

综 述

半枝莲抗肿瘤药理研究进展

石梦莹 卢小路 熊思会 史玉荣 张茂佳 徐海波

(成都中医药大学药学院,中药资源系统研究与开发利用省部共建国家重点实验室培育基地,成都,611137)

摘要 肿瘤恶性程度高,近年来研究显示,中药半枝莲具有多方面治疗肿瘤的作用,兹就半枝莲抗肿瘤作用作一概述,为半枝莲抗癌的靶向治疗奠定基础。

关键词 半枝莲;抗肿瘤;分子机制

The Pharmacological Effect of Barbated Skullcup Herb on Cancer

Shi Mengying, Lu Xiaolu, Xiong Sihui, Shi Yurong, Zhang Maojia, Xu Haibo

(Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, State Key Laboratory for Research and Development of Chinese Materia Medica, Chengdu 611137, China)

Abstract Cancer has high probability of malignancy. Recent studies show that Barbated Skullcup Herb has anti-tumor capability of several aspects. This article summarized the research progress on its anti-tumor effect and underlying mechanism of this Chinese medicinal, so as to lay a foundation for targeted therapy of cancer with the herb.

Key Words Barbated Skullcup Herb; Anti-tumor; Molecules mechanism

中图分类号:R285.5 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.04.046

肿瘤是严重威胁人类健康的疾病,治疗肿瘤刻不容缓。随着抗肿瘤研究的日益深入,中药因其不良反应较少且疗效已得普遍认可,成为了近年来肿瘤治疗的研究热点。2010 版《中华人民共和国药典》载半枝莲为(*Scutellaria barbata*)唇形科黄芩属植物半枝莲(*Scutellaria barbata* D. Don)的干燥全草,又称并头草、牙刷草、狭叶韩信草。归肺、肝、肾经,具有清热解毒、散瘀利尿等功效^[1]。其性凉,味辛而微苦,最早收录于《外科正宗》一书。临床治疗结果及实验研究表明,半枝莲抗肿瘤的药理作用主要归纳为以下五个方面:抑制肿瘤细胞增殖、免疫调节、抗肿瘤血管生成、抑制肿瘤细胞的端粒酶活性、抗氧化。

1 抑制肿瘤细胞增殖

据文献报道,半枝莲对肝癌、肺癌、人结肠癌、人鳞舌癌、白血病等多种肿瘤细胞均有一定的抑制作用。

1.1 抑制肝癌细胞增殖 Gao J 等^[2]发现半枝莲总黄酮提取物通过线粒体途径诱导人肝癌 MHCC97-H 细胞凋亡。据王洪琦等^[3]报道半枝莲能诱导 HSP70

蛋白的表达,致使小鼠腹水肝癌 H22 细胞坏死和凋亡;增强化疗药 DDP 的抑瘤作用^[4]。Xu H. 等^[5]研究显示半枝莲提取物具有增加低剂量 5-Fu 对 Bel-7402 细胞凋亡诱导效应的作用,其机制是引起细胞中与凋亡相关蛋白的改变:提高 caspase-3 活性,增强 P53、bax 的表达,并下调 bid、bcl-2 的表达。林敬明^[6-7]通过实验证实半枝莲可能通过激活 Bcl-2 基因家族^[8]抑癌基因,抑制 QGY-7701、Hep-G2 细胞增殖。刘佳维^[9]将半枝莲多糖作用于 SMMC7721 肝癌细胞,发现药物可通过下调 CDK2、E2F1 mRNA 表达,进而阻止癌细胞生长。此外,半枝莲对移植性肿瘤(肉瘤 S180 和肝癌 H22)具有显著的抑制作用,且有一定的量效关系^[10]。代志军等^[11]研究表明半枝莲粗提物对二乙基亚硝胺导致的大鼠实验性肝癌具有一定抑制作用,并改善肝功能的各项指标,减轻大鼠肝损伤。宋高臣^[12]等报道半枝莲多糖可通过升高抑癌基因 Rb、P16 的蛋白表达,抑制 HepA 细胞的增殖。

1.2 抑制肺癌细胞增殖 Yin X 等^[13]经实验证实半枝莲乙醇提取物能有效抑制人肺癌细胞株 A549

基金项目:国家自然科学基金面上项目(编号:81573813;81173598);人社部留学人员科技活动择优资助项目(编号:2011508);四川省科技厅“中药药理四川省青年基金科技创新研究团队”(编号:2014TD0007);四川省教育厅重点科技项目(编号:12ZA038)

作者简介:石梦莹(1991.01—),女,甘肃张掖人,硕士,主要研究方向:中药抗肿瘤药理,E-mail:smy_5588@126.com

通信作者:徐海波,教授,研究方向:中药抗肿瘤药理,E-mail:xuhb@hotmail.com

的增殖,可能与促进细胞编程性死亡和细胞毒作用有关。Yang X 等^[14]报道称半枝莲多糖可能通过调控 c-Met 信号通路抑制肺癌 D-95 细胞的增殖。

1.3 抑制人结肠癌细胞增殖 王玉露等^[15]研究发现半枝莲提取物可在剂量和时间方面抑制人结肠癌 HT-29 细胞的增殖,同时上调 p21WAF、p27 mRNA 表达,下调 Pim-1、Pim-2 和 Cyclin D1、Cyclin E、Cdk2、Cdk4、Cdk6 mRNA 的表达。并且,半枝莲提取物氯仿部位能促进 SW620、HT-29、HCT-8 细胞凋亡,可能与上调 Bax、Bcl-2 的表达,下调 Cyclin D1、Cdk4 的表达有关^[16-18]。

1.4 抑制白血病细胞增殖 另有研究表明半枝莲乙醇提取物能明显抑制人类慢性髓性白血病 K562 细胞增殖,其机制可能与活化并增加 Caspase-3 的表达有关^[19]。石锐^[20]经实验证实半枝莲提取物可能通过降低 K562 细胞 VEGF 的浓度和下调 VEG、VEGFR-1 的 mRNA 表达水平,在一定的浓度及时间依赖趋势下抑制 K562 细胞的增殖。

1.5 人舌鳞癌细胞 此外,半枝莲总黄酮提取物对人舌鳞癌 SAS 细胞增殖有抑制作用,可能与 Bcl-2 表达减弱,Bax、Caspase-3 表达增强有关^[21]。

1.6 其他 半枝莲中的挥发油,对 U937 细胞具有一定的体外抗肿瘤作用^[22]。王笑娜^[23]发现半枝莲能抑制人胃癌细胞株 BGC823、SGC-7901 细胞的增殖。

2 增强机体免疫功能

免疫功能的下降或不健全是导致肿瘤发生的重要因素。从中医角度看,肿瘤的发生、发展与人体自身及外周环境有关,因此,能够提高机体免疫力的中药,亦能抑制肿瘤细胞的生长。其中,叶华等^[24]研究发现半枝莲多糖明显促进脾细胞分泌肿瘤抑制因子,如:IL-2、TNF- α 等,增强免疫功能,起到抑瘤作用。蒋月芳等^[25]发现半枝莲可抑制肿瘤组织 VEGF 的表达,并减轻 VEGF 对 DC 分化成熟的抑制,进而增强机体的抗肿瘤免疫。杨珊珊等^[26]报道半枝莲多糖对 S180 小鼠有抗肿瘤作用和免疫增强作用。陈玉等^[27]研究发现半枝莲和白花蛇舌草总多糖对 S180 荷瘤小鼠具有较强抗肿瘤作用,并可以提高其免疫系统功能。

3 抑制肿瘤血管生成

Shiau 等研究表明^[28]半枝莲能有效抑制肿瘤血管生成,其机制可能与抑制肿瘤细胞缺氧诱导因子(HIF-1)的表达及磷酸化其上游调节信号 AKT 有关。Wei L 等^[29]发现半枝莲醇提取物可抑制血管生成

促进因子 VEGF-A 的表达,抑制肿瘤内皮细胞小管样结构形成,其机制可能与调控 Hedgehog 信号通路有关。Dai 等报道^[30]半枝莲总黄酮能通过调节 VEGF 的表达,抑制人脐静脉内皮细胞(HUVECs)的生成。

4 抑制肿瘤细胞的端粒酶活性

端粒酶可使肿瘤细胞染色体在复制过程中不缩短,从而获得无限生存的优势,是恶性肿瘤发生的关键环节。因此,抑制端粒酶活性已成为抗肿瘤治疗的新热点。李洁等^[31]研究发现半枝莲含药血清能明显降低 PG 细胞端粒酶活性,从而抑制其生长。

5 抗氧化

王志远等^[32]发现半枝莲酸性多糖 SBPs 对羟基自由基和超氧自由基的清除作用明显,表现出较好的体外抗氧化活性。张晶等^[33]研究发现半枝莲多糖可明显提高 S180 荷瘤小鼠抗氧化酶系的活力,进而发挥其抗肿瘤作用。

6 讨论

综上所述,半枝莲抗肿瘤的药理作用是多途径的,特别是在信号传导通路、端粒酶活性及相关抑瘤基因的表达等方面具有明显优势。然而,半枝莲具有多种生物活性,化学成分复杂,目前虽有大量研究,但其抗肿瘤作用机制尚未明了,尤其是对具有抗肿瘤作用的有效成分仍缺乏系统深入的研究,半枝莲药效成分的体内药动学研究也鲜有报道。因此,应加强剖析半枝莲抗肿瘤的药效物质基础及确切分子机制,为更好地开发、利用半枝莲提供可靠的理论依据,为实现临床靶向辨病施药奠定基础。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 2010 年版一部[S]. 北京:中国医药科技出版社,2010:109-110.
- [2] Gao J, Lu WF, Dai ZJ, et al. Induction of apoptosis by total flavonoids from *Scutellaria barbata* D. Don in human hepatocarcinoma MHCC97-H cells via the mitochondrial pathway[J]. *Tumour Biology*, 2014, 35(3):2549-2559.
- [3] 王洪琦,崔娜媚,胡玲,等. 清热解毒和补益中药对小鼠肝癌 H22 细胞的作用及免疫学机制[J]. *广州中医药大学学报*, 2006, 23(2):156-158.
- [4] 李洁,孙静. 中药半枝莲对肝癌 H22 荷瘤小鼠抑瘤作用的研究[J]. *时珍国医国药*, 2009, 20(5):1233-1234.
- [5] Xu H. *Scutellaria barbata* D. Don extract synergizes the antitumor effects of low dose 5-fluorouracil through induction of apoptosis and metabolism[J]. *Phytomedicine International Journal of Phytotherapy & Phytopharmacology*, 2013, 20(10):897-903.
- [6] 林敬明,刘煜,罗荣城. 半枝莲提取物抗人肝癌 Hep-G2 细胞增殖

- 及其机制研究[J]. 南方医科大学学报, 2006, 26(7): 975-977.
- [7] 林敬明, 刘煜, 罗荣城. 半枝莲提取物抗人肝癌 QGY-7701 细胞增殖及其机制研究[J]. 南方医科大学学报, 2006, 26(5): 591-593.
- [8] Shibu Thomas, Bridget A Qui, Swadesh K Das, et al. Targeting the Bcl-2 family for cancer therapy[J]. Expert Opinion on Therapeutic Targets, 2012, 17(1): 61-75.
- [9] 刘佳维, 宋高臣, 刘洋, 等. 半枝莲多糖对肝癌细胞 SMMC7721 生长抑制及机制的研究[J]. 广州中医药大学学报, 2012, 29(6): 695-698.
- [10] 王刚, 董玫, 刘秀书, 等. 半枝莲醇提物抗肿瘤活性的研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2004, 13(9): 1141-1142.
- [11] Dai ZJ, Wu WY, Kang HF, et al. Protective Effects of Scutellaria barbata Against Rat Liver Tumorigenesis[J]. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention Apjcp, 2013, 14(1): 261-265.
- [12] 宋高臣, 张高坤, 公长春, 等. 半枝莲多糖对 HepA 荷瘤小鼠抑癌基因表达的影响[J]. 中国医药导刊, 2010, 12(6): 1020-1021.
- [13] Yin X, Zhou J, Jie C, et al. Anticancer activity and mechanism of Scutellaria barbata extract on human lung cancer cell line A549[J]. Life sciences, 2004, 75(18): 2233-2244.
- [14] Yang X, Yang Y, Tang S, et al. Anti-tumor effect of polysaccharides from Scutellaria barbata D. Don on the 95-D xenograft model via inhibition of the C-met pathway[J]. Journal of Pharmacological Sciences, 2014, 125(3): 255-263.
- [15] 王玉露, 曹珊. 半枝莲提取物对人结肠癌细胞 HT-29 Pim-1 和 Pim-2 mRNA 表达的影响[J]. 福建中医药, 2010, 41(5): 56-58.
- [16] Zhang L. Chloroform fraction of Scutellaria barbata D. Don promotes apoptosis and suppresses proliferation in human colon cancer cells[J]. Molecular Medicine Reports, 2014, 9(2): 701-706.
- [17] 叶榕, 林久茂, 魏丽慧, 等. 半枝莲乙醇提取物对人结肠癌 HT-29 细胞增殖及相关细胞因子的影响[J]. 解剖学杂志, 2011, 34(3): 324-326.
- [18] 宋寄春, 谭诗云, 陈明锴. 半枝莲对大肠癌细胞增殖抑制及诱导凋亡的作用[J]. 咸宁学院学报: 医学版, 2007, 21(2): 106-108.
- [19] 谢珞琨, 邓涛, 张秋萍, 等. 半枝莲提取物诱导白血病 K562 细胞凋亡[J]. 武汉大学学报: 医学版, 2004, 25(2): 115-117.
- [20] 石锐. 半枝莲提取物对白血病 K562 细胞增殖与凋亡的影响及相关机制的探讨[D]. 衡阳: 南华大学, 2011.
- [21] 静广平, 焦晓辉, 王学勇, 等. 半枝莲提取物抗人舌鳞癌 SAS 细胞增殖作用的研究[J]. 口腔医学研究, 2009, 25(3): 249-253.
- [22] 张海方, 许化溪. 半枝莲超临界 CO₂ 萃取物化学成分分析及其体外抗肿瘤作用[J]. 山东医药, 2010, 50(47): 47-49.
- [23] 王笑娜. 半枝莲黄酮化合物调控胃癌细胞 Survivin、PTEN 蛋白表达的实验研究[D]. 扬州: 扬州大学, 2010.
- [24] 叶华, 崔燎. 半枝莲多糖的抗肝癌作用及其机制的研究[J]. 癌症进展, 2009, 7(3): 331-334.
- [25] 蒋月芳. 半枝莲提取物抑制 VEGF 表达增强机体抗肿瘤免疫的初步研究[D]. 扬州: 扬州大学, 2008.
- [26] 杨姗姗, 吴大军, 张秀娟. 半枝莲多糖的纯化及抗肿瘤作用的体内实验研究[J]. 江西农业大学学报, 2012, 34(2): 392-396.
- [27] 陈玉, 冯大刚, 胡荣, 等. 半枝莲和白花蛇舌草总多糖对 S180 荷瘤小鼠的抗肿瘤作用研究[J]. 新中医, 2013, 45(5): 171-174.
- [28] Shiau AL, Shen YT, Hsieh JL, et al. Scutellaria barbata inhibits angiogenesis through downregulation of HIF-1 α in lung tumor[J]. Environmental Toxicology, 2014, 29(4): 363-370.
- [29] Wei L, Lin J, Xu W, et al. Scutellaria barbata D. Don Inhibits Tumor Angiogenesis via Suppression of Hedgehog Pathway in a Mouse Model of Colorectal Cancer[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2012, 13(8): 9419-9430.
- [30] Dai ZJ, Lu WF, Gao J, et al. Anti-angiogenic effect of the total flavonoids in Scutellaria barbata D. Don[J]. BMC Complementary & Alternative Medicine, 2013, 13(4): 442-448.
- [31] 李洁, 石俊英. 半枝莲对人肺巨细胞癌细胞株 PG 细胞端粒酶活性的影响[J]. 中药药理与临床, 2006, 22(3): 113-114.
- [32] 王志远, 戴玲, 朱业云, 等. 半枝莲酸性多糖 SBPs 的纯化、性质及抗氧化活性研究[J]. 中草药, 2009, 40(5): 728-731.
- [33] 张晶, 赵伟杰. 半枝莲多糖对 S180 荷瘤小鼠红细胞功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(22): 265-268.

(2015-08-04 收稿 责任编辑: 张文婷)