

# 几种天然抗肿瘤药物的研究前景

米金霞<sup>1</sup>(综述)/汤家铭<sup>1</sup>/张 婷<sup>2</sup>(审校)

(1. 上海中医药大学实验动物中心,上海 201203; 2. 亚生(上海)医药研发有限公司,上海 201203)

**【摘要】**随着中草药开发与分子生物学等技术的结合,发现越来越多的天然植物提取物具有抗肿瘤的功效,如诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤血管生成以及与肿瘤发生发展相关的酶等,为研发新药提供了新的领域。天然抗肿瘤药物必将在肿瘤治疗新药的研发中发挥重要的作用。本文简要综述大豆异黄酮、白藜芦醇、薏苡仁酯等几种新的具有开发前景的天然抗肿瘤药物。

**【关键词】**抗肿瘤;大豆异黄酮;白藜芦醇;薏苡仁酯

中图分类号: R979.1

文献标识码: A

文章编号: 1004-616X(2008)03-0245-02

迄今为止,已发现很多天然植物的提取物具有抗肿瘤的功效,有的已经从实验室研究进入了临床应用,如喜树碱、长春新碱、紫杉醇等,它们在肿瘤治疗中疗效确切,不良反应小,已占据了抗肿瘤药物市场的主要地位,本文中主要介绍了几种具有开发前景的新型的天然抗癌药。

## 1 大豆异黄酮

大豆异黄酮是大豆中重要的非营养成分,近年来研究显示其具有抗氧化、抗肿瘤、保护心血管、防治骨质疏松等作用。早在1990年6月美国国家癌症研究院曾组织全美著名学者研讨了大豆的抗癌防癌效果,肯定大豆异黄酮是最佳的天然抗癌物质。大豆异黄酮抗肿瘤机制主要为抑制肿瘤血管生成、诱导细胞凋亡、抑制肿瘤细胞形成过程中的酶如酪氨酸蛋白激酶和拓扑异构酶、抗氧化、调节细胞周期等。

新生血管的形成是肿瘤生长、侵袭和转移的前提条件。因此,抗血管生成药物的开发成为了肿瘤治疗研究的一个热点。这可能是大豆异黄酮抗肿瘤的途径之一。河福金等报道大豆异黄酮可抑制人乳腺癌细胞裸鼠移植瘤的生长,该作用主要与减少肿瘤血管的生成有关。张义等<sup>[1]</sup>用高、中、低剂量大豆异黄酮进行体内抑瘤实验,发现高剂量大豆异黄酮对小鼠肝癌、乳腺癌有明显的抑制作用,抑瘤率分别为54.4%和61.3% ( $P < 0.01$ ),而且大豆异黄酮对乳腺癌的抑制作用强于肝癌<sup>[1]</sup>。大豆异黄酮也能抑制人乳腺癌MCF-7细胞生长及诱导细胞凋亡,其作用主要是通过调节iNOS的基因表达。马吉祥等报道大豆异黄酮通过诱导凋亡对人食管癌EC-7906裸鼠移植瘤具有抑制作用,其机制是通过下调bcl-2的表达和上调bax的表达<sup>[2]</sup>。

提高机体免疫力也是开发抗肿瘤药物的途径之一。余丽梅等在研究中发现大豆异黄酮能明显抑制小鼠淋巴瘤细胞YAC-1和

小鼠ESC艾氏肉瘤的生长,同时也能增强非特异性免疫功能,对正常雌性小鼠免疫功能也有增强作用。

大豆属于常用食品,安全性较高,流行病学调查也发现亚洲国家居民的乳腺癌、前列腺癌和结肠癌的发病率显著低于西方发达国家,主要与大量摄入豆类食品有关。可见,大豆异黄酮作为抗癌药物开发有着巨大的潜力。

## 2 白藜芦醇

白藜芦醇(resveratrol, Res)是1940年Takaoka从毛叶藜芦中分离出来的一种多酚化合物,是植物为抵抗外界刺激如紫外线、真菌、病毒感染或机械损伤而产生的一种植物抗毒素。白藜芦醇在植物界中分布广泛,目前已发现70多种天然植物中含有白藜芦醇,包括藜芦、决明、虎杖、葡萄、何首乌等<sup>[3]</sup>。研究表明白藜芦醇具有抗肿瘤、抗炎、抗菌、抗氧化等生物学作用。尤其是白藜芦醇的抗肿瘤作用已成为近年的研究热点,特别是对血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的研究。

肿瘤的发生发展与血管生成密切相关,而VEGF是促进血管增生和形成的最重要的因子之一。曹文涛等通过体外细胞试验发现白藜芦醇能够抑制SGC-7901胃癌细胞增殖,并呈剂量和时间依赖性,其机制主要是降低胃癌SGC-7901细胞VEGF mRNA和蛋白的表达<sup>[4]</sup>。以白藜芦醇作用于小鼠Lewis肺癌模型,观察到Res中、高剂量组瘤重和肿瘤体积明显低于对照组 ( $P < 0.01$ ),抑瘤率分别为39.04%、49.66%,而且Res中、高剂量组VEGF表达水平及肿瘤组织微血管密度(MVD)明显降低,肿瘤细胞凋亡指数(AI)明显升高,提示白藜芦醇抑制小鼠Lewis肺癌生长的机制可能与抑制VEGF表达、降低微血管密度和促进细胞凋亡有关。

增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)为一种仅在增殖细胞中表达的多肽,与细胞周期密切相关,肿瘤细胞

收稿日期: 2008-01-22; 修订日期: 2008-02-29

作者简介: 米金霞(1981- )女,甘肃人,硕士,研究方向: 中医实验动物。

增殖越活跃,其 PCNA 表达水平亦相应增高,因此,PCNA 的表达水平反应肿瘤细胞的增殖水平。田雪梅等研究发现白藜芦醇能显著抑制肝癌 HepG2 裸鼠移植瘤的生长,抑制率达 38%;免疫组织化学法检测瘤组织中 PCNA 的表达率为  $33\% \pm 6\%$ ,明显低于对照组  $87\% \pm 7\%$ ;同时 Bcl-2 蛋白表达也降低了,提示白藜芦醇对人肝癌移植瘤的生长具有抑制作用,而且这种作用与细胞凋亡有一定的关系<sup>[5]</sup>。由于细胞凋亡是细胞在一定条件下发生的自主性的死亡过程,细胞凋亡后形成的凋亡小体会被巨噬细胞吞噬,不产生炎症反应,因此开发具有诱导细胞凋亡活性的药物也是肿瘤药物研究的一个新热点。

侵袭和转移是恶性肿瘤最普遍的一种生物学行为和最本质的特征。宫颈癌是妇科常见的恶性肿瘤之一,且容易发生早期转移。肿瘤转移的机制较为复杂,其中基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)及其组织抑制剂(tissue inhibitors of metalloproteinase, TIMPs)与肿瘤的侵袭及转移关系密切。董德刚通过体外实验发现白藜芦醇可抑制 HeLa 细胞 MMP-2、MMP-9 两种酶的表达、释放及酶的活性,提高 TIMP-1、TIMP-2 两种酶的表达、释放、并增强其酶活性,使得肿瘤细胞穿过人工基底膜的能力下降,最终抑制了宫颈癌细胞的侵袭和转移<sup>[6]</sup>。这些现象提示,如果宫颈癌患者使用该药物并达到有效血液浓度,有可能抑制癌细胞的侵袭与转移能力,这对进一步研究抗转移药物具有积极的意义。

大量体内外实验还发现白藜芦醇通过各种途径对皮肤癌、乳腺癌、胃癌、结肠癌、肺癌、神经母细胞瘤、肝癌、前列腺癌、纤维肉瘤、胰腺癌、白血病等瘤细胞均具有抑制作用,可见白藜芦醇是一个很有希望的广谱天然抗肿瘤药物,一旦其抗肿瘤机制研究明确,将具有广阔的市场前景。

### 3 薏苡仁

薏苡仁是禾本科薏苡属植物薏苡 *Coix lachryma-jobi* L. 的干燥成熟种仁,具有健脾、补肺、清热、利湿的功效。从 20 世纪 60 年代开始,中外学者陆续报道了薏苡仁的抗肿瘤、免疫调节、降血糖、降压、抗病毒及抑制胰蛋白酶等多方面的药理活性,其中以薏苡仁的抗肿瘤作用研究最为深入。

鼻咽癌的治疗一直以放射为主。但是近几十年来,鼻咽癌细胞对射线不敏感或抗拒,导致临床治疗效果的降低。李毓等以薏苡仁酯(coixenolide, CXL)预处理人鼻咽癌细胞 CNE-2Z 裸鼠移植瘤模型,再进行  $\gamma$  射线外照射,发现处理组与对照组比较,肿瘤生长缓慢,放射增敏率为  $7.19\% \sim 26.28\%$ <sup>[7]</sup>。由此可见 CXL 对人鼻咽癌细胞裸鼠移植瘤具有放射增敏作用。CXL 还能选择性的增强化疗药物平阳霉素的细胞毒性作用。

薏苡仁是一种通过多途径起作用的抗癌药,不仅能增强癌细胞的敏感性和放、化疗药物的毒性,而且还能直接杀伤癌细胞、诱导细胞凋亡、抑制血管生成,可用于鼻咽癌、肺癌、胃癌、肝癌、肾癌等癌症。

细胞凋亡是多细胞生物体一种重要的自稳机制,薏苡仁的抗肿瘤活性也与诱导细胞凋亡密切相关。薏苡仁能通过抑制细胞增殖和诱导细胞凋亡直接抑制 SGC-7901 胃癌细胞的生长,对胃癌有一定的治疗作用。陆蕴等以  $5.4 \text{ g/kg}$  薏苡仁油对昆明小鼠移

植瘤 S180 肉瘤的抑制率均达到 30% 以上; $1.8、5.4 \text{ g/kg}$  剂量的薏苡仁油对小鼠移植性 HCA 肝癌的抑制率也达到了 30% 以上<sup>[8]</sup>。

冯刚等研究表明,薏苡仁具有明显抑制小鼠移植性 S180 肉瘤生成的作用,实验组 S180 瘤内微血管密度均明显低于对照组,免疫组化检测显示薏苡仁大、中剂量组还可下调 S180 瘤内 VEGF、bFGF 的表达,提示抑制肿瘤血管增生,下调肿瘤的 VEGF、bFGF 的表达是薏苡仁抗肿瘤的作用机制之一<sup>[9]</sup>。

薏苡仁不仅在体内外实验中证实具有抗肿瘤功效,而且在临床应用中也得到了充分的肯定。康莱特注射液(KLT)是从薏苡仁中提取的抗肿瘤制剂,诸多研究表明该制剂对多种肿瘤具有明显的抑制作用和确切疗效。史周印观察到  $10 \mu\text{l/ml}$  KLT 治疗中晚期肝癌时,患者肿瘤缩小率为 46.30%,同时对化疗药物所致的骨髓抑制有明显的缓解作用,且显著减轻患者肝区疼痛症状。在改善癌症患者临床症状,提高生活质量方面,薏苡仁也显示出明显作用,黄美欧将 KLT 与化疗药物联合应用治疗中晚期肺癌 58 例,临床有效率为 53.6%,明显高于对照组(20%),且生活改善率为 78%<sup>[10]</sup>。流行病学调查也发现中国东南部癌症发病率较低,研究认为可能与当地人喜食薏苡有关。

药物治疗是肿瘤治疗的主要手段之一,从天然植物中寻找低毒抗癌活性成分的研究近年来受到广泛地重视。很多中草药单体或有效组分抗肿瘤作用及其机制已经得到公认,因此加强筛选中草药有效组分及其组方,并联合化疗药物来提高抗肿瘤的效果,探明其抗肿瘤作用机理的研究,是目前乃至今后的研究热点,不仅为癌症治疗提供新的理论及依据,也将为抗肿瘤药物的筛选提供广阔的空间。

### 参考文献:

- [1] 张义,赵春燕,孙亚芹.大豆异黄酮的抗肿瘤研究[J].长春中医学院学报,2006,22(1):60.
- [2] 马吉祥,王勤忠,苏军英,等.大豆异黄酮诱导人食管癌裸鼠移植瘤细胞凋亡[J].中国肿瘤,2004,13(1):34-37.
- [3] Jang M, Cai L, Udeani GO, et al. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes[J]. Science, 1997, 275(5297):218-220.
- [4] 曹文涛,廖爱军,曾斌,等.白藜芦醇对胃癌 SGC-7901 细胞 VEGF 表达的影响[J].现代生物医学进展,2006,6(10):52-54.
- [5] 田雪梅,张展霞.白藜芦醇抗肝癌 HepG2 裸鼠移植瘤的活性[J].世界华人消化杂志,2001,9(2):161-164.
- [6] 董德刚,郭恩绵,张瑶,等.白藜芦醇对宫颈癌 HeLa 细胞基质金属蛋白酶及其组织抑制剂的影响[J].中华肿瘤防治杂志,2007,14(7):489-493.
- [7] 李毓,胡笑克.薏苡仁酯对人鼻咽癌细胞裸鼠移植瘤的放射增敏作用[J].华夏医学,2005,18(2):147-148.
- [8] 陆蕴,张仲苗,章荣华.薏苡仁油抗肿瘤作用研究[J].中药药理与临床,1999,15(6):21-23.
- [9] 冯刚,孔庆志,黄冬生,等.薏苡仁注射液对小鼠移植性 S180 肉瘤血管形成抑制的作用[J].肿瘤防治研究,2004,31(4):229-230.
- [10] 黄美欧,刘涛,袁平.中药康莱特联合化疗药物治疗中晚期肺癌疗效观察[J].中国误诊学杂志,2006,6(2):251-252.