

中药复方治疗肝癌机理的实验研究进展

董孟佳 许尤琪 方祯

【摘要】 从多个方面探讨了近年来中药复方对肝癌治疗作用机制的实验研究进展,包括抑制细胞增殖,诱导细胞凋亡,抗血管生成,抑制迁移侵袭,提高免疫功能,改善微环境等。并认为中药复方尤其在肝癌的姑息治疗中发挥着重要作用,中西医结合已成为肝癌姑息治疗中的重要手段。

【关键词】 中药复方; 肝癌; 作用机理; 实验研究

【中图分类号】 R735.7 【文献标识码】 A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2017.10.036

Experimental research progress on the mechanism of Chinese herbal compound in treatment of liver cancer DONG Mengjia, XU Youqi, FANG Zhen. *The first clinical medical college of Nanjing university of traditional Chinese medicine, Nanjing 210023, China*

Corresponding author: XU Youqi, E-mail: xuyouqi1960@163.com

【Abstract】 The mechanism of Chinese herbal compound in treatment of liver cancer is discussed from many aspects in this experimental research progress. Inhibition of cell proliferation, induction of apoptosis, anti angiogenesis, inhibition of migration and invasion, enhancement of immune function and improvement of microenvironment is included. This paper is considered that Chinese herbal compound plays an important role in the palliative treatment of liver cancer, and the combination of TCM and Western medicine has become an important method in palliative treatment of liver cancer.

【Key words】 Chinese herbal compound; Liver cancer; Mechanism of action; Experimental study

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)是指由肝细胞、肝内胆管上皮细胞或两者混和发生的恶性肿瘤。流行病学研究证实,肝癌已跃居世界恶性肿

瘤致死病因第2位,病死率也跃居中国恶性肿瘤致死原因第2位^[1]。肝癌患者起病隐匿,病情发展快,大多患者确诊时已经为局部晚期或远处转移,多采用姑息治疗的方式。在姑息治疗中,中西医结合治疗发挥越来越重要的作用。中药复方的优势主要体现在:减轻或改善肿瘤患者临床症状和体征,提高肿瘤患者免疫功能,提高生活质量;对放化疗减毒增效,并减少细胞耐药出现的可能,预防肿瘤复发及转移,抑制或稳定肿瘤发展,实现“带瘤生

作者单位:210023 南京中医药大学第一临床医学院[董孟佳(硕士研究生)];江苏省第二中医院肿瘤科(许尤琪、方祯)

作者简介:董孟佳(1991-),女,2015级在读硕士研究生。研究方向:肿瘤疾病诊治。E-mail:374684915@qq.cm

通信作者:许尤琪(1960-),硕士,主任医师,博士生导师。研究方向:肿瘤疾病的诊治。E-mail:xuyouqi1960@163.com

存”。因此,阐明中药复方治疗肝癌的机理对指导临床应用具有重要意义。现对其作用机理的研究综述如下。

1 阻滞肝癌细胞周期

在癌细胞的发生发展过程中,细胞周期的异常也起到一定作用,探索抑制细胞周期的药物也是肝癌治疗的热点之一。中药复方及其提取物在阻滞细胞分裂周期中取得了一定的效果。李霞等^[2]研究发现槲寄生多糖及总碱可增加 G_0/G_1 期细胞比例,降低 S 期和 G_2/M 期比例,达到较好的抑制肿瘤细胞增殖的作用,并呈现剂量-时间依赖性。蒋媛媛等^[3]发现 BELY 复方双术油对肿瘤细胞株 K562 和人肝癌细胞 HepG2 具有抗增殖作用,并有良好的量效关系;BELY 能显著抑制 S180H22 的生长,提高荷瘤小鼠的胸腺指数、脾指数和体重,并提高免疫力,达到双相抗肿瘤的效果。单蕾等^[4]证实四味肝泰能使人肝癌细胞停滞在 G_2/M 期,达到抑制肝癌细胞恶性增殖的目的。

2 诱导肝癌细胞凋亡

中药复方可通过上调 Bax 水平并下移 Bcl-2 蛋白,降低线粒体外膜稳定性,激活 CasPase 级联反应来实现诱导肝癌细胞的凋亡。刘涌涛^[5]所做实验显示苡米化积益肝煎的抗肝癌作用是通过上调 CasPase-3 蛋白表达水平并下移 Bcl-2 蛋白表达水平来促进肿瘤细胞凋亡,从而使瘤体变性坏死起到抗癌的作用。蔡玉文等^[6]研究表明健脾理气方药物血清通过上调 p53、下调 bcl-2,达到抑制 HepG2 人肝癌细胞株的作用。并随时间延长,基因改变更明显。张秋^[7]的葵灵化积煎可下调 Bcl-2 蛋白表达,上调 Bax 蛋白表达,抑制肿瘤细胞生长,促进肿瘤细胞凋亡。中药复方“松友饮”可能通过抑制 MMP-2 活性,激活 Caspase-3 反应诱导细胞凋亡,并实现抑制肿瘤生长,延长患者生存期^[8]。

3 抗血管生成

不同于腹腔内其他脏器,肝脏为双重血供的器官,因此抗血管生成对肝癌的治疗具有重要意义。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是较强的促血管生成因子,并能促进内皮细胞增殖,增加细胞外基质合成,促进血管形成,因此 VEGF 是抗肿瘤血管生成药物治疗的重

要靶点^[9]。中药复方可以通过抑制血清 VEGF 的表达,抑制肝癌血管的形成,减少癌细胞的增殖。钟蕙等^[10]发现补肾健脾方及其拆方通过抑制血清 VEGF 的表达,促进肿瘤细胞凋亡作用于原发性肝癌,并采用 MRI 弥散技术 ADC 值变化客观反映肿瘤细胞的代谢,更提供了可参考作为中药疗效的新型手段。卜凡儒等^[11]研究显示化痰祛瘀方含药血清能使肝癌细胞内的 VEGF 蛋白表达量下降,并且随剂量增高,VEGF 表达呈下降趋势;剂量达 24 g/kg 时,可完全抑制 VEGF 蛋白表达,并抑制肝癌细胞生长。殷飞等^[12]研究清肝化瘀方具有抑制肝癌癌前病变期和癌变期 VEGF 和 TGF- β 1 的表达,保护肝细胞,减轻肝细胞坏死和炎症反应,降低肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 水平,抑制肝癌血管形成的作用。李婧^[13]的中药复方仙慈丹可以下调 CD34 及 VEGF 的表达,降低肿瘤微血管密度,进而发挥抑瘤作用。

4 抑制细胞迁移侵袭和改善细胞间黏附状况

肝癌转移是一个极其复杂的多基因调控和多步骤发生过程,涉及癌细胞黏附、基质降解、细胞迁移等许多环节。罗庆东等^[14]发现鳖甲煎丸混悬液可能通过抑制肿瘤组织中 VEGF 的高表达及下调其受体 Flt-1 的表达抑制肝癌的侵袭和转移。薛晓彤等^[15]研究复方仙草素通过改善血液高黏状态,提高网状细胞的吞噬功效,增强 IL-2 和自然杀伤细胞的活性,抑制 VEGF 的表达,从而控制肿瘤新生血管的增殖和转移,抑制肝癌血道肺转移瘤的形成。细胞黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1) 又称 CD54,可以为肝癌的内部转移和肝外转移提供有效依据^[16]。王金果^[17]推测甲乙煎通过提高瘤组织中 E-钙黏蛋白的表达加强瘤细胞间的黏附,降低瘤组织中 CD54 的表达,降低瘤细胞与基质细胞的黏附,实现抗肝癌转移。复方黄芪和丹参提取物通过调节 TGF- β /Smad 信号抑制肝癌 HepG2 细胞中 TGF- β 1 的信号通路,抑制细胞迁移和侵袭^[18]。

5 调节信号通路

由于肿瘤生长基因信号通道基因位点的不断被发现,分子靶向药物在肿瘤治疗中称为被关注的焦点。分子靶向治疗通过抑制癌基因延缓肿瘤发展而延长患者带瘤生存期,将肿瘤患者治疗目标从

治愈转向管理。

王泉等^[19]证实中药复方 QHF (华蟾素 800 mg/kg, 人参皂苷 Rg314 mg/kg, 三七总皂苷 5.5 mg/kg, 香菇多糖 100 mg/kg) 可通过活化 p38、JNK, 并抑制 ERK 而影响 MAPK 信号转导通路, 抑制肝癌细胞 HepG2 的增殖及迁移侵袭能力。刘小美等^[20]推测黄连-大黄-肉桂复方能调节细胞 PTEN-P3K-AKT/SGK1 信号转导通路, 实现有效抑制肝癌细胞的恶性增殖, 且具有时效和量效关系。Wang 等^[21]的研究显示黄连素伴随剂量依赖性的表达下调环氧合酶-2、核因子 κ B、尿激酶型纤溶酶原激活物, 并且黄连素可以抑制 p38 和 ERK1/2 肝癌细胞信号通路, 表现出强大的抑制肝癌细胞的侵袭和迁移的作用。中药复方能有效调节肝癌细胞生长的多种信号通路, 抑制癌细胞的恶性增殖, 延缓肿瘤的发展。同时也可以总结出中医的不同治法能干预不同的肝癌细胞靶点, 与中医的辨证论治有较多相似之处。这也为中医在靶向治疗的研究中提供新的思路。

6 改善免疫功能

肿瘤的免疫治疗近年来引起人们的高度关注, 作为一种全身治疗方法, 该方法主要通过激发和增强机体免疫功能以达到控制和杀灭肿瘤细胞的目的, 其中中医药对免疫系统的调节作用已成为肿瘤研究领域的一大热点。潘燕龙^[22]发现经苓甲抗癌复方治疗后可以提高 CD4/CD8、NK 细胞的增殖, 使 CD4/CD8 趋于正常和 NK 细胞的比例增多, 提高机体的免疫功能, 发挥机体正常的抗肿免疫。扶正抑瘤颗粒通过提高小鼠外周血中的 CD3⁺、CD4⁺ 和 NK 细胞的比例, 提高 IL-2 和 TNF- α 血清水平, 降低 HepG2 细胞活力, 抑制 HCC 在体内和体外生长, 以此改变肿瘤微环境^[23]。梁尚华等^[24]研究发现抑癌方可提高大鼠脾细胞 IL-2 的产生, 增强 NK 细胞的活性, 使大鼠血清 sIL-2R 降低, 从而调整和增强实验性肝癌大鼠机体免疫水平。

7 改变微环境

肝癌微环境是指对肝癌细胞产生影响的结构和成分, 包括多重作用的细胞及细胞外基质, 细胞因子和其他化学因子。免疫微环境是肿瘤微环境的重要组成部分^[25]。张怡等^[26]的研究表明: 补肾健脾方对脾虚兼肝肾阴虚型原发性肝癌患者能够改

善其细胞免疫功能, 降低 VEGF 和基质金属蛋白酶 MMP-9 的水平, 通过改善免疫功能和抑制肿瘤血管新生发挥作用。蒋媛媛等^[3]研究复方双术油能明显升高移植瘤血清白细胞介素-2 (interleukin, IL-2)、IL-6、IL-12 及 TNF- α 的水平并增强荷瘤小鼠免疫功能, 导致荷瘤小鼠外周血 CD4⁺/CD8⁺ 明显升高。莪芪抗癌方能抑制肝癌大鼠模型血清中 IL-1 β 表达, 抑制肿瘤组织血管的形成和浸润, 促进 IL-2 的分泌, 增强免疫力, 在肝癌形成过程中产生一定的延缓和保护作用^[27]。

8 逆转细胞耐药性

肝癌细胞因为具有多药耐药性, 常化疗效果不理想。寻找有效的中药成分逆转耐药已成为肝癌研究领域的一个研究热点。逆转肝癌细胞的耐药对肝癌的多途径联合治疗有着重要意义。Tian 等^[28]的研究表明黄芪多糖可以通过上调 IL-1 α 、IL-2、IL-6 和 TNF- α , 以及下调 IL-10 和 MDR1, 增强 H22 肝癌对阿霉素的敏感性, 逆转细胞的耐药性, 达到抗肿瘤作用。陈旭征等^[29]推测解毒消癥饮能通过降低肝癌干细胞相关基因 ABCG2 mRNA 和 Oct4 mRNA 水平及 SP 的比例, 增强肝癌细胞对小剂量 5-FU 的化疗敏感性, 这可能是解毒消癥饮降低肿瘤复发和转移的机制之一。张晓丽等^[30]观察麝香消瘤汤能通过提高肿瘤细胞内化疗药物浓度, 降低细胞膜转运蛋白的表达, 下调多药耐药基因的表达, 从而达到逆转人肝癌细胞多药耐药性产生的作用。

9 讨论

目前肝癌的治疗不尽如人意。中医辨证论治结合放化疗较单纯西医治疗相比, 具有明显的减轻患者痛苦, 缓解不良反应, 提高生存质量, 延长生存期, 抑制肿瘤复发和转移的优势。数千年的临床经验为药理学研究提供线索。中药复方治疗是一种很有前途的中药的应用策略, 中药配伍原理为肝癌多药的联合治疗提供了理论依据。中药复方也可以作为中药化合物进行开发, 或者在现代药理的指导下, 与其他现代药物联合使用。

中药在治疗肝癌的机制研究方面仍存在许多不足, 目前的研究多处于体外细胞培养阶段, 缺乏临床实验及观察, 需进一步验证。复方中药机制的影响因素较多, 药材质量, 剂量变化, 药物变化, 炮制方法, 煎煮程度都可能引起药效的动态变化, 这

也阻碍了中药复方的进一步开发和利用。因此要探明中药复方的有效部位和有效成分之间的关系,才能更好地发挥中医药在肿瘤治疗中的优势。

参 考 文 献

- [1] 黄乾荣,张玲.原发性肝癌治疗研究新进展[J].实用医学杂志,2016,32(14):2275-2278.
- [2] 李霞,丰平,文朝阳,等.方剂藜苈散及君药藜寄生提取物对人肝癌细胞生长的抑制作用[J].世界华人消化杂志,2006,14(20):1963-1969.
- [3] 蒋媛媛,岳永花,李媛媛,等.中药复方双术油抗肿瘤机制的研究[J].现代中药研究与实践,2013,19(1):258-261.
- [4] 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.
- [5] 刘涌涛.苡米化积益肝煎对 H₂₂ 瘤细胞 Bcl-2、CasPase-3 蛋白表达的影响及意义[D].大连:大连医科大学,2008.
- [6] 蔡玉文,邢晓静,王旭,等.健脾理气方对 HepG2 人肝癌细胞株 p53 和 bcl-2 基因表达的影响[J].中国中西医结合消化杂志,2009,17(4):211-213.
- [7] 张秋.葵灵化积煎对荷瘤小鼠 H22 肝癌 Bcl-2 和 Bax 蛋白表达的影响[D].大连:大连医科大学,2012.
- [8] Huang X Y, Wang L, Huang Z L, et al. Herbal extract "Songyou Yin" inhibits tumor growth and prolongs survival in nude mice bearing human hepatocellular carcinoma xenograft with high metastatic potential[J]. Journal of Cancer Research & Clinical Oncology, 2009.
- [9] Takahashi H, Shibuya M. The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions[J]. Clinical Science, 2005, 109(3):227.
- [10] 钟慈,罗春蕾,张安君,等.补肾健脾方及其拆方对移植性原发性肝癌小鼠肿瘤生长的影响及差异研究[J].中国中西医结合杂志,2011,31(2):213-217.
- [11] 卜凡儒,张超,蒋树龙.化痰祛瘀方含药血清对肝癌细胞血管内皮生长因子的调控作用研究[J].新中医,2013,(9):154-156.
- [12] 殷飞,姚树坤,吴新满,等.清肝化痰方对大鼠肝癌血管形成的影响[J].中药药理与临床,2005,21(1):29-32.
- [13] 李婧.中药复方仙慈丹抗肿瘤作用研究[D].广州:广州中医药大学,2012.
- [14] 罗庆东,王月飞,赵红晔,等.鳖甲煎丸对肝癌荷瘤小鼠肿瘤组织生长及转移的影响[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(14):230-232.
- [15] 薛晓彤,张博,董晓悦,等.复方仙草素对肝癌血道肺转移瘤表达的实验研究[J].实用中西医结合临床,2014,14(8):88-89.
- [16] Zhu P P, Yuan S G, Liao Y, et al. High level of intercellular adhesion molecule-1 affects prognosis of patients with hepatocellular carcinoma[J]. 世界胃肠病学杂志:英文版(电子版), 2015, 21(23):7254-7263.
- [17] 王金果. 甲乙煎影响 H₂₂ 小鼠肝癌组织粘附分子 E-cadherin、CD54 表达的实验研究[D]. 石家庄:河北医科大学,2007.
- [18] Xin L, Yan Y, Zhang X X, et al. Compound Astragalus and Salvia miltiorrhiza extract inhibits cell invasion by modulating transforming growth factor- β /Smad in HepG2 cell[J]. Journal of Gastroenterology & Hepatology, 2010, 25(2):420-426.
- [19] 王泉,陈涛,王晶,等.中药复方 QHF 抑制人肝癌 HepG2 细胞转移的实验研究[C]//中国中西医结合学会基础理论研究专业委员会,中国中西医结合学会基础理论研究专业委员会.第九次全国中西医结合基础理论学术研讨会论文集汇编,2013:10.
- [20] 刘小美,潘志强,方肇勤,等.黄连-大黄-肉桂复方对肝癌细胞增殖及 PTEN-PI3K-AKT/SGK1 信号通路的影响[J].上海中医药大学学报, 2016,(1):50-54.
- [21] Wang X B, Wang N, Li H L, et al. Up-Regulation of PAI-1 and down-regulation of uPA are involved in suppression of invasiveness and motility of hepatocellular carcinoma cells by a natural compound berberine [J]. International Journal of Molecular Sciences,2016,17(4):577.
- [22] 潘燕龙.探索苓甲抗癌复方在荷瘤小鼠中抗肿瘤免疫应答机制[D].甘肃:兰州大学,2015.
- [23] Cao Z Y, Chen X Z, Liao L M, et al. Fuzheng Yiliu Granule inhibits the growth of hepatocellular cancer by regulating immune function and inducing apoptosis in vivo and in vitro[J]. Chinese Journal of Integrative Medicine,2011,17(9):691.
- [24] 梁尚华,方肇勤,石晓兰,等.抑癌方、活血方对实验性肝癌大鼠免疫功能的作用[J].中国中医基础医学杂志,2003,9(8):570-572.
- [25] 袁发璐,彭芳.影响肝癌微环境的药物研究进展[J].医学综述, 2016, 22(11):2132-2135.
- [26] 张怡,周荣耀,王文海,等.补肾健脾方调控原发性肝癌患者细胞免疫功能及血管生成相关因子临床研究[J].上海中医药杂志, 2013(6):27-29.
- [27] 申秀云,陈曦,赵雁力.莪芪抗癌方对二乙基亚硝胺(DEN)诱导肝癌模型鼠肿瘤微环境调控机制的研究[J].新中医, 2016,(3):234-236.
- [28] Tian Q E, Li H D, Yan M, et al. Astragalus polysaccharides can regulate cytokine and P-glycoprotein expression in H22 tumor-bearing mice[J]. World Journal of Gastroenterology Wjg, 2012, 18(47):7079-7086.
- [29] 陈旭征,黎金浓,胡丹,等.解毒消癥饮逆转氟尿嘧啶诱导的肝癌干细胞耐药的机制研究[J].中华细胞与干细胞杂志:电子版, 2013,(4):15-19.
- [30] 张晓丽,黄挺,杨雪飞,等.麝香消瘤汤对人肝癌细胞多药耐药性逆转作用的实验研究[J].中国中医药科技, 2014, 21(1):25-27.

(收稿日期:2017-01-13)

(本文编辑:禹佳)