

- [5] 杨君利, 杨洪梅. 参芪五味子片治疗自汗与盗汗疗效分析[J]. 现代中医药杂志, 2005, 25 (4): 25.
- [6] 徐晴姣, 刘甲东. 参芪五味子片治疗原发性肾病综合征临床观察[J]. 中国中医药信息杂志, 2007, 11(3): 62.
- [7] 孙国剑, 赵瑞英, 章岩, 等. 参芪五味子片配合牵引治疗交感型颈椎病的临床观察[J]. 现代医药卫生, 2007, 23 (9): 1373-1374.

- [8] 刘涛. 参芪五味子片治疗功能性消化不良 125 例临床观察[J]. 中国中医药信息杂志, 2006, 13(12): 68.
- [9] 孙华, 张云先, 张晋云, 等. 参芪五味子片化疗对恶性肿瘤术后患者的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2003, 10 (12): 49-50.

* 山东省潍坊市益都中心医院神经内科

淫羊藿苷抗肿瘤作用的研究进展

吕祥¹ 吴金峰²

淫羊藿来源于小檗科(Berberidaceae)淫羊藿属(Epimedium)植物, 其主要活性成分为黄酮和多糖, 黄酮类有效成分主要是淫羊藿苷(icariin, ICA)。现代药理研究表明, 淫羊藿黄酮类成分具有抗肿瘤作用, 先就其主要成分 ICA 抗肿瘤功效的研究做一综述。

1 ICA 对呼吸系统肿瘤作用

毛海婷等^[1-3]研究表明, ICA 对 PG (高转移肺癌细胞) 细胞的增殖有明显抑制作用, 该作用可能与 cAMP/cGMP 比值升高有关; 发现 ICA 可降低 PG 细胞表面黏附分子 CD44V6、层黏连蛋白受体(LN-R)及胞浆内角蛋白 18 (CK18) 的表达, 从而降低 PG 细胞对胞外基质的黏附性、侵袭及运动能力, 同时 ICA 可以下调侵袭诱导基因 c-myc、Tiam-1 的 mRNA 表达, 上调转移抑制基因 nm23-H1 的 mRNA 表达, 进而抑制肿瘤细胞发生转移; 采用流式细胞术和荧光探针标记技术, 发现 ICA 可以提高 PG 细胞膜流动性, 从而增强膜表面抗原 MHC-I (HLA-ABC 抗原) 的表达, 从而增强 PG 细胞免疫原性, 肿瘤细胞进而易逃离机体的免疫监视, 最终导致肿瘤的扩散和转移。李晓燕等^[4]研究证明, ICA 可抑制 PG 细胞中 TGF β_2 的 mRNA 和蛋白表达, 能够逆转受 TGF β_2 抑制的 LAK 和 CD3AK 细胞的杀伤活性, 并能部分恢复受 TGF β_2 抑制的 LAK 细胞表面 IL-2R α 表达、CD3AK 细胞内穿孔素 mRNA 的表达、CD3AK 细胞的增殖活性。

2 ICA 对消化系统肿瘤作用

王谦等^[5]观察发现中药 ICA 能有效地抑制 HepG2.2.15 细胞增殖, 并有一定时间依赖效应; ICA 可下调 FasL 的表达, 上调细胞表面 Fas 的表达, 对 HepG2.2.15 细胞诱导的 T 淋巴细胞凋亡作用有一定阻断, 逆转肿瘤细胞的免疫逃逸作用; ICA 显著增强 HepG2.2.15 细胞对 CD3AK 细胞杀伤的敏感性。唐菁等^[6]探讨了 ICA、黄芩苷(baicali, BA)联合化疗药多柔比星(doxorubicin, ADM)抑制肝癌 HepG2 细胞增殖诱导配体(proliferation-inducing ligand, APRL)的表达, 研究表明, ICA、BA 联合 ADM 抑制 HepG2 细胞 APRL、bcl-2mRNA 的表达, 进而抑制肿瘤细胞增殖; 同时增强其对 CD3AK 细胞的杀伤敏感性, 逆转肿瘤细胞的免疫逃逸。李翠玲等^[7]观察了 ICA 对肝癌细胞 H22 荷瘤小鼠体内抑瘤作用, 实验表明, ICA 有显著的抑瘤作用, 可能是通过促进实体瘤细胞早期凋亡引起肿瘤组织坏死而起作用。

3 ICA 对血液系统肿瘤作用

ICA 作用于 HL-60 细胞和原代 APL 细胞 72 h 后, G₀/G₁ 期

明显增加, S 期细胞明显减少, 从而诱导细胞周期阻滞, 进而抑制 HL-60 细胞及原代 APL 细胞的增殖^[8]。李贵新等^[9]采用透射电镜、流式细胞术、DNA ladder 等检测方法, 发现 ICA 可诱导 HL-60 细胞凋亡, 呈现典型的凋亡形态学和生化特征, 具有时间和剂量依赖性。葛林阜等^[10]研究证实, ICA 可明显诱导 HL-60 细胞和全反式维甲酸(ATRA)耐药 HL-60 细胞凋亡, 其凋亡诱导作用机制可能与下调 bcl-2 和 c-myc 基因 mRNA 和蛋白表达有关。硝基四氮唑蓝(NBT)还原实验表明^[8], ICA 可显著诱导 HL-60 细胞和原代 APL 细胞分化; ICA 作用于 HL-60 细胞、ATRA 耐药细胞 HL-60 细胞 48 h 或 96 h 后, 两组细胞表面分化抗原 CD11b、CD15、HLA-DR 阳性表达增强^[10]; 上述结果显示, ICA 可诱导 HL-60 细胞分化, 其机制可能与 ICA 升高 HL-60 细胞内 cAMP/cGMP 比值, 增加环磷酸腺苷相对含量有关。c-myc 基因在端粒酶活性调节中起重要作用, ICA 可下调 c-myc 基因 mRNA 和蛋白表达, HL-60 细胞端粒酶活性的抑制也可能与 c-myc 基因有关^[11]。郭铁军等^[12]实验研究表明, p42MAPK 和 STAT3 与 ICA 诱导 HL-60 细胞分化有关, 而 p42MAPK 和 STAT3 则与 ICA 诱导 HL-60 细胞分化无关。谢超等^[13]研究了曲古霉素 A 和 ICA 诱导急性非淋巴细胞白血病 HL-60 细胞株分化过程中 nm23 基因的表达变化, 结果表明, HL-60 细胞分化过程中 c-myc 基因的表达下调, G-CSF 基因表达上调与下调 nm23 基因的表达有关。狄凯军等^[14]报道, 经 Giemsa 染色、Hoechst 33342/PI 荧光双染色及电镜观察, ICA 对 K562 细胞具有增殖抑制和凋亡诱导作用。

4 ICA 对其他肿瘤作用

4.1 ICA 对乳腺癌作用

整体药理研究结果显示, 淫羊藿或淫羊藿提取物可能具有雌激素活性^[15-16]。流行病学研究和体内外实验研究表明, 植物雌激素具有抗乳腺癌作用^[17]。ICA 具有与雌二醇相似的结构, 表现出对乳腺癌细胞具有增殖抑制作用。叶海涌等^[18]发现, ICA 浓度为 10⁻⁵mol/L 时可显著抑制 T47D 细胞增殖, 其作用机制尚未见报道。

4.2 ICA 对前列腺癌作用

流行病学和体内外实验研究表明, 植物雌激素具有抗前列腺癌作用^[19]。ICA 及其衍生物 ICT 具有与雌二醇相似的结构, 也表现出对前列腺癌细胞具有增殖抑制作用。HUANG 等^[20]考察了 ICA、ICT 对前列腺癌 PC-3 细胞的作用, ICA 对 PC-3 细胞的抑制作用较 ICT 弱。

4.3 ICA 对黑色素瘤 Cloudman S91 作用

ICA 可抑制黑素瘤 Cloudman S91 的合成,对酪氨酸激酶活性具有明显的抑制作用,同时能促进黑素瘤 Cloudman S91 细胞的增殖^[21]。ICA 也可抑制原代培养正常黑素细胞的黑素合成及酪氨酸激酶活性,也能促进原代培养正常黑素细胞的增殖;ICA 对原代培养正常黑素细胞酪氨酸酶(TYR)和酪氨酸激酶相关蛋白-2(TRP-2)的表达没有显著影响,但可显著诱导酪氨酸激酶相关蛋白-1(TRP-1)的表达。因此,ICA 可能是通过抑制酪氨酸激酶的活性发挥对黑素合成的抑制作用,对于促进 TRP-1 表达的机制尚未清楚^[22]。

5 结语

黄酮类有效成分主要是 ICA,是一类很有应用前景的中药单体,对多种肿瘤的增殖具有抑制作用,其作用机制包括诱导细胞分化、诱导细胞凋亡、抑制细胞转移等,但还有部分抗肿瘤的作用机制尚未明确,比如抗血管生成作用等,还需要我们深入其机制研究,从而为临床抗肿瘤治疗提供新的实验依据。

参考文献

- [1]毛海婷,张玲,王芸,等.淫羊藿甙对高转移肺癌细胞恶性表型的逆转作用及其调控机制的研究[J].中国肿瘤生物治疗杂志,1999,6(1):7.
- [2]毛海婷,张玲,王芸,等.ICA 和 PJA 对高转移性人肺癌细胞体外侵袭转移能力抑制的研究[J].中国免疫学杂志,2001,17(1):27-35.
- [3]毛海婷,张玲,王芸,等.淫羊藿甙对人高转移肺癌细胞膜的影响[J].中药材,1999,22(1):35-36.
- [4]李晓燕,张玲,王芸,等.淫羊藿甙逆转转化生长因子 β_2 免疫抑制作用的抗肿瘤研究[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2000,7(2):127-130.
- [5]王谦,张玲,毛海婷,等.中药淫羊藿苷抑制肝癌 HepG2.2.15 细胞增殖和免疫逃逸作用研究[J].中国免疫学杂志,2007,23(10):809-119.
- [6]唐菁,张玲,顾洪涛,等.淫羊藿苷、黄芩苷联合多柔比星抑制肝癌细胞 APRL 表达和逆转肿瘤免疫[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2007,14(6):615-215.
- [7]李翠玲,张玲,顾洪涛,等.淫羊藿苷体内抑瘤作用及其机制[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2007,14(2):731-241.
- [8]葛林阜,董政军,姜国胜,等.淫羊藿苷对急性早幼粒白血病细胞体内外效应的研究[J].肿瘤防治杂志,2001,8(6):622-624.
- [9]李贵新,张玲,王芸,等.淫羊藿甙诱导肿瘤细胞凋亡及其机制的研究[J].中国肿瘤生物治疗杂志,1999,6(2):131-135.

- [10]葛林阜,董政军,姜国胜,等.淫羊藿甙对耐药与非耐药 HL-60 细胞增殖分化的作用[J].中华实用医学,2001,3(18):9-11.
- [11]张玲,王芸,毛海婷,等.淫羊藿甙抑制肿瘤细胞端粒酶活性及其调节机制的研究[J].中国免疫学杂志,2002,18(3):191-196.
- [12]郭铁军,白厚桥,温培娥,等.HL-60 细胞淫羊藿甙诱导后信号传导因子表达变化与意义[J].国际肿瘤学杂志,2006,33(4):300-303.
- [13]谢超,董伟,温培娥,等.曲古霉素 A 和淫羊藿甙诱导 HL-60 细胞分化过程中 nm23 和 c-myc 及 G-CSF 表达变化的研究[J].中华肿瘤防治杂志,2008,15(7):184-189.
- [14]狄凯军,章静波.淫羊藿苷与 HMBA 衍生物单独及联合作用对 K562 细胞生长的影响及其机制研究[J].癌症进展,2003,1(1):42-45.
- [15]王菲,郑杨,肖洪彬,等.择时服用淫羊藿对性激素水平的影响[J].中医杂志,2001,42(10):619-620.
- [16]江永南,莫红缨,陈济民.淫羊藿黄酮磷脂复合物防治去势大鼠骨丢失的实验研究[J].中国中药杂志,2002,27(3):221-224.
- [17]王晓稼,郑树.植物雌激素与乳腺癌研究进展[J].国外医学:肿瘤分册,2004,31(1):57-60.
- [18]叶海勇,刘健,楼宜嘉.淫羊藿苷衍生物的制备及其雌激素样作用研究[J].浙江大学学报(医学版),2005,34(2):131-136.
- [19]刘海平,左文述,李会庆.植物雌激素与前列腺癌[J].肿瘤防治杂志,2003,10(3):325-328.
- [20]HUANG X, ZHU DY, LOU YJ. A novel anticancer agent, icaritin, induced cell growth inhibition, g1 arrest and mitochondrial transmembrane potential drop in human prostate carcinoma PC-3 cells[J]. European Journal of Pharmacology, 2007, 564(1): 26-36.
- [21]王大光,朱文元,马慧军.淫羊藿苷等 6 种中药单体抑制 Cloudman S91 黑素瘤细胞株黑素合成的研究[J].临床皮肤科杂志,2004,33(4):202-205.
- [22]王大光,朱文元,马慧军,等.淫羊藿苷抑制正常黑素细胞黑素合成的研究[J].临床皮肤科杂志,2004,33(8):460-462.

- 1 上海市中医医院科研处(200071);
- 2 复旦大学附属华山医院中医科

对党参、黄芪、五味子、酸枣仁药理作用概述

周健*

【摘要】 参芪五味子片具有健脾益气,宁心安神的功效,本文旨在将参芪五味子片中主要成分南五味子、党参、黄芪、酸枣仁(炒)相同药理作用的研究报道进行综述。不但能够丰富参芪五味子片的文献资料,而且可以开发其在临床上的新用途,为其药效物质基础及作用机制的研究奠定基础。

【关键词】 参芪五味子片;南五味子;党参;黄芪;酸枣仁(炒);药理作用

参芪五味子片主要由南五味子、党参、黄芪、酸枣仁(炒)组成,具有健脾益气,宁心安神的功效,用于气血不足、心脾两虚所致的失眠、多梦、健忘、乏力、心悸、气短、自汗。近