

综 述

马齿苋多糖对溃疡性结肠炎相关性结肠癌
IL-6/STAT3 信号通路的影响

王 倩 范文涛

(陕西中医学院, 咸阳, 712046)

摘要 最新研究报道,慢性炎症是导致肿瘤发生、发展的重要因素。结肠、直肠的慢性炎症导致炎症局部组织发生反复的损伤、修复、增生,最终引起癌变。因此,研究如何干预慢性炎症癌变成为降低结直肠癌的发生的重要方法。本文探讨马齿苋对肠道炎症及肿瘤发生、发展的影响,及其与 IL-6/STAT3 通路的关系。为预防炎症性肠病癌变,提供新的研究思路。

关键词 马齿苋多糖;溃疡性结肠炎相关性结肠癌;IL-6/STAT3

Effect of Purslane Polysaccharide on Ulcerative Colitis Associated Colorectal Cancer and IL-6 / STAT3 Pathway

Wang Qian, Fan Wentao

(Shanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China)

Abstract Latest reports showed that chronic inflammation is an important factor leading to tumors. Chronic inflammation of the colon and rectum would lead to repeated damage, repair and proliferation of the local tissues in inflammation area, and eventually cause cancer. Therefore, finding out how to intervene the chronic inflammation so as to decrease the occurrence of colorectal cancer has become an important method. This article explored the effects of purslane on intestinal inflammation, occurrence and development of tumor, as well as its relation to IL-6/STAT3 pathway. It provided new research ideas to the prevention of inflammatory bowel diseases.

Key Words Purslane polysaccharide; Ulcerative colitis associated colorectal cancer; IL-6 / STAT3

doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2013.10.044

结直肠慢性炎症反复损伤、修复、增生,引起基因突变及细胞癌变。因此,炎症性肠病的早期干预是预防癌变的重要途径。本文探讨马齿苋对 IL-6/STAT3 信号通路的影响,为预防炎症性肠病癌变,降低结直肠癌发病率,提供新的研究思路。

1 溃疡性结肠炎相关性结肠癌的发病机制

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, uc)是一种病因复杂的消化道疑难病,在西方国家的发病率高达 234/10 万,在我国也呈逐年上升趋势。由于结肠炎症反复发作,迁延不愈,25 月以上病程癌变率高达 40%。慢性炎症的反复损伤、修复、增生、引起基因突变,从而引起细胞癌变,大约有 20% 的人类癌症来源于慢性炎症^[1]。据报道,上海市的结肠癌发病率、病死率均明显升高,在众多恶性肿瘤中其病死率已跃居第 2 位。因此,对于结肠炎症的有效治疗是阻止结肠炎向结肠癌演变的重要手段^[2]。

炎症因子在溃疡性结肠炎癌变机制中起着举足轻

重的作用,溃疡性结肠炎是一种慢性炎症性病变,癌变模式为炎症—不典型增生(低度、高度)—癌变。白介素等多种炎症因子参与溃疡性结肠炎的癌变过程^[3]。临床研究发现,结肠癌患者的血清和癌组织中 IL-6 水平均增高,且 IL-6 的浓度与肿瘤大小、肿瘤转移、预后和生存率相关^[4]。这些结果提示 IL-6 可能与结肠癌发病有关。后继的研究发现,sIL-6R 能够通过调节结肠肿瘤细胞与血管内皮的粘附促进肿瘤转移灶形成^[5]。在炎症肠病患者中,IL-6 信号通路下游关键调节子 STAT3 持续活化,而在多种人类肿瘤中也可观察到 STAT3 持续激活,如宫颈鳞状细胞癌^[6]。甚至有学者因 STAT3 可以诱导培养细胞向癌细胞转化以及在裸鼠中 STAT3 促肿瘤形成而将它归为致癌基因^[7]。目前认为,STAT3 促肿瘤机制可能是 STAT3 信号通路上游 IL-6 信号转导失调导致 p-STAT3 增高,进而引起通路下游抗凋亡基因和细胞周期相因子表达失调,最终导致肿瘤的发生^[8]。

2 IL-6/STAT3 信号通路在溃疡性结肠炎相关性结肠癌形成中的作用

IL-6/STAT3 信号通路在结肠癌发病机制中扮演非常重要的角色,有可能成为新的治疗靶点^[9]。大量临床和动物实验证实阻断 IL-6/STAT3 通路传导是治疗结肠癌的有效手段,研究发现阻断 IL-6/STAT3 信号通路能够抑制实验性黑色素瘤、小鼠前列腺癌以及胃肿瘤的发生,与其能够下调下游 Bcl-xl 分子表达并诱导细胞凋亡有关^[9]。这些研究证实,调控 IL-6/STAT3 通路有潜在的抗肿瘤作用。对炎症、癌症中 IL-6/STAT3 通路的深入研究,为研发针对此通路的特异性药物提供了理论基础^[10]。这些新的药物可以靶向性的针对炎症瀑布反应中 IL-6/STAT3 信号通路的效应因子产生作用,进而抑制结肠癌的发生和发展。为结肠癌的诊疗提供新思路,并有可能成为结肠癌治疗的有效手段^[11]。

3 马齿苋多糖对 IL-6/STAT3 信号通路的影响

马齿苋为马齿苋科植物马齿苋 (*Portulaca oleracea* L.) 的干燥地上部分,首载于《神农本草经》。性味酸寒,归肝、大肠经。功效主治:清热解毒,凉血止血,用于热毒血痢^[12]。现代药理研究发现马齿苋包含多糖类、黄酮类、生物碱类等多种化学成分,其中马齿苋多糖具有抗氧化活性、并能提高小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬功能,促进淋巴细胞转化,调节机体的免疫功能^[13]。能抑制炎症趋化因子及其受体 CINC-1 及 CXCR2 的表达,从而影响中性粒细胞向炎症区域的趋化^[14]。

多糖是由单糖基通过糖苷键连接而成的化合物^[15]。越来越多的研究证明,多糖不但能治疗使机体的免疫系统受到严重损伤的癌症,还能治疗多种免疫缺损疾病,如慢性病毒性肝炎和某些细菌和病毒引起的慢性病,还能治疗风湿病之类的疾病,有的多糖还能诱导干扰素的产生^[16-17]。总之,多糖具有调节免疫功能、抗肿瘤、抗病毒病菌、降血糖血脂、抗溃疡^[18-19]。与其他植物多糖一样,马齿苋多糖具有广泛的药理作用,主要包括抗肿瘤、抗氧化与调节免疫功能等作用^[20]。

马齿苋多糖可以明显促进体外腹腔巨噬细胞的吞噬功能和 NO 及细胞因子 IL-1 的产生^[21]。巨噬细胞表面存在有多糖受体,马齿苋多糖可能通过与受体结合激活巨噬细胞,促进巨噬细胞分泌 NO 和释放效应因子 IL-1,表明马齿苋多糖可通过活化巨噬细胞,增强机体的免疫反应作用^[22]。

4 马齿苋多糖的抗肿瘤作用

马齿苋多糖具有明确的抗肿瘤活性,可使小鼠 T

淋巴细胞数量增加,体外对肝癌细胞 SMMC7721 的增殖具有一定的抑制作用,体内可使小鼠 S180 腹水瘤分裂指数显著下降,并能明显抑制小鼠 S180 移植性实体瘤生长。可明显促进淋巴细胞的转化,增强小鼠腹腔巨噬细胞吞噬能力,可有效的增加荷瘤小鼠脾淋巴细胞的转化和腹腔巨噬细胞的吞噬能力以及白介素-1 (IL-1) 和白介素-2 (IL-2) 的分泌。其作用机制是提高体内细胞免疫功能而发挥抗肿瘤作用^[23]。

因此,采用马齿苋多糖早期调控 IL-6/STAT3 信号通路,能有效减少溃疡性结肠炎癌变,降低结肠癌发病率,提高患者生存质量,寻找防治结肠癌新的途径。充分发挥中医药整体、多途径、多层次、多靶点的优势,促进中医药现代化的发展。

参考文献

- [1] Kundu JK, Surh Y J. Inflammation: gearing the journey to cancer [J]. *Mutat Res*, 2008, 659 (1-2): 15-30.
- [2] Jones S A, Horiuchi S, Topley N, et al. The soluble interleukin6 receptor: mechanisms of production and implications in disease [J]. *FASEB J*, 2007, 15 (1): 43-58.
- [3] Sartor R B. Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis [J]. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 2006, 3 (7): 390-407.
- [4] Munkholm P. Review article: the incidence and prevalence of colorectal cancer in inflammatory bowel disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006, 18 (2): 1-5.
- [5] Seruga B, Zhang H, Bernstein LJ, et al. Cytokines and their relationship to the symptoms and outcome of cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8 (11): 887-899.
- [6] Galizia G, Oditura M, Romano C, et al. Prognostic significance of circulating IL-10 and IL-6 serum levels in colon cancer patients undergoing surgery [J]. *Clin Immunol*, 2008, 102 (2): 169-178.
- [7] Takahashi H, Inamori M. Life style-related disease and colorectal cancer [J]. *Intern Med*, 2009, 48 (3): 121.
- [8] Ito H, Takazoe M, Fukuda Y, et al. A pilot randomized trial of a human anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in active Crohn's disease [J]. *Gastroenterology*, 2004, 126 (4): 989-996.
- [9] 刘力, 范文涛, 张建安, 等. 马齿苋胶囊加中药灌肠治疗溃疡性结肠炎 37 例 [J]. *陕西中医*, 2007, 28 (10): 1323-1325.
- [10] 刘力, 范文涛. 马齿苋在治疗糖尿病性腹泻中的应用 [J]. *现代中医药*, 2006, 26 (5): 20-22.
- [11] 刘力, 范文涛. 马齿苋胶囊加中药灌肠治疗溃疡性结肠炎临床疗效分析 [J]. *现代中医药*, 2007, 18 (5): 31.
- [12] 刘力, 张瑞娜, 张建安, 等. 马齿苋水煎剂对糖尿病胃轻瘫大鼠糖化血红蛋白与胃动素的影响 [J]. *上海中医药大学学报*, 2009, 23 (4): 62-65.
- [13] 刘霞. 马齿苋对肠运动影响试验研究 [J]. *中国医药导报*, 2007, 4 (9): 106.

(下接第 1260 页)

- 生存质量影响随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2012, 26(8): 34-36.
- [2] 白学章, 张远航. 中老年人肺癌化疗毒副作用防治[J]. 中华适宜诊疗技术杂志, 2006, 24(1): 60-61.
- [3] 刘赛珍. 肺癌化疗副作用的观察和护理体会[J]. 国际医药卫生导报, 2006, 12(22): 97-98.
- [4] 王晓辉, 吴斌, 刘瑾, 等. 肺癌化疗严重药品不良反应的危险因素分析[J]. 药学服务与研究, 2012, 12(4): 303-306.
- [5] 于密林. 参芪扶正注射液对 71 例晚期肺癌患者化疗反应影响的临床观察[J]. 上海医药, 2012, 33(5): 24-25.
- [6] 贾艳玲, 黄云娜. 参芪扶正注射液在老年晚期非小细胞肺癌化疗患者中的增强作用[J]. 中医临床研究, 2012, 4(7): 13-15.
- [7] 包玉花. 生脉注射液对晚期非小细胞肺癌化疗患者生活质量的影响[J]. 中国临床研究, 2011, 24(11): 1037-1038.
- [8] 吴清, 何欣. 生脉注射液联合化疗治疗中晚期肺癌疗效观察[J]. 中国中医药科技, 2012, 19(1): 71-72.
- [9] 华建锋. 蟾酥注射液联合抗生素治疗肺癌化疗后肺部感染分析[J]. 中外医学研究, 2012, 10(22): 40-40.
- [10] 孙竹萍, 王杨, 张岩, 等. 复方苦参注射液配合化疗治疗老年非小细胞肺癌的临床观察[J]. 中国老年学杂志, 2009, 29(8): 1027-1028.
- [11] 严劲松. 参芪十一味片联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 湖北中医杂志, 2012, 34(8): 7-8.
- [12] 周俐斐, 毛伟敏, 芦柏震, 等. 清肺合剂联合化疗治疗老年晚期非小细胞肺癌临床疗效观察[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(9): 2474-2477.
- [13] 王三虎, 冯献斌, 范先基, 等. 金龙胶囊配合辨证分型治疗肺癌临床研究[J]. 中国中医急症, 2009, 18(6): 853-854.
- [14] 汪传香, 吴季, 熊灿娟, 等. 非小细胞肺癌患者化疗相关性呕吐辅助中医健脾化湿方治疗的效果探讨[J]. 中国现代医学杂志, 2011, 21(27): 3428-3430.
- [15] 谭翔文, 陈学芬, 陈正, 等. 健脾益气化痰方辨证加减对肺癌化疗患者癌性疲乏的影响[J]. 中医杂志, 2012, 53(15): 1301-1304.
- [16] 张旭霞, 山广志. 十一味参芪片联合化疗治疗气阴两虚型肺癌 32 例临床观察[J]. 浙江中医杂志, 2012, 47(9): 693.
- [17] 张永杰, 冯莹. 益气消积方对晚期非小细胞肺癌化疗的临床干预观察[J]. 中医临床研究, 2011, 3(14): 3-4.
- [18] 师林, 柯斌, 李永浩. 加味龟鹿二仙胶汤对非小细胞肺癌化疗患者免疫功能的影响[J]. 新中医, 2012, 44(8): 74-76.
- [19] 黎壮伟. 健脾补肾益髓法拮抗肺癌化疗骨髓抑制的疗效观察[J]. 湖北中医杂志, 2012, 34(6): 6-7.
- [20] 祝家成. 清热解毒化痰辅助治疗晚期老年肺癌的临床观察[J]. 中国药物经济学, 2012, (3): 275-276.
- [21] 逢艳, 赵美蓉, 李学军, 等. 消瘤汤配合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 光明中医, 2011, 26(8): 1664-1665.
- [22] 章慧, 王云启, 梁慧, 等. 八珍汤加减治疗非小细胞肺癌术后化疗致骨髓抑制 20 例总结[J]. 湖南中医杂志, 2011, 27(6): 23-25.
- [23] 蔡志强, 张献忠. 加味八珍汤配合西药治疗肺癌化疗后白细胞减少 30 例[J]. 陕西中医, 2012, 33(7): 823-825.
- [24] 孙兆, 杨如意, 张红武, 等. 益气合剂对中晚期肺癌化疗患者免疫功能调节作用的研究[J]. 新中医, 2012, 44(8): 67-68.
- [25] 陈红, 王维. 益气活血中药在晚期非小细胞肺癌治疗中的作用[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(9): 1941-1942.
- [26] 邵晨东. 益肺养阴消积汤配合化疗治疗晚期非小细胞肺癌及对生存质量的影响[J]. 陕西中医, 2011, 32(8): 941-942.

(2013-01-06 收稿)

(上接第 1257 页)

- [14] Lassmann S, Schuster I, Walch A, et al. STAT3 mRNA and protein expression in colorectal cancer; effects on STAT3-inducible targets linked to cell survival and proliferation[J]. J Clin Pathol, 2007, 60(2): 173-179.
- [15] Tsareva S A, Moriggl R, Corvinus F M, et al. Signal transducer and activator of transcription 3 activation promotes invasive growth of colon carcinomas through matrix metalloproteinase induction[J]. Neoplasia, 2007, 9(4): 279-291.
- [16] Corvinus F M, Orth C, Moriggl R, et al. Persistent STAT3 activation in colon cancer is associated with enhanced cell proliferation and tumor growth[J]. Neoplasia, 2005, 7(6): 545-555.
- [17] Kusaba T, Nakayama T, Yamazumi K, et al. Expression of p-STAT3 in human colorectal adenocarcinoma and adenoma; correlation with clinicopathological factors[J]. J Clin Pathol, 2005, 58(8): 833-838.
- [18] Dymicka - Piekarska V, Matowicka - Karna J, Gryko M, et al. Relationship between soluble P-selectin and inflammatory factors (interleukin-6 and C-reactive protein) in colorectal cancer[J]. Thromb Res, 2007, 120(4): 585-590.
- [19] Alonzi T, Newton I P, Bryce P J, et al. Induced somatic inactivation of STAT3 in mice triggers the development of a fulminant form of enterocolitis[J]. Cytokine, 2004, 26(2): 45-56.
- [20] Carey R, Jurickova I, Ballard E, et al. Activation of an IL-6/STAT3-dependent transcriptome in pediatric-onset inflammatory bowel disease[J]. Inflamm Bowel Dis, 2008, 14(4): 446-457.
- [21] Laurence A, Tato C M, Davidson T S, et al. Interleukin-2 signaling via STAT5 constrains T helper 17 cell generation[J]. Immunity, 2007, 26(3): 371-381.
- [22] Harris T J, Grosso J F, Yen H R, et al. Cutting edge: An in vivo requirement for STAT3 signaling in TH17 development and TH17-dependent autoimmunity[J]. J Immunol, 2007, 179(7): 4313-4317.
- [23] Dowdall J F, Winter D C, Andrews E, et al. Soluble interleukin-6 receptor (sIL-6R) mediates colonic tumor cell adherence to the vascular endothelium: a mechanism for metastatic initiation[J]. J Surg Res, 2002, 107(1): 1-6.

(2012-12-11 收稿)