

淫羊藿活性成分抗肿瘤作用的研究进展

张季林¹ 杨硕² 徐彭²

(1 江西省人民医院 南昌 330006; 2 江西中医药大学 南昌 330004)

关键词:淫羊藿;抗肿瘤;综述

中图分类号:R285.5

文献标识码:A

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2017.05.106

淫羊藿又名仙灵脾,为小檗科植物淫羊藿、箭叶淫羊藿、柔毛淫羊藿或朝鲜淫羊藿等的干燥叶,味辛甘,性温,归肝、肾经,具有补肝肾、强筋骨、祛风湿的功效。淫羊藿主要的活性成分^[1-2]为 8 位异戊烯基(及其衍生基团)的黄酮醇苷类,如淫羊藿苷、淫羊藿次苷 II、淫羊藿次苷 I、朝藿定 A、朝藿定 B、朝藿定 C 等。随着时代的发展,淫羊藿及其活性成分的研究远超古人的记载和传统医学的范畴,临床上已广泛用于心血管、生殖、骨骼、神经内分泌、免疫等系统的疾病防治。本文从近年来淫羊藿主要活性成分及其淫羊藿苷的代谢产物淫羊藿素^[1-2]的抗肿瘤作用及其机制研究进行归纳总结,为拓展淫羊藿及其主要活性成分临床应用于治疗肿瘤疾病提供依据。

1 淫羊藿苷的抗肿瘤作用及其机制

正常情况下,细胞的增殖与凋亡维持着细胞总数的动态平衡,通过抑制肿瘤细胞增殖,诱导肿瘤细胞凋亡,是防治肿瘤最为有效的手段之一。李氏^[3]报道淫羊藿苷能抑制人类肝癌细胞 SMMC.7721 和 HepG2 等肝癌细胞增殖、诱导细胞凋亡,其作用还与其增加细胞内活性氧(ROS)的产生,抑制核因子- κ b(NF- κ b)的活性有关;郑氏等^[4]的研究结果表明淫羊藿苷具有良好的抑制甲状腺癌 B-CPAP 细胞活性的作用,其主要作用途径可能是其促进 ROS 高表达,抑制超氧化物歧化酶(SOD)和抗凋亡蛋白(Bcl-2)的表达,导致细胞不可逆损伤,从而诱导细胞凋亡;纪氏等^[5]的研究结果显示淫羊藿苷能明显抑制食管癌细胞 Eca-109 和 TE-13 在裸鼠体内的生长,机制为淫羊藿苷增强 Fas-FasL 蛋白表达,增加 FasL 和干扰素- γ (IFN- γ)的分泌,诱导裸鼠食管癌细胞凋亡;高氏^[6]的研究结果显示淫羊藿苷可明显抑制细胞增殖核抗原(PCNA)蛋白的表达,使 Bcl-2 蛋白表达下调,Bax 蛋白表达上调,诱导人膀胱癌 T24 细胞凋亡。

细胞周期的调节既影响细胞分裂增殖又影响细胞凋亡,细胞周期的调控在肿瘤的发生和治疗中有重要作用。高氏^[6]的研究结果显示淫羊藿苷通过抑制 T24 细胞增殖,在诱导细胞凋亡的同时,可使人膀胱癌 T24 细胞阻滞于 G0/G1 期而产生抗肿瘤作用。

用。

恶性肿瘤对人体的致命危害主要在于肿瘤细胞向周围浸润以及向远处转移,而黏附、迁移和侵袭能力是肿瘤细胞发生浸润、转移的关键;与肿瘤细胞相关的多种蛋白因子、基因等与细胞周期的调控、DNA 修复、细胞分化、细胞凋亡等重要的生物学功能有关,因此肿瘤细胞相关因子是目前多种抗肿瘤机制研究中的主要生物指标。王氏等^[7]从黏附、划痕损伤等实验发现不同浓度淫羊藿苷能抑制肝癌细胞 HepG2 的增殖和转移;吴氏^[8]报道淫羊藿苷可使转移抑制基因 nm23-h1 的 mRNA 表达水平明显升高,转移诱导基因 c-myc 的 mRNA 表达水平明显减少,从而具有逆转耐氨甲喋呤肺癌 A549 耐药细胞转移表型的作用;张氏^[9]报道淫羊藿苷对雄激素依赖性前列腺癌 LNCaP 细胞有一定的抑制增殖作用,该作用与其降低雄激素受体(AR)蛋白表达,并抑制其核转位,从而抑制 AR 通路活化、减少其靶基因活化有关,也可能与淫羊藿苷抑制 HER2-PI3K-Akt 信号通路的活化有关。

肿瘤组织的内皮和血管生成在肿瘤的增殖中也有着重要的作用,它可为肿瘤生长营造良好环境,提供丰富的营养和血液供应,以满足肿瘤细胞迅速生长的需要,一旦肿瘤组织内皮和血管生成发生障碍,肿瘤细胞就会生长变缓,甚至发生凋亡和坏死。王氏等^[10]以白介素-1 刺激增殖的血管平滑肌细胞为模型,显示淫羊藿苷对增殖血管平滑肌细胞有促凋亡作用,表明淫羊藿苷可能有抑制肿瘤血管形成的作用。

免疫器官及其释放的多种免疫因子可杀伤肿瘤细胞,早期的研究表明淫羊藿及其主要活性成分能在不同环节、不同程度地增强机体的抗肿瘤免疫反应,通过增强免疫器官、免疫细胞和免疫因子的活性及肿瘤细胞的抗原性,达到抗肿瘤的目的。赵氏等^[11]报道淫羊藿苷通过诱导肿瘤细胞 CD18 和 CD54 的表达,从而增加 B-MD-C1 (ADR+/+) 细胞对细胞因子诱导的杀伤细胞杀伤的敏感性。

2 淫羊藿素的抗肿瘤作用及其机制

马氏等^[12-13]报道淫羊藿素对非小细胞肺癌

H460 和 A549 细胞均可抑制其增殖, 增强其凋亡, 机制与淫羊藿素下调 PI3K、AKT 的表达水平, 降低 AKT 的磷酸化水平, 上调 Cleaved-Caspase-9 表达水平, 从而抑制 PI3K/AKT 信号通路激活有关; 祝氏^[14]则报道淫羊藿素能促进肺癌 A549 细胞中 Bax 的表达, 抑制 Bcl-2 的表达, 且抗癌基因 P21 及 P53 基因的表达水平均上调, 抑制肺癌 A549 细胞增殖, 使 A549 细胞阻滞于 S 期, 而且随着淫羊藿素浓度的增高、作用时间的延长, 其作用效果越强; 张氏等^[15-16]的研究结果表明淫羊藿素在体外能明显抑制人肝癌细胞 HepG2、人肺癌细胞 A549、人肾癌细胞 786-0 的增殖, 诱导其凋亡, 针对人肝癌细胞 HepG2, 淫羊藿素的效果较吉马酮、芝麻素、褐藻多糖硫酸酯等三种天然药物更为显著, 在上述三种人肿瘤细胞中, 淫羊藿素对人肾癌细胞 786-0 的效果最为显著, 其抗肿瘤的机制为抑制周期相关蛋白细胞周期蛋白 (Cyclin) A、D1、E、周期蛋白依赖性激酶 2 (CDK2) 和 B 细胞淋巴瘤 / 白血病 -2 (bcl-2) 的表达, 提高促凋亡蛋白 bcl-2 相关 X 蛋白 (bax) 的表达; 黄氏^[17]报道淫羊藿素抑制人肝癌 HepG2 细胞增殖的机制为其使人肝癌 HepG2 细胞的 S 期周期阻滞, 促进人肝癌 HepG2 细胞凋亡, 抑制其迁移和修复; 李氏^[18]报道淫羊藿素能够抑制肾癌细胞 786-O 和 Renca 的生长、诱导其凋亡, 能够明显降低细胞中生长、凋亡相关蛋白的表达水平, 其对肾癌细胞的作用是通过 JAK2-STAT3 信号通路起作用的; 在小鼠肾癌模型体内, 淫羊藿素能够抑制肿瘤体积的生长, 并抑制肿瘤血管的生成, 降低肿瘤细胞中 STAT3 的活性以及其下游调控肿瘤生长、凋亡、血管生成相关蛋白的表达; 张氏^[19]通过体外实验证明, 一定浓度的淫羊藿素对人鼻咽癌细胞 CNE-2 有抑制增殖、诱导凋亡和放射增敏作用, 其放射增敏作用机制可能与其抑制 CNE-2 细胞亚致死性损伤修复和促进细胞周期再分布有关; 陆氏^[20]报道淫羊藿素能明显抑制人骨肉瘤细胞 MG-63 的体外增殖, 诱导其发生凋亡, 其机制可能与淫羊藿素诱导天冬氨酸特异的半胱氨酸蛋白酶 (Caspase)-9, 8, 3 的活性增加有关; 刘氏等^[21]报道淫羊藿素能抑制骨肉瘤 Soas2 细胞的增殖并诱导其产生早期凋亡, 分别与淫羊藿素使缺氧诱导因子 (HIF1) α 和 Bcl-2 表达下调及 Caspase-3 表达上调有关。

3 淫羊藿次苷 II 及其他淫羊藿活性成分的抗肿瘤作用及其机制

黄氏^[22]报道淫羊藿次苷 II 可以显著抑制人乳腺

癌 MCF7 和 MDA-MB-231 细胞的增殖, 其机制为淫羊藿次苷 II 通过增强由 Fas/FADD 通路介导的内源性途径和由线粒体膜间隙蛋白 Cytochrome C 和 AIF 释放介导的外源性通路, 从而诱导细胞凋亡以及抑制肿瘤血管生成和肿瘤侵袭转移; 韩氏等^[23]报道淫羊藿素、去甲淫羊藿素、淫羊藿次苷 I 等均能抑制人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的增殖活性; 邓氏^[24]报道粗毛淫羊藿、黔岭淫羊藿总黄酮应用 10 d 后, 小鼠体重、脾重和脾脏指数明显增加, 小鼠血清溶血素、白介素 -2 (IL-2) 和肿瘤坏死因子 - α (TNF- α) 水平显著增加; 王氏等^[25]报道淫羊藿多糖能防止肿瘤病人的机体免疫器官萎缩, 在血清检测中发现, 淫羊藿多糖可以不同程度的提高 IL-2、IFN- γ 的水平, 恢复外周血 CD4⁺/CD8⁺ 比例; 袁氏等^[26]报道淫羊藿醇提物对 C57BL/6 小鼠具有一定的提高免疫调节能力的作用, 且能够降低血清中 TNF- α 、IL-10 和 IL-17 的水平, 提高 IL-2 的水平, 并且能使核抗原 Ki67 的表达显著降低, 抗癌基因 P53 的表达显著增强, 从而抑制 Lewis 肺癌的肿瘤生长。

4 展望

目前, 恶性肿瘤发病率越来越高, 治疗恶性肿瘤的药物也日益受到人们的关注, 由于许多化疗药物的毒副作用多而严重及昂贵价格, 因此, 从中草药中寻找活性成分, 成为抗肿瘤药物研发的重要方向。上述文献可见淫羊藿中的主要活性成分淫羊藿苷、淫羊藿素、去甲淫羊藿素、淫羊藿次苷 I、淫羊藿次苷 II、淫羊藿总黄酮和淫羊藿多糖等对人类肝癌细胞 SMMC.7721、HepG2, 非小细胞肺癌细胞 H460、A549 和 Lewis 肺癌细胞, 甲状腺癌细胞 B-CPAP, 食管癌细胞 Eca-109、TE-13, 人肾癌细胞 786-0、Renca, 人膀胱癌细胞 T24, 前列腺癌细胞 LNCaP, 人鼻咽癌细胞 CNE-2、人骨肉瘤细胞 MG-63、骨肉瘤细胞 Soas2 细胞、人乳腺癌细胞 MCF7、MDA-MB-231 等分别具有一定的抑制作用, 充分肯定了淫羊藿活性成分的抗肿瘤作用, 其机制主要为通过某些通道的介导来影响肿瘤细胞相关因子的表达, 抑制肿瘤细胞周期, 抑制肿瘤细胞增殖、转移, 诱导肿瘤细胞凋亡, 抑制肿瘤血管形成, 调节肿瘤机体免疫系统等等, 但目前的研究多停留在体外水平, 体内及临床的实验数据很少, 但这些研究为淫羊藿及其活性成分应用于癌症的临床治疗奠定了扎实基础。

参考文献

[1] 贾晓斌, 钱钱, 孙娥, 等. 淫羊藿黄酮药代动力学研究进展[J]. 中成药, 2012, 34(11): 2193-2197

[2]牟关敏.淫羊藿素及其衍生物的合成[D].绵阳:西南科技大学,2013.1-14

[3]李稳.淫羊藿苷协同三氧化二砷对人肝细胞肝癌的抑制作用[D].济南:山东大学,2014.13-53

[4]郑传铭,葛明华,王佳峰,等.淫羊藿甙促进活性氧表达诱导甲状腺癌 B-CPAP 细胞凋亡的研究[J].中国癌症杂志,2016,26(5):388-393

[5]纪昕,王崇,李洁,等.淫羊藿苷通过增强 Fas-FasL 表达活性诱导裸鼠食管癌细胞凋亡[J].重庆医学,2016,45(12):1608-1611

[6]高明.淫羊藿苷对人膀胱癌 T24 细胞抑制作用的体外研究[D].石家庄:河北医科大学,2010.9-35

[7]王程强,彭小春.淫羊藿苷抗肝癌细胞 HepG2 迁移机制的研究[J].时珍国医国药,2011,22(9):2196-2197

[8]吴剑锋.淫羊藿苷逆转耐氨甲喋呤肺癌 A549 细胞转移表型的研究[D].合肥:安徽医科大学,2010.16-29

[9]张津.淫羊藿苷对前列腺癌 LNCaP 细胞的作用及其 AR 相关分子机制[D].北京:北京中医药大学,2013.26-63

[10]王伟,张涛.5 种中药黄酮对血管平滑肌细胞凋亡的交互作用[J].北京中医药大学学报,2000,23(4):18-21

[11]赵连梅,潘晓明,宋华琴,等.淫羊藿苷增强 CIK 细胞对 B-MD-C1 (ADR+/+) 细胞杀伤敏感性的实验研究[J].免疫学杂志,2011,27(2):114-118

[12]马丁丁,陈艳,黄尤光,等.淫羊藿素通过 PI3K/AKT 信号通路抑制非小细胞肺癌 H460 细胞增殖 [J]. 现代肿瘤医学,2016,24(14):2180-2183

[13]马丁丁.淫羊藿素联合顺铂抗非小细胞肺癌作用机制研究[D].昆明:昆明医科大学,2016.7-51

[14]祝文山.淫羊藿素抑制肺癌 A549 细胞增殖的机制研究[D].武汉:

华中科技大学,2013.22-53

[15]张淑琴,胡赤丁,陈茜,等.4 种天然药物对人肝癌细胞 HepG2 增殖抑制作用的比较 [J]. 华中科技大学学报 (医学版),2016,45(6):677-681

[16]张淑琴,贡向阳,郑倩,等.淫羊藿素对 3 种人肿瘤细胞增殖抑制作用的比较[J].中华实验外科杂志,2015,32(8):1919-1921

[17]黄俊.淫羊藿素联合氟尿嘧啶对人肝癌 HepG2 细胞增殖的抑制作用[D].昆明:昆明医科大学,2015.9-34

[18]李沙沙.淫羊藿素抗肾细胞癌的作用及其机制研究[D].武汉:华中科技大学,2013.28-78

[19]张焯.淫羊藿素对人鼻咽癌细胞 CNE-2 抑制增殖、诱导凋亡及放射增敏作用的实验研究[D].长沙:中南大学,2012.2-33

[20]陆鹏.淫羊藿素对人骨肉瘤细胞作用的实验研究[D].长沙:中南大学,2012.3-28

[21]刘玉亮,梁广胜,魏强强,等.淫羊藿总黄酮及淫羊藿素体外抗骨肉瘤的研究[J].中成药,2013,35(10):2072-2077

[22]黄朝情.淫羊藿次苷 II 抗乳腺癌机制研究[D].北京:北京协和医学院,2012.26-77

[23]韩惠,单洪,周福军,等.箭叶淫羊藿中化学成分及其体外抗肿瘤活性研究[J].现代药物与临床,2013,28(3):269-273

[24]邓炜,郑民强,张静,等.2 种黔产淫羊藿总黄酮对免疫功能影响的比较研究[J].中国中药杂志,2011,36(4):511-513

[25]王程成,苏嘉炎,蔡继炎,等.响应面优化朝鲜淫羊藿多糖提取条件及其肿瘤免疫活性研究[J].药学报,2016,51(9):1464-1471

[26]袁嘉瑞,汪春飞,宋捷,等.淫羊藿醇提物抑制肺癌生长及调节免疫作用研究[J].中国中药杂志,2016,41(1):112-117

(收稿日期: 2017-04-03)

(上接第 114 页)动脉等均显示供血血管形态。

3 讨论

肝脏组织供血正常情况下一般是由门静脉为主要途径,但当发生原发性肝癌后,肝组织供血途径会发生变化,转变为主要以肝动脉进行供血。而在采取 TACE 治疗过程中,只有明确肝癌供血动脉的具体供血血管与血供情况,才可保障相关插管介入治疗的效果。以往常应用血管造影方式获取肝癌供血血管及相关情况,具备准确、详细等优点,但其检查方式属一种介入检测方法,对患者身体会造成一定的损伤,因而在临床应用中存在一定的局限性^[4]。

螺旋 CT 作为一种新型检查技术,其可通过连续旋转扫描,螺旋式采集人体部位的结构数据,扫描方式灵活,能有效提升疾病检查效率^[5]。本次研究发现,螺旋 CT 在对原发性肝癌患者作相应扫描检查时,能针对性地选择扫描肝动脉期,并在实施相关三维重建技术下可获取清晰度较良好、扫描信息较全面的图像,以此为分析原发性肝癌肝动脉期供血血管与血供情况提供了良好的参考信息。如其在观察

病灶内的供血肝动脉影中可直接指出混合型、周围单支型、中央多支型等供血血管影类型,并通过显示肿瘤内血管形态、分布情况指出供血情况分型。加之在三维重建图像中,对患者肝固有动脉、腹腔动脉等供血血管的形态、分布特点也提供了具备更高立体感、直观性的图像。在针对原发性肝癌患者相关肝动脉的供血血管及血供情况评价中,采用螺旋 CT 肝动脉期及三维重建可获取较为准确、详细的检查结果,可为治疗方案制定、效果预测提供一定的参考信息。

参考文献

[1]孙刚庆,牛智祥.原发性肝癌合并肝动脉 - 门静脉瘘的多层螺旋 CT 诊断[J].中国 CT 与 MRI 杂志,2013,11(2):38-40

[2]胡慧,单秀红,周月圆.256 排 CT 三期扫描及三维血管成像重建在原发性肝癌诊断中的价值[J].肝脏,2014,19(11):836-838

[3]李玉柱,张玉敏,寇永妹,等.16 层螺旋 CT 多期扫描对原发性肝癌的诊断价值[J].中国医疗设备,2014,29(1):157-159

[4]王树庆,左赞江,宋高业,等.64 层螺旋 CT 对原发性肝癌肝外供血动脉的诊断价值[J].实用放射学杂志,2015,31(2):238-241

[5]邵晓栓.多排螺旋 CT 血管成像及三维重建在主动脉夹层动脉瘤诊断中的应用价值[J].医疗卫生装备,2013,34(3):64-65

(收稿日期: 2017-01-13)