植物抗肿瘤有效成分研究进展

A study on active component from plants for anti-tumor

白 赟[1],张 楠[1],袁吉振[1],王晓芹[2] (第三军医大学:1. 学员旅八队;2. 药学院生药学教研室,重庆 400038)

[关键字] 植物有效成分;抗肿瘤;免疫调节
[中图分类号] R979.1 [文献标识] B [文章编号] 1672-5042(2010)01-0058-02

恶性肿瘤已经成为威胁人类健康的一大疾病,目前的治疗方法放疗和化疗存在骨髓和免疫抑制方面的副作用及远期毒副作用,给患者造成巨大痛苦[1]。因此,如何减小抗肿瘤药物的副作用、减少患者痛苦,发挥患者自身机体的抗肿瘤作用,科学家把目光投向植物等天然药物或有效成分以及能增强患者免疫能力的药物。目前,人们从植物中找到并开发出有治疗价值的抗癌药物有紫杉醇、喜树碱、内酯、多糖、活性肽、萜类等。本文对植物抗肿瘤有效成分的研究进展综述如下。

1 抑制肿瘤细胞的增殖分化

1.1 细胞毒作用

作用于肿瘤细胞内的微管蛋白、DNA聚合酶、DNA拓扑异构酶等是在肿瘤细胞增殖过程中起着重要作用的位点。从喜树的根皮及种子中提取的生物碱,对DNA拓扑异构酶I有明显抑制作用,从而干扰DNA的复制,主要对肝癌、大肠癌、肺癌和肾血管癌有效。而三尖杉生物碱类、长春碱类和紫杉醇类抗肿瘤活性成分与微管蛋白的结合抑制微管聚合,防碍纺缍微管的形成,从而使分裂于中期停止,阻止肿瘤细胞分裂增殖。

1.2 破坏肿瘤细胞信号转导通路

丝裂原活化的蛋白激酶(MAPK)信号转导通路,在肿瘤中由激素、分裂素和丝裂原启动的细胞信号转导过程中起重要作用。p53基因是与人类肿瘤相关性最高的抑癌基因。白藜芦醇激活MAPK家族成员之一的细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinases,ERKs)信号途径使p53激活,诱导细胞凋亡[2]。黄芩苷元是一种MAPK级联放大过程的特异抑制剂,通过raf激活而作用于MEK(MAPK激酶)的磷酸化作用环节。此外,黄酮类化合物能抑制肿瘤细胞信号转导过程中的酪氨酸蛋白激酶、蛋白激酶C、磷脂酰肌醇32激酶活性,起到抑制肿瘤的作用。EGCG(食子儿茶素没食子酸酯)对G-JanN-末端激酶(JNK)、AP-1、细胞周期素D1(cyclin D1)、C-Jun基因等多个位点具有干预作用[3]。

1.3 肿瘤新生血管生长(TA)抑制剂

新生血管的形成是肿瘤生长、侵袭和转移的前提条件。植物多酚对肿瘤血管生成的影响已被证实,在多个标准的血管生成动物模型实验中,天然植物多酚具有直接的抗血管生成作用[4]。Yoo等研究没食子儿茶素没食子酸酯抑制人血管内皮细胞株ECV304生长,通过线粒体去极化,激活caspase-3等诱导血管内皮细胞凋亡,抑制裸鼠体内肿瘤血管生成从而抑制乳腺癌和结肠癌生长[5]。VEGF/VEGFR(血管内皮细胞生长因子/血管内皮细胞生长因子受体)是血管形成所必须的调节体系,实验表明在A549肺癌细胞中,姜黄素通过抑制VEGF受体Flt-1、KDR的合成、分泌和表达,进而抑制肿瘤组织中血管的生成[6-8]。许多植物含有逆转肿瘤抗耐药的成分-肿瘤耐药逆转剂(RRA)。如茶多酚、丹酚酸A等核苷酸转运抑制剂能抑制肿瘤细胞的核酸合成补救途径,大黄素能逆转人乳腺癌MCT-7细胞的阿霉素的多药耐药性。

2 增强免疫效应抑制肿瘤

机体的免疫功能与肿瘤的发生、发展存在密切的相互关系。植物抗肿瘤有效成分能提高机体免疫监视系统,包括巨噬细胞(MΦ)、杀伤性T细胞(CTL)、T细胞、天然杀伤细胞(NK)、淋巴因子激活的杀伤细胞(LAK)、白介素(IL)和其他细胞因子的活性来达到杀伤肿瘤细胞的目的。其中主要具有免疫活性的物质是多糖或糖缀合物,包括糖肽、蛋白多糖,临床常用的有香菇多糖、云芝多糖、猪苓多糖、灵芝多糖、牛膝多糖、黄芪多糖等。

2.1 活化巨噬细胞MΦ

MΦ在机体的抗肿瘤免疫中具有重要意义,可通过处理提呈肿瘤抗原和释放细胞因子对免疫功能起重要的调节作用。黄芪多糖能不同程度地抑制激活巨噬细胞对TNF-α、NO与IL-1的分泌。激活的MΦ才具有抗肿瘤活性。云芝多糖可通过刺激巨噬细胞产生IL-21、IFN-γ、TNF等细胞因子而抑制肿瘤的生长。同时,香菇多糖还具有增强网状内皮系统,提高识别抗原的功能,从而提高机体的辨异能力。

2.2 增强NK细胞和LAK细胞的活性

NK细胞是机体抗肿瘤的第一道防线。黄芪提取物可提高荷瘤小鼠的淋巴细胞增殖反应,还可提高NK细胞的活性;芫花根总黄酮(TFRD)的3个剂量在3个不同时间给药均能使荷瘤小鼠NK细胞杀伤活性恢复到正常水平以上,并显著地高于阳性对照组小鼠的NK细胞杀伤活性[9]。黄芪多糖还主要通过调节细胞免疫功能,增强IL-2/LAK抗肿瘤作用或促进抗癌细胞因子的分泌、LAK前体细胞的增生、IL-2受体的表达、防止过氧化等作用达到对肿瘤细胞的抑制和杀伤。

2.3 活化T细胞和CTL

枸杞多糖、女贞子多糖、淫羊藿多糖、黄芪多糖是以增强T细

[收稿日期] 2009-10-17 [修回日期] 2009-11-20

胞功能为主的T细胞免疫佐剂,具有类似胸腺素样的免疫调节作用,作用部位在胸腺。中药多糖可明显增强小鼠T细胞信号转录过程中PKA及PKC的活性,从而激活T细胞。黄芪多糖能增加小鼠腹腔巨噬细胞数量,增强巨噬细胞吞噬功能。香菇多糖能够活化T细胞,可通过提高肿瘤患者CD4/CD8比值从而逆转免疫抑制状态来调节肿瘤患者细胞免疫功能。此外,香菇多糖可直接影响Th、Ts细胞和Th/Ts比值。从菊科和蔷薇科植物中分离得到的多糖Tagetan和Plaustran,可提高T细胞的细胞毒性,并呈剂量依赖关系。枸杞多糖也具有提高和增强免疫系统中T、B淋巴细胞的功能[10]。研究证实,肿瘤细胞诱导的氧化应激反应扰乱了正常免疫细胞NF-κB活化,导致胸腺萎缩,T细胞死亡,已知bcl-2表达增强能导致淋巴细胞增生,姜黄素能补充免疫细胞NF-κB活性,保护胸腺[11],同时使免疫细胞的Bax(凋亡基因)水平下调,bcl-2表达增强,从而抑制癌症引起的T细胞凋亡[12]。

2.4 促进细胞因子的分泌

肿瘤治疗中经常使用的细胞因子有IL、IFN和TNF等。绝大多数多糖都能促进IL-1和IL-2的生成,灵芝多糖可增加混合淋巴细胞培养液上清中IL-2和IL-3活性,体外能促进小鼠脾细胞IL-2和IL-3 mRNA的表达;从甲壳动物中提取的壳多糖可显著促进荷瘤小鼠NO、TNF和IFN-γ的产生;黄芪多糖和玉竹提取物B可促进淋巴细胞产生IL-2,后者进一步诱导淋巴细胞产生TNF-γ[13]。

2.5 增强补体系统

中药多糖可以通过不同的途径激活补体,如裂褶多糖、茯苓多糖等通过替代途径激活补体。而香菇多糖、柴胡多糖、人参多糖等则通过经典通路激活补体,香菇多糖可以激活补体系统的经典途径和替代途径,导致的非特异细胞毒性提高和中性白细胞对肿瘤组织的浸润。

3 其它

许多细胞组织具有周期性的自我生长调节机制,一些细胞在组织发育的一定阶段将自然死亡,称之为细胞程序化死亡或细胞凋亡。这一过程涉及细胞内外的一系列信息传递过程,进入这一过程的细胞发生一系列的特征性形态学和生化的变化,以至最终死亡。肿瘤细胞可能失去细胞凋亡的功能,恢复这一功能可用于肿瘤治疗。另一方面,与正常细胞相比,肿瘤细胞对细胞凋亡的诱导更为敏感。云芝多糖、猪苓多糖和茯苓多糖抗肿瘤作用的机制是不同程度诱导IL-2和干扰素(IFN)的产生,通过影响肿瘤细胞的分裂、增殖、生长等多个环节实现的。最近证实羊栖菜多糖(SF-PS)可以升高胃癌细胞凋亡指数,可能是羊栖菜多糖通过升高细胞内钙离子,从而启动了肿瘤细胞凋亡机制而达到抗肿瘤的作用。Hattori[15]等研究了一种从担子菌(Basidiomycetes)属的蘑菇中提取的蛋白结合多糖PSK(protein-bound PolysaccharideK),对3种恶性血液细胞瘤作用,发现对血管淋巴瘤细胞有明显抑制作用。经过对PSK处理后的血管淋巴瘤细胞的细胞周期分析,发现有34%的细胞处于G0~G1期,20%处于G2~M期,46%处于S期,未经过PSK处理的细胞系的细胞周期分别是55%、15%和30%,说明PSK明显抑制了血管淋巴瘤细胞的增殖。

肿瘤的发生与增殖有着多方面的调控机制,对其治疗也不能通过单一的手段与单一的药物。植物抗肿瘤有效成分的生物活性广泛,其进入体内对人体的影响是多方面的,与其他疗法及药物应用时也会有别于两种药物单一应用时对机体效应的叠加。除手术和放疗外,目前化疗是治疗恶性肿瘤的主要手段,而植物抗肿瘤有效成分作为一种作用机制多样的天然药物与传统放化疗药物的联合作用机制仍然需要继续探讨。

[参考文献]

[1] 李晓凤,芦 侠. 浅谈接触抗肿瘤药物的防护[J]. 局解手术学杂志, 2006,15(3):156.

[2] Serafin AM, Bohm L. Influence of p53 and bcl-2 on chemosensitivity in benign and malignant prostatic cell lines[J]. Urol Oncol, 2005, 23(2): 123-129.

[3] Wu L, Dakic A. Development of dendritic cell system[J]. Cell Mol Immunol, 2004, 1(2): 112-118.

[4] Fassina G, Vene R, Morini M, et al. Mechanisms of inhibition of tumor angiogenesis and vascular tumor growth by epigallocatechin-3-gallate[J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(14): 4865-4873.

[5] Yoo HG, Shin BA, Park JC, et al. Induction of apoptosis by the green tea flavonol (-)-epigallocatechin-3-gallate in human endothelial ECV 304 cells [J]. Anticancer Res, 2002, 22(6A): 3373-3378.

[6] Yang SX, Chen JH, Jiang XF, et al. Activation of chemokine receptor CXCR4 *in malignant glioma cells promotes the production of vascular endo*thelial growth factor[J]. Biochem Biophys Res Commu, 2005, 335(2): 523-528.

[7] Josko J, Mazurek M. Transcription factors having impact on vascular endothelial growth factor (VEGF) gene expression in angiogenesis[J]. Med SciMonit, 2004, 10(4): RA89-98.

[8] Tsutsui S, Yasuda K, Suzuki K, et al. Macrophage infiltration and its prognostic implications in breast cancer: the relationship with VEGF expression and microvessel density[J]. Oncol Rep, 2005, 14(2): 425-431.

[9] 魏志文,高晓雯,郑维发. 芫花根总黄酮抗肿瘤活性研究[J]. 解放军药学学报, 2008, 24(2): 116-120.

[10] Gan L, Hua-Zhang S, Liang-Yang X, et al. Immunomodulation and antitumor activity by a polysaccharide-protein complex from Lycium barbarum [J]. Int Immunopharmacol, 2004, 4(4): 563-569.

[11] Bhattacharyya S, Mandal D, Sen GS, et al. Tumor-induced oxidative stress perturbs nuclear factor-kappaB activity-augmenting tumor necrosis factor-alpha-mediated T-cell death: protection by curcumin[J]. Cancer Res, 2007, 67(1): 362-370.

[12] Mitra A, Chakrabarti J, Banerji A, et al. Curcumin, a potential inhibitor of MMP-2 in human laryngeal squamous carcinoma cells HEp2[J]. J Environ Pathol Toxicol Oncol, 2006, 25(4): 679-690.

[13] 李尘远,潘兴瑜,张明策,等. 玉竹提取物B抗肿瘤机制的初步研究[J]. 中国免疫学杂志, 2003, 19(4): 253-254.

[14] Zheng W, Gao X, Gu Q, et al. Feng shi Antitumor activity of daphnodorins from Daphne genkwa roots [J]. International Immunopharmacol, 2007, 7(2): 128-134.

[15] Hattori T S, Komatsu N, Shichijo S, et al. Protein-bound polysaccharide K induced apoptosis of the human Burkitt lympHoma cell line [J]. Biomed Pharmacother, 2004, 58(4): 226-230.

(编辑:何泓睿)