

4 结语

早在 20 世纪初,中国著名医史研究者王吉民以其远见卓识,从振兴中医、惠及世界医学的角度,高屋建瓴地指出中医古籍英译的必要性,“考吾国经史子各书,大都已有译作。独关人类消长之医书,尚不多见,同志中有欲振兴中医,发扬国粹者,盍秉生花之笔,选重要之书,亟为移译,以供西方学者之研究,而促世界医学之进步,是亦吾辈应负之责任”^[10]。

中医古籍英译事业涉及多学科知识、技能的综合运用,只有通过多个领域的学者共同努力,以及译者的辛勤实践,进而提高译本的质量,才能促进中医学有效地交流传播,使中医药学不因其古老而沉默,不因其博大精深而为世人所远,真正有效地发挥其认识生命、维护健康、战胜疾病的价值。

参 考 文 献

[1] 卓振英,杨秋菊. 典籍英译中的疑难考辨—以《楚辞》为例[J]. 中国翻译,2005,26(4):66-70.
[2] 刘时觉. 中医研究的基本语言学问题[J]. 中医研究,1992,5

(2):7-10.
[3] 赵铮. 熟读中医经典的重要作用及需要注意的问题[J]. 辽宁中医杂志,2012,39(12):2387-2388.
[4] 刘洋. 徐灵胎医学全书[M]. 北京:中国中医药出版社,1999:368-369.
[5] 赵国月. 典籍英译:困境与出路[M]//汪榕培,郭尚兴. 典籍英译研究(第五辑). 北京:外语教学与研究出版社,2011:152-157.
[6] 孙艺凤. 翻译与多元之美[J]. 中国翻译,2008,29(4):10-19.
[7] 卓振英. 典籍英译:问题与对策[J]. 汕头大学学报(人文社会科学版),2002,18(3):23-26.
[8] 汪榕培,王宏. 中国典籍英译[M]. 上海:上海外语教育出版社,2009:2.
[9] 王雅坤,耿兆辉. 中国文化走出去的影响因素及路径选择[J]. 河北学刊,2011,33(3):208-211.
[10] 王吉民. 西译中医典籍考[J]. 中华医学杂志,1928,14(2):105.

(收稿日期:2014-03-21)

(本文编辑:董历华)

· 综 述 ·

中药对肿瘤细胞周期影响的研究进展

周曼 周春祥

【摘要】 越来越多的学者已达成共识:肿瘤是一类细胞周期性疾病。细胞周期的调控依赖多种细胞因子的共同参与,其调控机制异常与肿瘤的发生、发展密切相关。随着对中药抗肿瘤研究的深入,发现许多中药复方、单味中药和中药有效成分能够将肿瘤细胞阻滞于不同的细胞周期,从而抑制肿瘤细胞增殖并诱导凋亡。本文将对中药阻滞肿瘤细胞周期的研究做一综述。细胞周期的调控依赖多种细胞因子的共同参与,其调控机制异常与肿瘤的发生、发展密切相关。细胞周期的调控主要由细胞周期蛋白(Cyclins)、细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinases, CDKs)和细胞周期蛋白依赖性激酶抑制物(cyclin-dependent kinase inhibitors, CDKIs)进行调控。细胞周期蛋白主要分为 Cyclin A、B、C、D、E、F、G、H、I、K 十大类。随着对中药抗肿瘤研究的深入,发现许多中药复方、单味中药和中药有效成分能够将肿瘤细胞阻滞于不同的细胞周期,从而抑制肿瘤细胞增殖并诱导凋亡。抗肿瘤中药在细胞周期中主要阻滞细胞于 G0/G1 期、S 期及 G2/M 期。

【关键词】 中药; 肿瘤; 细胞周期

【中图分类号】 R285, R73 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2014.10.029

Advances on effect of traditional Chinese medicine on cancel cell cycle ZHOU Man, ZHOU Chunxiang, Division of Shanghan and Jinkui, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China

基金项目:国家自然科学基金(81273639)

作者单位:210046 南京中医药大学伤寒金匱教研室[周曼(硕士研究生)、周春祥];南京中医药大学明基教学医院中医科(周春祥)

作者简介:周曼(1989-),女,2012 级在读硕士研究生。研究方向:《伤寒论》治法方药抗肿瘤、抗炎、及免疫调节机制研究。E-mail:932666807@qq.com

通讯作者:周春祥(1964-),博士,药学及中医内科学双出站博士后,教授,主任医师,博士研究生导师。研究方向:《伤寒论》治法方药抗肿瘤、抗炎、及免疫调节机制研究。E-mail:chunxiangzhou@hotmail.com

Corresponding author: ZHOU Chun-xiang, E-mail: chunxiangzhou@hotmail.com

【Abstract】 More and more scholars have reached a consensus: tumor is a kind of cell cycle disease. Participating in the regulation of cell cycle depends on a variety of cytokines. The abnormal regulatory mechanism is closely related to the occurrence and development of tumor. With the deepening of anticancer researches on traditional Chinese medicine it is found that many Chinese herbal compounds, single herb and effective components of traditional Chinese medicine can block tumor cells in different periods of cell cycle, inhibit the proliferation of tumor cells and induce apoptosis. This paper aims to research on traditional Chinese medicine blocking cell cycle of tumor cells. Participating in the regulation of cell cycle depends on a variety of cytokines. The abnormal regulatory mechanism is closely related to the occurrence and development of tumor. Cell cycle is regulated by Cyclins, CDKs and CDKIs. Cyclins are divided into Cyclin A, B, C, D, E, F, G, H, I and K. With the deepening of anticancer researches on traditional Chinese medicine, it is found that many Chinese herbal compounds, single herb and effective components of traditional Chinese medicine can block tumor cells in different periods of cell cycle, inhibit the proliferation of tumor cells and induce apoptosis. Anti-tumor medicines primarily arrest cells in G0 / G1 period, S period and G2 / M period of cell cycle.

【Key words】 Traditional Chinese medicine; Tumor; Cell cycle

目前,中药在抗肿瘤方面已取得瞩目成就。随着对中药抗肿瘤研究的深入,发现许多中药复方、单味中药和中药有效成分能够将肿瘤细胞阻滞于不同的细胞周期,从而抑制肿瘤细胞增殖并诱导凋亡,为中药抗肿瘤研究开辟了新的途径。现将中药复方、单味中药和中药有效成分阻滞肿瘤细胞周期的研究综述如下。

1 肿瘤细胞周期失控机制

越来越多的学者已达成共识:肿瘤是一类细胞周期性疾病。细胞周期的调控主要由细胞周期蛋白(Cyclins)、细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinases, CDKs)和细胞周期蛋白依赖性激酶抑制物(cyclin-dependent kinase inhibitors, CDKIs),在DNA合成前期(G1期)/DNA合成期(S期)、DNA合成后期(G2期)/有丝分裂期(M期),这两个关键性限制点进行调控。细胞周期调控机制异常与肿瘤的发生、发展密切相关。Cyclins异常表达与CDKs结合形成复合物,将导致细胞周期调控异常、细胞增殖失控,最终可致细胞恶性转化和肿瘤形成。细胞周期蛋白主要分为Cyclin A、B、C、D、E、F、G、H、I、K十大类。

1.1 Cyclin A

Cyclin A在G1/S期和G2/M期的转换中起着重要作用。其过度表达可持续性激活CDK2磷酸化的底物并释放过量转录因子,促进G1/S期转换,启动DNA合成;同时促使细胞由G2期进入M期,使G2/M期转换时间缩短,致细胞周期循环加速和细胞过度增殖,最终导致细胞癌变^[1]。

1.2 Cyclin B

Cyclin B有3种类型:Cyclin B1、Cyclin B2和Cyclin B3。其中,仅Cyclin B1和Cyclin B2在人类细胞中表达。Cyclin B1是参与G2/M期转换的重要正性调控因子。Cyclin B1与CDK1结合后启动细胞从G1/S期进入G2/M期并促进有丝分裂^[2]。高表达的Cyclin B1与CDK1形成过多的M期促进因子,在活性和功能异常的蛋白激酶Weel/Mik1、细胞周期蛋白依赖性激酶活化激酶(CDK-activating kinase, CAK)和细胞分裂周期蛋白25同源蛋白C(cell division cyclin 25 homolog C, Cdc25C)作用下,形成不成熟的Cyclin B1/CDK1/Cdc25C自动连锁式反馈环,触发并通过恶性细胞缺陷G2/M期检测点而引发核内重要蛋白结构改变并进入M期。同时,CDK1激酶触发的泛素依赖性Cyclin B1降解和自身失活也发生异常,从而促进恶性细胞的发展^[3]。

1.3 Cyclin D1和Cyclin E

Cyclin D1在细胞周期关键限速点G1/S期转换中起着重要的正性调控作用,其高表达可缩短G1期。Cyclin D1和CDK4/CDK6形成蛋白复合物,使蛋白激酶磷酸化失活,限制细胞进入S期,促进细胞增殖、抑制细胞凋亡^[4]。Cyclin E也是参与细胞周期G1/S期转换的正性调控因子,其高表达则可持续激活CDK2,促使G1/S期转换,导致细胞增殖失控,最终可能导致肿瘤的发生^[5]。

2 肿瘤细胞周期常用分析方法

细胞周期的分析方法日新月异。从最初的显

显微镜下观察细胞形态的周期性变化,到细胞内 DNA 同位素标记使镜下观察分析更为准确。自 Van Dilla^[6]首次在流式细胞仪上显示 DNA 含量直方图后,利用流式细胞术进行 DNA 及细胞周期蛋白含量测定成为近年来细胞周期分析中最为广泛使用的方法。流式细胞术是利用流式细胞仪,使细胞或微粒在液流中流动,逐个通过一束入射光束,对液流中的细胞或其他微粒进行快速测量的新型分析和分选技术^[7]。目前研究中药阻滞肿瘤细胞周期也大多采用流式细胞术,收集肿瘤细胞并离心、弃上清,经磷酸盐缓冲液洗后 70% 乙醇固定过夜,检测前再离心、弃上清,经酸盐缓冲液洗后碘化丙啶染液避光染色 30 分钟,之后再置于流式细胞仪上进行荧光检测。

3 中药阻滞肿瘤细胞周期的实验研究

如今越来越多的学者致力于中药对肿瘤细胞周期阻滞的研究,发现不同的中药复方、单味中药和中药有效成分可将肿瘤细胞阻滞于不同的细胞周期。细胞周期可分为 G1 期、S 期、G2 期、M 期及分裂后再进入 G1 期之前的相对静止期(G0 期)。抗肿瘤中药在细胞周期中主要阻滞细胞于 G0/G1 期、S 期及 G2/M 期。

3.1 中药复方

清胰消积方由白花蛇舌草、蛇六谷、白薏仁、绞股蓝等药物组成,能延长中晚期胰腺癌患者的生存期并减轻症状、提高生活质量。方中蛇六谷化痰散积、解毒消肿,白花蛇舌草清热解毒、利湿通淋,绞股蓝益气健脾、化痰止咳、清热解毒,白豆蔻化湿行气。诸药合用,共奏清热解毒、理气化湿散结之效。沈晔华等^[8]研究该方对人胰腺癌细胞株 SW1990 的体内抑瘤作用及其对细胞周期的影响,发现中药组的 G0/G1 期细胞比例高于对照组,G2/M 期低于对照组,提示在 G0/G1 期出现阻滞现象。中药扶正祛邪复方(以黄芪、补骨脂、灵芝、白花蛇舌草、大黄、莪术、全蝎和蜈蚣等组成)经多年临床实践证明:该方在稳定病灶、抑制肿瘤细胞生长和诱导细胞凋亡等方面已取得一定疗效。梁朝晖等^[9]研究发现该复方能有效降低小鼠 Lewis 肺癌细胞 bcl-2 的表达,诱导细胞凋亡,影响细胞周期 G1/S 期调控点,有效地将细胞周期阻滞于 G0/G1 期而不进入 S 期进行 DNA 复制,从而起到抑制肿瘤的作用。临床经验方四味肝泰由水红花子、花蕊石、生薏苡仁、白茅根 4

味药物组成,具有健脾祛湿、活血化瘀、缓消癥块等功效,在肝癌治疗中效果显著。单蕾等^[10]研究四味肝泰对人体肝癌细胞(HepG2)的影响,发现随着四味肝泰浓度的增加,细胞增殖的抑制率也逐渐升高,当浓度为 1000 $\mu\text{g/ml}$ 和 500 $\mu\text{g/ml}$ 时作用于 HepG2 细胞 24 小时后,G2/M 期细胞比例明显增加,提示四味肝泰将 HepG2 细胞阻滞于 G2/M 期,表明四味肝泰对人体肝癌 HepG2 细胞株有明显增殖抑制作用,且将细胞周期阻滞在 G2/M 期而诱导细胞凋亡。

3.2 单味中药

中药夏枯草为清热泻火药,具有清热泻火、明目、散结消肿之功效。现代药理研究表明,夏枯草有消炎、活血化瘀、抗菌、降血糖及抗艾滋病毒等作用。其治疗甲状腺疾病历史久远,具有一定的抗肿瘤作用。张静等^[11]研究发现夏枯草可在 G0/G1 期阻滞人甲状腺癌细胞系 SW579 的增殖,使 S 期细胞比率降低;在一定范围内,夏枯草的浓度越高、作用时间越长,对肿瘤细胞生长的抑制作用越强,凋亡率也越高。中药黄芪为补气药,具有补气健脾、升阳举陷、益卫固表、利尿消肿、脱毒生肌的功效。天花粉为清热泻火药,具有清热泻火、生津止渴、消肿排脓的功效。张大鹏等^[12]研究发现两者能明显抑制结肠癌细胞 THC8908 细胞的生长,其抑制细胞生长主要是通过诱导细胞凋亡和影响细胞周期。在影响细胞周期方面,黄芪、天花粉主要是阻滞 THC8908 细胞于 G0/G1 期。

3.3 中药有效成分

白藜芦醇(resveratrol, Res)是一种非黄酮类的多酚化合物,天然的白藜芦醇在很多植物中存在,如葡萄、虎杖、花生等,是植物为抵御病菌入侵而产生的一种抗毒型物质。研究表明,白藜芦醇能抑制结肠癌、乳腺癌、前列腺癌、胃癌、宫颈癌、胰腺癌、脑胶质瘤、神经母细胞瘤等肿瘤细胞增殖,并促进其凋亡^[13]。郑敏等^[14]探讨白藜芦醇对体外培养的人神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞周期与凋亡的影响,发现在 0.5 ~ 5 $\mu\text{mol/L}$ 的浓度范围内,Res 促进 SH-SY5Y 细胞增殖,而在 15 ~ 150 $\mu\text{mol/L}$ 的浓度范围内 Res 抑制 SH-SY5Y 细胞增殖并促进其凋亡,其中 Res 抑制 SH-SY5Y 细胞增殖并促进凋亡主要表现为阻止 G1 期细胞进入 S 期。人参皂苷 Rg3 是人参中的有效活性成分,具有较好的抗癌、抗癌转移作用。药理研究表明,Rg3 能显著提高荷瘤小鼠的免

疫功能;抑制肿瘤内新生血管形成;阻止脱落癌细胞在血管壁着床;抑制肿瘤细胞对血管壁基底膜浸润,有显著抗浸润、抗转移作用。马利军等^[15]研究发现 20(R)-人参皂甙 Rg3 能够抑制人乳腺癌 MCF-7 细胞于 S 期。华蟾毒精 (cinobufagin, CBG) 是从中药蟾酥中分离出的一种单体。现代研究表明,蟾酥主要化学成分为蟾蜍毒素、蟾蜍毒配基以及蟾蜍色胺类化合物,其主要药效表现在心血管、抗病毒以及抗肿瘤等多方面^[16]。王鹂等^[17]观察 CBG 对 HeLa 细胞增殖的作用,发现不同浓度的 CBG 与 HeLa 细胞作用 72 小时,可使 G2/M 期的 HeLa 细胞由 17.3% 增加到 35.6%,推论 CBG 可使 HeLa 细胞周期阻滞在 G2/M 期。

4 总结

肿瘤的发生发展与细胞周期的改变密切相关,细胞周期调控机制异常可导致肿瘤。基于中药抗肿瘤研究已取得的瞩目成就,深入研究中药阻滞肿瘤细胞周期的机制,具有重要的意义。虽众多学者致力于中药复方、单味中药和中药有效成分对肿瘤细胞周期阻滞的研究,但大多停留于表面现象的阐述,旨在揭示其所研究的药物能阻滞肿瘤细胞于细胞周期中哪一期的浅层面上,甚少有人再进行深入探讨。这当中存在不少疑问:第一,在用药一段时间后行流式细胞仪检测可发现各期阻滞现象,若停药后一段时间再行检测,那周期阻滞现象是否依然存在?如若凋亡,那在周期阻滞后多久会发生肿瘤细胞凋亡现象?第二,如体外培养肿瘤细胞并用各种细胞周期阻滞剂,使得肿瘤细胞阻滞于各期,然后再给药,是否药物对肿瘤细胞周期还有影响?第三,大部分研究者都是做体内实验便忽略体外实验,或做体外实验而忽略体内实验,鲜有人同时进行体内、外实验,从更严谨的角度出发,是否体内、外实验都应该进行,来验证体内、外实验是否能阻滞肿瘤细胞于同一期?此外,中药复方、单味中药和中药有效成分阻滞肿瘤细胞周期的具体机制也尚未能完全揭示,这些都有待于进一步研究以期从分子及基因水平探求其本质。

参 考 文 献

[1] Shih HC, Shiozawa T, Kato K, et al. Immunohistochemical expression of cyclins, cyclin-dependent kinases, tumor-suppressor gene products, Ki-67, and sex steroid receptors in endometrial

carcinoma: positive staining for cyclin A as a poor prognostic indicator. [J]. Hum Pathol, 2003, 34(5): 471-478.

[2] Stark GR, Taylor WR. Control of the G2/M transition [J]. Mol Biotechnol, 2006, 32(3): 227-248.

[3] Sanchez V, McElroy A K, Specter D H. Mechanisms governing maintenance of CDK1/cyclin B1 kinase activity in cells infected with human cytomegalovirus [J]. J Virol, 2003, 77(24): 13214-13224.

[4] Xiao B, Spencer J, Clements A, et al. Crystal structure of the retinoblastoma tumor suppressor protein bound to E2F and the molecular basis of its regulation. [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100(5): 2363-2368.

[5] Muller-tidow C, Metzger R, Kugler K, et al. Cyclin E is the only Cyclin-dependent kinase2-associated cyclin that predicts metastasis and survival in early stage non-small cell lung cancer [J]. Cancer Res, 2001, 61(2): 647-653.

[6] Van Dilla MA, Trujillo TT, Mullaney PF, et al. Cell microfluorometry: a method for rapid fluorescence measurement [J]. Science, 1969, 163(3872): 1213-1214.

[7] 谢大兴, 吴剑宏, 冯永东, 等. 细胞周期检测点的流式细胞术分析[J]. 癌症, 2005, 24(9): 1151-1155.

[8] 沈晔华, 刘鲁明, 沈瑾, 等. 清胰消积方对实验性胰腺癌体内生长和细胞周期的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2006, 12(2): 97-99.

[9] 梁朝晖, 潘智然, 李娟. 复方中药对小鼠肺癌细胞凋亡的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2008, 3(11): 643-645.

[10] 单蕾, 范雪梅, 王义明, 等. 中药复方四味肝泰对荷瘤小鼠和 HepG2 肝癌细胞的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2012, 14(2): 1428-1432.

[11] 张静, 王瑛, 赵华栋, 等. 中药夏枯草对人甲状腺癌细胞系 SW579 增殖周期及凋亡的影响[J]. 现代生物医学进展, 2011, 11(23): 4434-4435.

[12] 张大鹏, 孔隼. 中药对体外人结肠癌 THC8908 细胞的生长抑制作用[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2007, 13(3): 270-272.

[13] Peltz L, Gomez J, Marquez M, et al. Resveratrol exerts dosage and duration dependent effect on human mesenchymal stem cell development [J]. PLoS One, 2012, 7(5): e37162.

[14] 郑敏, 张黎, 刘靖, 等. 白藜芦醇对体外培养的神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞周期与凋亡的影响[J]. 神经解剖学杂志, 2013, 29(1): 25-29.

[15] 马利军, 王伏生. 人参皂甙 Rg3 上调 FAS 表达诱导乳腺癌 MCF-7 细胞的凋亡[J]. 中国医疗前沿, 2009, 4(20): 11-12.

[16] 杨秀伟, 邢增涛, 崔景荣, 等. 华蟾毒精和羟基华蟾毒精的人肠内细菌代谢研究[J]. 北京大学学报(医学版), 2001, 33(3): 99-204.

[17] 王鹂, 吴军, 李敏, 等. 华蟾毒精抑制 HeLa 细胞增殖作用机制的探讨[J]. 中华肿瘤杂志, 2005, 27(12): 717-719.

(收稿日期:2014-02-16)

(本文编辑:黄凡)