

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9463.2015.07.037

槐耳清膏在肿瘤治疗中的作用及机制

潘超 席鹏程 黄冠 杨坤兴

槐耳是古槐树上生长的一种真菌—槐栓菌,有 1600 年入药史^[1]。槐耳清膏属于槐耳发酵后的热水提取物,主要活性成分为蛋白多糖,并包含多种矿物质元素^[2],研究发现槐耳清膏可以抑制肿瘤细胞的增殖,诱导肿瘤细胞的凋亡,对部分转移肿瘤也存在抑制作用。槐耳清膏目前已经广泛用于恶性肿瘤的治疗,并取得了一定的疗效。在与其他抗癌药物联合用药时,还可以逆转化疗药物的耐药性,增强抗肿瘤作用,槐耳清膏还可以增强机体的免疫力。本研究就槐耳清膏在肝癌、肺癌、乳腺癌、直肠癌、卵巢癌、胰腺癌、胃癌中的作用及机制做一阐述,为揭示槐耳清膏抗肿瘤的作用提供思路。

1 肝癌

肝癌在恶性肿瘤中的发病率占第 5 位,死亡率占第 3 位^[3],其中亚洲东南部的肝癌发病率较全球其他地区更高。目前针对肝癌的药物治疗效果均不理想,槐耳清膏作为传统中药,对肿瘤治疗作用的机制尚不明确,蒋梅等^[4]研究显示,原发性肝癌患者服用槐耳清膏可改善患者肝区疼痛、食欲减退、神疲、失眠等症状,帮助肝癌患者在一定程度上带瘤生存,延长生存时间。Zou 等^[5]研究显示槐耳清膏提取物 SP1 可以抑制肝癌细胞 SMMC-7721 的增殖,在裸鼠肝癌模型使用槐耳清膏发现有抑制肿瘤生长及肺部转移作用,免疫组化显示用药组肿瘤血管密度降低,表明槐耳清膏对肿瘤血管的增殖有抑制作用,此作用与槐耳清膏对肿瘤血管内皮细胞的增殖抑制有关,PCNA 及 CD34 的表达降低也支持这种关联。

机制研究显示 SP1 降低了 MMP2、VEGF、HIF 的水平。在 Zheng^[6]的研究中,槐耳清膏降低星形胶质细胞上调基因(astrocyte elevated gene-1, AEG-1)和 N-钙连蛋白(N-cadherin)的表达,增加了 E-连蛋白(E-cadherin)的表达,因此推测槐耳清膏抑制肝癌细胞的增殖及转移与 AEG-1/EMT 通路有关。在肝癌细胞 HepG2 多药耐药性研究中显示无明显细胞毒性的槐耳清膏体外可以增强阿霉素、顺铂、丝裂霉素、氟尿嘧啶对耐药肝癌细胞株的杀伤作用,这种作用的发挥与 MDR1 的下调、增加化疗药物浓度有关^[7]。

2 肺癌

肺癌目前的治疗除放化疗以及手术为主的综合治疗,生物治疗也是一种重要途径,传统中药槐耳对体外培养的人大细胞肺癌 L9981 有生长抑制作用且存在剂量依赖,但槐耳组、顺铂组与混合用药组间抑制作用相似,基因检测中 L9981 肺癌细胞株中 TIMP-1、endostatin、MMP-2、E-Cadherin、 β -actenin 的 mRNA 表达水平上调,CD44v6、VEGFmRNA 表达水平下调。MMP-2、TIMP-1、VEGF 与肿瘤血管的生长、侵袭密切相关,而 CD44v6 参与癌细胞浸润及转移的调控^[8]。吴唐维等^[9]检测槐耳处理后的肺癌 miRNA 的基因芯片,发现异常表达的 miRNA 各有 33 个,其中 miR-26b-5p 上调可以抑制肺癌细胞 A549 的增殖,诱导凋亡,而 miR-26b-5p 的抑制剂可以逆转槐耳的影响,进一步的机制研究显示肿瘤作用的发挥可能是通过 miR-26b-5p-EZH2 的调节,EZH2 沉默 wnt/ β -actenin 信号通路,最终上调 β -actenin 的表达,而 β -actenin 能够上调 BCL-2 的表达^[10],从而发挥抑制肺癌细胞增殖,促进细胞凋亡的功能。

3 乳腺癌

乳腺癌是女性患者最常见的恶性肿瘤之一,也

作者单位:210006 江苏南京,南京医科大学附属南京医院
南京市第一医院普外科

是女性最常见的肿瘤死亡原因^[11,12],乳腺癌的根治包括外科手术切除原发病灶及放化疗治疗和预防,但对于进展期的乳腺癌,效果并不理想,槐耳清膏可以诱导细胞凋亡抑制 MCF-7 及 MDA-MB-231 细胞的增殖,并具有时间和剂量的依耐性,可以诱导 MCF-7 细胞停滞于 G0/G1 期,P53 的集聚及选择性的激活,Caspase-3 作为与凋亡密切相关蛋白在槐耳处理组也明显升高^[13]。裸鼠乳腺癌模型实验中也发现槐耳清膏有抑制肿瘤的生长、转移及延长生存期的作用^[14]。三苯氧胺联合槐耳清膏处理 MCF-7/R 凋亡率明显高于三苯氧胺及对照组,这种逆转机制的发挥可能与下调 MAPK 通路的磷酸化蛋白 ERK1/2 的表达水平有关^[15]。槐耳清膏还可以增强乳腺癌患者的免疫功能,调节外周血中 IL-2、IL-4、IL-10 及 IFN 细胞因子的表达,促进抗肿瘤作用发挥^[16]。

4 直肠癌

直肠癌也是消化道中常见的恶性肿瘤,我国目前的直肠癌的发病率及死亡率均明显上升,程若川等^[17]研究发现槐耳清膏对人直肠癌 H8348 细胞的生长具有明显抑制作用,HR8348 细胞凋亡指数随槐耳清膏的浓度增加而增加,促凋亡作用的发挥可能与促凋亡基因 BAX、BAK 增高,抑制凋亡基因 Bcl-2、bcl-xL 有关。Zhang 等^[18]探讨槐耳清膏抑制直肠癌干细胞的特性是通过调节 Wnt/ β -catenin 通路实现的。试验中 β -catenin、cyclin D1(细胞周期蛋白 1)均整体下调,Wnt/ β -catenin 通路被认为与肿瘤干细胞自我更新及化学抵抗关系紧密。

5 胰腺癌

胰腺癌发病占恶性肿瘤的 1%~2%,发病率呈现上升趋势,胰腺癌的侵袭性高,发现较晚者手术根治机会少,目前使用于胰腺癌化疗的一线药物——吉西他滨抗癌疗效也并不理想。周进^[19]在使用槐耳清膏处理胰腺癌细胞 Panc-1 时发现,槐耳清膏可以明显抑制 Panc-1 的生长,阻滞细胞周期于 G1 期,促进胰腺癌细胞的凋亡,同时能够检测到 VEGF 表达的抑制,VEGF 因子与肿瘤的血管增殖密切相关。许州^[20]在使用槐耳联合吉西他滨治疗胰腺癌的临床研究中发现,槐耳联合吉西他滨与单纯应用吉西他滨相比

可以降低血液系统毒性反应,增强化疗患者的免疫能力,但在改善胰腺癌缓解率、复发转移及生存时间方面差异无明显统计学意义,目前槐耳清膏对胰腺癌具体的作用机制尚不清楚,需继续研究。

6 胃癌

胃癌是最常见的消化道恶性肿瘤,体外实验观察槐耳对人胃癌细胞 MGC803 增殖有抑制作用,槐耳可以抑制细胞的活力及迁移能力,可以引起细胞形态学变化。这种抑制作用在一定范围内与时间及剂量成正相关^[21]。唐求等^[22]在使用槐耳颗粒治疗老年晚期胃癌的实验中发现槐耳用药组使老年晚期胃癌灶稳定率在 78.7%,并且能良好的改善老年晚期胃癌患者的临床症状及生活质量,这与槐耳的直接杀伤癌细胞及免疫增强密切相关,刘聪^[23]发现槐耳的免疫增强与诱导 α 、 β 干扰素、促进 T 淋巴细胞分裂、增殖、分化、成熟、调整抑制性与辅助性 T 细胞的比例有关。期胃癌术后使用化疗药物丝裂霉素+呋喃尿嘧啶+槐耳与无槐耳的对照组比较发现,加用槐耳的化疗方案可以减少全身乏力、纳差、恶心、腹胀等症状,能抑制白细胞、血小板的降低,刘星野^[24]的实验显示槐耳配合 FAM 的化疗方案,术后 6 个月生存率(61.1%)明显高于对照组(45%),5 年随访生存率(46.7%)也高于对照组(31.8%)。研究槐耳清膏增强顺铂对 MKN45 细胞敏感性的研究发现槐耳与顺铂联用能加强胃癌细胞对化疗的敏感性,这种增敏的作用可能是通过诱导细胞凋亡和 S 期阻滞实现的^[25]。

传统的肿瘤治疗方法包括外科手术、放疗、化疗等综合治疗,但传统的治疗手段存在治疗效果不佳、放化疗抵抗、毒副作用、高昂的花费等一系列问题。槐耳清膏作为一种中药制剂,有着悠久的入药历史,不论是从积累的使用经验还是目前所进行的实验研究以及已经开发的临床用药,均可说明槐耳清膏对于肿瘤的治疗作用,另外,槐耳还可以促进肿瘤患者的免疫增强,降低化疗药物对肿瘤患者的打击。更重要的是作为抗肿瘤药物,槐耳不仅无毒而且还能逆转其他抗癌药物的耐药性。这些均表明槐耳对肿瘤的治疗存在较高的使用价值。但是,槐耳的研究及开发还需要更多的努力,尤其是槐耳治疗肿瘤具体机制的探讨还需要众多研究者贡献更多的力量。

参 考 文 献

- 1 LI L, YE S, WANG Y. Progress on Experimental Research and Clinical Application of Trametes Robiniophila[J]. Bulletin of Chinese Cancer, 2007, 2: 16
- 2 庄毅. 抗癌新药槐耳冲剂的研究[J]. 中国药学杂志, 1998, 33(5): 273-275
- 3 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hepatocellular carcinoma—United States, 2001~2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2010, 59: 517-520
- 4 蒋梅, 周岱翰. 槐耳冲剂治疗中晚期原发性肝癌 98 例[J]. 上海中医药杂志, 2004, 6: 21-22
- 5 Zou Y, Xiong H, Xiong H, et al. A polysaccharide from mushroom Huaier retards human hepatocellular carcinoma growth, angiogenesis, and metastasis in nude mice[J]. Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine. 2015, 36(4): 2929-2936
- 6 Zheng J, Li C, Wu X, et al. Huaier polysaccharides suppresses hepatocarcinoma MHCC97-H cell metastasis via inactivation of EMT and AEG-1 pathway[J]. International journal of biological macromolecules, 2014, 64: 106-110
- 7 刘念, 耿小平, 朱立新, 等. 槐耳清膏体外逆转人肝癌细胞 HepG2/ADM 多药耐药性[J]. 中华肝胆外科杂志, 2007, 13(6): 385-388
- 8 张芷旋, 范羽, 周清华, 等. 槐耳清膏对人高转移大细胞肺癌细胞 L9981 血管生成相关基因表达的影响[J]. 中国肺癌杂志, 2006, 9(2): 137-142
- 9 吴唐维, 陈卫群, 王卉, 等. 槐耳清膏对肺癌细胞 microRNA 表达的影响[J]. 中国科技成果, 2013, 7: 14-17
- 10 Wu T, Chen W, Liu S, et al. Huaier suppresses proliferation and induces apoptosis in human pulmonary cancer cells via upregulation of miR-26b-5p[J]. FEBS letters, 2014, 588(12): 2107-2114
- 11 Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61: 69-90
- 12 Youlten DR, Cramb SM, Dunn NA, et al. The descriptive epidemiology of female breast cancer: an international comparison of screening, incidence, survival and mortality[J]. Cancer epidemiol, 2012, 36: 237-248
- 13 Zhang N, Kong X, Yan S, et al. Huaier aqueous extract inhibits proliferation of breast cancer cells by inducing apoptosis[J]. Cancer science, 2010, 101(11): 2375-2383
- 14 袁鹏, 黄韬, 田元, 等. 金克对乳腺癌裸鼠移植瘤模型生长转移和凋亡的影响[J]. 中国肿瘤, 2007, 16(5): 348-350
- 15 薛丹青, 凌立君, 肇毅, 等. 槐耳清膏体外逆转人乳腺癌细胞 MCF-7 耐三苯氧胺的研究[J]. 中华实验外科杂志, 2010, 27(11): 1663-1665
- 16 王晓庆, 张晟, 张瑾, 等. 槐耳清膏对乳腺癌患者外周血单核细胞分泌细胞因子的影响 [J]. 中华普通外科杂志, 2011, 26(5): 436-437
- 17 程若川, 汤礼贵, 兰丽琴, 等. 槐耳清膏诱导人直肠癌 HR8348 细胞凋亡的实验研究[J]. 中国肿瘤, 2003, 12(2): 122-124
- 18 Zhang T, Wang K, Zhang J, et al. Huaier aqueous extract inhibits colorectal cancer stem cell growth partially via downregulation of the Wnt/beta-catenin pathway[J]. Oncology letters, 2013, 5(4): 1171-1177
- 19 周进, 李德春, 匡玉庭, 等. 金克(槐耳清膏)抑制胰腺癌细胞 Panc-1 生长转移的实验研究[J]. 苏州大学学报(医学版), 2005, 25(2): 226-228, 240
- 20 许州. 吉西他滨联合槐耳颗粒治疗胰腺癌的临临床及实验研究[D]. 华中科技大学, 2007
- 21 卢洁. 槐耳对人胃癌细胞 MGC803 增殖和凋亡的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2013, 21(11): 580-583
- 22 唐求, 詹喜炎, 柳己海, 等. 槐耳颗粒治疗老年晚期胃癌 47 例疗效观察[J]. 中国肿瘤, 2006, 15(2): 137-138
- 23 刘聪, 孙秀华. 槐耳颗粒对 30 例晚期胃癌患者 T 细胞亚群的影响[J]. 医学综述, 2013, 19(7): 1292-1293
- 24 刘星野, 周默魏, 徐枫. 金克槐耳颗粒配合 FAM 治疗晚期胃癌 38 例[J]. 浙江肿瘤, 1995, 5(3): 189
- 25 汪丽菁, 谢华夏, 徐志远, 等. 槐耳清膏增加人胃腺癌细胞 MKN45 对顺铂敏感性研究[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(3): 868-871

(收稿: 2015-05-14)