

## 综述

## 中药诱导肿瘤细胞凋亡的研究

郭宇飞 孙秀琳

(河南中医学院第二附属医院,河南省郑州市东风路6号,450002)

**摘要** 自80年代“凋亡”在肿瘤界盛行以来,中药抗癌又有了新的理论,国内外学者对中药诱导凋亡的可行性进行了广泛探讨。在此,我们结合细胞凋亡的相关理论就抗癌单味中药或有效成分和复方诱导的肿瘤细胞凋亡作用及调控基因的机制作一综述。

**关键词** 肿瘤细胞凋亡/中医药疗法

细胞凋亡(Apoptosis, Apo)又称为程序性死亡,是由基因控制的细胞自我消亡过程。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降解成寡聚小体,电泳带谱表现为特征性梯状带,无整个组织的破坏和炎性反应。分子肿瘤学的研究发现,某些癌基因和抑癌基因,如C-myc, P53和Bcl-2的主要功能就是调节细胞凋亡,从而影响肿瘤的发生与发展。近些年来,越来越多的研究证实,许多中草药具有诱导细胞凋亡的作用。

### 1 单味中药或有效成分诱导的肿瘤细胞凋亡作用及调控基因机制

**1.1 毒性中药:**砒霜、马钱子、蟾酥、雄黄、斑蝥等都是外用剧毒中药,中医常“以毒攻毒”用以对肿瘤的治疗,许多学者对其抗癌的细胞凋亡机制进行了大量研究。去甲斑蝥素<sup>[1]</sup>对K562细胞有较强的增殖抑制作用,24h后达到凋亡高峰,各浓度去甲斑蝥素作用24h后,G1期细胞百分数均减少,S期与G2+M期细胞百分数增加,呈现G2+M期阻滞现象,且有明显的时间和剂量效应。雷公藤红素可有效地诱导HMC-1细胞凋亡,主要发生在S期。凋亡的发生与其上调促凋亡基因bax、C-myc和下调抑凋亡基因Bcl-2的表达有关<sup>[2]</sup>。雄黄对HL-60、NB4、K562和K562/ADM均有促凋亡作用。且作用的早期主要以细胞凋亡为主,临床用雄黄治疗慢性粒细胞性白血病效果明显<sup>[3-6]</sup>。砒霜可促进急性早幼粒细胞白血病(APC)细胞株NB4细胞凋亡,表现为核碎裂,出现凋亡小体。

**1.2 理气药:**研究表明调肝理脾方药血清可以通过减少Bcl-2和FasL的表达与增加P53和Fas的表达的环

节干预大鼠肝星状细胞凋亡<sup>[7]</sup>。天花粉蛋白可诱导胃癌细胞MKN245凋亡,张春阳等发现凋亡相关基因野生型P53蛋白表达增加,而Bcl-2、C-myc蛋白表达未出现显著性改变<sup>[8]</sup>。李侠、宋其林等<sup>[9]</sup>报告姜黄素对人胃癌细胞SGC-7901有浓度依赖性的细胞毒作用,能明显抑制SGC-7901细胞增殖,同时具有一定的杀伤作用。

**1.3 补益药:**人参皂苷诱导人T淋巴细胞白血病细胞株(6T-CEM)凋亡的机理是通过抑制凋亡基因Bcl-2基因表达、降低Bcl-2/bax比率。人参皂苷G-Rh2诱导人黑色素肿瘤A375-S2细胞凋亡,这种作用是通过细胞内Caspase一类半胱氨酸蛋白酶进行信号传导的,G-Rh2对A375-S2细胞的周期没有影响<sup>[10]</sup>。李贵新等<sup>[11]</sup>从形态学、DNA电泳、流式细胞仪及凋亡基因Bcl-2、C-myc表达等多方面系统研究表明,淫羊藿能体外诱导肿瘤细胞HL-60、U937凋亡,有典型的细胞凋亡形态学和生化特征且有时间和剂量依赖性,使S期细胞减少和G0/G1期细胞增多,并可下调Bcl-2和C-myc基因的PNA和蛋白表达水平,这可能是淫羊藿苷诱导肿瘤细胞凋亡的机制。甘草酸是甘草中最重要的有效成分之一,研究表明甘草酸对人癌细胞增殖有明显的诱导和抑制其凋亡的作用<sup>[12]</sup>。

**1.4 活血药:**如Bhaumik S等<sup>[13-14]</sup>研究发现,莪术提取物可诱导体外培养的AK-5肿瘤细胞凋亡,从而抑制AK-5肿瘤细胞的生长。研究表明<sup>[15-16]</sup>莪术和三棱用于治疗各期肿瘤患者,可增强免疫力,改善血液循环,抑杀癌细胞,缓解病情。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期及M期,诱发细胞凋亡<sup>[17]</sup>。董丽华等<sup>[18]</sup>研究发现中药复方去甲斑蝥素既有直接杀伤肿瘤作用,又有活血化瘀、通络开窍、改善循环的作用,血液循环的改善能使肿瘤的乏氧成份减少,提高肿瘤放射敏感性。何全清等<sup>[19]</sup>研究发现经丹参酮IIA处理的人肺癌SPC-A-1细胞,其促凋亡基因P53、Bax、Fas表达水平显著升高,而凋亡抑制基因Bcl-2表达水平则显著降低。

## 2 复方中药诱导的肿瘤细胞凋亡作用及调控基因机制

中药复方诱导肿瘤细胞凋亡,对癌基因调控有多因素、多层次、多极联的作用特点,通过对基因的表达进行干预、影响调节基因表达的水平<sup>[20]</sup>。复方是中医用药的主要形式,是中药有别于化学药的重要特点之一。复方中药治疗癌症的作用是多靶点、多机制的,其中机制之一是诱导癌细胞凋亡,下面是几类常用抗肿瘤方剂。

2.1 扶正固本类方剂:刘平等<sup>[21]</sup>观察到,不同扶正药物及配伍对 SMMC-7721 人肝癌细胞增殖影响的结果表明,养阴药(沙参、麦冬)在降低细胞的核浆比例,抑制细胞的 AFP 分泌量,提高 ALB 生成量以及细胞内 cAMP 含量方面均有显著的效果。与益气药(黄芪、白术)合用时,在降低细胞的核浆比例,提高细胞的白蛋白分泌量等方面均显著强于单纯养阴药,充分显示出益气养阴在诱导肝癌细胞分化方面有重要意义。由淫羊藿苷、黄芪、丹参等组成的补肾化痰方对体外培养的 HL-60 细胞无明显细胞毒作用,但可抑制 HL-60 细胞增殖<sup>[22]</sup>。

2.2 健脾理气类:健脾理气药及健脾方具一定的诱导凋亡及抑制肝癌细胞效应,四君子汤<sup>[23]</sup>有诱导裸小鼠移植性人胃癌细胞凋亡的作用。四君子汤、SRRS 方剂在体内的抑瘤作用与诱导胃癌细胞凋亡有关,其诱导细胞凋亡作用可能主要与健脾药物有关。诱导肿瘤细胞凋亡可能是健脾药物抗癌作用<sup>[24]</sup>的机制之一。周振华等<sup>[25]</sup>的研究表明,诱导 HAC 肝癌细胞凋亡并上调肿瘤细胞 bax 基因蛋白表达,可能是健脾理气方抗癌机制之一。

2.3 化痰散结类:祛痰化痰方能够诱导食管癌细胞凋亡,其分子机制可能与抑制 P53 基因突变,下调 Bcl-2 基因表达有关<sup>[26]</sup>。何玉军等<sup>[27]</sup>的研究表明,复方中药软坚消肿液对动物移植肿瘤有明显的抑制作用,可诱导 S180 肿瘤细胞和人胃癌细胞凋亡,复方中药处理的小鼠,瘤细胞呈现典型凋亡细胞特征,Northern 杂交显示癌基因 Bcl-2 表达下调,C-myc 和 P53 表达增强。扶正荡邪合剂可使小鼠腹水肝癌细胞 Hca-F25/c1-16A3, DNA 凝胶电泳出现梯形条带,Bcl-2 蛋白表达显著减少,SDS-聚丙烯酰胺电泳 25KD 蛋白含量显著降低<sup>[28]</sup>。提示该合剂通过使 DNA 断裂及抑制 Bcl-2 表达而诱导细胞的凋亡,从而起到抗肿瘤作用。

2.4 攻毒散结类:李勤等<sup>[29]</sup>研究发现中药安迪粉针剂(由蟾酥和人参提取液组成)对多种离体消化系乏氧肿瘤细胞具有细胞毒作用,能延长其倍增时间,降低其存活率。

## 3 讨论

抗癌中药与化疗药物相比,其优势之一是不不良反应小,易被患者接受。几十年以来,我国对肿瘤的中医药治疗及机制进行了大量的科学研究,包括对抗癌化疗药的方法进行了中药抗癌筛选,并开展了对辨证论治的实验探索,以求更好的运用中医理论,把不同种类的抗肿瘤药物组成复方并更突出的发挥其抗肿瘤的作用。中药化学成分复杂,药理作用广泛,其抗肿瘤机制是从多个层面、多个环节、多个部位发挥作用的,显示出明显的多靶点效应。虽然现在还有许多的中药及其有效成分抗肿瘤机理尚不完全清楚,但随着抗肿瘤药物研制过程中难题的解决和免疫学、分子生物学技术和中药药理学的不断发展,以及中药提取技术的日益成熟,中药必将能够更好地预防和治疗恶性肿瘤。

### 参考文献

- [1] 陈家旭,刘晓兰,刘燕,等.去甲斑蝥素诱导 K562 细胞凋亡的影响. 中国医药学报,2000,15(2): 21.
- [2] 鲍一笑,余润泉,张登海,等.雷公藤红素对人肥大细胞白血病细胞系 HMU-1 作用的实验研究.中华血液学杂志,1999,20(3): 146.
- [3] 白月辉,黄世林.雄黄对及 HL-60、NB4 细胞的促凋亡作用.中华血液学杂志,1998,19(9): 477.
- [4] 张晨,黄世林,卢步峰,等.雄黄诱导细胞 K562 凋亡的研究,中国中医基础医学杂志,1999,165(3): 30.
- [5] 张晨,黄世林,邹丽娟,等.雄黄诱导 K562/ADM 细胞凋亡的研究.大连医科大学学报,1999,21(1): 11.
- [6] 王梦昌,郭桂丽,刘陕西,等.雄黄治疗慢性粒细胞性白血病 7 例疗效观察.陕西医学杂志,2000,31(2): 152.
- [7] 孙劲晖,丁霞,田德禄.调肝脾方药血清对大鼠离体肝星状细胞相关凋亡基因产物的影响,ACMP,2005,6(33):16.
- [8] 张春阳,贡宜萱,马辉,等.双光子及共聚焦激光扫描显微术研究天花粉蛋白对人绒癌细胞作用机制.生物化学与生物物理进展,2001,28(5):717-721.
- [9] 李侠,宋其林.姜黄素对人胃癌细胞 SGC-7901 的细胞毒性.中国药理与毒理学杂志,1999,13(1):28-30.
- [10] 费晓方,王本祥,田代真一,等.人参皂苷 G-Rh2 对人黑色素瘤 A375-S2 细胞的促凋亡作用.中国药理学报,2002,23(4):315-322.
- [11] 李贵新,张玲,等.淫羊藿甙诱导白血病细胞凋亡及其对癌基因表达的影响.中华血液学杂志,2002,23(6):322-323.
- [12] 马靖,符乃阳,李玉梅,等.甘草提取物体外选择性诱导几种人肿瘤细胞凋亡.癌症,2001,20(8):806-811.
- [13] Bhaumilk S, Anjum R, Rangaraj N, et al. Curcumin mediated apoptosis in AK-5 tumor cells involves the production of reactive oxygen intermediates. FEBS Lett, 1999, 456:311.
- [14] Khar A, Ali AM, Pardhasaradhi BV, et al. Antitumor activity of curcumin is mediated through the induction of apoptosis in AK-5 tumor cells. FEBC Let, 1999, 445:165.
- [15] 齐元富,柳长华.肿瘤病实用方.北京:人民卫生出版社,1999.
- [16] 徐树楠.中药临床应用大全.石家庄:河北科技出版社,1991.
- [17] 杨桦,王仙平.槐香烯抗癌作用与诱发肿瘤细胞凋亡.中华肿瘤杂志,1996,18(1):169-172.
- [18] 董丽华,曲雅勤,刘锋,等.复方去甲斑蝥素合并放射治疗中晚期食

- 管癌近期疗效的临床观察. 吉林医学, 2002, 5: 30.
- [19] 何全清, 周清华, 袁淑兰, 等. 丹参酮诱导人肺癌细胞凋亡及其分子机制. 中国肺癌杂志, 2002, 5(4): 257-259.
- [20] 金春峰, 王守岩, 蔡玉文, 等. 中药复方诱导肿瘤细胞凋亡的研究述评. 辽宁中医学院学报, 2004, 6(3): 233-234.
- [21] 刘平, 周建锋. 益气养阴诱导 SMMC-7721 肝癌细胞分化作用与意义. 中国中医药基础医学杂志, 2000, 6(8): 29-34.
- [22] 李贵新, 张玲, 王芸. 淫羊藿诱导肿瘤细胞凋亡及其机制. 中国肿瘤生物治疗杂志, 1997, 4(3): 235.
- [23] 赵爱光, 杨金坤, 赵海磊, 等. 四君子汤诱导裸小鼠移植性人胃癌细胞凋亡的初步研究. 癌症, 2001, 20(2): 164-167.
- [24] 赵爱光, 杨金坤, 赵海磊, 等. 健脾中药诱导人胃癌细胞裸小鼠移植瘤细胞凋亡的实验研究. 世界华人消化杂志, 2000, 8: 737-740.
- [25] 周振华, 宋明志, 于尔辛, 等. 健脾理气方对小鼠 HAC 肝癌细胞凋亡和 bax 基因蛋白表达影响的实验研究. 中国中西医结合脾胃杂志, 2000, 82: 78-79.
- [26] 何玉军, 苏安英, 柴锡庆, 等. 用血清药理学方法观察中药复方制剂诱导人胃癌细胞凋亡的研究. 综合临床医学, 1998, 14: 30.
- [27] 何玉军, 悦随士, 苏安英, 等. 中药复方软坚消肿液抑瘤实验研究. 医学理论与实践, 1999, 1210: 568-570.
- [28] 张红, 张立秋, 左云飞, 等. 扶正荡邪合剂诱导肝癌腹水瘤细胞系 Hca-F25/c1-16A3 凋亡的实验研究. 中药药理学与临床, 1998, 145: 27-28.
- [29] 李勤, 谢艳华, 孙纪元, 等. 中药安迪粉剂对离体肿瘤细胞的细胞毒作用. 西安交通大学学报医学版, 2003, 24(4): 390-391.

(2008-03-04 收稿)

## 三七通舒胶囊治疗椎动脉型颈椎病 30 例

闫可欣<sup>1</sup> 赵红宁<sup>2</sup> 靳晓利<sup>1</sup> 钞建峰<sup>1</sup>

(1 河南省南阳市中医院, 473000; 2 成都中医药大学 2005 级硕士研究生)

**关键词** 颈椎病, 椎动脉型/中医药疗法; @ 三七通舒胶囊

三七通舒胶囊具有活血化瘀、活络通脉; 抗血小板聚集、抗血栓形成的功能。目前主要用于心脑血管栓塞性疾病, 主治卒中、半身不遂、口舌歪斜、言语蹇涩、偏身麻木。我们应用三七通舒胶囊治疗椎动脉型颈椎病取得良好的效果, 现报道如下。

### 1 临床资料

60 例椎动脉型颈椎病患者均为神经内科 2006 年 5 月~2007 年 4 月的门诊患者, 男 22 例, 女 38 例; 年龄 35~65(42±9) 岁; 其中首次发病 29 例, 第 2 次发病 19 例, 第 3 次发病 12 例。所有病例均符合以下诊断标准: 以眩晕(旋转、浮动或摇晃性)为主要症状, 伴有不同程度的头痛、上肢麻木等; 颈椎 X 线片均见颈椎骨质增生、关节退行性病变和(或)椎间盘病变。排除条件: 1) 脑梗死、脑出血、肿瘤以及眼源性、耳源性、位置性、中枢性、药源性等眩晕; 2) 颈椎或颅底先天性畸形、胸廓上口综合征及颈部外伤所致的颈性眩晕; 3) 合并严重心、肝、脑、肾疾病, 对本研究所用药物过敏及同时使用其他治疗眩晕药物者; 4) 精神疾病患者及妊娠、哺乳期妇女; 5) 年龄 > 70 岁及知情不同意接受治疗者。

### 2 治疗方法

治疗组口服三七通舒胶囊每次 0.1 g, 1 日 3 次, 并配合氟桂利嗪每日 1 次, 每次 5mg, 7 天为 1 个疗程。对照组单纯应用氟桂利嗪每日 1 次, 每次 5mg, 7 天为 1 个疗程。此外, 所有患者均卧床休息, 对 4 例紧张、焦虑者给予适量镇静药物, 部分呕吐患者酌情补液和补充电解质。

### 3 疗效评定

治疗 1 周后, 采用模拟视觉评分法(VAS 法)判定疗效: 划一 10cm 的直线, 每隔 1cm 为一小格, 直线的左端为 10 分, 以每小格 10 分递增, 直线右端为 100 分。让患儿根据自己的眩晕程度选择合适分值。眩晕症状缓解或明显减轻 75%~100% 为显效, 眩晕减轻 25%~74% 为有效, 眩晕减轻 < 25% 为无效。疗程结束后随访 3 个月。

### 4 结果

治疗组 30 例, 显效 24 例, 有效 5 例, 无效 1 例, 有效率 96.7%; 对照组 30 例, 显效 13 例, 有效 12 例, 无效 5 例, 有效率 83.3%; 两组比较,  $P < 0.01$ 。随访 3 个月, 治疗组无复发, 而对照组复发 6 例。

### 5 讨论

椎动脉型颈椎病是指颈椎间盘病变所致患椎失稳或骨质增生, 加之某些病因的作用, 可导致椎-基底动脉缺血, 继而脑干或迷路供血不足而出现眩晕等症状。从本结果可看出, 三七通舒胶囊能较快改善症状, 减轻患者痛苦。三七通舒胶囊在制备的过程中, 一次性将具有活血作用的三七三醇皂苷(PTS)与具有消炎镇痛作用的三七二醇皂苷(PDS)进行了有效分离, 使三七三醇皂苷总含量达 80% 以上。三七三醇皂苷是三七中的主要活血成分, 其主要活性成分人参三醇皂苷 Rg1 的含量达 60% 以上, Rg1、R1、Re 三者的含量约达 80%, 能够改善脑缺血功能障碍, 恢复缺血性脑代谢异常, 抗血小板聚集, 降低全血黏度。随访 3 个月, 治疗组无复发, 提示三七通舒胶囊可能具有较好的远期疗效。

(2007-09-17 收稿)