莪术抗癌作用机制研究进展

黄臣虎¹, 陆茵^{1,2*}, 孙志广^{1,3}, 陈磊¹, 张蕾^{1*}

(1. 南京中医药大学药学院, 江苏 南京 210029; 2 江苏省方剂重点研究实验室, 江苏 南京 210046; 3 江苏省中医院, 江苏 南京 210029)

摘要: 莪术抗癌的作用机制主要包括抑制癌基因、激活抑癌基因及其蛋白的表达; 抑制肿瘤细胞的增殖、促进肿瘤细胞的凋亡; 抑制肿瘤血管生成; 抑制肿瘤细胞的侵袭和转移等。从莪术提取物及其抗癌有效成分的作用机制和构效关系等方面探讨其抗癌作用, 为莪术在抗癌领域内的研究提供理论依据和思路。

关键词: 莪术, 抗癌机制; 构效关系

中图分类号: R282 710 5 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2010)10-1745-03

Advances in studies on anti-cancer mechanism of *Curcuma Rhizoma*

HUANG Chenhu¹, LU Yin^{1,2}, SUN Zhiguang^{1,3}, CHEN Lei¹, ZHANG Lei¹

(1. College of Pharmacy, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, China; 2 Jiangsu Key Laboratory for TCM Formulae Research, Nanjing 210046, China; 3 Jiangsu Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

Key words: *Curcuma Rhizoma*; anti-cancer mechanism; structure-activity relationship

莪术是姜科植物蓬莪术 *Curcuma phaeocaulis* Valeton、广西莪术 *C. kwangsiensis* S. G. Lee et C. F. Liang 和温郁金 *C. wenyujin* Y. H. Chen et C. Ling 的干燥根茎, 味辛、苦, 性温, 归肝、脾经, 具有行气破血、消积止痛功效, 主要用于癥瘕痞块、瘀血经闭、食积胀满等症。在临床上, 莪术已用于癌症的治疗, 其抗癌有效成分 β-榄香烯已被制成注射液使用。鉴于莪术明显的抗癌作用, 本文对莪术中一些抗癌有效成分的作用机制及其构效关系的研究进展进行综述, 为莪术在抗癌领域的研究提供理论依据。

1 莪术中抗癌活性成分

莪术中主要抗癌活性成分有姜黄素 (curcumin)、β-榄香烯 (β-elemene)、γ-榄香烯 (γ-elemene)、莪术醇 (curcumol)、莪术酮 (curzerenone)、吉马酮 (germacrone)、异莪术烯醇 (isocurcumenol) 等。它们的抗癌作用靶点见表 1。

2 莪术的抗癌作用及其机制

对莪术的提取物研究发现, 莪术提取物的挥发油部位即莪术油 (1%~2.5%), 在 50 μg/mL 时对宫颈癌 HeLa 细胞有最佳抑制作用^[19]。有学者利用大鼠移植性肝癌模型, 对莪术油明胶微球的抗癌活性进行研究, 结果表明莪术油明胶微球经肝动脉灌注对大鼠移植性肝癌有较好的疗效, 能显著抑制肿瘤生长和延长大鼠生存时间^[20]。目前莪术中抗癌有效成分研究较多的是姜黄素、β-榄香烯、莪术醇, 它们具有多靶点的抗癌作用, 可能主要与细胞毒作用; 调控抑癌基因、癌

表 1 莪术中抗癌活性成分的作用靶点

Table 1 Acting target of antitumor activity constituents in *Curcuma Rhizoma*

有效成分	作用靶点
姜黄素	抑制癌基因 MDM2, 激活抑癌基因 HLJ1, 调控 bcl-2 和 survivin 蛋白表达 ^[1-3] ; 诱导细胞周期停滞, 抑制细胞增殖 ^[4] ; 下调细胞的 Ras 信号通路 ^[5] ; 降低细胞线粒体膜电位, 诱导肿瘤细胞凋亡 ^[6] ; 抑制 VEGF、bFGF 诱导的血管生成 ^[7-8] ; 抑制 MMPs 活性和 β1 整合素的表达, 抑制肿瘤的侵袭和转移 ^[9-10]
β-榄香烯	诱导细胞周期停滞, 抑制细胞增殖 ^[11-12] ; 诱导 caspases 3、7、9 的活性, 抑制 bcl-2 的表达, 使细胞色素 C 释放, 诱导肿瘤细胞凋亡 ^[11-13]
γ-榄香烯	抑制 HCT 8、KB、K562 和 EJ 细胞增殖 ^[14]
莪术醇	阻止 MCF7、MM231、HeLa 细胞 RNA 的合成, 抑制细胞增殖 ^[15] ; 抑制肿瘤的转移 ^[16]
莪术酮	抑制肝癌细胞和子宫内膜癌细胞的生长 ^[17]
莪术烯醇	抑制肝癌细胞和子宫内膜癌细胞的生长 ^[17]
异莪术烯醇	抑制肝癌细胞和子宫内膜癌细胞的生长 ^[17]
吉马酮	抑制人卵巢癌 A2780、结肠癌 HCT、鼻咽癌 KB 瘤株 ^[18]

基因及其蛋白的表达; 诱导细胞周期停滞, 抑制肿瘤细胞增殖; 调控细胞凋亡信号通路, 诱导肿瘤细胞凋亡; 抑制肿瘤血管生成; 抑制肿瘤的侵袭和转移等途径有关^[21]。

2.1 直接细胞毒作用: 有研究表明莪术的抗癌作用表现在对肿瘤细胞具有细胞毒作用。利用流式细胞仪观察姜黄素诱导结肠癌细胞株 (Colo 205) 细胞凋亡及其细胞毒作用, 结

①收稿日期: 2010-01-26

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30772766); 江苏省自然科学基金资助项目 (BK2007239)

作者简介: 黄臣虎 (1986-), 男, 江苏省张家港市人, 硕士研究生, 研究方向为肿瘤血管生成与肿瘤转移。

Tel: 15005145005 E-mail: huangchenhu@sina.com

* 通讯作者 陆茵 Tel: (025) 86798154 E-mail: luyingreen@126.com

果表明,姜黄素诱导结肠癌细胞株细胞凋亡及其细胞毒性呈剂量和时间依赖性^[6]。

2.2 调控癌基因、抑癌基因及其蛋白的表达:20 世纪 70 年代,癌基因和抑癌基因相继被发现,成为肿瘤研究领域里一个具有里程碑意义的事件。随着研究的不断深入,人们发现肿瘤的本质是癌基因和抑癌基因表达的变化。因此莪术能否作用于癌基因和抑癌基因及其蛋白的表达,成为抗肿瘤药物一个研究的方向。有研究表明姜黄素能抑制癌基因 MDM2 的表达^[1],下调 bcl-2 和 survivin 表达^[2],激活抑癌基因 HLJ1^[3]。由此推测姜黄素可通过改变多种癌基因蛋白以及诱导抗癌基因的表达水平来发挥抗癌作用。

2.3 抑制肿瘤细胞增殖:肿瘤细胞与正常细胞不同,细胞增殖和死亡这一相互对立的生物学过程之间的平衡被打破,表现出细胞增殖大于死亡,使得肿瘤细胞数量不断增长。有研究表明,莪术油能够抑制肿瘤细胞的增殖^[2]。莪术能通过阻止肿瘤细胞的 RNA 合成,来抑制肿瘤细胞的增殖,徐立春等^[15]发现莪术醇在体外能抑制 MCF7、MM 231、HeLa、OV-UL-2 细胞的增殖,并能阻止 MCF7、MM 231、HeLa 细胞 RNA 的合成。莪术中的姜黄素、 β -榄香烯能诱导细胞周期停滞,从而抑制肿瘤细胞的增殖。Yao 等^[12]发现 β -榄香烯通过激活 p38 MAPK 抑制胶质母细胞瘤细胞的增殖,用 β -榄香烯处理胶质母细胞瘤细胞,能导致 p38 MAPK 的磷酸化,细胞周期停滞在 G₀/G₁ 期,从而抑制细胞的增殖,对 p38 MAPK 的抑制能反转 β -榄香烯介导的抗增殖作用。吴丽贤等^[5]研究发现姜黄素对 p210^{bcr/abl} 表达阳性的 K562(慢性粒细胞白血病细胞株)细胞增殖的抑制作用呈量效关系,机制与其降低 p210^{bcr/abl} 蛋白水平,进而下调细胞的 Ras 信号通路,最终减少核内转录因子 c-Jun 的量有关。可见,莪术可以通过多种途径来抑制肿瘤细胞的增殖。

2.4 调控细胞凋亡信号,诱导肿瘤细胞凋亡:在抗癌药物的研究中,考察药物能否对肿瘤细胞凋亡产生作用,是重要的一项指标。研究表明,莪术能够调控细胞凋亡信号,诱导肿瘤细胞凋亡。姜黄素能通过影响细胞周期抑制肿瘤细胞增殖,诱导 ROS 和 Ca²⁺ 产生,降低细胞线粒体膜电位,从而诱导肿瘤细胞凋亡,且作用呈剂量时间依赖性^[6]。Chaudhari 等^[23]研究表明,姜黄素可通过诱导野生型 p53 的 DNA 结合能力和 bax 的表达,从而诱导人乳腺癌细胞 MCF 7 的凋亡。其他活性成分,如 β -榄香烯也能诱导肿瘤细胞凋亡。Wang 等^[11]发现 β -榄香烯能触发非小细胞肺癌的细胞凋亡,通过诱导 caspases 3、7、9 的活性,减少 bcl-2 的表达,使细胞色素 C 释放,这表明 β -榄香烯对肺癌细胞的作用可能与线粒体释放细胞色素 C 介导的凋亡通路有关。由此可见,莪术能通过调控相关凋亡信号通路诱导肿瘤细胞凋亡来发挥抗癌作用。

2.5 抑制肿瘤血管生成:在肿瘤生长早期,肿瘤组织内无血管,肿瘤细胞依靠周围组织的渗透和扩散来获得氧气和营养物质。当血管生长入肿瘤后,提供给肿瘤组织大量的营养,并排出代谢物质,使得肿瘤迅速生长,肿瘤恶性程度进一步增加。血管生成包括两种方式:angiogenesis 和 vasculogene-

sis。前者是从已有的血管上以出芽的方式形成新血管的过程,而后者是由内皮细胞形成新血管的过程。其中涉及到血管内皮生长因子(VEGF)及其受体家族、DLL 信号通路等多条途径和众多因子的参与^[24],而 CCL21 是迄今为止发现的唯一具有抗血管形成作用的 CC 类趋化因子^[25]。有研究表明姜黄素能明显抑制鸡胚绒毛尿囊膜内的血管生成^[26]。VEGF 可在体内诱导血管生成,在血管生成过程中起着重要的作用,研究发现姜黄素能抑制 VEGF 的转录^[7],从而达到抑制癌细胞的生长转移过程。成纤维生长因子(bFGF)作为另一个血管生成因子,姜黄素也能对其产生抑制作用^[8]。还有研究表明,姜黄素可通过 NF- κ B 信号通路来抑制肿瘤血管生成^[7]。由此可见,莪术通过影响体内血管生长因子的生成以及血管生成过程中一些信号通路来抑制肿瘤血管的生成。

2.6 抑制肿瘤的侵袭和转移:肿瘤的侵袭和转移过程是肿瘤细胞与宿主细胞、细胞外基质相互作用的一个动态过程,包括肿瘤细胞自瘤体上脱落、穿越周围组织、跨过血管或淋巴管壁、经过血管或淋巴管转移到远端组织形成转移瘤等。有研究表明莪术中多种成分均能抑制肿瘤的侵袭和转移,徐立春等^[16]用莪术醇及新城鸡瘟病毒对 SGC-7901 胃癌细胞进行系列生物修饰,所构建的瘤苗分别对小鼠免疫接种 3 次后,接种 SGC-7901 胃癌细胞,观察各组治疗及免疫效应。结果莪术醇构建的 SGC-7901 瘤苗能显著抑制皮下肿瘤结节形成,明显阻止胃癌细胞的肺转移,延长荷瘤鼠的生存时间。在肿瘤细胞侵袭和转移过程中,金属基质蛋白酶(MMPs)几乎能降解细胞外基质中的各种蛋白成分,破坏肿瘤细胞侵袭的组织学屏障,起着关键性作用,从而在肿瘤侵袭转移中的作用日益受到重视,被认为是该过程中主要的蛋白水解酶。研究表明,姜黄素可以显著抑制鼠高转移性黑色素瘤细胞的 MMP-2 的活性,使膜 I 型基质金属蛋白酶(MT-MMP)和细胞内信号途径中的局部黏着斑激酶(FAK)的表达下降,减少人肺癌细胞迁移、侵袭和转移,在 1~20 μ mol/L 内,表现出剂量依赖性,FAK 的下调和 MMP-2 活性的下降是姜黄素抗肿瘤转移的重要原因^[9]。姜黄素能通过 NF- κ B 信号通路抑制癌细胞转移^[28],还能直接通过抑制 α 6 β 4 整合蛋白的功能来抑制乳腺癌细胞的运动和侵袭^[29]。

其他抗癌活性成分,如莪术酮、莪术烯醇、异莪术烯醇、吉马酮的抗癌作用的研究相对较少^[17-18],还有待进一步加强,以体现莪术多成分、多靶点和抗癌机制。

3 莪术抗癌有效成分的构效关系

对莪术中有效成分的构效关系的研究可能发现其中起作用的分子骨架或相关基团。 β -榄香烯是莪术中抗癌作用的主要成分,其异构体 γ -榄香烯,两者都具有榄香烷分子骨架,推测可能具有相似的药理活性。有学者对从温莪术挥发油中分离出的 γ -榄香烯和 β -榄香烯一起进行了体外抗癌活性试验,结果表明二者均对 HCT-8、KB、K562 和 EJ 细胞有较弱的增殖抑制作用(1×10^{-5} mol/L,抑制率为 10%)^[14]。

由此表明,β-榄香烯和γ-榄香烯药理活性与整体分子骨架有很大关系。

以此思路,可以对莪术中活性成分的分子骨架进行改造修饰,以期获得新的有效化合物。Venkateswarlu 等^[30]对姜黄素苯环上酚羟基数量和分布的构效关系进行了较系统的研究,设计合成了 20 个多羟基姜黄素类似物,结果发现,多羟基类似物具有较强的抗过氧化和抑制 DPPH 自由基的能力,其中部分化合物在动物实验中显示出较强的降低 Dalton's 淋巴腹水瘤发生率的能力。莪术二酮和吉马酮、莪术醇和异莪术烯醇有着相似的结构,说明它们的抗癌作用与结构可能有着很大的关系。因此,对莪术中各成分结构的研究,对已知有效成分的分子骨架加以修饰改造,改变有效成分的理化性质,是开发新药的一种途径和思路。

4 结语

近年来,国内外学者对莪术中一些有效成分进行了研究,取得了许多可喜的成果,尤其是对姜黄素类成分的研究,表明莪术可对癌症发生发展过程中的多个环节起作用。但现阶段还缺乏多层次、更广泛的研究,如对莪术油中一些成分的深入研究。另外,鉴于信号通路在调控肿瘤细胞的生存、增殖、凋亡和转移过程中的重要作用,关于莪术如何对肿瘤细胞信号通路产生影响也有待进一步的研究^[31]。而对莪术中各有效成分构效关系的研究将有助于发现一些新的活性化合物,对于新药开发有着实际的意义。莪术作为一种有良好开发前景的抗癌药物,还需要进行更多、更有效的研究开发,以期为其在癌症领域的应用提供坚实的理论基础。

参考文献:

[1] Li M, Zhang Z, Hill D, *et al.* Curcumin, a dietary component, has anticancer, chemosensitization, and radiosensitization effects by down regulating the MDM 2 oncogene through the PI3K/mTOR/ET52 pathway [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(5): 1988-1996

[2] Syngai C, Leela Kumari A, Khar A. Effect of curcumin on normal and tumor cells: Role of glutathione and bcl2 [J]. *Mol Cancer Ther*, 2004, 3(9): 1101-1108

[3] Chen H W, Lee J Y, Huang J Y, *et al.* Curcumin inhibits lung cancer cell invasion and metastasis through the tumor suppressor Hh1 [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(18): 7428-7438

[4] Squires M S, Ann Hudson E, Howells L, *et al.* Relevance of mitogen activated protein kinase (MAPK) and phosphatidylinositol 3 kinase/protein kinase B (PI3K/PKB) pathways to induction of apoptosis by curcumin in breast cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2003, 65(3): 361-376

[5] 吴丽肾, 许建华, 吴国华, 等. 姜黄素对 K562 细胞增殖的影响及其与 P210^{bcr/abl} 激活的 Ras 信号途径的关系 [J]. *中国药理学通报*, 2003, 19(1): 33-37

[6] Su C C, Lin J G, Li T M, *et al.* Curcumin induced apoptosis of human colon 205 cells through the production of ROS, Ca²⁺ and the activation of caspase 3 [J]. *Anticancer Res*, 2006, 26(6B): 4379-4389

[7] Chadalapaka G, Jutooru I, Chintharlapalli S, *et al.* Curcumin decreases specificity protein expression in bladder cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(13): 5345-5354

[8] Shao Z M, Shen Z Z, Liu C C, *et al.* Curcumin exerts multiple suppressive effects on human breast carcinoma cells [J].

Int J Cancer, 2002, 98(2): 234-240

[9] Banerji A, Chakrabarti J, Mitra A, *et al.* Effect of curcumin on gelatinase A (MMP-2) activity in B16F10 melanoma cells [J]. *Cancer Lett*, 2004, 211(2): 235-242

[10] 吴秋玲, 陈燕, 张纯, 等. β1 整合素在淋巴瘤中的表达及姜黄素对其的影响 [J]. *中草药*, 2006, 37(1): 1678-1681

[11] Wang G, Li X, Huang F, *et al.* Antitumor effect of beta et emene 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(7-8): 887-893

[12] Yao Y Q, Ding X, Jia Y C, *et al.* Antitumor effect of β et emene in glioblastoma cells depends on p38 MAPK activation [J]. *Cancer Lett*, 2008, 264(1): 127-134

[13] 李传刚, 李墨林, 周琴, 等. β-榄香烯对膀胱癌 BIU-87 细胞磷脂膜功能及 Bcl-2 表达的影响 [J]. *中草药*, 2007, 38(6): 886-889

[14] 董金华, 程国宝, 胡皆汉. 莪术挥发油中 γ-榄香烯的分离鉴定及抗癌活性 [J]. *中草药*, 1997, 28(1): 13-14

[15] 徐立春, 边可君, 刘志敏, 等. 天然药物莪术醇抑制肿瘤细胞生长及 RNA 合成影响的初步研究 [J]. *肿瘤*, 2005, 25(6): 570-572

[16] 徐立春, 卜平, 许祥裕, 等. 中药莪术醇构建胃癌细胞疫苗对胃癌的实验治疗效果 [J]. *中医杂志*, 2007, 48(5): 450-452

[17] 彭炳先, 周欣, 石京山, 等. 蓬莪术挥发油及其中 3 种成分抗肝癌和子宫内腺癌的研究 [J]. *华西药学杂志*, 2007, 22(3): 312-313

[18] 王琰, 王慕邹. 莪术的质量研究 [J]. *药学报*, 2001, 36(11): 849-853

[19] 邹俊, 涂铭旌, 张学愈, 等. 不同提取工艺制备的莪术挥发油对 HeLa 细胞的增殖抑制作用 [J]. *四川大学学报: 医学版*, 2008, 39(4): 671-672

[20] 邓嵘, 陈济民, 吴万垠. 肝动脉灌注莪术油明胶微球对荷瘤大鼠的抗癌活性 [J]. *沈阳药科大学学报*, 2000, 17(3): 197-199

[21] 王宏虹, 刘华钢, 刘丽敏. β-榄香烯抗肿瘤作用机制研究概况 [J]. *药物评价研究*, 2010, 32(2): 140-143

[22] Lai Y C, Chyau C C, Mau J L, *et al.* Antimicrobial activity and cytotoxicity of the essential oil of *Curcuma zedoaria* [J]. *Am J Chin Med*, 2004, 32(2): 281-290

[23] Choudhuri T, Pal S, Aggarwal M L, *et al.* Curcumin induces apoptosis in human breast cancer cells through p53 dependent Bax induction [J]. *FEBS Lett*, 2002, 512(1-3): 334-340

[24] Kerbel R S. Tumor angiogenesis [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(19): 2039-2049

[25] 刘巍, 李洋, 李伟亮, 等. CCL21/CCR7—抗肿瘤药物的新靶点 [J]. *现代药物与临床*, 2010, 25(2): 120-123

[26] 丁志山, 高承贤, 陈锐铍, 等. 姜黄素具有抑制血管生成与诱导肿瘤细胞凋亡双重作用 [J]. *中国药理学通报*, 2003, 19(2): 171-173

[27] Lin Y G, Kunnumakkara A B, Nair A, *et al.* Curcumin inhibits tumor growth and angiogenesis in ovarian carcinoma by targeting the nuclear factor-κB pathway [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(11): 3423-3430

[28] Aggarwal B B, Shishodia S, Takada Y, *et al.* Curcumin suppresses the paclitaxel-induced nuclear factor-κB pathway in breast cancer cells and inhibits lung metastasis of human breast cancer in nude mice [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(20): 7490-7498

[29] Kim H I, Huang H, Cheepala S, *et al.* Curcumin inhibition of integrin (αβ4)-dependent breast cancer cell motility and invasion [J]. *Cancer Prev Res*, 2008, 1: 385-391

[30] Venkateswarlu S, Ramachandra M S, Subbaraju G V. Synthesis and biological evaluation of polyhydroxycurcuminoids [J]. *Bioorg Med Chem*, 2005, 13(23): 6374-6380

[31] 雷宇, 李森, 林霖, 等. 活血化癥类中药逆转多药耐药作用的研究概况 [J]. *药物评价研究*, 2010, 33(2): 135-138