

- 4.6 治疗乳腺癌: 华蟾素注射液, 共治晚期乳腺癌 23例, 总有效率 78%。
- 4.7 治疗皮肤癌: 蟾酥软膏治疗皮肤癌 112例, 近期治愈 66例, 对病程短、病灶小、溃疡型疗效好, 一般 3 d 后癌组织开始坏死脱落, 18 d 基本痊愈。
- 4.8 治疗癌性疼痛: 用蟾酥膏对 322例肺、肝、胃等多种癌疼痛患者治疗, 总有效率 92.7%, 且无毒副作用与成瘾性<sup>[26]</sup>。用癌痛宁(洋金花、蟾酥、生南星、生附子等)外敷治疗 21例癌症晚期疼痛患者, 显效 12例, 有效 7例, 无效 1例。蟾冰膏(蟾酥、生马钱子、冰片、生川乌、生附子)治疗晚期癌痛(肝癌、肺癌、甲状腺癌及骨转移癌等) 45例, 治愈 24例, 有效 16例, 无效 5例<sup>[27]</sup>。蟾酥消肿膏治疗晚期恶性肿瘤疼痛(原发性肺癌、胃癌、肝癌、食管癌、胰腺癌、大肠癌、乳腺癌、平滑肌肉瘤和纤维肉瘤等) 197例, 总有效率 91.44%。

综上所述, 随着现代研究的进展, 蟾酥作为传统中药, 其化学成分、药理作用的深入研究, 各种给药途径和新剂型的开发利用以及质量控制手段的完善, 其临床应用相当广泛, 是中医治疗急症的良药, 其现代应用开发前景广阔。

#### 参考文献:

- [1] 中医大辞典编辑委员会. 中医大辞典·中药分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1982.
- [2] 江麟莱. 蟾酥的采制加工[J]. 中药材科技, 1982, 81(1): 35-36.
- [3] 葛勤, 康钦树. 蟾酥的化学及制剂质量研究近况[J]. 中成药, 1998, 20(1): 38-40.
- [4] 杨素娟. 蟾蜍及蟾酥的临床应用与研究[J]. 中医药信息, 1992, 9(5): 12.
- [5] 吴晓放. 蟾蜍涂膜剂用于治疗疔疮[J]. 中药材, 1991, 14(2): 48.
- [6] 唐青华, 劳三申, 高明珠. 金蟾定痛微粒丸工艺的研究[J]. 中成药, 1997, 19(3): 3.
- [7] 金向群. 蟾蜍化学与药理作用的研究进展[J]. 中草药, 1996,

- 27(4): 246-249.
- [8] 梁克军. 蟾酥的化学与药理作用[J]. 医药工业, 1985, 16(1): 29-32.
- [9] 朱天忠. 蟾酥药理研究和临床应用现状[J]. 浙江中医杂志, 1987, (12): 565-568.
- [10] 安铁生. 蟾蜍采集加工中应注意的问题[J]. 中药材, 1994, 17(4): 51.
- [11] 杨祖山, 王宁. 蟾酥的药用和炮制[J]. 基层中药杂志, 1995, 9(4): 11.
- [12] 朱金芳, 尚北城, 伍茂福. 蟾酥有效成分提取[J]. 中草药, 1992, 23(4): 183-184.
- [13] 中华人民共和国药典[S]. 1995年版一部.
- [14] 中华人民共和国卫生部颁标准[S]. WS3-B-3045-98 43.
- [15] 周学敏, 程培元, 许美娟. 蟾酥成分的分析化学[J]. 中草药, 1992, 23(9): 490-491.
- [16] 伊惠贤, 孔伶俐. 用多种层析法鉴别中药成方制剂中的蟾酥[J]. 中草药, 1997, 28(5): 277-278.
- [17] 袁蔼芝, 郁引飞. 六神丸中蟾酥含量测定研究[J]. 现代应用药学, 1988, 5(4): 37-39.
- [18] 王苏, 陈立新. 肖金丹中三个蟾酥成分定量[J]. 药物分析杂志, 1989, 9(2): 93.
- [19] 罗旭, 毕开顺, 王玺, 等. 中药质量化学模式识别研究的进展[J]. 药学报, 1993, 28(12): 936-940.
- [20] 杜立颖, 王爱民, 王玺, 等. 蟾酥质量的化学模式识别[J]. 中药材, 1996, 19(6): 312-313.
- [21] 乔延江, 王玺, 毕开顺, 等. 人工神经网络在中药蟾酥化学模式识别特征提取中的应用[J]. 药学报, 1995, 30(9): 698.
- [22] 周岱翰, 张伦, 陈锐深, 等. 鹤蟾片治疗肺临床研究报告[J]. 新中医, 1986, (4): 31-33.
- [23] 彭德录. 蟾酥制剂治疗晚期肿瘤[J]. 上海中医杂志, 1980, (2): 33.
- [24] 李新民. 蟾-50治疗恶性肿瘤 114例临床观察[J]. 陕西中医, 1985, (4): 152-153.
- [25] 天津中医院血液组. 六神丸治疗白血病 10例临床疗效观察[J]. 天津医学, 1976(3): 135-136.
- [26] 刘嘉湘, 许德凤, 范忠泽. 蟾酥膏缓解癌性疼痛的临床疗效观察[J]. 中医杂志, 1993, 34(5): 281-282.
- [27] 陈庆强. 蟾冰膏外敷治疗癌痛 45例[J]. 新中医, 1997, 29(6): 48.

## 槲皮素的抗癌作用

孟德胜, 汪仕良\*

(第三军医大学西南医院 烧伤研究所, 重庆 400038)

**摘要:** 槲皮素具有较强的抗癌活性。从清除氧自由基、抑制癌细胞增殖、对抗致癌因子和抗癌药增敏作用等几个方面, 简要介绍槲皮素抗癌作用的研究情况。

**关键词:** 槲皮素; 癌症; 药理学

中图分类号: R282.71; R979.1

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2001)02-0186-03

## Antitumor effect of quercetin

MENG De-sheng, WANG Shi-liang

(Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing Sichuan 400038, China)

**Key words** quercetin; carcinosis; pharmacology

\* 收稿日期: 2000-04-28

作者简介: 孟德胜(1966-), 男, 山东无棣县人, 第三军医大学讲师, 博士, 主要从事烧伤后肠道损伤和营养研究。已发表论文 10余篇。  
Tel (023) 68752967 E-mail meng-desheng@163.net

槲皮素 (quercetin)及其衍生物是自然界分布最广的类黄酮化合物,具有抗炎、抗氧化、抗过敏、抗菌抗病毒、抗癌等多方面的药理作用。槲皮素对恶性肿瘤生长和转移的抑制作用是近年来一个十分活跃的研究课题,Leighton等认为槲皮素是已知最强的抗癌剂之一,能在毫摩尔浓度直接阻滞癌细胞增殖,国外已将其作为抗癌药物应用于临床。目前对槲皮素的抗癌机制尚不完全清楚,笔者将近年来在此方面的研究进展作一介绍。

### 1 对抗自由基作用

许多物理化学致癌因素均能使机体组织产生自由基,自由基易富集于脂质的细胞膜周围,当达到一定浓度时,就会引起脂质过氧化,并可直接作用于嘌呤和嘧啶使细胞DNA解链断裂,从而诱发癌变。槲皮素是有效的自由基捕获剂和抗氧化剂,因而具有抗癌作用。有实验表明黄酮类化合物对超氧阴离子( $O_2^-$ )羟自由基( $\cdot OH$ )和单线态氧( $^1O_2$ )均有良好的清除作用,且这种作用可能与其化学结构上的3,7-羟基有关<sup>[1]</sup>。进一步研究表明槲皮素可与 $Cu^{2+}$ 、 $Fe^{3+}$ 及 $Mn^{2+}$ 结合,其抗氧化作用可能是通过影响金属离子的体内平衡,从而改变细胞内氧化状态而实现的。槲皮素能与超氧阴离子络合减少氧自由基的产生,与铁离子络合阻止羟自由基的形成,与脂质过氧化基(ROO)反应抑制脂质过氧化过程;同时槲皮素可抑制醛糖还原酶减少NADPH消耗,从而提高机体抗氧化能力<sup>[2]</sup>。而最近的研究表明槲皮素的细胞保护作用可能主要是阻断了细胞膜脂类的过氧化过程,而非清除细胞内的氧自由基<sup>[3]</sup>。10 mmol/L的槲皮素与Hep G<sub>2</sub>细胞系共同孵育可有效抑制核因子- $\kappa$ B的结合活性,并对H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>诱导的DNA损伤有保护作用<sup>[4]</sup>;槲皮素对H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>导致的Caco-2细胞DNA损伤(链断裂、嘌呤氧化、嘧啶氧化)也具有保护作用,但仅抑制解链作用而不改变碱基的氧化水平<sup>[5]</sup>。

Rodgers等以乳腺癌细胞系为实验材料,发现槲皮素除了增加还原型谷胱甘肽(GSH)的含量外,还抑制蛋白、DNA、RNA合成,改变细胞形态,增强DT-硫辛酰胺脱氢酶、NADPH细胞色素C还原酶和谷胱甘肽还原酶的活性<sup>[6]</sup>。因此,减轻氧自由基对细胞的损害和改变细胞代谢状态可能是槲皮素抗癌作用的机制之一。

### 2 直接抑制癌细胞生长

Garcia等<sup>[7]</sup>发现食物中槲皮素等黄酮类成分可明显降低胃癌的发病率。转染结肠癌细胞Caco-2或HT-29的大鼠给予槲皮素后,药物主要分布于癌细胞核仁和核周区域并可剂量依赖性地抑制细胞增殖,加剧细胞凋亡<sup>[8]</sup>。人们观察了槲皮素对早幼粒白血病细胞株HL-60细胞的增殖和细胞周期的影响,发现槲皮素可呈剂量依赖性地抑制HL-60细胞的增殖,G<sub>2</sub>-M期细胞增加,而G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>细胞的百分比相对减少,去除槲皮素后该作用可逆<sup>[9]</sup>。槲皮素抗癌作用的机制尚未完全阐明,近来的研究提示槲皮素可能作用于癌细胞增殖的信号传导途径。酪氨酸蛋白磷酸酯酶(PTP)和酪氨酸蛋白激酶(PTK)在细胞信号传导中起重要作用,TPA(十四烷酰佛波醋酸酯)可促进HL-60白细胞和人结肠癌细胞SW 620

增殖分化过程中PTP和蛋白激酶C(PKC)的活性,槲皮素则可减弱TPA的作用强度<sup>[10]</sup>。另有实验表明以不同浓度的槲皮素处理HL-60细胞48 h后,细胞溶质PKC和胞膜TPK活性明显受到抑制,其IC<sub>50</sub>分别为31和24 $\mu$ mol/L<sup>[11]</sup>。最近发现多种癌细胞系的信号传导活性上调,表现为磷酸肌醇激酶(PI-4 kinase)、磷脂酰肌醇激酶(PIP kinase)和磷脂酶C(PLC)活性增加,槲皮素可明显降低PI-4活性,从而降低IP<sub>3</sub>的水平,使癌细胞信号传导活性下调,对PIP也有轻度抑制作用<sup>[12-14]</sup>。构效关系研究表明槲皮素B环上的邻苯二酚结构和2,3位的双键对其抗增殖活性具有重要作用<sup>[15]</sup>。另外,将经槲皮素处理的HL-60细胞核进行体外核转录实验,发现其转录活性降低,总RNA聚合酶尤其是RNA聚合酶II活性受到抑制,并呈剂量依赖关系<sup>[16]</sup>。因此,槲皮素也可能直接作用于癌细胞的转录过程。

### 3 对抗致癌、促癌因子

槲皮素及其衍生物可有效地诱导微粒体芳烃羟化酶和还原性水解酶,使多环芳烃和苯并芘通过羟化或水解而失去致癌活性<sup>[17]</sup>,也可通过抑制细胞色素P-450<sup>[18]</sup>和磺基转移酶(sulfotransferases)<sup>[19]</sup>活性而减少杂环胺类等前致癌物质的生成。P-糖蛋白(P-gp)在正常组织细胞中可对抗异物侵袭,具有细胞防护作用。槲皮素可使结肠HCT-15细胞P-gp活性上调,从而促进细胞对阿霉素排放,抑制其在细胞内的蓄积<sup>[20]</sup>。小鼠皮下注射强致癌剂20胆蒽,在诱发肿瘤形成的同时导致脂过氧化物水平和细胞色素P450氧化酶活性上升,谷胱甘肽-S转移酶活性下降;给予槲皮素等黄酮醇类药物后可降低肿瘤的发生率,延迟肿瘤诱发时间,同时脂质过氧化物水平和细胞色素P450氧化酶活性降低,谷胱甘肽-S-转移酶活性上升;说明槲皮素等的作用机制可能与促进机体解毒功能有关<sup>[21]</sup>。

### 4 增强抗癌药的作用

P-gp在正常组织细胞具有细胞防护作用,但对于癌细胞而言,却成为抗癌药多药耐药性的成因。它可加速抗癌药物的排放,抑制药物在癌细胞蓄积。槲皮素作用于阿霉素耐药性人乳腺癌细胞MCF-7,则表现出与作用于HCT-15细胞相反的生物活性,它可剂量依赖性地抑制MCF-7排放阿霉素,并能抑制P-gp的表达,从而增强阿霉素的抗增殖作用<sup>[22]</sup>。在此方面的报道尚不一致,最近的研究表明槲皮素可能是通过抑制P-gp的ATP酶活性,从而抑制其对药物的转运<sup>[23]</sup>。槲皮素对多种癌细胞热休克蛋白(HSP)的合成具有抑制作用,提示槲皮素可能对癌症诱发的高热反应有应用价值<sup>[24]</sup>。又有资料显示HSP与抗癌药物的耐药性有关,以槲皮素预先处理不同癌细胞系可使抗癌药的效价显著升高,同时细胞HSP<sub>70</sub><sup>[25]</sup>表达则显著降低,提示槲皮素具有抗癌药物增敏作用<sup>[25]</sup>。

此外,槲皮素可明显抑制人结肠癌细胞增殖分化期抗坏血酸的蓄积<sup>[26]</sup>,并可与肺癌细胞上的II型雌激素结合位点(EBSH)相结合<sup>[27]</sup>,其与槲皮素抗癌活性的关系还需进一步研究。

参考文献:

[1] 夏维木,陈 杞,张丽民,等. 几种黄酮类化合物清除活性氧的实验研究 [J]. 第二军医大学学报, 1997, 18(4): 363-365.

[2] Kuo S M, Leavitt P S, Lin C P. Dietary flavonoids interact with trace metals and effect metallothionein level in human intestinal cell [J]. Bio Trace Elem Res, 1998, 62(3): 135-139.

[3] Kuhlmann M K, Burkhard G, Horsch E, et al. Inhibition of oxidant-induced lipid peroxidation in cultured renal tubular epithelial cells (LTC-PK1) by quercetin [J]. Free Radic Res, 1998, 29(5): 451-460.

[4] Mnsonda C A, Chipman J K. Quercetin inhibits hydrogen peroxide (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) induced NF-kappa B DNA damage in HepG2 cell [J]. Carcinogenesis, 1998, 19(9): 1583-1591.

[5] Duthie S J, Dobon V L. Dietary flavonoids protect human colonocyte DNA form oxidative attack in vitro [J]. Z Ernährungswiss, 1999, 38(1): 28-34.

[6] Rodgers E H, Grant M H. The effect of the flavonoids, quercetin, myricetin and epicatechin on the growth and enzyme activities of MCF7 human breast cancer cells [J]. Chem Biol Interact, 1998, 116(3): 213-228.

[7] Garcia Closas R, Gonzalez C A, Agudo A, et al. Intake of specific carotenoids and flavonoids and the risk of gastric cancer in Spain [J]. Cancer Causes Control, 1999, 10(1): 71-75.

[8] Kuo S M. Antiproliferative potency of structurally distinct dietary flavonoids on human colon cancer cells [J]. Cancer Lett, 1996, 110(1-2): 41-48.

[9] 康铁邦,梁念慈. 槲皮素对 HL-60细胞周期的影响. 中国药理学与毒理学杂志 [J]. 1998, 12(3): 166-169.

[10] Kuo M L, Huang T S, Lin J K. Preferential requirement for protein tyrosine phosphatase activity in the 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced differentiation of human colon cancer cells [J]. Biochem Pharmacol, 1995, 50(8): 1217-1222.

[11] 康铁邦,梁念慈. 槲皮素对 HL-60细胞中蛋白激酶 C和酪氨酸激酶活性的影响 [J]. 中国药理学报, 1997, 18(4): 374-376.

[12] Weber G, Shen F, Yang H, et al. Amplification of signal transduction capacity and down-regulation by drugs [J]. Adv Enzyme Regul, 1999, 39: 51-66.

[13] Shen F, Weber G. Synergistic action of quercetin and genistein in human ovarian carcinoma cells [J]. Oncol Res, 1997, 9(11-12): 597-602.

[14] Singhal R L, Yeh Y A, Praja N, et al. Quercetin down-regulates signal transduction in human breast carcinoma cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1995, 208(1): 425-431.

[15] Kawaii S, Tomono Y, Katase E, et al. Antiproliferative activity of flavonoids on several cancer cell lines [J]. Biosci Biotechnol Biochem, 1999, 63(5): 896-899.

[16] 黄迪南,侯 敢,祝其峰. 槲皮素对人早幼粒白血病细胞体外转录活性影响 [J]. 中国现代医学杂志, 1997, 7(11): 19-23.

[17] Campbell D R, Kurzer M S. Flavonoid inhibition of aromatase enzyme activity in human preadipocytes [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 1993, 46(3): 381-388.

[18] Tsylov I B, Mikhaïlenko V M, Gelboin H V. Isoenzyme and species-specific susceptibility of cDNA expressed CYP1A P-450s to different flavonoids [J]. Biochim Biophys Acta, 1994, 1205: 325-335.

[19] Walle T, Eaton E A, Walle U K. Quercetin, a potent and specific inhibitor of the P-form phenolsulfo transferase [J]. Biochem Pharmacol, 1995, 50: 731.

[20] Critchfield J W, Welsh C J, Phang J M, et al. Modulation of adriamycin accumulation and efflux by flavonoids in HCT-15 colon cells. Activation of P-glycoprotein as a putative mechanism [J]. Biochem Pharmacol, 1994, 48(7): 1437-1445.

[21] Elangovan V, Sekar N, Govindasamy S. Chemopreventive potential of dietary bioflavonoids against 20-methylcholanthrene-induced tumorigenesis [J]. Cancer Lett, 1994, 87(1): 107-113.

[22] Scambia G, Ranelletti F O, Panici P B, et al. Quercetin potentiates the effect of adriamycin in a multidrug-resistant MCF-7 human breast-cancer cell line P-glycoprotein as a possible target [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 1994, 34(6): 459-464.

[23] Shapiro A B, Ling V. Effect of quercetin on Hoechst 33342 transport by purified and reconstituted P-glycoprotein [J]. Biochem Pharmacol, 1997, 53(4): 587-596.

[24] Kudo M, Naito Z, Yokoyama M, et al. Effects of quercetin and sunphenon on responses of cancer cells to heat shock damage [J]. Exp Mol Pathol, 1999, 66(1) 66-75.

[25] Sliutz G, Karlseder J, Tempfer C, et al. Drug resistance against gemcitabine and topotecan mediated by constitutive hsp70 overexpression in vitro implication of quercetin as sensitiser in chemotherapy [J]. Br J Cancer, 1996, 74(2): 172-177.

[26] Kuo S M, Morehouse H F Jr, Lin C P, et al. Effect of antiproliferative flavonoids on ascorbic acid accumulation in human colon adenocarcinoma cells [J]. Cancer Lett, 1997, 116(2): 131-137.

[27] Caltagirone S, Ranelletti F O, Rinelli A, et al. Interaction with tyep II estrogen binding sites and antiproliferative activity of tamoxifen and quercetin in human non-small-cell lung cancer [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 1997, 17(1): 51-59.

1999年中国科技论文统计分析报告新闻发布: 按全国 1 372种主要科技期刊总被引频次排序,《中草药》杂志名列全国期刊第 18名

由科学技术部下达,中国科技信息研究所承担的 1999年中国科技人员(不包括港、澳、台)在国内外发表论文数量和论文被引用情况的统计工作现已完成。本刊列入被引用总频次较高的 20种科技期刊,排名第 18位。

被引用总频次较高的 20种科技期刊

位次	期刊名称	被引用次数	位次	期刊名称	被引用次数	位次	期刊名称	被引用次数
1	科学通报	2 922	8	中华内科杂志	1 298	15	中华结核和呼吸杂志	1 142
2	分析化学	2 287	9	中国中西医结合杂志	1 224	16	植物生理学通讯	1 132
3	高等学校化学学报	1 972	10	中华放射学杂志	1 199	17	中华心血管病杂志	1 080
4	中华外科杂志	1 902	11	中国科学 B	1 180	18	中草药	1 079
5	中华骨科杂志	1 721	11	中华妇产科杂志	1 180	19	中华血液学杂志	942
6	植物学报	1 639	13	中国实用外科杂志	1 172	20	中国中药杂志	939
7	中华医学杂志	1 399	14	药学报	1 164			