

综 述

中药抗肿瘤作用机理研究进展

沈吉云¹ 燕忠生²

主题词 抗肿瘤药(中药)/药理学

肿瘤细胞生物学及分子生物学的研究进展,新的肿瘤治疗途径及靶点的发现,为中药抗肿瘤研究提供了新的思路及方法,作用机理得到进一步阐明。本文依其对癌细胞作用途径和方式以及产生疗效的特点综述如下。

1 诱导细胞分化

诱导癌细胞使其向正常细胞分化作为一种潜在的治疗方法受到重视。葛根有效成份 S86019 在 15~25 μ g/ml 浓度下可明显诱导人早幼粒白血病细胞(HL-60)向粒细胞系统分化,使 G1 期细胞群体明显增加^[1]。在相同浓度下可诱导黑色素瘤(B-16)分化,使细胞中黑色素含量增加,细胞呈网状排列^[2]。巴豆具有较强的诱导白血病细胞向正常细胞分化作用^[3]。无毒剂量的丹参酮对人宫颈癌细胞株(ME180)具有较好的诱导分化作用。经处理后细胞形态向良性分化,生长缓慢,集落形成率 H3-TDR 掺入率明显降低。细胞在裸鼠身上的皮瘤时间延缓。细胞 RNA 斑点杂交发现其 C-myc、Ha-ras 癌基因表达明显降低。推测其作用机理可能是对细胞表达的抑制。进一步研究显示,丹参酮 I A 可诱导 HL-60 细胞向粒细胞分化,其作用的分子机理与抑制细胞增殖增因 c-myc 的表达、增强促进细胞分化基因 c-fos 的表达有关^[4-6]。淫羊藿单体成分淫羊藿甙(Icariin, ICA)通过升高细胞内 cAMP/cGMP 比值诱导 HL-60 细胞分化^[7,8]。哈尔滨医科大学附属一院运用三氧化二砷注射液治疗急性早幼粒细胞白血病,观察 CR 病人的血象及骨髓象时发现患者治疗后白血细胞逐渐升高,同时分类中早幼粒细胞比例减少,而中、晚幼粒细胞比例上升,这些变化与维甲酸的诱导分化颇为相似^[9]。复方青黛片有相同作用^[10]。这为临床开展中药诱导分化治疗打下了基础。

2 促进细胞凋亡

细胞凋亡(Apoptosis)又称为程序性细胞死亡。其特征是质膜保持完整性,而核染色质固缩,内源性内切酶激活,将染色质 DNA 降解成寡聚核小体,电泳带谱表现为特征性梯状带。与细胞死亡有本质区别,在肿瘤发生发展以及肿瘤治疗中起重要作用。诱导肿瘤细胞凋亡可能是许多药物杀伤肿瘤的机理之一。中药诱导肿瘤细胞凋亡可行并在实验中得到证实。流式细胞术证实,莪术提取物榄香烯能阻滞 HL-60 细胞从 S 期进入 G2

及 M 期,诱发细胞凋亡, DNA 凝胶电泳及透射电镜超微结构观察发现细胞凋亡的特征性生化与形态学改变,此改变与榄香烯的剂量呈依赖关系^[11]。天花粉蛋白(Trichosanthin, TCS)可使小鼠黑色素瘤 G0/G1 期细胞增加, S 期细胞减少, 呈现明显的 G0/G1 期阻滞现象, 作用 24 小时和 48 小时均出现明显的细胞凋亡现象, 以较大剂量作用 24 小时诱发凋亡最为明显^[12]。癌基因 Bcl-2 及其相关基因可抑制凋亡的发生。丹参酮可使 Bcl-2 基因蛋白的表达显著降低, 部分 HL-60 细胞发生凋亡(11.8%)。运用砷剂、复方青黛丸治疗白血病时均发现, 缓解后的病人骨髓中可见粒细胞退行性改变, 核固缩、核破裂—“凋零小体”, 这些变化符合细胞凋亡时的形态学特征^[9,10]。王振义发现癌灵 1 号可促进 APL 细胞株 NB4 细胞凋亡, 用纯 As203 检测得到同样结果。进一步研究显示 As203 对 Bcl-2 基因的表达, 无论从 mRNA, 还是从蛋白水平都具有下调作用。NB4 细胞经 As203 处理后, PML 蛋白在胞浆中积聚成团, 与维甲酸处理后的变化不同, 推测 As203 诱导 APL 取得 CR 的机理不同于维甲酸, 主要是通过促进 APL 细胞凋亡^[13]。中药砷剂治疗白血病的成功为应用促进细胞凋亡治疗恶性肿瘤这一新的治疗途径提供了范例和突破口。

3 抗信息传递

许多研究表明控制细胞增殖、分化的信息传递通路中某一环节的异常可引起细胞生长失控, 最终导致肿瘤形成, 从而提出了针对信息传递异常, 环节抗肿瘤治疗的新概念。由 G 蛋白介导的环腺苷酸-蛋白激酶 A(cAMP-PKA)与二酰基甘油-蛋白激酶 C(DAG-PKC)两条信号系统最为典型。一般认为肌醇磷脂在磷脂酶 C 的作用下分解为 DAG, 激活 PKC 和 Ca²⁺并导致 DNA 合成增加, 细胞增殖; 而 cAMP-PKA 相对肿瘤细胞增殖起负调作用, 促进其分化。信息系统中的这种正负调控与中医的阴阳制约说相符合。复方白龙片(白英、黄芪、当归和龙葵等)可使人胃癌 MGC80-3 细胞内 cAMP 水平与 PKA 活性升高, 而 DAG 含量与 PKC 活性下降。利用不同的信息通路阻断剂分别阻断相关的信号通路进一步证实其对 MGC80-3 细胞的增殖调控和两条信号系统之间具有因果关系。反映出信号系统的信息传递与调节可能是中医药治疗肿瘤的重要途径^[14]。

4 逆转多药耐药

肿瘤细胞对多种化疗药物产生交叉抗药性是造成肿瘤化疗治疗失败的主要原因。多药耐药基因编码的 P-糖蛋白(P-glycoprotein, Pgp)高表达是多药耐药(Multidrug resistance, MDR)的主要机理。Pgp 是一种能量依赖性“药泵”, 与肿瘤细胞内的药物结合并将其“泵”出细胞外, 使细胞内药物浓度下降,

1 中国人民解放军第一〇七中心医院中医肿瘤科, 山东省烟台市化工南路(264002)

2 中国人民解放军兰州军区总医院

收稿日期:1999-08-30;修回日期:1999-12-26

降低对肿瘤细胞的毒性,由此产生耐药性。逆转MDR成为肿瘤治疗亟待解决的问题。迄今筛选出的多类耐药调变剂(Resistance modifier, RM)本身具有一定毒性,从中药中筛选RMS具有广阔前景。川芎嗪能显著增加阿霉素耐受性K562(K562/2ADM)对阿霉素的敏感性^[15]。汉防己甲素对中国仓鼠细胞系的抗药性具有逆转作用,可完全逆转阿霉素耐药株的人乳腺癌MCF-7/Ad细胞及长春新碱耐药株人口腔上皮样癌KBv200细胞对阿霉素或长春新碱的抗药性,且对MCF-7/Ad有明显的选择性,推测与P-糖蛋白有关^[16]。中药合剂R1的无细胞毒浓度可完全逆转MCF7adr的MDR。进一步研究发现补骨脂抽提剂R3的无细胞毒浓度可增加MCF7adr对阿霉素的敏感性,且与异搏定具有协同作用,可完全抑制P-糖蛋白的表达,呈时间依赖性,48小时后MCF7adr细胞Pgp表达完全消失。提示R3可能通过抑制Pgp功能,增加ADM在MCF7adr细胞中浓度调控MCF7adr的耐药性^[17~19]。

5 抗侵袭转移

转移是癌症治疗的主要障碍,控制转移是决定癌症患者预后的关键因素之一。近年来癌侵袭转移的基础研究进展迅速,并针对转移不同环节设计各种治疗策略,展示出良好的应用前景。活血化瘀及其复方具有抗凝和激活纤溶系统的作用,能改善恶性肿瘤病人的高粘状态,影响到肿瘤细胞的血行扩散与转移。实验表明,川芎嗪能抑制小鼠黑色素瘤实验性肺转移。来自水蛭的Antistatin及人工合成片段能有效地抑制B16-F10黑色素瘤细胞的肺转移^[20]。

6 调节生物反应

机体的免疫系统具有限制肿瘤细胞生长的能力,通过生物反应调节剂(Biological response modifier, BRM)改变宿主对肿瘤的生物反应,起到治疗作用的生物治疗受人瞩目。中药对荷瘤机体的免疫调节作用是较为重要的抗癌机理之一。许多扶正培本、活血化瘀、清热解毒中药及复方制剂均能活化巨噬细胞,促使B细胞产生抗体,调节T细胞亚群,提高NKC、LAKC活性,诱生IL-2、INF,杀伤靶细胞^[21,22]。中药扶正方(生黄芪、北沙参、生白术、天门冬等)能抑制小鼠Lewis肺癌的生长,稳定病灶。能提高红细胞C3b受体活性,降低红细胞免疫复合物含量,提高红细胞免疫粘附肿瘤细胞能力,增强血清红细胞免疫粘附促进因子活性,降低抑制因子活性,其作用机理与提高荷瘤小鼠红细胞免疫系统功能有关^[23]。黄芪有效成分F3对脾虚小鼠 γ -IL-2有促诱生作用,能促进LAK细胞攻击能力^[24]。从整体、细胞、分子水平、体内外实验相结合,观察灵芝多糖GL-B的抗肿瘤作用机理,发现GL-B无直接的抗肿瘤作用,其作用是通过促进TNF α 、INF γ 的分泌而实现,明确揭示灵芝多糖的免疫调节效应与其抗肿瘤效应的关系^[25]。用榄香烯或热休克+戊二醛制备的复合瘤苗对H22肝癌和L615白血病均有明显的主动免疫保护作用。且可因榄香烯和热休克联合应用而加强。提示榄香烯或/和热休克复合瘤苗的免疫保护效应可能有类似的内在细胞分子机制,作为应激原的榄香烯/化学/热休克均可通过热休克应答而诱导肿瘤细胞产生热休克-肿瘤肽复合物,后者在免疫效应中可能起重要作用,为瘤苗主动

免疫治疗的临床实践提供了一些新的启示^[26]。可见作为生物反应调节剂,中药具有多效、双向调节及毒副作用小等特点。

7 杀伤肿瘤细胞

许多中草药及有效成分通过抑制细胞增殖的物质基础,如DNA、微管和其相关的酶,影响瘤细胞分裂和DNA复制,直接杀伤癌细胞。青黛的有效成分靛玉红主要由抑制DNA聚合酶而发挥药效。从长春花分离出的长春花碱、长春新碱与管蛋白二聚体结合,干扰微管聚合而影响纺锤体形成,使细胞阻滞于M期。从喜树中提取的喜树碱、羟基喜树碱等能抑制DNA拓扑异构酶I,为细胞周期S期的特异性药物。粗榧类中药分离出的三尖杉酯碱、高三尖杉酯碱能直接干扰DNA的合成代谢,抑制DNA聚合酶 α 活性,延迟G1向S期移行。从鬼臼中提取的鬼臼乙叉甙(VP-16)、鬼臼噻吩甙干扰DNA拓扑异构酶II的DNA断裂重新连接反应,使染色体畸变和细胞死亡。中华紫杉中分离出的紫杉醇促进微管蛋白的聚合并抑制其解聚,使细胞周期阻断在G2+M期。此外冬凌草甲素、马兜铃甲素、苦参碱、巴豆碱、农吉利、雷公藤、山豆根、鸦胆子油、榄香烯、斑蝥素、华蟾素等亦有明显的抗癌作用^[27,28]。已发现的抗癌中药具有作用机理和化学结构独特、作用持久、抗癌谱广、毒副作用轻等特点。

8 展望

从中草药中筛选抗癌药物不仅经济、疗效可靠,还可为设计更理想的新药提供新的化学结构,后者常为创制新药的先导化合物。作用机理的深入研究可为新抗肿瘤药的研制与开发提供新的动力。过去研究多偏重于对肿瘤直接杀伤活性的评估,存在较大的局限性和片面性,药物选择单味药及有效成分较多,对中药复方采用拆方法寻找主要活性成分,其结果不能说明复方复杂的作用机理。

中药及复方的抗癌活性是多靶点作用。如丹参既可诱导细胞分化、促进凋亡,又可调节免疫、杀伤肿瘤细胞。今后应充分利用现代肿瘤学的研究成果,更新理论思路,瞄准新的治疗靶点,最大限度地利用国内外已有的体内、体外筛选模型和方法,多方位研究中药的作用机理。复方研究采用血清药理学方法,既可排除一些胃肠道中不进入血清的药物成分,使问题简化;又可发现经机体代谢活化才有效的成分,不致发生漏选。相信经过不懈努力,会有更多的高效低毒新药问世。

参考文献

- 1 焦鹭,韩锐.葛根有效成份S86019对HL-60细胞的分化诱导及细胞周期移行作用的研究.中华血液学杂志,1999;11(2):83-85.
- 2 Jing YK, Jiu Han. Differentiation of B-16 melanoma cells induced by S86019, an is of lavone from Pueraria Lobata (willd) Ohwi. Abstracts. Fourth conference on Differentiation Therapy, Chiba, Nov. 4-9, 1990; 76-81.
- 3 徐建国,马俊英,杨贵生,等.巴豆煎液对人早幼粒细胞白血病细胞的诱导分化研究.中华血液学杂志,1990,11(10):538-539.
- 4 袁淑兰,黄光琦,王修杰,等.丹参酮和维甲酸对人宫颈癌细胞株的体外诱导分化作用.中华肿瘤杂志,1995,17(6):422-424.
- 5 黄韧敏,袁淑兰,宋毅,等.丹参酮诱导HL-60细胞分化及凋亡的流式细胞术分析.中国肿瘤临床,1997,24(7):500-503.

- 6 袁淑兰, 黄光琦, 黄初敏, 等. 丹参酮体外诱导分化作用及其机制的研究. 癌症, 1996, 15(6): 408-409.
- 7 赵勇, 崔正言, 张玲, 等. 淫羊藿对 HL-60 细胞诱导分化作用的研究. 中华血液学杂志, 1996, 17(2): 98.
- 8 赵勇, 崔正言, 张玲, 等. 淫羊藿对人急性早幼粒白血病细胞分化的影响. 中华肿瘤杂志, 1997, 19(1): 53-55.
- 9 张鹏, 王树叶, 胡龙虎, 等. 三氧化二砷注射液治疗 72 例急性早幼粒白血病 (APL). 中华血液学杂志, 1996, 17(2): 58-60.
- 10 黄世林, 郭爱霞, 向阳, 等. 复方青黛片为主治疗急性早幼粒细胞白血病的临床研究. 中华血液学杂志, 1995, 16(1): 26-28.
- 11 杨骅, 王仙平, 郁琳琳, 等. 榄香烯抗癌作用与诱发肿瘤细胞凋亡. 中华肿瘤杂志, 1996, 18(3): 169-172.
- 12 毕黎琦, 李洪军, 张玉华. 中药天花粉蛋白对黑色素细胞凋亡及细胞周期的影响. 中国中西医结合杂志, 1998, 18(1): 35-37.
- 13 王振义. 开展砷剂治疗白血病的临床和机制研究. 中华血液学杂志, 1996, 17(2): 57-58.
- 14 谷善青, 梁云燕, 范立人, 等. 复方白龙片对人胃癌细胞两条信号通路的调控. 中国中西医结合杂志, 1997, 17(7): 404-407.
- 15 谢佐福, 沈世仁. 川芎嗪对阿霉素 K562 细胞株 DNA 合成的影响. 中华医学杂志, 1993, 73(9): 559-560.
- 16 叶祖光, 孙爱媛, 李兰芳, 等. 汉防己甲素对阿霉素或长春新碱耐药株人癌细胞的逆转抗药性作用. 中国中药杂志, 1996, 21(6): 369-371.
- 17 张文卿, 刘叙仪, 刘海英, 等. 中药 R1 对耐阿霉素人乳腺癌细胞系 (MCF7 adr) 多药耐受的逆转作用. 中药药理与临床, 1994, 10(5): 16-21.
- 18 张文卿, 刘叙仪, 韩复生, 等. 中药方剂 R1 对耐阿霉素人乳腺癌细胞 P-糖蛋白表达的影响. 中药药理与临床, 1996, 12(1): 18-22.
- 19 刘叙仪, 孟松娘, 杨敬贤, 等. 中药 R3(补骨脂抽提剂)对阿霉素人乳腺癌细胞 MCF7 adr 多药耐药的逆转. 中国肿瘤临床, 1997, 24(5): 325-330.
- 20 孙访宪, 汤钊猷. 抗肿瘤转移治疗研究进展. 国外医学肿瘤分册, 1996, 23(4): 203-206.
- 21 郁仁存, 王笑民, 彭晓梅. 中医药抗癌的免疫机理. 中国肿瘤, 1993, 2(9): 20-21, 25.
- 22 邢雪梅, 邢聪, 邢磊. 抗癌中药的生物治疗效应研究近况. 中医杂志, 1994, 35(3): 177-179.
- 23 程晓东, 郭峰, 刘嘉湘, 等. 中药扶正方对小鼠 Lewis 肺癌的疗效及其免疫学机理的研究. 中国中西医结合杂志, 1997, 17(2): 88-90.
- 24 储大同, 林娟如. 黄芪成份 F3 增强肿瘤和艾滋病患者 LAK 细胞细胞毒效应研究. 中华肿瘤杂志, 1994, 16(3): 167-171.
- 25 张群豪, 林志彬. 灵芝多糖 GL-B 的抑瘤作用和机制研究. 中国中西医结合杂志, 1999, 19(9): 545-547.
- 26 金梅, 梅广霞, 朴花, 等. 榄香烯复合瘤苗主动免疫的抗肿瘤效应. 中国肿瘤生物治疗杂志, 1999, 6(1): 50-51.
- 27 韩锐. 抗癌中草药及植物药研究的成就及途径. 见: 韩锐主编. 肿瘤化学预防及药物治疗. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1991: 38-40.
- 28 王毅明. 论中医药防治恶性肿瘤的优势. 山东中医杂志, 1994, 13(7): 308-312.

北京医海林音像书店向您推荐各种医学音像制品

北京医海林音像书店是中医杂志社主办的医学音像专营店. 所经营的音像制品均系专业出版社出版, 质量可靠, 品种齐全, 服务周到, 代办邮购. 经营的品种主要有中国针灸学、针灸水平考试复习讲座、中国肛肠病学、中国骨伤学、中医推拿按摩、养生保健、中医学基础、西医组织胚胎、解剖、病理、生理、生化、药理、诊断、护理、外科、内科、儿科、妇科、五官、理疗康复、计划生育等系列讲座录像带和 VCD 盘. 还有胎教、优生优育、气功保健录音带. 详细目录, 函索即寄.

名称	时间	价格	癌症治疗原则和新概念(申文江)	29 元	腹泻的预防与治疗(张树基)	29 元
VCD 光盘			妇科良性肿瘤预防与治疗(廖秉平)	29 元	贫血的预防与治疗(周家平)	29 元
中国针灸学(共 30 盘)		88 元/盘	妇科恶性肿瘤预防与治疗(曹泽毅)	29 元	神经衰弱与失眠预防与治疗(周敬敏)	29 元
《育儿大全》			喉癌预防与治疗(郭敬)	29 元	如何保持心理健康(胡佩诚)	29 元
第 1 辑: 智力摇篮	29 元		鼻咽癌预防与治疗(郭敬)	29 元	外科整牙与美容术(耿温琦)	29 元
第 2 辑: 初为人母	29 元		泌尿系肿瘤的预防与治疗(戚美孚)	29 元	三叉神经痛的预防与治疗(耿温琦)	29 元
第 3 辑: 喂养指南	29 元		白血病预防与治疗(武淑兰)	29 元	牙齿美容(任曙光)	29 元
全身体格检查(最新版)	35'	48 元	急性中毒预防与治疗(上)(王佩燕)	29 元	鼻炎与鼻窦炎(韩德民)	29 元
复苏术	20'	48 元	急性中毒预防与治疗(下)(王佩燕)	29 元	小儿缺铁性贫血(秦振庭)	29 元
水、电解质代谢、酸碱平衡的失调	63'	65 元	男性性功能障碍预防与治疗(马晓年)	29 元	儿童智力发育与早期教育(李奇平)	29 元
外科感染	20'	65 元	女性性功能障碍预防与治疗(马晓年)	29 元	小儿弱视早期发现与治疗(郭静秋)	29 元
正常分娩	24'	65 元	尿路感染的预防与治疗(刘玉春)	29 元	小儿斜视的预防与治疗(郭静秋)	29 元
不孕症	24'	65 元	血尿的预防与治疗(郭应禄)	29 元	儿童肥胖的预防与治疗(顾纯)	29 元
性传播疾病(2 盘)		88 元	前列腺增生的预防与治疗(郭应禄)	29 元		
尖锐湿疣及其激光治疗		68 元	泌尿系结石的预防与治疗(薛兆英)	29 元	计算机光盘	
性病的防治	21'	65 元	常见胃病的预防与治疗(袁爱力)	29 元	血液一般检查	105 元
常用穴位取穴法	40'	65 元	消化性溃疡的诊断与治疗(刘新光)	29 元	临床常用诊断技术	105 元
针灸方法	31'	65 元	肠易激综合征预防与治疗(刘新光)	29 元	超声检查的临床应用	105 元
学校按摩	90'	90 元	性病的预防与治疗(殷致宇)	29 元	临床常用诊断技术	105 元
养生神功	73'	39 元	常见皮肤病的预防与治疗(殷致宇)	29 元	心肺复苏	105 元
太极拳与太极剑	83'	39 元	糖尿病的预防与治疗(冯晋光)	29 元	泌尿、男性生殖系统外科检查和诊断	105 元
白内障超声乳化吸除及人工晶体植入术	105'	190 元	甲状腺疾病预防与治疗(薛 轶)	29 元	妇科常用体格检查及常见症状鉴别诊断	105 元
韩静英偏瘫康复操	65'	99 元	风湿与关节炎预防与治疗(陈忠英)	29 元	小儿水、电解质和酸碱平衡紊乱	105 元
母亲与婴儿	(双碟)	39 元	骨质疏松预防与治疗(冯晋光)	29 元	常用中草药(英汉对照)	99 元
《名医谈百病》系列			胆结石的预防与治疗(王嘉麟)	29 元	经络腧穴学(英汉对照)	99 元
胃炎预防与治疗(许乃贵)	29 元		乳腺癌的预防与治疗(申文江)	29 元	刺灸治疗学(英汉对照)	78 元
肾病综合征预防与治疗(叶任高)	29 元		关节病与人工关节(吕泰山)	29 元	快速取穴与单穴治疗(英汉对照)	78 元
慢性肾功能不全预防与治疗(谌贻璞)	29 元		痔疮的预防与治疗(胡章顺)	29 元	录音带	
小儿急性胃炎预防与治疗(陈述枚)	29 元		颈椎病的预防与治疗(蒙钦林)	29 元	现代心脏听诊(附书三册)	4 盘 59 元/套
心绞痛预防与治疗(张远意)	29 元		肺心病的预防与治疗(孔文奎)	29 元	肺部听诊(附书)	1 盘 25 元/套
急性心肌梗塞预防与治疗(张远意)	29 元		咯血的预防与治疗(何 冰)	29 元		
心肌梗塞预防与治疗(张远意)	29 元		呼吸困难的预防与治疗(何 冰)	29 元		
高血压预防与治疗(陈国伟)	29 元		妇科常见病基本知识(孔秋英)	29 元		
脑血管病预防与治疗(王荫华)	29 元		孕产期营养(熊昭理)	29 元		
癌症预防与治疗(上)(林本耀)	29 元		女性更年期保健(郑淑蓉)	29 元		
癌症预防与治疗(下)(林本耀)	29 元		发烧预防与治疗(张树基)	29 元		