

天龙抗肿瘤研究进展

刘玉军,李刚,马睿,代龙*
(山东中医药大学,济南 250355)

[摘要] 介绍天龙的基原及性状,对近 10 年来天龙抗肿瘤的活性成分、药理机制及临床应用研究报道进行介绍,并指出存在的问题和今后的研究方向,为天龙在今后抗肿瘤方面的应用和研究提供参考和依据。

[关键词] 天龙;抗肿瘤活性;寡肽

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)07-0262-03

Lastest Research Progress of Gekko on Antitumor Effect

LIU Yu-jun, LI Gang, MA Rui, DAI Long*
(Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China)

[Abstract] This article introduced Gekko's anlage and character, summed up the last ten years' s researches on its antitumor effect: active ingredient, pharmacological mechanism and clinical application, and indicated problems and research directions, in order to provide reference for its activity future research.

[Key words] gekko; antitumor activity; oligopeptide

天龙又名壁虎、爬壁虎、守宫、蝎虎,性寒,味咸,有小毒,具有祛风定惊、止咳平喘、散结解毒、通络止痛等功效,临床常用于非小细胞肺癌、肝癌、胃肠道癌等恶性肿瘤的治疗。由于其临床疗效确切,近年来受到了医学工作者的广泛关注,并在抗肿瘤活性成分研究及药理机制探讨等方面做了大量工作,本研究就近 10 年来的相关研究和应用进行介绍。

1 基原性状

天龙为壁虎科动物无蹼壁虎 *Gekko swinhoana* Gunther. 或多疣壁虎 *G. japonicum* Dumeril. et Bibron. 的干燥全体^[1],名称始见于《尔雅》,入药始载于《新修本草》^[2],《中国药典》和部颁标准尚未收载,目前主要收载于江苏、江西、山东、河南等地方药材标准。据文献报道我国的天龙有 20 余种,其中以无蹼壁虎应用和研究最多,其药材性状为:呈扁平干瘪屈

曲状,头呈卵圆形或长椭圆形而扁,吻端钝圆,吻鳞接鼻孔,两眼凹陷,两颌密生细齿,头颈部约为躯干部分 1/3,尾多残缺不全,有时只有细而短小的再生尾,背部有褐灰相杂的斑纹,有脊突起,腹部鳞较大,圆形覆瓦状排列,黄褐色或青绿色,四足均具五趾,无蹼,气腥,味咸^[3]。

2 抗肿瘤活性成分

天龙含有蛋白质、环二肽、甾体、脂肪酸、核苷、氨基酸等化学成分^[4]。探究天龙体内的抗肿瘤活性成分一直是天龙研究的热点。王晓兰等^[5]从干天龙中提取出醇提物,药理实验证实,天龙醇提物体外能够抑制食管癌细胞的增殖,体内能够抑制小鼠 S180 肉瘤生长,显示出较显著的抗肿瘤活性。杨金霞等^[6]研究认为,蛋白质类的大分子物质可能是天龙的抗肿瘤活性成分。但是蛋白质经口服后被分解为寡肽及氨基酸,必将失去原有的活性。因此,李钦青等^[7]认为寡肽才是抗肿瘤活性成分,经仿生酶解制得的天龙寡肽(相对分子质量 < 3 000),对 S180, H22 荷瘤小鼠均有明显抗肿瘤作用。吴雄志等^[8]从天龙中分离得到守宫硫酸多糖,发现该成分可以抑制肝癌细胞增殖生长,增强淋巴细胞对肝癌细胞的杀伤力。闫祝辰等^[9]进一步研究发现,守宫硫酸多糖体外可增强淋巴细胞的抗肿瘤免疫,是天龙抗肿瘤与免疫调节的重要物质基础之一。但是杨丽华等^[10]研究发现,虽然天龙多糖体外实验显示其具有良好抑制 H22 细胞增殖的作用,但是体内实验显示,天龙多糖未能明显抑制 H22 荷瘤小鼠肿瘤的生

[收稿日期] 20101123(007)

[基金项目] 科技部“重大新药创制”科技重大专项(2009ZX-09103-411);国家自然科学基金项目(81073031)

[第一作者] 刘玉军,在读硕士,从事中药制剂工艺及质量标准的研究, Tel: 0531-82960689, E-mail: liuyj8723@163.com

[通讯作者] *代龙,教授,从事中药新药开发及新剂型研究, Tel: 0531-82960689, E-mail: dailongdailong@263.net

长,多糖究竟是不是天龙的抗肿瘤活性成分还有待进一步验证。康建功^[11]从天龙中分离得到了一组抗肿瘤活性成分,能抑制 CT-26 肿瘤细胞的生长,初步证明其具有生物碱的特性。由此可见,天龙抗肿瘤活性成分复杂多样,还有待进一步研究。

3 抗肿瘤药理机制

3.1 诱导肿瘤细胞凋亡 邱巍峰等^[12]利用透射电镜观察到,牛黄天龙饮可诱导人卵巢上皮性癌 SKOV3 细胞凋亡。王晓兰等^[13]研究发现,天龙醇提物能够下调 VEGF, bFGF 蛋白表达,诱导人食管鳞癌 EC9706 细胞凋亡。谢爽等^[14]研究表明,鲜天龙液在体外能诱导 C₆ 胶质瘤细胞凋亡,抑制细胞增殖。宋萍等^[15]同样证实,灌服鲜壁虎冻干粉的小鼠含药血清对 C₆ 胶质瘤细胞有诱导凋亡的作用。

3.2 诱导肿瘤细胞分化 吴雄志等^[8]研究表明,守宫硫酸多糖可显著抑制肝癌细胞 BEL-7402 的增殖并诱导其分化,而对正常的肝细胞 L-20 的生长发育几乎没有影响。辛亮^[16]研究了守宫硫酸多糖对肝癌 SMMC-7721 细胞的作用,发现守宫硫酸多糖可明显抑制其分化和增殖。

3.3 抑制肿瘤新生血管生成 宋萍等^[17]研究表明,鲜天龙冻干粉可降低肿瘤组织 VEGF, bFGF 蛋白的表达,使肿瘤组织内微血管密度下降,从而抑制 H22 小鼠肿瘤生长。刘菲等^[18-19]通过观察小鼠 S180 肉瘤组织病理学变化发现,天龙可以促进肿瘤细胞凋亡,其机制可能与抗肿瘤血管新生有关。

3.4 增强细胞免疫活性 杨金霞等^[20]研究鲜天龙冻干粉对 S180 荷瘤小鼠的抑瘤作用及其急性毒性,得出结论:鲜天龙抗肿瘤作用可能与提高机体的细胞免疫功能有关。闫祝辰等^[9]研究发现,守宫硫酸多糖可促进淋巴细胞的增殖,增强肝癌抗原活化的淋巴细胞的细胞毒作用,促进淋巴细胞对肝癌细胞的杀伤作用。田彦玲等^[21]研究了牛黄天龙方药对小鼠细胞免疫功能的影响,发现不同给药剂量均可逆转 H22 肝癌小鼠细胞免疫功能受抑制的状况,改善 T 细胞亚群比例,从而改善机体的细胞免疫功能。

4 抗肿瘤临床应用

4.1 治疗肝癌 单泽松等^[22]应用“扶正平肝消瘤汤”(含天龙等 15 味中药)治疗 135 例中晚期肝癌,结果显示,半年生存率为 85%,一年生存率为 64.4%,二年生存率为 30%,3 例痊愈,取得了较满意的临床疗效。熊天琴等^[23]用以鲜天龙为主要成分的中药复方制剂金龙胶囊治疗原发性肝癌 26 例,部分缓解率为 11.54%,临床受益率为 73.08%,病情进展率为 26.92%,表明金龙胶囊可以提高肝癌治疗有效率,显著提高临床受益率。孙建海等^[24]观察金龙胶囊对晚期肝癌生存质量及生存期的影响,发现对于晚期已不能耐受各种损伤性治疗的肝癌患者,金龙胶囊仍有较好的疗效,可以改善患者生活质量,延长患者生存期。

4.2 治疗非小细胞肺癌 吴玉生等^[25]观察了邓老金福安汤(含天龙等 10 味中药)治疗中晚期非小细胞肺癌的临床疗

效,发现其具有良好的临床效果,能够改善中晚期非小细胞肺癌患者主要临床症状,提高患者免疫力,降低血液黏稠度,配合化疗时可减轻化疗毒副作用。陈熙^[26]比较了金龙胶囊合并化疗(去甲长春花碱+顺铂)与单纯化疗对晚期非小细胞肺癌的疗效、毒副作用及免疫功能的影响,结果发现,金龙胶囊虽没有显著提高治疗的有效率,但可显著降低化疗对患者免疫功能的影响及毒副作用,改善患者的生活质量。侯桂兰等^[27]发现清肺合剂(含天龙等 10 味中药)可改善咳嗽、咳痰、痰血、胸痛、气促、纳差等非小细胞肺癌患者的临床症状。

4.3 治疗胃肠道癌 周浩等^[28]研究了“胃肠安”方(含天龙等 11 味中药)对胃癌术后患者生存率和肿瘤转移的作用,发现含“胃肠安”方的中西医结合治疗能显著提高胃癌术后患者生存率,降低胃癌术后转移率。高峻等^[29]观察了奥沙利铂、亚叶酸钙和氟尿嘧啶方案联合金龙胶囊治疗晚期胃癌的疗效和毒副作用,结果显示总有效率高达 36.6%,且减轻了毒副作用。刘经选等^[30]发现天龙合剂可以提高消化道肿瘤患者免疫力,改善患者脘腹疼痛、脘腹胀闷、纳差等不适症状。韩燕等^[31]应用天龙合剂配合化疗(丝裂霉素+氟尿嘧啶+顺铂方案)治疗晚期胃癌 30 例,发现配合天龙合剂治疗胃癌可增强疗效,提高患者生活质量、体质量,减轻不良反应。郑圣齐等^[32]观察了化疗同时应用复方守宫散治疗 40 例中晚期消化道恶性肿瘤患者的临床疗效,发现配合复方守宫散可明显改善患者躯体功能,提高患者生活质量。

4.4 治疗其他癌变 骆洪道^[33]以痰瘀并化、软坚散结之法,将全蝎与天龙配对,结合现代药理研究进行辨证选药,治疗颈部肿瘤如甲状腺肿瘤、咽后壁乳头状瘤、舌根部恶性淋巴瘤获得良效。李宗宪等^[34]研制了一种治疗恶性淋巴瘤的中药胶囊(含天龙等 9 味中药),具有软坚散结、扶助正气的显著功效,没有明显毒副作用,临床获益率较高。武迎梅等^[35]以中草药配方配合金龙胶囊治疗中晚期膀胱癌 30 例,总有效率为 86.67%。

5 小结

天龙作为一味传统的动物药,已经被广泛地应用于临床。大量的临床应用研究证实,天龙可有效抑制肿瘤,改善患者临床症状,延长患者生存期,提高患者生存质量;其抗肿瘤的药理机制可能与诱导肿瘤细胞凋亡,诱导肿瘤细胞分化,抑制肿瘤新生血管生成有关。

天龙具有如此确切的抗肿瘤临床疗效,但是其抗肿瘤活性成分依然不明确,这是天龙抗肿瘤研究存在的问题。探究天龙抗肿瘤活性成分将是今后研究的方向。文献报道寡肽具有抗肿瘤活性,国外研究人员已经筛选出数十种抗肿瘤寡肽物质^[36-39]。本课题组前期研究证实,采用模拟人体消化过程的仿生酶解技术制备的天龙寡肽与天龙生药原粉及其水提物相比,具有更强的抗肿瘤活性,有必要在此基础上对天龙寡肽进一步分离,明确其抗肿瘤活性成分。

[参考文献]

[1] 山东省药品监督管理局. 山东省中药材标准[S]. 济

- 南:山东友谊出版社,2002:273.
- [2] 陈学广,李淑珍.守宫治疗“肿瘤”的本草考证及药理探讨[J].中医杂志,2010,51(增1):113.
- [3] 杨凯.无蹼壁虎的生物学鉴定[J].中华现代中西医杂志,2005,17(3):1593.
- [4] 李雯,王国才,张晓琦,等.中药壁虎化学成分研究[J].中国中药杂志,2010,35(18):2412.
- [5] 王晓兰,皓恒友,王建刚,等.壁虎醇提物抗肿瘤及增效减毒作用的研究[J].中药材,2010,33(8):1213.
- [6] 杨金霞,王学美.壁虎治疗肿瘤的研究进展[J].世界华人消化杂志,2006,14(24):2428.
- [7] 李钦青,孙明江,代龙,等.壁虎不同提取工艺成分抗肿瘤作用的研究[J].时珍国医国药,2010,21(7):1629.
- [8] Wu X Z, Chen D, Xie G R. Effects of Gekkosulfated polysaccharide on the proliferation and differentiation of hepatic cancer cell line [J]. Cell Biol Int, 2006, 30(8):659.
- [9] 闫祝辰,张晓宇,吴雄志,等.守宫多糖对淋巴细胞增殖与细胞毒作用的影响[J].中草药,2007,38(8):1230.
- [10] 杨丽华,杨金霞,王学美,等.壁虎多糖对鼠源肝癌 H22 体内外作用研究[J].天津中医药,2008,25(6):494.
- [11] 康建功.鲜无蹼壁虎抗肿瘤活性成分脂质体研制及抗肿瘤实验研究[D].青岛:中国海洋大学,2007.
- [12] 邱巍峰,程建新,刘京生.牛黄天龙饮对裸鼠人卵巢上皮性癌 SKOV3 细胞株抗肿瘤作用的电镜观察[J].河北医药,2007,29(5):425.
- [13] 王晓兰,王淑英,王建刚.壁虎醇提物对人食管鳞癌细胞 EC9706 的作用和体内抗肿瘤活性[J].中国中药杂志,2010,35(16):2175.
- [14] 谢爽,王学美,谢东泽.鲜壁虎提取物抑制 C₆ 胶质瘤细胞增殖和诱导凋亡的研究[J].肿瘤防治研究,2003,30(6):458.
- [15] 宋萍,王学美,谢爽,等.鲜壁虎冻干粉诱导 C₆ 胶质瘤细胞凋亡的血清药理学研究[J].中国中西医结合杂志,2004,24(10):919.
- [16] 辛亮.守宫硫酸多糖对肝癌 SMMC-7721 细胞分化和增殖的影响[D].天津:天津医科大学,2007.
- [17] 宋萍,王学美,谢爽,等.鲜壁虎冻干粉抑制 H22 肿瘤血管生成机制的实验研究[J].中国中西医结合杂志,2006,26(1):58.
- [18] 刘菲,王建刚,席守民,等.中药壁虎抗肿瘤作用的实验研究[J].时珍国医国药,2008,19(4):957.
- [19] 刘菲,王淑英,李艳,等.干壁虎对食管癌细胞和 S₁₈₀ 荷瘤小鼠的抑制作用[J].中药材,2008,31(9):1304.
- [20] 杨金霞,杨国生,朱伟,等.干、鲜壁虎冻干粉对 S₁₈₀ 荷瘤小鼠的抑瘤作用及其急性毒性实验研究[J].中国中药杂志,2007,32(3):238.
- [21] 田彦玲,刘京生.牛黄天龙方药对荷瘤小鼠免疫功能的影响及其抗肿瘤作用的实验研究[J].河北医药,2009,31(23):3184.
- [22] 单泽松,周斌,赵越.“扶正平肝消瘤汤”治疗中晚期肝癌 135 例[J].浙江中医药大学学报,2007,31(1):77.
- [23] 熊天琴,王琼芬,张愚.金龙胶囊治疗原发性肝癌 26 例分析[J].医学理论与实践,2010,23(1):51.
- [24] 孙建海,杨水生,马燕凌.金龙胶囊对晚期肝癌生存质量及生存期的影响[J].湖北中医杂志,2006,28(5):34.
- [25] 吴玉生,贾建伟,李丹青,等.邓老金福安汤治疗中晚期非小细胞肺癌的临床观察[J].广州中医药大学学报,2008,25(3):187.
- [26] 陈熙.金龙胶囊合并化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J].实用肿瘤杂志,2006,21(3):267.
- [27] 侯桂兰,章红燕,王春雷.清肺合剂的制备及临床应用[J].江西中医药,2006,37(2):56.
- [28] 周浩,郑坚,沈克平.“胃肠安”方治疗进展期胃癌的临床研究[J].肿瘤,2007,27(6):487.
- [29] 高峻,杨牡丹.奥沙利铂、亚叶酸钙和氟尿嘧啶方案联合金龙胶囊治疗晚期胃癌临床观察[J].当代医学,2009,15(10):135.
- [30] 刘经选,胡冬菊,范焕芳,等.天龙合剂治疗晚期胃癌 30 例疗效观察[J].河北中医,2006,28(10):739.
- [31] 韩燕,刘经选,阎晟玺.天龙合剂对胃癌疗效及外周血 T 细胞亚群的影响[J].临床荟萃,2008,23(17):1276.
- [32] 郑圣齐,夏黎明.复方守宫散治疗中晚期消化道恶性肿瘤的临床研究[J].中医药临床杂志,2008,20(1):1.
- [33] 骆洪道.颈部肿瘤治验三则[J].四川中医,2001,19(3):39.
- [34] 李宗宪,刘秀萍,吕清华.一种治疗恶性淋巴瘤的中药胶囊,中国:CN200910015892[P].2009-11-25.
- [35] 武迎梅,时水治.中草药配合金龙胶囊治疗中晚期膀胱癌 30 例临床观察[J].北京中医杂志,2002,21(2):127.
- [36] 何平均,倪淑欣,王文权.抗肿瘤寡肽类药物研究进展[J].中国医药生物技术,2009,4(4):288.
- [37] 徐桂华,毕力夫,苏秀兰.抗肿瘤生物活性肽研究进展[J].中国医药生物技术,2007,2(2):130.
- [38] 董超,毕力夫,苏秀兰.生物活性肽与抗肿瘤免疫[J].内蒙古医学院学报,2009,31(3):252.
- [39] 李涛,路秀英.肽段在肿瘤治疗应用中的展望[J].国外医学·免疫学分册,2001,24(1):7.

[责任编辑 邹晓翠]