

川芎嗪抗肿瘤药效研究概况

廖玉群¹ 李文宏² 刘永忠²

(1 江西药都樟树制药有限公司 樟树 331200; 2 江西中医学院 南昌 330006)

关键词: 川芎嗪; 抗肿瘤; 综述

中图分类号: R 979.1

文献标识码: A

文献编号: 1671-4040(2007)06-0092-02

川芎嗪(2,3,5,6-四甲基吡嗪,TMP)是中药川芎根茎中的生物碱单体,具有抗凝、抑制血小板聚集、扩张血管、改善微循环、抗内皮素和保护血管内皮、抗氧化和钙拮抗作用等广泛的生物作用。其临床应用广泛,涉及内科、骨伤科、妇产科、儿科、皮肤科、五官科疾病和恶性肿瘤等多种疾病。本文对近年来川芎嗪在肿瘤性疾病中的研究概况予以论述。

1 直接抑制肿瘤细胞

该作用研究主要见于体外实验。500mg·L⁻¹TMP 对人胃癌低分化腺癌(MKN,5)有一定杀伤作用,抑制率约为 24.4%~28.5%^[1]。TMP 能轻度抑制敏感性白血病 K562 细胞的 DNA 合成,提示 TMP 可试用于白血病的临床治疗^[2]。TMP(≥250mg·L⁻¹)对体外培养的 B16-F10 黑色素细胞 DNA、RNA 和蛋白质合成具有抑制作用,并存在剂量依赖关系^[3]。

2 抗肿瘤转移

恶性肿瘤侵袭和转移是其生物学特性之一,肿瘤转移最终成为大多数癌症患者死亡原因,故抗转移研究已越来越为各国学者重视。肿瘤细胞转移至少经两次黏附和侵袭基底膜的过程,其转移过程与血液黏度、血小板功能及血小板因子活性密切相关,且受机体免疫功能调控。

2.1 抑制肿瘤细胞黏附和侵袭 TMP 对肿瘤细胞与内皮细胞的黏附均有明显抑制作用,并可抑制 CD44、CD49 黏附因子表达,还可减轻内皮细胞通透性,保护内皮细胞的完整,阻断肿瘤细胞与基质膜的黏附,从而减少了肿瘤转移形成^[4]。另有研究表明,TMP 可抑制在裸鼠体内高转移的人肺巨细胞瘤表达都会升高,抑制 Fas/FasL 表达升高能减少再灌注缺血细胞的凋亡。但心脏缺血-再灌注引起心肌细胞凋亡与 Fas/FasL 表达增加之间是否有关联却存在争议。大部分动物实验发现抑制 Fas/FasL 的表达心肌细胞凋亡减轻、梗死面积减小,有少部分的动物实验却没有得到以上的结果。Fas/FasL 在心脏缺血-再灌注损伤中的作用值得进一步研究。

参考文献

[1]James D,McCully, Hidetaka Wakiyama,et al. Differential contribution of necrosis and apoptosis in myocardial ischemia-reperfusion injury [J].Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2004, 286: 1 923~1 935
[2]Michael T,Crow, Kartik Mani,et al. The mitochondrial death pathway and cardiac myocyte apoptosis[J].Circ Res,2004,95: 957~970
[3]Nagata S.Apoptosis by death factor[J].Cell,1997,88: 355~365
[4]Ju ST,MatsuiK,OzdemirliM.Molecular and cellular mechanisms regulating T and B cell apoptosis through Fas/FasL interaction[J].Int Rev Immunol, 1999,18(5-6): 485~513
[5]徐曼,李全凤,张伟华,等.复方丹参滴丸对培养的乳鼠心肌细胞缺氧及缺氧/复氧时 Fas/FasL 蛋白表达的影响[J].中国病理生理杂志,2003, 9(4): 1 499~1 503
[6]Anastasis Stephanou, Tiziano M,Scarabelli,et al.Induction of Apoptosis and Fas Receptor/Fas Ligand Expression by Ischemia/Reperfusion in Cardiac Myocytes Requires Serine 727 of the STAT-1 Transcription Factor but Not Tyrosine 701 [J]. the journal of biological chemistry,2001,276(30): 28 340~28 347

系 P 细胞对 Boyden 小室的侵袭作用,并可抑制血小板的促癌细胞侵袭作用,从而抑制肿瘤转移;但 TMP 能促进 PGC-3 细胞对纤维黏连蛋白的黏附作用,又促进肿瘤转移^[5,6]。

2.2 抗凝作用 肿瘤患者高凝状态有利于肿瘤转移,TMP 可通过抗凝起到抗肿瘤转移作用。近 20 年来关于肿瘤抗凝治疗的体外实验及临床研究均有报道,抗凝剂多为小剂量华法令和小分子肝素。研究结果表明,抗凝治疗可延长小细胞肺癌患者中位生存期,减少血栓发生率^[7,8]。

2.3 抑制血小板聚集 TMP 可降低肺癌患者血小板黏附、聚集及凝血因子活性,从而起到抗转移作用;此外,机体的 TXA₂-PGI₂ 平衡调节系统在维持血管壁完整性、调节血小板功能以及对凝血和血栓形成过程均有着重要作用^[9]。TMP 可使血浆 TXA₂ 含量明显减低,TXA₂/PGI₂ 比值减小,从而抑制血小板聚集,起到抗肿瘤转移作用^[9]。

3 免疫调节作用

1930 年 Burnat 提出“免疫监视”(immuno surveillance)学说,认为机体免疫系统可通过细胞免疫机制杀灭肿瘤,若机体免疫功能低下或缺陷,就可能形成肿瘤。此后大量临床观察和动物实验均支持这一学说。组织中的巨噬细胞和自然杀伤细胞(NK 细胞)均具有抗肿瘤、抗感染及免疫调节作用。TMP 可增强机体免疫功能,从而增强抗肿瘤效果,可提高小鼠外周血淋巴细胞转化率,并能增强单核巨噬细胞的吞噬功能^[10]。TMP 能拮抗环磷酰胺对小鼠 NK 细胞活性的抑制作用,减轻环磷酰胺对免疫系统的损伤,起到免疫保护和间接

[7]Tanaka M, Ito H ,Adachi S ,et al . Hypoxia induces apoptosis with enhanced expression of Fas antigen messenger RNA in cultured neonatal rat cardiomyocytes [J].Circ Res,1994,75: 426~433
[8]I Jeremias, C Kupatt, A Martin-Villalba,et al. Involvement of CD95/Apo1/Fas in Cell Death After Myocardial Ischemia [J]. Circulation, 2000,102: 915~920
[9]Peiyee Lee, Masataka Sata, David J,et al.Fas pathway is a critical mediator of cardiac myocyte death and MI during ischemia-reperfusion in vivo [J].Am J Physiol Heart Circ Physiol,2003,284: 456~463
[10]L Gomez, N Chavanis,L Argaud, et al.Fas-independent mitochondrial damage triggers cardiomyocyte death after ischemia-reperfusion[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol,2005,289: 2 153~2 158
[11]Tekin D, Xi L, Kukreja RC.Genetic deletion of Fas receptor or Fas ligands does not reduce infarct size after global ischemia-reperfusion in isolated mouse heart [J].Cell Biochem Biophys,2006,44 (1): 111~117
[12]Du C, Wang S, Diao H, et al.Increasing resistance of tubular epithelial cells to apoptosis by shRNA therapy ameliorates renal ischemia-reperfusion injury [J]. Am J Transplant, 2006,6 (10): 2 256~2 267
[13]Wang DS, Li Y, Dou KF,et al. Utility of adenovirus-mediated Fas ligand and bcl-2 gene transfer to modulate rat liver allograft survival [J].Hepatobiliary Pancreat Dis Int,2006, 5(4): 505~510

(收稿日期: 2007-04-10)

抑制肿瘤效应;对正常小鼠和荷瘤小鼠 NK 细胞活性均有增强作用,且能直接杀伤或抑制肿瘤细胞生长^[3]。TMP 能提高大鼠外周血中性粒细胞吞噬功能,改善机体非特异性防御功能;并能提高大鼠淋巴细胞酸性醋酸酯酶的阳性百分率,促进细胞介导的免疫功能^[4]。

4 逆转肿瘤细胞多药耐药

肿瘤细胞一旦对某种化疗药物产生耐药,常常对不同类型、结构、细胞靶点和作用机理的抗癌药物同时产生耐受,称为肿瘤细胞多药耐药(MDR)。TMP 具有逆转肿瘤细胞 MDR 作用,在建立阿霉素(ADR)小鼠艾氏腹水癌(EAC)产生 MDR 的体内模型基础上,观察了 TMP 和维拉帕米降低谷胱甘肽-S-转移酶(GST-PX)活性,纠正 MDR 作用。TMP 与 ADR 合用能显著增加 ADR 细胞毒作用,部分纠正对 ADR 耐药的 EAC/ADR 细胞的抗药性,对 EAC/ADR 细胞有明显的生长抑制,延长小鼠生命^[12]。TMP 单独或与羟基脲联合应用,能增强白血病 K562/ADR 细胞对 ADR 的敏感性,提高白血病 K562/ADR 细胞及其耐 ADR 细胞株细胞 DNA 的合成抑制率。TMP 对 BEL-7402 细胞的逆转倍数达 3.8,而对 MCF-7/ADR 细胞逆转倍数为 1.9^[2]。TMP 单独或与异搏定(VP)、环孢霉素 A(CsA)合用对肿瘤 MDR 细胞的作用研究中涉及到的化疗药物包括柔红霉素(DNR)、长春新碱(VCR)、足叶乙苷 Vp16、阿霉素(ADR)、长春花碱(VBL)、高三尖杉酯碱(HHT)。结果表明:(1)针对不同靶细胞,TMP 具有不同的非细胞毒性范围,如对于 HL60/kit 细胞株为 $\leq 100\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$,对于 HL60/VCR 细胞株为 $320\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。(2)在非细胞毒性范围内,TMP 能增加肿瘤 MDR 细胞对多种化疗药物的敏感性,其逆转效果与化疗药物种类有关。(3)TMP 逆转效果呈剂量依赖性。TMP 逆转 MDR 机制主要是通过下调 P170 蛋白表达以增加肿瘤细胞内化疗药物浓度;通过降低细胞凋亡相关基因 Bcl-2 水平而促进耐药细胞凋亡^[13-15]。TMP 可下调细胞膜上 P170 蛋白表达而减少药物外排,增加肿瘤细胞内化疗药物浓度,进而杀伤肿瘤细胞。但 P170 在人体各组织器官中普遍存在,MDR 逆转剂在逆转肿瘤细胞耐药性同时,也可能增加化疗药对正常人体细胞的损伤,尤其是对化疗敏感的骨髓造血细胞的损伤。如 MDR 逆转剂 MS-209 可增加化疗药对骨髓造血细胞的毒性,这一问题值得关注^[16]。TMP 能增加 ADR 对耐药 MCF-T/ADR 细胞的细胞毒作用,可增加 ADR 在 MCF-T/ADR 细胞内的累积,而对敏感的 MCF-T 细胞无影响^[17]。川芎嗪对肿瘤细胞株 KVB200 多药耐药性有逆转作用,可提高长春新碱对其的细胞毒性^[18]。

5 放疗增敏与保护作用

放疗是肿瘤治疗的重要手段之一,但放疗对机体正常组织的损伤难以避免,因此在实施放疗时保护正常组织免受伤害,对于提高肿瘤患者生存质量和延长生存期具有重要意义。TMP 与放射治疗相配合,可改善肿瘤周围组织微循环,加强了瘤体内血流灌注量,从而改善癌细胞缺氧状态,增加了肿瘤细胞对放疗的敏感性;并能抑制体外培养纤维细胞生长和增殖,可阻止或减轻放疗所致肺纤维化、皮肤纤维化、放射

性皮肤粘连等并发症的发生和发展^[19]。

6 化疗增效与减毒作用

化疗是晚期肿瘤治疗的主要措施,但其不良反应在临床中不可低估,特别是肿瘤细胞对化疗药不敏感、严重的骨髓抑制以及多脏器功能损害等常常导致肿瘤临床治疗失败。TMP 对解决上述问题有一定帮助。其作用机制可能通过降低血液黏稠度、抗凝和促进纤维蛋白溶解、改善微循环、提高癌细胞内 cAMP 水平、改善细胞膜结构和功能及肿瘤局部缺氧状态,使化疗药和免疫活性细胞更易进入肿瘤细胞内而发挥治疗作用。另一方面,TMP 能改善机体微循环,增加重要脏器与骨髓血液供应而能维护脏器与骨髓正常生理功能。进行化疗时,联用 TMP 具有增加化疗效果与减轻不良反应的双重作用^[4]。

参考文献

- [1]张振玉,王崇文,祝金泉,等.川芎嗪及联用化疗药物对胃癌细胞杀伤作用的研究[J].中国现代医学杂志,1999,9(1):68
- [2]谢佐福,沈世仁.川芎嗪和羟基脲对阿霉素 K562 细胞株 DNA 合成的影响[J].中华医学杂志,1997,73(9):559
- [3]刘锦蓉,叶松柏.川芎嗪抗肿瘤转移作用及其机制[J].中国药理学与毒理学杂志,1993,7(2):149
- [4]林洪生,李树奇,裴迎霞,等.川芎嗪、苦参碱对癌细胞与内皮细胞黏附及黏附因子表达的影响[J].中国新药杂志,1999,8(6):384
- [5]张培彤,裴迎霞,祁鑫,等.活血药对人肺癌细胞黏附和侵袭的影响[J].中国中西医结合杂志,1999,19(2):103
- [6]李俊德,杨通礼,孙永章.中医防治肿瘤特技集成[M].北京:北京科技出版社,1997.335
- [7]Lebeau B,Chastanq C,Brecho JM, et al. Subcutaneous Heparin Treatment Increases Survival in Small Cell Lung Cancer[J].Cancer, 1994,74:38
- [8]Levine M, Hirsh J, Gent M, et al. Double Blind Randomised Trial of Very-low-dose Warfarin for the Prevention of Thromboembolism in Stage IV Breast Cancer[J].Lancet,1994,343:886
- [9]陈少贤,王良兴,邢玲玲,等.川芎嗪对晚期肺癌患者血小板功能的影响[J].中国中西医结合杂志,1997,17(9):531
- [10]郎杏彩,李明湘,贾秉义,等.丹参、复方丹参、川芎嗪增强小鼠免疫功能实验研究[J].河北医学院学报,1991,12(3):140
- [11]程建祥,朱作金,梁钢,等.川芎嗪、红花对免疫功能的影响[J].实用中西医结合杂志,1993,6(5):261
- [12]胡艳平,刘健,王庆靖,等.川芎嗪和维拉帕米纠正阿霉素对小鼠艾氏腹水癌的抗药性[J].药理学,1993,28(1):75
- [13]梁蓉,杨平地,陈协群.川芎嗪和(或)环孢霉素 A 对 HL60/HT 细胞耐药的逆转[J].中华内科杂志,1999,38(4):260
- [14]梁蓉,杨平地,陈协群.川芎嗪和异搏定联合逆转 HL60/HT 细胞的多药耐药[J].第四军医大学学报,1998,19(4):385
- [15]梁蓉,杨平地,陈协群.川芎嗪对白血病 HL60/VCR 细胞多药耐药的逆转及其机制研究[J].中华血液学杂志,1999,20(6):323
- [16]陈智超,游冰,从下明裕,等.多药耐药逆转剂增加去甲柔红霉素对正常造血干细胞的毒性[J].临床内科杂志,2000,17(1):27
- [17]潘超起,田晖.多种中药单体逆转肿瘤多药耐药性[J].科学通报,1995,40(20):1901
- [18]徐建业,周琦,汤伟.汉防己甲素、罗通定及川芎嗪对肿瘤细胞株 KBV200 多药耐药性逆转作用的研究[J].重庆医学,2005,34(9):1383
- [19]韩俊庆,陈延条,满医艳,等.复春片合并放射治疗鼻咽癌临床观察[J].中国中西医结合杂志,1995,15(12):710

(收稿日期:2007-06-22)

(上接第 62 页)

- [3]Leone C,Lloyd W.Treatment protocol for orbital inflammatory disease[J].Ophthalmology,1985,92:1325-1331
- [4]Mombaerts I, Scillingmann R, Goldschmeding R, et al. Are systemic corticosteroids useful in the management of orbital pseudotumors[J]. Ophthalmology,1996,103:521-528

- [5]Ahnyuen SJ,Rubin PAD.Idiopathic orbital inflammation: distribution, clinical features, and treatment outcome [J].Arch Ophthalmol, 2003,121:491-499
- [6]Mombaerts I, Goldschmeding R, Scillingmann RO, et al. What is orbital pseudotumor[J].Surv Ophthalmol, 1996,41(1):66-78

(收稿日期:2007-04-07)