

中药调控细胞色素 C 的研究进展

陈剑钰^{1,2}, 林 兵², 张 宏^{2*}, 秦路平^{1,2*}

1. 福建中医药大学 药学院, 福建 福州 350108

2. 第二军医大学 药学院, 上海 200433

摘 要: 目前, 心血管疾病、癌症、败血症、脑组织损伤、糖尿病和神经性的疾病在全球的发病率非常高, 在这些疾病中细胞色素 C (cytochrome C, Cyt-C) 均表现出不同程度的代谢紊乱。许多中药提取物、有效部位和化学成分对这些疾病有良好的治疗作用和较小的副作用。中药主要是通过影响疾病相关组织或细胞线粒体内的 Cyt-C 的产生或释放, 调控相应靶细胞的凋亡, 进而防治相应的疾病。查阅近年来的相关文献报道, 综述了通过调控线粒体通路 Cyt-C 实现治疗疾病的中药提取物、有效部位和化学成分, 希望能提高对中药在防病治病中作用机制的认识。

关键词: 细胞色素 C; 凋亡; 中药; 化学成分

中图分类号: R282.7; R287.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2014)03-0327-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.03.024

Research progress on traditional Chinese medicine for controlling cytochrome C

CHEN Jian-yu^{1,2}, LIN Bing², ZHANG Hong², QIN Lu-ping^{1,2}

1. School of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350108, China

2. School of Pharmacy, The Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Abstract: At present, cardiovascular disease, cancer, sepsis, damage of brain tissue, diabetes and neurological diseases have high incidence worldwide, cytochrome C (Cyt-C) shows different degrees of metabolism disorders in these diseases. Many herbal extracts, effective fractions and chemical constituents have a better therapeutic effect and less side effects in treatment of these diseases. Traditional Chinese medicine regulate corresponding target cells apoptosis, and corresponding prevent and cure the diseases, mainly by influencing the produce or release of Cyt-C of diseases related tissue or cell mitochondria. According to the relevant literature in recent years, we reviewed the herbal extracts, effective fractions and chemical constituents by regulating Cyt-C for diseases treatment, hoping to a better understanding on the mechanism of traditional Chinese medicine in the disease prevention.

Key words: cytochrome c; apoptosis; Chinese medicine; chemical constituents

人体疾病的发生主要与细胞的凋亡和增殖密切相关, 局部细胞的凋亡和增殖失去平衡后, 就会引发各种疾病, 如凋亡过度引起的退行性疾病, 凋亡不足则会引起肿瘤等。细胞凋亡主要有两条途径, 即膜上的死亡受体途径和胞质内的线粒体途径, 由于内质网途径与线粒体途径的高度相似性, 因此, 内质网途径常常归并到线粒体途径^[1]。线粒体凋亡途径中, 细胞色素 C (cytochrome C, Cyt-C) 起着重

要的作用。Cyt-C 是一类位于细胞线粒体内嵴上, 相对分子质量为 $1.2 \times 10^4 \sim 1.5 \times 10^4$ 的水溶性小分子蛋白, 是呼吸链的主要组成部分, 主要调控细胞的有氧呼吸^[2]。其与细胞的氧化磷酸化、有氧呼吸、能量代谢、活性氧 (Reactive oxygen species, ROS) 的清除及形成、心磷脂的过氧化、氧化还原偶合蛋白等行为活动有关, 从而调控细胞的凋亡^[3]。细胞凋亡时, Cyt-C 释放至胞浆, 与胞质中凋亡肽酶激活因

收稿日期: 2013-12-06

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81173462)

作者简介: 陈剑钰 (1987—), 女, 湖北人, 硕士研究生, 研究方向为生药活性及其品质评价。Tel: 15721571034 E-mail: chenjianyu122@163.com

*通信作者 张 宏, 硕士生导师, 研究方向为生药活性及其品质评价。Tel: (021)81871309 E-mail: zhanghong@smmu.edu.cn

秦路平, 博士生导师, 研究方向为生药活性及其品质评价、药用植物内生真菌活性物质及其代谢调控。

Tel: (021)81871300 E-mail: lpqin@smmu.edu.cn

子 Apaf-1 结合, 形成 Cyt-C/Apaf-1/procaspase-3 凋亡复合物, 引起半胱天冬酶-3 酶原 (procaspase-3) 激活成凋亡蛋白 Caspase-3 进而引起细胞的凋亡^[4-6]。一旦 Cyt-C 的产生或释放动态平衡被打破后, 就会引起线粒体凋亡通路激活或失活, 从而引起细胞的凋亡或增殖, 最终引起多种疾病, 包括心血管疾病、癌症、败血症、糖尿病和神经性的疾病等^[3-4]。

目前, 中药在治疗癌症和保护机体组织方面逐渐展现它的优势。这些中药主要是通过影响疾病相关组织或细胞线粒体内 Cyt-C 的产生或释放, 调控相应靶细胞的凋亡, 进而防治相应的疾病。本文从中药提取物、有效部位和化学成分 3 个方面综述中药对 Cyt-C 的影响。目前主要研究方法是先分离靶细胞或靶组织的胞浆和线粒体, 采用 Western blot、ELISA、免疫组化、FCM、荧光定量 PCR 等方法, 检测胞浆和线粒体内 Cyt-C 的含量, 进一步确定中药对 Cyt-C 的调控作用^[7-11]。

1 中药提取物的调控

1.1 组织和神经保护作用

中药提取物包括红景天、黄芪和银杏叶, 主要通过调控睡眠剥夺大鼠脑细胞、缺氧缺糖的大鼠海马神经元、脑缺血再灌注后损伤的神经细胞 Cyt-C 的产生或释放至胞浆形成 Cyt-C/Apaf-1/procaspase-3 凋亡复合物, 而起到抗凋亡的作用, 进而保护脑组织^[8-9, 12-13]。

景天科植物红景天 *Rhodiola rosea* L. 的提取物 180 mg/(kg·d) ig 13~17 d, 能减小睡眠剥夺大鼠脑细胞胞浆 Ca^{2+} 的增高幅度, 降低线粒体 Ca^{2+} 的减小幅度, 增高胞浆 Cyt-C 的减小幅度, 减小线粒体 Cyt-C 的降低幅度。研究表明睡眠剥夺可导致大鼠脑细胞胞浆 Ca^{2+} 和 Cyt-C 的升高, 红景天提取物可明显抑制其升高, 保护脑组织, 其机制可能与抑制 Cyt-C 释放至胞浆有关^[5]。

培养 8 d 的大鼠海马神经元进行缺氧缺糖 0.5 h, 再分别复氧复糖 0、0.5、2、6、24、72、120 h 后, 模型组在各个时间点 Cyt-C 蛋白表达降低, 但是豆科植物黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bunge 可抑制缺氧缺糖/复氧复糖大鼠海马神经元 Cyt-C 蛋白表达, 从而抑制海马神经元的凋亡, 其机制可能与抑制 Cyt-C 产生有关^[6]。C57BL/6 小鼠双侧颈总动脉后闭塞 20 min 后, 分别在 1、24、48 h 时再灌注, 结果神经细胞的存活率降低, 凋亡率增加, 而磷酸化氨基末端蛋白激酶 P-JNK1/2、Cyt-C 和 Caspase-3、

9 在脑组织显著提高。黄芪提取物能提高神经细胞存活率, 降低细胞凋亡率及下调 P-JNK1/2、Cyt-C 的表达, 提示黄芪提取物对脑缺血再灌注后损伤的神经具有保护作用, 其机制可能是抑制 Cyt-C 释放, 从而改善细胞能量代谢^[7]。

2%链脲佐菌素可致 Wistar 雄性大鼠胰腺细胞损伤, 50 mg/(kg·d)灵芝孢子 ig 给药 70 d, 能提高线粒体内的 Cyt-C, 降低胞浆内的 Cyt-C、线粒体 Ca^{2+} 。提示 Cyt-C 与 Ca^{2+} 共同参与胰腺细胞损伤, 而灵芝孢子能抑制 Cyt-C 释放, 减少与胞浆 Ca^{2+} 的结合, 从而在保护胰腺, 在缓解糖尿病症状方面具有良好的作用^[4]。

银杏科植物银杏叶 *Ginkgo biloba* L. 的提取物 EGb761, 其有效成分主要是黄酮 (24%, 包括山柰素、槲皮素和异鼠李素 3 种单黄酮及其衍生物) 和多种银杏内酯 (6%), 临床试验表明, EGb761 对早期老年性痴呆具有很好的疗效。用不同质量浓度 (10、25、50、100 mg/L) EGb761 预处理星形胶质细胞, 再加入 H_2O_2 , EGb761 能明显降低 H_2O_2 对星形胶质细胞的氧化损伤, 提高细胞的存活率; 维持线粒体膜的完整性, 抑制跨膜电位的耗散和 Cyt-C 的释放; 抑制 Caspase-3 的活化和 DNA 的降解。提示 EGb761 具有清除 ROS, 减轻 H_2O_2 所致星形胶质细胞的氧化损伤, 对星形胶质细胞有保护作用, 机制可能与抑制 Cyt-C 的释放有关^[8]。

1.2 抗肿瘤作用

促进细胞凋亡的中药提取物中, 大多数通过诱导相应 Cyt-C 释放至胞浆形成 Cyt-C/Apaf-1/procaspase-3 凋亡复合物, 从而促靶细胞凋亡, 起到抗肝癌、黑色素瘤、肺腺癌的作用^[9-10]。

独尾草科植物独尾草 *Eremurus chinensis* Fedtsch. 根的乙醇提取物 0.5、2 mg/mL 可以抑制 HepG2 细胞增殖, 增加 Caspase-3 活化, Cyt-C 释放和 Bax/Bcl-2 比值^[9]。

灵芝孢子在治疗糖尿病时相对于西药具有明显的优势, 在降血糖时, 还能保护胰腺, 恢复胰腺功能和缓解糖尿病症状^[4]。另外, 伸筋草 *Lycopodium clavatum* L. 的乙醇提取物具有抗人恶性黑色素瘤和抗人肺腺癌的双重作用, 也体现了中药在抗肿瘤方面的多样性^[10]。

2 中药有效部位的调控

2.1 组织和神经保护作用

中药的有效部位如菊科的灯盏花素和山茶科

的绿茶多酚具有保护心肌细胞, 保护前列腺等作用^[11-12]。山茱萸中环烯醚萜苷通过抑制 Cyt-C 产生, 对抗靶细胞的凋亡, 从而保护大脑皮质组织。

菊科植物灯盏细辛 *Erigeron breviscapus* (Vant.) Hand.-Mazz. 中提取的灯盏花素对脑缺血再灌注损伤和心肌缺血均有保护作用^[13]。利用 SD 乳鼠原代培养的心肌细胞建立模拟心肌缺血再灌注 (MI/R) 模型, 25、50、100 mg/L 灯盏花素预处理组缺氧复氧损伤, 细胞存活率增加, 凋亡率降低, Bcl-2 表达增强, Cyt-C 释放减少, Caspase-3 活性降低。提示灯盏花素可抑制模拟缺血再灌注损伤心肌细胞凋亡^[11]。

山茶科植物绿茶 *Gamellia sinensis* O. Ktze 在百草枯诱导的 PC12 (交感神经系统肿瘤) 细胞损伤模型中, 用 1、5、10 $\mu\text{mol/L}$ 绿茶多酚 (主要成分为没食子儿茶素没食子酸酯) 预处理后, 可上调百草枯损伤的 PC12 细胞活力, 减少核出现固缩凝集, 减少凋亡率, 下调胞浆 Cyt-C 表达, 提示绿茶多酚可减轻 PC12 细胞损伤, 具有保护作用, 其机制可能与下调胞浆 Cyt-C 的过表达有关^[12]。

伞穹窿 (FFT) 手术引起的大鼠记忆障碍模型, 20、60、180 mg/kg 山茱萸环烯醚萜苷 ig 给药 28 d, 1 次/d, 结果表明大鼠海马神经生长因子 (NGF)、酪氨酸受体激酶 A (TrkA)、脑源性神经营养因子 (BDNF)、突触素 (SYP)、生长相关蛋白 43 (GAP-43) 和 Bcl-2 表达显著升高, Cyt-C 和 Bax 表达降低, 提示山茱萸环烯醚萜苷能抗 FFT 引起的认知障碍, 其机制可能与促进神经元存活和脑修复有关^[14]。

2.2 抗肿瘤作用

在抗肿瘤方面, 如马尾藻科的羊栖菜多糖, 茄科的白毛藤总皂苷, 葫芦科的绞股蓝总皂苷均能诱导 Cyt-C 的释放至胞浆形成 Cyt-C/Apaf-1/procaspase-3 凋亡复合体, 从而促进相应靶细胞凋亡, 起到抗胃癌、宫颈癌、白血病等作用^[10, 15-16]。

羊栖菜多糖是从马尾藻科中分离到的一种成分, 用不同浓度羊栖菜多糖处理人胃癌 SGC-7901 细胞, 可抑制生长, 治疗 24 h 后, 增加 Caspase-3、9 活性, 下调细胞内 MPTP、MMP、Bcl-2 的表达和上调 Bax 的表达, 诱导 Cyt-C 释放; 治疗 72 h 后, 细胞内形成凋亡小体, 提示羊栖菜多糖诱导 SGC-7901 细胞凋亡与 Cyt-C 和 Caspase 有关, 可用于治疗癌症^[17]。

茄科植物中的白毛藤总皂苷可以诱导人宫颈癌 HeLa 细胞凋亡, 其 IC_{50} 为 6 $\mu\text{g/mL}$, 且呈时间相关

性, 并能改变细胞形态, 增加 Bax/Bcl-2 比例, 激活 PARP 裂解并释放 Cyt-C 进入细胞质, 激活 Caspase-3、8、9^[18]。

绞股蓝总皂苷是葫芦科绞股蓝 *Gynostemma pentaphyllum* (Thunb.) Makino 的主要活性成分, 具有保护心脑血管和抗癌作用^[15, 19], 能抑制小鼠白血病细胞株 L1210 的增殖并诱导其凋亡, 诱导产生活性氧并引起线粒体损伤, 线粒体膜电位下降, 升高胞内 Ca^{2+} 浓度, 促进 Bax 转位至线粒体, 导致线粒体膜通透性增加, Cyt-C 释放, 进而引起下游 Caspase 级联反应, 最终使细胞凋亡^[15]。

灯盏花素在对外界因素引起的组织损伤有高效且迅速的修复作用^[11], 提示它有可能成为硝酸甘油的替代药。中药在治疗过程中通过提高机体自身组织器官的功能而抵抗疾病, 体现了中药治病时扶正祛邪的原则^[4]。

3 中药单体成分的调控作用

3.1 组织和神经保护作用

一些中药单体成分如益母草碱、五味子酚、小檗碱、马钱子碱等通过抑制 Cyt-C 释放, 另一些单体成分如酸枣仁皂苷 A 通过抑制 Cyt-C 产生, 对抗靶细胞的凋亡, 从而保护大脑皮质组织、血管内皮、神经、软骨、心肌、干细胞等。

益母草碱对脑缺血/再灌注引起的皮质神经损伤具有保护作用。短暂动脉闭塞 (MCAO) 引起的大鼠大脑缺血, 缺血前 7 d 连续给予 60 mg/(kg·d) 益母草碱治疗, 结果线粒体 ROS 和 Bax 水平显著降低, Bcl-2 表达升高, 线粒体膜电位恢复, 缺血皮质中线粒体 Cyt-C 表达增加, 提示益母草碱能缓解缺血/再灌注 (I/R) 引起的脑梗死缺血, 对缺血皮质具有保护作用, 能治疗缺血性中风, 其机制与抗氧化和抗凋亡有关^[16]。

小檗碱能显著抑制缺氧诱导骨髓间充质干细胞 MSC 移植过程中凋亡。10 $\mu\text{mol/L}$ 小檗碱处理 1 h, ROS 和 JNK 表达水平下降, 抑制线粒体膜电位的降低并释放 Cyt-C, 激活磷酸肌醇 3 激酶 PI3K/Akt, 并且用 PI3K/Akt 信号通路抑制剂预处理能降低小檗碱的抗凋亡作用, 提示其保护作用机制与 PI3K/Akt 信号通路有关^[20]。

马钱子碱可抑制体外培养 SD 大鼠软骨细胞的晚期凋亡, 且抑制作用呈剂量相关性。S-亚硝基-N-乙酰青霉胺诱导鼠的软骨细胞凋亡, 用马钱子碱治疗 20 h 后, 抑制 Cyt-C 的释放和 Smac 表达, 提示其保护鼠

软骨的作用机制可能是通过线粒体通路实现的^[21]。

500 $\mu\text{mol/L}$ H_2O_2 作用 4 h, Cyt-C 表达和 Caspase-3 活性显著升高, 细胞活力显著下降, 凋亡率显著增高。20 mg/L 酸枣仁皂苷 A 预处理 24 h 能显著提高细胞活力及显著降低细胞凋亡率, 下调胞浆 Cyt-C 表达和 Caspase-3 活性^[22]。

3.2 抗肿瘤作用

许多中药化学成分可通过诱导 Cyt-C 的释放, 促进靶细胞凋亡, 起到抗各种癌症的作用, 如肝癌、胰腺癌、恶性黑色素瘤、肺腺癌、白血病、乳腺癌、人绒毛膜癌。

石松科中提取的 5,7,4'-芹菜素具有抗恶性黑色素瘤和肺腺癌作用。20、50、80 $\mu\text{g/mL}$ 5,7,4'-芹菜素作用于人恶性黑色素瘤 A375 细胞, 能破坏线粒体氧化磷酸化功能。30、60、90 $\mu\text{g/mL}$ 5,7,4'-芹菜素处理肺腺癌 A549 细胞, 对线粒体氧化磷酸化功能无影响, 但能激活线粒体凋亡通路。其抗肿瘤机制与破坏 DNA, 线粒体功能和氧化磷酸化系统有关^[10]。20、40、80 $\mu\text{g/mL}$ 5,7,4'-芹菜素作用于人胃癌 BGC823 细胞 48 h, 线粒体膜电位降低, Bax、Caspase-3、9 蛋白表达及 Cyt-C 释放增加, Bcl-2 蛋白表达减少, 细胞凋亡显著增加, 且呈浓度相关性, 提示其机制与激活线粒体通路有关^[23]。

蓼科植物大黄 *Rheum palmatum* L. 中的主要成分大黄素, 在抗肝癌和胰腺癌中具有较好的作用。用大黄素处理人肝癌细胞 SMMC-7721 细胞后, Cyt-C 和 Smac mRNA 表达显著增强, 细胞凋亡显著增加, 其机制可能与促进线粒体的促凋亡因子 Cyt-C 和 Smac mRNA 表达有关^[24]。裸鼠体内的人胰腺癌 SW1990 细胞, 用 40 mg/(kg·3d) 大黄素 ig 33 d, 人胰腺癌移植瘤显著减小, 其机制可能通过促进胰腺癌 SW1990 细胞 Bax 表达和抑制 Bcl-2 表达, 降低 Bcl-2/Bax 比率和促进线粒体 Cyt-C 释放有关^[25]。

桂皮的主要成分桂皮酸, 具有抗肺癌、肝癌和前列腺癌等作用。1、3、5、10 mmol/L 桂皮酸作用于人肝癌 Bel-7402 细胞 48 h, 能抑制 Caspase-3、8、9 的表达, 促进 Bax 蛋白转位至线粒体和 Cyt-C 的释放, 抑制 Bel-7402 细胞的生长, 且呈剂量相关性, 但对正常肝细胞无影响, 其机制可能是通过促进 Bax 蛋白转位至线粒体, 从而促进 Cyt-C 释放至胞浆, 激活 Caspase 蛋白有关^[26]。

水飞蓟素能协同 Fas 激动性抗体 CH11, 通过促进 Cyt-C 释放增加, 诱导人黑色素瘤 A375-S2 细胞

的凋亡^[27]。

脂蟾毒配基是中华大蟾蜍 *Bufo gargarizans* Cantor 或黑眶蟾蜍 *Bufo melanostictus* Schneiderr 干燥分泌物蟾蜍的一种单体成分, 具有显著的抗肝癌作用。用 10 $\mu\text{mol/L}$ 脂蟾毒配基作用肝癌细胞 Bel-7402 48 h 后, Bel-7402 蛋白表达降低, procaspase-3 蛋白表达降低, Cyt-C 表达升高, 并且呈时间浓度相关性, 提示脂蟾毒配基抗肝癌作用机制与线粒体凋亡通路有关^[28-29]。

有些中药单体成分中如葫芦科植物土贝母 *Bolbostemma paniculatum* (Maxim.) Franquet 中土贝母昔甲能诱导正常肝细胞 L-02 线粒体释放 Cyt-C, 对肝脏有一定毒性。10、15、30 $\mu\text{mol/L}$ 土贝母昔甲处理正常肝细胞 L-02 细胞 24、48、72 h 后, 促进线粒体膜电位去极化, 促进 Cyt-C 释放, Caspase-3、9 活化, 下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 水平, 上调促凋亡蛋白 Bax 水平, 抑制正常肝细胞 L-02 细胞增殖, 且呈剂量和时间相关性^[30]。Cyt-C 能作为评价中药疗效和毒性的一个指标。

胡桃醌具有较好的抗白血病作用, 0.5、1.0、1.5 $\mu\text{g/mL}$ 胡桃醌作用于人白血病 HL-60 细胞 24 h, 结果表明线粒体膜电位降低, Cyt-C、Smac 蛋白和凋亡诱导因子 AIF 的释放增加, Bax mRNA 及蛋白表达增加, Bcl-2 mRNA 及蛋白表达减少, Bax/Bcl-2 比率上升, 激活 Caspase-3、9 和 PARP 裂解, 其机制与线粒体凋亡途径有关^[31-32]。

马鞭草科植物蔓荆子 *Vitex rotundifolia* L. V. Trifolia L. 中的蔓荆子黄素对人白血病 K562 细胞具有较好的抑制作用。用 0.1、0.5、1.0 $\mu\text{mol/L}$ 蔓荆子黄素处理 K562 细胞 24 h, 胞浆 Cyt-C 增高, Bcl-2 表达减少, 提示其机制与线粒体凋亡通路有关^[33]。

马鞭草 *Verbena officinalis* L. 中提取成分 4'-甲氧基黄芩素 (4-MS) 能诱导人绒毛膜癌细胞凋亡。用 20、40 $\mu\text{g/mL}$ 4-MS 作用人绒毛膜癌细胞 24 h 后, 细胞 survivin mRNA 及蛋白表达显著下降, 而 Caspase-3、9 及 p38 MAPK mRNA 表达显著上升, Bax、Cyt-C 蛋白表达及 p38 蛋白磷酸化水平升高^[34]。

槲皮素是一种天然的黄酮类化合物, 广泛存在于植物及食物中, 具有抗骨肉瘤作用。用 10、25、50 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素作用于耐甲氨蝶呤骨肉瘤细胞 (U-2OS/MTX300) 48 h 后, 时间和剂量相关性抑制细胞生长, 下调线粒体膜电位, 促进 Cyt-C 向胞浆释放及抑制 Akt 磷酸化, 提示其机制与线粒体凋亡

途径及抑制 Akt 活性有关^[35]。

熊果酸具有较好的抗人乳腺癌作用。0、10、30、50 $\mu\text{mol/L}$ 熊果酸处理 MCF-7 细胞 24 h 后,核质浓集并形成凋亡小体, Bax 和 Cyt-C 表达增加, Bax/Bcl-2 比率升高, 细胞凋亡率增高^[36]。

300 $\mu\text{g/mL}$ 人参皂苷 Rg_3 作用于人乳腺癌 MCF-7 细胞 48 h 后,胞浆 Cyt-C 水平显著增加, 凋亡率升高,其机制与诱导线粒体释放 Cyt-C 有关^[37]。

64 $\mu\text{mol/L}$ 冬凌草甲素作用 HeLa 细胞 24 h 后,显著抑制 HeLa 细胞增殖,诱导 HeLa 细胞凋亡和自噬,并且显著改变 Bax、Cyt-C 和去乙酰化酶 SIRT-1 的表达,提示冬凌草甲素抗人宫颈癌作用机制可能与诱导 HeLa 细胞自噬, SIRT-1 表达和线粒体途径蛋白的表达下调凋亡有关^[38]。

4 结语

综述了中药通过 Cyt-C 在保护组织、神经和抗肿瘤方面的作用,说明中药在防病治病中,与调控线粒体 Cyt-C 密切相关,提示中药可能通过线粒体相关的信号通路而发挥治疗作用。大量数据表明,中药在恢复组织功能上具有较好的作用,体现了中药通过扶正来治疗疾病的特色,如灵芝孢子在治疗糖尿病时具有明显的优势,在减小给药次数,降血糖同时,还能保护胰腺,恢复胰腺功能和缓解糖尿病症状,是一种治疗糖尿病疗效较好的药。灯盏花素在对外界因素引起的组织损伤有高效且迅速的修复作用,提示它有可能成为硝酸甘油的替代药。另外,单体成分五味子酚能抑制氧化低密度脂蛋白引起的血管内皮细胞及神经细胞的毒性损伤及凋亡,从而同时保护血管内皮和神经^[39],体现了中药在保护组织器官中的多重保护作用。

一些中药具有一定的毒性作用,这种毒性与 Cyt-C 密切相关,如土贝母苷甲是诱导正常肝细胞(L-02) Cyt-C 释放从而抑制肝细胞增殖,对肝脏有一定毒性,提示对中药的毒性评价可通过检测 Cyt-C 的活性来实现, Cyt-C 能作为评价中药疗效和毒性的一个很好的指标。另外,伸筋草乙醇提取物具有抗人恶性黑色素瘤和抗人肺腺癌的双重作用,也体现了中药在抗肿瘤方面的多样性,提示中药在未来可能是抗癌和恢复机体功能比较有前景的药物。因此,随着 Cyt-C 在细胞凋亡机制中研究也越来越深入,可将 Cyt-C 引起的细胞凋亡运用于癌症的治疗,有助于未来对抗癌中药的挖掘及对其防病治病机制的探索。

参考文献

- [1] 魏艳洁,秦路平,张宏. 细胞凋亡及其信号转导途径[J]. 国际老年医学杂志, 2011, 32(2): 70-74.
- [2] Cai J, Yang J, Jones D P. Mitochondrial control of apoptosis: the role of cytochrome c [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1998, 1366(1/2): 139-149.
- [3] Huttemann M, Pecina P, Rainbolt M, *et al.* The multiple functions of cytochrome c and their regulation in life and death decisions of the mammalian cell: from respiration to apoptosis [J]. *Mitochondrion*, 2011, 11(3): 369-381.
- [4] 齐淑芳,王淑秋,王柏欣,等. 灵芝孢子对 2 型糖尿病模型大鼠胰腺细胞色素 C、线粒体 Ca^{2+} 的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2006, 26(5): 679-680.
- [5] 栾海艳,王景涛,李廷利. 红景天提取物对睡眠剥夺大鼠脑细胞 Ca^{2+} 和 Cyt-c 量的影响 [J]. 中成药, 2011, 33(12): 2144-2146.
- [6] 焦俊霞,高维娟,钱涛,等. 黄芪有效成分对缺氧缺糖/复氧复糖大鼠海马神经元 Cyt-C、CcO 表达的影响 [J]. 中国药理学通报, 2011, 27(2): 211-215.
- [7] Huang X P, Tan H, Chen B Y, *et al.* Astragalus extract alleviates nerve injury after cerebral ischemia by improving energy metabolism and inhibiting apoptosis [J]. *Biol Pharm Bull*, 2012, 35(4): 449-454.
- [8] 张申,李湘君,卫涛涛. 银杏叶提取物对过氧化氢诱导的星形胶质细胞氧化损伤的保护作用 [J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2007, 16(1): 92-98.
- [9] Xiao H, Wang Y, Xiang Q, *et al.* Novel physiological properties of ethanol extracts from *Eremurus chinensis* Fedtsch. roots: *in vitro* antioxidant and anticancer activities [J]. *Food Funct*, 2012, 3(12): 1310-1318.
- [10] Das S, Das J, Samadder A, *et al.* Apigenin-induced apoptosis in A375 and A549 cells through selective action and dysfunction of mitochondria [J]. *Exp Biol Med*, 2012, 237(12): 1433-1448.
- [11] 周晓慧,龚明玉,闫凤霞. 灯盏花素对缺氧/复氧诱导培养大鼠心肌细胞凋亡的抑制作用 [J]. 中成药, 2009, 31(12): 1823-1827.
- [12] 厚荣荣,陈建宗,陈宏,等. 绿茶多酚主要成分对百草枯诱导 PC12 细胞损伤的保护作用 [J]. 神经解剖学杂志, 2007, 23(1): 83-87.
- [13] 周晓慧,龚明玉,闫凤霞. 灯盏花素对缺氧/复氧诱导培养大鼠心肌细胞凋亡的抑制作用 [J]. 中成药, 2009, 31(12): 1823-1827.
- [14] Zhao L h, Ding Y X, Zhang L, *et al.* Cornel iridoid glycoside improves memory ability and promotes neuronal survival in fimbria-fornix transected rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 647(1/3): 68-74.
- [15] 杨靓. 绞股蓝总皂苷诱导小鼠白血病 L1210 细胞凋

- 亡及机制探讨 [D]. 西安: 陕西师范大学, 2011.
- [16] Qi J, Hong Z Y, Xin H, *et al.* Neuroprotective effects of leonurine on ischemia/reperfusion-induced mitochondrial dysfunctions in rat cerebral cortex [J]. *Biol Pharm Bull*, 2010, 33(12): 1958-1964.
- [17] Ji Y B, Ji C F, Yue L. Human gastric cancer cell line SGC-7901 apoptosis induced by SFPS-B2 via a mitochondrial-mediated pathway [J]. *Biomed Mater Eng*, 2014, 24(1): 1141-1147.
- [18] Liu H R, Peng X D, He H B, *et al.* Antiproliferative activity of the total saponin of *Solanum lyratum* Thunb in Hela cells by inducing apoptosis [J]. *Pharmazie*, 2008, 63(11): 836-842.
- [19] 居立娟, 王云东. 绞股蓝总皂苷对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 中国实验诊断学, 2013, 17(10): 1775-1778.
- [20] Zhang W, Su X, Gao Y, *et al.* Berberine protects mesenchymal stem cells against hypoxia-induced apoptosis *in vitro* [J]. *Biol Pharm Bull*, 2009, 32(8): 1335-1342.
- [21] 高萌萌. 马钱子碱对体外软骨细胞凋亡线粒体途径的研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2008.
- [22] 黄宜生, 贾钰华, 糜小英. 酸枣仁皂苷 A 预处理对过氧化氢诱导大鼠心肌细胞凋亡的作用 [J]. 西部中医药, 2013, 26(7): 8-11.
- [23] 胡太平, 曹建国. 芹菜素诱导人胃癌细胞凋亡作用及机制研究 [J]. 国际病理科学与临床杂志, 2007, 27(1): 6-10.
- [24] 杨阿莉, 张海男, 林 源. 大黄素对人肝癌细胞株 SMMC-7721 凋亡及 Cyt C、Smac mRNA 表达的影响 [J]. 山东中医药大学学报, 2010(3): 266-269.
- [25] 魏为添, 郭亚飞, 陈 辉, 等. 大黄素增强吉西他滨对裸鼠 SW1990 细胞移植瘤的抑瘤作用 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(24): 3348-3348.
- [26] 路 蕾, 朱文渊, 林国旺, 等. 桂皮酸诱导 Bel-7402 人肝癌细胞凋亡的作用及机制 [J]. 中山大学学报: 医学科学版, 2013, 34(4): 542-546.
- [27] 杨小珂, 李林昊, 周 蓓, 等. 水飞蓟素和 Fas 激动性抗体 CH11 共同作用诱导 A375-S2 细胞凋亡 [J]. 中国药理学通报, 2006, 22(10): 1242-1245.
- [28] 黄应申, 肖军军, 孟书聪, 等. 脂蟾毒配基通过线粒体途径诱导人肝癌 Bel-7402 细胞凋亡的研究 [J]. 中国肿瘤临床, 2006, 33(20): 1141-1145.
- [29] 黄应申, 肖军军, 孟书聪, 等. 脂蟾毒配基通过线粒体途径诱导人肝癌 Bel-7402 细胞凋亡的研究 [J]. 中国肿瘤临床, 2006, 33(20): 1141-1145.
- [30] Wang Y, Deng L, Wang Y, *et al.* Natural plant extract tubeimoside I induces cytotoxicity via the mitochondrial pathway in human normal liver cells [J]. *Mol Med Rep*, 2011, 4(4): 713-718.
- [31] Xu H L, Yu X F, Qu S C, *et al.* Juglone, from *Juglans mandshurica* Maxim, inhibits growth and induces apoptosis in human leukemia cell HL-60 through a reactive oxygen species-dependent mechanism [J]. *Food Chem Toxicol*, 2012, 50(3/4): 590-596.
- [32] Xu H L, Yu X F, Qu S C, *et al.* Anti-proliferative effect of juglone from *Juglans mandshurica* Maxim on human leukemia cell HL-60 by inducing apoptosis through the mitochondria-dependent pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 645(1/3): 14-22.
- [33] 王海燕, 蔡 兵, 崔承彬, 等. 蔓荆子活性成分 vitexicarpin 诱导 K562 细胞凋亡的机制 [J]. 药学报, 2005, 40(1): 27-31.
- [34] 杨最素, 冯 播, 徐昌芬. 4'-甲醚-黄芩素诱导人绒毛膜癌细胞凋亡的信号转导机理研究 [J]. 中药药理与临床, 2011, 27(5): 20-23.
- [35] 尹军强, 谢显彪, 贾 强, 等. 槲皮素对人骨肉瘤细胞 U-2OS/MTX300 增殖和凋亡的影响及其机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(5): 611-614.
- [36] 张贵平, 黎银燕, 吕嘉春, 等. 熊果酸通过影响 Bax 和 Bcl-2 的表达诱导 MCF-7 人乳腺癌细胞凋亡 [J]. 第四军医大学学报, 2005, 26(20): 1877-1880.
- [37] 孙秀英, 王伏生. 人参皂甙 Rg₃ 对乳腺癌 MCF-7 线粒体凋亡途径的影响 [J]. 中国医药科学, 2011, 1(6): 9-12.
- [38] 崔 桥, 田代真一, 小野寺敏, 等. 冬凌草甲素通过诱导人宫颈癌 HeLa 细胞自噬下调凋亡的机制 [J]. 药学报, 2007, 42(1): 35-39.
- [39] 余凌虹, 刘耕陶. 五味子酚对氧化低密度脂蛋白引起的血管内皮细胞及神经细胞损伤的保护作用 [J]. 中国药理通讯, 2007, 24(3): 51-52.