

除 OFR 有关^[19]。

4 抗血小板聚集和抗血栓作用

Nef 在体外能抑制多种诱聚剂诱导的家兔 大鼠及人血小板的聚集,说明其对不同种属动物的血小板均有抑制作用^[20, 21]。Nef 为一非选择性的钙拮抗剂,能降低内皮素-1 所致的平滑肌细胞 巨噬细胞的内钙释放^[22],推测其抗血小板聚集作用可能与钙拮抗作用有关,详细的机制有待于进一步探讨。

Nef 剂量依赖性地抑制有钙或无钙时 ADP 刺激后的血小板 $[Ca^{2+}]$ 升高幅度,表明 Nef 既能抑制外钙内流,又能抑制内钙释放,从而发挥抗血小板聚集作用^[23]。

Nef 对血浆纤维蛋白原含量、优球蛋白溶解时间无明显改变,因而其抗血栓作用主要在于影响大鼠的凝血系统,而与纤溶系统无关。实验还发现 Nef 能明显减少 TXB₂ 形成,表明 Nef 可能从不同环节影响了 TXA₂ 的合成与释放^[24]。

Nef 具有降压与抗血小板聚集和血栓形成的双重作用,可望为高血压伴血小板功能亢进者提供治疗^[25]。Nef 可明显抑制多种诱聚剂诱导的高脂血症患者和健康成人血小板聚集,且作用强于阿司匹林提示 Nef 对高脂血症患者并发血栓性疾病有一定的防治作用^[26, 27]。

5 对心肌收缩力和血液动力学的影响

郭莲军等人的研究表明^[28], Nef 对心肌收缩性能具有抑制作用,用药后心脏的左室压 (LRP) $\pm dp/dt_{max}$ 依剂量性的下降,而左室舒末压 (LV EDP) 上升, Nef 对心肌收缩性能的影响,可能与抑制细胞

内贮钙的释放有关。Nef 在一定剂量范围内可增加冠脉流量,对心脏具轻度抑制作用,为该药治疗心血管疾病提供了实验依据

综上所述,目前对甲基莲心碱的心血管作用研究虽属起步,但已展示了其广阔的应用前景,这对开发利用中草药资源以及寻找安全有效的治疗药物有着积极意义。相信随着对甲基莲心碱的作用及机制研究得深入,甲基莲心碱将为心血管疾病及其合并症的治疗开辟更广阔的前景。

参考文献

- 1 夏国瑾,等. 同济医科大学学报, 1986, 15(3): 200
- 2 李贵荣,等. 中草药, 1988, 19(5): 25
- 3 郭治彬,等. 中华心血管病杂志, 1992, 20(2): 119
- 4 李贵荣,等. 中国药理学报, 1990, 11(2): 158
- 5 李贵荣,等. 中国药理学报, 1988, 9(2): 139
- 6 李贵荣,等. 中国药理学报, 1989, 10(4): 328
- 7 李贵荣,等. 中国药理学与毒理学杂志, 1990, 4(4): 241
- 8 李贵荣,等. 中国药理学与毒理学杂志, 1989, 3: 154
- 9 胡文淑,等. 中国药理学与毒理学杂志, 1989, 3(1): 43
- 10 胡文淑,等. 中国药理学与毒理学杂志, 1991, 5(2): 111
- 11 胡文淑,等. 中国药理学与毒理学杂志, 1990, 4(2): 107
- 12 叶少剑,等. 中国药理学与毒理学杂志, 1994, 8(1): 43
- 13 王永信,等. 中国中药杂志, 1996, 21(2): 117
- 14 贾菊芳,等. 中国心血管通讯, 1990, (2): 11
- 15 李勇军,等. 同济医科大学学报, 1993, 22(3): 215
- 16 贾菊芳,等. 同济医科大学学报, 1994, 23(1): 62
- 17 Tajima K. *et al.* Biochem Biophys Res Commun, 1983, 115(3): 1002
- 18 吴远明,等. 中国药理学通报, 1996, 12(4): 325
- 19 吴远明,等. 中国药理学与毒理学杂志, 1997, 11(1): 27
- 20 喻晶,等. 中国药理通讯, 1995, 12(1): 5
- 21 喻晶,等. 同济医科大学学报, 1998, 27(1): 66
- 22 刘确,等. 中国药理学与毒理学杂志, 1994, 8(3): 1
- 23 喻晶,等. 中国药理学与毒理学杂志, 1996, 10(2): 120
- 24 黄红林,等. 药学报, 1995, 30(7): 486
- 25 喻晶,等. 中国药理学通报, 1996, 12(6): 533
- 26 史霄燕,等. 中国药师, 1998, 1(2): 51
- 27 史霄燕,等. 中国药理学通报, 1998, 14(3): 237
- 28 郭莲军,等. 同济医科大学学报, 1994, 23(1): 59

(1999-08-09 收稿)

姜黄素的抗癌作用机制研究进展

第四军医大学西京医院肿瘤科 (西安 710032) 薛妍* 夏天** 赵建斌**

摘 要 对近 10 余年来姜黄素的抗癌作用机制研究进行了总结和分析。具体阐述了姜黄素在癌发生演变的不同阶段的作用及分子机制。

关键词 姜黄素 癌症 作用机制

姜黄是姜科植物 *Curcuma longa* L. 的根茎,可行气滞,散风活血而止痛,是治疗腹痛及胃炎的典型

中药,其主要成分为姜黄素 (curcumin, diferuloylmethane)。姜黄素的药理作用广泛,主要

* Address: Xue Yan, Department of Cancer, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University Xi'an
薛妍女, 1997 年 7 月于第四军医大学硕士研究生毕业,硕士专业中西医结合,研究方向为中药抗癌作用机制。导师夏天教授,辅助指导教师赵建斌副教授。
** 西京医院中医科

特征为抗炎和抗氧化。近年不少报道指出姜黄素是有效的抗致突变剂,也是抗促癌剂,美国国立肿瘤所已将其列为第三代癌化学预防药^[1]。

1 抗始发机制

癌的始发起因于细胞受致癌物的多次攻击,DNA受损伤,细胞发生突变。姜黄素可以阻断已经被活化的致癌物的攻击行为,从而发挥其抗始发突变的作用。

1.1 拮抗多种理化因素对于DNA的损伤: Soni等报道^[2],姜黄及姜黄素(2 mg /plate)可抑制80%的由黄曲霉素B₁(AFB₁, 0.5 mg /plate)诱发的沙门菌实验株TA 98和TA 100的突变。另外, Soni还发现小鼠食物中加入姜黄(0.05%)或姜黄素(0.005%)可明显抑制由AFB₁诱导的 γ -谷氨酰转肽酶的阳性数量,这种酶可作为肝细胞癌发生的前兆。此外,预先服用姜黄素,可减少 γ -射线对Swiss小鼠照射引起的小鼠骨髓嗜多染红细胞微核的形成。

1.2 可提升Phase II酶群,促进致癌物的排出与去毒反应: White等^[3]通过诱导鼠肝细胞谷胱甘肽的生成水平来评价一些潜在的抗癌药物,发现姜黄素在非毒性浓度下,可恒定地升高GSH(还原谷胱甘肽)水平。动物实验表明,按250 mg /kg给予小鼠姜黄素15 d,可使肝脏GST(谷胱甘肽-S转移酶)活性提高1.8倍。给予大鼠连续食用含姜黄的食物4周,GST和UDP(尿苷二磷酸)-葡萄糖醛酸转移酶的活性均明显上升。

1.3 减少致癌物-DNA加成物的产生: Krishnaswamy^[4]等报道,在7,12-dimethyl benzanthracene诱导的叙利亚金仓鼠颊窝肿瘤模型中,食物中加入或局部应用姜黄素可明显减少DNA加成物,实验组动物肿瘤数目和负担也明显降低($P < 0.05$)。Huang等^[5]报道,小鼠皮肤表面先涂以3或10 mmol的姜黄素,5 min后再涂抹20 nmol benzo[a]pyrene(B[a]P),可抑制表皮39%或61%的DNA-B[a]P加成物形成。此外,姜黄素还可抑制aflatoxin-DNA加成物以及DMBA-DNA加成物的产生^[6,7]。

2 抗促癌机制

促癌是不断增生的始发细胞经克隆后连续增殖的过程,一般认为这一阶段历时数年甚至十余年,其生物学变化是可逆的,是癌化学预防的理想靶点。许多研究者的报道表明,不同途径给予姜黄素,对多种致癌剂引起的小鼠皮肤肿瘤、消化道肿瘤和乳腺肿

瘤有较强的预防作用。姜黄素的抗促癌机制归功于以下几方面:

2.1 抑制由TPA(佛波酯)产生的生物学效应: Huang等^[8]报道,给小鼠皮肤局部涂以姜黄素可抑制由TPA诱导的下列生物学效应: 皮肤炎症反应、表皮DNA的合成、鸟氨酸脱羧酶(ODC) mRNA水平以及活性,还可抑制c-fos c-jun蛋白、过氧化氢以及氧化的DNA基质Hmdu的形成。同时, Limtrakul^[9]也研究了在始发期给予姜黄素对于DMBA/TPA二阶段诱发的小鼠皮肤乳头状瘤的化学预防作用,结果表明姜黄素处理组可减少肿瘤数目及体积。另外,姜黄素还可通过调节细胞内原癌基因的表达来抑制皮肤肿瘤的发生。Kakar等研究发现^[10],局部应用姜黄素可抑制TPA引起的CD-1小鼠背部皮肤c-fos c-jun c-myc等原癌基因信使RNA的表达,发现10 nmol姜黄素可抑制90% c-fos和c-jun 60% c-myc的表达。此外,姜黄素还可抑制由TPA诱导的NF- κ B的活性。Brennan等^[11]报道姜黄素可通过干扰NF- κ B的降解及与NF- κ B p50亚单位作用,从而抑制NF- κ B的活性。

2.2 调节花生四烯酸的代谢: Rao等^[12]观察了食物中加入姜黄素对AoM诱导的结肠癌的化学预防作用,发现姜黄素对通过花生四烯酸代谢产生的环氧酶和脂氧酶有明显的抑制作用,使其代谢产物前列腺素类(PGs)和羟基二十碳四烯酸类(HETEs)的产生明显减少。Conney等^[13]研究发现在预先涂抹DMBA的小鼠皮肤上再涂抹高浓度的花生四烯酸,26周后可导致肿瘤的发生。但是,食物中加入姜黄素可抑制上述过程,作者认为姜黄素是通过抑制花生四烯酸代谢产物的形成来发挥其抗促癌作用。

3 抗癌的演进与发展

3.1 细胞毒作用: 1985年,印度的Kuttan等人首次提出姜黄和姜黄素抗肿瘤的可能性。发现姜黄提取物和姜黄素可明显抑制CHO细胞的生长。体内实验表明,姜黄提取物(0.4 mg /mL)和姜黄素(0.4 μ g /mL)对淋巴细胞和Dalton's淋巴瘤细胞产生明显的细胞毒作用^[14]。

3.2 诱导分化作用: Sokoloski等^[15]报道,单独应用姜黄素不能对HL-60细胞产生明显的分化作用,但姜黄素可明显增强由少量Vit D₃诱导的分化标志物的表达,当与具有Vit D₃相同受体结合特性的Vit D同类物合用时,姜黄素也可增强其对于HL-60细胞的诱导分化作用。

3.3 诱发肿瘤细胞的凋亡: Jiang等^[16]报道,姜黄

素能诱发多种不死性细胞系及肿瘤细胞的凋亡,包括: NIH3T3^{erb}转化的 NIH3T3^{Sis}细胞 HT-29 人肾癌 293 人肝细胞瘤 HepG2 HL-60 细胞和 COLO 250 结肠癌细胞等。另外, Jiang 等还发现用姜黄素处理人肝癌细胞后,不改变 Bcl-2 和 Bax 蛋白,但能引起 p53 和 c-myc 蛋白的明显变化。作者认为姜黄素通过改变多种癌基因蛋白和凋亡蛋白和表达水平来诱导凋亡。Samaha 等^[17]也报道,给雄性 F344 鼠长期食用掺入 2 mg/g 姜黄素的食物,可明显增加由 AOM 引起的结肠癌的凋亡指数,对照组凋亡指数为 8.3%,姜黄素组为 17.7%。此外,还有报道认为姜黄素可抑制细胞的凋亡与增殖这两种过程。Sikora 等发现^[18], 50 mmol/L 姜黄素既可抑制由 Con A 诱导的鼠胸腺细胞和人类 Jurkat 细胞的增殖,又可抑制由 DMSO 引起的上述细胞的凋亡,同时伴随着对于 AP-1 转录因子部分或完全抑制。这在某种程度上说明增殖和凋亡这两种生物过程共享一个通路,而姜黄素可影响这个通路,其中包含对于 AP-1 转录因子的调节。

3.4 抑制多种蛋白激酶的活性: 蛋白激酶被看作抗癌药物研究非常重要的靶点。Reddy 等^[19]研究发现,姜黄素可抑制与肿瘤生长相关的多种蛋白激酶的活性, PhK(磷酸化激酶) 98%、PP^{60c-Src} tyrosine kinase(蛋白酪氨酸激酶) 40%、PKC(Ca²⁺、磷脂依赖的蛋白激酶 C) 15%、PKA(cAMP 依赖的蛋白激酶) 10%、CPK(Ca²⁺、钙调素依赖的蛋白激酶) 0.5%, Lineweaver-Burk 探针分析表明姜黄素是 PhK 的非竞争性抑制剂,而 PhK 是糖代谢的主要调节酶,作者认为这与姜黄素的抗肿瘤作用密切相关。另外, Lin 等^[20]报道,用 TPA 处理 NIH3T3 细胞, PKC 迅速从胞液部分转移到颗粒部分。用姜黄素 15~20 mmol/L 处理细胞 15 min,可使颗粒部分 PKC 的活力降低 26% 或 60%,但不影响 PKC 蛋白的水平。作者认为姜黄素在体外是通过与磷酸酰丝氨酸竞争来抑制 PKC 的活力。Korutla 等人发现^[21],用饱和浓度的 EGF(表皮生长因子)处理 EGF-R(表皮生长因子受体)转化的 NIH3T3 细胞 5~15 min,可使细胞内的酪氨酸磷酸化程度增加 4~11 倍,姜黄素可抑制 90% 的以上作用,并呈时间和剂量依赖性。

4 抗癌的侵袭与转移

Menon 等报道^[22],姜黄素可抑制 B16F10 黑色素瘤在小鼠体内的肺转移,使肺肿瘤结节明显减少,生存期延长。其主要机制如下:

4.1 抑制肿瘤血管生成: 血管生成是肿瘤组织迅速增殖和转移扩散的重要条件之一,新生血管为肿瘤组织提供充足的养分,同时发育不完善的微血管也为肿瘤细胞进入循环转移扩散提供便利。Thaloor 等^[23]研究发现,姜黄素不仅对人脐静脉内皮细胞的血管生成产生明显的抑制作用,还可引起预先形成的血管破裂。

4.2 抑制金属蛋白酶的分泌: Zn²⁺ 依赖性的基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)不仅在肿瘤侵袭降解基质的过程中发挥着最为主要的作用,在血管生成中也可能有重要作用。Thaloor 等^[23]研究发现,用姜黄素处理的人脐静脉内皮细胞上清液表现出 53, 72 kD 金属蛋白酶明胶分解活性的下降。这说明,在内皮细胞形态发生过程中,姜黄素可能通过调节金属蛋白酶的活性来抑制血管生成。另外, Lin 等^[24]也报道,在表现出较高的 MMP-9 分泌的高侵袭性的人肝癌细胞系 Sk-Hep-1 中,姜黄素 10 mmol/L 可抑制 17.4% 和 70.6% 的细胞转移与侵袭。进一步研究发现,姜黄素也可抑制 MMP-9 的分泌,并呈剂量依赖性。因此,作者推测姜黄素的抗侵袭能力与其对 MMP-9 的抑制相关。

5 展望

近年来,植物来源的药物在肿瘤研究方面极受重视,一方面因为它对发现新药有很大潜力,另一方面它可为设计更理想的新药提供独特的化学结构,后者可被用作创制新药的先导化合物。经验表明,这种做法比传统的随机筛选而发现新药的机率高,而且更经济。因此,在分子生物学及生物工程迅猛发展的今天,不少制药工业又走向回归自然的大道。姜黄素是姜黄的主要成分,也是咖喱、芥末的主要黄色素,其来源广泛、价格低廉、毒副作用小,如能对其作用机制及构效关系进行深入研究,有望为寻找高效低毒的天然抗癌药开辟一条新途径。

参考文献

- 1 韩锐主编. 抗癌药物研究与实验技术. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1997: 13
- 2 Soni K B, *et al.* Cancer Lett, 1997, 115(2): 129
- 3 White E L, *et al.* Oncol Rep, 1998, 5(2): 507
- 4 Krishnaswamy K, *et al.* Nutr-Cancer, 1998, 30(2): 163
- 5 Huang M T, *et al.* Carcinogenesis, 1992, 13(11): 2183
- 6 Singletary K, *et al.* Cancer Lett, 1996, 103(2): 137
- 7 Firozi P F, *et al.* J Chem Biol Int, 1996, 100: 41
- 8 Huang M T, *et al.* Cell Biochem Suppl, 1997, 27: 26
- 9 Limtrakul P, *et al.* Cancer Lett, 1997, 116(2): 197
- 10 Kakar S S, *et al.* Cancer Lett, 1994, 87(1): 85
- 11 Brennan P, *et al.* Biochem Pharmacol, 1998, 55(7): 965
- 12 Rao C V, *et al.* Cancer Res, 1995, 55(2): 259
- 13 Conney A H, *et al.* Proc Soc Exp Biol Med, 1997, 216(2): 234
- 14 Kuttan R, *et al.* Cancer Lett, 1985, 29: 197
- 15 Sokoloski J A, *et al.* Oncol Res, 1997, 9(1): 31

- 16 Jiang M C, *et al.* Nutr Cancer, 1996, 26: 111
17 Samaha H S, *et al.* Cancer Res, 1997, 57(7): 1301
18 Sikora E, *et al.* Biochem Pharmacol, 1997, 54(8): 899
19 Reddy S, *et al.* FEBS Lett, 1994, 341(1): 19
20 Lin J K, *et al.* J Cell Biochem Suppl, 1997, 28- 29: 39
21 Korutla L, *et al.* Carcinogenesis, 1995, 16(8): 1741
22 Menon L G, *et al.* Cancer Lett, 1995, 95(1- 2): 221
23 Thaloor D, *et al.* Cell Growth Differ, 1998, 9(4): 305
24 Lin L I, *et al.* Oncology, 1998, 55(4): 349
(1999-05-10收稿)

浅析长白山西南坡野生药用植物资源

吉林省抚松县科技局情报所 (134500) 梁国经* 刘振生

摘要 简介长白山西南坡野生药用植物种类、资源和分布特点,根据其自然特点和资源状况提出保护和开发利用的合理建议。

关键词 长白山 药用植物资源 分布特点 开发利用

1 自然概况

长白山西南坡位于吉林省东南部,东经 $125^{\circ}16'04''\sim 128^{\circ}17'51''$,北纬 $40^{\circ}51'40''\sim 43^{\circ}00'49''$,总面积 $3.32\times 10^4\text{ km}^2$ 。本区群峰林立,河流纵横,龙岗山脉斜贯全区中部,老岭山脉由东北向西南走向,形成一条明显的天然屏障。最高峰为白云峰,海拔 2 691 m,是我国东北地区最高峰。区内东部和南部为中山区,大部分山峰海拔皆在 1 000 m 以上;西北部为低山丘陵和平地。区内有大小河流 220 余条,驰名中外的长白山天池是鸭绿江和松花江水系的发源地,干流鸭绿江是中朝两国的界河。本区属温带大陆性季风区,春季多风干燥,夏季温热多雨,秋季凉爽宜人,冬季寒冷漫长。年平均温度 $2.1^{\circ}\text{C}\sim 6.5^{\circ}\text{C}$,最高温度 $35^{\circ}\text{C}\sim 37^{\circ}\text{C}$;最低温度 $-35^{\circ}\text{C}\sim -40^{\circ}\text{C}$,5~9 月平均温度为 $15^{\circ}\text{C}\sim 20^{\circ}\text{C}$ 。年降雨量 900~1 000 mm,多集中在 5~7 月间。无霜期一般在 110~150 d。全区森林覆盖率为 80%,海拔 500 m 以上的山地大部分被森林覆盖,山地气候随海拔的增高而变化,植被垂直分布明显,野生药用植物资源十分丰富。

2 野生药用植物资源

由于本地区自然条件独特,地貌、气候多样,雨量充沛,森林植被完整,土质肥沃,植物垂直分布明显,蕴藏着丰富的野生药用植物资源。近年来,我们通过实地调查,采集野生药用植物标本,收集资料,共查得本区有野生药用植物 1 052 种,分属于 163 个科。为了便于叙述和比较,根据植被垂直分布明显的特点,将主要野生药用植物按按自然环境和分布规律,

分为 5 个带叙述,以供参考。

2.1 高山冻原带与苔原带:高山冻原带海拔 2 400 m 以上,冬季漫长,极为寒冷;夏季短暂,生态条件恶劣,地貌大部分为裸露的岩石。高山苔原带海拔在 2 100~2 400 m 之间,此带地势高寒,紫外线强,气候变化无常,最热月的平均温度为 7°C 左右,全年约有 270 d 有 6 级以上的大风,天然植被仅有矮小的灌木和多年生草本、地衣及苔藓类植物。本带主要药用植物有高山桧 *Juniperus sibirica* Burgsd、倒根蓼 *Polygonum ochotense* V. Patr. ex Kom., 白山罂粟 *Papaver pseudoradicatum* Kitag., 红景天 *Rhodiola elongata* (Ldb.) Fisch. et Mey., 长白虎耳草 *Saxifraga laciniata* Nakai et Takeda 和高山龙胆 *Gentiana algida* Pall. 等。

2.2 岳桦林带:本带海拔 1 800~2 100 m 之间,地面坡度陡峭,气温低,风大,土层薄,降水量、蒸发量小,相对温差大。天然植被以岳桦林为主,高山苔原为辅,并且互相渗透,林木稀疏,林下光线充足,灌木和草本植物生长良好。主要药用植物有肾叶高山蓼 *Oxyria digyna* (L.) Hill., 红景天、钝叶瓦松 *Orostachys malacophyllus* (Pall.) Fisch., 双花堇菜 *Viola biflora* L., 越桔 *Vaccinium vitis-idaea* L., 牛皮杜鹃 *Rhododendron aureum* Georgi-Rh. *chrysanthum* Pall., 高山芹 *Coelopleurum saxatile* (Turcz.) Drude, 高山紫菀 *Aster alpinus* L. var. *glabratus* Herbich 等。

2.3 针叶林带:本带海拔 1 100~1 800 m 之间,地

* Address: Liang Guojing, Information Institute of Fusong Scientific and Technological Bureau, Jilin
梁国经 男,1990年毕业于吉林工业大学情报工程系,毕业后主要从事长白山野生植物资源的研究开发工作。