

文章编号: 1000-5013(2009)04-0359-07

中药及其有效成分抗肿瘤作用机制研究进展

徐 韬, 许瑞安

(华侨大学 分子药理学研究所, 福建 泉州 362021)

摘要: 中药及其有效成分是近年来肿瘤治疗研究的热点之一。结合近年来中药及其有效成分在抗肿瘤方面的研究成果,从中药及其有效成分诱导细胞凋亡、抑制血管生成、逆转肿瘤多药耐药等抗肿瘤机制入手,对中药抗肿瘤作用机制进行分析。针对目前药抗肿瘤研究的现状及存在的问题加以评述,以期对抗肿瘤中药或有效成分的筛选与临床应用有所裨益。

关键词: 抗肿瘤; 中药; 机制; 有效成分

中图分类号: R 285; R 979.1

文献标识码: A

据世界卫生组织的数据显示,每年约有200万人患癌,仅2004年就有740万人死于癌症,如果按癌症现在的发展趋势估算,2015年将有8320万人死于癌症。目前,临床上常用的治疗手段主要有手术、放疗、化疗。这3种治疗手段的疗效固然显著,但对人体都不同程度地存在损伤或毒副作用。采用西医的化学合成药物来治疗癌症,疗效显著,但是具有容易产生抗药、耐药性,以及治疗时难于区分肿瘤细胞和正常细胞等缺点。中药作为天然产物,具有不良反应低、遗传毒性低的优点,可以在治疗癌症的同时对机体的功能从根本上进行恢复,但其缺点是给药周期长、作用效果慢。本文从分子生物学、分子病理学和分子药理学观点,阐述近年来新发掘的中药抗癌效果。

1 诱导癌细胞凋亡

诱导癌细胞凋亡是目前抗癌最重要、最理想的途径之一^[1-2]。它利用药物改变癌细胞自身或其生存环境,使其处于一定的生理或病理条件,诱导癌细胞程序性死亡,从而控制癌细胞的扩增速度,进而逐步达到消除肿瘤的目的。中药可通过直接损伤肿瘤细胞DNA即细胞毒作用、阻滞细胞分裂周期、影响肿瘤基因表达、诱导肿瘤细胞分化,以及提高体内激素水平等多种途径诱导肿瘤细胞凋亡。每一种中药都可能含有多种不同的有效成分,因而,在治疗的过程中,每一种中药都可能通过不同的途径,最终达到诱导肿瘤细胞凋亡的目的。

提取于太平洋红豆杉树皮及树干中的紫杉醇,能有效诱导肿瘤细胞的凋亡。邹宇等^[3]利用紫杉醇处理胃癌MGC803细胞,检测到剂量为 $8\text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的紫杉醇在48 h内可有效诱导胃癌细胞凋亡,诱使细胞周期阻断于G₂期,而且G₂/M期细胞比例伴随着给药量的增加逐步降低。他们发现癌细胞在紫杉醇作用过程中,端粒体酶活性逐渐下降,进而促进紫杉醇诱导细胞的凋亡。高宝安等^[4]利用肺腺癌A549细胞也证实了这一论断。在给药48 h后,利用Hoechst染色可以明显观察到癌细胞的凋亡,G₂/M细胞周期百分比明显升高,但随着给药时间的持续不断降低;利用Western Blot方法,显示在给药过程中,Bax表达的上调及bcl-2的下调。

苦参碱除具有抗菌消炎、抗氧化、抗病毒等功效外,还有抗肿瘤的作用^[5]。马凌娣等^[6]利用皮下接种H₂₂细胞,腹腔注射给药的方法,证明苦参碱对于小鼠H₂₂实体瘤的生长有明显抑制作用,其抑瘤率达到60%以上,并观察到明显的凋亡小体。吴建波等^[7]将苦参碱与RPMI 8226细胞共培育,采用CKK-8法

收稿日期: 2008-10-12

通信作者: 许瑞安(1948-),男,教授,博士生导师,主要从事分子药物的研究。E-mail: ruianxu@hqu.edu.cn.

基金项目: 国家高新技术研究发展(863)计划项目(2005216060,2008AA022135)

观察细胞生长,AnnexinV-FITC/PI 双染色流式细胞仪检测到细胞凋亡.研究证明,苦参碱可以诱导 RPMI 8226 肿瘤细胞凋亡并影响 CD44、CD54 等细胞黏附分子表达. $1.0 \sim 2.0 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 苦参碱可使 G_0/G_1 期 RPMI 8226 细胞比例增加,造成 G_1 期细胞大量堆积阻滞,S 期细胞明显减少,并阻断细胞的 DNA 合成和复制,抑制肿瘤细胞增殖.苦参碱诱导 RPMI 8226 细胞凋亡的比例,随药物浓度的增加而增加.

茶叶中的主要成分茶多酚.它具有清除自由基、抗氧化等功能,并且可以有效地抑制多种肿瘤细胞.茶多酚抑制肿瘤细胞的主要途径之一就是诱导肿瘤细胞凋亡.刘宗潮等^[8-9]的研究结果显示,毛茶叶及龙井茶的提取物对 Hela 细胞、胃癌 MGC-803 细胞和鼻咽癌 CNE2 细胞皆有杀伤作用,且毛茶叶的提取物可通过诱导肿瘤细胞 DNA 断裂损伤,致使人鼻咽癌细胞 CNE2 凋亡.吴勤等^[10]通过体外培养肝癌细胞 Hep G₂ 发现,当茶多酚质量浓度为 $250 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,可诱导 Hep G₂ 细胞凋亡,并与质量浓度呈正相关性.当茶多酚质量浓度大于 $2 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,抑制率增强的幅度明显减慢.谢珏等^[11]通过研究茶多酚作用下的体外培养的人肺癌细胞 A549 得出结论:经茶多酚作用后,细胞生长受抑制,主要通过阻滞 G_1/S 期的转化,影响 DNA 合成(在 G_0/G_1 期前可见凋亡峰,其凋亡率与剂量呈依赖关系),从而抑制细胞增殖,同时也诱导细胞的凋亡.与此同时,茶多酚作用于肺癌细胞后,在细胞内钙离子浓度增高,A549 肺癌细胞生长受到明显抑制,显示茶多酚诱导肺癌细胞凋亡与其调节细胞内钙离子浓度有关.其机制可能是,茶多酚参与调控细胞膜上钙通道的运输系统,或启动细胞凋亡的信号传导通路等.

中药莪术具有活血化淤、消积止痛的功效,其中所含的 α -榄香烯是非细胞毒性的抗肿瘤药.关文明等^[12-13]研究证实了人胃癌细胞系 SGC-7901 中存在凋亡抑制蛋白 Survivin 的高表达,在 α -榄香烯作用后,Survivin 的高表达受到抑制,而位于其下游的 Caspase 3 受到其抑制的 DEVD 切割酶活性明显上升,肿瘤细胞最终凋亡. α -榄香烯还可以导致 SGC-7901 中 c-myc 基因表达被抑制,端粒酶活性下降;该团队又用 α -榄香烯作用于结肠癌 Lovo 细胞^[14],经流式细胞仪分析, α -榄香烯($20 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)阻碍了结肠癌细胞进入 S 期,使细胞阻滞于 G_0/G_1 期. α -榄香烯处理 24 h 后,细胞内胞质内游离 Ca^{2+} 浓度增加,明显高于对照组,并且观察到细胞浓缩,细胞变圆,可见膜突起起泡,细胞完整,以及凋亡小体.因此,认为钙离子在 α -榄香烯诱导结肠癌细胞凋亡信号传递过程中起着一定的作用.孙等军等^[15]用榄香烯作用于人肝癌细胞 7402、Hela 宫颈癌细胞,发现可阻滞 Hela 细胞和 7402 细胞从 S 期向 G_2/M 期的转化,减少有丝分裂,引起细胞凋亡,并检测到在榄香烯诱导肿瘤细胞凋亡时伴随有 Bcl-2 蛋白水平表达的下调.类似的实验也揭示了榄香烯对喉癌 Hep-2 细胞周期有明显影响^[16].其作用环节主要是影响细胞周期 S 期向 G_2/M 期的转变过程,将肿瘤细胞阻滞在 S 期,从而减少进入 G_2/M 期的细胞数目,减少其有丝分裂,导致肿瘤细胞的凋亡.

三氧化二砷(As_2O_3)是传统中药砒霜的主要成分,对于早幼粒细胞白血病具有较好的治疗效果.近年来,研究成果表明, As_2O_3 在诱导肿瘤细胞凋亡方面 also 具有很好的效果.姚振江等^[17]研究发现,剂量为 $10 \sim 20 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 As_2O_3 可以有效杀伤人肝癌 BEL-7402 细胞,并诱导产生典型的凋亡细胞的形态特征, As_2O_3 主要作用于细胞周期的 S 期.涂水平等^[18]在 As_2O_3 诱导胃癌细胞凋亡的研究中发现, As_2O_3 主要是通过下调 bcl-2 蛋白的表达,诱导胃癌细胞 SGC-7901 凋亡. As_2O_3 作用于胃癌细胞 12 h 后,细胞开始出现凋亡的形态学改变,24 h 凋亡细胞增多,48 h 凋亡细胞明显增加,72 h 则有大量细胞死亡.在浓度为 $1 \sim 10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 之间,细胞凋亡随着浓度增加,细胞凋亡数增多;浓度大于 $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,细胞则以坏死为主. As_2O_3 作用于 MKN-45 细胞后,未见 bcl-2 表达的任何变化,表明 bcl-2 在 As_2O_3 诱导 MKN-45 胃癌细胞凋亡中不起主要作用.汪晨等^[19]研究发现, As_2O_3 能诱导鳞状细胞癌细胞系 Colo-16 凋亡,且具有时间和浓度依赖性.邓友平等^[20]证实, As_2O_3 能诱导人食管癌 Ec109 细胞凋亡,并通过 Western blot 证明凋亡的发生伴随着原癌基因 c-myc 表达的下调.

在新近研究中发现,还有一些中药也可以有效地诱导肿瘤细胞的凋亡.紫杉醇可明显抑制尤文肉瘤 RD-ES 细胞系的有丝分裂并诱导其凋亡^[21].人参皂苷的细菌代谢产物处理人肝癌 Hep G₂ 细胞,可观察到典型的细胞凋亡现象^[22].玉竹提取物 EB-PAOA 可以诱导人结肠癌 CL-187 细胞凋亡,对结肠癌细胞的抑制作用明显,对宫颈癌 Hela 细胞也具有同样的结果^[23].大黄素可诱导肝癌细胞凋亡,并观察到凋亡相关因子 p53、p21、Fas、Caspase-3 表达水平升高^[24].吴茱萸碱可破坏 Bcl-2 和 Bax 基因表达的平衡,通过 Caspase 途径诱导人宫颈癌细胞凋亡^[25].

2 抗肿瘤血管生成

肿瘤的生长及转移过程依赖于血管的生成,只有肿瘤实质内部不断地生成新的血管组织,才能保证肿瘤持续生长和转移的供养需要;反之,肿瘤生长过程将受到明显限制,甚至凋亡或坏死。可以说,血管生成是肿瘤快速增殖的关键所在^[26]。自1971年 Folkman 首次提出“肿瘤生长依赖血管生成”假说和“抗血管生成治疗”的概念至今,抗血管生成疗法一直是肿瘤治疗的热点之一^[27-29]。

日本学者北川勋发现,从中药人参中提取的四环三萜皂苷——人参皂苷 Rg3 具有较高的抗癌活性,但其抗癌的具体机制尚未明确。高勇等^[30-31]采用鸡胚绒毛尿囊膜(CAM)方法,观察人参皂苷 Rg3 作用后肿瘤新生血管的生长情况,并利用 Lewis 肺癌模型探讨其在体内对肿瘤生长及肿瘤新生血管形成的影响。研究表明,人参皂苷 Rg3 在明显抑制 Lewis 肺癌瘤体生长的同时,对肿瘤诱导的新生血管形成同样有明显的抑制作用。此外,在浓度大于 $0.125 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,人参皂苷 Rg3 通过抑制肿瘤细胞部分生长因子的分泌,下调增殖期血管内皮细胞表面部分生长因子受体的表达,使其对肿瘤细胞分泌生长因子的敏感性降低,从而抑制血管内皮细胞(VEC)的增殖。但是,这只是对肺癌 SPC-A-1 细胞条件培养液诱导的血管内皮细胞增殖有抑制作用,人参皂苷 Rg3 对血管内皮细胞及肺癌细胞却没有直接的细胞毒性。潘子民等^[32]发现,荷卵巢癌细胞株 SKOV3 的严重联合免疫缺陷小鼠在连续喂饲人参皂苷 Rg3 26 d 后,肿瘤生长受抑制,肿瘤组织的微血管密度(MVD)明显减少;VEGF mRNA,VEGF 蛋白水平也显著下降,由此推测人参皂苷 Rg3 在荷卵巢癌鼠中的抗肿瘤作用,可能与其下调 VEGF 的表达和抑制肿瘤血管生成有关,抑制肿瘤血管生成作用部分是通过下调 VEGF 表达实现的。陈明伟等^[33]发现,人参皂苷 Rg3 不仅可下调肿瘤 VEGF 蛋白质水平,而且可下调 VEGF 受体 Flt, KDR 蛋白水平,有效地抑制肿瘤血管生成。封颖璐^[34]研究人参皂苷 Rg3 及其他人参皂苷单体发现,它们有甾体类激素样作用,可通过诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤血管生成、抑制肿瘤转移参与细胞信号转导等途径实现抗肿瘤效果。

姜黄素提取自中药姜黄,具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤等作用。1985年,Kuttan 等首次提出姜黄和姜黄素具有抗肿瘤特性。Gururaj 等^[35]发现姜黄素可抑制 EA T 细胞的 VEGF 和 Ang-1, Ang-2 的表达,并通过抑制 HUVEC 细胞 KDR/Flk 的表达来抑制肿瘤血管生成。郑伟等^[36]利用姜黄素作用于人脐静脉内皮细胞(HUVEC)、人肺腺癌 A2 细胞,发现姜黄素可时间及浓度依赖性地抑制 HUVEC 的增殖,并诱导其凋亡。A2 细胞经 $100 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 姜黄素作用不同时间后,Ang-1, Ang-2, TSP mRNA 的表达率明显下降,VEGF 与 MMP-9 的蛋白表达也明显减少。由此推断,姜黄素抑制血管生成的信号途径有:降低肿瘤细胞血管生成因子(VEGF, Ang-1, Ang-2)和(或)提高抑制因子(TSP-1)的表达水平,以调控血管生成因子的平衡、抑制内皮细胞的增殖、促进内皮细胞的凋亡、抑制基底膜及细胞外基质的降解。Mohan 等^[37]采用兔和小鼠角膜小囊实验分析得出,姜黄素局部给药或喂食法投药均可明显抑制血管生成,推断可能由于姜黄素作用于 bFGF-2 引发的血管再生的信号路径,抑制了血管再生过程中所需的明胶酶 B 的表达。Shao 等^[38]的研究表明,姜黄素能抑制人乳腺癌细胞 MDA-MB-231 的两种主要的血管形成因子 VEGF 与 bFGF 的转录。Thaloor 等^[39]发现,姜黄素不仅对 HUVEC 有明显的抑制作用,还可引起预先形成的血管破裂,可以剂量依赖性地抑制 72-kDa 金属蛋白酶的转录和表达^[40-41]。

青蒿琥酯是倍半萜内酯类化合物青蒿素的水溶性衍生物,主要用于治疗疟疾。近年来,其抗肿瘤的作用逐渐被发掘,特别是在抗血管生成方面。王玮琴等^[42-43]采用 CAM、大鼠主动脉环无血清培养、HUVEC 损伤迁移等实验,证实青蒿琥酯可下调 VEGF 及 KDR/flk-1 的表达,并有效抑制肿瘤细胞诱导的新生血管生成。青蒿琥酯浓度大于 $2.5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,对 HUVEC 的增殖、迁移和小管形成均有显著的抑制作用。盛庆寿等^[44]研究发现,青蒿琥酯在 $15 \sim 60 \text{ mg} \cdot \text{Kg}^{-1}$ 各剂量组都有一定的降低 H_{22} 荷瘤小鼠肿瘤组织 VEGF 表达的作用,抑制肿瘤内血管生成,从而起到限制肿瘤的生长和转移的作用。

雷公藤的提取物——红素能够明显抑制 HUVEC 的迁移及小管形成,且在 CAM 及 Matrigel plug 试验中均体现了较好的抗血管生成的作用。红素作用的途径很可能是血管内皮细胞上的 VEGF 受体,或抑制 IL-1, IL-8 及肿瘤坏死因子(TNF-)等炎症因子的合成与释放^[45-46]。槲皮素可通过抑制 HUVEC 的 DNA 合成和细胞分裂,阻滞细胞于 S₂、G₂ 期,从而阻止 HUVEC 的增殖,并可通过抑制 VEGF 和 bFGF 的促血管作用,阻滞内皮细胞的增殖^[47]。将白苕提取物与 Hep-G₂ 细胞共同培养,发现各组分

细胞增殖率、凋亡率及上清液中 VEGF 浓度差异无显著意义。但是,可观察到经白芨处理后的 Hep-G2 细胞上清液明显地剂量依赖性抑制 HUVEC 304 内皮细胞的增殖,推测白芨提取物可能通过影响肿瘤血管生长因子与其受体的结合而抑制血管生成^[48]。通过 CAM 试验证实,泽泻可以有效地抑制血管的生成^[49]。类似的报道还有半枝莲,它能有效抑制肿瘤血管生成,其机制可能与阻断内皮细胞迁移、下调 VEGF 蛋白表达有关^[50]。

3 逆转肿瘤细胞多药耐药

多药耐药(Multidrug Resistance, MDR)系指肿瘤细胞对一种抗肿瘤药物出现耐药性的同时,对其他结构、作用机理及靶点都不相同的抗肿瘤药物也产生耐药性,是导致化疗失败的主要原因之一。MDR 发生的机制很复杂,P-糖蛋白(P-gp)的表达是其中研究最为广泛的机制之一。P-gp 由 *mdr-1* 基因编码,在耐药细胞中高表达,作为药物外排泵,依赖 ATP 将药物泵出细胞,降低细胞内药物浓度,从而介导 MDR。其主要机制还有多药耐药相关蛋白(MRP)的表达,拓扑异构酶、蛋白激酶 C,以及谷胱甘肽-S 转移酶的活性增加等。逆转 MDR 的机制是阻断其产生耐药的途径,达到减少药物外排的目的。中药因其疗效明显,且不良反应少,已成为目前该领域内研究的热点^[51-54]。

通过阿霉素耐药株 MCF-7/Ad,以及长春新碱耐药株 KBv200 两种人癌细胞的体外试验,发现汉防己甲素(TTD)对耐药细胞株的 MCF27/Ad 具有明显的选择性作用,而且基本上可以完全逆转 MCF-7/Ad 或 KBv200 对阿霉素或长春新碱的抗药性。推断其作用机制可能是,作用于 P-gp 从而达到选择性抗癌及逆转耐药性的效果^[55]。利用骨肉瘤耐药细胞系 U2OS/DOX,通过流式细胞仪证明了 TTD 在对 P-gp 的表达水平没有影响的情况下,阻滞 P-gp 的功能,使细胞内的化疗药物外排减少,积累增加,从而恢复多药耐药细胞对化疗药物的敏感性^[56]。许文林等^[57]通过对耐药性白血病细胞株 K562/ADM 的实验及临床研究得出结论:汉防己甲素可以明显提高细胞内阿霉素的浓度,并能增强 ADM 致细胞凋亡的作用;同时,利用流式细胞仪证实 $10\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 TTD 处理细胞 48 h 后,P-gp 的波峰左移,细胞平均荧光强度减弱,表达明显受到抑制。具有临床意义的是,TTD 可以通过诱导癌细胞凋亡来增强其逆转多药耐药的效力。在临床实验中, $240\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 的高剂量并未引起不适反应,证实了 TTD 的低毒性^[57-58]。川芎嗪具有部分逆转人乳腺癌 MCF-7/ADM 细胞对多柔比星的耐药性,其逆转机制可能与抑制该细胞 P-gp 的表达有关^[59]。唐小卿等^[60-61]研究发现,甲基莲心碱可以逆转人乳腺癌耐阿霉素细胞株 MCF-7/ADR 的凋亡抗性,其作用机制可能与抑制 P-gp 的功能和表达、增加 ADR 在 MCF-7/ADR 细胞内的积累有关。文[62-63]研究证明,葡萄籽多酚在无细胞毒性的浓度下,可明显逆转 MCF-7/ADR 细胞的多药耐药性,并推断其机制可能是与抑制 P-gp 或者谷胱甘肽 S 转移酶的功能和表达有关。此外,有研究显示苦参碱、茶多酚、榄香烯、蝙蝠葛碱等常见的抗癌中药,都具有一定程度的逆转肿瘤细胞的多药耐药功效,但是具体的作用机制有待于进一步研究^[64-65]。

4 诱导肿瘤细胞分化

诱导肿瘤分化是指在体内外的分化诱导剂的存在下,使恶性肿瘤重新分化转向正常细胞,这一直是肿瘤的防治与治疗手段的重要组成部分。近年来,中药诱导肿瘤分化的研究也越来越受到重视。板蓝根二酮 B 具有抑制肝癌 BEL-7402 细胞、卵巢癌 A2780 细胞增殖的能力,并且具有诱导分化作用,可降低端粒酶活性的表达^[66]。文[67-68]的试验显示,无毒剂量的丹参酮 A 能诱导体外培养的 HL-60、NB4 细胞分化成熟,并可同时诱导细胞发生凋亡。人肝癌 SMMC-7721 细胞在 $10, 20\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的人参皂苷 Rh2 作用下,甲胎蛋白(AFP)分泌量明显减少。然而,作为肝细胞分化成熟指标的白蛋白(Alb)分泌量则明显的剂量依赖性增多^[69],证实了人参皂苷 Rh2 具有抑制 SMMC-7721 细胞增殖和诱导分化的作用,但促使肿瘤细胞分化的具体作用机理尚不清楚。

采用低剂量 As_2O_3 处理人胃癌细胞 SGC7901 和 MKN45,促使 p53 和 bcl-XL 基因表达减少,Bax 基因表达增加,bcl-2 基因则无变化,且诱导胃癌细胞株分化,但未能完全逆转癌细胞的恶性生物学特性^[70]。Agarwal 等^[71]研究发现,葡萄籽提取物可对人乳腺癌细胞进行诱导分化,用葡萄籽提取物处理体

外培养的人乳腺癌细胞 MDA-MB468 后,细胞体积增大,变细长,呈纺锤状,形态学特征类似于正常乳腺上皮细胞,角蛋白 8 也以时间和剂量依赖性地增加。羟基喜树碱(HCPT)是从喜树中分离得到的,具有抗肿瘤作用的生物碱。实验研究表明,HCPT 对体外培养的人肝癌细胞具有明显的生长抑制作用,并可逆转人肝癌 Hep G₂ 细胞某些生物学的恶性表型^[72-73]。

5 结束语

目前,利用中药治疗肿瘤的研究仍然存在如下 6 点问题。(1)多数停留在原有的治疗水平上。(2)机理不清。(3)大部分研究都局限于单味中药及其天然提取物。(4)给药方法单一。(5)缺乏药物靶向性。(6)治疗效果有待提高。随着中医中药在国际社会受重视的程度越来越高,中药治疗肿瘤将成为癌症治疗的一种重要途径。中医辨证施治的理念及中药几千年来积累的临床经验,与现代的分子生物学、细胞生物学、基因工程学和临床医学的有机交融,有望使中药治疗癌症科学化、系统化和实用化。

参考文献:

- [1] 吴 剑. 中药诱导肿瘤细胞凋亡的研究进展[J]. 国际医药卫生导报, 2007, 13(8): 114-117.
- [2] 李 庆, 范晓磊. 中药抗肿瘤的研究进展[J]. 中国微生态学杂志, 2007, 19(3): 317-318.
- [3] 邹 宇, 黄洪新, 黄小义, 等. 紫杉醇诱导人胃癌 MGC803 细胞凋亡作用研究[J]. 中国医药导报, 2008, 5(11): 11-13.
- [4] 高宝安, 杜春玲, 陈世雄, 等. 紫杉醇对肺癌 A549 细胞株增殖和凋亡的影响[J]. 天津医药, 2008, 36(2): 133-136.
- [5] 刘四海, 戴 华. 苦参素的药理作用与临床应用[J]. 中药药理与临床, 2007, 23(5): 245-247.
- [6] 马凌娣, 张 彦, 文世宏, 等. 参碱对荷瘤小鼠抑瘤作用的实验研究[J]. 中华肿瘤杂志, 2005, 27(6): 339-341.
- [7] 吴建波, 章圣辉, 韩义香, 等. 参碱诱导多发性骨髓瘤 RPM 18226 细胞凋亡及其对细胞黏附分子表达的影响[J]. 中国实验血液学杂志, 2008, 16(1): 93-96.
- [8] XIE Bing-fen, LIU Zong-chao, PAN Qi-chao, et al. The anticancer effect and anti-dna topoisomerase : Effect of extracts of camella ptitophylla chang and camellia sinensis[J]. Chinese Journal of Cancer Research, 1994, 6(3): 184-190.
- [9] 刘宗潮, 谢冰芬, 潘启超, 等. 毛茶叶提取物对不同细胞生长的影响及体内协同抗癌作用[J]. 癌症, 1996, 15(3): 164-167.
- [10] 吴 勤, 付体权, 冯传前, 等. 茶多酚诱导肝癌细胞凋亡[J]. 解放军医学杂志, 2001, 26(2): 110-113.
- [11] 谢 珏, 陈清勇, 周建英, 等. 茶多酚体外诱导人肺癌细胞凋亡的机理研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25(3): 244-247.
- [12] 关文明, 范 钰. -榄香烯对人胃癌 SGC-7901 细胞凋亡及 Survivin 表达和 Caspase 酶活性的影响[J]. 复旦学报: 医学版, 2003, 30(5): 434-438.
- [13] 范 钰, 林庚金, 钱立平, 等. -榄香烯对人胃癌 SGC-7901 细胞 c-myc 基因表达及端粒酶活性的影响[J]. 中国肿瘤临床, 2001, 28(11): 848-851.
- [14] 黄富春, 范 钰, 郑 树. 榄香烯乳对结肠癌 Lovo 细胞端粒酶活性, 细胞凋亡及细胞周期的影响[J]. 医药导报, 2004, 23(10): 712-714.
- [15] 孙等军, 方 琴, 王季石. 榄香烯对肝癌细胞 7402、宫颈癌细胞 Hela 的凋亡诱导作用及下调 Bcl-2 蛋白的表达[J]. 复旦学报: 医学版, 2001, 28(5): 403-405.
- [16] 李文秀, 周 梁, 金晓杰. 榄香烯诱导喉癌细胞凋亡的实验观察[J]. 上海第二医科大学学报, 2002, 22(4): 306-308.
- [17] 姚振江, 李洪源, 刘电力, 等. 三氧化二砷诱导肝癌细胞(BEL-7402)凋亡研究[J]. 中国公共卫生, 2005, 21(12): 1464-1465.
- [18] 涂水平, 江石湖, 谭继宏, 等. 三氧化二砷诱导胃癌细胞凋亡及对相关基因表达的影响[J]. 肿瘤, 2001, 21(5): 327-330.
- [19] 汪 晨, 黎小珠, 桑建利, 等. 三氧化二砷诱导人鳞状细胞癌细胞凋亡的研究[J]. 临床皮肤科杂志, 2003, 32(4): 181-183.
- [20] 邓友平, 林 晨, 张雪艳, 等. 三氧化二砷诱导人食管癌 Eca109 细胞凋亡伴随 c-myc 基因的降调节[J]. 中国医学科学院学报, 2000, 22(1): 67-70.

- [21] 康立新,郭卫,郭义,等. 紫杉醇对尤文肉瘤细胞系诱导凋亡及生长抑制的研究[J]. 中国骨肿瘤骨病, 2003, 2(5):305-308.
- [22] OH S H, LEE B H. A ginseng saponin metabolite-induced apoptosis in Hep G₂ cells involves a mitochondria-mediated pathway and its downstream caspase-8 activation and bid cleavage[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2004, 194(3): 221-229.
- [23] 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.
- [24] SHIEH D E, THEN Y Y, YEN M H, et al. Emodin-induced apoptosis through P53-dependent pathway in human hepatoma cells[J]. Life Sci, 2004, 74(18):2279-2290.
- [25] FEI X F, WANG B X, LI T J, et al. Evodiamine, a constituent of *Evodiae fructus*, induces anti-proliferating effects in tumor cells[J]. Cancer Sci, 2003, 94(1):92-98.
- [26] 许瑞安,陈凌,肖卫东. 分子基因药理学[M]. 北京:北京大学出版社,北京大学医学出版社, 2008:526-565.
- [27] 徐霞飞,陆茵. 中药抗肿瘤血管生成研究进展[J]. 现代中药研究与实践, 2007, 21(1):61-64.
- [28] 张芷旋,周清华. 中药抗肺癌血管生成药物的研究进展[J]. 中国肺癌杂志, 2006, 9(1):96-99.
- [29] 叶菁,陈培丰. 中药及其提取物抑制肿瘤血管生成的研究进展[J]. 浙江中医药大学学报, 2007, 31(4):530-532.
- [30] 高勇,王杰军,许青,等. 人参皂甙 Rg₃ 抑制肿瘤新生血管形成的研究[J]. 第二军医大学学报, 2001, 22(1):40-42.
- [31] 王兵,高勇,许青,等. 人参皂甙 Rg₃ 对肺癌诱导血管内皮细胞增殖的抑制作用[J]. 中国新药杂志, 2002, 11(9):700-702.
- [32] 潘子民,叶大风,谢幸,等. 人参皂甙 Rg₃ 对荷卵巢癌的严重联合免疫缺陷鼠的抗肿瘤血管生成作用的研究[J]. 中华妇产科杂志, 2002, 37(4):227.
- [33] 陈明伟,倪磊,赵小革,等. 人参皂甙 Rg₃ 对肿瘤血管生长调控因子蛋白表达抑制作用的研究[J]. 中国中药杂志, 2005, 30(5):357-360.
- [34] 封颖璐. 人参皂甙与肿瘤[J]. 国外医学:肿瘤学分册, 2005, 32(9):665-668.
- [35] GURURAJ A E, BELAKAVADI M, VENKATESH D A, et al. Molecular mechanisms of anti-angiogenic effect of curcumin[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2002, 297(4):934-942.
- [36] 郑伟,杨向红. 姜黄素抗血管生成分子机制的探讨[J]. 中国肿瘤临床, 2007, 34(12):683-685.
- [37] MOHAN R, SIVAK J, ASHTON P, et al. Curcuminoids inhibit the angiogenic response stimulated by fibroblast growth factor-2, including expression of matrix metalloproteinase gelatinase B[J]. J Biol Chem, 2000, 275(14):10405-10412.
- [38] SHAO Z M, SHEN Z Z, LIU C H, et al. Curcumin exerts multiple suppressive effects on human breast carcinoma cells[J]. Int J Cancer, 2002, 98(2):234-240.
- [39] THALOOR D, SINGH A K, SIDHU G S, et al. Inhibition of angiogenic differentiation of human umbilical vein endothelial cells by curcumin[J]. Cell Growth Differ, 1998, 9(4):305-312.
- [40] 马海清,许林锋. 姜黄素抗血管生成作用及在肝癌介入治疗中的应用前景[J]. 国外医学:临床放射学分册, 2006, 29(6):412-415.
- [41] 王晓庆,梁中琴,顾振纶. 姜黄素抗肿瘤作用机制研究进展[J]. 中草药, 2004, 35(3):347-350.
- [42] 王玮琴,周慧君,陈欢欢,等. 青蒿琥酯抑制新生血管生成的作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2004, 18(1):32-36.
- [43] 陈欢欢,周慧君. 青蒿琥酯的抗血管生成作用[J]. 药学报, 2004, 39(1):29-33.
- [44] 盛庆寿,张华. 青蒿琥酯对 H₂₂ 小鼠肿瘤 VEGF 表达的影响[J]. 中药药理与临床, 2008, 24(2):8-10.
- [45] 高勇,王杰军,梅长林,等. 红素抑制血管生长的实验研究[J]. 肿瘤, 1998, 18(4):280-281.
- [46] 黄煜伦,周然心,周岱,等. 雷公藤红素抑制血管生成的实验研究[J]. 中华肿瘤杂志, 2003, 25(5):429-432.
- [47] 王晓庆,梁中琴,顾振纶,等. 槲皮素抑制血管生成作用的实验研究[J]. 中国药理学通报, 2004, 20(10):1161-1164.
- [48] 冯敏生,李欣,郑传胜,等. 中药白芨提取物抑制肿瘤血管生成机制的实验研究[J]. 中华医学杂志, 2003, 83(5):412-416.
- [49] 刘钧,赵永年,张翔,等. 泽泻饮对鸡胚绒毛尿囊膜血管的抑制作用[J]. 中华医药卫生, 2003, 1(1):62-64.
- [50] 张妮娜. 半枝莲抑制肿瘤血管生成的作用及其机制研究[J]. 癌症, 2005, 24(12):1459-1463.
- [51] 戚世伟. P-糖蛋白抑制药逆转肿瘤多药耐药的研究进展[J]. 医药导报, 2006, 25(7):682-684.
- [52] 侯焱均,林丽珠. 中药对肿瘤细胞凋亡研究述评[J]. 中医研究, 2005, 18(3):57-60.

- [53] THOMAS H, COLEY H M. Overcoming multidrug resistance in cancer: An update on the clinical strategy of inhibiting p-glycoprotein[J]. Cancer Control, 2003, 10(2): 159-161.
- [54] 欧阳兵, 季旭明, 李文华. 中药复方逆转肿瘤多药耐药研究的基本思路和方法[J]. 山东中医药大学学报, 2002, 26(6): 472-473.
- [55] 叶祖光, 孙爱续, 李兰芳, 等. 汉防己甲素对阿霉素或长春新碱耐药株人癌细胞的逆转抗药性作用[J]. 中国中药杂志, 1996, 21(6): 369-371.
- [56] 王 进, 沈靖南. 粉防己碱逆转骨肉瘤细胞系多药耐药性的研究[J]. 实用临床医学, 2005, 6(7): 7-10.
- [57] 许文林, 江云伟, 王法春, 等. 汉防己甲素逆转白血病细胞株 K562/ADM 多药耐药性机制研究[J]. 实用癌症杂志, 2003, 18(4): 347-349.
- [58] 许文林, 敖忠芳, 陈宝安. 汉防己甲素逆转血液系统肿瘤细胞多药耐药的临床研究[J]. 中华内科杂志, 2001, 40(9): 633.
- [59] 解 霞, 郝立宏, 高清波, 等. 川芎嗪逆转肿瘤多药耐药性及其机制的研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2006, 13(18): 1368-1370.
- [60] 唐小卿, 曹建国, 冯鉴强. 甲基莲心碱对耐阿霉素人乳腺癌细胞凋亡抗性的影响[J]. 中国药理学通报, 2003, 19(4): 462-466.
- [61] CAO J G, TANG X Q, ZHOU H, et al. Reversal of multidrug resistance by neferine in adriamycin resistant human breast cancer cell line MCF27/ADM[J]. The Chinese and German J Clin Oncol, 2004, 3(2): 93-96.
- [62] 张翠娟, 周庚寅, 李 丽, 等. 葡萄籽多酚对人乳腺癌细胞 MCF-7/ADR 在裸鼠体内的多药耐药逆转作用[J]. 中华外科杂志, 2004, 42(13): 795-798.
- [63] 李 丽, 周庚寅, 张翠娟, 等. 葡萄籽多酚逆转人乳腺癌多药耐药性及其机制的研究[J]. 中华普通外科杂志, 2004, 19(8): 488-490.
- [64] 宋相容, 侯世祥. 中药逆转肿瘤多药耐药的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2005, 30(16): 1300-1304.
- [65] 刘雪强, 陈信义, 刘易海, 等. 中药肿瘤多药耐药逆转剂的研究进展[J]. 中医药学刊, 2006, 24(10): 1826-1829.
- [66] 梁永红, 侯华新, 黎丹戎, 等. 板蓝根二酮 B 体外抗癌活性研究[J]. 中草药, 2000, 31(7): 531-533.
- [67] 袁淑兰, 王修杰. 丹参酮抗肿瘤作用及其机理的研究[J]. 癌症, 2003, 22(12): 1363-1366.
- [68] 黄韧敏, 袁淑兰, 宋 毅, 等. 丹参酮诱导 HL60 细胞凋亡的研究[J]. 癌症, 1998, 17(3): 164-166.
- [69] 曾小莉, 涂植光. 人参皂甙 Rh2 对于人肝癌细胞 SMMC-7721 的诱导分化作用[J]. 癌症, 2004, 23(8): 879-884.
- [70] 顾琴龙, 李宁丽, 林言箴. 三氧化二砷对人胃癌细胞诱导分化的实验[J]. 肿瘤, 2000, 20(6): 410-412.
- [71] AGARWAL C, SHARMA Y, ZHAO J, et al. A polyphenolic fraction from grape seeds causes irreversible growth inhibition of breast carcinoma MDA-MB468 cells by inhibiting mitogen activated protein kinases activation and inducing G1 arrest and differentiation[J]. Clin Cancer Res, 2000, 6(7): 2921-2930.
- [72] 周 梅. 单味中药诱导肝癌细胞分化的研究概况[J]. 现代中西医结合杂志, 2008, 17(10): 1610-1611.
- [73] 彭 安, 陈敏珍, 申东兰. 羟基喜树碱诱导 Bel-7402 人肝癌细胞分化的研究[J]. 河南肿瘤学杂志, 2003, 16(3): 171.

Progress on Anti-Tumor Mechanism of Chinese Medicine and Its Active Ingredients

XU Tao, XU Rui-an

(Institute of Molecular Medicine, Huaqiao University, Quanzhou 362021, China)

Abstract: As a hotspot of cancer research in recent years, herbs and their extractions have many effective outcomes in different directions of this field, such as inducing tumor cell apoptosis, inhibiting angiogenesis, reversing the multidrug resistance. This paper starts from these achievements, and make some abstract on anticancer mechanisms of herbs. Expect to conduce to selection of herbs and their extractions, selecting better clinical therapy methods.

Keywords: anticancer; herbs; mechanisms; effective components

(责任编辑: 黄仲一 英文审校: 陈国华)