

白花蛇舌草抗肿瘤作用及其机制研究进展

★ 朱大诚 (江西中医学院 南昌 330004)

★ 尹小明 (江西省人民医院 南昌 330006)

关键词: 白花蛇舌草; 肿瘤; 细胞凋亡; 综述

中图分类号: R 285.5 文献标识码: A

白花蛇舌草 *Hedyotis diffusa willd* 为茜草科植物白花蛇舌草的全草, 广泛分布于亚热带地区, 我国长江以南各省皆有分布, 别名蛇舌草、矮脚白花蛇利草、目目生珠草、蛇总管等近 30 个名称^[1]。其味苦、甘、性寒, 归心、肺、肝、大肠经。清热解毒, 利湿, 抗癌, 主治肺热咳嗽、咽喉肿痛、肠痈疮疡、毒蛇咬伤、热淋涩痛、水肿、痢疾、肠炎、湿热黄疸、癌肿等。近年来, 许多学者对白花蛇舌草的抗肿瘤作用进行了研究, 为此, 我们对白花蛇舌草的抗肿瘤作用及其可能机制作一综述。

1 抗肿瘤作用

1.1 体外抗肿瘤作用

钱韵等研究了白花蛇舌草提取物的体外抗肿瘤活性^[2], 以 MTT 法测定白花蛇舌草乙醇提取物 (SCD) 对体外培养的肿瘤细胞, 包括人类口腔表皮样癌细胞 (KB)、人低分化胃腺癌细胞 (BGC)、小鼠黑色素瘤细胞 (B16)、人原髓细胞白血病细胞 (HL-60)、人肝癌细胞 (SMMC-7721)、人宫颈癌细胞 (HELA)、人肺癌细胞 (A549) 的增殖有明显的抑制作用。对人外周血单个核细胞的增殖有促进作用及增强自然杀伤细胞杀伤肿瘤的作用。白花蛇舌草体外对人肝癌多药耐药细胞 Bel-7402 细胞株的生长具有明显的抑制作用, 且这种作用呈剂量依赖关系, 白花蛇舌草提取物的安全剂量范围是在 100~1 000 g/L 期间, 在安全范围内对机体正常细胞无毒性作用, 而且有促进小鼠脾淋巴细胞的增殖作用^[3,4]。白花蛇舌草水溶性的多糖和亲脂提取物对 S-180 肉瘤细胞具有明显的抑制作用^[5]。

1.2 体内抗肿瘤作用

1.2.1 动物实验 白花蛇舌草体内抗肿瘤动物实验, 报道很少。Li Rui 等报道了白花蛇舌草水溶性提取物 (H1 和 H2) 不但能抑制小鼠移植性 S-180 实体瘤的生长, 而且与环磷酰胺合用, 可以明显改善环磷酰胺所致的免疫器官萎缩和造血系统的损伤^[6]。

1.2.2 临床应用 (1) 治疗恶性腹水: 卵巢癌、胃癌、大肠癌、肝癌、淋巴瘤等常可引起恶性腹腔积液。罗丽莹^[7]等, 用白花蛇舌草联合化疗药物腹腔内灌注治疗恶性腹水, 结果显示白花蛇舌草 + 顺铂组疗效明显优于腹腔单纯灌注顺铂化疗药物。(2) 对消化系统肿瘤的作用: ①治疗原发性肝癌, 刘俊保对 40 例晚期肝癌患者用白花蛇舌草注射液进行治疗, 有效率为 17.5%, 稳定率为 62.5%, 且白花蛇舌草能很好地

改善肝癌患者的疼痛、纳差、乏力、发热等症状, 生活质量评分增加和稳定者占 75.0%^[8]。②对食道癌的作用, 唐立明等静滴白花蛇舌草注射液治疗中晚期食道癌 106 例, 结果完全缓解 17.9%, 部分缓解 40.6%, 稳定 25.5%, 进展 16%。且对胸腹水、癌性疼痛及癌性发热具有一定的抑制作用, 静滴用药无明显毒副作用^[9]。③对消化系统其它晚期恶性肿瘤的作用, 如胃癌、结肠癌等, 白花蛇舌草注射液配合化疗药物进行治疗, 疗效显著, 安全可靠^[10,11]。(3) 对呼吸系统恶性肿瘤的作用: 赵超用白花蛇舌草治疗鼻咽癌 2 例^[12], 1 例随访 6 年, 1 例随访 9 年未见复发。白花蛇舌草注射液联合化疗治疗非小细胞癌疗效满意^[13,14]。(4) 对血液系统恶性肿瘤的作用: 黄景玉等用白花蛇舌草针联合化疗对 19 例急性非淋巴细胞白血病患者临床观察, 结果显示, 白花蛇舌草针联合化疗组的缓解率明显高于单用化疗组, 说明白花蛇舌草针 (白花蛇舌草提取物) 对急性非淋巴细胞白血病有一定疗效^[15]。

2 抗肿瘤作用的可能机制

2.1 增强免疫功能

白花蛇舌草通过刺激机体的免疫系统, 促进小鼠脾 B、T 淋巴细胞的增殖, 而对正常细胞几乎无毒性作用^[4,17]。白花蛇舌草不仅对淋巴细胞增殖有明显促进作用, 而且还可明显促进小鼠抗体形成细胞的形成, 刺激抗体的产生, 使抗体分泌量增加; 同时促进小鼠骨髓细胞增殖反应和 IL-2 的分泌, 提高网状内皮系统吞噬功能, 使 B、T 淋巴细胞和单核细胞发挥协同作用, 杀伤和吞噬肿瘤细胞, 从而达到增强免疫效应的作用^[16~20]。

2.2 干扰肿瘤细胞能量代谢

肿瘤细胞由于核内染色质大而淡, 胞浆内核糖体、线粒体发达, 故使其快速增殖而易形成集落。于春艳等^[4]研究表明, 白花蛇舌草提取物作用后的 Bel-7402 细胞, 其体积变小, 细胞核固缩, 异染色质块状聚集浓染, 核分裂像显著减少, 线粒体变大变圆, 基质变淡, 线粒体嵴变短变少甚至消失, 在极度肿胀时, 线粒体转化为小空泡状结构, 并有细胞膜破损现象, 肿瘤细胞内出现多量的脂褐素。这些变化提示肿瘤细胞代谢慢, 细胞功能减退。其机制可能是白花蛇舌草提取物影响线粒体内糖代谢中酶的活性, 直接干扰了肿瘤细胞的能量代谢, 达到有效抑制肿瘤细胞的增殖作用。

2.3 诱导肿瘤细胞凋亡

目前学者认为:细胞凋亡是由体内外因素触发细胞内预存的死亡程序而导致的细胞死亡过程。已知的细胞凋亡相关因素多达数十种,白花蛇舌草作用于肿瘤细胞后,可能转化为细胞凋亡的信号,并通过不同的信号途径,最终激活死亡程序,导致细胞凋亡^[21]。

2.3.1 对癌细胞钙信号的影响 钙离子本身是一种诱导细胞凋亡的信号,细胞内游离钙离子作为第二信使参与多种细胞功能的调节,因而胞内钙离子浓度的变化将导致细胞生理功能发生改变。2002年高冬等^[22,23],研究发现白花蛇舌草对宫颈癌细胞钙信号有影响,显著提高宫颈癌细胞内游离钙的浓度。在大多数细胞凋亡过程中,胞内游离钙浓度均有所增加,引起钙离子耗竭,同时诱导细胞外钙离子内流,以升高胞内游离钙的浓度,这一结果进一步提示白花蛇舌草的抗癌作用在于诱导癌细胞进入凋亡的程序。

2.3.2 肿瘤细胞 DNA 成片段断裂 国外学者 Sadava D, 等,研究了白花蛇舌草对药物敏感和多耐药小细胞肺癌的作用,采用流式细胞仪法和 TUNEL 法检测,结果显示白花蛇舌草能引起药物敏感和多耐药小细胞肺癌的 DNA 断裂,导致细胞凋亡^[24]。

2.3.3 诱导肿瘤细胞凋亡的其他途径 白花蛇舌草内的成分熊果酸,属五环三萜类化合物,能诱导人乳腺癌^[25]、肺癌^[26]、K562^[26]、HL-60^[27]等肿瘤细胞的凋亡。有人提出五环三萜类化合物诱导骨肉瘤细胞和 HL-60 细胞凋亡的可能机理与胱冬酶-8 激活有关^[24]。

3 问题和展望

综上所述,白花蛇舌草抗肿瘤作用已基本得到肯定,已应用于临床,对消化、呼吸、生殖等系统的恶性肿瘤具有较好的抑制作用,甚至对某些白血病也有一定的治疗效果。由于白花蛇舌草成分复杂,抗肿瘤作用的主要成分是熊果酸,其他成分是否有抗肿瘤作用还有待确定。目前白花蛇舌草抗肿瘤作用的机制虽有学者作了研究,但认识不够深入,多为理论推测。

在我国,白花蛇舌草资源丰富,价格低廉,应用广泛,毒副作用低。为了使白花蛇舌草更好地造福于人类,抵抗顽疾——恶性肿瘤对人们的危害,研制出新的有效剂型十分必要。为此,白花蛇舌草抗肿瘤作用有效成分的确定是今后努力的方向,其抗肿瘤作用的机制,尤其是分子生物学机理还需进一步阐明,以便为临床用药提供可靠的理论依据。

参考文献

- [1] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草(上册)[M]. 上海:上海科学技术出版社,1998.1:531
- [2] 钱韵旭,赵浩如,高展. 白花蛇舌草提取物的体外抗肿瘤活性[J]. 江苏药学与临床研究,2004,12(4):36
- [3] 于春艳,李薇,刘玉和等. 白花蛇舌草体外对人肝癌多耐药细胞 Bel-7402 抗肿瘤活性的研究[J]. 北华大学学报(自然科学版),2004,5(3):221
- [4] 于春艳,李薇,刘玉和等. 白花蛇舌草提取物体外抗肿瘤作用及机制研究[J]. 北华大学学报(自然科学版),2004,5(5):412
- [5] 赵浩如,李瑞,林以宁等. 白花蛇舌草不同提取工艺对肿瘤活性的影响[J]. 中国药科大学学报,2002,33(6):510
- [6] Li Rui, Zhao Haoru and Lin Yining. Ant-tumor Effect and Protective Effect on Chemotherapeutic Damage of Water Soluble Extracts from *Hedyotis diffusa* [J]. Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences, 2002,11(2):54
- [7] 罗丽莹,张涵英. 腹腔灌注白花蛇舌草治疗恶性腹腔积液 40 例临床观察[J]. 现代肿瘤医学,2004,12(2):147
- [8] 刘俊保,姚志伟. 白花蛇舌草注射液对原发性肝癌的临床作用[J]. 医药论坛杂志,2004,25(15):37
- [9] 唐立明,汪金华,周洪进. 静滴白花蛇舌草注射液治疗中晚期食道癌 106 例临床观察[J]. 海南医学,2003,14(2):75
- [10] 罗文娟,吴文涛,李淑君等. 白花蛇舌草联合化疗治疗晚期恶性肿瘤的疗效分析[J]. 四川卫生管理干部学院学报,2001,20(2):93
- [11] 黄景玉,李建平,姜祖光等. 康莱特加白花蛇舌草注射液联合介入治疗晚期原发性肝癌的近期疗效观察[J]. 实用肿瘤杂志,2002,17(5):352
- [12] 赵超. 白花蛇舌草治疗鼻咽癌 2 例随访报告[J]. 天津药学,1995,7(4):59
- [13] 李雁,黄景玉. 白花蛇舌草注射液配合化疗治疗晚期非小细胞肺癌 53 例[J]. 河南中医药学刊,2000,15(4):45
- [14] 张琼,张晓亚,庞秀华. 白花蛇舌草注射液联合 EP 方案与单纯 EP 方案治疗非小细胞肺癌的疗效比较[J]. 河南职工医学院学报,2001,13(1):40
- [15] 黄景玉,王祥麒,高萍. 白花蛇舌草针联合化疗治疗急性非淋巴细胞白血病临床观察[J]. 河南中医药学刊,2001,16(4):38
- [16] 单保恩,张金艳,杜肖娜等. 白花蛇舌草的免疫学调节活性和抗肿瘤活性[J]. 中国中西医结合杂志,2001,21(5):370
- [17] 孟玮,邱世翠,刘志强等. 白花蛇舌草对小鼠淋巴细胞增殖和抗体产生的影响[J]. 中国中医药科技,2003,10(6):340
- [18] 孟玮,刘志强,邱世翠等. 白花蛇舌草对抗体形成细胞的作用研究[J]. 时珍国医国药,2004,15(9):570
- [19] 孟玮,邱世翠,刘志强等. 白花蛇舌草对小鼠骨髓细胞增殖和 IL-2 生成的影响[J]. 滨州医学院学报,2004,27(4):256
- [20] 孟玮,刘志强,邱世翠等. 中药白花蛇舌草对小鼠免疫功能影响的初步研究[J]. 现代中西医结合杂志,2005,14(2):163
- [21] 朱大诚,尹小明,王建红. 蟾酥诱导白血病细胞凋亡的研究进展[J]. 实用癌症杂志,2004,19(4):447
- [22] 高冬,高永琳,白平,等. 白花蛇舌草对宫颈癌细胞钙信号的影响[J]. 福建中医学院学报,2002,12(4):37
- [23] 吴其年,黄炜,黄敏珊等. 熊果酸对人乳腺癌细胞增殖、凋亡和细胞内游离 Ca^{2+} 的影响[J]. 肿瘤学杂志,2004,10(3):145
- [24] Sadava D, Ahn J, Zhan M, et al. Effects of four Chinese herbal extracts on drug-sensitive and multidrug-resistant small-cell lung carcinoma cells[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2002,49(4):261
- [25] 黄炜,黄济群,张东方等. 五环三萜类化合物抗人肺癌细胞侵袭和诱导细胞凋亡的研究[J]. 中国肺癌杂志,2003,6(4):254
- [26] 张秋萍,谢珞琨,邓涛等. 熊果酸促进 K562 细胞凋亡[J]. 基础医学与临床,2004,24(4):414
- [27] 黄镜,孙燕,陆士新等. 芦笋有效成分熊果酸诱导 HL-60 细胞凋亡的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志,1999,19(5):296

(收稿日期:2005-09-29)