

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2013.06.028

中医药抗肿瘤转移机制研究进展

贾冰,叶丽红

关键词:肿瘤转移;中医药;机制
中图分类号:R285.6 文献标识码:A

0 引言

恶性肿瘤已逐渐成为威胁人类健康的重要疾病。转移是肿瘤根本的生物学特征,超过 60% 的患者在诊断明确时已经有显性或隐性的转移灶存在,因此控制转移成为决定预后的关键因素,但目前尚未发现有效可靠的药物和方法。随着细胞生物学及分子生物学的深入研究及新的肿瘤治疗途径和靶点的发现,中医药在抗转移研究领域的独特优势逐渐凸显,并日益受到学界广泛关注。现将近年来中医药抗肿瘤转移机制研究综述如下。

1 诱导肿瘤细胞凋亡

凋亡是细胞内在的程序性自杀机制,凋亡失调是肿瘤发生侵袭转移的基本前提,临床多采用清热解毒、理气散结、化痰祛瘀等驱邪治法诱导肿瘤细胞凋亡。如健脾解毒方诱导裸鼠胃癌细胞凋亡的重要机制是上调抗凋亡基因 bax 表达、下调促凋亡基因 bcl-2 表达^[1],抗癌扶正方通过下调突变型 p53 的表达诱导肝癌细胞凋亡^[2]。端粒酶活性增强亦可对抗凋亡,端粒酶反转录酶(hTERT)作为其催化亚单位,与端粒酶活性调控、肿瘤细胞永生化为最密切,刘军楼等^[3]发现冬凌草甲素可促进胰腺癌 SW1900 细胞凋亡并降低端粒酶 hTERT mRNA 的表达,因此 hTERT 可作为许多肿瘤的防治靶目标^[4]。由此表明,对抑癌基因、癌基因及端粒酶活性等的调控可能是中医药诱导肿瘤细胞凋亡的重要途径。但促凋亡与阴阳失衡、邪气偏盛等中医理论之间的内在相关性亟待挖掘。

2 改变肿瘤细胞的连接

肿瘤组织的完整性需要细胞之间的黏附来维持,相关黏附分子在其中发挥重要作用。蒋士卿等^[5]发现益肺清化膏抗肿瘤侵袭机制为上调 E-cad 的表达而增加肿瘤细胞之间的同质型黏附,并下调 CD44、CD44v6 的表达以减弱肿瘤细胞与血管内皮和 ECM 间的异质型黏附。Qian 等^[6]认为 E-选择素、细胞间黏附分子 1(ICAM-1)及其配体是肝癌和血管内皮细胞瘤发生黏附转移的重要分子,并筛选出有望作为防黏附药物的地塞米松、丹参酮 II A。赵和平等^[7]研究也发现中药消癌平通过降低荷瘤小鼠血清中 ICAM-1 的表达而抑制肿瘤转移中药消癌平亦可通过降低荷瘤小鼠血清中 ICAM-1 的表达而抑制肿瘤转移。以上研究多采用祛瘀化痰药来调控黏附分子的表达,因此推测细胞黏附与中医“痰证”、“瘀证”可能存有潜在相似性。

3 抑制细胞外基质的降解

肿瘤的侵袭与转移包含蛋白合成与降解,是一个主动而复杂的动态过程,由肿瘤细胞间基质和基底膜组成的细胞外基质(ECM)的降解是侵袭转移的关键步骤。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)及其天然抑制物(tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMPs)的平衡决定了 ECM 的降解程度^[8]。尿激酶型血纤维蛋白溶解酶原激活因子(uPA)可将血纤维蛋白溶解酶原转变成有活性的纤维蛋白溶解酶,通过降解 TIMPs 影响肿瘤侵袭转移;uPA 又能与其受体相结合形成 uPAR-uPA 复合物,调控 ECM 的合成与降解。郝征等^[9]以蝎毒多肽(PESV)干预人白血病 NOD/SCID 小鼠髓外浸润模型,发现 PESV 能够抑制小鼠血清 uPA 及 uPAR 过度表达,从而阻抑急性白血病髓外浸润转变进展。彭博等^[10]研究显示筋骨草提取物(HBG)呈剂量依赖性抑制乳腺癌生长和肺转移,并能下调 MMP-2 和 MMP-9 的表达、上调 TIMP-1 和 TIMP-2 表达。

收稿日期:2012-07-23;修回日期:2012-09-27
基金项目:南京中医药大学基础研究与重点培育专项基金项目(10XJC03)
作者单位:210029 南京,南京中医药大学第一临床医学院暨附属江苏省中医院
通信作者:叶丽红, E-mail: cocolihongye@126.com
作者简介:贾冰(1985-),男,硕士在读,主要从事中医药抗肿瘤临床与机制研究

近年来发现的 RECK 基因是一种新型 MMPs 抑制基因,可直接抑制 MMP-9 前体的释放,并抑制 MMP-2、MMP-9 的活性,从而抑制肿瘤的侵袭转移^[11],RECK 基因有望成为除 MMPs、TIMPs 之外的中医药抗转移治疗新靶点。

4 抑制肿瘤细胞的迁移运动

肿瘤细胞活跃的迁移运动是完成侵袭转移的重要保证,肿瘤细胞从原发部位脱落以后,对于宿主来源的趋化因子、生长因子、细胞因子等都有不同程度的驱动反应,主要表现有伪足样突出、膜流动性等运动形式。张梅^[12]发现金雀异黄素抑制小鼠黑色素瘤 B16BL6 细胞的迁移机制可能是诱导细胞中肌动蛋白的重排而非微管的组装。刘景红等^[13]观察到壮骨镇痛胶囊对高转移人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞迁移能力的抑制是通过改变运动信号通路关键蛋白 p-JNK 和 Rac-1 的表达实现的。由此可见中医药抑制肿瘤细胞迁移运动机制可能既有对运动相关结构的改变,又涉及信号通路的调控。

5 阻断肿瘤血管和淋巴管生成

肿瘤的生长、扩散转移与新生血管的形成密切相关,大量证据显示肿瘤实体内微血管的数量与肿瘤转移的潜能呈正相关。肿瘤细胞能够分泌释放多种活性因子,针对肿瘤血管形成的调控因子及其作用环节进行干预是中医药抑制肿瘤血管生成的主要机制。黄金玲等^[14]认为化痰通瘀解毒方能明显抑制小鼠 S180 移植瘤模型血管内皮生长因子(VEGF)表达,从而抑制肿瘤微血管生成。韩志鹏等^[15]也发现抑瘤饮抗 S180 小鼠移植瘤血管生成的机制为下调 VEGF、血管内皮生长因子受体-2(VEGFR-2)表达,并上调内皮抑素(ES)表达。华东等^[16]发现不同浓度的独角莲提取物对 H22 荷瘤小鼠均有明显的抑瘤作用,并能够下调血管生长因子 bFGF 的表达而抑制肿瘤血管生成。肿瘤侵袭转移与中医“血瘀证”关系密切,活血化瘀中药常用于抗肿瘤新生血管形成,并取得了不错的临床疗效。与之相反的是,某些活血药物可能会促进肿瘤血管生成^[17]。活血化瘀药与肿瘤血管生成之间的关系还有待进一步研究。

淋巴管是肿瘤转移的另一条重要的脉管通道,缺少完整的基底膜和交联复合物是它区别于血管的最显著特点。郑东升等^[18]试验发现健脾疏肝活血方抑制 H22 肝癌小鼠淋巴管生成的机制可能是下

调瘤组织 VEGF-C 基因表达。淋巴特异性血管内皮生长因子(VEGF-C 及 VEGF-D)和细胞表面标记受体(VEGF-3)的发现和深入研究将有助于进一步揭示中医药抗肿瘤血管生成及转移的机制。

6 增强免疫监视和免疫调控

宿主的免疫监控可以清除循环中绝大多数肿瘤细胞,只有极少的细胞能黏附于远处毛细血管内皮并侵袭穿过基质膜而在远处组织形成转移灶,一旦免疫功能低下或受抑制时肿瘤转移机会增加。中医药可通过多种途径提高机体免疫而间接地抑制肿瘤侵袭转移,最常运用的益气活血法可通过提高恶性肿瘤患者白细胞、淋巴细胞、T 细胞亚群、NK 细胞的作用而达到提高机体免疫功能的效果^[19]。调节性 T 细胞(regulatory T cell,Treg)在肿瘤的发生、侵袭和转移进程中具有抑制免疫功能的负调控作用,肿瘤局部 Treg 的数量与肿瘤的预后密切相关^[20],因此认为减低其抑制功能可恢复肿瘤免疫。其中 CD4⁺CD25⁺Treg 是一群专职的 Treg,Foxp3 作为其特异的免疫标志物,可调控 CD4⁺CD25⁺Treg 的发育及功能^[21],一旦过度表达则会导致免疫耐受或免疫缺陷。益气活血中药组方苏木+黄芪便可通过降低 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞及 Foxp3 mRNA 的表达抑制荷瘤小鼠发生肺转移^[22]。另一肿瘤免疫抑制细胞髓系来源抑制细胞(myeloid-derived suppressor cell,MDSC)可上调 NO 的产生和精氨酸酶的活性而抑制 T 细胞反应,并诱导 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 的产生^[23-24]。淫羊藿苷及其衍生物作用于 4T1-NEU 荷瘤小鼠后,可降低其 NO 水平、减缓 CD8⁺T 细胞凋亡,并抑制 MDSC 增殖分化进而下调 IL-10、IL-6 和 TNF-α 的产生^[25]。中医药在免疫调节方面占有举足轻重的地位,诸多扶正药都可通过影响肿瘤 Treg 及相关调控分子表达而逆转体内的免疫抑制状态,与中医的“扶正以驱邪”理论不谋而合,这些均为揭示中医药的全身调节作用开创了新的道路。

7 调控肿瘤微环境

肿瘤微环境是有别于人体正常内环境的复杂系统,其对肿瘤的增殖、侵袭、黏附、血管生成以及降低化疗药敏感度、促使恶性肿瘤的复发转移有重要作用。HIF-1α 是缺氧条件下普遍存在于人和哺乳动物体内的一种转录因子,其可调控肿瘤在缺氧微环境下的生长、血管生成和转移^[26]。姜黄素在缺氧条

件下可抑制 HIF-1 α 蛋白的合成来调控人胰腺癌 PANC-1 细胞 HIF-1 α 的转录活性进而控制转移^[27]。NF- κ B 是肿瘤发生炎症反应的重要转录因子,能促进大量炎症因子的释放^[28],李军等^[29]发现小檗碱可以阻断子宫内膜癌 Ishikawa 细胞 NF- κ B 信号转导通路并减少炎症因子 IL-8 的产生,这表明 NF- κ B 信号通路可能是中医药抗肿瘤炎症微环境的重要靶点;与此同时,血清前炎症因子表达程度与中晚期 NSCLC 虚证、痰证、血瘀证存在一定相关性^[30]。中医药虽有整体性、多靶点的特点,但目前对于调控肿瘤炎症及其他微环境的研究不够深入,还缺乏强有力的靶向方药,这也提示我们在此领域尚有广阔的发展空间。

8 总结与展望

肿瘤侵袭转移各个环节并不是孤立存在的,而是相互交叉、紧密联系的,几个步骤可以同时发生,一个信号通路或者调控因子可以同时介导多个环节,近年来中医药在防治肿瘤复发转移方面已取得的不菲的成绩,但目前对该领域的研究多局限于单因素、单靶点,这难以显现中医药优势,因此必须以中医理论指导为前提,同时不能过分强调中药有效成分,并将相关信号通路以及复杂的肿瘤微环境作为以后研究的重点,才能将中医药抗转移的潜能最大限度地挖掘出来,发挥祖国传统医药在抗肿瘤领域的巨大作用。

参考文献:

[1] Wu Q, Wang Y, Zhou LH, *et al.* Experimental study on effect of Jianpi Jiedu decoction on induction of apoptosis in nude mice with gastric cancer[J]. Shanxi Zhong Yi Xue Yuan Xue Bao, 2010, 11(3): 16-20. [吴琼, 王炎, 周利红, 等. 健脾解毒方治疗裸鼠胃癌及其诱导胃癌细胞凋亡的研究[J]. 山西中医学院学报, 2010, 11(3): 16-20.]

[2] Ye LH, Pi WX, Cheng HB, *et al.* Inhibiting effect and mechanism of Kangai Fuzheng prescription(ALC) for human hepatoma SMMZ- 7721 cell and expression of P53 [J]. Liaoning Zhong Yi Za Zhi, 2010, 37(11): 2215-7. [叶丽红, 皮文霞, 程海波, 等. 抗癌扶正方对人肝癌细胞 SMMC-7721 的 P53 基因表达的调控作用[J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(11): 2215-7.]

[3] Liu JL, Wang Y, Xu L, *et al.* Antiproliferation effects of oridonin on human pancreatic carcinoma SW1990 cells[J]. Zhongguo Ai Zheng Za Zhi, 2010, 20(12): 915-20. [刘军楼, 汪悦, 徐力, 等. 冬凌草甲素对 SW1990 细胞的增殖抑制作用[J]. 中国癌症杂志, 2010, 20(12): 915-20.]

[4] Udomchaiprasertkul W, Narong S, Kongsema M, *et al.* Detection of hTERT mRNA in gastrointestinal tract cancer specimens[J]. Southeast Asian J Trop Med Public Health, 2008, 39(2): 324-7.

[5] Jiang SQ, Sun HX, Piao BK. The effect of the ointment for tonifying and cleaning lung on mRNA express level in CD44, CD44v6 and E-cad in tumor-bearing mice [J]. Zhong Yi Xue Bao, 2010, 25(1): 17-20. [蒋士卿, 孙宏新, 朴炳奎. 益肺清化膏对荷瘤小鼠瘤组织 CD44、CD44v6、E-cad 等 mRNA 表达水平的影响[J]. 中医学报, 2010, 25(1): 17-20.]

[6] Qian SK, Chen D, Li Y, *et al.* Effects of E-selectin and their ligands on the adhesive metastasis of hepatocellular carcinoma [J]. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi, 2010, 18(6): 440-4. [钱世鹏, 陈德, 李悦, 等. E-选择素及其配体表达对肝癌转移的临床意义[J]. 中华肝脏病杂志, 2010, 18(6): 440-4.]

[7] Zhao HP, Liu YY. Effect of xiao-ai-ping (XAP) on adhesion molecule-1 kunming mice bearing H22[J]. Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu, 2011, 38(11): 1249-52. [赵和平, 刘燕燕. 消癌平对荷瘤昆明小鼠细胞间黏附因子的影响[J]. 肿瘤防治研究, 2011, 38(11): 1249-52.]

[8] Zhang ZY, Liu DS, Su XJ, *et al.* Effect of YQHX Mixture of CMM on expression of E-CD and invasion of human lung cancer cell lines in vitro[J]. Shi Yong Yi Yao Za Zhi, 2006, 23(3): 325-8. [张志勇, 刘德山, 宿学家, 等. 益气活血中药对肺癌上皮细胞粘附分子表达及侵袭的影响[J]. 实用医药杂志, 2006, 23(3): 325-8.]

[9] Hao Z, Yang WH. Study of molecular mechanism on PESV in inhibiting acute leukemic cell extramedullary infiltration and transmutation[J]. Zhonghua Zhong Yi Yao Za Zhi, 2012, 27(4): 1106-10. [郝征, 杨文华. 蝎毒多肽干预急性白血病髓外浸润传变的机制[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(4): 1106-10.]

[10] Peng B, He R, Xu QH, *et al.* Correlation between antimetastatic action of Ajuga decumbens and expression of MMPs and TIMPs[J]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 2011, 36(24): 3511-4. [彭博, 贺蓉, 徐启华, 等. 筋骨草提取物抑制乳腺癌转移与 MMPs 和 TIMPs 表达的关系研究[J]. 中国中药杂志, 2011, 中国中药杂志, 2011, 36(24): 3511-4.]

[11] Welm B, Mort J, Werb Z. Developmental biology: vasculogenesis is a wreck without RECK [J]. Curr Biol, 2002, 12(6): R209-11.

[12] Zhang M. Effect of genistein on proliferation, migration and adhesion of mouse melanoma B16BL6 cell[J]. Hebei Da Xue Xue Bao(Zi Ran Ke Xue Ban), 2010, 30(4): 413-8. [张梅. 金雀异黄素对小鼠黑色素瘤 B16BL6 细胞增殖、迁移和黏附的影响[J]. 河北大学学报(自然科学版), 2010, 30(4): 413-8.]

[13] Liu JH, He YC, Cao JX. The effects of zhuanggu zhentong capsules on the expressions of key proteins in migrating-related signaling pathway such as p-JNK and Rac-1 of breast cancer cell lines in vitro[J]. Zhonghua Zhong Yi Yao Xue Kan, 2010, 28(4): 802-4. [刘景红, 何迎春, 曹建雄. 壮骨镇痛胶囊对乳腺癌细胞迁移运动信号通路关键蛋白 p-JNK 和 Rac-1 表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(4): 802-4.]

[14] Huang JL, Wang TS, Wang XC, *et al.* Effects of huatan tongyu jiedu recipe on expression of microvessel density and vascular endothelial growth factor in mice bearing S180 transplanted tumor[J]. Anhui Zhong Yi Xue Yuan Xue Bao, 2011, 30(2): 52-4. [黄金玲, 王桐生, 王训翠, 等. 化痰通瘀解毒方对 S180 小鼠移植瘤微血管密度及血管内皮生长因子表达的影响[J]. 安徽中医学院学报, 2011, 30(2): 52-4.]

[15] Han ZP, Wang RT, Li TM, *et al.* Dynamic study on effect of Chinese medicine compound Yiliuyin on angiogenesis in trans-

planted S180 tumor of mouse[J]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 2009,34(2):212-6. [韩志鹏,王润田,李铁民,等. 中药复方抑瘤饮对小鼠 S180 移植瘤血管生成的动态研究[J]. 中国中药杂志,2009,34(2):212-6.]

[16] Hua D,Ke R,Gang HL,*et al.* The study on the expression of HORN LIAN to angiogenic factor bFGF in the anti-tumor effect on H22 tumor-bearing mice[J]. Zhong Yi Yao Xin Xi, 2011,28(2):97-100. [华东,客蕊,刚宏林,等. 独角莲提取物对 H22 肝癌小鼠移植瘤 bFGF 表达影响的研究[J]. 中医药信息, 2011,28(2):97-100.]

[17] Huang ZM,He XQ. Influence of Dan-shen,Chi-shao and E-zhu on the tumor angiogenesis of mice with lewis lung cancer[J]. Shi Yong Zhong Xi Yi Jie He Lin Chuang,2006,6(1):74-5. [黄兆明,何小琴. 丹参、赤芍、莪术对小鼠 Lewis 肺癌血管生成的影响[J]. 实用中西医结合临床,2006,6(1):74-5.]

[18] Zheng DS,Zheng XW,Guo J. Effect of Jianpishuganhuoxue-fang on VEGF-C Gene Expression in H22 Hepatic Cancer Mice[J]. Zhejiang Zhong Yi Yao Da Xue Xue Bao,2011,35(1):66-8. [郑东升,郑小伟,国佳. 健脾疏肝活血方对 H22 肝癌小鼠瘤组织 VEGF-C 基因表达的影响[J]. 浙江中医药大学学报,2011,35(1):66-8.]

[19] Zhang YM,Xu JJ. Effect of Yiqihuoxue Therapy on immune function of patients with malignant[J]. Shaanxi Zhong Yi, 2006,27(9):1035-7. [张亚密,徐军建. 益气活血法对恶性肿瘤患者免疫功能的影响[J]. 陕西中医,2006,27(9):1035-7.]

[20] Curiel TJ,Cenkos G,Zou L,*et al.* Specific recruitment of resulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival[J]. Nat Med,2004,10(9):942-9.

[21] Hori S,Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3[J]. Science, 2003,299(5609):1057-61.

[22] Yu MW,Sun GZ,Qi X,*et al.* Expressions of CD4 + and CD25 + of tumor-bearing mice and its regulatory molecules intervened by caesalpinina sappan and caesalpinina Sappan matched radix Astragali[J]. Zhongguo Zhong Yi Ji Chu Yi Xue Za Zhi,2010,16(5):384-6. [于明薇,孙桂芝,祁鑫,等. 苏木、苏木 + 黄芪对荷瘤小鼠 CD4 + CD25 + 调节性 T 细胞及相关调控分子的干预作用[J]. 中国中医基础医学杂志,2010,16(5):384-6.]

[23] Hoechst B,Ormandy LA,Ballmaier M, *et al.* A new population of myeloid-derived suppressor cells in hepatocellular carcinoma patients induces CD4 + CD25 + Foxp3 + T cells[J]. Gastroenterology,2008,135(1):234-43.

[24] Greifenberg V,Ribechini E,Rossner S,*et al.* Myeloid-derived suppressor cell activation by combined LPS and IFN-gamma treatment impairs DC development[J]. Eur J Immunol,2009,39(10):2865-76.

[25] Zhou J,Wu J,Chen X,*et al.* Icaritin and its derivative, ICT, exert anti-inflammatory,anti-tumor effects, and modulate myeloid derived suppressive cells (MDSCs) functions[J]. Int Immunopharmacol,2011,11(7):890-8.

[26] Yoon DY, Buchler P, Saarikoski ST, *et al.* Identification of genes differentially induced by hypoxia in pancreatic cancer cells[J]. Biochem Biophys Res Commun,2001,288(4):882-6.

[27] Wan YJ,Zhang BT,Song W. Effect of curcumin on the expression of HIF-1 α in PANC-1 under hypoxic condition[J]. Zhongguo Yi Liao Qian Yan,2011,6(21):11-2. [万云杰,张炳太,宋玮. 在缺氧微环境中姜黄素对 PANC-1 中 HIF-1 α 基因表达的影响[J]. 中国医疗前沿,2011,6(21):11-2.]

[28] Affara NI,Coussens LM. IKK α at the crossroads of inflammation and metastasis[J]. Cell,2007,129(1):25-6.

[29] Li J,Xue XO,Liu XL. Effects of berberine on proliferation and metastasis of human endometrial carcinoma cell line ishikawa[J]. Zhongguo Yi Liao Qian Yan,2011,18(8):32-4. [李军,薛晓鸥,刘小丽. 小檗碱抑制人子宫内膜癌细胞增殖及转移机制的研究[J]. 中国中医药信息杂志,2011,18(8):32-4.]

[30] Chen WL,Ouyang XN,Yu ZY,*et al.* Correlation between common TCM syndrome types and pro-inflammatory cytokines in patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. Zhonghua Zhong Yi Yao Za Zhi,2012,27(6):1718-20. [陈万灵,欧阳学农,余宗洋,等. 中晚期非小细胞肺癌常见中医证型与血清前炎症因子水平相关性研究[J]. 中华中医药杂志,2012,27(6):1718-20.]

[编辑:安 凤;校对:刘红武]