

- 及临床研究总结 [J]. 高原医学杂志, 1996, 6 (4): 5-8.
- [24] 黄立成, 王宁萍, 宋建芳. 复方天棘胶囊急性毒性研究 [J]. 高原医学杂志, 1996, 6 (4): 19-20.
- [25] 吕东, 杨风梅. 高效液相色谱法测定复方藏茵陈胶囊及其原料藏茵陈中齐墩果酸的含量 [J]. 药物分析杂志, 1997, 17 (3): 184-185.
- [26] 朋毛, 林充德. 藏医药治疗慢性胃炎 185例临床观察 [J]. 中国民族民间医药杂志, 1996, 6 (3): 10-11.
- [27] 甘青梅, 左振常, 昌也平, 等. 藏药“旁玛”的考证及生药学研究 [J]. 中国民族民间医药杂志, 1995, 2 (1): 31-33.
- [28] 蔺定运, 用光谱法评价花色苷的稳定性 [J]. 食品与发酵工业, 1992, 5: 83-84.
- [29] 陈绥清, 王强, 龚玉莲. 中药枸杞中的氨基酸分析 [J]. 中国药科大学学报, 1991, 1: 53-55.

冬虫夏草抗肿瘤作用研究进展

李绍平¹, 季晖², 李萍², 董婷霞³, 詹华强³, 李文琪^{1*}

(1. 安徽医科大学附属医院 药剂科, 安徽 合肥 230022; 2. 中国药科大学, 江苏 南京 210038; 3. 香港科技大学 生物系生物技术研究所)

摘要: 综述冬虫夏草抗肿瘤作用及化学成分的研究进展, 分析了冬虫夏草抗肿瘤活性成分及其作用机制。

关键词: 冬虫夏草; 抗肿瘤; 活性成分; 作用机制

中图分类号: R282.71; R285 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2001)04-0373-03

Advances in studies on anti-tumor activity of *Cordyceps sinensis*

LI Shao-Ping¹; JI Hui²; LI Ping²; DONG Ting-xia³; ZHAN Hua-qiang³; LI Wen-qi¹

(1. Department of Pharmacy, First Affiliated Hospital of Anhui University of Medical Sciences, Hefei Anhui 230022; 2. China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu 210038; 3. Department of Biology and Institute of Biotechnological Research, Hong Kong University of Science & Technology, Hong Kong)

Key words *Cordyceps sinensis* (Berk.) Sacc.; anti-tumor activity; active component; mechanism

冬虫夏草是我国名贵传统中药, 为麦角菌科真菌冬虫夏草 *Cordyceps sinensis* (Berk.) Sacc. 寄生在蝙蝠蛾科昆虫幼虫上的子座及幼虫尸体的复合体, 其性味甘平, 具补肺益肾、止血化痰之功效。现代研究表明, 冬虫夏草有多方面的药理作用^[1-3], 笔者对冬虫夏草抗肿瘤作用研究作一综述, 以供参考。

1 抗肿瘤作用

冬虫夏草抗肿瘤作用报道于 60 年代, 研究表明, 虫草水煎剂对 S_{80} 有一定的抑瘤作用。将冬虫夏草分别以水、醇、醚等溶剂提取, 经溶解、灭菌做成注射剂, 并对其抗小鼠艾氏腹水癌 (EAC) 的作用进行了研究, 结果发现冬虫夏草醇提物有明显的抑癌作用, 且作用与剂量呈明显正相关。发现虫草醚提物是其抗肿瘤作用的有效部位, 冬虫夏草水提物对小鼠皮下移植 Lewis 肺癌的生长和小鼠自发肺部转移均有明显的抑制作用。虽然不同的观察者对冬虫夏草抗肿瘤作用的活性部位认识不一, 但均证明冬虫夏草确有抗肿瘤作用。研究了冬虫夏草温水提取物 (ECS) 的体内、外抗肿瘤作用, 发现 ECS 能显著延长接种 EAC 和接种 Meth-A 纤维瘤细胞的 BALB/c 小鼠的生存期, 而体外 ECS 对 EAC 和 Meth-A 细胞既无细胞毒作用, 也无生长抑制作用。小鼠 EAC 接种前经 X 光照射则能明显降低 ECS 的抗肿瘤作用, 提示 ECS 可能

主要是通过调节宿主的免疫功能而发挥抗肿瘤作用。

有人采用 ^{125}I 释放法检测小鼠体内、外和人的体外天然杀伤细胞 (NK) 活性, 同时以 Lewis 肺癌细胞对小鼠进行肿瘤克隆形成试验, 研究了冬虫夏草醇提液对小鼠和人 NK 细胞活性及小鼠肿瘤克隆形成的影响。表明冬虫夏草醇提液能增强小鼠和人 NK 细胞活性, 并能防止免疫抑制小鼠 NK 细胞活性的降低, 抑制小鼠肿瘤克隆的形成。此外, 冬虫夏草对体外喉癌细胞增殖性生长有直接抑制作用。

由于天然冬虫夏草资源紧缺, 其代用品及人工培养菌丝相继问世。已对甘肃产虫草新种 *C. gansuensis* sp. nov. 的提取物作了抗肿瘤作用的初步研究, 发现其对 P338 和 Hep 瘤株具有一定的抑制作用, 对荷瘤小鼠生命延长率分别达 48.5% 和 32.4%, 并能使 C57BL 小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬功能增强。对蚕蛹虫草的抗肿瘤作用研究表明: 蚕蛹虫草水煎剂能明显抑制 C57BL 小鼠 S_{80} 瘤块生长, 延长荷瘤小鼠寿命, 降低小鼠荷瘤率, 明显抑制小鼠 Lewis 肺癌原发灶生长和自发肺部转移, 促进小鼠脾淋巴细胞转化率, 激活腹腔巨噬细胞吞噬活性。体外试验表明, 蚕蛹虫草具有直接抑制喉癌细胞生长及集落形成的作用。临床上应用人工虫草制剂 (心肝宝胶囊) 治疗晚期肺癌 50 例, 发现其对提高免疫功能, 控制肿瘤生长等有一定的疗效, 36 例晚期癌症患者采用人

* 收稿日期: 2000-11-01

作者简介: 李绍平 (1964-), 男, 安徽肥西人, 主管药师, 博士。1998、1999 年分别赴香港中文大学和香港科技大学访问研究, 主要从事中药质量标准及活性成分与新药的研究开发。Tel (0551) 5903375 Fax: (0551) 5903375 E-mail: shaopingli@ah163.com

工虫草菌粉 金水宝胶囊治疗 观察发现,金水宝胶囊可提高癌症患者的细胞免疫功能,改善某些临床症状^[4]。虫草菌丝与抗癌药联合应用,可增强环磷酰胺、长春新碱的抗癌活性。

2 抗肿瘤活性成分

目前从虫草中分离鉴定的化合物主要有:甾醇类、核苷类、氨基酸和肽类、单糖和多糖及有机酸等。虫草素(cordycepin)是从蛹虫草 *C. militaris* 的培养物中分离鉴定出的一种核苷类物质,其对 EAC和人上皮癌细胞均有明显的抑制作用,能明显延长艾氏腹水癌接种小鼠的存活时间。虫草素抗肿瘤作用与其抑制 DNA和 RNA的合成有关。进一步研究表明^[5]虫草素可选择性抑制 mRNA,继而影响蛋白质合成,其对 L5178细胞增殖的 IC_{50} 为 $0.27 \mu\text{mol/L}$,抑制作用可被腺苷取消。这是因为虫草素与腺苷竞争核苷磷酸酶,阻止 mRNA的合成。此外,虫草素还可引起白血病细胞凋亡^[6]和有丝分裂细胞 S和 G₂期延长。

虽然虫草素有明显的抗肿瘤作用,但至今未有从冬虫夏草中分得或检出虫草素的报道,可见,冬虫夏草的抗肿瘤作用并非单一虫草素所为。由于多数从微生物中分得的多糖具有抗肿瘤作用,因此,虫草多糖也受到关注。

虫草多糖(PSCS) $10 \mu\text{g/mL}$ 刺激血单核细胞克隆(PSCS-MNC-CM)形成的条件介质能明显抑制人白血病细胞 U937的增殖,促进 U937细胞分化为成熟的单核巨噬细胞,后者可表达非特异性酯酶(NSE)活性和表面抗原 CD11b, CD14和 CD68。分化的 U937细胞也有吞噬和产生超氧自由基的功能。但虫草多糖或正常的 MNC-CM则无作用。PSCS可明显提高 MNC-CM中干扰素(IFN) γ 、肿瘤坏死因子(TNF) α 和白介素(IL)-1的水平,抗体中和试验进一步揭示: PSCS-MNC-CM抗肿瘤和分化作用源于升高的细胞因子,尤其是 IFN γ 和 TNF α ,两者协同抑制 U937细胞的增殖并诱导其分化,提示虫草多糖可通过激活宿主免疫反应而发挥抗肿瘤作用^[12]。

从大团囊虫草 *C. ophioglossoides* 培养液中分得一种蛋白结合多糖(SN-C),可明显延长瘤细胞(L5179Y, Meth-A, MMZ, EL4, P388D1, P338, MM46, MM102和 ILS)接种小鼠的生存期。体外试验也有明显抑瘤作用,并具剂量相关性,SN-C体外抗肿瘤作用可能与其抑制细胞对葡萄糖的摄取和 DNA合成有关。SN-C经超声和加热处理得到的糖基部分(CO-I)对接种 S_{180} 有一定的抑制作用, 100 mg/kg ip 对 MM46的抑制率达 62.2%; $2.5 \sim 10.0 \text{ mg/kg ip}$ 对荷瘤(EAC, L1210, P388和 EL4)小鼠的生存期有一定的延长作用。CO-I ip (5 mg/kg)能明显增加腹腔巨噬细胞的数量与功能,作用于给药 4 d后达高峰。CO-I体外不抑制肿瘤细胞的生长,其抗肿瘤作用可能与宿主介导有关。SN-C除去 CO-I后的溶液用 10% NH_4OH 沉淀可得半乳糖胺葡萄糖苷(CO-N), CO-N能显著抑制腹腔接种 S_{180} 肿瘤细胞的增殖,延长荷瘤(EAC和 IMC癌)小鼠的生存期,总给药量相同时,每日给药较隔日给药有效。 $20 \sim 60 \mu\text{g/mL}$ CO-N可明显抑制体外培养的 IMC和 P388D细胞的增殖。进一步研究发

现: CO-N可与 EAC细胞膜结合,抑制葡萄糖的跨膜转运,高剂量时具直接抗肿瘤作用,低剂量时通过宿主发挥间接作用。构效关系分析的结果提示: CO-N抗肿瘤活性与其相对分子量大小无关。可以推测:糖蛋白或糖肽可与细胞膜上的特定结构(受体?)结合,影响细胞代谢过程,产生抗肿瘤作用。因此,糖蛋白或糖肽中与受体结合的某些结构(包括 1~3级结构)可能是其产生抗肿瘤活性所必需的,而无蛋白结合的多糖则主要是通过促进机体的免疫功能间接发挥抗肿瘤作用。

Kuo等对虫草甲醇提取物经硅胶柱层析,用正己烷-正己烷-EtOAc, EtOAc, EtOAc-MeOH和 MeOH分步洗脱得到的 15个组分进行抗肿瘤作用试验,发现 CS-36-39和 CS-48-51能显著抑制 K562, Vero, Wish, Calu-1和 Ruj1等肿瘤细胞的生长,阻断肿瘤细胞对³H胸腺嘧啶的摄取,抑制 DNA合成,提示冬虫夏草中含有抑制肿瘤生长的成分,且该组分并非为多糖或虫草素^[7]。Bok等^[8]采用活性检测引导分离的方法,从虫草甲醇提取物中分得两个甾体化合物,对 K562, WM-1314, Jarkat, HL-60和 EMPI-8226肿瘤细胞增殖均有明显的抑制作用。这两种抗肿瘤甾体化合物与 Kuo等认为的肿瘤生长抑制物是否相同,尚待研究。

总之,冬虫夏草的抗肿瘤作用非单一成分所为,其活性成分可能包括: 1)多肽或蛋白质:由于冬虫夏草为真菌寄生在昆虫体内而形成的复合体,真菌在昆虫体内生长繁殖时可能会分泌出抑制昆虫核酸或蛋白质合成的多肽或蛋白质,从而阻止昆虫的生长,这些多肽或蛋白质具抗肿瘤作用。冯孝章^[9]从虫草菌丝体中分离鉴定了 6个环二肽类化合物,初步药理试验表明: L-甘 L-脯环二肽具有抗癌(KB细胞)和增强免疫的生理活性。 2)核苷类衍生物:虫草素是一种具抗肿瘤作用的核苷类物质,虽然从冬虫夏草中尚未发现,但其他核苷衍生物却广泛存在于冬虫夏草中,这些物质可能与核苷类物质竞争 DNA或 RNA聚合酶,抑制核酸的合成,产生抗肿瘤作用。 3)多糖类:大量实验证明多糖类物质具促进非特异性免疫反应,提高机体免疫功能的作用,其可通过宿主介导而发挥抗肿瘤作用。由于天然冬虫夏草价格昂贵,现有抗肿瘤活性成分研究多以人工虫草为对象,而我们采用毛细管电泳分析发现:天然冬虫夏草与人工虫草菌丝的水溶性成分存在明显差异。因此,不能完全以人工虫草代替天然冬虫夏草抗肿瘤活性成分的研究,此外,有必要加强对天然冬虫夏草多肽和蛋白类成分的活性研究。

3 抗肿瘤作用机制

体内、外实验及临床实践均证明,冬虫夏草确有抗肿瘤作用,并可能与多种成分有关,因此冬虫夏草抗肿瘤作用机制也非单方面的。主要有: 1)直接作用:冬虫夏草的抗肿瘤活性成分通过抑制核酸、蛋白质合成或葡萄糖跨膜转运,直接抑制肿瘤细胞的生长; 2)间接作用:机体的免疫反应是影响肿瘤发生与发展的重要因素,冬虫夏草多糖类成分能促进免疫细胞的增殖、分泌,增强免疫细胞的功能,通过宿主介导而发挥抗肿瘤作用。此外,免疫逃逸是机体免疫功能丧失对肿

瘤细胞监视作用的重要原因^[10],免疫逃逸现象的产生是由于肿瘤细胞分泌一种抑制物质,使其Ⅱ型主要组织相容性(抗原)复合物(MHC)基因表达下调,或对宿主T细胞分泌的细胞因子反应性下降所致^[11]。冬虫夏草提取物可提高肿瘤细胞表面Ⅱ型MHC的表达,使宿主免疫可对MHCⅡ型抗原表达下调的肿瘤细胞发挥有效的免疫监视作用。

参考文献:

- [1] Nakamura K, Yamaguchi Y, Kagota S, *et al.* Activity of in vivo kupffer cell function by oral administration of *Cordyceps sinensis* in rats [J]. *Jpn J Pharmacol*, 1999, 79: 505-508.
- [2] Chen Y J, Shiao M S, Lee S S, *et al.* Effect of *Cordyceps sinensis* on the proliferation and differentiation of human leukemia U937 cells [J]. *Life Sci*, 1997, 60: 2349-2359.
- [3] Kiho T, Yamane A, Ji H, *et al.* Polysaccharides in fungi. XXXVI. Hypoglycemic activity of a polysaccharide (CS-F30) from the cultured mycelium of *Cordyceps sinensis* and its effect of glucose metabolism in mouse liver [J]. *Biol Pharm Bull*, 1996, 19 (2): 294-296.
- [4] 周岱翰,林丽珠.金水宝胶囊对36例晚期癌症患者功能的影响[J].*中国中西医结合杂志*, 1995, 15 (8): 476-478.
- [5] Ioannidis P, Curtis N, Havredaki M, *et al.* The polyadenyla-

tion inhibitor cordycepin (3' dA) cause a decline in c-MYC mRNA levels without effecting c-MYC protein levels [J]. *Oncogene*, 1999, 18 (1): 117-125.

- [6] Koc Y, Urbaco A G, Sweeney E B, *et al.* Induction of apoptosis by cordycepin in ADA-inhibited TdT-positive leukemia cells [J]. *Leukemia*, 1996, 10 (6): 1019-1024.
- [7] Kuo Y C, Lin C Y, Tsai W J, *et al.* Growth inhibitors against tumor cell in *Cordyceps sinensis* other than cordycepin and polysaccharides [J]. *Cancer Invest*, 1994, 12(6): 611-615.
- [8] Bok J W, Lerner L, Chilton J, *et al.* Antitumor sterols from the mycelia of *Cordyceps sinensis* [J]. *Phytochemistry*, 1999, 51 (7): 891-898.
- [9] 冯孝章.冬虫夏草菌丝体有效成分的化学研究[M].*中国医学科学院中国协和医科大学年鉴*.北京:中国医学科学院学报编辑部,1990.
- [10] Kurukohchi K M, Carrington D L, Mann T B, *et al.* Expression of HLA class I molecules and transporter associated with antigen processing in hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 1996, 23: 1181-1188.
- [11] Chiu J H, Ju C H, Wu L H, *et al.* *Cordyceps sinensis* increase the expression of major histocompatibility complex class II antigens on human hepatoma cell line HA22T/VGH cells [J]. *Am J Chin Med*, 1998, 26 (2): 159-170.

肠道内微生态环境对中草药体内代谢的影响

孙艳¹,李雪驼¹,殷素兰^{2*}

(1. 中国科学院大连化学物理研究所 生化工程室,辽宁 大连 116023; 2 大连旅顺口区人民医院,辽宁 大连 116041)

摘要:天然中草药的有效成分及其在人体内的代谢过程机制是中药研究的热点,但一直都处于探索阶段。简介了肠道内微生态环境的性质和意义,并以苷类为重点分析了中草药在人体内的代谢过程和药效之间的紧密联系。

关键词:中草药;肠内菌群;微生态环境;苷类;肠肝循环;代谢

中图分类号: R282.71; R969.1 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2001)04-0375-03

Effect of intestinal microecological environment on internal metabolism of traditional Chinese herbs

SUN Yan¹, LI Xue-tuo¹, YIN Su-lan²

(1. Biochemical Engineering Laboratory, Dalian Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences, Dalian Liaoning 116023, China; 2. People's Hospital in Lishunkou District of Dalian, Dalian Liaoning 116041, China)

Key words traditional Chinese herbs; intestinal flora; microecological environment; glucoside; circulation of intestine and liver; metabolism

从19世纪末开始,肠道微生物生态学,即肠道正常微生物群的研究进入了细胞水平和分子水平,与现代医学许多学科有联系。肠道正常微生物群实际上参与了人体的生理、生化、病理、病理生理和药理过程。中医从整体出发,研究人体的平衡与失调问题,并通过中药使失调恢复平衡,与肠道内微生态环境的平衡理论有异曲同工之处。中草药主要为口服药

剂,其代谢与肠道微生物群关系密切。了解微环境对中药代谢的作用,对中药治疗与微生物生态学的发展都非常重要^[1]。目前,日本等国家在此方面做了许多工作,在肠道微生态环境对一些单一成分的药理代谢等问题上得到一定的结果。但由于中草药有效成分极其复杂,其药效发挥更是与诸多因素有关,所以微环境对中药代谢的影响还处于探索阶段。

* 收稿日期: 2000-12-08

基金项目: 中国科学院生物科学与技术研究特别支持费课题(1998-11~2001-11)

作者简介: 孙艳(1974-),女,山东省人,在读博士研究生。研究方向: 药物代谢与微生态环境 Tel (0411) 4671991-859

E-mail sunyan@ms.dicp.ac.cn