

β -榄香烯抗肿瘤作用机制研究概况

王宏虹, 刘华钢*, 刘丽敏

广西医科大学 药学院, 广西 南宁 530021

摘要 β -榄香烯 (Elemene) 是从姜科植物莪术中提取的萜烯类化合物, 近 30 年来对莪术抗肿瘤的作用机制进行了广泛的研究, 基础及临床实验等研究结果表明, β -榄香烯是莪术抗肿瘤作用的主要物质基础, 具有抗癌谱广、疗效确切、毒副作用小等特点。诱导凋亡是 β -榄香烯抗肿瘤作用的主要机制, 同时 β -榄香烯还具有抑制转移、抗多药耐药、抗肿瘤免疫、化疗增效、放疗增敏等作用, 现就 β -榄香烯抗肿瘤作用机制进行综述。

关键词 β -榄香烯; 抗肿瘤机制; 诱导凋亡

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2009)02-0140-04

β -榄香烯 (Elemene) 是从姜科植物莪术中提取的萜烯类化合物, 是我国自行开发研制的广谱抗癌二类新药。基于 20 世纪 70 年代莪术挥发油局部治疗宫颈癌有良好效果的发现, 近三十年来人们围绕其抗肿瘤作用及其机制等展开了系统深入的研究。基础及临床实验等研究结果表明, β -榄香烯是莪术抗肿瘤作用的主要物质基础, 具有抗癌谱广、疗效确切、毒副作用小等特点。目前广泛用于肝癌、肺癌、乳腺癌、宫颈癌、消化道肿瘤、膀胱癌、脑肿瘤以及其它浅表性肿瘤的临床治疗, 本文就 β -榄香烯抗肿瘤作用机制进行综述。

1 诱导肿瘤细胞凋亡

细胞凋亡又称程序性细胞死亡, 是一个由基因调控的主动而有序的细胞自我消亡过程。目前关于 β -榄香烯诱导肿瘤细胞凋亡机制的研究主要集中在以下几个方面。

1.1 阻滞细胞周期

细胞周期中, G_1 期为 DNA 合成前期, 为 DNA 合成做必要的物质准备, S 期为 DNA 合成期, 进行 DNA 的复制与合成, 增殖旺盛的细胞则 S 期比例相对较高。实验研究发现 β -榄香烯能阻止人慢性髓性白血病 K562 细胞、人肺腺癌 A549 细胞从 G_0/G_1 期向 S 期转换^[1~2]。但亦有学者报道 β -榄香烯可以阻滞人肺癌 NSCLC-H460 细胞、人喉癌 Hep-2 细胞、人卵巢癌 A2780 细胞、人脑胶质瘤 U251 细胞、人视网膜母细胞瘤 HX0-RB₄₄ 细胞从 S 期进入 G_2/M 期, 减少有丝分裂, 抑制肿瘤生长^[3~8]。

出现这些差异可能是由于 β -榄香烯对不同肿瘤的敏感性不同, 而且细胞凋亡可以通过不同的途径激活, 对细胞周期存在不同的阻滞位点^[8]。

1.2 基因表达调控

凋亡是一种受控于基因指导的主动性细胞自我消亡过程, β -榄香烯对细胞凋亡的调控可能存在着多个调控点。目前将与细胞凋亡相关的基因大致分为抗凋亡基因和促凋亡基因两大类, 抗凋亡基因有 Bcl-2 家族、survivin、核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 等, 促凋亡基因有 p21、p27、p53、Bax 等。

1.2.1 下调抗凋亡基因的表达

在细胞凋亡调控机制方面, Bcl-2 基因家族是迄今为止研究得最深入、广泛的凋亡调控基因之一。 β -榄香烯作用于人脑胶质瘤 U251 细胞、人肺腺癌 A549 细胞、人宫颈癌 HeLa 细胞、人膀胱癌 BIU-87 细胞、人乳腺癌 MCF-7 细胞, 可下调 Bcl-2 基因的表达, 从而促进细胞凋亡^[9~14]。

生存素 (survivin) 是新发现的凋亡抑制蛋白 (inhibitor of apoptosis protein, IAP) 家族的成员, 是迄今发现的最强的凋亡抑制因子, survivin 的过度表达有助于肿瘤细胞的生存和增殖分化。已有研究显示, 大多数正常组织均测不到 survivin 基因表达, 而绝大多数癌组织存在 survivin 表达。在包括乳腺癌、肺癌、结肠癌、卵巢癌、前列腺癌、肾癌、黑色素瘤、白血病及淋巴瘤等 60 余种肿瘤细胞中, 均有 survivin 表达。魏为等^[15]研究证实,

收稿日期: 2009-06-09

项目基金: 广西莪术有效成分积累动态研究 桂科基础 0575060

*通讯作者 刘华钢 (1956—), 女 (汉族), 四川人。广西医科大学药学院教授, 主要从事中药新剂型、新制剂及中药药理作用机制的研究。

Tel: 0771-5350964, E-mail: hgliu@263.net

survivin 基因在视网膜母细胞瘤 HX0-RB₄₄ 细胞中有较高的表达, 同时发现, 在联合使用抗肿瘤药物足叶乙苷和榄香烯乳后, survivin 的表达受到抑制, 从而在一定程度上促进视网膜母细胞瘤细胞的凋亡。

NF- κ B 是一类重要的核转录因子, 可调控与细胞分化和细胞凋亡相关基因的表达, 进而促进肿瘤细胞的分化, 抑制肿瘤细胞凋亡。魏为等发现 β -榄香烯可通过下调 NF- κ B 基因的表达而诱导人类视网膜母细胞瘤 HX0-RB₄₄ 细胞的凋亡^[8]。

1.2.2 上调促凋亡基因的表达

p21、p27 蛋白能促进周期蛋白 D 与周期蛋白依赖性激酶 Cdk4/6 结合为复合物, 同时 p21、p27 蛋白能与 D-Cdk4/6 复合物结合, 抑制 Cdk4/6 使底物磷酸化的活性, 使细胞阻滞于 G₁ 期。p53 蛋白是一种转录因子, 能使细胞停滞在 G₁ 期和 G₂ 期。X. Li 等研究发现, β -榄香烯能上调卵巢癌 A2780 细胞中 p21、p27、p53 蛋白的表达, 使细胞周期阻滞于 G₂ 期^[6]。

Bax 的主要功能就是直接调节线粒体膜的渗透性, 调节促凋亡因子的释放, 从而发挥促凋亡的作用^[16]。She JJ 等在 β -榄香烯对兔种植性肾癌 VX2 模型的研究中发现, β -榄香烯能上调 Bax 的表达, 诱导细胞凋亡^[17]。

1.3 抑制端粒酶活性

端粒酶是一种核糖核蛋白酶, 由 RNA 和蛋白质组成, 以自身 RNA 为模板逆转录合成 TTAGGG 重复序列, 添加到真核细胞染色体末端, 以维持染色体的稳定性。人端粒酶的主要成分有: 人端粒酶 RNA (hTR), 人端粒酶相关蛋白 (hTLP), 人端粒酶逆转录酶 (hTERT)。目前研究表明肿瘤组织细胞端粒酶活性高达 85%~90%, 而在正常组织细胞端粒酶活性较低, 因此端粒酶的活性可看作是肿瘤组织特异表现之一。体外及体内实验发现 β -榄香烯对人类视网膜母细胞瘤 HX0-RB₄₄ 细胞、人宫颈癌 HeLa 细胞、人脑胶质瘤 U251 细胞、人白血病 HL-60 细胞、人类红白血病 K562 细胞的端粒酶活性的下调作用, 并且该作用与 β -榄香烯抑制催化亚基 hTERT 的作用有关^[7~8, 18~20]。

1.4 增强 Caspase 酶活性

经典的凋亡通路有两条, 即死亡受体通路 (体外) 和线粒体通路 (体内), 最后都激活半胱天冬氨酸蛋白酶 (Caspases) 家族导致凋亡的发生。Wang G.

等研究发现, β -榄香烯能增强肺癌 H460 细胞中 Caspase-3、Caspase-7、Caspase-9、Caspase-10 的活性, 诱导细胞凋亡^[3]。

2 遏制肿瘤的血行转移及淋巴道转移

近年来研究发现血管内皮生长因子 VEGF-C 可诱导实体瘤内或瘤周的淋巴管生成和淋巴管扩张, VEGF-C 不仅可以通过其受体 VEGFR-2 诱导肿瘤血管生成, 还可以通过其受体 VEGFR-3 诱导肿瘤外周形成新的淋巴血管, 促进癌细胞通过淋巴血管转移到淋巴结。由此可见, VEGF-C、VEGFR-3 这两种因子在肿瘤的血行转移和淋巴道转移中起关键性作用。周昆等研究发现 β -榄香烯对人肺腺癌 SPC-A-1 细胞中 VEGF-C 及 VEGFR-3 蛋白水平起下调作用, 说明 β -榄香烯还可以通过下调血管生长因子及其受体来遏制肿瘤的血行转移及淋巴道转移^[21]。曹忠胜等在 β -榄香烯治疗人喉癌裸鼠模型的实验研究中发现, β -榄香烯能抑制 VEGF-C、VEGFR-3 的表达, 从而阻滞喉癌 Hep-2 细胞的生长及其血行转移^[22]。

真核细胞 (蛋白翻译) 起始因子与肿瘤的关系日益受到重视, 其中尤以真核细胞翻译起始因子 4E (eukaryotic translation initiation factor 4E, eIF4E) 与肿瘤的关系最为密切。eIF4E 蛋白既是调节蛋白质翻译的关键因素, 又是一种原癌基因, 其在细胞恶性转化进程中的作用受到广泛的关注。陶磊等在 β -榄香烯治疗喉癌 Hep-2 的体内外研究中发现, β -榄香烯能抑制 eIF (4E, 4G)、bFGF、VEGF 的表达, 同时使微血管密度降低, 阻滞癌细胞的生长及转移^[23~24]。

3 免疫治疗作用

衣服新等研究发现, β -榄香烯可作为免疫调节剂, 协同抗 CD3-抗胶质瘤双特异性抗体 SZ39 激活人淋巴细胞, 免疫抑制胶质瘤 SHG-44 的生长^[25]。谭光等用 β -榄香烯联合树突细胞疫苗的免疫疗法治疗小鼠胰腺癌, 免疫抑制癌细胞生长, 延长小鼠生存期^[26]。

4 放射增敏作用

研究表明 β -榄香烯对肿瘤生长有直接抑制作用, 能阻止其代谢, 降低其分裂增殖能力, 下调 bcl-2 基因表达、诱导肿瘤细胞凋亡, 改变细胞周期分布, 最终将其杀灭。细胞内的 bcl-2 基因水平被认为能影响肿瘤的放射敏感性, 因此推测 β -榄香烯在已有的抗癌作用基础上兼有放射增敏潜能。 β -榄香烯在低细胞毒性浓度下对舌鳞癌 Tca-8113

细胞、食管鳞状癌 EC109 细胞、肺腺癌 A549 细胞等有放射增敏作用, 相同作用时间下, 随浓度增加, 放射增敏作用增强^[10, 27~28]。

5 逆转肿瘤细胞的多药耐药性、化疗增效

癌细胞的多药耐药 (multidrug resistance, MDR) 形成是肿瘤细胞免受药物攻击的最有效防御机制, 其中 MDR1 基因编码的 P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 的过度表达是 MDR 产生的经典机制。郝立宏等发现, β -榄香烯可通过下调耐药人白血病细胞 K562/阿霉素内 P-gp 的表达, 逆转肿瘤细胞的多药耐药性^[29]。化疗使 MDR1 表达增加, 高海德等研究发现 β -榄香烯可降低小鼠肝细胞 Hca-A2/p 中 MDR1 的表达并具有良好的抗肿瘤作用, 与化疗药合用抗肿瘤作用更佳^[30]。

胡军等^[14]研究发现, β -榄香烯可部分逆转 MCF-7/ADM 细胞的耐药性, 逆转机制与增加细胞内药物积累及降低 Bcl-2 的表达有关。Li 等^[6]在 β -榄香烯、顺铂对卵巢癌 A2780 细胞抑制作用的研究中, 发现对顺铂耐药的 A2780 细胞对 β -榄香烯仍敏感, 并且将 β -榄香烯与顺铂联用, 可增强顺铂对癌细胞的生长抑制作用。Zhao 等^[11]在 β -榄香烯、紫杉醇对肺癌 H460、A549 细胞抑制作用的研究中, 发现 β -榄香烯可增强细胞对紫杉醇的摄取, 同时下调 Bcl-2、Bcl-XL 的表达, 增强紫杉醇抗肿瘤作用。

6 结语

近 30 年来对 β -榄香烯抗肿瘤的作用机制进行了广泛的研究, 目前的研究结果表明, 诱导凋亡是 β -榄香烯抗肿瘤作用的主要机制, 同时 β -榄香烯还具有抑制转移、抗多药耐药、抗肿瘤免疫、化疗增效、放疗增敏等作用。但其抗肿瘤的作用机制、作用靶点等问题尚缺乏有说服力的研究, 且 β -榄香烯抗肿瘤的主要临床适应症以及最佳剂量、最佳配伍方案和最佳给药途径均需要进一步研究。目前临床使用的抗癌药物均有不同程度的毒副作用, 即药物在杀伤癌细胞的同时, 对某些正常的组织也有一定的损害, 从而成为化学治疗限制剂量使用的障碍。 β -榄香烯为天然药物, 可诱导肿瘤细胞凋亡, 并且具有低毒、价廉而高效的优点, 把 β -榄香烯研究开发成抗肿瘤的新药具有重大的社会效益和经济效益, 将为肿瘤治疗提供一种新的选择。

参考文献:

[1] 陆 羨, 向金峰. β -榄香烯对 K562 细胞周期与细胞凋

亡的影响及其机制探讨[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2008, 13 (4) :149-152.

- [2] 张甘霖. 固本抑瘤 II 号对人 A549 肺癌细胞, 小鼠 Lewis 肺癌作用的实验研究[D]. 北京: 北京中医药大学硕士研究生学位论文, 2006.
- [3] Wang G, Li X, Huang F, *et al.* Antitumor effect of β -elemene in non-small-cell lung cancer cells is mediated via induction of cell cycle arrest and apoptotic cell death[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2005, 62:881 - 893.
- [4] 曹忠胜. 榄香烯抗喉癌作用的实验研究[D]. 南京: 中国药科大学博士学位论文, 2007.
- [5] 刘跃明, 孙立群, 王 义. 榄香烯诱导 Hep-2 细胞凋亡及其对细胞周期各时相的影响[J]. 中国老年学杂志, 2008, 28(9):868-869.
- [6] Li X, Wang G, Zhao J, *et al.* Antiproliferative effect of β -elemene in chemoresistant ovarian carcinoma cells is mediated through arrest of the cell cycle at the G2-M phase[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2005, 62:894 - 904.
- [7] 陈春美, 杨卫忠, 王春华, 等. 榄香烯诱导人脑胶质瘤 U251 细胞凋亡及对端粒酶活性和 hTERT 表达影响的研究[J]. 中国肿瘤临床, 2006, 35(5):280-283.
- [8] 魏 为. 榄香烯对视网膜母细胞瘤 HX0-RB44 细胞 Survivin、NF- κ B 基因表达和端粒酶活性的影响[D]. 长沙: 中南博士学位论文, 2007.
- [9] 陈春美, 杨卫忠, 王春华, 等. 榄香烯诱导人脑胶质瘤 U251 细胞凋亡及对端粒酶活性和 hTERT 表达影响的研究[J]. 中国肿瘤临床, 2006, 35(5):280-283.
- [10] Jiang Hao, Ma Shenglin, Feng Jianguo. In vitro study of radiosensitization by β -Elemene in A549 cell line from adenocarcinoma of lung[J]. *Chin Ger J Clin Oncol*, 2009, 8(1):12-15.
- [11] Zhao J, Li Q Q, Zou B, *et al.* In vitro combination characterization of the new anticancer plant drug beta-elemene with taxanes against human lung carcinoma[J]. *Int J oncol*, 2007, 31(2):241-252.
- [12] 李 凯. 榄香烯及消癌平诱导宫颈癌细胞 Hela 的凋亡作用及机制[D]. 南京: 中国药科大学硕士学位论文, 2007.
- [13] 李传刚, 李墨林, 周 琴, 等. β -榄香烯对人膀胱癌 BIU-87 细胞磷脂膜功能及 Bcl-2 表达的影响[J]. 中草药, 2007, 36(6):886-889.
- [14] Hu J, Jin W, Yang P M. Reversal of resistance to adriamycin in human breast cancer cell line MCF-7/ADM by beta-elemene[J]. *Chin J Oncol*, 2004, 26(5):268-270.

- [15] 魏为, 唐罗生, 李立, 等. 榄香烯乳联合足叶乙苷对视网膜母细胞瘤HXO-RB₁₁细胞凋亡及survivin表达的影响[J]. 国际眼科杂志, 2007, 7(1):64-66.
- [16] Borner C. The Bcl-2 protein family:sensors and checkpoints for life-or-death decisions[J]. *Mol Immunol*, 2003, 39(11):615-647.
- [17] She J J, Wang Z M, Che X M, *et al.* Research of beta-elemene interventional treatment on VX2 carcinoma transplanted on kidney in rabbits[J]. *J Chin integ Med*, 2006, 4(6):611-614.
- [18] 马驰. 榄香烯对HeLa细胞端粒酶活性及对hTERT催化亚基的影响[D]. 南京: 中国药科大学硕士学位论文, 2006.
- [19] Mukherjee S, Ghosh U, Bhattacharyya N P, *et al.* Curcumin-induced apoptosis in human leukemia cell HL-60 is associated with inhibition of telomerase activity[J]. *Mol Cell Biochem*, 2007, 29(7):31-39.
- [20] Wang Yi, Fang Mei-Yun. Effect of Ginseng saponin, arse trioxide, β -elemene combined with CTX on Telomere-Telomerase system in K562 cell line[J]. *J Exp Hematol*, 2006, 14(6):1089-1095.
- [21] 周昆, 崔黎, 闫焱, 等. 榄香烯对人肺腺癌SPC-A-1细胞VEGF-C及VEGFR-3表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2008, 28(5):551-553.
- [22] Cao Z, Ji W. Elemene in the treatment of the transplantable model of human laryngeal squamous carcinoma in nude mice [J]. *Chin J otorhinolaryngol head and neck surg*, 2007, 21(9):417-420.
- [23] Tao L, Zhou L, Zheng L Y. Elemene displays anti-cancer ability on laryngeal cancer cells *in vitro* and *in vivo*[J]. *Canc Chem Pharmacol*, 2006, 58(7):24-34.
- [24] Tao L, Zhou L, Zheng L Y, *et al.* Inhibition of eIF families expression and angiogenesis for human laryngeal carcinoma by elemene administration[J]. *Chin J otorhinolaryngol head and neck surg*, 2005, 40(11):840-845.
- [25] 衣服新, 黄强, 周丽英. 温莪术提取物协同抗CD3-抗胶质瘤双特异性抗体抑制神经胶质瘤生长[J]. 中国临床康复, 2006, 10(23):124-126.
- [26] Tan G, Wang Z Y, Che L Q, *et al.* Immunotherapeutic effects on murine pancreatic carcinoma by β -elemene combined with dendritic cells modified with genes encoding interleukin-23[J]. *Front Med Chin*, 2007, 1(1):41-45.
- [27] 吴大鹏. β -榄香烯乳对舌鳞癌细胞株(Tca-8113)体外放射增敏作用的实验研究[D]. 郑州: 郑州大学硕士学位论文, 2006.
- [28] 李付军. β -榄香烯乳对食管鳞状癌细胞株(EC109)体外放射增敏作用的实验研究[D]. 郑州: 郑州大学硕士学位论文, 2006.
- [29] 郝立宏, 赵瑾瑶, 高船舟, 等. β -榄香烯对K562/阿霉素细胞多药耐药性的逆转及其对P-糖蛋白表达的影响[J]. 解剖学报, 2006, 37(1):48-51.
- [30] 高海德, 张佩禹, 赵荣宇, 等. 榄香烯对小鼠瘤株Hca-A2/p化疗的影响[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2006, 13(7):492-494.