

中药及提取物阻滞胃癌细胞周期及其机制的研究进展*

马 岩^{1,2}, 李玛琳^{2,1△}

(1. 昆明医科大学药学院暨云南省天然药物药理重点实验室, 云南昆明 650500;

2. 云南中医学院药学院, 云南昆明 650500)

摘要: 大多数肿瘤的发生与细胞周期调控机制遭到破坏, 导致细胞失控性生长有关。许多中药及提取物通过阻滞肿瘤细胞周期, 抑制细胞增殖, 发挥抗肿瘤作用。胃癌作为消化系统常见恶性肿瘤, 致死率高, 一直是肿瘤研究热点。随着研究的深入, 中药抗肿瘤作用机制也逐渐被现代医学揭示。将中药对胃癌细胞周期的阻滞作用及其机制作一综述。

关键词: 中药; 胃癌; 周期阻滞; 机制

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2014)03-0094-04

随着现代医学及生物学对肿瘤及细胞周期研究的不断深入, 越来越多的学者注意到肿瘤的发生、发展与细胞周期的调控紊乱密切相关。胃癌是消化系统常见肿瘤, 死亡率位居肿瘤死亡率的第二位^[1], 严重地影响着人们的身体健康和生活水平。因此, 对胃癌的研究已成为目前肿瘤研究的热点。

我国中药资源丰富、临床应用历史悠久、毒副作用相对较少, 作为抗肿瘤药物来源一直备受关注。随着中药研究的不断深入, 越来越多具有抗肿瘤活性的中药有效成分及复方被发现, 展示了中药抗肿瘤的广阔前景。很多研究者通过对细胞周期的研究, 来探讨中药抗肿瘤的作用机制。本文就近年来中药影响胃癌细胞周期的相关研究, 综述如下。

1 单味中药对人胃癌细胞周期的阻滞作用

单味药及其有效成分一直是抗肿瘤药物筛选的热点, 近些年实验发现多种中药有效成分都具有细胞周期阻滞作用。有研究指出, 苦参碱^[2]及蝙蝠葛的活性成分^[3]均可以改变人胃癌细胞 SGC-7901 周期分布, 使细胞阻滞于 G1 期; 张蕾^[4]等发现华蟾素和大蒜素均可以将 SGC-7901 细胞阻滞于 G1 期; 在对人参皂苷的研究中发现^[5-7], 该类化合物可以使胃癌细胞 SGC-7901、BGC-823、MKN-45 细胞周期阻滞于 G0/G1 期; 巢蕾^[8]、杜田锴^[9]等发现黄芪多

糖、大黄素分别可以对 MKN-45 和 BGC-823 发挥 G0/G1 期阻滞作用。近年还有文献报道: 莪术油^[10-12]、肿节风注射液^[13]、白藜芦醇^[14]、温郁金二萜类化合物^[15]可以引起 SGC-7901 细胞 S 期阻滞, 枸杞多糖^[16]对多种人胃癌细胞具有周期阻滞作用。

此外, G2/M 期阻滞也是许多中药抗癌成分发挥作用的关键。Shi HL^[17]、Dong Y^[18]等人研究发现小檗碱、吴茱萸碱、甜橙黄酮可以使人胃癌细胞 AGS 阻滞于 G2/M 期, 抑制肿瘤增殖; 在黄芪皂苷的研究中, Auyeung KK^[19]等指出其具有使多种胃癌细胞阻滞于 G2/M 期的作用; 有研究表明^[20]中药苍耳的主要活性成分苍耳素, 可以使 MKN-45 细胞阻滞于 G2/M 期并导致细胞凋亡; 另有文献报道, 白屈菜碱^[21]、降苦参酮^[22]、红景天苷^[23-24]等均具有诱导 SGC-7901 发生 G2/M 期阻滞的作用。

2 中药复方对人胃癌细胞周期的阻滞作用

传统中药多以复方入药, 而由于中药复方成分复杂, 研究时往往要考虑其整体效应, 所以当前许多研究采用复方提取物或将组方内各药物活性成分配伍使用的方法, 进行中药复方抗胃癌活性研究。胡文静^[25]等将重楼、党参、连翘的提取物配伍使用, 发现该复方可以使 MKN-45 细胞发生 G0/G1 期阻滞, 抑制其增殖; 在对芪竹方^[26]、人参黄芪复方^[27-28]

* 基金项目: 国家自然科学基金(81060271)

收稿日期: 2014-04-28

作者简介: 马岩(1987-), 男, 河北秦皇岛人, 在读硕士研究生, 主要从事天然产物抗肿瘤活性及机理研究。

△通信作者: 李玛琳, E-mail: limalinb@vip.163.com

的相关研究中发现,相较于单药,复方提取物可以将 MGC-803 细胞阻滞于 G0/G1 期,更好地抑制细胞增殖;胡守友^[29]等研究发现,健脾消癥方水提液对 MGC-803 细胞有明显 G2/M 期阻滞作用,并能诱导凋亡;此外,还有研究发现,中药胃康舒宁提取物^[30]、消癌平注射液^[31]、四君子汤提取活性成分配伍^[32]等均对 SGC-7901 细胞有不同时期的周期阻滞作用。

此外,Iwama H^[33]曾提出利用含药血清进行实验的设想,并进行了一系列研究。在此基础上,含药血清已逐步应用于中药抗肿瘤的研究。贾建光^[34]、李靖^[35]等在研究中使用四君子汤及拆方含药血清,发现对胃癌细胞株侧株细胞有抑制作用,细胞被阻滞于 G1 期;钟娃、阚方巨^[36-37]等在对中药胃康宁的研究中发现,其含药血清可以将 MGC-803 细胞阻滞于 G0/G1 期,使之不能进入或延迟进入 S 期。另有文献报道,化浊解毒方^[38]、解毒消癥饮^[39-40]含药血清对 BGC-823 细胞有 G0/S 期阻滞作用;健脾益气方含药血清^[41]会引起 MKN-28 细胞较强的 S 期阻滞。

3 中药阻滞人胃癌细胞周期的分子机制

随着对中药阻滞胃癌细胞周期的不断深入,研究的重点逐步从药效学评价转移到周期调控分子机制方向。目前,细胞周期的常用研究方法有流式细胞术、Western Blot 和 RT-PCR 等,可用于检测细胞群比例、分析基因表达情况等。

G0/G1 期在细胞增殖过程中具有重要作用,该时期细胞通过调节 Cyclin D 和 CDK4 等表达,推动细胞进程。许多抗胃癌中药的作用特点,往往与调节该时期周期蛋白有关。蔡鑫泽^[42]等发现姜黄素能下调 Cyclin D1 在 mRNA 和蛋白水平的表达,抑制细胞从 G1 期向 S 期转化;商义^[6]等研究发现,人参皂苷 Rg1 抑制 BGC-823 增值的机理,可能与上调 p16+p21,抑制 Cyclin-CDK 复合物,使细胞阻滞于 G1 期有关;钟娃^[39]等在对胃康宁防治胃癌机制的研究中发现,胃康宁阻滞细胞周期、抑制生长的机制可能与其抑制胃癌细胞周期相关因子 Cyclin D2、CDK4 和 CDK6 的表达,同时增强抑制因子 p16 的表达有关,姜峰玉^[3]等运用 Western Blot 技术检测发现,蝙蝠葛活性成分可以明显下调周期蛋白 Cyclin D1 表达,同时上调抑制因子 p16 表达,启动 G1/S 期检测点,干预细胞周期,抑制增殖。

通过 S 期阻滞发挥抗胃癌作用的中药,相关机制研究较少,有待进一步深入研究。林秋生^[43]等通过

DNA 电泳以及 RT-PCR 等技术,在对菱壳生物活性成分的研究中发现,其活性成分 GA 和 GAD 可以显著上调 p53 和 AMPK α 基因,造成 SGC-7901 细胞阻滞于 S 期并诱导凋亡;董杨^[44-45]等研究发现,橘红素通过上调 Cyclin B1 表达和抑制 EPK 磷酸化,从而诱导 AGS 细胞周期阻滞于 S 期。

Cyclin B 和 cdc2 是细胞顺利通过 G2/M 检测点的关键基因,抑制其表达会导致细胞 G2/M 期阻滞。张元新^[46]等发现,水飞蓟宾对 SGC-7901 细胞可以形成 G2/M 期阻滞,其机理与上调 p53 和 p21 表达量,下调 CDK1,进而减少 CDK1-Cyclin B1 复合体有关;杨旭东^[47]等在对白毛藤的研究中指出,其导致 BGC-823 细胞 G2/M 期阻滞的机制可能与其上调 p53 基因 mRNA 表达有关。此外还有研究指出:红景天苷^[24]造成 SGC-7901 细胞 G2 期阻滞的机制,可能与引起 Cyclin B1 和 cdc2 的下调有关。

4 结语

综上所述,中药及其提取物可以下调胃癌细胞 Cyclin、CDK 等周期调控因子的表达、上调 p53、p21、RB、P16 等相关肿瘤抑制因子的表达,调控胃癌细胞周期,使其发生周期阻滞,抑制细胞生长,诱导细胞凋亡,从而发挥抗肿瘤作用。

随着人们对肿瘤发生、发展及其作用机制的深入了解,中药治疗胃癌的作用及机制逐渐清晰。但结合当前研究现状,还有许多不足:一、当前很多研究仅停留于药效学评价,虽然一些学者已开始关注机制问题,但研究不够深入,不能为中药治疗胃癌提供良好的理论基础;二、中药多以复方入药,成分复杂,使用含药血清虽然可以获得中药及其代谢产物进行抗肿瘤药效学研究,但由于缺少相应的质量控制标准,往往结果重复性差。尽管关于中药阻滞胃癌周期的许多作用机制仍然未知,但是随着对肿瘤细胞周期研究的不断深入,一定可以为合理有效地应用中药治疗胃癌提供更充分的理论依据。

参考文献:

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2008, 58(2): 71-96.
- [2] 张军强. 苦参碱诱导胃癌细胞自噬和凋亡的机制研究[D]. 兰州: 兰州大学, 2013: 28-29.
- [3] 姜峰玉. 蝙蝠葛活性成分抗胃癌细胞作用和机制的研究[D]. 延吉: 延边大学, 2013: 46-60.
- [4] 张蕾. 华蟾素与大蒜素上调 bax 基因下调 bcl-2 基因诱导

- 人胃癌 SGC-7901 细胞凋亡 [D]. 齐齐哈尔: 齐齐哈尔大学, 2012: 59-61.
- [5] 邓晶, 蒋永新, 寸英丽, 等. 人参皂苷 CK 对胃癌细胞株 SGC-7901 及其内源性 VEGF 的影响 [J]. 肿瘤防治研究, 2011, 38(1): 17-20.
- [6] 商义. 人参皂甙 Rg1 抑制人胃癌细胞增殖及机理研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2010: 21-23.
- [7] 王吉, 史桂英, 袁耀宗, 等. 人参皂甙 Rg3 在体外对胃癌细胞生长和凋亡的影响 [J]. 上海交通大学学报 (医学版), 2009, 29(11): 1336-1340.
- [8] 巢蕾, 周杰, 朱莹莹, 等. 黄芪多糖对人胃癌细胞系 MKN45 的生长抑制作用及细胞周期的影响[J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(11): 2474-2477.
- [9] 杜田锴, 覃红斌, 魏誉. 中药提取物大黄素对人胃癌 BGC-823 细胞生物学表现的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2010, 26(10): 2013-2014.
- [10] 孙宏岩, 邵淑丽, 李爽, 等. 莪术油对胃癌细胞 SGC-7901 增殖和凋亡的影响 [J]. 齐齐哈尔大学学报 (自然科学版), 2012, 28(4): 33-37.
- [11] 孙宏岩. 莪术油上调 bax 基因下调 bcl-2 基因诱导人胃癌 SGC-7901 细胞和肺癌 A549 细胞凋亡[D]. 齐齐哈尔: 齐齐哈尔大学, 2012: 70-73.
- [12] 李爽. 莪术油诱导人胃癌 SGC-7901 细胞和鼻咽癌 CNE 细胞凋亡的研究[D]. 齐齐哈尔: 齐齐哈尔大学, 2011.
- [13] 赵益, 孙有智, 肖兵华, 等. 肿节风注射液抗肿瘤实验及对人胃癌 SGC-7901 细胞周期的影响 [J]. 中成药, 2009, 31(7): 997-1000.
- [14] 杨宏梅, 邢影, 郑美珍. 白藜芦醇在诱导人胃癌 HGC27 细胞凋亡中的机制研究 [J]. 上海交通大学学报 (医学版), 2011, 31(2): 187-190.
- [15] 金海峰, 吕宾, 陈喆, 等. 温郁金醚提取物中二萜类化合物 C 体外对人胃癌细胞的抑制作用 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(5): 783-786.
- [16] Miao Y, Xiao B, Jiang Z, et al. Growth inhibition and cell-cycle arrest of human gastric cancer cells by Lycium barbarum polysaccharide[J]. Medical Oncology, 2010, 27(3): 785-790.
- [17] Shi HL, Wu XJ, Liu Y, et al. Berberine counteracts enhanced IL-8 expression of AGS cells induced by evodiamine[J]. Life Sciences, 2013, 93(22): 830-839.
- [18] Dong Y, Ji G, Cao A, et al. Effects of sinensetin on proliferation and apoptosis of human gastric cancer AGS cells [J]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 2011, 36(6): 790-794.
- [19] Auyeung KK, Woo PK, Law PC, et al. Astragalus saponins modulate cell invasiveness and angiogenesis in human gastric adenocarcinoma cells [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2012, 141(2): 635-641.
- [20] Zhang L, Tao L, Ruan J, et al. Xanthatin induces G2/M cell cycle arrest and apoptosis in human gastric carcinoma MKN-45 cells[J]. Planta Medica, 2012, 78(9): 890-895.
- [21] 韦祖巧. 白屈来碱对人胃癌细胞 SGC-7901 的 G2/M 期阻滞作用及机制研究 [D]. 哈尔滨: 哈尔滨商业大学, 2011: 24-25.
- [22] Rasul A, Yu B, Yang LF, et al. Induction of mitochondria-mediated apoptosis in human gastric adenocarcinoma SGC-7901 cells by kuraridin and Nor-kuraridin isolated from *Sophora flavescens* [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2011, 12(10): 2499-2504.
- [23] 韦丽兰. 红景天苷对人胃癌细胞 SGC-7901 增殖的影响及抑瘤作用的初步研究[D]. 南宁: 广西医科大学, 2012: 20-21.
- [24] Hu X, Lin S, Yu D, et al. A preliminary study: the anti-proliferation effect of salidroside on different human cancer cell lines [J]. Cell Biology and Toxicology, 2010, 26(6): 499-507.
- [25] 胡文静, 刘宝瑞, 钱晓萍, 等. 重楼复方对人胃癌细胞 MKN-45 增殖抑制作用及分子机制研究[J]. 中药新药与临床药理, 2011, 22(3): 258-262.
- [26] 李秀源. 单兆伟教授治疗胃癌术后临床经验与芪竹方诱导 MGC-803 细胞凋亡机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2009: 44-46.
- [27] 韦尉元, 吴琨, 王晓通, 等. 5-FU 联合人参黄芪复方对人胃癌 MGC-803 细胞生物学行为的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(12): 1647-1651.
- [28] 吴锟. 中药人参黄芪复方联合 5-FU 对人胃癌 MGC-803 细胞生物学行为的影响[D]. 南宁: 广西医科大学, 2012: 22-23.
- [29] 胡守友, 刘沈林, 吴坚, 等. 健脾消癥方对人胃癌细胞 MGC803 凋亡和细胞周期的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(12): 2342-2344, 2540.
- [30] 蒋时红, 刘燕, 吴耀松. 胃康舒宁对胃癌细胞株体外生长及细胞周期的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(11): 191-194.
- [31] 艾利赛, 苏楠, 胡万峰, 等. 消癌平注射液的抗胃癌作用 (英文)[J]. 中国天然药物, 2012, 10(5): 339-346.
- [32] 席与斌, 吴允孚, 陈刚. 四君子汤抗胃癌活性部位配伍作用及其对细胞周期的影响 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2012, 20(1): 26-29.
- [33] Iwama H, Amagaya S, Ogihara Y. Effect of shosaikoto, a Japanese and Chinese traditional herbal medicinal mixture, on the mitogenic activity of lipopolysaccharide: a new pharmacological testing method [J]. Journal of Ethnopharmacology, 1987, 21(1): 45-53.
- [34] 贾建光, 马莉, 李靖, 等. 四君子汤及拆方含药血清对胃癌细胞株侧群细胞的生长抑制研究[J]. 中国临床药理学与治疗, 2013, 18(5): 513-518.

- [35] 李靖. 四君子汤对胃癌侧群细胞增殖及凋亡的影响[D]. 蚌埠:蚌埠医学院,2013:25-26.
- [36] 钟娃,阚方巨,于钟,等. 中药胃康宁对胃癌细胞生长与胃癌细胞周期调控因子的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2009,29(11):1005-1008.
- [37] 钟娃,阚方巨,于钟,等. 中药胃康宁防治胃癌作用的机制探讨[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(4):109-113.
- [38] 王彦刚. 基于浊毒学说对慢性萎缩性胃炎的临床研究及对胃癌 BGC-823 细胞株体外实验研究[D]. 石家庄:河北医科大学,2009:74-75.
- [39] 胡海霞,郑良朴,陈文列,等. 解毒消癥饮对 BGC-823 胃癌细胞线粒体膜电位与细胞凋亡的影响[J]. 中国肿瘤,2010,19(5):338-342.
- [40] 黄云梅,陈文列,胡海霞,等. 解毒消癥饮诱导胃癌细胞凋亡相关基因表达的研究[J]. 中华中医药学刊,2010,28(10):2143-2147.
- [41] 邢晓静,谷小虎,赵岩,等. 健脾益气方含药血清对人胃癌细胞株 MKN-28 凋亡的影响[J]. 山东医药,2011,51(26):32-33.
- [42] 蔡鑫泽. 姜黄素通过下调 PAK1 活性和 cyclin D1 表达抑制人胃癌细胞的增殖与侵袭[D]. 沈阳:中国医科大学,2009:12-14.
- [43] 林秋生. 菱壳生物活性成分分析及抗胃癌机制研究[D]. 杭州:浙江大学,2013:102-106.
- [44] 董杨,季光,施建蓉,等. 橘红素上调 Cyclin B1 和抑制 ERK 磷酸化诱导人胃癌 AGS 细胞周期阻滞[J]. 中国药理学通报,2012,28(6):823-827.
- [45] 鲁岚,董杨,施建蓉,等. 橘红素增强 5-氟尿嘧啶抑制人胃癌 AGS 细胞增殖的作用及其机制研究[J]. 中国药理学通报,2011,27(6):760-763.
- [46] 张元新. 水飞蓟宾对人宫颈癌和胃癌细胞凋亡作用及机制研究[D]. 长春:吉林大学,2012:47-55.
- [47] 杨旭东,张杰,杨骄霞. 白毛藤对人胃癌 BGC-823 细胞增殖及凋亡的影响[J]. 中医研究,2011,24(1):25-28.

(编辑:杨阳)

The Progressive Studies on the Effect and Mechanisms of Traditional Chinese Medicines and Extract in Blocking the Gastric Cancer Cell Cycle

MA Yan^{1,2}, LI Ma-lin^{2,1}

(1. School of Pharmaceutical Science & Yunnan Key Laboratory of Pharmacology for Natural Products, Kunming Medical University, Kunming 650500, China; 2. School of Pharmacy, Yunnan University of TCM, Kunming 650500, China)

ABSTRACT: Destroy in cell cycle regulation mechanism results in an out of control cell growth, which is a fundamentally common characteristic in almost all types of tumors. Active ingredients in several traditional Chinese medicines (TCM) can block cell cycle to inhibit cancer cell proliferation, generating an anti-tumor effect. Gastric cancer, as a common malignant tumors in digestive system with high death rate, has been the hotspot of tumor research. With the advance of technology, the mechanism of action for TCM against tumor is being gradually revealed. This article will review the effect and mechanism of TCM on gastric cancer cell cycle.

KEY WORDS: TCM; gastric cancer; cell cycle arrest; mechanism

(上接第 87 页)建设了中药化学等 3 个国家级普通高等学校教学团队。

黑龙江中医药大学的招生省份已由过去的 18 个扩大到 28 个省份,学生的录取分数段连续 4 年都高于各省的省分数段,省内录取的分数段逐年提高,生源质量也在逐步提高;自 2000 年起学校的学生就业率不断提高,2003 年我校毕业生的初次就业率达到 92.67%;用人单位对学校毕业生的满意度达到 92.8%,毕业生自身评价满意度为 90%。学校在全国高校的排行榜中从过去的无名无位一跃成为全国医学 50 强院校。此项成果在同行业院校内得到了广泛地推广和应用。

参考文献:

- [1] 许桂娟,王凯锋. 创新高校教学督导运行模式 提高教学质量监控绩效[J]. 税务与经济,2008(2):109.
- [2] 张光明,刘绍平,李旭荣. 论教学督导在教学质量监控体系中的地位与作用[J]. 国家教育行政学院学报,2004(1):84.
- [3] 韩赞平,王彬,徐艳珍,等. 高等学校教学督导对于教学管理的作用与使用[J]. 教书育人,2008(6):22.
- [4] 匡海学. 质量与生命——论中医药高等教育质量的保障[M]. 北京:中国中医药出版社,2009:159.
- [5] 刘翰德. 建立科学的教学督导制度是提高高教质量的保障[J]. 黑龙江高教研究,2008(12):176.
- [6] 闫忠红,杨天仁. 中医药高等教育质量保障体系的研究与实践[J]. 教育探索,2010(7):92.

(编辑:徐建平)