

槐耳抗肿瘤作用研究进展

杨爱琳^{1,2}, 胡仲冬^{1*}, 屠鹏飞^{1*}

(1. 北京中医药大学 中药现代研究中心, 北京 100029;
2. 北京中医药大学 中药学院, 北京 100102)

[摘要] 槐耳在中国已经广泛应用于癌症的辅助治疗, 基础研究与临床应用已经证实其抗癌效果, 包括对肝癌、肺癌、乳腺癌、卵巢癌、胃癌等具有一定的疗效, 其主要机制涉及抑制肿瘤细胞的生长与增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制血管新生、抑制肿瘤细胞的侵袭与转移、调节多种癌基因与抑癌基因的表达、提高机体的免疫能力、逆转肿瘤细胞的耐药性等。该文对近年来槐耳抗肿瘤作用最新的研究进展进行总结, 以期对槐耳抗肿瘤作用深入研究和临床应用提供参考。

[关键词] 槐耳; 抗肿瘤; 研究进展

Research progress on anti-tumor effect of Huaier

YANG Ai-lin^{1,2}, HU Zhong-dong^{1*}, TU Peng-fei^{1*}

(1. Modern Research Center for Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;
2. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China)

[Abstract] Huaier (*Trametes robiniophila*) has been widely used as an adjuvant drug for cancer treatment in China. The anti-cancer effect of Huaier extract has been confirmed in liver cancer, lung cancer, breast cancer, ovarian cancer, gastric cancer, and so on. The main mechanisms by which Huaier exerts an anti-neoplastic effect include inhibition of the growth and proliferation of cancer cells, induction of apoptosis of cancer cells, suppression of angiogenesis, inhibition of the invasion and migration of cancer cells, regulation of oncogenes and tumor suppressor genes expression, improving immunity, and reversal of drug resistance in cancer cells. In order to provide references for further study and clinical application on anti-tumor effect of Huaier, the latest research progress on anti-tumor effect of Huaier in recent years is summarized in this paper.

[Key words] Huaier; anti-tumor; research progress

doi: 10.4268/cjcm20152415

癌症已成为威胁人类健康的第一杀手, 全球每年有近700万人死于癌症。2008—2030年, 中国实际及预计的肿瘤发病和死亡人数将持续增长, 国际癌症研究中心(IARC)报告显示, 2030年中国预计将有487万癌症新发病例, 死亡病例达到360万。众所周知, 传统的癌症治疗方法主要包括外科手术切除, 化学药物治疗以及放射治疗, 但是缺乏特异性、高细胞毒性、术后转移都成为患者健康恢复的极大障碍。随着科学技术的发展与研究的深入, 一部分靶向与基因治疗药物的问世为癌症治疗提供了新的策略与方法, 然而其高昂的

治疗成本与潜在的健康威胁使得大部分患者望而却步。中药是中华民族历史长河中沉淀出来的灿烂的瑰宝, 其较好的疗效及较低的毒副作用在临床上得到了患者的广泛肯定, 也吸引了越来越多的学者的关注。

槐耳^[1]为多孔菌科真菌槐栓菌 *Trametes robiniophila* Murr. 的干燥子实体, 别名槐糯、槐菌、槐鸡、槐蛾、赤鸡等, 主要分布于陕西、山东、河北等地。《新修本草》记载: 槐耳, 此槐树上菌也, 当取坚如桑耳者良。桑、槐、楮、榆、柳, 此为五耳, 软者并堪啖, 楮耳人常食, 槐耳治痔。依此可见, 坚硬的、

[收稿日期] 2015-07-31

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81403147); 北京中医药大学基本科研业务费项目(2015-JYB-XYQ004)

[通信作者] * 胡仲冬, 助理研究员, 主要从事中药活性成分抗肿瘤作用研究, Tel/Fax: (010) 64286180, E-mail: huzhongdong@126.com; * 屠鹏飞, 教授, 主要从事中药活性成分与新药开发研究, Tel: (010) 82802750, E-mail: pengfeitu@163.com

入药用的槐耳应该并非作为食用的木耳。槐栓菌的菌盖为半圆形,似耳样,生长在古中国槐上,所以古称“槐耳”,由于整个子实体形似蛾,所以又叫“槐菌”、“槐蛾”。综上所述,历代本草所记录描述的“槐耳”,应是生长在古老中国槐上的槐栓菌。槐耳性平,味苦、辛,具有止血、止痢、抗癌等作用。槐耳的功效在历代医书中早有记载,《药性论》记载“能治风、破血,益力。”《本草图经》云“治大便血及五痔、脱肛等。”作为在中国已应用了1600余年的传统中药槐耳,无论是单味药物及其提取物还是已用于癌症辅助治疗的槐耳颗粒,商品名“金克”,在近年来都受到了学界的广泛关注,尤其是抗肿瘤方面。

迄今为止,对槐耳化学成分进行分离与细致的研究鲜有报道,大部分研究将目光聚焦在其粗提物槐耳清膏上,其良好的抗癌疗效与极低的副作用已得到临床广泛的肯定,这无疑暗示着槐耳的化学成分分离与系统研究是极具价值的。槐耳清膏为槐耳菌质发酵后的热水提取物,含有多种有机成分和10余种矿物质元素,主要活性成分为多糖蛋白,它是一种棕褐色粉末,易溶于水,微溶于低浓度的乙醇,其中多糖质量分数为41.53%,氨基酸质量分数为12.93%,水分8.72%,其水解产物含L-阿拉伯糖(arabinose),D-木糖(xylose),D-甘露糖(mannose),D-半乳糖(galactose),D-葡萄糖(glucose)等6种单糖,以及脯氨酸(proline),甘氨酸(glycine),丙氨酸(alanine),胱氨酸(cystine),异亮氨酸(isoleucine),天冬氨酸(aspartic acid),苏氨酸(threonine),丝氨酸(serine),谷氨酸(glutamic acid)等18种氨基酸^[2]。然而,多糖蛋白不如槐耳清膏的抗癌作用强,这暗示槐耳清膏的抗癌活性是各个部分协同作用的结果,因此许多学者将目光聚焦在槐耳清膏而不只是其主要有效成分上。临床与实验上的研究已经阐明槐耳清膏具有包括诱导凋亡、抑制血管新生、抑制肿瘤细胞的侵袭与转移、逆转耐药性、增强机体免疫力等多种抗癌作用机制^[3]。

1 槐耳抗肿瘤作用机制

1.1 体外研究进展

1.1.1 抑制肿瘤细胞生长与增殖 p53作为一种抑癌基因,其主要的生物学功能是造成细胞周期阻滞、诱导细胞凋亡和分化,对细胞生长起到负反馈调节作用^[4]。Zhang N等^[5]发现经槐耳清膏处理后,被阻滞于G₀/G₁期的人乳腺癌细胞MCF-7明显增多,进一步检测p53编码蛋白与其活化产物p-p53的水平,发现在MCF-7细胞中二者水平与槐耳药液的浓度和作用时间呈正相关,然而对p53突变的MDA-MB-231细胞却没有明显改变。有研究发现槐耳清膏与紫杉醇、洛铂联合用药对MCF-7细胞凋亡具有协同作用,槐耳清膏分别与二者联合用药抑制肿瘤细胞生长的机制可能与细胞G₂/M和G₀/G₁期阻滞有关^[6]。有证据显示随着槐耳药液浓度的升高和作用时间的延长,人黑色素瘤细胞A875发生细胞周期阻滞,G₂/M期细胞明显增多,增殖率显著下降^[7]。

雌激素刺激是乳腺癌发生的一个重要的致病因子^[8]。ER α 和ER β 属于核受体超家族的成员,当雌激素与这些受体结合后,或直接形成复合体转移到细胞核内与靶基因上游的雌激素反应元件结合,然后调节基因表达或者与其他蛋白相互作用改变基因的转录活性^[9]。ER α 在调控雌激素诱导的细胞增殖中作用突出,ER α 信号通路在乳腺癌细胞的增殖和凋亡中扮演重要的角色,此通路的过度活化是乳腺癌发病的首要原因。以ER α 信号通路及关键分子为靶点,阻断ER α 通路从而杀伤肿瘤细胞是治疗乳腺癌的重要策略与方法^[10]。Wang X L等^[11]研究发现,槐耳水提液对ER α 阳性的人乳腺癌细胞MCF-7, T47D和ZR-75-1增殖均有抑制作用,而且加药作用后ER α 及下游基因的mRNA及蛋白水平明显下调,这个过程涉及了蛋白酶体途径的激活。已知NF- κ B通路的活化在雌激素诱导的乳腺癌细胞增殖中有重要作用^[12],此研究还发现槐耳可以抑制NF- κ B通路活化标志物p-p65的水平。

1.1.2 诱导肿瘤细胞凋亡 细胞凋亡是由基因控制的一种生理性的有序的细胞死亡,通过药物诱导肿瘤细胞凋亡是癌症治疗的一个重要方面^[13]。研究较为透彻的细胞凋亡相关的信号传导主要有2个途径,一条为受体依赖途径,另一条为线粒体途径,后者在哺乳类动物的细胞凋亡进程中起着重要的中介作用^[14]。在线粒体途径中,包括抑凋亡的Bcl-2蛋白和促凋亡的BAX蛋白在内的Bcl-2家族成员肩负着凋亡调控的任务。2条途径均可激活凋亡的最终执行者caspase-3^[15]。

有研究发现人乳腺癌细胞MCF-7,MDA-MB-231及人肝癌细胞HepG-2经槐耳清膏处理后,通过PI/Annexin V双染技术发现细胞凋亡率明显升高,且与时间和药物浓度呈正相关。随着槐耳药液质量浓度(4.8 g·L⁻¹)的增加和作用时间(48,72 h)的延长,MCF-7细胞的抑凋亡Bcl-2蛋白表达下调,促凋亡Bax蛋白表达上调,其与人乳腺癌细胞MDA-MB-231中的caspase-3均被活化^[5]。相似的结果在人直肠癌细胞HR8348中也有报道^[16]。

miRNA是内源性的小分子RNA,它通过使mRNA发生降解或使其翻译受到抑制以此调节靶基因表达,在细胞增殖、凋亡及肿瘤发生进程中扮演重要角色^[17]。miR-26b-5p在乳腺癌、肺癌等中均呈低表达,其过表达可以促进肿瘤细胞凋亡^[18]。有研究报道槐耳作用于A549细胞后,能够上调miR-26b-5p的表达,且瞬时转染miR-26b-5p能促进细胞的凋亡,而经miR-26b-5p抑制剂处理则会使槐耳的促凋亡作用下降大约50%^[19]。EZH2是miR-26b-5p的直接靶基因,在多种肿瘤中呈高表达,且与肿瘤细胞的凋亡与增殖密切相关^[20]。EZH2过表达可以活化 β -catenin从而上调bcl-2,槐耳作用于A549细胞后,EZH2 β -catenin,bcl-2蛋白表达水平均降低,暗示槐耳可能通过miR-26b-5p-EZH2介导的Wnt/ β -catenin信号通路来促进肿瘤细胞的凋亡^[19]。

1.1.3 抑制肿瘤细胞的侵袭与转移 肿瘤转移是一个涉及到多个环节、有多个因素参与的连续复杂的过程,在癌症的预后中起到决定作用,有近90%与癌症相关的死亡都是由于肿瘤转移^[21]。体外的细胞侵袭、迁移与划痕实验能够被用来评价肿瘤细胞的转移能力。槐耳清膏给药处理后,通过细胞迁移实验发现人乳腺癌细胞 MDA-MB-231 和 MCF-7 的迁移能力明显受到抑制^[5]。经细胞划痕实验可以发现,一种槐耳多糖 HP 可明显降低人肝癌 MHCC97-H 细胞迁移能力,与对照组相比,HP(25,50,100 mg·L⁻¹)作用后,细胞的迁移率被抑制 28.57%、47.81%、57.19%。侵袭实验被用来评价细胞的侵袭潜能,经 HP 处理后,穿过 Matrigel 基质胶的 MHCC97-H 细胞明显减少^[22]。AEG-1 也称为异黏蛋白,其在多种肿瘤中呈现高表达并促进肿瘤的浸润转移^[23]。研究发现敲低人肝癌 MHCC97-H 细胞 AEG-1 的表达可显著增强槐耳多糖 HP 对细胞转移、侵袭与增殖的抑制作用^[22]。

上皮间质化(EMT)是静态上皮细胞丧失细胞间连接,失去极性,逐渐形成可移动性的间质细胞的过程,其赋予细胞转移与侵袭的特性,是肿瘤进展中的关键环节,E-cadherin 和 N-cadherin 蛋白表达的变化是 EMT 发生的标志,而且 EMT 过程常伴随着 AEG-1 过表达^[24]。槐耳多糖 HP 作用于 MHCC97-H 细胞后,AEG-1 及 N-cadherin 表达下调,E-cadherin 表达上调,暗示槐耳多糖 HP 可能通过抑制 EMT 和 AEG-1 通路来抑制人肝癌 MHCC97-H 细胞的转移^[25]。

研究发现槐耳清膏能够明显抑制人卵巢癌细胞 SKOV3,SKOV3.ip1 和 Hey 的侵袭和迁移,随着时间(24,48,72 h)的延长与药物质量浓度(5.0,7.5 g·L⁻¹)的增加,GSK3 β 蛋白表达水平逐渐上调,GSK3 β 的磷酸化水平及 β -catenin 蛋白的表达水平逐渐下调,且 LRP6,Cyclin D1 等多个 Wnt/ β -catenin 下游的靶基因的 mRNA 水平显著下调,暗示槐耳可能通过调节 GSK3 β / β -catenin 信号通路来抑制肿瘤细胞的转移^[26]。

1.1.4 抑制肿瘤干细胞的形成 肿瘤干细胞是一类具有很强的自我更新能力及多向分化潜能的细胞,其具有很强的致瘤能力,与肿瘤的发生、转移以及复发密切相关,对化疗及放疗等均具有抵抗能力。近年来,对肿瘤干细胞具有靶向性作用的天然产物已得到越来越多的关注^[27]。

胡保全^[28] 研究发现槐耳清膏对人乳腺癌细胞 Bcap37 的克隆形成能力及 Sum159 细胞成球能力均有明显的抑制作用。有证据表明乳腺癌细胞球的存活率及大小在较低浓度的槐耳药液作用下会显著降低,这暗示槐耳药液可能优先作用于肿瘤干细胞^[29]。目前,CD44⁺/CD24⁻ 已经作为乳腺癌干细胞比较公认的表面标记物,通过它可以耐化疗的肿瘤干细胞进行分选^[30]。槐耳水提液可明显抑制 CD44⁺/CD24⁻ 细胞的数量,且呈浓度依赖性。

Hedgehog notch 和 Wnt/ β -catenin 信号通路在肿瘤干细胞的更新中发挥重要的作用^[31]。槐耳水提液作用于人乳腺癌 MCF-7 干细胞后,可明显抑制其 Gli1 蛋白表达水平,暗示

其通过使 hedgehog 通路失活来抑制肿瘤干细胞样特性^[29]。Wnt 为细胞间的一种分泌蛋白,与细胞膜上的相关受体结合后,信号传入细胞并传至 GSK-3 β ,使其功能受到抑制,正常情况下 GSK-3 β 通过磷酸化引起 β -catenin 降解,当 GSK-3 β 被 Wnt 信号抑制后, β -catenin 的降解被中断,细胞质中游离的 β -catenin 增多,进入核内,与 TCF/LEF 结合形成复合物,在相关因子的协助下,激活 Wnt 相关靶基因,如 cyclin D1,促进肿瘤的发生^[32]。Zhang T 等^[33] 研究发现槐耳清膏作用于人结肠癌细胞后,可下调 β -catenin 水平及靶基因 cyclin D1 的表达水平,且经荧光素酶分析发现 TCF/LEF 水平降低,从而推测槐耳清膏可能通过下调 Wnt/ β -catenin 信号通路来抑制人结直肠癌干细胞的生长。

1.1.5 抑制肿瘤血管生成 血管生成是一个涉及多步骤的复杂的过程,主要包括血管基底膜的降解,血管内皮细胞的增殖、迁移,新的血管网络的形成。血管生成对肿瘤的生长是及其重要的,抑制肿瘤血管生成可以有效的减缓癌症的发展^[34]。

Wang X L 等^[35] 研究发现槐耳清膏作用于人脐静脉细胞 HUVEC 后,G0/G1 期的细胞明显增多,细胞增殖受到抑制。体外的迁移与侵袭实验表明 HUVEC 细胞的转移能力与药物作用时间和剂量呈负相关,微管形成实验与鸡胚尿囊膜实验证明槐耳清膏能够抑制血管的生成。此外机制研究还发现槐耳清膏可通过下调 VEGF 的表达以及抑制 ERK 与 NF- κ B 信号通路来共同发挥抑制血管形成的作用。张芷旋^[36] 发现槐耳清膏能够调控对血管生成具有抑制作用和促进作用的相关基因的 mRNA 水平。吕赤^[37] 通过研究发现槐耳清膏可能通过抑制 HIF-1 α 和 VEGF 的表达从而抑制血管生成来发挥抗结肠癌的作用。

1.1.6 增强免疫能力 槐耳提取物不仅可以直接作用于癌细胞,还可增强免疫能力。肝内的许多细胞对肝癌的发生均有不同程度的作用,具有抗肿瘤作用的细胞主要有 T 细胞、巨噬细胞、NK 细胞等,IL-2R 主要在活化的 T 淋巴细胞表面表达^[38]。Zheng J S 等^[22] 研究发现槐耳粗多糖可明显增强 NK 细胞活性,沉默人肝癌 MHCC97-H 细胞 AEG-1 基因可增强槐耳多糖促免疫的活性。槐耳多糖蛋白处理淋巴细胞后,培养上清中的 IFN- γ 水平与槐耳给药浓度呈正相关,而 IL-4 的水平则与槐耳给药浓度呈负相关^[39]。从槐耳中分离出的一种多糖(W-NTRP)已被证实能够明显增强刀豆蛋白和脂多糖所诱导的脾细胞增殖,而且能够增强巨噬细胞 NO 的释放量以及 iNOS 的活性^[40]。

1.1.7 逆转肿瘤细胞的耐药性 增强对化疗药物的敏感性 多药耐药性(MDR)是限制化疗治疗癌症的主要原因之一,与多药耐药性相关的蛋白包括 P-gp,MRP,BCRP 和 LRP^[41],其中 P-gp 活性增加可以导致细胞内药物浓度降低,因此导致肿瘤细胞多药耐药性^[42]。刘念等^[43] 发现槐耳清膏能够抑制人肝癌 HepG2/ADM 细胞株的增殖,并能增加化疗

药物的敏感性,在体外无细胞毒作用的浓度下槐耳清膏显示出良好的耐药逆转作用。胞内化疗药物浓度随槐耳清膏浓度上升而增加。针对人肝癌 BEL-7402/5-FU 细胞 $0.01 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 槐耳清膏对 5-FU 和紫杉醇的逆转倍数分别为 3.11, 2.16 倍,相对逆转率分别为 72.9%, 74.9%^[44]。陈孝平等^[45] 研究发现,槐耳清膏可明显增强肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (TRAIL) 对人肝癌 HepG2 和 HepG2/ADM 细胞的杀伤力,联合应用有望克服肿瘤细胞对化疗药的耐药以及对 TRAIL 的耐受。

1.2 体内研究进展

刘学军等^[46] 研究发现槐耳清膏可抑制 H22 荷瘤小鼠肿瘤的生长,且其与 5-FU 联合用药可明显提高 5-FU 抑制肿瘤的效果。通过 TUNEL 法检测发现槐耳清膏组小鼠的肿瘤组织的细胞凋亡率较对照组明显升高,免疫组化结果显示小鼠肿瘤组织中抑凋亡蛋白 Bcl-2 表达水平下调,促凋亡蛋白 BAX 表达水平上调。有证据表明槐耳清膏不仅可以通过诱导凋亡来抑制 DENA 所诱导的肿瘤形成而且可以预防大鼠肝硬化的形成^[47]。有学者将人乳腺癌细胞 MDA-MB-231 植入 BALB/c 小鼠体内,给药 32 d 后发现,对照组小鼠肿瘤体积为 $(487.5 \pm 30.41) \text{ mm}^3$,而槐耳清膏给药组仅为 $(42.5 \pm 3.54) \text{ mm}^3$,肿瘤生长得到明显抑制。进一步研究抑制肿瘤生长的机制时发现,槐耳清膏给药组小鼠肿瘤组织中 LC3B, Atg7, Beclin-1 等蛋白的表达水平上调,而 p62/SQSTM1 蛋白的表达水平下调,暗示槐耳清膏可能通过诱导自噬来抑制肿瘤生长^[48]。

有研究发现槐耳清膏不仅能明显抑制鼠乳腺癌 4T1 细胞在 BALB/c 小鼠体内的成瘤能力,而且免疫组化结果显示槐耳给药组成瘤组织中的微血管密度明显减小^[35]。任建庄等^[49] 通过研究槐耳清膏联合 TACE 对兔 VX2 肝癌肿瘤组织内 VEGF 表达及微血管密度的影响,发现槐耳清膏不仅能够减少肿瘤组织中 VEGF 蛋白的表达,降低微血管密度,而且能够明显改善 TACE 术后动物的肝功能。

Li C 等^[50] 发现槐耳中分离得到的一种多糖 TP-1 以 $0.5 \text{ mL} \cdot 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 灌胃给予 HCC 移植瘤模型小鼠后,不仅可以明显降低肿瘤的生长速率,而且可明显抑制肿瘤向小鼠肺部的转移。肿瘤组织的免疫组化结果显示 TP-1 给药后降低了 PCNA 的表达以及微血管密度,进一步的机制研究发现 TP-1 给药组肿瘤组织中的 HIF1- α , VEGF, AUF-1, AEG-1 等蛋白的表达水平均明显下调,暗示 TP-1 通过抑制 HIF1- α /VEGF 和 AUF-1/AEG-1 信号通路来抑制肿瘤的生长和转移。另一种从槐耳中分离得到的多糖 SP-1 被证明也有类似的药效,其可降低血清中与肿瘤转移密切相关的基质金属蛋白酶 MMP-2 以及血管内皮生长因子 VEGF 的水平,机制研究证明 SP-1 给药组小鼠肿瘤组织中的 MMP-2, Bcl-2, N-cadherin, STAT3 及 MTDH 蛋白的表达水平均下调,而 BAX 以及 E-cadherin 蛋白的表达水平上调^[51]。

• 4808 •

陆鹏等^[52] 发现槐耳清膏能够显著增加 DENA 诱导的大鼠肝癌组织中 IL-2R 阳性细胞、肝脏 NK 细胞以及枯否细胞的数量,暗示槐耳清膏可以通过提高免疫力的方式来增强其抗肿瘤的效果。Li C 等^[53] 通过研究发现槐耳多糖能够通过升高小鼠体内免疫激活因子 IL-2 和 IFN- γ 水平以及降低免疫抑制因子 IL-10 的分泌来提高免疫能力。

2 结语与展望

槐耳颗粒作为我国一类新药典型的代表,不仅在多个方面发挥着抗肿瘤的作用,而且具有安全低毒、服用方便等优点,广泛应用于临床后也取得了很好的疗效。

在槐耳的临床用药中给予槐耳颗粒治疗组患者的 T 辅助细胞 (T4) /T 抑制细胞 (T8) 比例、NK 细胞的活性均明显高于对照组,槐耳颗粒对于患者免疫细胞的活性具有保护与调节作用^[54]。田平等^[55] 发现用槐耳颗粒治疗乳腺癌患者,可有效降低癌症的复发率及转移率,不良反应少,安全系数高,患者生存质量得以提高。槐耳颗粒联合化疗栓塞术治疗原发性肝癌,瘤体坏死率增高,患者的免疫能力明显提高,值得临床推广^[56]。修忠标等^[57] 发现在化疗开始前 5 d 加服槐耳颗粒对骨肉瘤的围手术期化疗具有减轻副作用、增强化疗的效果。

本文对槐耳的抗肿瘤活性以及作用机制做了归纳与总结。体外研究显示槐耳具有抑制肿瘤细胞的生长与增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制血管新生、抑制肿瘤细胞的侵袭与转移、提高机体的免疫能力等多种活性;在体内动物模型上,较高的抑瘤率与低毒性也同样证明了其具有极高的临床应用价值。受槐耳作用与调控的在肿瘤发生发展过程中发挥重要作用的多个分子靶点及信号通路也被进行了初步研究。这些发现不仅为槐耳更为广泛的应用于临床奠定了坚实的基础,也为进一步研究提供了借鉴与参考。

然而,槐耳的成分复杂,药理作用相当广泛,如何从多层次、多角度、多靶点对其抗肿瘤作用及机制进行客观、定性定量的研究,尚需科研人员不懈的探索。相信随着中医药理论和现代医学技术更深层次的结合,槐耳的进一步开发及其研究一定会有更新的突破。

[参考文献]

- [1] 赵国平,戴慎,陈仁寿,等. 中药大辞典[M]. 2版. 上海: 上海科学技术出版社, 2006: 873.
- [2] 庄毅,蒋亚平,郑泉. 抗癌新药槐耳颗粒剂的研制[J]. 医学研究通讯, 1999, 28(12): 15.
- [3] Huo Q, Yang Q F. Role of Huaier extract as a promising anticancer drug[J]. Adapt Med, 2012, 4(2): 43.
- [4] Lane D P. Cancer. A death in the life of P53[J]. Nature, 1993, 361(6423): 786.
- [5] Zhang N, Kong X L, Yan S, et al. Huaier aqueous extract inhibits proliferation of breast cancer cells by inducing apoptosis[J]. Cancer Sci, 2010, 111(101): 2375.
- [6] 王莉莉. 槐耳清膏联合紫杉醇、洛铂抑制人乳腺癌 MCF-7 细

- 胞增殖的研究[D]. 大连: 大连医科大学 2013.
- [7] Zhang F ,Zhang Z Y ,Liu Z Y. Effects of Huaier aqueous extract on proliferation and apoptosis in the melanoma cell line A875 [J]. *Acta Histochem* 2013 ,115(7) :705.
- [8] Jensen E V ,Jordan V C. The estrogen receptor: a model for molecular medicine[J]. *Clin Cancer Res* 2003 ,3: 71.
- [9] Klinge C M ,Jernigan S C ,Mattingly K A ,et al. Estrogen response element-dependent regulation of transcriptional activation of estrogen receptors alpha and beta by coactivators and corepressors [J]. *J Mol Endocrinol* 2004 ,33(2) :387.
- [10] Sotoca A M ,van den Berg H ,Vervoort J ,et al. Influence of cellular ER α /ER β ratio on the ER α -agonist induced proliferation of human T47D breast cancer cells[J]. *Toxicol Sci* 2008 ,105(2) :303.
- [11] Wang X L ,Zhang N. Huaier aqueous extract suppresses human breast cancer cell proliferation through inhibition of estrogen receptor α signaling[J]. *Int J oncol* 2013 ,43(1) :321.
- [12] Rubio M ,Werbajh S ,Cafferata E ,et al. TNF-alpha enhances estrogen-induced cell proliferation of estrogen-dependent breast tumor cells through a complex containing nuclear factor-kappa B [J]. *Oncogene* 2005 ,25: 1367.
- [13] Kerr J F R ,Wyllie A H ,Currie A R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide ranging implication in tissue kinetics [J]. *Brit Cancer* ,1972 ,26: 239.
- [14] 周琳 王好转. 细胞凋亡的信号传导通路及相关因子研究进展[J]. *周口师范学院学报* 2009 ,26(2) :98.
- [15] Thompson C B. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease[J]. *Science* ,1995 ,267: 1456.
- [16] 程若川 汤礼贵. 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.
- [17] Ghildiyal M ,Zamore P D. Small silencing RNAs: an expanding universe [J]. *Nat Rev Genet* 2009 ,10(2) :94.
- [18] Li J ,Kong X ,Zhang J ,et al. miRNA-26b inhibits proliferation by targeting PTGS2 in breast cancer [J]. *Cancer Cell Int* 2013 ,13(1) :7.
- [19] Wu T W ,Chen W Q ,Liu S ,et al. Huaier suppresses proliferation and induces apoptosis in human pulmonary cancer cells via upregulation of miR-26b-5p [J]. *FEBS Lett* 2014 ,588(12) :2107.
- [20] Bryant R J ,Cross N A ,Eaton C L ,et al. EZH2 promotes proliferation and invasiveness of prostate cancer cells [J]. *Prostate* 2007 ,438(5) :547.
- [21] Mehlen P ,Puisieux A. Metastasis: a question of life or death [J]. *Nat Rev Cancer* 2006 ,6: 449.
- [22] Zheng J S ,Li C ,Wu X ,et al. Astrocyte elevated gene-1 (AEG-1) shRNA sensitizes Huaier polysaccharide (HP) -induced anti-metastatic potency via inactivating downstream PI3K/Akt pathway as well as augmenting cell-mediated immune response [J]. *Tumour Biol* 2014 ,35(5) :4219.
- [23] Zheng J S ,Li C ,Wu X ,et al. Astrocyte elevated gene-1 is a novel biomarker of epithelial-mesenchymal transition and progression of hepatocellular carcinoma in two China regions [J]. *Tumour Biol* ,2014 ,35(3) :2265.
- [24] López-Novoa J M ,Nieto M A. Inflammation and EMT: an alliance towards organ fibrosis and cancer progression [J]. *EMBO Mol Med* 2009 ,1:303.
- [25] Zheng J S ,Li C ,Wu X ,et al. Huaier polysaccharides suppresses hepatocarcinoma MHCC97-H cell metastasis via inactivation of EMT and AEG-1 pathway [J]. *Int J Biol Macromol* 2014 ,64: 106.
- [26] Yan X H ,Lyu T J ,Jia N ,et al. Huaier aqueous extract inhibits ovarian cancer cell motility via the AKT/GSK3 β / β -Catenin pathway [J]. *PLoS ONE* 2013 ,8(5) :e63731.
- [27] Jordan C T ,Guzman M L ,Noble M. Cancer stem cells [J]. *N Engl J Med* 2006 ,355: 1253.
- [28] 胡保全. 乳腺髓样癌 Bcap-37 细胞系肿瘤干细胞的分选鉴定及槐耳清膏对乳腺癌干细胞作用的初步研究 [D]. 重庆: 第三军医大学 2013.
- [29] Wang X L ,Zhang N ,Huo Q ,et al. Huaier aqueous extract inhibits stem-like characteristics of MCF7 breast cancer cells via inactivation of hedgehog pathway [J]. *Tumour Biol* ,2014 ,11(35) :10805.
- [30] Al-Hajj M ,Wicha M S ,Benito-Hernandez A ,et al. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 ,100: 3983.
- [31] Izrailit J ,Reedijk M. Developmental pathways in breast cancer and breast tumor-initiating cells: therapeutic implications [J]. *Cancer Lett* 2012 ,317: 115.
- [32] 王震凯. Wnt 信号转导通路在肿瘤中的研究进展 [J]. *医学研究生学报* 2009 ,12(20) :1294.
- [33] Zhang T ,Wang K ,Zhang J ,et al. Huaier aqueous extract inhibits colorectal cancer stem cell growth partially via downregulation of the Wnt/ β -catenin pathway [J]. *Oncol Lett* 2013 ,5(4) :1171.
- [34] Carmeliet P ,Jain R K. Angiogenesis in cancer and other diseases [J]. *Nature* 2000 ,407: 249.
- [35] Wang X L ,Zhang N ,Huo Q ,et al. Anti-angiogenic and antitumor activities of Huaier aqueous extract [J]. *Oncol Rep* ,2012 ,28: 1167.
- [36] 张芷旋. 槐耳清膏对人高转移大细胞肺癌细胞株 L9981 血管生成相关基因表达的研究 [D]. 成都: 四川大学 2006.
- [37] 吕赤. 槐耳清膏对结肠癌 SW480 细胞生长抑制作用及其机制研究 [D]. 沈阳: 中国医科大学 2010.
- [38] Soda H ,Koda K. Adoptive immunotherapy for advanced cancer patients using *in vitro* cytotoxic T lymphocytes [J]. *J Surg Oncol* 1999 ,72(4) :211.
- [39] 游佳. EGCG 和金克槐耳对非小细胞肺癌患者 Th1/Th2 细胞的免疫调节作用 [D]. 长沙: 中南大学 2009.
- [40] Sun Y ,Sun T W ,Wang F ,et al. A polysaccharide from the fungi of Huaier exhibits anti-tumor potential and immunomodulatory effects [J]. *Carbohydr Polym* 2013 ,92(1) :577.
- [41] Lage H ,Diétel M. Multiple mechanisms confer different drug-resistant phenotypes in pancreatic carcinoma cells [J]. *J Cancer*

- Res Clin Oncol, 2002, 128(7): 349.
- [42] Lage H, Diotel M. Multiple mechanisms confer different drug-resistant phenotypes in pancreatic carcinoma cells [J]. J Cancer Res Clin Oncol 2002, 128(7): 349.
- [43] 刘念. 槐耳清膏体外逆转人肝癌细胞 HepG2/ADM 多药耐药性[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2007.
- [44] 喻结, 张阳, 吴涛. 槐耳清膏体外逆转人肝癌耐药细胞 BEL-7402/5-FU 多药耐药性[J]. 肿瘤学杂志 2013(6): 443.
- [45] 陈孝平, 何松青. 槐耳清膏联合肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体对肝癌细胞生长的影响[J]. 中华外科杂志, 2005, 43(23): 1524.
- [46] 刘学军. 槐耳清膏诱导肝癌小鼠移植瘤细胞凋亡的实验研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2009.
- [47] Chen L, Lu Z X, Lu P, et al. Anticancer effect of PS-T on the experimental hepatocellular carcinoma [J]. Chinese-German J Clin Oncol 2004, 1(3): 55.
- [48] Wang X L, Qi W W, Li Y M, et al. Huaier extract induces autophagic cell death by inhibiting the mTOR/S6K pathway in breast cancer cells [J]. PLoS ONE 2015, 10(7): e0131771.
- [49] 任建庄, 郑传胜, 冯敢生, 等. 槐耳清膏联合化疗栓塞治疗兔 VX2 肝癌的实验研究[J]. 临床放射学杂志, 2009, 28(3): 407.
- [50] Li C, Wu X, Zhang H, et al. A Huaier polysaccharide restrains hepatocellular carcinoma growth and metastasis by suppression angiogenesis [J]. Int J Biol Macromol 2015, 8(15): 115.
- [51] Zou Y, Xiong H, Lu T, et al. A polysaccharide from mushroom Huaier retards human hepatocellular carcinoma growth, angiogenesis, and metastasis in nude mice [J]. Tumour Biol, 2015, 36(4): 2929.
- [52] 陆鹏, 陈莉. 槐耳在实验性肝癌中对肝脏间质细胞的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2009, 11(8): 229.
- [53] Li C, Wu X. A Huaier polysaccharide inhibits hepatocellular carcinoma growth and metastasis [J]. Tumour Biol, 2015, 36(3): 1739.
- [54] 李学兵. 金克槐耳颗粒对Ⅲ期非小细胞肺癌患者免疫细胞活性的影响[J]. 临床肺科杂志, 2006, 11(4): 472.
- [55] 田平, 宣小山, 冯爱武. 槐耳颗粒在乳腺癌综合治疗中的作用及机制[J]. 中国社区医师, 2015(4): 16.
- [56] 吴晖. 槐耳颗粒联合化疗栓塞术治疗原发性肝癌 96 例[J]. 中国药业, 2014, 23(3): 16.
- [57] 修忠标, 朱夏. 金克对骨肉瘤的化疗增效及减毒作用的临床观察[J]. 福建中医学院学报, 2004, 14(1): 30.

[责任编辑 马超一]