

# 补肾中药有效成分防治肿瘤的 实验研究进展<sup>※</sup>

● 陈 静 刘 宣 李 琦<sup>▲</sup>

**摘 要** 正气不足是肿瘤发生的根本,肾虚是正虚之本,因此补肾为扶正抗癌的重要治法。近年来国内外学者针对补肾中药有效成分防治肿瘤的作用机理开展大量研究,发现补肾中药有效成分能够有效阻滞肿瘤细胞周期、抑制增殖、诱导凋亡、抑制侵袭转移等。本文就补肾中药有效成分防治肿瘤的实验研究进展做一综述。

**关键词** 肿瘤 补肾中药 实验研究

中医认为正气亏虚是肿瘤发生发展的根本原因。古代医家有相关论述,如《医宗必读·积聚》谓:“积之成者,正气不足,而后邪气踞之。”明代《景岳全书》谓:“凡脾肾不足及虚弱失调之人,多有积聚之病”,说明脏腑虚损、先天禀赋不足是肿瘤发生发展的内在因素。清代喻嘉言《医门法律·阴病论》记载:“一点真阳,先身而生,藏于两肾之中,而一身之元气,由之以生,故谓生气之原。”指出肾为元气之根、生气之原、先天之本,肾虚则一身正气亏虚。明代申斗垣《外科启玄》曰:“癌发四十岁以上,血亏气衰,厚味过多所生,十全一、二。”中医认为人过中年之后,肾气渐衰,此时全身脏腑经络气血功能不足,内虚无力

抗邪,肿瘤易生;肿瘤又属于慢性疾病,消耗人体气血阴阳,癌病日久肾中元气精微衰减,所谓“久病及肾”。因此说明正虚是肿瘤发病的根本,而肾虚是正虚之本,肿瘤发生后也会加重肾虚,所以肾虚与肿瘤发生发展密切相关,从肾论治肿瘤具有重要指导意义<sup>[1]</sup>。本文就近年来补肾中药有效成分防治肿瘤的实验研究做一综述。

## 1 补肾阳药

1.1 淫羊藿 又名仙灵脾,功效为补肾壮阳、祛风除湿。现代药理研究表明,淫羊藿的活性成分主要是黄酮和多糖,其中黄酮类的有效成分淫羊藿苷(icariin, ICA)具有抗肿瘤作用,其能够抑

制肿瘤细胞增殖、诱导凋亡、抑制侵袭转移能力和血管形成等。

1.1.1 抑制肿瘤细胞增殖、诱导凋亡 肿瘤细胞的生物学特性为无限增殖及分化不良,因此抑制肿瘤细胞增殖,诱导凋亡,对于抗肿瘤治疗具有重要的意义。实验发现 ICA 对宫颈癌 TC-1 细胞有增殖抑制作用,且呈时间和剂量依赖性;同时进行 DAPI 核染色和 PI 流式细胞术检测观察到典型细胞凋亡的特征,说明 ICA 能够抑制肿瘤细胞凋亡<sup>[2]</sup>。李翠玲等<sup>[3]</sup>建立小鼠荷 H22 肝癌移植瘤模型后给予 ICA 治疗,结果发现 ICA 可显著抑制肿瘤生长,促进实体瘤细胞早期凋亡。另有研究证实 ICA 对雌激素受体(ER)阳性人乳腺癌 MCF-7 细胞有明显抑制增殖与诱导凋亡的作用,同时可拮抗雌激素对乳腺癌细胞的增殖作用<sup>[4]</sup>。Li S 等<sup>[5]</sup>发现 ICA 可通过 ROS/JNK 相关线粒体途径诱导人肝癌细胞 SMMC-7721 细胞凋亡。此外还发现 ICA 通过 microRNA-21 靶向 PTEN、RECK 和

※基金项目 国家自然科学基金资助项目(No. 81520108031, No. 81303103, No. 81473478);上海市科委资助项目(No. 13ZR1461000, No. 14140901402);上海市教委“晨光计划”资助项目(No. 13CG47);上海中医药大学研究生“创新能力培养”专项科研项目(No. 22014229)

▲通讯作者 李 琦,男,教授,主任医师,博士研究生导师。E-mail: lzwf@hotmail.com

• 作者单位 上海中医药大学附属曙光医院肿瘤科(201203)

Bcl-2 基因以调控人卵巢癌细胞的增殖和凋亡<sup>[6]</sup>。

### 1.1.2 抑制肿瘤细胞侵袭转移

侵袭和转移是肿瘤的恶性行为,肿瘤细胞的黏附、迁移和侵袭能力是发生浸润、转移的关键,这是一个多因素和多基因作用的过程。Wang Y 等<sup>[7]</sup>发现 ICA 通过下调 Rac1 蛋白和血管扩张磷酸蛋白(VASP)的表达而抑制人胃癌 BGC-823 细胞侵袭和转移能力。又有研究发现 ICA 可抑制卵巢癌 SKOV3 细胞侵袭和转移能力,上调其 miR-519d 的表达<sup>[8]</sup>。吴剑锋等<sup>[9]</sup>实验发现 ICA 可逆转甲氨蝶呤(MTX)耐药肺癌 A549 细胞表型,具有抑制肺癌细胞转移的作用。

### 1.1.3 抑制肿瘤血管形成

肿瘤血管形成是从周围组织芽生出新的毛细血管的过程,血管新生与肿瘤细胞生长、浸润、转移有着密切联系。淫羊藿素(ICT)是 ICA 在体内的一种代谢产物<sup>[10]</sup>,实验发现 ICT 能抑制人肝细胞癌 BEL-7402 细胞新生血管形成,下调血管内皮生长因子(VEGF)的表达并且上调血管抑制因子(PEDF)的表达<sup>[11]</sup>。另有研究表明 ICA 与黄芩苷(BAI)联合化疗药多柔比星(ADM)可降低肝癌 HepG2 细胞中的 APRIL、VEGF 的表达,从而抑制血管内皮细胞 ECV304 的生长<sup>[12]</sup>。

### 1.1.4 协同增效和减轻放化疗毒副作用

众所周知放化疗均具有一定的毒副作用,如易疲劳、脱发、胃肠毒性、造血功能低下、骨髓抑制、免疫抑制等,而中药对于放化疗的减毒增效起到重要作用。Hong J 等<sup>[13]</sup>发现淫羊藿素(ICT)可协同增强小鼠乳腺癌 4T1 细胞的放射敏感性。此外,

ICA 通过抑制 NF- $\kappa$ B 活性也可增强大肠癌细胞的放射敏感性<sup>[14]</sup>;同时 ICA 还可增强 5-氟尿嘧啶(5-Fu)在体外和体内抗大肠癌的效果<sup>[15]</sup>。在小鼠体内实验中发现 ICA 可逆转环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)所致的骨髓造血功能低下和免疫抑制的状况,促进小鼠免疫功能恢复<sup>[16]</sup>。

### 1.2 肉苁蓉

俗称“沙漠人参”,为补肾壮阳、润肠通便的要药。近几年研究发现,肉苁蓉具有抗肿瘤作用,其主要活性成分麦角甾苷(verbascoside, Vebr)。周利红等<sup>[17-18]</sup>通过建立裸鼠人大肠癌移植瘤模型,观察麦角甾苷对大肠癌的抑制作用及其对凋亡相关蛋白表达的影响。实验结果发现,麦角甾苷能够抑制大肠癌裸鼠移植瘤生长,呈现剂量依赖性;并通过调节 HIPK2-P53 信号通路,上调促凋亡基因 HIPK2、P53、Bax 的表达,下调抑制凋亡基因 Bcl-2 的表达,促进大肠癌细胞凋亡而发挥抗肿瘤作用。另有研究发现,肉苁蓉水提取物作用在具有炎症性肠病诱发大肠癌的小鼠模型,可减少其肠道炎性增生,通过提高小鼠免疫功能,减少其肠道炎症增生性息肉和幽门螺杆菌感染,表明肉苁蓉提取物有预防肠道炎症性疾病和大肠癌的潜力<sup>[19]</sup>。

### 1.3 补骨脂

又名破故纸,具有温肾助阳、纳气、止泻的功效。补骨脂具有抗肿瘤活性的是其中香豆素类化合物的主要提取物补骨脂素(Psoralen),其作用机制为诱导细胞凋亡、抑制肿瘤血管形成、逆转多药耐药等。研究发现 Psoralen 通过 caspase-3、p53、Bax 和 Bcl-2 等基因途径可抑制人

肝癌 SMMC-7721 细胞的生长,促进肿瘤细胞凋亡<sup>[20]</sup>。Psoralen 还可抑制肿瘤血管内皮细胞的生长和增殖,通过钙离子信号转导产生的钙拮抗作用而抑制肿瘤血管生成<sup>[21]</sup>。另有实验证实,Psoralen 具有逆转多药耐药(multidrug resistance, MDR)作用。Psoralen 逆转多西他赛(DOC)所致耐药人肺癌 A549 / D16 细胞,其通过抑制 ABCB1 基因的表达,使 ABCB1 基因活性下降以及抗癌药物的释放,当再次与化疗药物结合时,耐药细胞具有敏感性而死亡,从而逆转多药耐药<sup>[22]</sup>。

### 1.4 杜仲

又名木棉、思仲、思锦树等,具有补肝肾、强筋骨、安胎的功效。杜仲提取物有效成分的抗肿瘤作用主要是增强宿主免疫功能和促进肿瘤细胞凋亡。实验发现杜仲多糖能抑制 S180 肉瘤生长,提高胸腺指数、脾指数,增加外周血白细胞和骨髓有核细胞计数,拮抗环磷酰胺(CTX)引起的骨髓抑制,提高机体的免疫力而抗肿瘤<sup>[23]</sup>。袁代秀<sup>[24]</sup>等发现杜仲总黄酮对小鼠 H22 皮下移植瘤的生长有明显抑制作用,通过激活线粒体通路调控细胞凋亡的一对信号分子的表达,即下调 Bcl-2 蛋白和上调 Bax 蛋白的表达而促进肿瘤细胞凋亡。其他研究表明,杜仲所含山奈酚能上调 P53 蛋白的表达,使 MDA-MB-453 细胞周期停滞在 G2/M 期,抑制乳腺癌的发展<sup>[25]</sup>。

## 2 补肾阴药

### 2.1 枸杞

其为药食同源的中药,具有滋补肝肾、益精明目的功效。现代药理表明,枸杞多糖(Lycium barbarum polysaccharides, LBP)是枸杞抗肿瘤的主要

活性成分。LBP 主要通过调节免疫发挥抗肿瘤作用。研究表明 LBP 能抑制荷瘤小鼠肿瘤生长, 激发宿主介导的免疫应答, 刺激脾细胞增殖反应, 提高 NK 细胞杀伤能力及巨噬细胞吞噬能力, 提高血清 TNF- $\alpha$  水平; LBP 与 5-FU 联合应用可减轻 5-FU 造成的免疫系统损伤, 因此 LBP 不仅能增强机体免疫功能, 而且可作为化疗药的辅助药物<sup>[26]</sup>。Chen S 等<sup>[27]</sup>发现 LBP 和重组干扰素 (IFN- $\alpha$ 2b) 对小鼠肾癌 Renca 细胞在体内和体外均起到协同免疫的作用。此外, LBP 可抑制胰腺癌 LTPA 细胞生长, 通过增加巨噬细胞数量并且诱导其极化成一型巨噬细胞 (M1), 增强机体免疫力而达到抗肿瘤作用<sup>[28]</sup>。

2.2 何首乌 分为生首乌和制首乌。生首乌具有解毒、消痈、截

疔、润肠的作用; 制首乌则有补肝肾、益精血、乌须发、强筋骨的功效。蒽醌类化合物是何首乌重要的活性成分之一, 具有抗肿瘤作用。孙桂波等<sup>[29]</sup>研究发现何首乌蒽醌类化合物对小鼠前胃癌 (MFC) 的实体肿瘤和 S180 肉瘤均有生长抑制作用, 且对 CTX 具有减毒增效的作用, 不仅增强 CTX 对 S180 荷瘤小鼠的抑瘤作用, 而且减轻 CTX 对其外周血白细胞数减少的毒副作用, 抗肿瘤机理与提高机体免疫力有关。Lin SZ 等<sup>[30]</sup>实验证实, 蒽醌类化合物中的大黄素通过调节转化生长因子 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路和血管生成相关 miR-20b, miR-155 和 miR-210 的活性而抑制人胰腺癌 SW1990 细胞的血管生成。另有实验说明大黄素通过诱导细胞凋亡和自噬, 改变细胞

周期, 抑制血管生成等多种途径实现对妇科肿瘤的抑制作用<sup>[31]</sup>。

2.3 黄精 古人誉之为黄土之精粹而得名, 又名黄芝、鸡头参、野生姜等, 具有补气养阴、健脾、润肺、益肾的功效。黄精主要抗肿瘤活性成分为黄精多糖。众多研究表明黄精多糖对于动物移植瘤有较好的抑制作用。江华<sup>[32]</sup>研究发现黄精多糖可显著抑制小鼠移植瘤 Heps 和 Eac 的生长, 各剂量组抑瘤率均较高, 但 100、50 mg/kg 剂量组对动物体质量影响较大。同时, 黄精多糖对肝癌 H22 移植瘤小鼠也有抑瘤作用, 使细胞停滞于 G0/G1 期而阻碍细胞增殖, 并提高肿瘤组织中 Caspase-3, 8, 9 的活性, 导致 caspase 家族的级联效应, 最终活化 Caspase-3, 促进肿瘤细胞凋亡, 从而抑制肿瘤<sup>[33]</sup>。

(上接第 64 页)

[21] 余绍蕾, 白莉, 蔡宇. 补骨脂素对肿瘤血管内皮细胞抑制作用的实验研究[J]. 数理医药学杂志, 2013, 22(4): 458-459.

[22] Hsieh MJ, Chen MK, Yu YY, et al. Psoralen reverses docetaxel-induced multidrug resistance in A549/D16 human lung cancer cells lines[J]. *Phytomedicine*. 2014, 21(7): 970-7.

[23] 辛晓明, 王大伟, 赵娟, 等. 杜仲总多糖抗肿瘤作用的实验研究[J]. 医药导报, 2009, 24(6): 719-721.

[24] 袁带秀, 舒丽霞, 黄荣. 杜仲总黄酮对荷瘤小鼠的抗肿瘤作用[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2014, 19(12): 1332-1336.

[25] Choi EJ, Ahn WS. Kaempferol induced the apoptosis via cell cycle arrest in human breast cancer MDA-MB-453 cells[J]. *Nutr Res Pract*, 2008, 2(4): 322-325.

[26] 孙志杰, 黄静, 唐蔚琳. 枸杞多糖联合氟尿嘧啶对荷瘤小鼠免疫功能影响的实验研究[J]. 中南药学, 2013, 11(7): 517-520.

[27] Chen S, Liang L, Wang Y, et al. Synergistic immunotherapeutic effects of Lycium barbarum polysaccharide and interferon- $\alpha$ 2b on the

murine Renca renal cell carcinoma cell line in vitro and in vivo [J]. *Mol Med Rep*, 2015, [Epub ahead of print].

[28] 杨青, 白光, 王巍, 等. 枸杞多糖通过诱导巨噬细胞极化抗胰腺癌的研究[J]. 天津医药, 2015, 51(11): 1-4.

[29] 孙桂波, 邓响潮, 郭宝江, 等. 何首乌蒽醌类化合物抗肿瘤作用研究[J]. 中国新药杂志, 2008, 17(10): 837-841.

[30] Lin SZ, Xu JB, Ji X, et al. Emodin inhibits angiogenesis in pancreatic cancer by regulating the transforming growth factor- $\beta$ /drosophila mothers against decapentaplegic pathway and angiogenesis-associated microRNAs[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(4): 5865-71.

[31] Wang Y, Yu H, Zhang J, et al. Anti-tumor effect of emodin on gynecological cancer cells[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2015, 38(5): 353-63.

[32] 江华. 黄精多糖的抗肿瘤活性研究[J]. 南京中医药大学学报, 2010, 21(6): 479-480.

[33] 段华, 王保奇, 张跃文. 黄精多糖对肝癌 H22 移植瘤小鼠的抑瘤作用及机制研究[J]. 中

药新药与临床药理, 2014, 25(1): 5-7.

[34] 李璘, 邱蓉丽, 程革, 等. 女贞子多糖抗肿瘤作用研究[J]. 中国药理学通报, 2008, 12: 1619-1622.

[35] 李璘, 邱蓉丽, 程革, 等. 女贞子多糖对黑色素瘤细胞黏附能力的影响[J]. 中国药理学通报, 2009, 25(10): 1367-1369.

[36] 高福君. 女贞子提取物抑制人肝癌细胞血管生长因子表达作用研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 02: 139-142.

[37] 吴勃岩, 高明, 徐绍娜. 女贞子有效成分齐墩果酸对 S180 荷瘤小鼠抑瘤作用及存活时间的影响[J]. 中医药信息, 2010, 17(1): 37-38.

[38] Sun C, Wang Z, Zheng Q, et al. Salidroside inhibits migration and invasion of human fibrosarcoma HT1080 cells [J]. *Phytomedicine*, 2012, 19(3/4): 355-363.

[39] Zhang J F, He M L, Qi D, et al. Aqueous extracts of Fructus Ligustri Lucidi enhance the sensitivity of human colorectal carcinoma DLD-1 cells to doxorubicin-induced apoptosis via Tbx3 suppression [J]. *Integr Cancer Ther*, 2011, 10(1): 85-91.

2.4 女贞子 其功效为补益肝肾,乌须明目,其抗肿瘤的活性成分主要有红景天苷、齐墩果酸、熊果酸和多糖等。李璘等<sup>[34-35]</sup>研究发现女贞子多糖对小鼠 S180 肉瘤、小鼠 H22 肝癌具有抑制作用,其抗实体瘤的作用与提高机体免疫力有关;又发现女贞子多糖还可抑制黑色素瘤细胞的黏附,降低肿瘤细胞黏附分子 E-cadherin 的表达,具有抗肿瘤能力。其他研究表明,熊果酸在体内和体外实验均可抑制人肝癌细胞生长,并对血管内皮生长因子(VEGF)和转化生长因子(TGF- $\alpha$ )的表达有明显抑制作用,抑制肿瘤血管生长<sup>[36]</sup>。齐墩果酸也能有效抑制 S180 肿瘤生长,增强免疫力,延长荷瘤小鼠存活时间<sup>[37]</sup>。红景天苷能够抑制人纤维肉瘤 HT1080 细胞内过度产生的活性氧,通过调节 ROS-PKC-ERK1/2 信号通路,上调 E-cadherin 的表达,下调 MMP-2 和 MMP-9 的表达,从而抑制肿瘤细胞侵袭转移能力<sup>[38]</sup>。此外,女贞子水提物通过抑制 Tbx 的表达,激活抑癌基因 p14 和 p53 的表达和 p14(ARF)-p53 信号转导,从而提高大肠癌 DLD-1 细胞对阿霉素诱导凋亡的敏感性,有助于大肠癌的辅助化疗<sup>[39]</sup>。

### 3 问题与展望

近年来,补肾中药有效成分抗肿瘤的研究已取得一定进展,除了上述列举的补肾中药之外,如巴戟天、菟丝子、石斛、天冬等有效成分在抗肿瘤方面也有一些研究,这为临床应用补肾中药治疗肿瘤提供依据和方法,对揭示补肾中药防治肿瘤的作用机理、明确作用靶点和筛选有效抗癌药物均具有重大意

义,但仍存在一些问题亟待解决:①补肾中药作用机制研究单一,目前集中在基因表达调控方面,具体作用靶点不明确,缺乏系统研究。②实验研究多在细胞层面,动物实验较少,并且研究的动物模型单一。③补肾中药单体不同的有效成分关于抗肿瘤研究不够全面,探索其它有效成分的抗肿瘤作用还存在很大空间。相信随着中药抗肿瘤研究的不断深入,补肾中药抗肿瘤的机制将逐渐被阐明,为临床应用提供指导。

### 参考文献

[1] 靳永杰,周利红,刘宣,等.从肾论治肿瘤[J].中国医药科学,2015,5(9):32-36.  
 [2] 杜道兵,卢万根,曹丛仁,等.淫羊藿苷促进宫颈鳞癌 TC-1 细胞凋亡作用的研究[J].现代生物医学进展,2011,7(4):646-649.  
 [3] 李翠玲,张玲,顾洪涛,等.淫羊藿苷体内抑癌作用及其机制[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2007,14(2):137-142.  
 [4] 郭莉,张娟,柴生颢,等.淫羊藿苷对人乳腺癌 MCF-7 细胞增殖、凋亡作用的实验研究[J].辽宁中医杂志,2015,39(3):643-645+4.  
 [5] Li S, Dong P, Wang J, et al. Icaritin, a natural flavonol glycoside, induces apoptosis in human hepatoma SMMC-7721 cells via a ROS/JNK-dependent mitochondrial pathway[J]. J Cancer Lett, 2010, 8; 298(2): 222-30.  
 [6] Li J, Jiang K, Zhao F. Icaritin regulates the proliferation and apoptosis of human ovarian cancer cells through microRNA-21 by targeting PTEN, RECK and Bel-2[J]. Oncol Rep, 2015, 33(6):2829-36.  
 [7] Wang Y, Dong H, Zhu M, et al. Icaritin exerts negative effects on human gastric cancer cell invasion and migration by vasodilator-stimulated phosphoprotein via Rac1 pathway[J]. Eur J Pharmacol, 2010, 635(1-3):40-8.  
 [8] 李经纬,王诗卓,赵福杰.淫羊藿苷上调 miR-519d 表达抑制人 SKOV3 卵巢癌细胞增殖、迁移和侵袭[J].解剖科学进展,2015,21(5):471-474+478.  
 [9] 吴剑锋,何晓东,许卫东,等.淫羊藿苷逆

转耐甲氨蝶呤肺癌 A549 细胞转移表型[J].肿瘤,2009,12:1124-1128.  
 [10] 王大伟,邓秀兰,牛建超,等.淫羊藿素和脱水淫羊藿素对人类乳腺癌细胞 T47D 增殖和细胞周期的影响[J].北京中医药,2009,28(8):637-640.  
 [11] 刘栋,吕祥,杜娟,等.淫羊藿素抑制人肝癌细胞 BEL-7402 细胞株新生血管的机制研究[J].中医药导报,2014,29(5):22-25.  
 [12] 唐菁,张玲,李翠玲,等.淫羊藿苷与黄芩苷联合多柔比星对肝癌细胞 APRIL 表达和血管内皮细胞生长抑制的研究[J].中华肿瘤防治杂志,2009,10(20):1534-1537.  
 [13] Hong J, Zhang Z, Lv W, et al. Icaritin synergistically enhances the radiosensitivity of 4T1 breast cancer cells[J]. PLoS One, 2013, 8(8): e71347.  
 [14] Zhang Y, Wei Y, Zhu Z, et al. Icaritin enhances radiosensitivity of colorectal cancer cells by suppressing NF- $\kappa$ B activity[J]. Cell Biochem Biophys, 2014, 69(2):303-10.  
 [15] Shi DB, Li XX, Zheng HT, et al. Icaritin-mediated inhibition of NF- $\kappa$ B activity enhances the in vitro and in vivo antitumour effect of 5-fluorouracil in colorectal cancer[J]. Cell Biochem Biophys, 2014, 69(3):523-30.  
 [16] 赵连梅,纪昕,单保恩,等.淫羊藿苷对化疗后小鼠骨髓和细胞免疫抑制作用的影响[J].细胞与分子免疫学杂志,2010,26(10):976-979.  
 [17] 周利红,胡强,陈星竹,等.麦角甾苷调节 HIPK2-P53 通路对人大肠癌裸鼠移植瘤的治疗作用[J].世界华人消化杂志,2014,17(2):171-178.  
 [18] Zhou L, Feng Y, Jin Y, et al. Verbascoside promotes apoptosis by regulating HIPK2-p53 signaling in human colorectal cancer[J]. BMC Cancer, 2014, 14:747.  
 [19] Jia Y, Guan Q, Guo Y, et al. Reduction of inflammatory hyperplasia in the intestine in colon cancer-prone mice by water-extract of Cistanche deserticola[J]. Phytother Res, 2012, 26(6):812-9.  
 [20] Jiang Z, Xiong J. Induction of Apoptosis in Human Hepatocarcinoma SMMC-7721 Cells In Vitro by Psoralen from Psoralea corylifolia[J]. Cell Biochem Biophys, 2014, [Epub ahead of print].

(下转第 63 页)