

苦参碱在抗妇科恶性肿瘤机制中的研究进展

刘 钰^{1*}, 王海琳^{2#}, 聂夏子¹, 石小芳¹(1. 兰州大学第一临床医学院, 兰州 730000; 2. 甘肃省人民医院妇产科, 兰州 730000)

中图分类号 R73;R71 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)39-3725-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.39.27

摘要 目的:为苦参碱在妇科恶性肿瘤中的抗肿瘤机制研究提供参考。方法:查阅国内外相关文献,对苦参碱在抗妇科恶性肿瘤中的作用机制进行综述。结果与结论:苦参碱可通过调节细胞周期进程,抑制肿瘤细胞增殖、分化、凋亡,调控细胞信号转导,抗肿瘤细胞侵袭转移以及增强其他药物的抗肿瘤活性来发挥其抗妇科恶性肿瘤的作用。

关键词 苦参碱;妇科恶性肿瘤;抗肿瘤机制

妇科恶性肿瘤主要包括子宫颈恶性肿瘤(子宫颈癌)、子宫内膜恶性肿瘤(子宫内膜癌)、卵巢恶性肿瘤(卵巢癌)、输卵管恶性肿瘤(输卵管癌)等。子宫颈癌的发病率居妇科恶性肿瘤之首,而卵巢癌的死亡率则最高,子宫内膜癌的发病率和死亡率则介于两者之间。随着医学技术的进步,妇科恶性肿瘤的治疗已经有了很大程度的改善,然而对于失去手术机会的妇科恶性肿瘤的治疗,化疗和放疗已经成为其主要的治疗手段。现有的化疗药物由于具有较大的毒副作用严重限制了其在临床中的应用。苦参碱(Mat)来源于豆科植物苦参的干燥根,具有抗肿瘤活性的作用,是苦参碱类生物碱的代表,属于喹诺里西啶(quinolizidine)类生物碱^[1]。现代药理研究结果显示,苦参碱在抗肿瘤方面具有毒副作用小、抗癌谱广的优点。本文拟就近年来苦参碱抗妇科恶性肿瘤机制的研究进展作一综述。

1 调节细胞周期进程、抑制肿瘤细胞增殖

正常细胞通过对细胞周期G₁-S相和G₂-M相两个节点的控制来调控细胞周期的进程,使不同的细胞周期事件在时间和空间上相互协调。肿瘤细胞由于一直处于无限恶性增殖状态而不能进入静止期。苦参碱抗妇科恶性肿瘤的机制之一就是通过对细胞周期来抑制肿瘤细胞增殖。李瑞萍等^[2]研究结果显示,苦参碱通过将卵巢癌OV2008细胞阻滞于G₀/G₁期而抑制其增殖。付婷婷^[3]、王丽等^[4]研究结果显示,苦参碱对宫颈癌Hela细胞的生长抑制作用呈剂量和时间依赖性的关系。张晓英^[5]研究结果显示,苦参碱是通过将HeLa细胞阻滞在G₀/G₁期,从而抑制其增殖。白雪飞^[6]研究结果显示,苦参碱可能是通过上调肺癌肿瘤抑制因子1(TSLC1)mRNA的表达来抑制宫颈癌SiHa细胞的体外增殖。李响等^[7]研究结果显示,苦参碱通过将人卵巢恶性畸胎瘤细胞株PA-1细胞阻滞在G₁期,从而阻止进入S期来抑制其增殖,抑制效应呈现明显的时间-剂量依赖性。

P27基因编码蛋白P27kip1通过抑制cyclin-CDK复合物的生物活性使肿瘤细胞停滞在G₁/S期。研究结果显示,P27的表达缺失是发展为子宫内膜癌的重要一步。据报道,苦参注射液可增加子宫内膜癌HEC-1B细胞P27基因mRNA水平的表达,进而通过对细胞周期的影响,抑制HEC-1B细胞增殖^[8]。除

此之外,李军等^[9]研究结果显示,苦参碱通过将子宫内膜癌Ishikawa细胞阻滞于G₀/G₁期来抑制其增殖,且呈一定的时间-剂量依赖性。

2 诱导肿瘤细胞分化和凋亡

细胞凋亡在肿瘤的发生、发展和抗肿瘤药物治疗中起着重要作用,已成为当前肿瘤研究的热点之一^[10]。苦参碱抗肿瘤机制之一就是诱导肿瘤细胞分化和凋亡,并在诱导分化过程中涉及到多种基因的参与。在体内,Bcl-2/Bax的大小决定细胞凋亡的敏感性,Bcl-2/Bax增大则细胞存活,反之则易凋亡^[11]。金畅等^[12]研究结果显示,苦参碱作用于Hela细胞后,超微结构发生凋亡早期改变,Bcl-2/Bax比值减小,细胞凋亡率则呈浓度依赖性。正常子宫内,Bcl-2蛋白的表达增殖期高于分泌期,而Bax的表达分泌期则高于增殖期。张文谨等^[8]研究结果显示,复方苦参注射液可能通过对Bcl-2/Bax表达的调控来诱导子宫内膜癌细胞的凋亡。

Fas蛋白主要功能为介导死亡受体、诱导细胞凋亡。李瑞萍等^[2]研究结果显示,苦参碱可以上调OV2008细胞Fas蛋白的表达、下调Bcl-2蛋白的表达,说明苦参碱诱导细胞凋亡可能与Fas蛋白凋亡通路和Bcl-2蛋白家族的调节有关。除Bcl-2蛋白、Fas蛋白之外,COX-2蛋白、FasL蛋白也是细胞凋亡通路中发挥重要作用的分子。在宫颈癌组织中,Bcl-2蛋白、COX-2蛋白和FasL蛋白均呈高表达,Fas蛋白则呈低表达。Mat作用HeLa细胞后发现,Bcl-2蛋白、COX-2蛋白和FasL蛋白表达下降,Fas蛋白表达增加^[13]。

Survivin是抗凋亡作用最强的细胞调节因子之一^[14],其过度表达可导致肿瘤的发生。陈立波^[15]研究结果显示,苦参碱可能通过抑制Survivin基因的表达来抑制Hela细胞的增殖,诱导其凋亡。郭启帅等^[16]研究结果显示,苦参碱诱导卵巢癌SKOV3细胞的凋亡可能与下调Survivin基因和提高Caspase-3蛋白表达量有关。李响等^[7]研究结果显示,大剂量的苦参碱能明显诱导卵巢恶性畸胎瘤PA-1细胞的凋亡甚至坏死,其凋亡率具有剂量依赖性。上述研究结果显示,苦参碱是通过多种凋亡分子的调节来发挥其抗肿瘤效应。

3 调控细胞信号转导通路

细胞信号转导通路的异常和肿瘤的发生、发展密切相关,以信号转导关键分子为靶点是开发抗肿瘤药物的重要途径。近年来有研究结果显示,苦参碱对妇科肿瘤细胞的信号转导通路具有调节作用。

* 硕士研究生。研究方向:妇科肿瘤。E-mail:liuyulzu@163.com

通信作者:主任医师,教授。研究方向:妇科肿瘤。E-mail:wanghailin@163.com

真核起始因子4E(eIF4E)在蛋白的翻译起始过程中起到了重要的作用^[17]。诸多研究结果显示,其与细胞恶性转化、肿瘤发生、肿瘤的侵袭转移能力和患者的肿瘤分期、预后相关^[18]。付婷婷等^[9]研究结果显示,苦参碱通过降低HeLa细胞中eIF4E、4E结合蛋白1(4E-BP1)磷酸化水平导致细胞中去磷酸化4E-BP1含量增多,从而阻止mRNA的翻译^[19],进而抑制肿瘤细胞的增殖。

NF- κ B信号通路的持续活化可提高肿瘤细胞的浸润转移能力,从而影响细胞的分化、增殖,调控细胞周期和凋亡过程^[20]。王芳^[21]研究结果显示,苦参碱通过影响p53和NF- κ B分子通路在核内的转录水平来介导HeLa细胞和SiHa细胞的凋亡。

大多数子宫内膜癌的发生与过多的雌激素刺激有关^[22]。雌激素及其受体介导的信号转导通路在子宫内膜癌中发挥着重要作用^[23]。张文谨等^[24]研究结果显示,苦参注射液通过降低雌激素受体- α 36(ER- α 36)和雌激素受体- α 66(ER- α 66)mRNA的表达水平来抑制子宫内膜癌HEC-1B细胞的增殖。

4 抗肿瘤细胞侵袭转移

侵袭和转移是恶性肿瘤的主要特征,也是导致其治疗失败和死亡的最主要原因。肿瘤的侵袭和转移是一个极其复杂、多步骤的过程^[25]。

黏附性和运动性是肿瘤细胞发生转移的重要因素。细胞骨架可以影响细胞黏附和运动能力。细胞骨架连接蛋白(Ezrin)在肿瘤的侵袭转移中起到了重要的作用,它可以通过组成膜细胞骨架相关复合体和形成特殊膜结构对细胞活动进行调节。申志华等^[26]研究结果显示,苦参碱能抑制高转移性人卵巢癌HO-8910PM细胞和纤维粘连蛋白(FN)的黏附,并可降低肿瘤细胞的运动力、穿透基底膜的侵袭力,同时伴有Ezrin量的增多。从而证实苦参碱不仅是通过侵袭转移的某个环节,而是通过多个环节全面实现其抑制作用的。

近年来有研究结果显示,细胞内普遍存在的骨架调节蛋白血管扩张刺激磷酸蛋白(VASP)与肿瘤细胞黏附性和运动性密切相关。蛋白激酶A(PKA)介导的VASP磷酸化在细胞迁移过程中具有重要的调节作用。另有研究结果显示,苦参碱在体外通过降低VASP的磷酸化,抑制PKA的活性,进而抑制HeLa细胞的黏附和迁移^[27]。文显梅等^[28]研究结果显示,苦参碱可能通过降低PKA活性和VASP蛋白的磷酸化来抑制Hela细胞的黏附和运动。

基质金属蛋白酶(MMPs)的过度表达与恶性肿瘤的生长、侵袭、转移密切相关。MMPs能降解基底膜和细胞外基质成分,血管内皮生长因子(VEGF)被认为是促进肿瘤血管生成的主要因素之一,对肿瘤基质血管形成和肿瘤生物学行为均有重要影响。恶性肿瘤细胞能分泌大量VEGF促进肿瘤的新生血管生成及间质产生。王静妮^[29]研究结果显示,苦参碱可以抑制VEGF和MMP-2在肿瘤细胞SKOV3、PM-2中的表达,这一发现将有助于在分子水平上探讨药物抑制肿瘤浸润转移的作用机制。

炎症因子IL-8可能通过NF- κ B信号传导通路促进肿瘤的浸润和转移^[30]。李军等^[9]研究结果显示,苦参碱能明显抑制Ishikawa细胞上清液IL-8的表达和Ishikawa细胞核中NF- κ Bp65蛋白表达。因此,苦参碱可能通过抑制NF- κ B信号转导通路的活化抑制IL-8的分泌,从而抑制子宫内膜癌的转移。

有研究结果显示,卵巢癌组织中尿型纤溶酶原激活因子

(uPA)、1型纤溶酶原抑制因子(PAI-1)的过度表达和卵巢癌浸润转移及预后密切相关^[31]。凌丹等^[32]研究结果显示,苦参碱有可能通过抑制uPA、PAI-1的过度表达或阻断其活性,达到有效抑制卵巢癌细胞SKOV3生长的目的。

紧密连接蛋白(Occludin)是细胞间紧密连接的主要功能调节蛋白,其生物学功能与细胞间黏附、移动和通透性调节密切相关^[33]。occludin表达的增高可以抑制癌细胞的脱落、侵袭和转移。平慧^[34]研究结果显示,苦参碱可以通过上调occludin的表达来抑制人宫颈癌Hela细胞的增殖。

5 联合用药机制

苦参碱与化疗药物联合应用可以增强化疗药物的抗肿瘤作用。肺癌肿瘤抑制因子1(TSLC1)在宫颈癌组织中表达降低或缺失,与肿瘤的转移和预后密切相关^[35]。刘畅等^[36]研究结果显示,苦参碱联合顺铂(DDP)抑制SiHa细胞生长的机制可能与TSLC1 mRNA的表达上调有关,且苦参碱能够增加SiHa细胞对DDP的敏感性。另有研究结果显示,苦参碱与DDP联合应用可以增加DDP对小鼠移植性宫颈癌u14的抗肿瘤效应^[37]。王英等^[38]研究结果显示,苦参碱在体内联合DDP可以明显增强u14移植瘤组织中TSLC1蛋白的表达。因此,TSLC1蛋白的表达增强可能就是苦参碱抗宫颈癌作用的重要机制之一。

刘冬菊^[39]研究结果显示,苦参碱与DDP联合腹腔注射对SKOV3细胞裸鼠移植瘤具有协同抑制作用,超过了DDP单独使用,说明苦参碱具有化疗增敏的作用。

刘国燕^[40]研究结果显示,苦参注射液联合放疗可以增强妇科肿瘤患者的治疗率,降低盆腔放射性损伤发生率并且可以更有效地缓解患者的疼痛。范湘玲等^[41]研究结果显示,苦参注射液联合基础治疗用于妇科晚期肿瘤患者可以提高其临床受益率,在有效缓解疼痛的同时明显改善患者的生活质量和身体状况。张凤芹^[42]研究结果显示,苦参碱、黄芪联合放射治疗可以使宫颈癌患者的白细胞升高,从而提高临床治疗效果。

6 其他作用机制

黄素培等^[43]研究结果显示,以苦参碱为主要活性代谢物的康艾注射液和苦参素注射液经过体内代谢转化,能明显增强其对HO-8910细胞的抑制效应。

7 结语

随着分子生物学技术的不断发展,特别是基因芯片和蛋白芯片技术的发展,必将对苦参碱类抗肿瘤机制的研究起到非常大的推动作用。而针对这些机制的研究,定会开发出新型的与苦参碱类抗肿瘤作用同一分子靶点的药物,为肿瘤的治疗开辟出一条新途径。

参考文献

- [1] 刘梅,刘雪英,程建峰.苦参碱的药理研究进展[J].中国中药杂志,2003,28(9):11.
- [2] 李瑞萍,胡雪梅,吕银凤,等.苦参碱对人卵巢癌细胞增殖的影响及其机制[J].西安交通大学学报:医学版,2010,31(5):621.
- [3] 付婷婷,邹存华,赵淑萍,等.苦参碱抑制宫颈癌HeLa细胞增殖作用及机制[J].齐鲁医学杂志,2012,27(3):205.
- [4] 王丽,苏宝山,吴静.苦参碱诱导宫颈癌Hela细胞的凋亡作用[J].陕西医学杂志,2012,41(12):1574.
- [5] 张晓英.苦参碱对Hela细胞增殖抑制及细胞周期影响研究[D].太原:山西医科大学,2006.

- [6] 白雪飞.苦参碱对宫颈癌SiHa细胞中TSLC1基因表达的影响[D].兰州:兰州大学,2011.
- [7] 李响,胡才学,金畅,等.苦参碱对人卵巢恶性畸胎瘤细胞株PA-1体外增殖及凋亡的影响[J].温州医学院学报,2007,37(2):97.
- [8] 张文谨,彭瑶,连增林,等.复方苦参注射液对子宫内癌HEC-1B细胞Bcl-2/Bax、P27表达的影响[J].天津中医药大学学报,2012,31(2):88.
- [9] 李军,薛晓鸥,唐炳华,等.苦参碱抑制人子宫内癌细胞增殖转移及机制研究[J].中国药物警戒,2011,8(2):65.
- [10] Kasibhatla S, Tseng B. Why target apoptosis in cancer treatment? [J]. *Mol Cancer Ther*, 2003, 2(6):573.
- [11] Saxena A, Moshynska O, Sankaran K, et al. Association of a novel single nucleotide polymorphism, G(-248) A, in the 5'-UTR of BAX gene in chronic lymphocytic leukemia with disease progression and treatment resistance [J]. *Cancer Lett*, 2002, 187(1/2):199.
- [12] 金畅,滕小玲,雷亚宁,等.中药苦参碱对体外培养人宫颈癌Hela细胞的抑制作用[J].温州医学院学报,2008,38(2):134.
- [13] 王丽,苏宝山,吴静.苦参碱对宫颈癌Hela细胞凋亡相关蛋白表达的影响[J].陕西医学杂志,2012,41(11):1450.
- [14] Jha K, Shukla M, Pandey M. Survivin expression and targeting in breast cancer[J]. *Surg Oncol*, 2012, 21(2):125.
- [15] 陈立波.苦参碱对宫颈癌Hela细胞增殖、凋亡及Survivin基因表达的影响[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(15):235.
- [16] 郭启帅,黄曦,李少林.苦参碱诱导卵巢癌SKOV-3细胞凋亡的机制研究[J].中国药理学通报,2010,26(8):1104.
- [17] 郑志芳,朱世泽.真核翻译起始因子4E[J].医学分子生物学杂志,2008,5(2):164.
- [18] Fischer PM. Cap in hand Targeting eIF4E[J]. *Cell Cycle*, 2009, 8(16):2535.
- [19] Fan S, Ramalingam SS, Kauh J, et al. Phosphorylated eukaryotic translation initiation factor 4 (eIF4E) is elevated in human cancer tissues[J]. *Cancer Biol Ther*, 2009, 8(15):1463.
- [20] Ryan KM, Ernst MK, Rice NR, et al. Role of NF-kappaB in p53-mediated programmed cell death[J]. *Nature*, 2000, 404(6780):892.
- [21] 王芳.甘肃陇南宫颈癌人乳头瘤病毒感染的区域特征及药物防治研究[D].兰州:兰州大学,2011.
- [22] Jarzabek K, Koda M, Walentowicz-Sadlecka M, et al. Altered expression of ERs, aromatase, and COX2 connected to estrogen action in type 1 endometrial cancer biology[J]. *Tumour Biol*, 2013, 34(6):4007.
- [23] 耿莉,邓玉. ER、PR、C-erbB-2在子宫内癌中的表达及相关性分析[J].现代肿瘤医学,2013,21(1):141.
- [24] 张文谨,彭瑶,连增林,等.复方苦参注射液对人子宫内癌细胞HEC-1B雌激素受体表达的影响[J].中国中医药信息杂志,2012,19(5):38.
- [25] Gassmann P, Enns A, Haier A. Role of tumor cell adhesion and migration in organ-specific metastasis formation [J]. *Onkologie*, 2004, 27(6):577.
- [26] 申志华,揭伟,陈锦,等.苦参碱对人卵巢癌细胞株HO-8910PM增殖及侵袭运动能力的影响[J].中草药,2008,39(3):386.
- [27] Zhang L, Wang T, Wen X, et al. Effect of matrine on HeLa cell adhesion and migration[J]. *Eur J Pharmacol*, 2007, 563(1/3):69.
- [28] 文显梅,魏蕾,张京伟,等.苦参碱对HeLa细胞黏附和移动的抑制作用及机制[J].武汉大学学报:医学版,2006,27(2):156.
- [29] 王静妮.苦参中生物碱成分的提取及抗肿瘤活性研究[D].南宁:广西医科大学,2006.
- [30] Mian BM, Dinney CP, Bermejo CE, et al. Fully human anti-interleukin 8 antibody inhibits tumor growth in orthotopic bladder cancer xenografts via down-regulation of matrix metalloproteases and nuclear factor-kappaB[J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(8):3167.
- [31] Konecny G, Untch M, Pihan A, et al. Association of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor with disease progression and prognosis in ovarian cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2001, 7(6):1743.
- [32] 凌丹,李力,黎丹戎,等.苦参碱对卵巢癌细胞生长及其尿型纤溶酶原激活因子和抑制因子表达的影响[J].广西医科大学学报,2007,24(4):497.
- [33] Huber D, Balda MS, Matter K. Occludin modulates trans-epithelial migration of neutrophils[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(8):5773.
- [34] 平慧. Occludin在人宫颈癌组织和药物对Hela细胞作用前后的表达及其意义[D].蚌埠:蚌埠医学院,2012.
- [35] Yang YX, Yang AH, Yang ZJ, et al. Involvement of tumor suppressor in lung cancer 1 gene expression in cervical carcinogenesis[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2006, 16(5):1868.
- [36] 刘畅,张煦,魏敏,等.苦参碱联合顺铂对宫颈癌SiHa细胞中TSLC1基因表达的影响[J].中国妇产科临床杂志,2013,14(6):524.
- [37] 杨茜,王英,杨爱宏,等.苦参碱与其联合顺铂对U14荷瘤小鼠抑制作用的研究[J].中国医药科学,2012,2(7):34.
- [38] 王英,杨爱宏,杨茜,等.苦参碱联合顺铂对小鼠u14移植瘤中TSLC1表达影响的实验研究[J].肿瘤药学,2012,2(2):101.
- [39] 刘冬菊.苦参碱及顺铂对人卵巢癌裸鼠移植瘤的生长抑制作用[J].新中医,2011,43(4):116.
- [40] 刘国燕.苦参注射液联合放疗治疗妇科肿瘤应用分析[J].临床医学,2014,34(1):121.
- [41] 范湘玲,郭金利,刘燕.苦参注射液治疗晚期妇科恶性肿瘤临床分析[J].中国医药科学,2011,1(20):14.
- [42] 张凤芹.苦参素注射液配合放疗治疗癌症临床观察[J].辽宁中医药大学学报,2007,9(1):113.
- [43] 黄素培,郜娜,乔海灵.康艾注射液对HO-8910肿瘤细胞增殖的抑制作用[J].中国医院药学杂志,2011,31(14):1187.

(收稿日期:2014-03-06 修回日期:2014-05-22)