

综 述

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2014.04.022

中药有效成分对结直肠癌的作用机制实验研究概况

徐小涵, 田国庆*

(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院中医科, 北京市东城区帅府园 1 号, 100730)

摘要 从诱导结直肠癌细胞凋亡, 抑制癌细胞增殖, 阻滞癌细胞的细胞周期, 抑制新生血管形成, 影响癌细胞的侵袭力及逆转耐药性等角度出发, 综述中药有效成分对结直肠癌作用机制的实验研究进展, 并分析其研究中的不足, 以说明中医药在结直肠癌治疗中的优势及发展前景。

关键词 结直肠癌; 中药有效成分; 实验研究; 综述

结直肠癌是我国常见的消化道恶性肿瘤, 其发病率和死亡率呈逐年上升趋势。随着现代中医学的发展, 中药有效成分的治疗参与到整个结直肠癌治疗的过程当中, 其在诱导结直肠癌细胞凋亡, 抑制癌细胞增殖, 阻滞癌细胞的细胞周期, 抑制新生血管形成, 影响癌细胞的侵袭力及逆转耐药性等方面发挥了积极的作用, 显示了中医药在治疗结直肠癌肿瘤方面的独特优势。现将近年来中药有效成分治疗结直肠癌作用机制的实验研究综述如下。

1 中药有效成分对结直肠癌作用机制的实验研究

1.1 诱导结直肠癌细胞的凋亡

细胞凋亡又称为细胞程序性死亡, 是细胞为维持内环境的稳定而进行的自主有序的死亡。凋亡作为细胞死亡的一种形式, 对机体有着重要的作用, 而细胞凋亡紊乱是导致肿瘤发生的重要原因。在肿瘤的形成过程中, 细胞凋亡能力逐渐减弱, 故诱导肿瘤细胞的凋亡是治疗肿瘤的有效途径之一。而目前研究显示, 许多中药有效成分都能诱导肿瘤细胞凋亡。如小茴香、鱼腥草、枸杞子等中药的有效成分山柰酚, 其作用于人结肠癌 SW48 细胞, 可以使癌细胞内 p53 蛋白含量和磷酸化水平都随给药剂量的递增而显著增加, 细胞中 Bcl-2 含量降低、Bax 蛋白的表达显著增加, 从而诱发癌细胞凋亡^[1]。青黛的有效成分靛玉红的衍生物靛玉红甲脒作用于人结肠癌 HT-29 细胞, 可以引起 Bcl-2 转录下调、Survivin 和 Bax 基因转录上调, 诱导癌细胞凋亡^[2]。槲皮素是牡丹皮、菊花、车前子、桑寄生、菟丝子

等多种中药的有效成分, 将其作用于人结肠癌细胞株 Lovo, 可以在抑制 Bcl-2 蛋白表达的同时促进 p53、Bax 及 Caspase-3 蛋白表达, 最终通过此机制诱导 Lovo 细胞凋亡的发生^[3]。

另外还有实验表明, 川芎的主要成分之一阿魏酸的钠盐阿魏酸钠可诱导大肠癌 Moser 细胞凋亡^[4]; 丹参酒精提取液可诱导人结肠癌细胞 HT-29、直肠癌细胞 HRT-18 凋亡^[5]; 牡丹皮的主要有效成分丹皮酚可以诱导人大肠癌 HT-29 细胞凋亡^[6]; 从苦豆子中提取的苦参碱、槐定碱可以诱导人结肠癌细胞 SW620 凋亡^[7]; 苦参的主要有效成分氧化苦参碱能诱导结肠癌细胞株 SW1116 凋亡, 且呈剂量相关性^[8]。

1.2 抑制结直肠癌细胞的增殖

肿瘤细胞增殖过盛被认为是肿瘤发生、发展的关键, 所以抑制结直肠癌细胞的增殖是现代医学研究治疗结直肠癌的热点之一。实验研究显示, 中药有效成分在肿瘤治疗中发挥作用的机制之一是抑制结直肠癌细胞增殖, 这对提高结直肠癌患者的生存率具有十分重要的意义。

从丹参根部提取物中分离出的 18 种活性成分作用于结肠癌细胞 48h, 发现肿瘤细胞系的增殖受到抑制^[9]。丹皮酚作用于人大肠癌 HT-29 细胞, 随着药物浓度的增高、作用时间的延长, 其抑制作用也越强, 且与化疗药如 5-氟尿嘧啶 (5-Fu) 联用后, 对癌细胞的抑制率比单用丹皮酚或单用 5-Fu 均明显增高^[10]。双氢青蒿素是青蒿素的衍生物, 作用于背部皮下接种 Lovo 结直肠癌细胞株的 BALB/c 雌性裸鼠后, 发现裸鼠瘤块体积以及质量均显著低于模型对照组^[11], 表明双氢青蒿素对 Lo-

* 通讯作者: gq-tian@163.com, (010) 69151700

vo 结直肠癌细胞的增殖可能具有抑制作用。其他还有如薏苡仁酯可抑制结肠癌细胞 SW480 的增殖^[12]；黄芪和天花粉的提取物可以抑制人结肠癌 THC8908 细胞的增殖^[13]；中药苦豆子的提取物总生物碱、苦参碱、氧化苦参碱、槐果碱、槐定碱可抑制人结肠腺癌细胞 SW620 的增殖^[14]；阿魏酸钠可以明显抑制大肠癌 Moser 细胞的增殖，并且随着药物浓度的增加抑制效果明显增强^[15]。

1.3 阻滞结直肠癌细胞的细胞周期

细胞周期在肿瘤细胞的生长调控中具有重要作用，通过改变细胞周期来使细胞蛋白质的合成受阻，影响细胞分裂，阻滞肿瘤细胞的增殖已受到人们的关注。目前肿瘤治疗的中心环节之一就是干扰肿瘤细胞的细胞周期，从而使肿瘤细胞增殖速率减慢。

实验研究证实，具有此类作用的中药有效成分有：瓜蒌块根的有效成分之一天花粉蛋白，可将结肠癌细胞 SW-4116 细胞周期阻滞于 G₁ 期^[16]；丹参酒精提取液可将人结肠癌细胞 HT-29、直肠癌细胞 HRT-48 细胞周期阻滞于 G₀/G₁ 期^[17]；丹皮酚作用于人大肠癌 HT-29 细胞，能把肿瘤细胞阻滞在 S 期，阻止细胞向 G₂/M 期转变^[18]；大黄、芦荟等的主要有效成分芦荟大黄素，可将体外培养的人结肠癌细胞株 SW480 增殖周期阻滞于 G₀/G₁ 期^[19]；氧化苦参碱可将人结肠癌细胞 SW1116 细胞周期阻滞于 G₀/G₁ 期^[20]；薏苡仁酯可将结肠癌细胞 SW480 细胞周期阻滞于 G₀/G₁ 期^[21]；虎杖、百合等多种中药的有效成分白藜芦醇，能将人结肠癌细胞 SW-480 阻滞于 S 期^[22]；槲皮素可将人结肠癌细胞 Lo-vo 细胞周期阻滞于 G₂/M 期，并抑制其增殖^[23]。

1.4 抑制结直肠癌新生血管形成

肿瘤可以诱导新生血管形成，新生血管既可以为肿瘤生长提供营养支持，也为原发肿瘤播散及转移灶的增殖提供条件。故肿瘤形成过程中的血管生成、侵袭、转移是肿瘤治疗的最大障碍，抑制和破坏肿瘤新生血管、阻断肿瘤血供，已经成为治疗肿瘤的新策略。

丹参酮 II A 是中药丹参的有效活性成分，通过尾静脉注射的方法作用于腋下接种 C26 肠癌细胞的小鼠，与模型组对比，丹参酮 II A 注射组小鼠血管内皮生长因子浓度及微血管密度明显受到抑制、肿瘤质量及体积降低、肿瘤坏死程度升高^[24]，表明丹参酮 II A 可通过抑制肿瘤新生血管形成达到抑制肿瘤生长的目的。

1.5 影响结直肠癌细胞的侵袭力

肿瘤转移是恶性肿瘤的主要特点，也是导致肿

瘤患者死亡的主要原因。结直肠癌的发病涉及多个因素和环节，其发生发展是一个复杂的变化过程，而其侵袭、转移及术后复发是影响疗效和预后的重要因素。

青蒿琥酯是中药青蒿提取物的衍生物，将其作用于人结肠癌细胞 SW620，可以有效地抑制癌细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 蛋白的表达，从而抑制结肠癌细胞的侵袭能力，其效果呈浓度和时间依赖性^[25]。但要注意的是，中药对癌细胞侵袭力的影响不仅体现在抑制方面，某些中药反而可以增强其侵袭力，如常见的抗肿瘤单体姜黄素作用于人结肠癌 SW480 细胞，结果发现，SW480 细胞 FasL mRNA 表达水平显著上调，并且随着姜黄素作用浓度升高，SW480 细胞侵袭能力明显增强^[26]；芦荟大黄素作用于人结肠癌 SW620 细胞，也可以上调其 FasL mRNA 的表达，而且这种上调作用在一定范围内呈剂量依赖性，可使结肠癌细胞的侵袭能力增强^[27]。

可见中药有效成分对结直肠癌细胞侵袭力的影响具有两个方面，某些中药可以有助于机体抑制肿瘤细胞增殖，然而另外一些中药可能通过上调肿瘤细胞 FasL mRNA 的表达，提高肿瘤细胞的侵袭能力，导致肿瘤的转移。临床经常使用的化疗药物也具有这种两面性，某些化疗药物如顺铂就可以诱导肿瘤细胞 FasL 的表达增加，使癌细胞得以生长、增殖，并发生转移^[28]。目前上述中药对肿瘤细胞侵袭力的研究多局限在体外条件下，在体内环境下中药有效成分对结直肠癌细胞侵袭能力的影响及其具体机制，还有待进一步研究。

1.6 逆转多药耐药的结直肠癌细胞

目前在临床上部分结直肠癌细胞对化疗药物不敏感，且多次化疗后肿瘤细胞可对化疗药产生耐药性，影响治疗效果。中草药具有毒性小、稳定性好、作用显著等优点，成为逆转肿瘤化疗失败后多药耐药的理想逆转剂。

穿琥宁为以穿心莲为有效成分的现代制剂，实验证实其可以在一定程度上抑制耐药蛋白 P-170 的功能，逆转多药耐药细胞大肠癌 HCT-8/5-FU 细胞株的耐药性，穿琥宁与化疗药物联合应用，可增强化疗药物对肿瘤细胞的杀伤作用，显著增加癌细胞的抑制率^[29]。另有研究证实，丹皮酚可以通过下调 P-170、MRP 等耐药蛋白的表达来逆转 LOVO/氟尿嘧啶耐药细胞株的耐药性^[30]。

2 讨论

综上所述，虽然各中药有效成分结构各异、作

用靶点不同,但通过诱导结直肠癌细胞凋亡,或抑制其细胞周期、增殖、新生血管形成及癌细胞侵袭,或逆转其耐药性等,都发挥了一定的抗结直肠癌作用。临床实践表明,单独使用中药或中西医结合治疗肿瘤疗效确切,同时能减轻放疗、化疗的毒副作用。因此,寻求低毒高效的天然植物成分成为近年来抗肿瘤药物开发的热点。同时中药单体的化学作用并不能完全代表中草药本身的药理作用。在临床工作中,通常是根据辨证论治、遣药组方运用中药复方治疗疾病。因此,对中药复方治疗结直肠癌的研究是今后研究的重点。

上述研究也存在一些问题,如中医中药治疗结直肠癌的实验研究还不够深入,其中具体机制并未明确阐明,尚需要进一步的实验及临床研究证实;当前研究中药抗结直肠癌的作用机制主要局限于对具有抗癌活性的中药提取物的研究,关于药物配伍及复方制剂的研究良莠不齐,尚待提高;同时尚有某些中药在体外实验中显示出了增强结直肠癌细胞侵袭、利于癌细胞转移的作用,还需要进一步研究其药理作用及在人体内的作用机制,以优化结直肠癌患者综合治疗方案、提高治疗效果。在今后的工作中,需加强实验研究与临床研究的结合,体外实验与体内试验的联系,以便更有效地发挥中医中药治疗结直肠癌的作用。

参考文献

- [1] 李暉,杜秉娜,张嵘,等. 山柰酚对人结肠癌 SW48 细胞增殖的抑制作用 [J]. 沈阳药科大学学报,2009,26(9): 727-730.
- [2] 陈小兵,张军辉,董文杰,等. 靛玉红甲脒对 HT-29 细胞增殖和凋亡的影响及机制 [J]. 中国癌症杂志,2009,19(7): 503-507.
- [3] 侯波,裴锐峰,韩雪梅. 槲皮素诱导人结肠癌 Lovo 细胞凋亡及其机制的研究 [J]. 中国老年学杂志,2009,29(21): 2776-2778.
- [4] 刘宝瑞,钱晓萍,孟宪志,等. 阿魏酸钠对人大肠癌 Moser 细胞和乳腺癌 MCT7 细胞增殖和凋亡的影响 [J]. 中国中西医结合杂志,2002,22(6): 188-190.
- [5] Zheng GC, Lee JY, Kime DC, et al. Inhibitory effect to Salvia miltiorrhiza extract on growth of some cancer cell [J]. Korean Soc Food Sci Nutr, 2000, 29(4): 726-731.
- [6] 计春燕,谭诗云,刘长青. 丹皮酚对人大肠癌细胞凋亡和细胞周期以及患者预后的影响 [J]. 中国临床康复, 2005, 9(6): 122-124.
- [7] 梁磊,王晓燕,张绪慧,等. 苦豆子生物碱抗结肠腺癌细胞株 SW620 的作用筛选 [J]. 中药材,2008,31(6): 866-869.
- [8] 杨道科,王英俊,朱洪海,等. 氧化苦参碱诱导结肠癌细

- 胞株 SW1116 凋亡的实验研究 [J]. 中国医药导报, 2008, 27(5): 26-27.
- [9] Chen J, Lin GJ. Progression of tanshinone's anticancer effect [J]. Fudan University, 2003, 30(6): 626-628.
- [10] 计春燕,谭诗云,刘长青,等. 丹皮酚对人大肠癌 HT-29 细胞增殖的抑制作用 [J]. 临床消化病杂志, 2005, 17(3): 122-124.
- [11] 战晓农,余卫华,刘恋,等. 双氢青蒿素干预结直肠癌模型动物肿瘤生长的实验研究 [J]. 广州中医药大学学报, 2009, 26(5): 465-467.
- [12] 保学明,卢建华,伍兆锋,等. 薏苡仁酯对结肠癌 SW480 增殖和凋亡的影响 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2012, 26(3): 260-261.
- [13] 张大鹏,孔棣. 中药对体外人结肠癌 THC8908 细胞的生长抑制作用 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2007, 13(3): 270-272.
- [14] 王英俊. 天花粉蛋白对结肠癌细胞株 SW-1116 凋亡的影响 [J]. 中国现代医生, 2007, 45(4): 15-23.
- [15] 杨宾,付强,王亚娟,等. 芦荟大黄素对人结肠癌细胞 SW480 增殖周期及凋亡的影响 [J]. 山西中医, 2008, 24(6): 48-50.
- [16] 陆丽华,童锦禄,冉志华,等. 氧化苦参碱对人结肠癌细胞株 SW1116 细胞周期通路相关调控因子的影响 [J]. 胃肠病学, 2008, 13(7): 398-402.
- [17] 刘敏,孟勇,马清涌,等. 白藜芦醇对人结肠癌 SW480 瘤株作用的研究 [J]. 现代肿瘤医学, 2006, 14(5): 524-526.
- [18] 周利红,刘宣,王炎,等. 丹参酮 II A 对小鼠肠癌皮下移植瘤血管新生的抑制作用 [J]. 世界华人消化杂志, 2009, 31(17): 3203-3209.
- [19] 范钰,张允历,姚广涛,等. 青蒿琥酯抑制人结肠癌 SW620 细胞侵袭的研究 [J]. 时珍国医国药, 2008, 19(7): 1740-1741.
- [20] 崔玉辉,李兵,刘施材. 姜黄素对结肠癌细胞 SW480 FasL 基因表达和侵袭能力的影响 [J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2009, 18(3): 239-242.
- [21] 赖大年,赵华栋,付强,等. 芦荟大黄素对结肠癌细胞株 SW620 FasL 基因表达和侵袭能力的影响 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2008, 13(9): 832-835.
- [22] Moers C, Warskulat U, Muschen M, et al. Regulation of CD95 (Apo-1/Fas) ligand and receptor expression in squamous-cell carcinoma a by interferon- γ and cisplatin [J]. NT J Cancer, 1999, 80(4): 564-572.
- [23] 韩英,布利民,纪欣,等. 穿琥宁对大肠癌 HCT-8/FU 耐药细胞株逆转作用的研究 [J]. 中国新药杂志, 2004, 13(5): 404-407.
- [24] 李志询,刘宗荣,周银桃,等. 耐药直肠癌细胞的耐药机制及中药逆转耐药机制的研究 [J]. 中国当代医药, 2009, 16(21): 7-9.

(收稿日期: 2013-10-28; 修回日期: 2013-11-07)

编辑: 崔京艳