

中药有效成分对肿瘤细胞 G₂/M 期调控的研究进展

于淼^{1,3}, 付叶珊¹, 王冰², 季宇彬^{1,3*}

1. 哈尔滨商业大学 药物工程技术研究中心, 黑龙江 哈尔滨 150076

2. 哈尔滨商业大学食品工程学院, 黑龙江 哈尔滨 150076

3. 哈尔滨商业大学 药物研究所博士后科研工作站, 黑龙江 哈尔滨 150076

摘要: 根据国内外的文献进行总结、归纳、分析, 较为全面地阐述近些年黄酮类、多糖类、生物碱类等中药有效成分对肿瘤细胞 G₂/M 期调控的方式、途径等研究进展。多数中药有效成分是通过影响 Cyclin-CDK 复合物或通过诱发 DNA 损伤、有丝分裂缺陷和胞质分裂失败而引起肿瘤细胞发生有丝分裂灾难进而使肿瘤细胞阻滞于 G₂/M 期, 从而抑制肿瘤细胞增殖, 最终诱导凋亡。中药有效成分可以通过上调或抑制 G₂/M 检测点的关键基因, 将肿瘤细胞阻滞在 G₂/M 期, 抑制细胞生长, 诱导细胞凋亡, 从而发挥抗肿瘤作用。

关键词: 中药有效成分; 肿瘤细胞; 细胞周期; G₂/M 期调控; DNA 损伤; 有丝分裂缺陷

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)15-3707-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.15.029

Research progress on regulation of active constituents of Chinese materia medica on G₂/M phase of tumor cells

YU Miao^{1,3}, FU Ye-shan¹, WANG Bing², JI Yu-bin^{1,3}

1. Research Center of Medicine Engineering Technology, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China

2. School of Food Engineering, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China

3. Post-doctoral Research Center of Drugs Research Institute, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China

Abstract: According to the literatures at home and abroad, this paper comprehensively summarized and analyzed the research progress of regulation ways and means of various active ingredients of Chinese materia medica (CMM) on G₂/M phase of tumor cells in recent years. Most of the active ingredients of CMM cause mitotic disaster of tumor cells by affecting Cyclin-CDK complex or inducing mitotic catastrophe in tumor cells, inducing DNA damage, mitotic defects and cytokinesis failure, thereby blocking tumor cells in G₂/M phase, thus inhibiting tumor cell proliferation and finally inducing apoptosis. The active constituents of CMM can inhibit tumor growth and induce apoptosis by up-regulating or inhibiting key genes at the G₂/M detection site, arresting tumor cells in G₂/M phase, thereby exerting antitumor effects.

Key words: active ingredient of Chinese materia medica; tumor cells; cell cycle; G₂/M phase regulation; DNA damage; mitotic defects

肿瘤仍然是当今威胁我国居民生命健康最大的因素, 全国每分钟就有 6 人被诊断为癌症, 每分钟有 5 人死于癌症。近年来, 中药有效成分在抗肿瘤方面得到广泛关注, 中药以中医理论为基础, 在多环节、多靶点、多层面发挥抗肿瘤作用取得了令人瞩目的成就。其在抑制、杀伤肿瘤细胞, 改善症状与体征, 以及减轻放化疗不良反应等方面都发挥着

重要作用^[1]。

细胞周期内有 2 个重要的阶段: G₁ 期到 S 期和 G₂ 期到 M 期, 这 2 个过渡期正处于活跃而复杂的分子水平变化期。信号转导途径相关的调节基因可以调控周期中细胞的增殖、分裂与分化。细胞周期除了受外源性因素的影响外, 还受到内源性因素(细胞周期蛋白、细胞周期蛋白依赖性激酶、细胞周期

收稿日期: 2019-02-20

基金项目: 中国博士后科学基金(2015M581467); 黑龙江省博士后特别资助(LBH-TZ1613); 黑龙江省博士后科学基金(LBH-Z15107); 哈尔滨市青年科技创新人才专项基金(2013RFQXJ150); 黑龙江省青年创新人才培养计划(UNPYSCT-2015017); 哈尔滨商业大学校级科研项目(17XN061); 哈尔滨商业大学研究生创新科研基金项目(YJSCX2018-544HSD)

作者简介: 于淼(1982—), 男, 副研究员, 博士, 从事抗肿瘤药物研究。E-mail: yumiao913@163.com

***通信作者** 季宇彬(1956—), 男, 教授, 博士生导师, 从事抗肿瘤药物研究。E-mail: jyb@hrbcu.edu.cn

蛋白依赖性激酶抑制因子)的调控。在细胞复制过程中,细胞周期相关蛋白影响细胞增殖。细胞周期调控基因的突变能直接导致肿瘤的形成,原因在于组织细胞的增殖可能导致肿瘤的形成,然而细胞的异常增殖也是肿瘤病理特征的来源。细胞周期的调控受生长因子以及多种调控蛋白等细胞外因素通过协同作用控制,这些细胞外因素通过信号转导进行调控相关基因或蛋白,在调控期间只要 1 个或多个环节异常都可能引起细胞周期的变化^[2]。

目前,临床应用的抗肿瘤药物的作用机制大都是阻止脱氧核糖核酸(DNA)、核糖核酸(RNA)或蛋白质的合成,或直接对这些大分子产生作用,使其阻滞于某一个时相,从而抑制肿瘤细胞的分裂增殖^[3-5]。如今越来越多的学者致力于中药对肿瘤细胞 G₂/M 期阻滞的研究,临床药物使肿瘤细胞发生 G₂/M 期阻滞可能有几种原因:(1)通过影响 G₂/M 期检查点;(2)诱发 DNA 损伤;(3)通过影响周期蛋白、细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子等来影响细胞周期蛋白(Cyclin)-CDK 复合物;(4)影响微管及纺锤体的合成;(5)诱发有丝分裂缺陷或胞质分裂失败而引起肿瘤细胞发生有丝分裂灾难。中药中提取的不同活性成分如生物碱类、黄酮类、多糖类、皂苷类大多数可将肿瘤细胞阻滞于 G₂/M 期,且具有低毒性、多靶点等优点,有良好的研究意义。

1 生物碱类

石蒜科植物中含有大量的生物碱,从石蒜科植物中分离得到的生物碱类化合物按结构类型可分为石蒜碱、文殊兰碱型、水鬼蕉碱型等^[6],从中提取的生物碱在抗肿瘤方面效果显著,石蒜碱属异喹啉类生物碱。研究发现石蒜碱可将人乳腺癌 MCF-7 细胞通过非依赖 p53 途径将 MCF-7 细胞阻滞于 G₂/M 期,进一步研究发现石蒜碱对人胃癌 SGC-7901 细胞、人肝癌 HepG2 细胞的细胞周期也具有阻滞作用。周程^[7]通过研究发现石蒜碱对前列腺癌细胞有抑制作用,抑制细胞周期相关蛋白 Cyclin D1 和 p21 的表达,将细胞周期阻滞在 G₂/M 期,并且抑制 c-myc 的表达,促进聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)的裂解,诱导细胞凋亡。郭果丽^[8]发现一种新型的天然石蒜科生物碱氮甲基文殊兰碱盐酸盐(NMHC)具有抗胰腺癌活性,通过 MTT 法和集落形成实验、FACS 技术、代谢试剂盒等技术发现 NMHC 可显著抑制人胰腺癌细胞的增殖和集落

形成的能力,诱导胰腺癌细胞 G₂/M 期周期阻滞和细胞凋亡,并推测可能是通过下调蛋白激酶 B(Akt)通路实现的。研究者发现石蒜碱对人早幼粒白血病 HL-60 细胞、小鼠黑色素瘤 B16F10 细胞等也有良好的抗肿瘤活性^[9-10]。小檗碱是多种清热解毒类中药共有的有效成分,属异喹啉类季铵生物碱。Mittal 等^[11]研究发现小檗碱与阿霉素结合对小鼠黑色素瘤 B16F10 细胞在体内外都有明显的抑制作用,并引起 G₂/M 细胞周期阻滞。其中与 Akt 磷酸化比,小檗碱对细胞外调节蛋白激酶(ERK1/2)的磷酸化抑制作用更强,而小檗碱与阿霉素联合用药后对 Akt 磷酸化表现出更大的抑制作用。

白屈菜为罂粟科植物白屈菜 *Chelidonium majus* L. 的带花干燥全草,始载于《救荒本草》。白屈菜性凉,味苦,有毒,归肺、胃经,具有解痉止痛、止咳平喘等功效,主治胃痛、腹痛、肠炎、痢疾、慢性支气管炎、百日咳、咳嗽、黄疸等。对白屈菜的化学成分研究发现,白屈菜碱是白屈菜的主要成分之一,白屈菜碱属于苯并菲啶类生物碱,经研究发现其对胃癌、肝癌、白血病等均有细胞毒性^[12]。季宇彬等^[13]通过研究证明了白屈菜碱可下调 SGC-7901 细胞内 CDK1 和 Cyclin B1 蛋白的表达,上调 p-CDK1 蛋白的表达,使 SGC-7901 细胞阻滞于 G₂/M 期。研究发现白屈菜碱还能够抑制微管蛋白聚合、破坏微管的结构,从而使细胞周期阻滞于 G₂/M 期。

吴茱萸为芸香科植物吴茱萸 *Euodia rutaecarpa* (Juss.) Benth.、石虎 *E. rutaecarpa* (Juss.) Benth. var. *officinalis* (Dode) Huang 或疏毛吴茱萸 *E. rutaecarpa* (Juss.) Benth. var. *bodinieri* (Dode) Huang 的干燥近成熟果实,始载于《神农本草经》,味苦、性温热,有小毒,具有散寒止痛、降逆止吐、助阳止泻的功效^[14]。吴茱萸碱是从吴茱萸中提取出的一种吲哚啉类生物碱。高世勇等^[15]通过免疫荧光、激光共聚焦显微镜观察得出,吴茱萸碱可显著改变微管蛋白聚合态,使细胞内微管呈束状分布,干扰纺锤体形成,从而将 HepG2 细胞周期阻滞于 G₂/M 期。据报道,吴茱萸碱使细胞周期阻滞于 G₂/M,其机制与调控 Cyclin、CDKs、细胞周期检查点激酶(Chk)的表达有关。

生物碱类成分具有抗菌、消炎、抗肿瘤、镇痛、降压、平喘等功效。生物碱类抗肿瘤药具有高效能、低毒副作用的特点,是数千种天然药物中抗肿瘤活

性最强的一类。近年来对生物碱治疗肿瘤的机制方面进行了深入的探索,随着对中药阻滞细胞周期的研究不断深入,研究重点逐步从药效学评价转移到周期调控分子机制方向,抗肿瘤机制的研究已深入到微观细胞、分子和基因水平。CyclinB、Cdc2、p53、p21 和 Cyclin B1-CDK1 复合体是细胞顺利通过 G₂/M 检测点的关键基因,上调或抑制其表达会导致细胞 G₂/M 期阻滞。

2 黄酮类

葛根为豆科植物野葛 *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi 的干燥根,主要用于解饥退热、生津、升阳止泻等,葛根素是从葛根中提取出来的异黄酮类化合物,具有抗肿瘤作用,对胃癌、肝癌、肺癌的生长有明显的抑制作用,郑福禄等^[16]通过研究发现,葛根素可影响 DNA 复制和合成,抑制细胞正常分裂,从而使细胞出现 G₂/M 阻滞,使有丝分裂终止,从而抑制细胞增殖。花青素是构成花瓣和果实的主要色素之一,是一种天然食用色素,花青素是一类易溶于水的黄酮类化合物,具有来源广泛、细胞毒性小、食用安全等优点,研究发现花青素对正常细胞增殖影响较小,而对癌细胞有良好的增殖抑制作用,花青素处理过的细胞在细胞周期的 G₁/G₀ 期和 G₂/M 期显示出阻滞,细胞周期停滞与 p21^{WAF1} 和 p27^{KIP1} 基因表达增加以及细胞周期蛋白 A 和 B 基因表达下降有关^[17]。

水飞蓟宾是从水飞蓟种子中提取的一种黄酮类化合物,被广泛应用于治疗肝炎、肝硬化及代谢中毒性肝损伤等疾病。近年来发现其对雄性激素依赖型和非依赖型前列腺癌、乳腺癌、肝癌、肺癌等均具有较强的抗肿瘤作用。通过实验发现阿霉素联合水飞蓟宾作用于 SGC-7901 细胞后,产生了明显的协同作用,通过降低 CDK1、CyclinB1 的表达量,有效提高了抑制率,使细胞阻滞于 G₂/M 期。且发现水飞蓟宾能有效降低阿霉素的使用浓度,减小了其毒副作用^[18]。水飞蓟中的另一种黄酮类化合物水飞蓟素在抗肿瘤、抗心血管、清除活性氧方面均有很好的作用。研究发现^[19],水飞蓟素对膀胱癌 TCC-SUP 和 T-24 细胞呈现明显的抑制增殖作用,低剂量时诱导高度恶性 TCC-SUP 阻滞于 G₁ 期,高剂量时则阻滞于 G₂/M 期。

汉黄芩素是黄芩中提取的一种黄酮类化合物,近年来研究发现其能抑制肿瘤细胞增殖,以及影响细胞形态,阻滞细胞周期,使肿瘤细胞凋亡,还发

现其能抑制肿瘤细胞转移。孙健等^[20]通过研究发现不同剂量的汉黄芩素将人肺腺癌 SPC-A-1 细胞阻滞于不同时期,10、20 mg/L 汉黄芩素将 SPC-A-1 细胞周期阻滞于 G₀/G₁ 期,30、40 mg/L 汉黄芩素将细胞周期阻滞于 S 期及 G₂/M 期,提示汉黄芩素通过不同靶点对癌细胞产生抑制作用。

Ujiki 等^[21]研究发现芹菜素可以通过下调 Cyclin B 来抑制细胞有丝分裂,使胰腺癌细胞发生 G₂/M 期阻滞。表没食子儿茶素没食子酸酯、姜黄素等通过调节 CDKs、Cyclins 等蛋白表达导致癌细胞发生周期阻滞。

中医认为,无论内热、外热,如若不及时清除,久在体内,血遇热形成瘀血,津液遇热成痰,热与痰、瘀等相结,内蕴结毒形成热毒,热毒阻塞于经络脏腑就形成肿瘤。应用清热解毒类中药可消解内毒素,控制炎症,清热散结。药效学研究表明,中药葛根、水飞蓟、黄芩、芹菜具有清热解毒功效,可抵抗多种毒素、抑制炎症渗出与增生、消除肿瘤周围水肿,还能通过影响 DNA 合成或 CDK1、CyclinB1 的表达来调控 G₂/M 细胞周期,抑制肿瘤增长,对临床放化疗药物有显著的减毒效果,黄酮类是其主要抗肿瘤活性成分。常见的清热解毒类中药还有夏枯草、白花蛇舌草、黄连等。

3 多糖类

多糖是由 10 个以上的单糖通过糖苷键连接形成的含醛基或酮基的天然高分子聚合物,广泛存在于动物、植物、微生物中。近年来的研究发现,多糖具有显著的抗肿瘤活性并且对人体的毒副作用相对较小,广泛受到国内外学者的关注。枸杞子是我国传统中药材和滋补食物,其主要活性成分是枸杞多糖,经研究证实枸杞多糖对宫颈癌、肝癌、胃肠癌、前列腺癌、乳腺癌等都有良好的抗肿瘤活性,姜鸣等^[22]通过流式细胞术、免疫荧光法检测不同浓度的枸杞多糖对人舌鳞癌 CAL-27 细胞的抑制作用,结果发现枸杞多糖可改变 CAL-27 细胞生长周期,使 CAL-27 细胞阻滞于 G₂ 期,并推断枸杞多糖可能诱导细胞自噬的发生。郭华等^[23]还发现枸杞多糖协同紫杉醇作用可致 G₀/G₁ 期、G₂/M 期细胞比例增加,细胞凋亡率升高,效果均大于单药作用之和,对抑制细胞周期、诱导细胞凋亡的作用十分显著。

芦荟 *Aloe* 是芦荟属中少数可食用的物种之一,其制品被广泛应用于食品、美容、保健、医药等领域。芦荟有较强的抗旱能力,且可进行无性繁殖,

因此繁殖速度很快。芦荟具有抗衰老、泻火、解毒、杀菌、美容等作用。多糖为芦荟中的主要活性成分,马宏伟等^[24]通过用芦荟多糖对接受辐射的正常细胞株和肿瘤细胞株的防护作用的实验发现,芦荟多糖能显著减轻辐射所致正常细胞 G₂/M 期阻滞,而对鼻咽癌细胞 CNE 1、CNE 2、SUNE 1 则不但不减轻 G₂/M 期阻滞,反而在部分时间点加重这种阻滞。其中芦荟多糖预处理的正常细胞 C.Liver 能显著下调 P53 蛋白水平,显著升高 P21、Cyclin B1、pRb 蛋白的表达,对 P27、CDK4 和 Cyclin D1 蛋白表达水平无显著影响^[25],结果表明,芦荟多糖对正常细胞株有显著防辐射作用,且通过调节细胞周期相关蛋白,对受 X 射线辐射后的非瘤细胞的周期有改善作用。

百合 *Lilii Bulbus* 为我国传统中药,其来源广泛且全国各地均有栽培,具有养阴润肺、清心安神等作用。侯进等^[26]通过研究发现百合多糖对人乳腺癌 MCF-7 细胞周期和增殖没有显著影响,但是百合多糖与高浓度金雀异黄素合用可以增强金雀异黄素对 MCF-7 细胞的抑制作用,并将细胞周期阻滞在 G₂ 期,说明百合多糖和金雀异黄素可能通过不同途径影响 MCF-7 细胞增殖和凋亡,但是二者有协同作用。

灰树花 *Grifola frondosus* (Dicks) Fr. 是目前研究较多的一种具有多种生物活性的药食同源植物。灰树花又名贝叶多孔菌,属担子菌亚门、层菌纲、非褶菌目、多孔菌科、树花菌属。菌肉为白色,肉质脆嫩,味如鸡丝,营养丰富,含有蛋白质、脂肪、膳食纤维及 18 种人体所需氨基酸,此外还含有多种矿物质、维生素及多种有机酸和氨基酸,被誉为“食用菌珍品”。赵霏^[27]通过研究发现灰树花多糖对正常细胞毒性很小,且对肝癌 SMMC-7721 细胞有明显的抑制作用,使肝癌细胞阻滞于 G₂/M 期,将灰树花与维生素 C 联合用药后,发现 G₂/M 期细胞比例增多,提示可能发生了 DNA 损伤,继而启动细胞周期检查点,停滞在本该合成与有丝分裂相关蛋白质的 G₂ 期,为细胞的损伤修复提供足够的时间。此时若细胞可修复,则继续进入 M 期,但若损伤严重细胞无法被修复,细胞则进一步凋亡,成为一种不可逆的 G₂/M 期阻滞。研究发现其他的微生物多糖也对不同的肿瘤有作用。如青霉菌、拟康氏木菌提取的多糖分别能抑制 SGC-7901、K562 细胞增殖,通过不同途径使其细胞周期阻滞,诱导细胞凋亡。

根据中医学理论,正气虚损是形成肿瘤的内在

依据,邪毒外侵是形成肿瘤的条件,提出恶性肿瘤扶正培本的治疗原则。枸杞、灰树花属扶正培本类中药,能提高免疫力、调节内分泌系统、保护骨髓、激发机体自动调节,从而预防癌症的发生和发展。肿瘤的发生发展又与细胞周期有着密切的关系,细胞周期是在多基因调控下一个严密完整的增殖过程,其中, G₂/M 期为细胞分裂分化的主要时期,因此,破坏 G₂/M 期为治疗肿瘤的良好手段。百合、枸杞、芦荟、灰树花主要是由其中多糖类物质发挥抗肿瘤作用,多糖本身也具有提高免疫力功能且能使肿瘤细胞发生 G₂/M 期阻滞。常见扶正培本类药物人参、黄芪均能通过增强患者免疫功能、改善机体抗病能力、补充元气,来降低抗肿瘤药物的副作用,且黄芪通过联合用药能增加临床疗效。

4 皂苷类

桔梗 *Platycodon grandiflorum* (Jacq.) A. DC. 为中医常用药,种植广泛且资源丰富,在东北常被腌制成咸菜,有止咳祛痰、宣肺、排脓等作用。有报道已从桔梗中分离出 55 种皂苷类化合物,且其在增强机体免疫功能、抑制端粒酶活性、抑制肿瘤细胞浸润与转移,以及阻滞细胞周期等方面有良好的效果。周蕊等^[28]研究发现,从桔梗中提取的桔梗皂苷 D 对前列腺癌细胞有明显的抑制作用,分别培养 PC3、DU145、LNCaP 3 种不同的前列腺癌细胞,结果桔梗皂苷 D 将 PC3 细胞阻滞于 G₂/M 期,而将 DU145、LNCaP 细胞阻滞于 G₀/G₁ 期。发现桔梗皂苷 D 对前列腺癌细胞有多个靶点,而且认为细胞周 G₂/M 是其一个潜在的癌症治疗的靶点,因为细胞周期阻滞于 G₂/M 检查点可以抑制肿瘤细胞增殖,防止受损的 DNA 进入有丝分裂,并对损伤的 DNA 进行修复,一旦无法进行修复,凋亡程序将会启动^[29]。据报道桔梗皂苷 D 通过降低磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (PI3K) /蛋白激酶 B (Akt) 信号途径引起 HepG2 细胞周期阻滞于 G₂/M 期^[30]。还有研究表明桔梗皂苷 D 是通过叉形头转录因子的 O 亚型 3 (FOXO3a) /双微基因 2 (MDM2) 信号通路,抑制 MDM2 表达从而削弱 MDM2 对 FOXO3a 的泛素化,维持 FOXO3a 对前列腺癌细胞的抑制作用。

花椒 *Zanthoxyli Pericarpium* 为我国传统的调味品,其中花椒果皮是香精和香料的原料,种子是优良的木本油料,油饼可用作肥料或饲料,叶可做调料、食用或制作椒茶。花椒也可药用,具有温中行气、逐寒、止痛、杀虫等功效,治胃腹冷痛、呕

吐、泄泻、血吸虫、蛔虫等症，又作表皮麻醉剂。Fiaz 等^[31]研究发现，花椒果实、树皮、叶的皂苷提取物对结肠癌 Caco-2 细胞有明显的抑制作用。

油茶在我国的长江以南地区种植非常广泛，研究表明油茶籽具有抗菌、抗炎、抗病毒、抗癌等药理活性，油茶籽中主要含有皂苷、黄酮或鞣质等化学成分。吴江平^[32]发现油茶皂苷能将非小细胞癌 A549 细胞阻滞于 G₂/M 期，并对非小细胞癌产生明显的抑制作用。

陈美娟^[33]从麦冬 *Ophiopogon japonicus* (L. f) Ker. -Gawl. 提取出几种麦冬甙体皂苷类化合物，经实验发现二糖苷 (OP-B) 为主要的细胞毒物质，其对于不同病理分型的 NSCLC 细胞有不同的药理学活性，其主要差别在于其对细胞周期的调控上，在鳞癌 H157 和大细胞癌 H460 中主要诱导细胞周期阻滞于 G₀/G₁ 期，而在腺癌 A549 中则将细胞周期阻滞于 S 期和 G₂/M 期。OP-B 对腺癌细胞最为敏感，且发现 OP-B 在 A549 中主要通过上调周期抑制蛋白 p21 和 p27 的表达和抑制 CyclinA2、CDK2、Cyclin B1 的表达诱导细胞周期阻滞在 S 和 G₂/M 期。因此，未来 OP-B 可能成为一种有潜力的肺腺癌分子靶向药物。

现代医学发现，血小板聚集与肿瘤的生长和转移密切相关，恶性肿瘤细胞具有诱导血小板聚集的能力，且癌症伴有血液黏度升高的现象。活血化瘀药不仅能消瘤散结，而且对肿瘤的并发症如发热、疼痛均具有良好的疗效。药效学表明，油茶具有活血散瘀的功效，可抗凝、降低血液黏稠度，对防止或减少癌栓形成具有重要意义。中药三七、当归也具有抑制血小板聚集的作用。研究表明，许多肿瘤都与痰湿凝聚有关，桔梗和麦冬具有润肺止咳、利咽祛痰的作用，其不但可以改善症状，且其皂苷类提取物通过 PI3K/Akt 信号途径，影响肿瘤细胞生存、增殖及迁移，PI3K/Akt 可直接激活 CDC2，决定细胞是否顺利通过 G₂/M 期。

5 萜类

冬凌草甲素是从植物冬凌草 *Rabdosia Rubescentis Herba* 的叶子中提取出的 1 种贝壳杉烯二萜类化合物，具有清热解毒、消炎止痛、健胃活血及较好的抗肿瘤活性，现已发现其对肺癌、前列腺癌、乳腺癌等多种细胞株均有抑制作用。大量文献数据证明，冬凌草甲素可以使人胃癌细胞 MKN45、人喉癌细胞 HEP-2、人乳腺癌细胞 MCF-7

和 MDA-MB-231 等癌细胞阻滞于 G₂/M 期。而且发现冬凌草甲素的作用靶点多样、作用途径不一，具有重要的研究意义。周泽雄^[34]通过研究发现冬凌草甲素对肝癌 HepG2 细胞具有明显的抑制作用，可能与 CDC25C、CDK1 蛋白表达逐渐减少，磷酸化毛细血管共济失调突变基因 (P-ATM)、磷酸化 ATM 与 Rad3 相关蛋白激酶 (P-ATR)、磷酸化细胞分裂周期蛋白 25C (PCDC25C)、磷酸化细胞周期蛋白依赖性激酶 1 (PCDK1)、磷酸化细胞周期检查点激酶 1/2 (PCHK1/2) 等蛋白表达增加，将肝癌细胞阻滞于 G₂/M 期有关，并推断其机制可能是通过影响细胞周期检查点来实现抗肿瘤的。刘俊保等^[35]发现冬凌草甲素还对食管鳞状细胞癌 EC9706 有明显的抑制作用，且呈浓度依赖性，不同浓度的冬凌草甲素能将 EC9706 细胞阻滞于 G₁ 期或 G₂/M，并分析其机制可能是参与调控胞膜钙通道的运输系统或启动细胞凋亡的信号传导通路。

半边旗 *Pteris semipinnata* L. 是凤尾蕨科真蕨目植物，具有抗肿瘤、抗菌作用。李金华等^[36]通过 MTT、FCM 等实验发现，从半边旗中提取的二萜类活性成分能明显抑制肝癌细胞 SPC-A-1 的生长，通过抑制 DNA、RNA、蛋白质合成，使细胞阻滞于 G₂/M 期。

莪术 *Curcumae Rhizoma* 又名蓬药、莪茂、青姜、黑心姜、姜黄，为姜科姜黄属多年生宿根草本植物，中国多地、印度至马来西亚均有分布。莪术根茎可供药用，主治气血凝滞、心腹胀痛、症瘕、宿食不消等。王佳丽等^[37]通过研究发现莪术油中 3 种倍半萜类化合物 (莪术二酮、莪术醇和吉马酮) 对肝癌 HepG2 细胞增殖有抑制作用，且使细胞周期阻滞于 G₂/M 期，但其机制还需要进一步研究。

肿瘤放化疗常见症状有恶心、呕吐、胃纳减退、上腹胀痛等。冬凌草、杏鲍菇、莪术等均具有促进胃肠消化、改善脾胃的功能，且研究表明，从中提取的萜类物质通过影响细胞周期检查点或抑制基因或蛋白的表达，使胃癌细胞阻滞于 G₂/M 期，因此，其能通过改善脾胃功能而发挥抗肿瘤作用。常见健脾胃类中药陈皮、柴胡均对肿瘤有抑制作用，且陈皮能有效地改善和提高小肠的消化功能，缓解患者食欲不振。

6 结语与展望

我国地大物博，药用植物资源丰富，中药具有扶正固本、活血化瘀、清热解毒等功效。中药有效

成分同样有着显著的抑瘤作用,可降低化疗药物所产生的毒副作用,协同提高化疗药物疗效,同时可以提高机体免疫功能,提高肿瘤的治疗效果。随着中药研究的不断深入,越来越多具有抗肿瘤活性的中药有效成分及复方被发现,展示了中药抗肿瘤的广阔前景。近年研究发现,大部分中药有效成分通过影响 Cyclin-CDK 复合物或 DNA 损伤、有丝分裂等,使肿瘤细胞阻滞于 G₂/M 期,从而抑制肿瘤细胞增殖,发生凋亡。所以,阻滞细胞 G₂/M 期来抑制细胞的异常增殖,是一个非常良好的抑制癌症的手段。

随着人们对肿瘤发生、发展及其作用机制的不断探索,对细胞周期的认识不断深入,人们发现几乎所有的肿瘤都有一个共同特征,即细胞周期调控机制的破坏,导致细胞的失控性生长。近几年,中药有效成分通过阻滞细胞周期进而抑制肿瘤生长的作用机制逐渐清晰。研究中药有效成分干预细胞分裂的调控机制不仅有助于理解生命的基本运行机制,也为人类战胜癌症提供重要指导。中药有效成分的研究开发将为人类抗肿瘤事业的发展作出巨大贡献,具有重大的社会意义。

参考文献

- [1] 高 畅, 杨美春, 莫新欣, 等. 中药及其活性成分在抗肿瘤中对细胞周期影响的研究进展 [J]. 中国医疗前沿, 2012, 7(5): 12-13.
- [2] 薛慧颖, 喻兆阳. 白藜芦醇调控细胞周期机制和抗肿瘤活性研究进展 [J]. 湖北民族学院学报: 医学版, 2018, 35(4): 63-67.
- [3] 麻 杰, 陈 娟, 赵冰洁, 等. 抗癌药物 β -榄香烯及其衍生物的研究进展 [J]. 中草药, 2018, 49(5): 1184-1191.
- [4] 余展鹏, 宋方茗, 蔡 琰, 等. 黄芩素对鼻咽癌 CNE2 细胞增殖和凋亡的影响 [J]. 中草药, 2018, 49(4): 879-884.
- [5] 鲍 敏, 杨文龙, 虞 茜, 等. β -羟基异戊酰紫草素对肺腺癌 A549 细胞的生长抑制作用及其机制研究 [J]. 中草药, 2018, 49(7): 1634-1639.
- [6] 常 琳. 石蒜科植物生物碱抗肿瘤作用研究进展 [J]. 黑龙江科技信息, 2015(7): 95.
- [7] 周 程. 基于 NF- κ B 信号通路探索石蒜碱抗前列腺癌机理 [D]. 兰州: 兰州大学, 2016.
- [8] 郭果丽. 新型石蒜碱 NMHC 抗胰腺癌的功能及机制研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2015.
- [9] Liu J, Hu J L, Shi B W, *et al.* Up-regulation of p21 and TNF- α is mediated in lycorine-induced death of HL-60 cells [J]. *Cancer Cell Int*, 2010, 10: 25-34.
- [10] Liu R F, Cao Z F, Tu J, *et al.* Lycorine hydrochloride inhibits metastatic melanoma cell-dominant vasculogenic mimicry [J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2012, 25(5): 630-638.
- [11] Mittal A, Tabasum S, Singh R P. Berberine in combination with doxorubicin suppresses growth of murine melanoma B16F10 cells in culture and xenograft [J]. *Phytomedicine*, 2014, 21(3): 340-347.
- [12] 邹 翔, 王雨蒙, 王嘉琪, 等. 白屈菜碱的药理作用研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(11): 1326-1330.
- [13] 季宇彬, 孟凡影. 白屈菜碱对 SGC-7901 细胞 Cdk1、cyclinB1 表达影响 [J]. 哈尔滨商业大学学报: 自然科学版, 2012, 28(1): 1-3.
- [14] 徐俊杰, 杨 然, 杨芳景, 等. 吴茱萸碱抗肿瘤机制的研究进展 [J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2018, 38(5): 578-583.
- [15] 高世勇, 刘 溪, 季宇彬. 吴茱萸碱调控微管蛋白聚集阻滞 HepG-2 细胞周期 [J]. 哈尔滨商业大学学报: 自然科学版, 2011, 27(4): 513-516.
- [16] 郑福祿, 刘宇鹏, 孙 伟. 葛根素对 HeLa 细胞生长的抑制作用机制 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(9): 1881-1882.
- [17] Malik M, Zhao C W, Schoene N, *et al.* Anthocyanin-rich extract from *Aronia melanocarpa* E. induces a cell cycle block in colon cancer but not normal colonic cells [J]. *Nutrit Cancer*, 2003, 46(2): 52-60.
- [18] 张元新, 葛雅琨, 施 维. 水飞蓟宾与阿霉素联合作用对胃癌细胞 SGC-7901 凋亡的影响及其机制 [J]. 中国生物制品学杂志, 2014, 27(5): 642-646.
- [19] Tyagi A, Agarwal C, Harrison G, *et al.* Silibinin causes cell cycle arrest and apoptosis in human bladder transitional cell carcinoma cells by regulating CDKI-CDK-cyclin cascade, and caspase 3 and PARP cleavages [J]. *Carcinogenesis*, 2004, 25(9): 1711-1720.
- [20] 孙 健, 张 扬, 温庆辉, 等. 汉黄芩素对人肺腺癌 SPC-A-1 细胞增殖和周期的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(18): 169-172.
- [21] Ujiki M B, Ding X Z, Salabat M R, *et al.* Apigenin inhibits pancreatic cancer cell proliferation through G2/M cell cycle arrest [J]. *Mol Cancer*, 2006, 29(5): 76-81.
- [22] 姜 鸣, 李卓能. 枸杞多糖诱导自噬抑制人舌鳞状癌细胞增殖 [J]. 临床口腔医学杂志, 2017, 33(11): 656-659.
- [23] 郭 华, 张 旭, 董 辉, 等. 枸杞多糖联合紫杉醇对上皮性卵巢癌 HO-8910PM 细胞增殖及凋亡的影响 [J]. 宁夏医科大学学报, 2017, 39(6): 631-635.
- [24] 马宏伟, 王宗伟, 吴庆光. 芦荟多糖对肿瘤细胞生产周期的影响 [J]. 医药论坛杂志, 2006, 27(1): 37-40.

- [25] 王宗伟, 黄兆胜, 吴庆光, 等. 中华芦荟多糖对辐射后非瘤细胞周期改变及周期相关蛋白表达的影响 [J]. 中药材, 2005, 28(6): 482-485.
- [26] 侯进, 李汾, 李新华, 等. 百合多糖联合金雀异黄素对人类乳腺癌细胞增殖的影响 [J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(1): 12-14.
- [27] 赵霏. 灰树花多糖联合维生素 C 诱导肝癌细胞 SMMC-7721 凋亡与自噬的研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2016.
- [28] 周蕊, 卢宗亮, 孔亚, 等. 桔梗皂苷 D 抑制前列腺癌细胞生长的体外研究 [J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2015, 2(1): 42-45.
- [29] Wang Y, Ji P, Liu J, *et al.* Centrosome-associated regulators of the G₂/M checkpoint as targets for cancer therapy [J]. *Mol Cancer*, 2009, 8: 8-20.
- [30] Qin H, Du X, Zhang Y, *et al.* Platycodin D, a triterpenoid saponin from *Platycodon grandiflorum*, induces G₂/M arrest and apoptosis in human hepatoma HepG2 cells by modulating the PI3K/Akt pathway [J]. *Tumour Bio*, 2013, 35(2): 1267-1274.
- [31] Fiaz A, Qazi N, Abdul W. Cytotoxic activity of extracts and crude saponins from *Zanthoxylum armatum* DC., against human breast (MCF-7, MDA-MB-468) and colorectal (Caco-2) cancer cell lines [J]. *BMC Compl Alternat Med*, 2017, 17: 368-376.
- [32] 吴江平. 油茶根中皂苷类化学成分及其抗肿瘤活性的研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2016.
- [33] 陈美娟. 麦冬皂苷类成分对 NSCLC 的体外抑制作用及相关机理研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2014.
- [34] 周泽雄. 冬凌草甲素诱导 HepG2 肝癌细胞凋亡及相关信号通路研究 [D]. 广州: 广东药科大学, 2016.
- [35] 刘俊保, 岳静宇, 唐引引. 冬凌草甲素对 EC9706 细胞增殖、凋亡的影响 [J]. 郑州大学学报: 医学版, 2014, 49(1): 8-11.
- [36] 李金华, 梁念慈. 半边旗中二萜类化合物 6F 对肝癌细胞 SPC-A-1 细胞周期及细胞 DNA、RNA 和蛋白质合成的影响 [J]. 中国药理学通报, 1999, 15(1): 53-55.
- [37] 王佳丽, 王秀. 莪术油中 3 种倍半萜类化合物对肝癌 HepG2 细胞增殖抑制作用的研究 [J]. 中成药, 2014, 36(7): 1535-1539.