

中药抗肿瘤血管生成研究

黄兆明 何小琴

(浙江省温州市中医院 温州 325000)

关键词:肿瘤血管生成;中药;综述

中图分类号:R 730.1

文献标识码:A

文献编号: 1671-4040(2006)02-0083-02

抑制肿瘤血管生成,是当今肿瘤靶向治疗的一个靶点,也是现今国内外肿瘤界研究的热点之一。中医药是否具有抑制肿瘤血管生成的作用,是否能通过抑制肿瘤新生血管生成达到抑制肿瘤生长的目的,国内学者已经作了一些研究,有对中药提取物进行研究的,有对中药注射剂进行研究的,还有人对单味中药煎剂和中药复方也进行了研究。现将有关研究现状概述如下:

1 中药提取物对肿瘤血管生成的影响

1.1 人参皂甙 Rg3 是存在于中药人参中的四环萜皂甙,其分子式为 $C_{24}H_{42}O_{13}$,研究表明,人参皂甙 Rg3 体外对小鼠腹水肝癌细胞、黑色素瘤 B16FE7 细胞、人小细胞肺癌细胞(OC-10)和人胰腺癌细胞(PSN-1)的浸润具有较强的抑制作用^[1]。同时研究证实人参皂甙 Rg3 有抑制转移的作用,对高转移性的小鼠黑色素瘤细胞(B12FE17)肺转移及 BALB/C 小鼠结肠癌细胞(26-M3.1)肺转移具有抑制作用,其抗肿瘤转移的作用与其抑制肿瘤细胞浸润、黏附和抗新生血管生成的活性有关^[2]。通过采用体外鸡胚毛尿囊(CAM)实验观察到 Rg3 对 CAM 血管形成具有明显的抑制作用,直接证实 Rg3 具有抗新生血管形成的作用。研究表明,Rg3 明显抑制 Lewis 肺癌生长,其抑瘤作用可能部分是因为通过抑制了肿瘤诱导的新生血管形成而发挥作用^[3]。

1.2 苏木抗癌有效成分 有人对苏木抗癌有效成分 CAE-B 的抗癌机理进行了探讨,通过实验室研究发现,正常鼠血清中的恶性肿瘤特异生长因子(TSGF)的水平明显低于荷瘤鼠,呈显著性差异。说明鼠体内移植性肿瘤同样产生 TSGF,并促使血管增长,引起肿瘤增大,经过 CAE-B 药物作用后,荷瘤鼠血清 TSGF 值显著降低,说明 CAE-B 阻碍肿瘤引发周围血管增生,从而抑制肿瘤的生长^[4]。

1.3 白及提取物 白及是一种较理想的末梢性栓塞剂,研究发现,与其他常规栓塞剂相比,用白及提取物栓塞后,肿瘤侧支循环形成少且时间晚,可明显提高介入治疗的疗效和肝癌人便秘又以慢传输型为主。我们所用受试药润肠通便合剂主要由玄参、麦冬、大黄、生地等组成,具有补气血、益肾阴、润肠通便作用,用于年老体弱、产后气血两虚、外伤、术后或久病长期卧床引起的便秘及习惯性便秘。

本次实验结果表明:润肠通便合剂能兴奋豚鼠离体回肠平滑肌,引起回肠收缩,但对吗啡所致豚鼠回肠平滑肌收缩无明显影响,说明该药适用于慢传输型便秘,但不适用于治疗出口梗阻型便秘,这与润肠通便合剂的临床适应症相符。润肠通便合剂对正常家兔离体回肠平滑肌自律性收缩无明显

患者的生存率。有人将白及提取物与人肝癌细胞系 Hep-G2 细胞共同培养,发现各组间细胞增殖率、凋亡率及上清液中血管内皮生长因子(VEGF)浓度差异无显著意义,说明在这样的实验条件下白及提取物未直接抑制 Hep-G2 肿瘤细胞的生长及 VEGF 的分泌,但观察到经白及处理后的 Hep-G2 细胞上清液可以明显抑制 ECV-304 内皮细胞的增殖,并且抑制率与白及的剂量成正比,推测白及提取物可能通过影响肿瘤血管生长因子与其受体的结合而抑制血管生成^[5]。

另外,研究发现,从蟾酥中提取的抗癌有效成份 Bufalin、从斑蝥中提取的去甲斑蝥素、从陆英中提取的乌索酸、鲨鱼软骨提取物,以及从昆布海带属等植物中提取的昆布多糖经硫酸化后形成的昆布多糖硫酸酯等,都对肿瘤血管生成有抑制作用^[6]。

2 中药注射剂对肿瘤血管生成的影响

2.1 康莱特注射液(KLT) 这是从中药薏苡仁中提取的有效抗癌活性物质,已加工制成了可供静脉和动脉注射的新型抗癌注射剂,在肿瘤临床上已广泛应用。有人对其是否具有抗肿瘤血管生成的作用进行了研究。李氏采用无血清培养基中三维胶原凝胶培养主动脉环,共 2~8d,分 3 组(对照组、0.1mg/mL VitE 组、10 μ L/mL KLT 组),每组 8 个血管环,利用倒置显微镜观察血管生成情况。结果发现 KLT 能明显抑制新生血管生成,加快血管进入衰退期,抑制作用明显优于 VitE,说明抑制血管生成是 KLT 抗肿瘤的途径之一^[7]。

2.2 莪术油和苦参素注射液 莪术油和苦参素的药用价值一直很受人们的重视,尤其是近年来莪术油在肿瘤治疗中的意义逐渐为人们所发现,国内利用莪术油微球经动脉灌注治疗肝癌取得较好疗效。有人对莪术油和苦参素对肿瘤血管生成的影响进行了研究,实验研究表明,莪术油和苦参素注射液具有抑制肿瘤血管形成的作用,其作用机理可能是下调 VEGF、bFGF 的表达^[8]。

显影响,与豚鼠离体回肠平滑肌的兴奋作用不一致,同时对豚鼠离体回肠平滑肌还表现为短暂的抑制作用,其作用机理有待进一步探讨。

参考文献

[1]陈奇.中药药理研究方法论[M].北京:人民卫生出版社,1993.442
[2]张福,路新强.盐酸地氢埃托啡对小鼠、大鼠和豚鼠肠道平滑肌的作用[J].中国药理学通报,1997,13(2):133
[3]中华消化学会胃肠动力学组.我国慢性便秘的诊治指南[J].中国全科医学,2005,8(2):119

(收稿日期: 2005-10-14)

2.3 川芎嗪和丹参注射液 以往的研究表明,川芎嗪可以抑制肿瘤的生长,其机制与川芎嗪提高免疫功能密切相关。丹参素在无血清培养液中能明显抑制胃腺癌细胞的生长,并在实验范围内有较好的剂量依赖关系。有人通过实验研究,探讨了川芎嗪和丹参注射液对小鼠 Lewis 肺癌生长和转移的影响及其与肿瘤血管生成和 VEGF 表达的关系。结果显示,川芎嗪对 Lewis 肺癌小鼠移植瘤生长有明显抑制作用,对肺转移也有明显的抑制作用。但丹参注射液则对 Lewis 肺癌小鼠移植瘤的生长和肺转移则无明显作用。另外,川芎嗪对 Lewis 肺癌移植瘤的血管密度(MVD)和 VEGF 的表达均有显著抑制作用,而丹参则无明显作用^[9]。

3 单味中药煎剂和中药复方对肿瘤血管生成的影响

3.1 三棱、莪术 以三棱、莪术为代表的活血化瘀类中药在肿瘤临床应用广泛,对于这类中药是否会促进肿瘤生长转移,认识尚不统一。有人通过动物实验,研究了三棱、莪术对移植性肝癌大鼠 VEGF 的影响,从一侧面探讨了三棱、莪术对肿瘤血管生成的影响,试图明确这类中药究竟对肿瘤的生长转移有何作用。作者将大鼠分为模型组、阳性化疗组、三棱莪术组、三棱莪术白芍组、三棱莪术白芍黄芪组,后 3 组分别用三棱莪术煎液、三棱莪术白芍煎液、三棱莪术白芍黄芪煎液给大鼠灌胃,结果发现三棱莪术组中大鼠血清 VEGF 浓度显著增加,提示三棱莪术合用可能促进模型大鼠 VEGF 的表达,从而可能促进肿瘤的生长和转移^[10]。

3.2 丹参、赤芍 丁氏等研究了丹参、赤芍对大鼠 Walker256 癌肝转移的影响机制。通过检测 Walker256 癌脾内移植肝转移大鼠模型经丹参、赤芍活血中药治疗后,VEGF 及肿瘤血管的变化,从肿瘤血管的角度探讨了活血中药与肿瘤转移的关系。结果发现,丹参、赤芍组大鼠血清 VEGF 浓度、肿瘤微血管密度均显著高于生理盐水对照组,提示丹参、赤芍能促进大鼠移植瘤模型肝转移的发生,其机制可能是丹参、赤芍能促进大鼠移植瘤高表达 VEGF 及肿瘤血管的形成,肿瘤细胞侵入结构、功能不完全的肿瘤血管,发生远处转移^[11]。

4 中药复方

肿瘤临床应用的大量中药复方都显示有一定的抗肿瘤作用,有人通过实验研究探讨了中药复方抗肿瘤的机制,其中一个抗癌机理就是抑制肿瘤血管生成。如杨氏等将含有龙葵、冬虫夏草、灵芝、仙灵脾等九味中药的复方,水煎后给荷 Lewis 肺癌的小鼠灌胃,在证实该复方有抑瘤作用的同时,也发现了该复方能使肿瘤组织中血管密度(MVD)及 VEGF 的表达显著下调,提示该复方可能通过下调 VEGF 表达,进而抑制肿瘤血管生成而发挥抑瘤作用^[12]。鳖甲煎丸出自《金匱要略》,据报道治疗肝癌、食管癌等有效。但方中有很多破血、化瘀、散结之品,是否会促进肿瘤生长和肿瘤转移。陈氏等通过动物实验对这一问题进行了初步探讨,将成药鳖甲煎丸配成悬浊液,给荷腹水型肝癌细胞株 H22 细胞的小鼠灌服,结果发现高低不同剂量的鳖甲煎丸组中小鼠微血管计数(MDC)均显著低于环磷酰胺对照组及阴性对照组,且 VEGF 的表达也都低于 2 个对照组,提示鳖甲煎丸可以通过

抑制荷瘤小鼠肿瘤的血管生成来达到抑瘤作用^[13]。田氏等对自拟肺一丸进行了动物实验,发现含有蜂房、白花蛇舌草等的中药复方煎剂能够抑制肺癌生长,抑制肿瘤血管的生成,减少血管密度,抑制肺转移瘤的发生,降低 VEGF 基因蛋白的表达^[14]。易氏等也对自拟的中药复血瘤散煎剂进行了研究,发现含有黄芪、党参、白芍、紫草、等 10 余味中药的中药复方煎剂,也对血管生成有一定的抑制作用^[15]。

5 结语

总之,在分子靶向治疗已成为全世界肿瘤治疗新热点的今天,如何从中药中发掘具有靶向治疗作用的抗癌药物,是目前摆在我国肿瘤界面前的新课题。抗肿瘤血管生成是中药抗肿瘤的靶点之一,目前的研究已经初步显示中药能在这方面发挥作用。从整个研究现状来看,中药抗肿瘤血管生成方面的研究虽已作了一些工作,但研究参与的人员有限,所见文献不多,建议今后要加大这方面的研究力度,不仅要单味中药的某些有效成分进行研究,而且要对大量的单味中药进行筛选,发现有明显抑制肿瘤血管生成作用的中药后,再对其中的有效成分进行分析、提纯,直至发掘具有抑制肿瘤新生血管生成的新药,这应该是今后研究的一个方向。

参考文献

[1]Shinkai k,Akedo H ,Mukai M. Inhibition of in vitro tumor cell invasion by ginsenoside Rg3[J].Jpn J Cancer Res,1996,87(4):357
[2]Mochizuki M,Yung CY,Kaori M. Inhibition effect of tumor metastasis in mice by saponins, ginsenoside-Rb2,20?-and 20 (S) -ginsenoside-Rg3 of red ginseng [J].Biopharm Bull ,1995,18 (9): 1 197
[3]高勇,王杰军,许青.人参皂甙 Rg3 抑制肿瘤新生血管形成的研究[J].第二军医大学学报,2001,22(1):40
[4]乔丽娟,田艳伟.苏木抗癌有效成份作用荷瘤小鼠 TSGF 的观察[J].山西职工医学院学报,2001,11(2):5~6
[5]冯敢生,李欣,郑传胜,等.中药白及提取物抑制肿瘤血管生成机制的实验研究[J].中华医学杂志,2003,83(5):412~416
[6]周幼志.中药抗肿瘤血管生成研究述略[J].中国处方药,2004,29(8):30~32
[7]李大鹏.康莱特注射液抗癌作用机理研究进展[J].中药新药与临床药理,2001,12(2):122
[8]孔庆志,黄冬生,黄涛,等.3 种中药注射剂对小鼠移植性 S180 肉瘤血管形成抑制作用 [J]. 中国医院药杂志,2003,23(11): 646~648
[9]陈刚,徐晓玉,严鹏科,等.川芎嗪和丹参对小鼠 Lewis 肺癌生长的抑制作用与抑制血管生成的关系 [J]. 中草药,2004,35(3): 296~299
[10]丁荣杰,唐德才.三棱、莪术对移植性肝癌大鼠 VEGF 的影响[J]. 中华实用中西医结合杂志,2005,18(18): 1 047~1 048
[11]丁罡,宋明志,于尔辛.丹参、赤芍对大鼠 Walker256 癌肝转移影响机制的研究[J].中国癌症杂志,2001,11(4):364~366
[12]杨国旺,王笑民,王征,等.固本消瘤胶囊抑制小鼠 Lewis 肺癌生长及抗血管生成研究 [J]. 中国实验方剂学杂志,2004,10(5): 50~52
[13]陈达理,张绪慧.鳖甲煎丸抗肿瘤血管生成的实验研究[J].浙江中医杂志,2004,39(12):535~537
[14]田菲,贾英杰,陈军,等.肺一丸对小鼠移植瘤 VEGF 的表达及肺转移相关性研究[J].肿瘤防治杂志,2004,11(11):1 141~1 143
[15]易成,王国庆,易琼.血瘤散抑制肿瘤血管生成的实验研究[J].中国临床药理学杂志,2004,20(6):456~458

(收稿日期: 2005-10-12)