

中药抗肿瘤血管生成研究近况

★ 薛维伟 (南京中医药大学 南京 210029)

★ 王瑞平 (江苏省中医院 南京 210029)

摘要:肿瘤血管生成是肿瘤生长、转移和转移灶生长的必要条件。抗血管生成治疗不仅可以阻止肿瘤体积的增大,使肿瘤“休眠”,甚至使肿瘤缩小。传统中医药在肿瘤治疗领域中发挥着重要的作用,临床研究发现一些中药的有效成分及复方能抑制新生血管生成,从而发挥其抗肿瘤作用。

关键词:抗肿瘤血管生成;中药

中图分类号:R 730.52 **文献标识码:**A

肿瘤的发展与转移是多阶段、复杂、高度选择性的过程,涉及肿瘤细胞和宿主之间错综复杂的关系,其机理尚不甚清楚。近年来,关于新的血管生成与肿瘤发展、转移和预后关系的研究进展迅速,同时在临床试验中发现抗血管治疗不仅可以阻止肿瘤体积的增大,使肿瘤“休眠”,甚至使肿瘤缩小。传统中医药在肿瘤治疗领域中发挥着重要的作用,随着肿瘤新生血管形成机制的深入研究,发现一些中药的有效成分及复方能抑制新生血管生成,从而发挥其抗肿瘤作用。本文就近年来中药抗血管生成的研究报道综述如下:

1 肿瘤血管生成过程和抗肿瘤血管生成机制

肿瘤的生长有两个不同的阶段,即从无血管的缓慢生长阶段转变为有血管的快速增殖阶段。无论肿瘤转移的起始或终末阶段,血管生成均发挥着重要作用,因为新生血管是提供病理组织养分、保证其生长增殖的基础,同时,肿瘤新生血管使得肿瘤细胞与个体的血液循环系统直接相通,这也是恶性肿瘤发生远处转移播散的必要条件。肿瘤新生血管的形成是一个连续的过程,大致可以分为以下 6 个步骤:(1)肿瘤细胞及其它相关细胞如血管内皮细胞释放多种血管生成因子;(2)在血管生成因子的作用下,血管内皮细胞发生形态改变,包括细胞器数目的增多、大小的改变以及伪足的形成;(3)内皮细胞和肿瘤细胞释放多种蛋白溶酶以降解细胞外基质和毛细血管基底膜,继而引起细胞外基质重塑;(4)内皮细胞从毛细血管后微静脉迁移出来,形成血管新芽;(5)血管内皮细胞增殖;(6)肿瘤血管结构重建^[1]。

抗肿瘤血管生成的治疗策略是对肿瘤血管调控因子及其作用环节进行干预。治疗方法有:抑制血管生成促进因子的表达与释放;促进抑制血管生成因子的表达与释放;诱导血管内皮细胞的凋亡和直接抑制肿瘤血管的生成^[2]。近年来,许多种具有抗血管生成活性的物质被鉴定出来,这些药物的作用机制如下:(1)干扰血管生成因子的释放或阻断血管生成因子的作用,包括使用反义核酸和干扰性 RNA 等;(2)抑制内皮细胞的增殖,如 TNP 470 等;(3)抑制基底膜的降解,如 Batimastat(BB-94),PAI;(4)阻断内皮细胞表面整合素的作用,如抗 $\alpha v \beta 3$ 的 LM609(vitaxin);(5)其他非特异性机制,如抑制环氧合酶(COX)^[3]。

2 中药对肿瘤血管生成的影响

近年来,从天然植物或中药中寻找新型抗肿瘤血管生成

药物,是肿瘤研究的热点和突破口。从中草药中提取的有效成分,如白及提取物、人参皂苷 Rg3 等显示出了较强的肿瘤新生血管抑制作用,同时一些中药复方制剂如参麦注射液、鳖甲煎丸等也显示出了较强的抗肿瘤血管生成作用。

2.1 单味中药的研究

2.1.1 白及提取物 白及提取物中含有较多的多糖类物质,其主要成分为葡配甘露聚糖(含 4 分子甘露聚糖及 1 分子葡萄糖),在其结构上含有游离的醛基及 α 羟基酮。冯敢生等^[4]通过细胞培养及大鼠移植性肝癌动脉化疗栓塞实验,从细胞及分子水平上研究白及提取物抑制肿瘤血管形成的机制,结果白及微球栓塞组大鼠肿瘤生长率低于其他各组,虽然各组间血管内皮生长因子(VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)表达的差异无显著意义,但白及微球栓塞组肿瘤微血管密度(MVD)明显降低,提示白及提取物能抑制肿瘤血管生成,推测白及提取物可能通过抑制肿瘤血管内皮生长因子与其受体的结合而抑制肿瘤血管生成。

2.1.2 羟基红花黄色素 A 羟基红花黄色素 A 是从活血化瘀中药红花中提取分离出来的,张前等^[5]通过鸡胚尿囊膜毛细血管生成实验观察了羟基红花黄色素 A 对新生血管的作用。实验结果表明,在一定浓度范围内,羟基红花黄色素 A 能抑制鸡胚尿囊膜毛细血管的生成,其抑制作用随着浓度的降低越来越强,其抑制新生血管生成的作用机制之一是通过抑制 bFGF、VEGF 及 VEGFR(flt1)的 mRNA 表达来实现的。

2.1.3 川芎嗪 川芎嗪可从植物川芎的根茎提取分离,也可人工合成,其化学本质为四甲基吡嗪。实验发现川芎嗪能减少小鼠 Lewis 肺癌肿瘤体积、重量和肺转移灶数,并能降低肿瘤微血管密度,抑制肿瘤细胞 VEGF 的表达^[6]。

2.1.4 姜黄素类化合物 姜黄属传统的活血化瘀药,是抗肿瘤复方常用组方,其主要有效成分——姜黄素在防治肿瘤等方面有明显作用。姜黄属中药活性成分对人内皮细胞增殖具有抑制作用^[7]。丁志山等^[8]采用 CAM 模型观察姜黄素对血管生成的影响,实验结果表明,姜黄素能明显抑制鸡胚绒毛尿囊膜内的血管生成,20 $\mu\text{mol/L}$ 的姜黄素即可诱导肝癌细胞 SMMC 7721 细胞凋亡。

2.1.5 人参皂苷 Rg3 人参皂苷 Rg3 是存在于中药人参中的四环二萜皂苷,其分子式 $\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{O}_{13}$ 。实验结果表明人参皂苷 Rg3 有抑制肺癌细胞诱导血管内皮细胞增殖的作用^[9];

人参皂苷 Rg3 对胃癌细胞条件培养液诱导的 VEC 增殖具有抑制作用^[10];20(S)-人参皂苷 Rg3 对 B16 黑色素瘤的生长、转移有抑制作用^[11,12];人参皂苷 Rg3 对肿瘤放疗患者外周血淋巴细胞具有体外免疫增强作用^[13]。刘力伟等^[14]临床观察 Rg3 对甲状腺癌血管生成抑制作用,结果实验组血管减少明显,高倍镜下可见血管内皮细胞支架塌陷、变性、坏死;而对照组血管无明显改变。实验组微血管密度值计数 108.69 ± 25.24 , 对照组 MVD 计数 160.52 ± 47.45 , 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。初步研究结果提示, Rg3 具有抑制甲状腺癌血管生成的作用, 可有效抑制其生长和转移。耿怀成等^[15]发现来自肺癌细胞的条件培养液 (CM) 能刺激内皮细胞呈管状结构生长, 用人参皂苷 Rg3 处理肺癌细胞后的 CM 对管状结构生长的刺激作用减弱。这一结果可能是因 Rg3 下调了肿瘤细胞血管形成因子的表达, CM 中血管形成因子含量减少所致。因此, 人参皂苷 Rg3 可抑制肿瘤细胞诱发新生血管的形成, 这可能是它抑制肿瘤生长和转移的基础。

2.1.6 鲨鱼软骨提取物 鲨鱼软骨提取物具有明显的抗肿瘤作用, 鲨鱼软骨中存在多种抗肿瘤活性成分, 其中主要有血管生成抑制因子、肿瘤细胞抑制因子和酸性粘多糖。鲨鱼软骨提取物在体外对短期培养的人脐带静脉内皮细胞增殖具有明显的抑制作用, 其抑制作用主要发生在细胞周期的 S 期, 进一步说明其可抑制内皮细胞 DNA 的合成, 具有抑制血管生成的作用^[16]。据报道鲨鱼软骨提取物对 Lewis 肺癌具有明显的抑制作用^[17]。梁安民等^[18]观察鲨鱼软骨粉及其提取物对荷肝癌 (Hep) 小鼠和肉瘤 S₁₈₀ 小鼠的抑瘤作用, 研究发现鲨鱼软骨制剂对小鼠 Hep 和小鼠 S₁₈₀ 实体瘤均有一定的抑制作用, 但其提取物 SCE 的抑瘤率明显高于鲨鱼软骨粉 SC ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。吕家本等^[19]用鸡胚尿囊膜 (CAM) 技术, 检测鲨鱼软骨提取物抑制新生血管生长的活性, 结果表明鲨鱼软骨提取物能显著的抑制 CAM 的新生血管生长, 并对 B₁₆ 黑色素瘤促新生血管形成作用亦有非常显著的抑制作用。梁中琴等^[20]研究发现鲨鱼软骨制剂可有效抑制荷 -₁₈₀A 小鼠的肿瘤生长, 口服剂量 500~1 000 mg/kg 时, 抑瘤率达 31.9%~34.2%, 对其瘤块的病理切片中发现, 用药组间质小血管数减少, 血管壁增厚, 并有血栓形成增多现象。

2.1.7 苏木抗癌有效成分 苏木是抗癌活性较强的传统中药, 其抗癌有效成分对 HL-60 细胞增殖抑制率显著, 并优于环磷酰胺^[21]。目前已被制为稳定的注射剂 CAE-B (呈淡黄色, 相对分子质量小于 20 000), CAE-B 治疗移植性肝癌 H₂₂ 抑瘤率达 47.7% ($P < 0.001$), 生命延长率达 145.4%, CAE-B 治疗鼠的 TSGF 含量接近正常鼠含量, 且与荷瘤鼠有显著性差异 ($P < 0.001$), 这就提示我们 CAE-B 治疗移植性肝癌 H₂₂ 可能是抑制了恶性肿瘤特异性生长因子的产生, 阻断了肿瘤体内毛细血管的增生, 达到了治疗康复的目的^[22]。

2.1.8 红素 红素是我国学者首先从雷公藤根分离出来的一个生物活性单体。红素对新生血管的抑制作用是多方面的, 如抑制其增殖、抑制小管形成能力、抑制迁移等。实验

结果表明: 体外雷公藤红素能够明显抑制内皮细胞株 ECV304 增殖, 低浓度 (5 $\mu\text{g/mL}$ 、10 $\mu\text{g/mL}$ 和 15 $\mu\text{g/mL}$) 的雷公藤红素主要引起血管内皮细胞 S 期受阻, 高浓度 (20 $\mu\text{g/mL}$) 同时还表现为细胞毒作用, 引起血管内皮细胞坏死, 说明雷公藤红素通过阻碍 DNA 合成及细胞毒作用抑制血管内皮细胞的体外增殖^[23]。据黄煜伦等^[24]报道, 雷公藤红素可明显抑制血管内皮细胞株 (ECV) 的体外增殖, IC₅₀ 为 1.33 $\mu\text{g/mL}$; 可抑制 ECV 的迁移和小管形成, 并且呈明显的剂量依赖性; 同时具有抑制鸡胚尿囊膜血管生成和 Matrigelplug 中的血管新生的作用。

2.1.9 去甲斑蝥素 去甲斑蝥素是斑蝥素的衍生物, 由马来酸酐和呋喃按 Diels-Alder 加成反应后人工合成。经研究发现, 去甲斑蝥素对人脐静脉内皮细胞有较强的细胞毒作用, 并能抑制细胞正常分裂^[25]。莫日根等^[26]运用免疫组织化学法进行检测, 结果证明斑蝥素不仅能够降低 Bel7402 肝癌细胞分泌 VEGF, 而且能降低 VEGF 的特异性受体 flk 的蛋白表达量; 但对 HUVEC factor VIII 相关抗原表达没有明显抑制。

2.2 复方中药的研究

2.2.1 参麦注射液 参麦注射液具有益气养阴功效。高承贤等^[27]通过建立小鼠移植性 S₁₈₀ 肿瘤模型, 从整体水平上观察参麦对肿瘤生长的影响, 并采用免疫组织化学方法, 检测肿瘤组织中第 VIII 因子相关抗原 (vWF) 和细胞增殖核抗原 (PCNA) 的表达。实验结果表明参麦具有抑制肿瘤生长作用; 参麦能降低肿瘤组织中微血管密度, 能减少 PCNA 的表达。尹丽慧等^[28]发现参麦能明显抑制牛内皮细胞增殖, 与人肝癌细胞 SMMC 7721 比较, 差异有显著性; 参麦能抑制牛内皮细胞迁移; 并可抑制鸡胚绒毛尿囊膜的血管生成。

2.2.2 鳖甲煎丸 鳖甲煎丸是东汉末年张仲景所创, 收载于《伤寒杂病论》, 处方由鳖甲胶、阿胶、蜂房 (炒)、鼠妇虫、蜣螂、柴胡、黄芩、半夏 (制)、党参、干姜、白芍等二十三味药物组成。张绪慧^[29]等进行了鳖甲煎丸活血化瘀抗肿瘤作用的实验研究, 结果表明具有破血化瘀、软坚散结之功效的鳖甲煎丸能显著抑制肿瘤的生长。陈达理等^[30]通过实验发现, 鳖甲煎丸可以显著降低荷瘤小鼠肿瘤的微血管计数, 这说明鳖甲煎丸可通过抑制荷瘤小鼠肿瘤的血管生成来达到抑瘤作用的, 鳖甲煎丸抑制肿瘤血管生成可能是通过抑制肿瘤 VEGF 来实现的。

2.2.3 肺岩宁 肺岩宁由黄芪、白术等组成, 具有益气养精、解毒抗癌功效。肺岩宁方具有明显的改善晚期肺癌患者的生活质量, 显著提高患者的免疫功能的作用^[31]。肺岩宁具有抗肿瘤侵袭转移的作用, 减少 VEGF 分泌, 抑制血管生成, 可能是肺岩宁抗肺癌生长转移的机理之一^[32]。

2.2.4 固本消瘤胶囊 固本消瘤胶囊由西洋参、冬虫夏草、全蝎、水蛭、浙贝母等组成, 温而不燥, 滋而不腻, 共同起到益气培本、活血散结之功效, 调节阴阳平衡, 维持内环境稳定^[33]。杨国旺等^[33]运用体内动物实验观察小鼠肿瘤生长; 免疫组化染色 S-P 法、病理彩色图像定量分析法检测小鼠肿瘤组织中微血管密度 (MVD)、VEGF 表达。实验结果表明,

固本消瘤胶囊对小鼠 Lewis 肺癌有明显抑制作用,能够抗肿瘤新生血管生成。

2.2.5 肺一丸 本方重用解毒祛瘀之姜黄、蜂房,配合白花蛇舌草、大黄和儿茶等达到解毒祛瘀、消积抗癌之功效^[34]。肺一丸能够使 CAM 及家兔角膜移植瘤的血管生成明显减少甚至消失。抑制荷瘤小鼠肿瘤生长,抑瘤率为 49.6%,降低血管密度,肺转移抑制率为 60%^[35]。肺一丸能够抑制荷瘤小鼠肿瘤生长,高剂量抑瘤率为 49.6%;降低血管密度,肺转移抑制率为 47.62%,实验结果表明肺一丸能够通过调控肿瘤 VEGF 的表达,抑制肿瘤血管生成,起到抑制肿瘤生长和抗转移作用^[34]。

3 展望

肿瘤的血管生成涉及许多方面,如肿瘤细胞和内皮细胞所产生的蛋白酶、血管生成调控因子、细胞粘附分子等。抑制肿瘤血管形成,破坏肿瘤内血管的研究在抗癌领域中前景宽广,已显示出巨大的潜力。抗血管生成疗法的作用对象是遗传特性较为稳定的血管内皮细胞,而非易于突变的肿瘤细胞,因此其治疗效果稳定,不易产生耐药。已知或研究较多的抗血管生成药物多为蛋白质或多肽类,注入人体后可能产生排斥反应,毒副作用大,且价格多昂贵。传统中药在肿瘤治疗中有不可忽视的作用,中药抗血管生成治疗实体瘤的新策略,为探求中药抗癌机理和筛选有效抗肿瘤中药开辟了新的途径、新的思路。

虽然中医药治疗恶性肿瘤具有一定优势,但是相当部分研究还没有较明确地阐明抗肿瘤血管形成的具体机制,另外,中药对肿瘤新生血管的影响目前主要局限于对具有抗癌活性的中药提取物的研究,尽管中药复方制剂抗肿瘤血管生成的实验研究也有所报道,但是临床研究缺乏,而药物配伍及复方恰恰是中医治疗肿瘤应用的主要途径。因此,开展中药复方抑制肿瘤血管生成、抗肿瘤生长转移的临床研究,必将在抗肿瘤血管生成治疗这一崭新的领域中发挥其独特的作用。

参考文献

- [1]祝浩杰.肿瘤血管生成抑制剂[J].药学进展,2001,25(1):17~21
- [2]李利亚.肿瘤治疗的抗肿瘤血管生成策略[J].中日友好医院学报,2003,17(1):41~44
- [3]何振辉.肿瘤血管生成机制与抗肿瘤血管生成[J].国外医学临床生物化学与检验学分册,2004,25(1):20~22
- [4]冯敦生.中药白及提取物抑制肿瘤血管生成机制的实验研究[J].中华医学杂志,2003,83(5):412~416
- [5]张前.羟基红花黄色素 A 抑制新生血管形成的机制研究[J].北京中医药大学学报,2004,27(3):25~29
- [6]徐晓玉.川芎嗪对小鼠肺癌血管生长和 VEGF 表达的抑制[J].中国药理学通报,2004,20(2):151~154
- [7]李剑明.姜黄属中药活性成分对人内皮细胞增殖的抑制作用[J].中国临床康复,2004,8(22):4 539~4 541
- [8]丁志山.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
- [9]王兵.人参皂苷 Rg3 对肺癌诱导血管内皮细胞增殖的抑制作用[J].中国新药杂志,2002,11(9):700~702
- [10]王兵.人参皂苷 Rg3 对胃癌诱导血管内皮细胞增殖的抑制作用[J].肿瘤防治杂志,2001,8(3):234~236
- [11]辛颖.20(S)-人参皂苷 Rg3 对 B16 黑色素瘤生长的抑制作用[J].临床肿瘤学杂志,2004,9(6):604~607
- [12]辛颖.20(S)-人参皂苷 Rg3 抗 B16 黑色素瘤转移的作用[J].吉林大学学报(医学版),2004,30(4):540~542
- [13]张仲苗.人参皂苷 Rg3 对肿瘤放疗患者外周血淋巴细胞具有体外免疫增强作用[J].中国药理学杂志,2004,39(4):261~264
- [14]刘力伟.Rg3 对甲状腺癌血管生成抑制作用的临床观察[J].肿瘤防治杂志,2004,11(9):957~958
- [15]耿怀成.人参皂苷 Rg3 抗肿瘤新生血管形成的实验研究[J].医学研究生学报,2002,15(6):493~495
- [16]于蕾.中药对肿瘤组织血管生成的影响[J].哈尔滨商业大学学报(自然科学版),2002,18(4):381~384
- [17]王曦.鲨鱼软骨提取物对小鼠 Lewis 肺癌生长的抑制效应[J].中华航海医学与高气压医学杂志,2002,9(1):51~54
- [18]梁安民.鲨鱼软骨提取物对小鼠实体瘤抑制作用的实验研究[J].广西医科大学学报,2001,18(1):12~13
- [19]吕家本.鲨鱼软骨提取物对 C57BL/6J 小鼠 B16 黑色素瘤肺转移的影响[J].中华生化药物杂志,1998,19(6):378~380
- [20]梁中琴.鲨鱼软骨提取物抑瘤作用及其机制研究[J].中国现代应用药理学杂志,2001,18(4):269~271
- [21]乔丽娟.苏木抗癌有效成分对 HL-60 细胞的增殖抑制[J].海南医学,2001,12(3):55
- [22]乔丽娟.苏木抗癌有效成分抗移植性肝癌 H22 的实验研究[J].海南医学,2001,12(7):51~52
- [23]周幽心.雷公藤红素抑制血管内皮细胞株增殖的体外研究[J].实用癌症杂志,2004,19(6):564~566
- [24]黄煜伦.雷公藤红素抑制血管生成的实验研究[J].中华肿瘤杂志,2003,25(5):429~432
- [25]莫日根.去甲斑蝥素对人脐静脉内皮细胞株的细胞毒作用[J].北京中医药大学学报,2001,24(6):25~28
- [26]莫日根.去甲斑蝥素对体外培养人脐静脉内皮细胞生长的影响[J].解剖科学进展,1999,5(4):370~371
- [27]高承贤.参麦注射液对移植性肿瘤血管生成的影响[J].中成药,2003,25(9):728~731
- [28]尹丽慧.参麦注射液对血管生成影响的研究[J].中国中西医结合杂志,2002,22(10):761~763
- [29]张绪慧.鳖甲煎丸活血化瘀抗肿瘤作用的实验研究[J].血栓与止血学,2004,10(1):24~25
- [30]陈达理.鳖甲煎丸抗肿瘤血管生成的实验研究[J].浙江中医杂志,2004,12:535~537
- [31]张晖.肺岩宁方对晚期非小细胞肺癌血清 TSGF 和免疫功能的影响[J].辽宁中医杂志,2004,31(6):518~519
- [32]徐振晔.肺岩宁对晚期非小细胞肺癌生长转移和血清 VEGF 的影响[J].上海中医药大学学报,2003,17(3):18~22
- [33]杨国旺.固本消瘤胶囊抑制小鼠 Lewis 肺癌生长及抗血管生成研究[J].中国实验方剂学杂志,2004,10(5):50~52
- [34]田菲.肺一丸对小鼠移植瘤 VEGF 的表达及肺转移相关性研究[J].肿瘤防治杂志,2004,11(11):1 141~1 143
- [35]田菲.肺一丸对肺癌血管生成及转移影响的实验研究[J].天津中医药,2003,20(5):56~58

(收稿日期:2005-04-19)