

薏苡仁的生殖系统和抗性器官肿瘤药理作用研究进展

张明发, 沈雅琴

上海美优制药有限公司, 上海 201422

摘要: 薏苡仁能抑制孕酮、雌二醇、睾酮及皮质激素的生物合成和分泌, 因此薏苡仁可能主要抑制甾体激素生物合成中的共同阶段。薏苡仁的抗生育作用也可能与抑制性激素生物合成有关。薏苡仁还能促进排卵和松弛子宫平滑肌以及治疗痛经。薏苡仁还有抗宫颈癌、卵巢癌、乳腺癌和前列腺癌作用。今后应该深入研究薏苡仁中的各种活性成分的药理作用, 为临床更恰当应用薏苡仁、薏苡(仁)麸、薏苡(仁)壳提供科学依据。

关键词: 薏苡仁; 性激素; 生殖系统; 抗肿瘤; 药理作用

中图分类号: R282.71; R285.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2012)03-0309-04

Advances in studies on pharmacological effects of *Coicis Semen* against genital system and sex organic tumor

ZHANG Ming-fa, SHEN Ya-qin

Shanghai Meiyu Pharmaceutical Co., Ltd., Shanghai 201422, China

Abstract: *Coicis Semen* inhibits the biosynthesis and secretion of progesterone, estradiol, testosterone, and corticosteroid, so it may mainly block the common stage in biosynthesis of steroid hormone. The sterile effect of *Coicis Semen* is probably related to biosynthesis inhibition of sex hormone. *Coicis Semen* induces ovulation, and inhibits uterine contraction, and treats dysmenorrhea. *Coicis Semen* has effects against cervical carcinoma, oophoroma, breast cancer, and prostate cancer. The pharmacological effects of various active components of *Coicis Semen* should be studied more profoundly, in order to provide the scientific basis for the appropriate use of *Coicis Semen*, *Coicis Semen* bran, and *Coicis Semen* hull in clinic.

Key words: *Coicis Semen*; sex hormone; genital system; antitumor; pharmacological effect

薏苡仁系禾本科薏苡属植物薏苡 *Coix lachrymal-jobi* L. var. *ma-yuen* (Roman.) Stapf 的干燥成熟种仁。在谷类食品中, 其营养价值最高, 民间常将其作为滋补食品食用。薏苡仁又是一味常用中药, 中医将其归类为利水退肿药, 具有健脾渗湿、除痹止泻、清毒排脓的功效。目前薏苡仁已成为调节免疫、防治肿瘤和降糖、降脂类保健食品^[1-2]。用超临界二氧化碳萃取法从薏苡仁中提取到的薏苡仁油已被批准用于治疗肺癌^[3]、肝癌^[4], 并逐渐扩大到其他肿瘤的治疗^[5-7]。为了综合利用资源, 中国台湾的学者对薏苡(仁)麸和薏苡壳进行了开发研究。中医妇科临床也经常用薏苡仁, 笔者对薏苡仁生殖系统和抗性器官肿瘤的药理作用进行综述, 供临床参考。

1 抑制性激素合成和分泌

台湾大学的 Hsia 等^[8-9]用怀孕母马血清促性腺

激素预处理未成熟雌性大鼠, 从中分离得到卵泡的粒膜细胞, 并用人绒毛膜促性腺激素、鞘蕊素、8-溴环磷酸腺苷、钙离子载体 A23187、佛波醇酯、25-羟基胆固醇和孕烯醇酮激发粒膜细胞合成和分泌孕酮和雌二醇的实验, 研究 100 $\mu\text{g/mL}$ 薏苡(仁)麸和壳的甲醇提取物对甾体激素生物合成的影响。发现这二种提取物都下调大鼠粒膜细胞合成和分泌孕酮和雌二醇, 其机制可能与抑制大鼠粒膜细胞中的 cAMP-蛋白激酶 A 和蛋白激酶 C 信号转导通路, 细胞外信号调节激酶 1/2 (ERK1/2) 的磷酸化, 细胞色素 P450 侧链裂解酶 (P450scc) 和甾体生成急性调节激酶 (STAR) 的蛋白和 mRNA 表达, P450scc 和 3 β -羟基甾体脱氢酶 (3 β -HSD) 的酶活性, 芳香酶活性有关。在体实验证实静脉注射薏苡(仁)壳甲醇提取物能降低血浆孕酮和雌二醇水平。又用离体大鼠睾丸间质细胞和脑垂体前叶实验, 发现薏苡

收稿日期: 2012-02-09

作者简介: 张明发, 研究员, 研究方向为中药药理。Tel: (021)68928846 E-mail: zhmf_my@126.com

(仁)壳甲醇提取物也可通过以下 3 个机制下调睾酮合成和释放: (1) 抑制蛋白激酶 A 和蛋白激酶 C 信号转导通路, (2) 抑制 17 β -羟基甾体脱氢酶, (3) 抑制促性腺激素释放激素 (GnRH) 诱导黄体生成激素 (LH) 分泌^[10]。

Chang 等^[11]用大鼠肾上腺束状带-网状带细胞进行离体实验, 发现薏苡(仁)丙酮提取物抑制促肾上腺皮质激素 (ATCH)、8-溴环磷酸腺苷、鞘蕊素、25-羟基胆固醇、孕烯醇酮、孕酮或脱氢皮质酮刺激皮质酮释放, 其抑制释放机制也是与抑制 P450_{scc} 和 STAR 表达以及 cAMP 后的各种皮质酮合成的酶类如 3 β -HSD、21-羟化酶和 11 β -羟化酶有关, 即抑制甾体激素的生物合成和释放, 从而下调性激素和皮质激素水平。

2 促进排卵

中医临床常用薏苡仁配伍其他中药治疗妇女不排卵, 以改善排卵功能。1988 年日本的 Kondo 等^[12]从薏苡仁中分离到化学结构类似于谷维素 (γ -oryzanol, 提取自米糠油, 系三萜烯醇类和甾醇类的阿魏酸酯) 的豆甾醇阿魏酸酯 (*trans*-feruloyl stigmasterol) 和菜油甾醇阿魏酸酯 (*trans*-feruloyl campestanol) 的 9:1 混合物, 并证明每天 ig 0.1 mg 或 0.2 mg, 连续 3 周可诱导雌性金黄色仓鼠排卵和刺激卵巢卵泡生长。由于早在 20 世纪五六十年代的动物试验证实了谷维素促排卵作用^[13], 20 世纪 70 年代在治疗排卵障碍女性患者中有效^[14], 且谷维素价格低廉, 遂使人们对薏苡仁促排卵作用的研究兴趣大减。王飞儿^[15]报道, 体质量超标、身体质量指数 (BMI) >25 kg/m² 的多囊卵巢综合征患者, 在行为疗法 (纠正不良饮食行为和生活习惯) 的同时, 每日服用炖烂的薏苡仁 50~100 g, 通过增加饱感、减少胃肠道消化液的分泌等以控制其他高热量食品的摄入、减轻体质量, 在半年左右时间里体质量减少 2.5~5 kg, 最终恢复排卵而妊娠。

3 调节子宫收缩缓解痛经

早期研究发现薏苡仁油引起兔和豚鼠子宫收缩, 肾上腺素可对抗这种作用。薏苡仁水提物也引起兔和豚鼠子宫收缩, 但松弛大鼠和小鼠的子宫, 丁卡因可对抗这种作用。离体和在体试验都发现薏苡仁甲醇提取物可剂量相关地抑制前列腺素 F_{2 α} (PGF_{2 α})、Ca²⁺通道活化剂 Bay K8644 或高 K⁺引起的大鼠子宫收缩, 抑制 PGF_{2 α} 和高 K⁺升高细胞内 Ca²⁺浓度, 推测可能是通过阻滞 Ca²⁺内流, 使细胞

内 Ca²⁺浓度下降, 抑制子宫收缩。并认为柚皮素元和槲皮素是其抑制 PGF_{2 α} 收缩子宫的活性成分^[16]。

临床上有人用 100 g 薏苡仁熬成粥, 于月经前 3 d, 1 次/d 开始服用, 服到本周期痛经消失为止, 治疗 26 例重度功能性痛经, 用序贯试验证明效率达 90%, 明显优于吲哚美辛 (25 mg、2 次/d)^[17]。因此薏苡仁对抗 PGF_{2 α} 收缩子宫是薏苡仁治疗痛经的机制之一。而薏苡仁抑制诱导型环氧化酶 (COX-2) 和诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 表达以及抑制炎性增殖的镇痛抗炎作用也是其治疗痛经的另一重要机制^[1,18]。

4 抗生育

与薏苡仁甲醇提取物不同, 薏苡仁水提物却促进 ERK1/2 磷酸化和子宫中蛋白激酶 C- α 从胞泡易位至颗粒部位并诱导 COX-2 蛋白表达。给妊娠第 6 天的大鼠 ig 薏苡仁水提物 1 g/(kg·d), 在妊娠第 20 天检查发现胎仔吸收率和着床后的死亡率明显增加, 子宫自发性收缩显著增强, 显示出了抗大鼠生育作用^[19]。薏苡仁中所含的阿魏酸和咖啡酸可能是其抗生育的活性成分^[20]。

5 抗性器官肿瘤

5.1 抗宫颈癌

薏苡仁具有广谱抗肿瘤作用。早在 1961 年日本的 Ukita 等^[21]发现薏苡仁丙酮提取物及其抗癌活性成分薏苡仁酯 (coixenolide) 显著抑制宫颈癌 U14 细胞生长。薏苡仁油在 0.312 5~5 g/L 可剂量相关地抑制人宫颈癌 HeLa 细胞增殖, 使癌细胞形态受损, 出现碎片、甚至溶解死亡^[22]。薏苡仁酯通过抑癌基因 Fas, 使细胞分裂阻滞于 G₂ 期, 并诱导 HeLa 细胞凋亡^[23]。20 世纪七八十年代, 我国有人在临床上应用薏苡仁糖浆治疗宫颈癌、绒毛膜上皮癌、肺癌等^[24]。薏苡仁油可提高荷瘤机体的免疫功能^[5]。高凤兰^[25]给 32 例宫颈鳞癌患者在行根治切除术 1 周 iv 薏苡仁油 10 g, 1 次/d, 术后病理切片检查发现癌组织中 S100 蛋白阳性 Langerhans 细胞 (抗原递呈细胞) 数量明显高于 29 例不用薏苡仁油的对照组患者, 且 Langerhans 细胞突触延伸至癌细胞之间、且与其密切接触并伴有更多的淋巴细胞浸润, 呈现出激活癌组织局部免疫活性细胞的免疫杀伤作用。

5.2 抗卵巢癌

薏苡仁油剂量相关地抑制人卵巢癌细胞生长, 半数抑制浓度 (IC₅₀) 为 4.7 g/L。连续 7 d 给小鼠 ip 薏苡仁油 0.625、1.25、2.5 g/kg, 可剂量相关地

抑制移植于肾囊膜下的卵巢癌细胞瘤体积增长, 其中 2.5 g/kg 组的抑制率为 46.6%^[22]。

5.3 抗乳腺癌

连续 7 d 给裸鼠 iv 薏苡仁油 0.625、1.25、2.5 g/kg, 对移植人乳腺癌 Bcap-37 细胞生长的抑制率分别为 22.54%、35.26%、47.40%^[22]。离体试验也发现薏苡仁油剂量相关地抑制人乳腺癌 MCF-7 细胞增殖, 质量浓度在 0.12、0.24、0.48、0.96、1.92 g/L 时引起 MCF-7 细胞的凋亡率分别为 4.2%、8.2%、13.0%、14.5%、26.4%。其抗 MCF-7 细胞的机制可能与癌细胞的线粒体膜电位消失有关^[26]。孙丽亚等^[27]认为薏苡仁油通过降低乳腺癌细胞的黏蛋白表达水平, 调节肿瘤细胞与基质细胞及血管内皮细胞之间的相互作用, 从而抑制肿瘤细胞的转移。给移植性乳腺癌(乳腺癌 MRMT-1 细胞)骨痛模型大鼠 ip 薏苡仁油 1 g/kg, 2 次/d, 疗程 10 d, 明显减轻癌性骨破坏程度和肿瘤生长, 显著减轻触痛(降低缩足反应率)和负重痛(提高患肢负重能力)^[28]。

Chung 等^[29]从薏苡仁麸中分离得到 7 个内酰胺类和螺烯酮的抗乳腺癌化合物, 其中薏苡螺内酰胺 D、薏苡螺烯酮、薏苡螺内酰胺 A、薏苡螺内酰胺 C 和薏苡内酰胺在 50 $\mu\text{mol/L}$ 时显著抑制 MCF-7 细胞增殖, 抑制率分别为 30.2%、19.2%、21.0%、13.5%、32.4%; 薏苡螺内酰胺 E、薏苡螺内酰胺 A 和薏苡内酰胺浓度在 50 $\mu\text{mol/L}$ 时显著抑制人乳腺癌 T-47D 细胞增殖, 抑制率分别为 20.7%、24.8%、28.9%; 薏苡螺内酰胺 D、薏苡螺内酰胺 E 和 ficusal 浓度在 50 $\mu\text{mol/L}$ 时显著抑制人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞增殖, 抑制率分别为 47.4%、25.3%、69.3%。

徐光炜等给 21 例原发性乳腺癌患者连续 10 d 静滴薏苡仁油 20 g/d, 临床部分以上缓解率为 28.6% (6/21)。手术后病理标本显微镜下观察发现 21 例乳腺癌均见不同程度的癌细胞变性坏死; 其中 5 例比较明显, 1 例癌组织可见大片变性坏死, 坏死面积达 75%, 另外 4 例坏死面积均达 25% 以上。癌细胞变性坏死呈片状或灶性发布, 坏死癌细胞周围有大量淋巴细胞浸润并见不同程度的纤维组织增生^[22]。殷旭东等^[30]用连续 10 d 静滴薏苡仁油 20 g/d 联合 FACT 方案(5-氟尿嘧啶、阿霉素、环磷酰胺和三苯氧胺)对 15 例乳腺癌患者治疗 2 个疗程(间隔 28 d), 临床部分以上缓解率为 66.7% (10/15), 其中完全缓解率为 26.7% (4/15), 而仅用 FACT 方案治疗的对照组分别为 47.1% (8/17) 和 11.8% (2/17),

而生活质量卡氏评分改善及稳定率, 薏苡仁油联合治疗组为 86.7%, 明显高于对照组的 52.9%。

5.4 抗前列腺癌

蔡烈涛等^[31]报道给异种接种人前列腺肿瘤 PC-3M 细胞成功的裸鼠 ig 薏苡仁油 2.5、5、10 mL/(kg·d) 连续 15 d, 2 次试验平均瘤质量抑制率分别为 28.44%、40.52%、44.52%, 而 iv 2.5 g/(kg·d) 薏苡仁油连续 15 d 的平均抑瘤率为 42.22%。灌胃给予薏苡仁油合并静脉注射紫杉醇, 对移植于裸鼠的 PC-3M 前列腺肿瘤的抑制作用呈相加效应。

活过氧化物酶体增殖激活型受体 (PPARs) 参与稳态平衡糖、脂代谢, 激活 PPARs, 可产生抗炎、抑制细胞生长和促进细胞凋亡的抗肿瘤等生物活性。薏苡仁油有降糖降脂和抗肿瘤作用^[2]。已从薏苡仁中分离到 6 个 PPARs 激动剂, 均属于羟基不饱和脂肪酸, 分别为 13-羟基-(9E,11E)-十八碳二烯酸、9-羟基-(10E,12E)-十八碳二烯酸、9-羟基-(10E)-十八碳烯酸、10-羟基-(8E)-十八碳烯酸、8-羟基-(9E)-十八碳烯酸和 11-羟基-(9Z)-十八碳烯酸, 其中 9-羟基-(10E,12E)-十八碳二烯酸是最强的 PPAR γ 激动剂^[32-33]。这些羟基不饱和脂肪酸可能也是薏苡仁油中的抗肿瘤活性成分。

6 结语

薏苡仁对生殖系统的药理作用比较复杂, 有的似乎有矛盾。薏苡仁能抑制孕酮、雌二醇和睾酮等性激素生物合成和分泌, 由于也抑制皮质激素的生物合成和分泌, 推测薏苡仁可能主要抑制甾体激素生物合成的共同阶段。薏苡仁的抗生育作用可能与其抑制性激素生物合成有关。可是薏苡仁又能促进排卵和松弛子宫平滑肌以及治疗痛经。薏苡仁还有抗宫颈癌、卵巢癌、乳腺癌及前列腺肿瘤作用。这些都提示薏苡仁中存在着不少活性成分, 有些活性成分的药理作用可能是互相对抗的, 需要深入研究, 理清这些活性成分的药理作用及其作用机制, 为临床上更恰当地应用薏苡仁、薏苡(仁)麸和薏苡(仁)壳提供科学依据。

参考文献

- [1] 张明发, 沈雅琴. 薏苡仁药理研究进展 [J]. 上海医药, 2007, 28(8): 360-363.
- [2] 张明发, 沈雅琴. 薏苡仁的降糖降脂作用研究进展 [J]. 中国执业药师, 2011, 8(3): 12-15.
- [3] 张明发, 沈雅琴. 薏苡仁油治疗肺癌的临床研究进展 [J]. 中国执业药师, 2009, 6(7): 22-25.
- [4] 张明发, 沈雅琴. 薏苡仁油抗肝癌的药理作用与临床

- 应用 [J]. 现代药物与临床, 2010, 25(6): 422-425.
- [5] 张明发, 沈雅琴. 薏苡仁油抗消化系统肿瘤的基础和临床研究 [J]. 中国执业药师, 2011, 8(8): 19-23.
- [6] 张明发, 沈雅琴. 薏苡仁油抗头颈部癌的药理作用与临床应用研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2012, 27(2): 171-175.
- [7] 杨红亚, 王兴红, 彭 谦. 薏苡仁油抗肿瘤活性研究进展 [J]. 中草药, 2007, 38(8): 附 7-附 9.
- [8] Hsia S M, Chiang W, Kuo Y H, *et al.* Downregulation of progesterone biosynthesis in rat granulosa cells by adlay (*Coix lachryma-jobi* L. var. *ma-yuen* Stapf.) bran extracts [J]. *Int J Impot Res*, 2006, 18(3): 264-274.
- [9] Hsia S M, Yeh C L, Chiang W, *et al.* Effects of adlay (*Coix lachryma-jobi* L. var. *ma-yuen* Stapf.) hull extracts on the secretion of progesterone and estradiol *in vivo* and *in vitro* [J]. *Exp Biol Med*, 2007, 232(9): 1181-1194.
- [10] Hsia S M, Tseng Y W, Chiang W, *et al.* Effect of adlay (*Coix lachryma-jobi* L. var. *ma-yuen* Stapf.) hull extracts on testosterone release from rat Leydig cells [J]. *Phytother Res*, 2009, 23(5): 687-695.
- [11] Chang L L, Hsia S M, Chiang W, *et al.* Effects of crude adlay hull acetone extract on corticosterone release from rat zona fasciculate-reticularis cells [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2006, 374(2): 141-152.
- [12] Kondo Y, Nakajima K, Nozoe S, *et al.* Isolation of ovulatory-active substances from crops of Job's tears (*Coix lachryma-jobi* L. var. *ma-yuen* Stapf.) [J]. *Chem Pharm Bull*, 1988, 36(8): 3147-3152.
- [13] 张明发. 谷维素的药理作用和临床应用 [J]. 陕西新医药, 1976(3): 67-69.
- [14] 陈 植. 谷维素的新用途 [J]. 日本医学介绍, 1981(9): 8-11.
- [15] 王飞儿. 薏苡仁辅助治疗多囊卵巢综合症 [J]. 中医杂志, 2011, 52(3): 251.
- [16] Hsia S M, Kuo Y H, Chiang W, *et al.* Effects of adlay hull extracts on uterine contraction and Ca^{2+} mobilization in the rat [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2008, 295(3): E719- E726.
- [17] 张永洛, 侯光明, 岳月娥. 薏苡仁对重度功能性痛经镇痛作用的序贯试验观察 [J]. 中医杂志, 1998, 39(10): 599-600.
- [18] Huang D W, Kuo Y H, Chiang W, *et al.* Effect of adlay (*Coix lachryma-jobi* L. var. *ma-yuen* Stapf.) testa and its phenolic components on Ca^{2+} -treated low-density lipoprotein (LDL) oxidation and lipopolysaccharide (LPS)-induced inflammation in RAW264.7 macrophages [J]. *J Agric Food Chem*, 2009, 57(6): 2259-2266.
- [19] Tzeng H P, Chiang W C, Ueng T H, *et al.* The abortifacient effects from the seeds of *Coix lachryma-jobi* L. var. *mayuen* Stapf. [J]. *J Toxicol Environ Health A*, 2005, 68(17/18): 1557-1565.
- [20] 张明发. 咖啡酸和阿魏酸的抗生育作用 [J]. 生殖与避孕, 1992, 12(2): 76-77.
- [21] Ukita C, Tanimura A. Studies on the antitumor component in the seeds of *Coix lachryma-jobi* variety ma-yuen. I. Isolation and anti-tumor activity of coixenolide [J]. *Chem Pharm Bull*, 1961, 9(1): 43-46.
- [22] 李大鹏. 康莱特抗肿瘤的研究论文集 [M]. 杭州: 浙江大学出版社, 1998: 32-34, 38-41, 42-44, 212-213.
- [23] 韩苏夏, 朱 清, 杜蓓茹, 等. 薏苡仁酯诱导人宫颈癌 HeLa 细胞凋亡的实验研究 [J]. 肿瘤, 2002, 22(6): 481-482.
- [24] 何晓阳, 蔡一林. 薏苡的研究与应用 [J]. 天然产物研究与开发, 1996, 8(1): 54-58.
- [25] 高凤兰. 薏苡仁提取物对围手术期宫颈癌组织 Langerhans 细胞的影响 [J]. 时珍国医国药, 2008, 19(3): 553-554.
- [26] 曹国春, 梁 军, 侯亚义. 薏苡仁油诱导乳腺癌细胞系 MCF-7 细胞的凋亡及机理研究 [J]. 实用临床医学杂志, 2007, 11(2): 1-3.
- [27] 孙丽亚, 张立新, 李春海, 等. 康莱特注射剂对 MUC1 粘蛋白表达的影响及其生物学意义 [J]. 实用肿瘤杂志, 1999, 14(6): 380-382.
- [28] 谭焯英, 高福云, 崔 建, 等. 康莱特注射液对癌疼痛大鼠痛行为和肿瘤生长的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2006, 13(1): 39-42.
- [29] Chung C P, Hsu C Y, Lin J H, *et al.* Antiproliferative lactams and spiroenone from adlay bran in human breast cancer cell lines [J]. *J Agric Food Chem*, 2011, 59(4): 1185-1194.
- [30] 殷旭东, 刘晓丹, 童建东, 等. 康莱特注射液联合 FACT 治疗乳腺癌 32 例疗效分析 [J]. 齐鲁肿瘤杂志, 1999, 6(2): 158-159.
- [31] 蔡烈涛, 尹 蓓, 刘 畅, 等. 薏苡仁油软胶囊对移植于裸鼠的人前列腺肿瘤 PC-3M 的抑制作用 [J]. 中国现代应用药学, 2010, 27(12): 1080-1083.
- [32] Yokoi H, Mizukami H, Nagatsu A, *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor- γ ligands isolated from adlay seed (*Coix lachryma-jobi* L. var. *ma-yuen* Stapf.) [J]. *Biol Pharm Bull*, 2009, 32(4): 735-740.
- [33] Yokoi H, Mizukami H, Nagatsu A, *et al.* Hydroxy monounsaturated fatty acids as agonists for peroxisome proliferator-activated receptors [J]. *Biol Pharm Bull*, 2010, 33(5): 854-861.