

单味中药及其有效成分逆转白血病多药耐药性的研究进展

曹林娟, 韩艳秋*, 孟学民*

(内蒙古医学院附属医院 血液内科, 内蒙古 呼和浩特 010050)

摘要: 患者对化疗药物产生多药耐药性是白血病化疗失败的主要原因。中药以其高效低毒的特点在白血病多药耐药性的逆转中显示了巨大的优势。就目前研究发现可作为白血病多药耐药逆转剂的单味中药进行评述。

关键词: 中药; 白血病; 多药耐药性; 逆转

中图分类号: R282.710.5

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2008)01-0144-05

Advances in studies on reversing of multidrug resistance in leukemia by single Chinese materia medica and its components

CAO L in-juan, HAN Yan-qiu, M EN G Xue-m in

(Department of Hematology, Affiliated Hospital of Innemongolia Medical College, Huhhot 010050, China)

Key words: Chinese materia medica (CMM); leukemia; multidrug resistance; reverse

白血病患者对化疗药物产生多药耐药性是白血病化疗失败的原因。多药耐药(multidrug resistance, MDR)是指白血病细胞一旦对某种药物产生耐药,同时对其他结构和作用机制不同的多种化疗药物也产生交叉耐药性。目前已发现维拉帕米、奎尼丁、环孢霉素等多种逆转剂,但由于所需浓度太高,不良反应较多而使其临床应用受到限制。中药作为一种高效、低毒的耐药逆转剂,正越来越受到世人的关注。

1 皂苷类

皂苷在自然界中分布广泛,按照类型可分为甾体皂苷和三萜皂苷,是由甾体或三萜结构作为苷元母核和各种糖以不同形式结合而形成的,仅植物中发现的甾体皂苷元就达近百种。其抗肿瘤作用机制主要是直接抑制肿瘤细胞,促进肿瘤细胞凋亡、对肿瘤细胞的诱导分化及抑制血管生成等作用^[1]。常用中药如人参、绞股蓝、刺五加等中含有皂苷成分,且多为有效成分。

1.1 人参: 是中医临床补气要药,含有多种皂苷及多糖成分。人参皂苷具有抗肿瘤作用。王利等^[2]用MTT法测定人参总皂苷(total saponins of *Panax ginseng*, TSPG)作用白血病多药耐药细胞株K562/A02后对阿霉素(A doxian ycin, ADM)的药物敏感变化;免疫组化法检测mdr-1基因产物P-gp及凋亡调控基因产物bc1-2的表达;RT-PCR法检测TSPG作用后K562/A02细胞mdr1 mRNA表达。结果表明TSPG能增强ADM对K562/A02细胞的毒性作用,逆转效率与浓度呈正相关;TSPG作用后P-gp和mdr1 mRNA的表达均降低,bc1-2表达变化无显著性差异。故认为TSPG能部分逆转K562/A02细胞的耐药性,机制主要是下调mdr1 mRNA

NA表达,导致P-gp减少;与bc1-2基因表达变化无显著相关。

立彦等^[3]选择80 μmol/L人参皂苷Rb₁研究其逆转急性早幼粒白血病细胞株HL-60/VCR的作用。在药敏实验中,80 μmol/L人参皂苷Rb₁组IC₅₀约在0.49 μg/mL,不加药组IC₅₀约在1.3 μg/mL,用药前细胞耐药倍数为335.8倍,用药后耐药倍数为126倍,人参皂苷Rb₁的耐药逆转倍数为2.65倍。流式结果证实人参皂苷Rb₁是通过抑制P-gp的功能,从而提高肿瘤细胞对化疗药物的敏感性。

1.2 绞股蓝: 绞股蓝总皂苷(gypenosides, GP)是从绞股蓝中提出的皂苷类混合物,具有抗癌、抗衰老、抗溃疡、镇痛、降血脂等作用。范莉等^[4]选择24例急性粒细胞白血病(acute myelogenous leukemia, AML)患者研究了GP对P-gp高表达的白血病细胞对化疗药物敏感性的影响。用SP免疫组化法检测其P-gp表达情况,MTT法测定白血病细胞半数抑制浓度。结果显示:16.67%初治患者和58.33%难治或复发AML患者P-gp表达增高;P-gp高表达的AML细胞对阿糖胞苷(cytosine arabinoside, Ara-c)和柔红霉素(Daunorubicin, DNR)药物敏感性低于低水平表达者。无细胞毒剂量的GP可显著增强Ara-c和DNR对P-gp高表达和低表达AML细胞增殖的抑制作用,且其作用强度无显著性差异。

1.3 三七: 三七总皂苷(*Panax notoginseng* saponins, PNS)是从三七中提取的一种有效部位,具有活血化瘀和补益之功效。研究证实PNS亦具有逆转白血病MDR的作用。史亦谦等^[5]以MTT法测定PNS注射液对K562和K562/VCR的直接细胞毒作用以及ADM对两种细胞的毒性作用,并计算耐

* 收稿日期: 2007-06-01

作者简介: 曹林娟(1982—),女,内蒙古呼和浩特人,内蒙古医学院2006级血液病学硕士研究生,主要从事白血病多药耐药性及其逆转机制的研究。E-mail: clj4076@163.com

* 通讯作者 韩艳秋 E-mail: qyh1016@sina.com

药倍数;用流式细胞仪测定PNS作用后两种细胞内ADM的浓度和P-gp的表达,并用维拉帕米(Verapamil, VER)作为阳性对照。发现PNS和VER虽然都能够增加耐药细胞内ADM的药物浓度,增加其细胞毒作用,但PNS能够下调P-gp的表达,与传统的钙离子拮抗剂VER的逆转机制不同(VER主要是通过与其耐药细胞膜上的P-gp相结合,阻止P-gp的蛋白磷酸化,减少其药物泵作用使细胞内化疗药物浓度增加,从而使多药耐药得以逆转)。

2 黄酮类

天然黄酮类化合物是植物体多酚类的信号分子及中间体或代谢物,包括黄酮、异黄酮、黄酮醇、异黄酮醇、黄烷酮、异黄酮醇、查耳酮等,广泛存在于植物、水果和蔬菜中。现代药理研究表明,天然黄酮类物质在心血管系统、内分泌系统和抗肿瘤方面具有明显的药理作用^[1]。已有研究证实多种黄酮类物质具有逆转白血病细胞多药耐药性的作用。

2.1 槲皮素(quercetin, Que):是一种天然黄酮类化合物,是槲树皮的主要成分之一。作为一种广泛的ATP酶抑制剂,Que在实验中^[6]被证实可竞争抑制P-gp的药泵活性,增加肿瘤细胞内药物积聚,发挥逆转多药耐药的作用。

钟华等^[6]用RT-PCR法测定了Que作用K562/A02细胞后耐药基因的表达,发现Que能抑制K562/A02细胞mdr1基因和P-gp的表达,流式细胞仪检测证实抑制mdr1基因表达所需浓度高于抑制P-gp表达所需浓度,提示Que可能在多个水平抑制P-gp表达。蔡讯等^[7]研究了Que对K562/ADM耐药细胞株的逆转作用,发现20~40 μmol/L的Que在体外能明显提高DNR对K562/ADM耐药株的敏感性,并能下调mdr1基因及其膜蛋白产物P-gp的表达,恢复DNA在细胞水平的异常分布,回归其作用靶点——细胞核,从而逆转多药耐药,说明Que可能是萜环类药物治疗白血病中有效且低毒的化疗增敏剂。

2.2 丹皮酚(paeonol, Pae):是牡丹皮的有效成分之一。孙慧君等^[8]研究了Pae对MDR的逆转作用,生长曲线法测定后发现Pae在非细胞毒性剂量(12.5 μg/mL)下能明显降低化疗药物ADM、DNR、VCR及长春花碱(vinblastine, VLB)对多药耐药白血病细胞株K562/ADM细胞的IC₅₀值,且能提高细胞内化疗药物浓度;与阳性对照VER的逆转作用相似。实验还发现Pae在非细胞毒性剂量下对K562/ADM细胞膜P-gp的分布没有显著影响。

2.3 姜黄素(curcumin, Cur)是从姜科植物姜黄的根茎中提取的主要成分,具有广泛的生物活性,其抗肿瘤作用是当前国内外研究的热点。常宏宇等^[9]研究了Cur对K562/A02细胞的逆转作用,发现2.5 mg/L Cur能增强K562/A02细胞对ADM、DNR、长春新碱(vincristine, VCR)及依托泊苷(Etoposide, VP-16)的敏感性。流式细胞仪检测的结果显示,Cur可明显增加K562/A02细胞内DNR的蓄留;RT-PCR的结果显示,Cur浓度与K562/A02细胞中mdr1 mRNA的表达呈负相关,表明Cur逆转K562/A02细胞的耐药性主要通过下调细胞中mdr1 mRNA的表达来实现。王磊等^[10]研究证

实Cur与ADR合用对HL-60/ADM细胞可产生单纯相加至增强的协同杀伤效果,尤其是Cur与低浓度ADM的协同作用更为显著。提示在临床应用时,两药若合用,既产生显著的协同杀伤效果,有效逆转耐药,又可避免ADM的不良反应。

3 多糖及寡糖类

大量实验研究表明,多糖和寡糖不仅是中药单味药的主要生物活性成分之一,也是中药复方发挥药理作用的物质基础之一,具有免疫调节、抗肿瘤、抗病毒、抗辐射、降血糖、抗凝血、抗溃疡等广泛的生物学活性^[1]。

3.1 当归:为伞形科植物当归的干燥根,味甘、辛,性温。当归多糖具有重要的抗肿瘤活性。张育等^[11]研究了当归药物血清逆转K562/A02细胞对ADM的耐药性,发现当归药物血清在无毒剂量能增强ADM对K562/A02的毒性作用,而对K562/S无上述作用。表明当归部分逆转了K562/A02的耐药性,提高K562/A02对ADM敏感性,从而提示当归既是一种抗肿瘤药物,又是一种耐药逆转剂。因此在联合化疗中,一方面当归本身可杀伤肿瘤细胞,另一方面又可作为一种逆转剂而提高其他药物对白血病细胞的毒性作用。

3.2 刺五加:为五加科植物刺五加的根皮,具有明显的补益强壮作用,临床可用于多种中晚期肿瘤的治疗。研究显示刺五加多糖亦具有逆转MDR的作用。史亦谦等^[12]以MTT法测定刺五加对K562/S和K562/ADM的直接细胞毒作用;测定DNR对细胞的毒性作用;测定不同浓度刺五加作用后DNR的细胞毒性变化;采用荧光法测定细胞内DNR浓度的变化。结果发现刺五加在高浓度(>200 μg/mL)情况下具有一定的抗肿瘤作用,而在无或低细胞毒浓度(50~200 μg/mL)下可以使耐药细胞K562/ADM对DNR的敏感性增加,且呈一定的量效关系;且刺五加能显著提高K562/ADM细胞内DNR的浓度,而对敏感细胞K562/S无显著影响,提示刺五加通过提高耐药细胞内DNA的量而增强DNR对耐药细胞的毒性作用,从而逆转白血病细胞多药耐药性。刺五加逆转MDR的机制可能有:直接影响细胞膜的组分变化,改变细胞膜的通透性,减少化疗药物的外排,提高细胞对药物的蓄积能力;通过诱导或促诱导细胞产生IFN-α或IL-2等细胞因子而间接达到逆转作用;由于其钙通道阻滞作用,抑制P-gp的外排药物作用;可能通过影响肿瘤细胞的增殖和凋亡与化疗药物起协同抗癌作用;可能通过mdr1/P-gp以外途径而起作用,如通过影响谷胱甘肽S转移酶或细胞色素P450酶的活性而达到逆转作用。

4 生物碱类

生物碱是一类在中药中广泛分布的结构多样的天然有机化合物。近年的药理实验表明,生物碱类物质具有多种生物活性和明显的药理作用。苦参碱、汉防己甲素、贝母碱等都是近年研究较多的具有显著白血病多药耐药逆转作用的生物碱类物质。

4.1 苦参碱(matrine, MAT):是从苦参的干燥根中提取的一类四环喹啉生物碱,能降低mdr1的mRNA表达,使细

胞膜上P-gp量减少,从而逆转白血病细胞的多药耐药性。

李旭芬等^[13]采用MTT法检测MAT对K562、K562/ADM细胞的IC₅₀及其逆转K562/ADM细胞对VCR的耐药作用,并绘制细胞生长曲线变化;免疫组化测定细胞表面P-gp表达;光镜下观察细胞形态学改变;透射电镜下观察细胞结构变化。结果显示,4.0 mmol/L MAT可抑制两种细胞的生长;2.0 mmol/L MAT可降低K562/ADM细胞表现P-gp表达,增强VCR对K562/ADM的细胞毒性,其逆转耐药倍数为492.4倍;且MAT可诱导K562、K562/ADM细胞凋亡。丁艳芳等^[14]探讨了MAT对K562/ADM细胞对ADM耐药性的逆转作用。结果显示,50 μg/mL MAT可增加K562/ADM细胞内ADM浓度和该细胞凋亡率,使K562/ADM细胞的IC₅₀由原来的35.2 μg/mL降低至15.8 μg/mL,其逆转倍数为2.2倍。认为MAT可部分逆转K562/ADM细胞对ADM的耐药性。

4.2 汉防己甲素(tetrandrine, TTD):汉防己药理作用最强的成分,属双苄基异喹啉类生物碱,是弱的钙通道阻滞剂,也是目前临床研究的热点。

汉防己甲素又名粉防己碱,可以通过下调mdr1 mRNA的表达,引起细胞内P-gp的减少,使细胞内的化疗药物明显增加而起到逆转作用。流式细胞仪检测Annexin-V还发现经TTD作用后,K562/ADM细胞在ADM存在的情况下,Annexin-V明显增强,凋亡细胞明显增加,故认为这种促进细胞凋亡的作用也可能参与了TTD对K562/ADM耐药性的逆转^[15]。陈宝安等^[16]选择位于膜表面P-gp、MRP1、BCRP耐药蛋白及其相应的抗体为研究体系,制备蛋白芯片,直接对TTD和屈莫昔芬作用12、24和48 h的K562/ADM细胞进行检测。结果表明:TTD和屈莫昔芬对K562/ADM细胞的P-gp下调呈时间依赖性,联合作用24 h可下调P-gp表达,单独作用48 h均可下调P-gp表达,联合用药时下调作用明显,不同检测时间均未见下调MRP1和BCRP的表达,提示TTD和屈莫昔芬具有协同逆转MDR的作用,且TTD的作用与MRP1和BCRP的表达无关。

4.3 川芎嗪(tetramethylpyrazine, TMP):是川芎的主要有效成分之一,已证实它具有钙通道阻滞活性。其主要是通过与细胞P-gp上某些药物受体结合,充当P-gp竞争性底物,减少药物外排,增加细胞内药物积聚,并抑制蛋白激酶C活性,下调mdr1 mRNA表达水平达到逆转MDR的作用。

梁蓉等^[17]在体外以HL-60/ADM为靶细胞,发现TMP在100~320 mg/mL能增加HL-60/ADM细胞对多种化疗药物的敏感性,其逆转效果除了与TMP剂量依赖性外,尚与化疗药物种类有关。TMP对VCR的逆转效果较好,对DNR最差。研究还证实TMP不仅能下调P-gp表达,还可以轻度降低bcl-2的表达。赵永辰等^[18]的实验初步显示,TMP与化疗药物合用可逆转骨髓细胞多药耐药相关蛋白的高表达,降低骨髓白血病细胞比例,克服急性白血病多药耐药性。

4.4 浙贝母:浙贝母碱(peimine)是浙贝母主要活性成分之一,属于异甾类生物碱中的甾类生物碱,是通过直接抑制P-gp的表达,减少抗癌药物的泵出,增加抗癌药物在耐药细

胞内的蓄积而发挥作用的。胡凯文等^[19]将90例急性白血病患者分为治疗组(在常规化疗方案的基础上同时加用浙贝母粉口服)及对照组(选用常规化疗方案)观察浙贝母逆转白血病细胞的耐药情况。结果发现:在临床安全剂量下,浙贝母粉与常规化疗方案合用,可以明显降低白血病患者骨髓细胞P-gp的表达;降低骨髓中白血病细胞百分比;明显提高急性白血病患者,尤其是耐药蛋白P-gp高表达的病例和难治、复发病例的完全缓解率。

4.5 功劳木:为小檗科植物阔叶十大功劳或细叶十大功劳的干燥茎或茎皮。功劳木含小檗碱、小檗胺、药根碱等生物碱类成分。田春艳等^[20]将功劳木提取物作用于K562/ADM、MCF7/ADM细胞,MTT法显示ADM对该细胞的抑制率高于未用功劳木组;台盼蓝拒染试验测定显示应用功劳木提取物后,ADM对K562/ADM、MCF7/ADM细胞存活率为34.5%和38.5%,低于未用功劳木组的68.2%和77.4%,且有显著性差异($P < 0.01$);逆转K562/ADM、MCF7/ADM细胞耐药倍数分别为6.28和5.78;Rh123荧光技术显示随着功劳木提取物浓度的提高,K562/ADM细胞内药物浓度随之增高。该实验表明:功劳木提取物可提高ADM对耐药细胞的细胞毒作用,增加耐药细胞内药物浓度,从而达到逆转耐药性的作用。

功劳木的主要成分小檗碱(berberine, BBM)是一种双苄基异喹啉类生物碱,属钙调素拮抗剂。韩艳秋等^[21]探讨了BBM逆转K562/ADM细胞耐药性及其机制,MTT法显示BBM可增加K562/ADM细胞对ADM的敏感性,并呈剂量依赖性。流式及RT-PCR法显示BBM可提高K562/ADM胞内ADR浓度,下调mdr1 mRNA及抗凋亡基因survivin的表达。提示BBM可能通过克服P-gp介导的药物外排泵机制及诱导凋亡发挥逆转耐药性的作用。

5 其他

5.1 绿茶:绿茶提取物的主要成分是儿茶素,又以表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin-3-gallate, EGCG)量最高,占儿茶素的80%左右。赵芳等^[22]以EGCG体外逆转人白血病多药耐药细胞株K562/ADM对ADM的耐药性,MTT检测结果表明,EGCG在非细胞毒性剂量下(40、60、80 μmol/L)可显著降低耐药细胞对ADM的IC₅₀值,具有剂量依赖性。用免疫细胞化学方法检测EGCG作用前后细胞bcl-2和bax的表达水平,发现不同浓度EGCG作用后,K562/ADM细胞bax/bcl-2阳性率比和积分比均较处理组显著增加。故认为通过增加细胞内化疗药物浓度以及增加bax/bcl-2比值促进细胞凋亡是EGCG逆转耐药的机制。

5.2 补骨脂素(psoralen, Pso):是补骨脂的主要成分,为呋喃香豆素类化合物。临床观察表明,以补骨脂素为主要成分的药物有明确逆转白血病多药耐药作用。蔡宇等^[23]用补骨脂素逆转K562/ADM多药耐药细胞系,采用MTT法检测药物细胞毒性作用,发现补骨脂素能增强ADM对耐药株K562/ADM的杀伤作用,显著降低ADM对K562/ADM的IC₅₀,表明补骨脂素对MDR具有逆转作用。蔡革等^[24]用补

骨脂素作用于HL-60敏感细胞和HL-60/HT耐药细胞,并在不同浓度、不同时间测定了二者细胞内Ca²⁺浓度,发现补骨脂素对HL-60细胞内Ca²⁺浓度影响不大,但对HL-60/HT细胞内Ca²⁺浓度的影响呈负相关,故推测补骨脂素可能是通过降低耐药细胞内Ca²⁺浓度从而减少细胞内药物三尖杉酯碱(harringtonine, HT)泵出细胞外而达到逆转作用的。

5.3 冬凌草甲素(oridonin):为冬凌草中的有效成分,是一种贝壳杉烯二萜类化合物,研究证实冬凌草甲素亦具有逆转MDR的作用。邹俊辉等^[25]研究证实冬凌草甲素从6 μmol/L开始发挥作用,可诱导K562/A02和K562细胞凋亡,显著提高该细胞内DNR的浓度,逆转K562/A02细胞对DNR和高三尖杉酯碱(homoharringtonine, HHT)的耐药性。郭娟娟等^[26]的研究进一步证实较低浓度的冬凌草甲素可显著下调K562/A02细胞多药耐药蛋白P-gp的表达,显著降低DNR、HHT的IC₅₀值,对DNR的耐药倍数由40.5倍降至4.4倍,对HHT的耐药倍数由98倍降至10.2倍;DNR与冬凌草甲素联合处理细胞,非常显著地提高了耐药细胞内DNR的浓度。

5.4 蟾酥灵(bufalin, Buf):是从蟾酥中提取的蟾毒配基之一,为甾体类化合物。高晓东等^[27]以MTT比色法观察其对HL-60/ADR细胞的抑制作用,用流式细胞仪检测细胞凋亡率。结果蟾酥灵抑制HL-60/ADR耐药细胞的生长,药物浓度与HL-60/ADR细胞生长抑制率之间呈指数关系;且随着药物浓度的增加,HL-60/ADR细胞凋亡率也增加。蟾酥灵与雄黄合用时亦有协同作用,且呈剂量依赖性,其作用机制可能与下调P-gp表达有关。

6 结语

中药作为MDR逆转剂安全、有效、作用持久,对正常组织毒性小,具有明显的优势。且多数中药在逆转白血病细胞MDR的同时,还具有抗肿瘤以及调节免疫等功能,能够从整体上提高对白血病的治疗水平,延长患者的生存期。中药逆转白血病MDR的机制可概括为:(1)直接下调mdr1 mRNA表达,降低P-gp的表达。浙贝母、人参、三七、苦参、槲皮素等就是通过这种机制达到逆转MDR的。(2)作为钙拮抗剂,与细胞膜上的P-gp结合,阻断其药物泵作用,提高细胞内化疗药物浓度,有效杀伤耐药细胞。汉防己、补骨脂、川芎、丹皮酚等即具有钙通道阻滞作用。(3)作用于凋亡调控基因,诱导细胞凋亡。苦参、汉防己、冬凌草、小檗胺、绿茶等不仅可降低P-gp表达,还可通过影响细胞增殖与凋亡,与化疗药物起协同作用。

但是中药在逆转白血病MDR方面也存在许多不足。对于传统的中医理论来讲,如何比较耐药和敏感证型之间的差异,确定其基本病因病机,进而确定治疗原则和临床用药是摆在广大学者面前的一个全新课题。目前,对于中药逆转剂的研究主要是体外研究,这些逆转剂在体内是否有效,尚需进一步临床研究证实。中药复方是中药治疗的优势所在,因此运用中医组方的原理对复方中有效成分进行分析、提纯,将多种逆转剂联合应用,必将更大程度地发挥中药方剂增敏、增效、减毒的作用。MDR形成机制复杂,而中药的逆转靶

点主要集中在P-gp的表达上,今后应从多角度、多层次研究,以寻求中药逆转剂的更大突破。总之,在探索中药逆转MDR的可行性过程中,除着力于中药单体药理学研究外,还要结合中药复方作用的整体性,结合中医理论的基本观点和原则,多角度、多层次地进行中药逆转剂的系统研究,独辟中药逆转MDR的有效途径。

参考文献

- [1] 张永祥. 中药药理学新论 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004.
- [2] 王利, 唐宗山, 黄宗干, 等. 人参皂甙逆转K562/A02细胞对DOX耐药性的研究 [J]. 重庆医科大学学报, 2003, 28(4): 424-429.
- [3] 立彦, 王自正, 俞腾飞, 等. 人参皂甙Rb₁对耐长春新碱的急性早幼粒白血病(HL60/VR)细胞多药耐药逆转的实验研究 [J]. 放射免疫学杂志, 2005, 18(5): 362-366.
- [4] 范莉. 绞股蓝总皂苷对P-糖蛋白高表达急性粒系白血病细胞化疗药物敏感性的影响 [J]. 衡阳医学院学报: 医学版, 2000, 28(4): 345-347.
- [5] 史亦谦, 田同德. 三七总皂苷体外逆转K562/VR细胞多药耐药的实验研究 [J]. 中国中医药科技, 2005, 12(5): 292-295.
- [6] 钟华, 顾春红, 腾晔, 等. 槲皮素对K562/A02细胞多药耐药基因及糖蛋白表达的影响 [J]. 上海医学, 2004, 27(1): 20-21.
- [7] 蔡讯, 陈芳源, 韩洁英, 等. 槲皮素逆转白血病细胞株K562/ADM多药耐药的研究 [J]. 肿瘤, 2004, 24(4): 354-358.
- [8] 孙慧君, 王晓琦, 于丽敏, 等. 丹皮酚对MDR逆转作用的研究 [J]. 解剖科学进展, 2000, 6(1): 59-61.
- [9] 常宏宇. 姜黄素对K562/A02细胞上P-gp的表达及其功能的影响 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2005, 21(2): 240-243.
- [10] 王磊, 柯红, 王一羽, 等. 姜黄素与阿霉素联合应用对白血病耐药细胞株HL-60/ADR的生长抑制影响 [J]. 肿瘤, 2006, 26(12): 1078-1082.
- [11] 张育, 顾健, 孙振华, 等. 当归药物血清逆转K562/A02细胞对阿霉素耐药性的初步观察 [J]. 中医理论与临床, 2005, 21(4): 43-44.
- [12] 史亦谦, 邓雯, 朱宁希, 等. 刺五加体外逆转K562/ADR细胞多药耐药性的初步研究 [J]. 中国中医药科技, 2004, 11(2): 93-96.
- [13] 李旭芬, 张苏展, 郑树, 等. 苦参碱对K562及其多药耐药细胞K562/Vin的细胞生物学影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2002, 18(10): 1233-1238.
- [14] 丁艳芳, 谢霞, 赵瑾瑶, 等. 苦参碱逆转人白血病K562/ADM细胞对阿霉素耐药性的研究 [J]. 2004, 26(4): 256-260.
- [15] 许文林, 江云伟, 王法春. 汉防己甲素逆转白血病细胞株K562/ADM多药耐药性机制研究 [J]. 实用癌症杂志, 2003, 18(4): 347-350.
- [16] 陈宝安, 杜鸢, 张春秀, 等. 应用蛋白质芯片对汉防己甲素单用及与屈洛昔芬伍用逆转白血病细胞耐药机制的研究 [J]. 中国实验血液学杂志, 2005, 13(6): 999-1003.
- [17] 杨平地. 川芎嗪对白血病HL-60/VR细胞多药耐药的逆转及机制研究 [J]. 中华血液学杂志, 1999, 20(6): 323-324.
- [18] 赵永辰, 陈信义, 许亚梅, 等. 川芎嗪逆转急性白血病多药耐药性的初步临床研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2003, 10(12): 10-12.
- [19] 胡凯文, 陈信义, 左明焕. 浙贝母逆转白血病(肿瘤)细胞耐药的临床与实验研究 [J]. 中国医药学报, 2004, 19(21): 68-71.
- [20] 田春艳, 张凤春, 林玉梅, 等. 中药功劳木逆转K562/ADM、MCF7/ADM细胞的作用 [J]. 第四军医大学学报, 2004, 25(3): 236-240.
- [21] 韩艳秋, 袁家颖, 石永进, 等. 小檗胺逆转K562/A02细胞耐药性及其机制 [J]. 中国实验血液学杂志, 2003, 11(6): 604-608.
- [22] 赵芳, 张茂宏, 李利珍, 等. 表没食子儿茶素没食子酸酯逆转人白血病细胞多药耐药性及机制研究 [J]. 临床血液学杂志, 2005, 18(1): 33-36.
- [23] 蔡宇, 蔡天革, 唐凤德, 等. 补骨脂素逆转K562/ADM多药耐药细胞系耐药性研究 [J]. 中国肿瘤临床, 2004, 31(3): 146-149.
- [24] 蔡天革, 蔡宇, 陈冰. 补骨脂素对HL60/HT耐药细胞的

- 逆转作用及对细胞内钙离子浓度的影响[J]. 中草药, 2006, 37(6): 881-884.
- [25] 邹俊晖, 冯长伟, 潘祥林, 等. 冬凌草甲素诱导多药耐药细胞系K562/A02凋亡、逆转耐药性的研究[J]. 安徽中医学院学报, 2000, 19(3): 33-36.
- [26] 郭娟娟, 潘祥林, 冯长伟, 等. 冬凌草甲素逆转多药耐药细胞系K562/A02耐药性的研究[J]. 上海医学, 2002, 25(1): 43-46.
- [27] 高晓东, 陈 焯, 丁润生, 等. 蟾酥灵对HL-60/ADR作用的研究[J]. 交通医学, 2002, 16(5): 506-507.

菊花提取物抗肿瘤作用的研究进展

孙向珏¹, 沈汉明², 朱心强^{1*}

(1. 浙江大学营养学食品安全研究所, 浙江 杭州 310058;
2. 新加坡国立大学社区、职业与家庭医学系, 新加坡 117597)

摘 要: 菊花提取物中含有多种抗肿瘤成分, 如木犀草素、芹菜素以及小白菊内酯等。其抗肿瘤的主要作用机制包括抑制肿瘤细胞生长, 抑制恶性肿瘤细胞的侵袭、转移, 增强肿瘤细胞对化疗药物的敏感性, 以及抗氧化、抗诱变, 增强免疫功能等。菊花具有潜在的抗肿瘤价值, 可进行进一步的研究以拓展其应用, 为恶性肿瘤的临床治疗提供新的思路。

关键词: 菊花; 提取物; 抗肿瘤活性

中图分类号: R286.91 **文献标识码:** A **文章编号:** 0253-2670(2008)01-0148-04

Advances in studies on antitumor effect of *Chrysanthemum morifolium* extract

SUN Xiang-jue¹, SHEN Han-ming², ZHU Xin-qiang¹

(1. Institute of Nutrition and Food Safety, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China; 2. Medical Department of Community, Occupation, and Family, Singapore State-Run University, 117597, Singapore)

Key words: *Chrysanthemum morifolium* Ramat.; extract; antitumor activity

菊花 *Chrysanthemum morifolium* Ramat. 为菊科菊属植物, 多年生半木质化草本。其作为药用, 首见于《神农本草经》。菊花品种较多, 按《中国药典》2005年版记载, 药用菊花主要有滁菊、毫菊、贡菊和杭菊4个品种。菊花中的药用成分主要包括黄酮类化合物、挥发油、绿原酸等, 而其所含的多种黄酮类化合物以及挥发油中的萜类化合物具有抗肿瘤作用。现就菊花提取物的抗肿瘤作用综述如下。

1 菊花提取物中的主要抗肿瘤成分

1.1 黄酮类化合物: 该类化合物通常分为6类, 即黄酮醇、黄酮、异黄酮、黄烷酮、黄烷醇以及花色素。不同的黄酮类化合物因其苯环上取代基的不同而具有不同的抗肿瘤活性。如以不同数量的羟基在苯环的不同位置取代时, 其抗肿瘤、抗增殖活性以及抑制蛋白激酶C (protein kinase C, PKC) 等的作用效果就会相差很大^[1]。

1.1.1 木犀草素 (luteolin): 3', 4', 5, 7-四羟基黄酮, 属弱酸性四羟基黄酮类化合物, 是一种具有代表性的天然黄酮。其分子式为C₁₅H₁₀O₆, 相对分子质量为286.23, 微溶于水, 溶于碱溶液, 正常条件下稳定, 纯品为黄色结晶状粉末。木犀草素日常饮食量极为丰富, 分布较广, 主要存在于金银花、菊花、荆芥、白毛

夏枯草等药物以及百里香、芽甘蓝、洋白菜、菜花、甜菜、椰菜和胡萝卜等蔬菜中, 主要以糖苷形式分布。木犀草素-7-O-β-D-葡萄糖苷在4类药用菊花中的量分别为毫菊0.0093%, 滁菊0.0303%, 杭菊0.0407%, 贡菊0.0469%^[2]。

1.1.2 芹菜素 (apigenin): 4', 5, 7-三羟基黄酮, 是一种分布广泛的黄酮类化合物。其分子式为C₁₅H₁₀O₅, 相对分子质量为270.25, 不溶于水, 易溶于醇、二甲基亚砜, 纯品呈浅黄或黄色微绿。芹菜素主要存在于蔬菜水果中, 如芹菜、洋葱、朝鲜蓟、苹果、桔子等。但是, 芹菜素主要是从匈牙利春黄菊 (母菊) *M. atricaria chamomilla* L. 中提取^[3]。芹菜素-7-O-β-D-葡萄糖苷在4类药用菊花中的量分别为毫菊0.0183%, 滁菊0.0273%, 杭菊0.0588%, 贡菊0.0187%^[2]。

1.2 挥发油类物质

1.2.1 小白菊内酯 (parthenolide, PTL or PN): 一种倍半萜烯内酯类化合物, 是天然草本菊花的重要活性成分。其分子式为C₁₅H₂₀O₃, 相对分子质量为248.3。近来研究发现PTL具有较强的抗肿瘤活性, 在体外可抑制多种肿瘤细胞株的DNA合成和生长增殖^[4]; 也有研究表明其对多种恶性肿瘤细胞的抗肿瘤效应与其细胞毒作用和细胞增殖抑制效应

* 收稿日期: 2007-04-11

作者简介: 孙向珏(1983—), 女, 浙江萧山人, 在读硕士研究生, 研究方向为植物化学物质的抗肿瘤作用。E-mail: luojue2008@163.com
Tel: (0571) 88208145

* 通讯作者 朱心强 E-mail: zhuxq@zju.edu.cn Tel: (0571) 88208143