

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.05.018

· 综述 ·

## 积雪草酸的抗肿瘤作用及其机制

### Anti-tumor effect of asiatic acid and its mechanism

郭冰洁, 凌昌全(海军军医大学 中医系, 上海 200433)

**[摘要]** 积雪草酸是一种天然存在的乌苏烷型五环三萜酸。近年研究表明积雪草酸能够通过多种机制途径对肿瘤细胞进行抑制, 包括抑制肿瘤细胞增殖与诱导凋亡、阻滞肿瘤细胞周期、抑制肿瘤血管细胞生成、抑制肿瘤细胞侵袭迁移、辅助化疗增强其疗效。积雪草酸可以多靶向地抑制肿瘤细胞, 但其作用靶点仍未明确; 对于积雪草酸的临床前研究以及毒性研究尚少, 积雪草酸的抗肿瘤作用仍有很大的研究空间。

**[关键词]** 积雪草酸; 抗肿瘤机制

**[中图分类号]** R730.59 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)05-0597-05

积雪草酸(asiatic acid, AA;  $2\alpha, 3\beta, 23$ -三羟基-12-蒾-28-酸,  $C_{30}H_{48}O_5$ , 相对分子质量 504.7)是一种五环三萜类化合物, 由于其具有多种药理特性和对多种疾病的治疗潜力而受到了极大的关注<sup>[1-2]</sup>。AA在许多食用和药用植物中大量存在, 如积雪草(*Centella asiatica*)。综合现有研究表明, AA有可能成为天然来源的重要多靶点药物之一, 用于进一步的药物开发和临床应用<sup>[3]</sup>。在过去几年中, 验证了AA具有一定的抗癌潜力, 多项研究<sup>[4-7]</sup>已经证明了AA对肝、脑部、卵巢和肺癌等都具有抑制作用。其中由于AA在抗炎护肤、保肝以及保护神经方面具有比较突出的优势, AA具有保护皮肤免受光损伤<sup>[8-9]</sup>、防止肝纤维化<sup>[10-11]</sup>、保护神经元<sup>[12-14]</sup>等药理作用, 其在预防以及对抗皮肤癌、肝癌、神经胶质瘤、成胶质细胞瘤上具有更好的效果。目前AA尚未在临床上应用于肿瘤患者的治疗, 但是SONGVUT等<sup>[15]</sup>在近期将AA制成的胶囊(ECa 233)对健康志愿者进行I期临床试验, 评价其安全性和药代动力学特征, 没有一名志愿者因研究期间的不良反应而停止参与, 表明AA具有一定良好的安全性。本文就AA抗肿瘤作用机制的研究进展作一综述。

#### 1 AA抗肿瘤靶标筛查

肿瘤细胞在基因水平上异常调控, 导致细胞增生异常。药物针对肿瘤细胞进行靶向抑制, 能够减少毒性、更精准地控制肿瘤的生长。AA能够通过多靶点途径抑制多种肿瘤生长, 但是目前对AA准确的作用靶点还未深入研究。CHEN等<sup>[16]</sup>研究表明, AA能够通过靶向抑制NDR1/2激酶表达而抑制HepG2细胞增殖, 同时也能提高p21<sup>WAF1/CIP1</sup>的稳定性, 从而促

进了p21<sup>WAF1/CIP1</sup>的NDR1/2依赖性磷酸化作用。NDR激酶家族蛋白质参与控制细胞生长有丝分裂过程中的G1/S细胞周期转变, 而p21<sup>WAF1/CIP1</sup>蛋白质会参与细胞周期控制过程, 限制细胞周期由G1期转变为S期。在肝癌细胞生长、分化或衰老过程中, 相关致癌信号p53是重要的抑癌基因, p53的累积在保持组织稳定方面发挥着重要作用<sup>[4]</sup>。LEE等<sup>[4]</sup>研究发现, AA能够调节出现在肝癌HepG2细胞中的各种信号级联。AA通过增加细胞内的Ca<sup>2+</sup>水平促使细胞凋亡, 增强p53的表达, 从而抑制HepG2肝癌细胞的生长。研究<sup>[17-18]</sup>表明, AA能够以时间和浓度依赖性的方式使骨髓瘤细胞RPMI 8226细胞周期进展停滞, 从而抑制细胞扩散和生长, 使细胞周期停滞在G2/M期, 靶向抑制多发性骨髓瘤细胞RPMI 8226中局部黏着斑激酶(focal adhesion kinas, FAK)的表达以及磷酸化FAK介导的信号转导。

AA可以通过靶向内质网、线粒体途径诱导肿瘤细胞凋亡。GURFINKEL等<sup>[19]</sup>发现, 在前列腺癌PPC-1细胞中, AA能够激活相关凋亡蛋白caspase 2、caspase 3、caspase 8和caspase 9, 从而诱导caspase依赖性和非依赖性细胞死亡。AA能够通过靶向破坏内质网并改变钙稳态来诱导PPC-1细胞的凋亡。CHO等<sup>[20]</sup>研究发现, AA能够使人星形胶质瘤细胞U-

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(No. 81430101)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81430101)

**[作者简介]** 郭冰洁(1992-), 女, 硕士生, 主要从事中医药抗肝癌发生发展机制及治疗研究, E-mail: jingbj@163.com

**[通信作者]** 凌昌全(LING Changquan, corresponding author), 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事中医药抗肝癌发生发展机制及治疗的研究, E-mail: changquanling@smmu.edu.cn

87 MG 凋亡和坏死,进而以剂量和时间依赖性的方式致使细胞死亡。AA 具有使细胞死亡的优势,其能够通过靶向抑制线粒体膜电、激活 caspase 9 和 caspase 3 致使细胞死亡,同时还能提高细胞内介导细胞凋亡和坏死的  $\text{Ca}^{2+}$  水平。WU 等<sup>[21]</sup>研究表明,AA 能够诱导肺癌细胞凋亡、线粒体膜电位丧失和产生自由基,表明线粒体是 AA 的靶标,并且 AA 可以提高了微管相关蛋白 1 轻链 3(LC3),降低 p62 蛋白的表达。

## 2 AA 抗肿瘤作用机制

根据现有研究,AA 抗肿瘤机制可总结为 5 类:抑制肿瘤细胞增殖与诱导凋亡、阻滞肿瘤细胞周期、抑制肿瘤血管细胞生成、抑制肿瘤细胞侵袭和迁移、辅助化疗增强抑制作用。AA 对于多数的肿瘤细胞作用机制主要集中在能够抑制其增殖与诱导凋亡、阻滞细胞周期。

### 2.1 抑制肿瘤细胞增殖与诱导凋亡

无限增殖生长、凋亡不受调控是肿瘤细胞的重要特点,从而导致不断释放毒素,破坏正常组织。因此能够有效的抑制癌细胞的增殖并促使其凋亡是癌症治疗中的重要方法。PARK 等<sup>[22]</sup>研究表明,AA 能够以时间和剂量依赖性方式降低人黑色素瘤 SK-MEL-2 细胞的活力,AA 还可以显著增加细胞内活性氧(ROS)水平,并能够通过调节凋亡相关蛋白,增强蛋白 BAX 的表达而抑制蛋白 Bcl-2、caspase-3 的表达,从而抑制 SK-MEL-2 细胞凋亡<sup>[22]</sup>。YOSHIDA 等<sup>[23]</sup>研究也证明了 AA 在小鼠黑色素瘤细胞 B16F1 细胞中的抗增殖活性<sup>[23]</sup>。HSU 等<sup>[24]</sup>研究表明,AA 能够诱导乳腺癌细胞 MCF-7 和 MDA-MB-231 凋亡,并激活 p38 和 ERK1/2 激酶,从而抑制细胞生长、降低癌细胞的存活率、使细胞周期停滞在 S-G2/M 期<sup>[24]</sup>。SAKONSINSIRI 等<sup>[25]</sup>发现,AA 通过诱导细胞凋亡有效地抑制胆管癌的细胞活力,能够通过下调抗凋亡基因(Bcl-2 和存活蛋白/BIRC5)而增加早期和晚期凋亡细胞,证实了 AA 诱导的细胞凋亡的发生<sup>[25]</sup>。KAVITHA 等<sup>[26]</sup>研究表明,在小鼠体内进行异位异种种植 U87MG 成胶质母细胞瘤 U87MG 细胞后,服用 AA 能够缩小肿瘤体积而且不会产生毒性<sup>[26]</sup>。并且其可通过调节 caspase、Bcl-2 家族系列和生存素等细胞凋亡的调节因子,从而诱导 U87MG 胶质母细胞瘤细胞凋亡。AA 的胶束聚合属性会产生抑制小细胞癌和成胶质母细胞瘤细胞( $\text{IC}_{50}$  处于正常范围)的细胞毒性<sup>[26]</sup>。此外,AA 还能进一步减缓裸小鼠体内异种移植瘤物的生长速度,并且在血浆和脑中显示出生物可利用性。THAKOR 等<sup>[21]</sup>研究表明,AA 能够抑制胎儿神经胶质细胞(SVG p12)和 IV 级成胶质母细胞

瘤细胞的细胞增殖和活力,可与标准化疗药物顺铂相媲美<sup>[21]</sup>。

AA 衍生物同样展现了较好的抑制肿瘤细胞增殖、促进凋亡的作用。LI 等<sup>[27]</sup>将 AA 衍生物对 MGC-803、NCI-H460、HepG2、Hela 和 7404 癌细胞系的体外抗肿瘤活性与临床抗癌药物 5-氟尿嘧啶(5-FU)进行比较。这种新衍生物的抗增殖活性比 AA 更高,诱导 ROS 生成并激活 caspase 3 和 caspase 9,从而诱导细胞凋亡,使 HepG2 的细胞周期停止在 G1 期<sup>[27]</sup>。

### 2.2 阻滞肿瘤细胞周期

细胞周期调控需要大量的胞内外信号的配合,如果缺乏适当的信号,细胞将不能从一个阶段进入下一个阶段,这种现象称为细胞周期阻滞。细胞周期阻滞有助于维持基因的稳定性,细胞周期调控的基因突变在肿瘤的发生中发挥重要作用。HSU 等<sup>[24]</sup>研究表明,AA 能够诱导乳腺癌细胞 MCF-7 和 MDA-MB-231 凋亡,并激活 p38 和 ERK1/2 激酶,从而抑制细胞生长、降低癌细胞的存活率、使细胞周期停滞在 S-G2/M 期。研究表明 AA 能够加速蛋白 p21 和 Cdc2 之间交互作用并减少 Cdc2、Cdc25C、cyclin B1 和 cyclin A 的表达,从而抑制细胞周期进展。

JING 等<sup>[28]</sup>合成了能够提高治疗潜能的 AA 衍生物(AA-PMe),同时还发现其与 AA 相比能更有效地治疗胃癌。这种新型衍生物具有较强的抗癌活性,其能够以剂量依赖方式抑制人胃癌细胞(SGC7901 和 HGC27)的扩散,但不会影响人胃黏膜上皮细胞(GES-1)。AA-PMe 减少了细胞周期蛋白 D1、细胞周期蛋白依赖性激酶 CKD4 和磷酸化视网膜细胞瘤蛋白的表达,同时也会增加周期蛋白依赖性激酶抑制剂 P15 的表达,从而使细胞周期停滞在 G0/G1 期并抑制 G1-S 转录。AA-PMe 还能够激活凋亡蛋白 Bcl-2、BAX、Myc 和 caspase 3,从而能够诱导人胃癌细胞的凋亡;AA 在经过微生物转化后会产生新型强效衍生物,这些衍生物对多种人类癌细胞系都具有毒性效应<sup>[29]</sup>。

### 2.3 抑制肿瘤细胞血管生成

血管生成可以为肿瘤提供更多的养分促使肿瘤的进一步发展,同时也会利于肿瘤的转移,因此抑制血管生成对于抑制肿瘤的进展有重要的作用。肿瘤细胞分泌的包括血管内皮生长因子在内的生长因子是血管生成的关键因子之一,是肿瘤治疗中预防肿瘤生长和恶性肿瘤的重要靶点<sup>[30]</sup>。研究<sup>[26]</sup>表明,AA 和其他抗血管生成剂都能改善神经胶质瘤患者的病情。在通过抗血管新生机制抑制神经胶质瘤细胞来治疗恶性神经胶质瘤方面,AA 具有一定的前景<sup>[31-33]</sup>。并且,JING 等<sup>[34]</sup>研究表明,AA-PMe 可作为一种有效

的 VEGFR2 激酶抑制剂, 具有强大的抗血管生成活性。另有研究<sup>[28]</sup>显示, 在 AA 结构中的 C-28 中置入酰胺键, 并在 C-11 中置入一部分羰基, 用以增强抗癌作用。另一项研究<sup>[34]</sup>也证明, 置换 AA 结构中的 C-28 处的酰胺基并对 C-2、C-3 和 C-23 处的羟基进行乙酰化能够产生一种更有效抑制多种癌症细胞生长的 AA 衍生物(与 AA 相比)。AA 衍生物在 C-2、C-3、C-23 和 C-28 部位合成改体, 使其在不同的肿瘤细胞系中产生了更强的抗癌作用并能够抑制体内模型的血管生成。

#### 2.4 抑制肿瘤细胞迁移和侵袭

肿瘤转移是治疗癌症的重要挑战。转移性占有所有癌症相关死亡原因的 90% 以上, 因为难以通过外科手术或常规化学疗法和放射疗法进行治疗, 因此寻找具有抗肿瘤转移的药物具有重要意义。HAO 等<sup>[35]</sup>研究了 AA 对结肠癌 SW480 和 HCT116 细胞迁移、侵袭和凋亡的影响, 结果发现, AA 能够通过 PI3K/Akt/mTOR/p70S6K 信号转导途径调节 Pdc4 来抑制结肠癌细胞的迁移侵袭和诱导细胞凋亡。JING 等<sup>[28]</sup>研究发现, AA 衍生物 AA-PMe 通过下调侵袭迁移相关蛋白 MMP-2 和 MMP-9 的表达能够抑制人胃癌细胞(SGC7901 和 HGC27)细胞的迁移和侵袭, 表明 AA 衍生物 AA-PMe 具有潜在的抗肿瘤转移作用。

#### 2.5 辅助化疗增强疗效

化疗是肿瘤治疗中的重要手段之一, 但是肿瘤细胞会因突变等多种原因对化疗药物产生耐药从而降低化疗的效果, 因此寻找能够增强化疗疗效, 减轻耐药的药物具有重要意义。P-糖蛋白(P-gp, 即 MDR1)与肿瘤多药耐药性(MDR)的表型相关, 导致化疗失败。寻找有效的 MDR 调节剂并将其与抗癌药物结合是一种有前景的抗 MDR 策略。CHENG 等<sup>[36]</sup>研究发现, AA 可以显著增强顺铂对肺癌 A549 细胞的毒性, 并且 AA 可以通过阻断 MDR1 基因转录强烈抑制 P-gp 表达, 这种作用是由 NF- $\kappa$ B 和 MAPK-ERK 途径介导的, 表明 AA 可用作临床试验中联合治疗的 MDR 逆转剂。此外, 张磊等<sup>[37]</sup>研究发现, AA 可以增强 U87MG 胶质瘤细胞对紫杉醇(PTX)的敏感性, 其机制可能与阻碍耐药蛋白 MRP1 与 LRP 的表达有关; 同时其促进了 caspase-3 蛋白的激活, 促使 U87MG 胶质瘤细胞发生凋亡, 最终提高了 U87MG 胶质瘤细胞对于 PTX 的敏感度。林娜等<sup>[38]</sup>研究发现, AA 与化疗药物环磷酰胺(CTX)或 5-Fu 联合使用比单独使用化疗药物能够更有效地抑制肝癌细胞 HepG2 的增殖, 还能够抑制腹腔积液的产生, 并且对肝脏的抗氧化能力有一定的保护。同时, CHAI-SAWANG 等<sup>[39]</sup>研究表明, AA 还可以预防由于化疗药

物所带来的神经损伤, 建立由于 5-Fu 化疗所导致的神经系统损伤的大鼠模型, 并在给予 5-Fu 化疗期间同时给予 AA 治疗, 发现联合 AA 治疗组的神经损伤可以恢复到较为正常水平, 这为 AA 再临床上辅助化疗药物达到更好治疗效果打下一定的理论基础, 但仍需进行深入研究。

### 3 结 语

综上所述, AA 是一种比较有效的抗肿瘤单体, 其通过多种机制发挥抗多种肿瘤细胞作用, 还能够通过与化疗药物的联合使用增强肿瘤细胞对于化疗药物的敏感性、逆转耐药等, 从而促进化疗药物的作用, 因此具有较好的临床应用潜力。研究<sup>[6]</sup>还发现, AA 对于正常细胞活性无较大影响, 较为安全。但是对于 AA 药物的毒性研究并不全面。WANG 等<sup>[40]</sup>研究了 AA 在斑马鱼体内的药物毒性, 测得其 IC<sub>50</sub> 为 4.54  $\mu$ mol/L; 但在剂量低于 10  $\mu$ mol/L 时, AA 出现慢性毒性作用, 导致鱼体形态学异常, 包括外周和腹部水肿、出血、体形异常, 卵黄囊增大和运动性降低。

尽管目前对于 AA 的抗肿瘤机制有了一定的认识, 但仍不是非常深入, 作用在肿瘤细胞上的分子机制不是很明确, 并且缺乏临床前与药物毒性试验, 都有待于进一步的研究, 真正能在临床中应用仍需经历一段漫长而艰辛的道路。

### [参 考 文 献]

- [1] KAMBLE S M, PATEL H M, GOYAL S N, et al. In silico evidence for binding of pentacyclic triterpenoids to keap1-nrf2 protein-protein binding site[J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2017, 20(3): 215-234. DOI:10.2174/1386207319666161214111822.
- [2] KAMBLE S M, PATIL C R. Asiatic acid ameliorates doxorubicin-induced cardiac and hepato-renal toxicities with NRF2 transcriptional factor activation in rats[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2018, 18(2): 131-141. DOI:10.1007/s12012-017-9424-0.
- [3] PATIL S P, MAKI S, KHEDKAR S A, et al. Withanolide A and asiatic acid modulate multiple targets associated with amyloid-beta precursor protein processing and amyloid-beta protein clearance[J]. *J Nat Prod*, 2010, 73(7):1196-1202. DOI: 10.1021/np900633j.
- [4] LEE Y S, JIN D Q, KWON E J, et al. Asiatic acid, a triterpene, induces apoptosis through intracellular Ca<sup>2+</sup> release and enhanced expression of p53 in HepG2 human hepatoma cells[J]. *Cancer Lett*, 2002, 186(1): 83-91.
- [5] WU T C, GENG J, GUO W J, et al. Asiatic acid inhibits lung cancer cell growth in vitro and in vivo by destroying mitochondria[J/OL]. *Acta Pharm Sin B*, 2017, 7(1): 65-72[2019-03-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5237705/>. DOI: 10.1016/j.apsb.2016.04.003.
- [6] REN L, CAO Q X, ZHAI F R, et al. Asiatic acid exerts anticancer potential in human ovarian cancer cells via suppression of PI3K/Akt/mTOR signalling[J]. *Pharm Biol*, 2016, 54(11): 2377-2382.

- DOI:10.3109/13880209.2016.1156709.
- [7] THAKOR F K, WAN K W, WELSBY P J, et al. Pharmacological effects of asiatic acid in glioblastoma cells under hypoxia[J/OL]. *Mol Cell Biochem*, 2017, 430(1/2): 179-190[2019-03-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5437181/>. DOI:10.1007/s11010-017-2965-5.
- [8] WANG Z H. Anti-glycative effects of asiatic acid in human keratinocyte cells[J/OL]. *Biomedicine (Taipei)*, 2014, 4: 19[2019-03-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4264986/>. DOI:10.7603/s40681-014-0019-9.
- [9] SOO LEE Y, JIN D Q, BEAK S M, et al. Inhibition of ultraviolet-A-modulated signaling pathways by asiatic acid and ursolic acid in HaCaT human keratinocytes[J]. *Eur J Pharmacol*, 2003, 476(3): 173-178.
- [10] LU Y P, KAN H W, WANG Y, et al. Asiatic acid ameliorates hepatic ischemia/reperfusion injury in rats via mitochondria-targeted protective mechanism[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2018, 338: 214-223. DOI:10.1016/j.taap.2017.11.023.
- [11] WEI L W, CHEN Q S, GUO A J, et al. Asiatic acid attenuates CCl<sub>4</sub>-induced liver fibrosis in rats by regulating the PI3K/AKT/mTOR and Bcl-2/Bax signaling pathways[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 60: 1-8. DOI:10.1016/j.intimp.2018.04.016.
- [12] ZHANG X N, WU J Y, DOU Y, et al. Asiatic acid protects primary neurons against C2-ceramide-induced apoptosis[J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 679(1/2/3): 51-59. DOI:10.1016/j.ejphar.2012.01.006.
- [13] LEE K Y, BAE O N, WEINSTOCK S, et al. Neuroprotective effect of asiatic acid in rat model of focal embolic stroke[J]. *Biol Pharm Bull*, 2014, 37(8): 1397-1401.
- [14] RAVAL N, BARAI P, ACHARYA N, et al. Fabrication of peptide-linked albumin nanoconstructs for receptor-mediated delivery of asiatic acid to the brain as a preventive measure in cognitive impairment: optimization, in-vitro and in-vivo evaluation[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2018, 46(sup3): S832-S846. DOI:10.1080/21691401.2018.1513942.
- [15] SONGVUT P, CHARIVAVILASKUL P, TANTISIRA M H, et al. Safety and pharmacokinetics of standardized extract of centella asiatica (Eca 233) capsules in healthy thai volunteers: A phase 1 clinical study[J]. *Planta Med*, 2019, 85(6): 483-490. DOI:10.1055/a-0835-6671.
- [16] CHEN J Y, CHEN J Y, XU Q W, et al. Asiatic acid promotes p21 (WAF1/CIP1) protein stability through attenuation of NDR1/2 dependent phosphorylation of p21(WAF1/ CIP1) in HepG2 human hepatoma cells[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(2):963-967.
- [17] ZHANG H R, CHEN J M, ZENG Z Y, et al. Knockdown of DEPTOR inhibits cell proliferation and increases chemosensitivity to melphalan in human multiple myeloma RPMI-8226 cells via inhibiting PI3K/AKT activity[J]. *J Int Med Res*, 2013, 41(3): 584-595. DOI:10.1177/0300060513480920.
- [18] ZHANG J, AI L, LV T, et al. Asiatic acid, a triterpene, inhibits cell proliferation through regulating the expression of focal adhesion kinase in multiple myeloma cells[J]. *Oncol Lett*, 2013, 6(6): 1762-1766. DOI:10.3892/ol.2013.1597.
- [19] GURFINKEL D M, CHOW S, HURREN R, et al. Disruption of the endoplasmic reticulum and increases in cytoplasmic calcium are early events in cell death induced by the natural triterpenoid Asiatic acid[J]. *Apoptosis*, 2006, 11(9):1463-1471. DOI:10.1007/s10495-006-9086-z.
- [20] CHO C W, CHOI D S, CARDONE M H, et al. Glioblastoma cell death induced by asiatic acid[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2006, 22(6): 393-408. DOI:10.1007/s10565-006-0104-2.
- [21] WU Q L, LV T, CHEN Y, et al. Apoptosis of HL-60 human leukemia cells induced by Asiatic acid through modulation of B-cell lymphoma 2 family proteins and the mitogen-activated protein kinase signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(1): 1429-1434. DOI:10.3892/mmr.2015.3534.
- [22] PARK B C, BOSIRE K O, LEE E S, et al. Asiatic acid induces apoptosis in SK-MEL-2 human melanoma cells[J]. *Cancer Lett*, 2005, 218(1): 81-90. DOI:10.1016/j.canlet.2004.06.039.
- [23] YOSHIDA M, FUCHIGAMI M, NAGAO T, et al. Antiproliferative constituents from Umbelliferae plants VII. Active triterpenes and rosmarinic acid from *Centella asiatica*[J]. *Biol Pharm Bull*, 2005, 28(1): 173-175.
- [24] HSU Y L, KUO P L, LIN L T, et al. Asiatic acid, a triterpene, induces apoptosis and cell cycle arrest through activation of extracellular signal-regulated kinase and p38 mitogen-activated protein kinase pathways in human breast cancer cells[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2005, 313(1): 333-344. DOI:10.1124/jpet.104.078808.
- [25] SAKONSINSIRI C, KAEWLERT W, ARMARTMUNTREE N, et al. Anti-cancer activity of asiatic acid against human cholangiocarcinoma cells through inhibition of proliferation and induction of apoptosis[J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2018, 64(10): 28-33.
- [26] KAVITHA C V, JAIN A K, AGARWAL C, et al. Asiatic acid induces endoplasmic reticulum stress and apoptotic death in glioblastoma multiforme cells both in vitro and in vivo[J]. *Mol Carcinog*, 2015, 54(11): 1417-1429. DOI:10.1002/mc.22220.
- [27] LI J F, HUANG R Z, YAO G Y, et al. Synthesis and biological evaluation of novel aniline-derived asiatic acid derivatives as potential anticancer agents[J]. *Eur J Med Chem*, 2014, 86: 175-188. DOI:10.1016/j.ejmech.2014.08.003.
- [28] JING Y, WANG G, GE Y, et al. AA-PM<sub>e</sub>, a novel asiatic acid derivative, induces apoptosis and suppresses proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells[J/OL]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 1605-1621[2019-03-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4806767/>. DOI:10.2147/OTT.S98849.
- [29] GUO F F, FENG X, CHU Z Y, et al. Microbial transformation of asiatic acid[J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2013, 15(1): 15-21. DOI:10.1080/10286020.2012.741124.
- [30] ONISHI M, ICHIKAWA T, KUROZUMI K, et al. Angiogenesis and invasion in glioma[J]. *Brain Tumor Pathol*, 2011, 28(1): 13-24. DOI:10.1007/s10014-010-0007-z.
- [31] KAVITHA C V, AGARWAL C, AGARWAL R, et al. Asiatic acid inhibits pro-angiogenic effects of VEGF and human gliomas in endothelial cell culture models[J/OL]. *PLoS One*, 2011, 6(8): e22745 [2019-03-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3149605/>. DOI:10.1371/journal.pone.0022745.
- [32] MATO L, WATTANATHORN J, MUCHIMAPURA S, et al. *Centella asiatica* improves physical performance and health-related quality of life in healthy elderly volunteer[J/OL]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2011, 2011: 579467[2019-03-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3136695/>. DOI:10.1093/ecam/

- nep177.
- [33] SHINOMOL G K, MURALIDHARA, BHARATH M M. Exploring the role of “Brahmi” (Bacopa monnieri and Centella asiatica) in brain function and therapy[J]. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov*, 2011, 5(1): 33-49.
- [34] JING Y, WANG G, GE Y, et al. Synthesis, anti-tumor and anti-angiogenic activity evaluations of asiatic Acid amino Acid derivatives [J]. *Molecules*, 2015, 20(4): 7309-7324. DOI: 10.3390 / molecules20047309.
- [35] HAO Y, HUANG J, MA Y, et al. Asiatic acid inhibits proliferation, migration and induces apoptosis by regulating PDCD4 via the PI3K/Akt/mTOR/p70S6K signaling pathway in human colon carcinoma cells[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(6): 8223-8230. DOI: 10.3892 / ol.2018.8417.
- [36] CHENG Q L, LIAO M X, HU H B, et al. Asiatic acid (AA) sensitizes multidrug-resistant human lung adenocarcinoma A549/DDP cells to cisplatin (DDP) via downregulation of P-glycoprotein (MDR1) and its targets[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(1): 279-292. DOI: 10.1159/000489806.
- [37] 张磊, 陈磊, 陈杰, 等. 积雪草酸通过抑制耐药相关蛋白表达增强 U87MG 胶质瘤细胞对紫杉醇的敏感性[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2018, 25(4): 340-345. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2018.04.004.
- [38] 林娜, 高静, 方春钱, 等. 积雪草酸与化疗药物联用抗肿瘤效应的初步研究[J]. *江苏大学学报(医学版)*, 2008, 18(6): 494-497. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7783.2008.06.009.
- [39] CHAISAWANG P, SIRICHOAT A, CHAIJAROONKHANARAK W, et al. Asiatic acid protects against cognitive deficits and reductions in cell proliferation and survival in the rat hippocampus caused by 5-fluorouracil chemotherapy[J/OL]. *PLoS One*, 2017, 12(7): e0180650[2019-03-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5503269/>. DOI:10.1371/journal.pone.0180650.
- [40] WANG G, XIAO Q, WU W X, et al. Assessment of toxicity and absorption of the novel AA derivative AA-pme in SGC7901 cancer cells in vitro and in zebrafish in vivo[J/OL]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 5412-5421[2019-03-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6088512/>. DOI:10.12659/MSM.909606.

[收稿日期] 2019-03-25

[修回日期] 2019-04-20

[本文编辑] 黄静怡