selective apoptosis of B - chronic lymphocytic leukemia cells *in vitro* [J]. Leukemia, 2006, 20 (6): 1073 - 1079.
- [24] FURTADO FM, SCHEUCHER PS, SANTANA BA, et al. Comparison of microRNA expression in high - count monoclonal B - cell lymphocytosis and Binet A chronic lymphocytic leukemia[J]. Rev Bras Hematol Hemoter, 2007, 39(3): 237 - 243.
- [25] 宋培燕, 刘倩平, 章志福, 等. 白血病干细胞介导的白血病耐药性及小白菊内酯的干预作用[J]. 北方药学, 2016, 13(1): 124 - 125.
- [26] 何玉婵, 周思瑶, 唐荣芳, 等. 小白菊内酯干预骨髓基质细胞对 Jurkat 细胞黏附作用的影响及其机制研究[J]. 中国全科医学, 2015, 18(5): 535 - 539.
- [27] BARANELLO MP, BAUER L, JORDAN CT, et al. Micelle Delivery of Parthenolide to Acute Myeloid Leukemia Cells[J]. Cell Mol Bioeng, 2015, 8(3): 455 - 470.
- [28] SUDHA T, BHARALI DJ, YALCIN M, et al. Targeted delivery of cisplatin to tumor xenografts via the nanoparticle component of nano - diamino - tetrac[J]. Nanomedicine (Lond), 2017, 12(3): 195 - 205.
- [29] VAN ROOSBROECK K, CALIN GA. MicroRNAs in chronic lymphocytic leukemia: MiRacle or miRage for prognosis and targeted therapies?[J]. Semin Oncol, 2016, 43(2): 209 - 214.
- [30] EDE BC, ASMARO RR, MOPPETT JP, et al. Investigating chemoresistance to improve sensitivity of childhood T - cell acute lymphoblastic leukemia to parthenolide [J]. Haematologica, 2018, 103(9): 1493 - 1501.
- [31] 姚婉瑜, 汪泉睿, 杨雨, 等. 靶向结直肠癌的小白菊内酯脂质体纳米颗粒诱导程序性坏死并改善T细胞耗竭[J]. 南方医科大学学报, 2023, 43(10): 1674 - 1681.

(收稿日期: 2024 - 02 - 28; 修回日期: 2024 - 06 - 11)

中国科技核心期刊 中国科技论文统计源期刊

《中国药业》杂志 特别欢迎重点科研、基金项目论文投稿!