

苦参碱及氧化苦参碱抗肿瘤作用的研究进展

陈晓峡, 向小庆, 叶红*

(三峡大学第一临床医学院, 湖北 宜昌 443000)

[摘要] 苦参是豆科植物苦参的干燥根, 作为其主要成分的苦参碱和氧化苦参碱具有抗炎、抗心律失常及抗病毒的功效。其还具有肿瘤杀伤作用, 其抗肿瘤活性主要表现在抑制肿瘤细胞的增殖转移、诱导肿瘤细胞的分化与凋亡, 抑制端粒酶的活性、抑制肿瘤新生血管的形成、抑制肿瘤耐药性及促进宿主抗肿瘤免疫反应等。此外研究证实, 苦参碱和氧化苦参碱在临床上能明显改善患者的恶病质状态, 提高患者生活质量。通过对苦参碱及氧化苦参碱的对比研究发现, 两者由于分子构象差异使得氧化苦参碱的药理活性要大于苦参碱, 因而加强对氧化苦参碱的研究是有必要的。苦参碱及氧化苦参碱为天然植物药物, 疗效切实, 进一步的研究将会为新药的研发及应用提供有价值的方向。

[关键词] 苦参碱; 氧化苦参碱; 肿瘤; 进展

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)11-0361-04

[doi] 10.11653/syfj2013110361

Progress of Research and Application in Tumors of Matrine and Oxymatrine

CHEN Xiao-xia, XIANG Xiao-qing, YE Hong*

(First Clinical Medical College of Three Gorges University, Yichang 443000, China)

[Abstract] The Chinese traditional medicine *sophora avescens aiton* is the dry root of leguminous plant *radix sophorae flavescens*, the early researches showed that, as the main active component, matrine and oxymatrine have the functions of anti-inflammation, arrhythmia and, anti-virus. Further studies found that they also

[收稿日期] 20121116(008)

[第一作者] 陈晓峡, Tel: 15926958819

[通讯作者] *叶红, 教授, 主任医师, 从事妇科肿瘤的研究, E-mail: yehong998@hotmail.com

- [44] H Jo, F Loison, H Hattori, et al. Natural product celastrol destabilizes tubulin heterodimer and facilitates mitotic cell death triggered by microtubule-targeting anti-cancer drugs[J]. PLoS ONE, 2010, 5(4): 10318.
- [45] H R Seo, W D Seo. Radiosensitization by celastrol is mediated by modification of antioxidant thiolmolecules [J]. Chemico-Biological Interactions, 2011, 193: 34.
- [46] Shihua Wu, Cuirong Sun, Kuiwu Wang, et al. Preparative isolation and purification of celastrol from *Celastrus orbiculatus* Thunb. by a new counter-current chromatography method with an upright coil planet centrifuge[J]. J Chromatogr A, 2004, 1028: 171.
- [47] 吴霞, 黄文华, 郭宝林, 等. 雷公藤制剂中雷公藤红素的含量研究[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(07): 836.
- [48] 陈兰, 许舒雯, 任凤莲, 等. 反相高效液相色谱法测定卫矛科植物韧皮部中雷公藤红素含量[J]. 理化检验-化学分册, 2010, 46(5): 488.
- [49] 刘慧琼, 李国成, 卢绮雯, 等. HPLC 法测定独子藤中雷公藤红素的含量[J]. 广东药学院学报, 2010, 26(5): 489.
- [50] 夏焱, 王文燕, 张彦文, 等. HPLC 法测定雷公藤及其片剂中雷公藤红素[J]. 中草药, 2005, 36(8): 1154.
- [51] 张军, 陈玫, 许美娟, 等. HPLC 法快速测定雷公藤制剂中雷公藤红素的含量[J]. 中国药师, 2011, 14(4): 483.5
- [52] 薛云云, 玛尔江·巴哈·提别克, 王彦, 等. 大鼠血浆中雷公藤红素的 HPLC 法测定[J]. 中国医药工业杂志, 2011, 42(7): 532.

[责任编辑 邹晓翠]

can kill tumors, and its antitumor activity mainly displays in inhibiting proliferation and metastasis, inducing differentiation and apoptosis, promoting apoptosis, inhibiting telomerase activity, inhibiting the formation of new blood vessels, inhibiting the drug resistance, promoting antitumor immune response of the host and so on. In addition, studies confirm that matrine and oxymatrine can obviously improve the cachexia state and improve the patients' quality of life. Matrine and oxymatrine are natural plant drugs, curative effect practicaly, has the important research and application value.

[Key words] matrine; oxymatrine; tumor; progress

苦参是豆科槐属植物苦参的干燥根,含有生物碱等多种化学成分,而生物碱类主要以苦参碱(matrine)和氧化苦参碱(OM)为代表具抗肿瘤、抗心律失常、抗炎、抗病毒等^[1-2]。研究发现,苦参碱类生物碱对多种肿瘤可通过抑制肿瘤细胞的增殖转移、诱导肿瘤细胞的分化与凋亡,抑制端粒酶的活性、抑制肿瘤新生血管的形成、抑制肿瘤耐药性及促进宿主抗肿瘤免疫反应等多种途径发挥其抑瘤活性,同时还发挥着增强机体免疫力、升高白细胞活性^[3]、改善患者恶病质状态及降低化疗副作用的作用,本文现将近年来关于苦参碱和氧化苦参碱在肿瘤中的研究与应用进展进行介绍。

1 苦参碱和氧化苦参碱抗肿瘤作用

苦参碱和氧化苦参碱可通过多种途径发挥抗肿瘤作用,主要表现在抑制肿瘤细胞的增殖转移、诱导肿瘤细胞的分化与凋亡,抑制端粒酶的活性、抑制肿瘤新生血管的形成、抑制肿瘤耐药性及促进宿主抗肿瘤免疫反应等。

1.1 抑制肿瘤细胞的增殖转移 细胞的生长、增殖离不开蛋白的翻译及表达,而真核起始因子 4E(eIF4E)是在翻译起始的过程中起到了重要的作用,并且磷酸化的 eIF4E 能促使 eIF4F 多聚体与 mRNA 分离,便于核糖体结合到 mRNA 上^[4],从而增加蛋白的表达,为细胞的增殖提供了原料。付婷婷等^[5]通过检测不同浓度的苦参碱处理宫颈癌 Hela 细胞后,发现苦参碱可明显抑制体外 Hela 细胞增殖,且 $1.0 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 苦参碱作用于 Hela 细胞不同时间后,细胞中 eIF4E, 4E-BP1 蛋白磷酸化水平均降低,且呈时间依赖性。提示苦参碱可通过降低与蛋白翻译表达相关的蛋白磷酸化水平来干扰肿瘤细胞蛋白的表达,从而抑制肿瘤细胞的增殖。彭燕等^[6]研究发现氧化苦参碱可能通过降低 LoVo 细胞 c-myc 途径或者通过抑制蛋白酶体而阻滞泛素-蛋白酶体复合途径保护相关抑癌基因,达到抑制肿瘤增殖的目的;同时下调 CDK4 可使细胞周期阻滞于 G/S 期。栾兆吉等^[7]表明苦参碱对体外培养的肺腺癌 A549 细胞株也可以产生增殖抑制的作用,

另外,苦参碱还可通过下调基质金属蛋白酶 9(MMP-9)的表达来降低细胞外基质及基底膜的降解,从而抑制肺腺癌细胞黏附、迁移和侵袭转移能力。

1.2 诱导肿瘤细胞的分化与凋亡 细胞分化的启动受多种基因的调控,某些癌基因过度表达就会引起细胞过度增殖及分化障碍,导致细胞永生化和肿瘤形成,而其表达下降则会促进细胞分化^[8]。王铁军等^[9]研究发现苦参碱或氧化苦参碱均可以抑制肝癌细胞 SMMC-7721 和 Be-l7402 细胞癌基因 c-fos 基因的表达,可以抑制 SMMC-7721 c-myc 基因的表达,表明苦参碱和氧化苦参碱均可通过影响癌基因的表达水平来调节癌细胞的增殖和分化,使癌细胞向正常细胞转化,抑制细胞的恶性分化。细胞凋亡是细胞自主产生的程序性死亡过程,苦参碱与氧化苦参碱可能与细胞增殖周期受阻及与凋亡相关的多种因子的表达相关^[10]。郭启帅等^[11]在探讨苦参碱诱导卵巢癌细胞凋亡及可能机制的研究中发现,苦参碱对癌细胞凋亡诱导作用呈剂量依赖性,且作用后细胞内 Survivin 的基因和蛋白表达明显受到抑制,而 Caspase-3 蛋白表达量增加。因此苦参碱可能通过作用于与凋亡相关的因子来诱导肿瘤细胞的凋亡从而达到抑制肿瘤的目的。

1.3 抑制端粒酶的活性 端粒酶是一种能增加染色体末端 5-TTAGGG-3 重复序列的核糖核蛋白复合物,端粒酶逆转录酶(hTERT)是端粒酶的催化亚单位,是影响端粒酶活性的关键酶,在保持染色体稳定性及细胞活性中具有重要作用^[12]。端粒酶活性的增高会引起细胞不发生正常的凋亡,导致细胞永生化和增殖。端粒酶在正常组织和细胞中不表达或低表达,但大多数恶性肿瘤组织和细胞表现出高水平活性。研究发现,在一定的时间剂量范围内,苦参碱可显著抑制肺癌 A549 细胞增殖,并且原癌基因 c-myc、端粒酶逆转录酶(hTERT)蛋白表达均减少^[13]。苦参碱对 A549 细胞的抑制作用可能与下调 c-myc, hTERT 的蛋白表达有关。

1.4 抑制肿瘤新生血管的形成 肿瘤的生长离不开

开肿瘤血管的形成,血管内皮生长因子(VEGF)及其受体是肿瘤血管形成过程中重要的调节因子,已有多项研究表明了其多种肿瘤的恶性程度呈现正相关关系,近年来提出针对 VEGF 为靶点的多种肿瘤治疗策略,主要机制是抑制内皮细胞的增殖和迁移来干扰肿瘤血管的形成从而抑制肿瘤生长和转移。刘益均等^[14]给予不同浓度氧化苦参碱作用人胃癌 SGC-7901 细胞后发现,随着药物浓度的增加,氧化苦参碱对 SGC-7901 细胞的抑制作用逐渐增强增殖,反之细胞内 VEGF 基因及蛋白表达量则呈现逐渐下降的趋势。该研究说明氧化苦参碱具有抑制肿瘤血管生成的潜能,并且是通过抑制 VEGF 基因的转录和蛋白的表达来实现的。

1.5 抑制肿瘤耐药性 肿瘤细胞对化疗药物产生耐药性是目前临床上影响化疗效果的主要障碍,抑制肿瘤细胞对组织的化疗耐药性将会逆转肿瘤化疗效果,具有重要临床意义及价值。肿瘤耐药性机制主要表现在^[15]:①P-糖蛋白(P-gp)表达升高;②谷胱甘肽(GSH)依赖解毒酶系统活性增加;③DNA 修复增强;④DNA 拓扑异构酶活性降低。彭向前等^[16]在对氧化苦参碱作用耐阿霉素人白血病细胞系 K562/A02 的研究中发现,非细胞毒性浓度氧化苦参碱可使 K562/A02 细胞的 IC₅₀显著降低,并且氧化苦参碱作用后的细胞,其膜糖蛋白 p170 的表达下调,胞内化疗药物的浓度则明显增加。提示氧化苦参碱可通过下调胞膜糖蛋白的表达而抑制细胞将化疗药物泵出胞外的功能,使胞内化疗药物能达到有效浓度,从而杀灭肿瘤细胞,逆转肿瘤细胞的耐药性。

1.6 促进宿主抗肿瘤免疫反应 NK 细胞和 T 细胞功能在很大程度上反应了机体的免疫功能,在机体对肿瘤的免疫监视中发挥着重要作用,肿瘤细胞通过分泌免疫抑制因子来抑制机体免疫功能,是肿瘤细胞免疫逃逸的重要机制。研究表明^[17-18],氧化苦参碱可通过下调免疫抑制相关分子增强小鼠脾细胞 NK 杀伤活性。另外,苦参碱和氧化苦参碱还可通过增加免疫细胞和免疫因子的活性来增强机体的抗肿瘤反应。氧化苦参碱可以调动机体的免疫功能,促进 CD8⁺ T 淋巴细胞的在体外的增殖,降低 CD4⁺/CD8⁺,增强机体对肿瘤细胞的免疫作用产生抑瘤效应^[19-20]。

不仅如此,苦参碱和氧化苦参碱还具有增强化疗药物敏感性的作用。刘秀均等^[21]采用苦参碱与顺铂联合作用体内外实验结果均表明,二者通过不同作用靶点可显著提高对肝癌的抑制率,发挥着协同抗肿瘤作用。此外,联合用药可降低化疗药物的

剂量,减轻药物毒副作用。

2 苦参碱和氧化苦参碱改善患者恶病质状态的作用

恶病质是疾病发展到最终阶段,患者出现的以进行性营养消耗为特征的全身多器官功能损害状态。苦参碱和氧化苦参碱还可通过增强机体免疫力、升高白细胞活性等方面来改善患者的恶病质状态,提高生活质量,延长生存时间。

许森等^[22]研究指出氧化苦参碱在保持 S37 荷瘤小鼠体重方面具有重要作用,治疗组荷瘤鼠外周血中红细胞、白细胞数目也有升高趋势;赵劲草等^[23]也发现苦参碱治疗后患者血清 IL-2 水平均显著增加,IL-10 水平明显降低,苦参碱可有效提高机体免疫功能;程晶等^[24]以苦参为主要成分的岩舒注射液治疗后,患者淋巴细胞转换率(LBT)及自然杀伤细胞活性(NK)明显增加,T 淋巴细胞亚群 T₃, T₄ 含量增高,而 T₈ 相对减少,对照组则呈相反趋势,提示岩舒注射液可激活肿瘤患者受损的免疫系统,增强机体免疫尤其是细胞免疫功能,改善患者恶病质状态;贾永等^[25]临床研究表明氧化苦参碱可显著减轻结直肠癌病人放化疗后的不良反应、升高白细胞,改善患者生活质量。

3 苦参碱和氧化苦参碱减少放化疗副反应的作用

恶心呕吐是放化疗最常见的副反应。苦参碱联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌,可获得较好的近期疗效,减轻不良反应^[26],这与方罗等^[27]在胃癌上的研究结果相一致。覃红斌等^[28]也发现给予苦参碱及化疗药物联合应用后,治疗组消化道反应恶心呕吐的发生率低于对照组,且联合组白细胞减少、血小板减少等骨髓毒性严重程度明显缓解。苦参碱和氧化苦参碱可通过降低放化疗副反应来改善患者的生存质量,延长生存时间^[29]。另外,岩舒注射液还具有较好的缓解癌症疼痛的作用,且无依赖性^[30],对于提高癌症患者晚期生存质量具有良好的临床应用价值。

4 结语

大量研究均已证实苦参碱及氧化苦参碱在抗肿瘤和改善肿瘤患者恶病质方面有良好的功效,但关于其抗肿瘤作用的报道仅局限在体外肿瘤细胞及动物模型中的研究,缺乏临床应用安全性指标及规范的应用剂量标准,因此还有待进一步探索。此外,通过对苦参碱及氧化苦参碱的对比研究发现,两者由于分子构象差异使得氧化苦参碱的药理活性要大于苦参碱^[31],因而加强对氧化苦参碱的研究是有用并且必要的。苦参碱及氧化苦参碱为天然植物药物,

疗效切实,进一步的研究将会为肿瘤的攻克、新药的研发及应用提供有价值的方向。

[参考文献]

[1] 朱晓伟, 宝金荣, 布仁. 苦参碱和氧化苦参碱抗肿瘤作用机制研究进展[J]. 化学试剂, 2010, 32(1): 32.

[2] 王君明, 崔瑛. 山豆根化学成分药理作用及毒性研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(4): 229.

[3] 马玲娣, 张彦, 文世宏, 等. 苦参碱对 TIM2 转基因小鼠肝癌细胞的作用研究[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(10): 1175.

[4] 郑志芳, 朱世泽. 真核翻译起始因子 4E[J]. 医学分子生物学杂志, 2008, 5(2): 164.

[5] 付婷婷, 邹存华, 赵淑萍, 等. 苦参碱抑制宫颈癌 HeLa 细胞增殖作用及机制[J]. 齐鲁医学杂志, 2012, 27(3): 205.

[6] 彭燕, 韩凌, 孙静, 等. 氧化苦参碱对结肠癌 LoVo 细胞 c-myc, PSMD9, CDK4 mRNA 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(6): 220.

[7] 栾兆吉. 苦参碱抑制肺腺癌 A549 细胞株侵袭转移的体外实验研究[D]. 长沙: 中南大学, 2011.

[8] Kun-Hua W, Shan-Lin G, He-Ping H. Tissue culture and generation of autotetraploid plants of *Sophora flavescens* aiton [J]. Pharmacogn Mag, 2010, 6(24): 286.

[9] 万旭英, 罗明, 贺平, 等. 苦参碱和氧化苦参碱体外对人肝癌细胞的诱导分化作用[J]. 中国药理学通报, 2009, 25(7): 977.

[10] 王铁军, 李绍平, 简家荣, 等. 苦参碱抗肿瘤作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2004, 10(4): 52.

[11] 郭启帅, 黄曦, 李少林. 苦参碱诱导卵巢癌 SKOV3 细胞凋亡的机制研究[J]. 中国药理学通报, 2010, 26(8): 1104.

[12] Liu Hq, Liu Sl, Wang H, et al. Genomic amplification of the human telomerase gene (hTERT) associated with human papillomavirus is related to the progression of uterine cervical dysplasia to invasive cancer [J]. Diagnostic Pathology, 2012, 7: 147.

[13] 陈琼, 刘立红, 曹宏. 苦参碱对人肺腺癌细胞株 A549 生长抑制和 c-myc, hTERT 蛋白表达的影响[J]. 中国肺癌杂志, 2008, 11(4): 559.

[14] 刘益均, 郑军, 肖文波, 等. 氧化苦参碱对人胃癌 SGC-7901 细胞增殖及血管内皮生长因子表达的影响[J]. 中国癌症杂志, 2010, 20(1): 22.

[15] 蔡宇, 孙桂芝. 中药逆转肿瘤化疗多药耐药性 (MDR) 体外研究概述[J]. 中国实验方剂学杂志, 2001, 7

(2): 60.

[16] 彭向前, 张文会, 李军. 氧化苦参碱逆转多药耐药细胞系 K562/A02 耐药性的研究[J]. 中国肿瘤临床, 2008, 35(19): 1127.

[17] 刘欣燕. 青蒿琥酯、氧化苦参碱对 L929 肿瘤细胞免疫抑制作用影响及相关分子机制研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2008.

[18] 崔激, 王润田, 胡建军, 等. 抗肿瘤中药制剂逆转结肠癌 NK 细胞免疫抑制的靶分子探讨[J]. 江苏医药, 2011, 37(5): 509.

[19] 李军, 司维柯, 赵宸, 等. 苦参碱与氧化苦参碱影响荷瘤小鼠肿瘤生长及其免疫调节作用的研究[J]. 重庆医学, 2011, 40(27): 2719.

[20] 皇甫超申, 刘彬, 耿旭, 等. 苦参碱对肝癌患者肿瘤浸润淋巴细胞的影响[J]. 第四军医大学学报, 2007, 28(15): 1383.

[21] 刘秀均, 刘婷. 苦参碱联合顺铂抗肝癌[J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13(6): 37.

[22] 许森, 张丽萍. 复方苦参注射液联合化疗治疗老年中晚期非小细胞肺癌的疗效观察[J]. 中国老年学杂志, 2009, 29(9): 1161.

[23] 赵劲草, 舒鹏. 复方苦参联合化疗治疗大肠癌的临床研究[J]. 实用临床医药杂志, 2012, 16(11): 101.

[24] 程晶, 胡健莉, 吴红革. 岩舒注射液对中晚期肿瘤患者免疫功能的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2004, 11(6): 478.

[25] 贾永, 王建华, 彭彦辉, 等. 氧化苦参碱对结直肠癌病人放疗后升白细胞作用的研究[J]. 中国临床医药研究杂志, 2007, 13(17): 22.

[26] 赵莎平. 苦参碱联合化疗对晚期非小细胞肺癌的疗效观察[J]. 中国肺科杂志, 2011, 16(12): 1906.

[27] 方罗, 林能明, 范云. 复方苦参注射液联合化疗治疗实体瘤近期疗效的荟萃分析[J]. 中华医学杂志, 2011, 91(35): 2476.

[28] 覃红斌, 张洁, 张京伟. 复方苦参注射液联合 FOLFOX4 化疗方案治疗晚期胃癌的作用[J]. 武汉大学学报: 医学版, 2012, 33(2): 215.

[29] 邢晓静, 张丽红, 蔡玉文, 等. 苦参碱联合化疗治疗进展期胃癌疗效分析[J]. 辽宁中医杂志, 2007, 34(12): 1742.

[30] 吴建语, 粟世勇. 苦参碱联合化疗治疗中晚期恶性肿瘤的临床观察[J]. 广西医学, 2003, 25(9): 1662.

[31] 刘丽敏, 刘华钢, 毛俐, 等. 苦参碱和氧化苦参碱体外对肿瘤细胞增殖的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2008, 14(11): 35.

[责任编辑 邹晓翠]