

网络出版时间: 2017-10-16 9:20 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20171016.0920.033.html>

◇ 综 述 ◇

石斛对乳腺癌抑制作用的研究进展及临床应用

郑喆文¹, 罗根忠² 综述, 周云峰¹ 审校

摘要 乳腺癌发病率高, 是我国女性最常见的恶性肿瘤。乳腺癌术后放疗所引起的毒副作用及药物耐药性, 严重影响了其临床应用, 是肿瘤学界急待解决的难题。近年来, 国内外学者对石斛提取物抑制乳腺癌细胞的作用进行了大量研究, 从分子、基因层面分析石斛的抗肿瘤活性成分抑制乳腺癌的作用机制, 并对目前石斛的临床应用等方面进行分析和总结, 认为石斛的抗肿瘤作用具有多路径、多靶点、选择性作用于癌细胞、副作用低等特点。石斛与放疗有协同作用, 可应用于乳腺癌等多种癌症的临床辅助治疗。随着对石斛提取物抗癌作用的分子机制的深入研究及其抗癌活性成分的分离提取技术的进步, 石斛提取物有望成为抗癌作用强、抗癌谱广、毒副作用低的新一代天然抗肿瘤药物。

关键词 石斛; 乳腺癌; 抑制作用; 临床应用

中图分类号 R 737.9

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2017)12-1893-04
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2017.12.033

乳腺癌是我国女性最常见的恶性肿瘤, 其发病率呈上升趋势。目前乳腺癌的治疗是以手术为主, 配合放疗和内分泌治疗的综合治疗。化疗是乳腺癌综合治疗非常重要的一环。但化疗药物所产生的耐药性及毒性反应, 严重影响了其临床的应用和疗效, 是导致治疗失败的重要原因之一。因此, 中医药在乳腺癌综合治疗中的优势日益受到人们的关注。而作为中华九大仙草之首的中药材石斛 (*Dendrobium*), 自《神农本草经》就有“药中黄金”之美誉。多年来, 国内外学者对其提取物进行了深入的研究, 从中分离鉴定出多种化学成分, 如生物碱类、多糖类、菲醌类及联苜类等, 这些化学成分具有抗肿瘤活性的天然成分及辅助抗肿瘤的药理作用^[1-2]。该文就当前石斛提取物对乳腺癌细胞影响的研究进展作一综述。

2017-06-30 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 81472799)

作者单位: ¹ 武汉大学中南医院肿瘤内科, 武汉 430077

² 安徽中升生物科技有限公司, 六安 237200

作者简介: 郑喆文, 男, 硕士研究生;

周云峰, 教授, 主任医师, 博士生导师, 责任作者, E-mail:

yfzhouwhu@163.com

1 石斛提取物对乳腺癌细胞生物学行为的影响

1.1 石斛提取物对乳腺癌细胞周期蛋白依赖性激酶表达水平的影响 癌症的发生与正常细胞周期失常有关。细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinases, CDK)为细胞周期调节的关键激酶, 其参与了细胞增殖、转录、存活等生理过程。CDK的活性失调是肿瘤发生发展的一个重要原因。而CDK的活性依赖于其正调节亚基cyclin的顺序性表达和其负调节亚基CDK抑制因子的浓度, 同时也受到癌基因和抑制基因的调节。乳腺癌细胞中的CDK活性异常升高, 可引起癌细胞产生快速分裂增殖。因此, CDK是抑制乳腺癌细胞增殖的一个研究靶点。临床研究^[3]显示, CDK抑制剂对于雌激素受体阳性或人类表皮生长因子受体阳性的乳腺癌患者具有较好的疗效。铁皮石斛提取物与人乳腺癌细胞的体外实验^[4]显示, 铁皮石斛能够明显地下调乳腺癌细胞中多种CDK蛋白的表达水平, 抑制乳腺癌细胞的增殖。Sun et al^[5]研究发现, 石斛提取物及其活性成分毛兰素能够下调乳腺癌细胞内一些CDK家族成员的表达水平, 并能够上调p53和一些CDK抑制因子家族成员的表达水平, 诱导细胞周期停滞在G2/M期, 从而抑制乳腺癌细胞的生长。

1.2 石斛提取物对乳腺癌细胞Src表达水平的影响 Src基因是第一个被发现的有内在酪氨酸激酶活性的人类癌基因。Src蛋白作为非受体酪氨酸激酶, 介导生长因子、黏附因子、趋化因子等多条下游信号通路^[6]。研究^[7]显示, Src蛋白在多种肿瘤细胞中高度活化和(或)过量表达, 促进肿瘤血管生成、细胞增殖、生存、迁移及侵袭。乳腺癌组织中Src表达显著升高且异常活化。赵剑平等^[8]研究发现, Src激酶与乳腺癌MCF-7(michigan cancer foundation-7)细胞肿瘤转移能力密切相关, 阻断Src激酶活性可抑制肿瘤细胞转移能力。抑制Src激酶表达和活性的药物研发, 已成为肿瘤分子靶向治疗的关注热点。经体内及体外小鼠荷瘤实验^[9]显示, 石斛提取物中的菲醌能够明显地抑制Src激酶活性, 阻

滞 Src 激酶介导的细胞信号传导,诱导肿瘤细胞凋亡。证实石斛提取物中的菲醌对乳腺癌细胞具有抑制作用。

1.3 石斛毛兰素、菲醌对乳腺癌细胞的影响 乳腺癌的5种分子分型中,Luminal A型是最常见的分子亚型。研究^[5]显示,铁皮石斛提取物及其活性成分毛兰素(erianin)能够选择性地抑制 Luminal A型乳腺癌细胞的增殖,促使其停滞在G2/M期,并能够诱导乳腺癌细胞凋亡和抑制其迁移的能力,并且这种抑制人乳腺癌细胞增殖的作用呈现浓度依赖和时间依赖性。而铁皮石斛提取物及其活性成分毛兰素并不抑制正常乳腺上皮细胞的增殖,提示其对正常乳腺上皮细胞无毒性作用。Zheng et al^[10]对铁皮石斛的成分进行了特异性的分离,发现其中金钗石斛菲醌(Denbinobin)在体外有较强抗肿瘤活性,其对乳腺癌 MCF-7 细胞的增殖有明显的抑制作用,半抑制浓度为 340 $\mu\text{g}/\text{L}$,且抑制作用呈浓度依赖性,其抗肿瘤活性效果比5-氟尿嘧啶更显著。安欣等^[11]的研究发现,金钗石斛生物碱抑制了乳腺癌 MCF-7 细胞分裂过程中从G1期向S期的转换,并通过线粒体途径诱发细胞凋亡。

1.4 石斛抗血小板聚集作用 恶性肿瘤的发生、发展和转移与血小板数量的增多或其活性升高相关,两者之间呈正相关性^[12]。肿瘤细胞能激活血小板并促使血小板聚集在肿瘤细胞周围形成血小板-肿瘤细胞复合物,即肿瘤细胞诱导的血小板聚集^[13]。血小板通过血小板聚集促进肿瘤生长、血管新生、转移和逃避宿主免疫反应。降低血小板数目或者抑制其活性可明显抑制肿瘤转移^[14]。抗血小板聚集药物已成为恶性肿瘤治疗的又一新方向。研究^[15]显示人乳腺癌细胞能诱导血小板聚集。粉花石斛的甲醇提取物可明显抑制由花生四烯酸和胶原导致的兔血小板聚集,从中分离的石斛酚(moscatilin)的二醋酸盐亦具有抗血小板凝聚的作用^[16]。密花石斛中分离得到的 scoparone, moscatilin, gigantol, homoeriodictyol, scopoletin 经体外试验,均显示有抗血小板聚集作用,其中 scoparone 的抗血小板凝聚作用最强^[17]。林萍等^[18]通过小鼠全血凝血时间实验研究发现,束花石斛乙醇提取物的乙酸乙酯部位通过抑制血小板聚集而发挥抗凝血作用,认为石斛提取物可通过抗血小板凝聚进而抑制肿瘤生长和转移。

1.5 石斛对免疫功能的影响 肿瘤的发生、发展与人体免疫功能低下或紊乱密切相关。免疫细胞不能识别和杀灭肿瘤细胞,而肿瘤细胞在生长过程中又

能分泌免疫抑制因子,在肿瘤微环境中产生免疫抑制作用^[19]。免疫力低下或受抑制常导致肿瘤发生率增高^[20]。肿瘤免疫以细胞免疫为主,T细胞、NK细胞、巨噬细胞等免疫细胞参与了杀伤肿瘤细胞的调节。临床研究^[21]显示,乳腺癌患者的细胞免疫功能低下,外周血CD4⁺T淋巴细胞含量和NK细胞含量降低,而且其免疫抑制程度与乳腺癌的发生、发展、临床分期呈正相关性。通过提高自身免疫力达到抑制肿瘤细胞的免疫治疗是目前肿瘤治疗的方法之一。体内动物实验^[22]显示,石斛在提高机体免疫力上效果很好。观察铁皮石斛洋参浸膏对肿瘤生长及荷瘤小鼠免疫功能影响的实验^[23]显示,铁皮石斛洋参浸膏能显著抑制肿瘤生长,增强NK细胞活性及T细胞增殖能力,表明铁皮石斛洋参浸膏有抑制肿瘤细胞生长及增强机体免疫力之功效。石斛多糖能加强肿瘤特异性细胞毒性T淋巴细胞的抗肿瘤作用^[24]。石斛多糖与重组白细胞介素2联合诱导,能显著增强脐带血淋巴因子激活的杀伤细胞和肿瘤患者外周血淋巴因子激活的杀伤细胞歼灭肿瘤细胞的作用,表明石斛多糖可作为生物反应调节剂用于淋巴因子激活的杀伤细胞/重组白细胞介素2免疫治疗^[25]。

2 石斛抗肿瘤作用的临床应用

现代研究^[1-2]表明,石斛所含有的多种化学物质,其抗肿瘤功能可选择性地作用于癌细胞,对正常细胞无伤害,认为石斛是一种安全有效,可作为多种癌症的辅助治疗药物。

2.1 石斛与放化疗协同作用的研究 王波波等^[26]通过小鼠体内动物实验,对铁皮石斛枫斗颗粒与化疗药环磷酰胺、5-氟尿嘧啶、阿霉素在肿瘤治疗中的相互作用进行了研究,结果显示铁皮石斛枫斗颗粒可以增强化疗药物的抗肿瘤作用,具有抗肿瘤的协同作用,其增效率环磷酰胺为45.30%~59.20%,5-氟尿嘧啶为5.30%~35.9%,阿霉素为14.8%~54.38%。同时,铁皮石斛枫斗颗粒还可以降低环磷酰胺、5-氟尿嘧啶、阿霉素引起的谷丙转氨酶、天冬氨酸转氨酶、血清尿素氮、尿肌酐值的上升,有保护肝肾的作用;与环磷酰胺、5-氟尿嘧啶合用可以提高荷瘤小鼠的白细胞和血红蛋白值,对造血系统有保护作用。结果表明铁皮石斛枫斗颗粒对化疗药具有增效解毒作用。另一小鼠实验^[27]证明,石斛铁皮枫斗颗粒能明显延长受照射小鼠平均存活时间,提高其存活率,减轻受照射小鼠肺脏的病理改变程

度,对放射损伤具有一定的保护作用。

2.2 石斛改善放化疗患者免疫功能及临床症状

临床观察显示,石斛能改善肿瘤放化疗患者的临床症状及免疫功能。检测 91 例放化疗后服用铁皮石斛饮品 3 个月的肿瘤患者血液常规,结果显示:红细胞计数、血红蛋白浓度和含量、白细胞计数以及淋巴细胞、中性粒细胞比率、淋巴细胞计数均较服用前有明显提高($P < 0.01$)^[28]。梁颖等^[29]对 100 例采用紫杉醇 + 顺铂化疗方案的中晚期癌症患者进行了临床对照研究,结果显示连续食用新鲜铁皮石斛能减轻中晚期非小细胞肺癌化疗患者不良反应,提高患者的生活质量;降低患者血清癌胚抗原和细胞角蛋白水平,具有一定的抗肿瘤作用;化疗结束后继续服用,能保持病情稳定,延长无进展生存期。中医认为,癌症放化疗患者常常伴有气阴两虚,表现为乏力、气短、咽干口渴、大便干结、五心烦热、烦渴欲饮等气阴两虚症状。石斛对改善癌症放化疗患者气阴两虚证的症状效果显著^[30]。

3 总结与展望

近年来,乳腺癌发生率有逐年上升和年轻化的趋势,术后放化疗的毒副反应和复发严重影响了其疗效和生活品质。目前,分子靶向治疗已成为乳腺癌药物研究的热点。由于乳腺癌的发病原因和作用机制复杂,单一靶点的药物在临床应用中受限较多,并且存在药物耐受性差和毒副作用突出的问题。因此,多种不同作用靶点的药物与放化疗联合使用,可增强抑制肿瘤细胞生长和减少放化疗毒副作用。本研究表明:石斛可阻断乳腺癌细胞生长的不同信号途径,具有多路径、多靶点、选择性作用于癌细胞、副作用低等特点,提高放化疗疗效并减少其毒副作用,改善患者生活品质,可作为多种癌症患者放化疗期间的辅助治疗用药及康复期的保健用药。

尽管石斛提取物抗肿瘤作用的研究取得了一定的进展,但由于其化学成分复杂,多种抗癌活性成分种类及含量,以及许多抗肿瘤作用的分子机制尚不十分明确,研究多停留在体外细胞实验和体内动物实验阶段,尚缺乏大量的人体临床试验研究资料。此外,鉴于石斛具有抑制肿瘤细胞生长及增强机体细胞免疫的作用,其在预防乳腺癌的发生及术后复发方面作用如何,还有待进一步临床大数据研究证实。目前临床上大多仅应用于恶性肿瘤术后及放化疗期间的辅助治疗。随着对石斛提取物抗癌作用分子机制的深入研究及其抗癌活性成分的分离提取技

术的提高,石斛提取物有望成为抗癌作用强、抗癌谱广、毒副作用低的新一代天然抗肿瘤药物。

参考文献

- [1] 许婉琦,王奕博,孙志蓉. 石斛属植物抗肿瘤研究情况分析[J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(1): 130-4.
- [2] 相萍萍,王旭,刘超. 铁皮石斛的最新应用研究[J]. 西部中医药, 2016, 29(1): 129-32.
- [3] 杨芳,管晓翔. CDK4/6 抑制剂在乳腺癌治疗中的研究进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2015, 20(7): 654-7.
- [4] 黄天睿. 铁皮石斛对乳腺癌细胞增殖的抑制作用研究[D]. 吉林:吉林大学, 2015.
- [5] Sun J, Guo Y, Fu X, et al. *Dendrobium candidum* inhibits MCF-7 cells proliferation by inducing cell cycle arrest at G2/M phase and regulating key biomarkers [J]. *Onco Targets Ther*, 2015, 9: 21-30.
- [6] Jung Y S, Cheong H J, Kim S J, et al. Src family kinase inhibitor PP2 enhances differentiation of acute promyelocytic leukemia cell line induced by combination of all-trans-retinoic acid and arsenic trioxide [J]. *Leuk Res*, 2014, 38(8): 977-82.
- [7] Li H Y, Cui X Y, Wu W, et al. Pyk2 and Src mediate signaling to CCL18-induced breast cancer metastasis [J]. *J Cell Biochem*, 2014, 115(3): 596-603.
- [8] 赵剑平,尹培,刘春海,等. Src 激酶抑制剂 ZD6474 在乳腺癌 MCF-7 细胞转移中的作用和机制 [J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(1): 12-5.
- [9] Chen P H, Peng C Y, Pai H C, et al. *Denbinobin* suppresses breast cancer metastasis through the inhibition of Src-mediated signaling pathways [J]. *J Nutr Biochem* 2011, 22(8): 732-40.
- [10] Zheng Q P, Qiu D S, Liu X J, et al. Extraction of anti-tumor constituents derived from *Dendrobium officinale* [J]. *Mod Food Sci Technol*, 2014, 30(5): 12-7.
- [11] 安欣,任建武,李虹阳,等. 金钗石斛生物碱对 mcf-7 细胞线粒体凋亡通路研究 [J]. 江西农业大学学报, 2015, 37(5): 920-6.
- [12] Gay L J, Felding-Habermann B. Contribution of platelets to tumour metastasis [J]. *Nat Rev Cancer* 2011, 11(2): 123-34.
- [13] Tsuruo T, Fujita N. Platelet aggregation in the formation of tumor metastasis [J]. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*, 2008, 84(6): 189-98.
- [14] Sierko E, Wojtukiewicz M Z. Inhibition of platelet function: does it offer a chance of better cancer progression control? [J] *Semin Thromb Hemost* 2007, 33(7): 712-21.
- [15] 练炼,李伟,张有涛,等. MCF-7 细胞诱导血小板聚集机制研究 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2014, 21(8): 589-93.
- [16] Chen C C, Wu L G, Ko F N, et al. Antiplatelet aggregation principles of *Dendrobium loddigesii* [J]. *J Nat Prod*, 1994, 57(9): 1271-4.
- [17] Fan C, Wang W, Wang Y, et al. Chemical constituents from *Dendrobium densiflorum* [J]. *Phytochemistry*, 2001, 57(8): 1255-8.

- [18] 林萍, 汤依群, 杨莉等. 束花石斛抗凝血作用的初步研究[J]. 中国天然药物, 2005, 3(1): 44-7.
- [19] Disis M L. Immune regulation of cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(29): 4531-8.
- [20] Engels E A, Pfeiffer R M, Fraumeni J F Jr, et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients[J]. *JAMA*, 2011, 306(17): 1891-901.
- [21] 王文慧, 李海滨, 宋玉国. 乳腺癌患者细胞免疫指标的检测及意义[J]. 北华大学学报(自然科学版), 2017, 18(1): 53-6.
- [22] 覃辉艳, 梁慧莉, 姚思宇等. 铁皮石斛颗粒增强免疫力作用的实验研究[J]. 应用预防医学, 2016, 22(1): 81-3.
- [23] 任泽明, 戴关海, 董晔玲等. 铁皮石斛洋参浸膏对肿瘤生长及荷瘤小鼠免疫功能影响的实验研究[J]. 浙江中医杂志, 2016, 51(7): 485-7.
- [24] 薛达冰. 石斛多糖对肿瘤特异性细胞毒性 T 淋巴细胞抗肿瘤作用的影响[J]. 生物技术世界, 2016, 99(2): 192-2.
- [25] 罗慧玲, 蔡体育, 陈巧伦等. 石斛多糖增强脐带血和肿瘤病人外周血 LAK 细胞体外杀伤作用的研究[J]. 癌症, 2000, 19(12): 1124-6.
- [26] 王波波, 董晔玲, 戴关海等. 铁皮枫斗颗粒对化疗药的增效解毒作用[J]. 浙江中医杂志, 2012, 47(3): 211-3.
- [27] 秦秋荣, 刘庆军, 张国庆. 铁皮枫斗颗粒对放射损伤小鼠存活情况及肺病理组织学改变的影响[J]. 中国血液流变学杂志, 2008, 18(3): 332-4.
- [28] 张晓峰, 夏菁, 裴伟民. 铁皮石斛饮品对 91 例放疗后肿瘤患者的血液常规影响分析[C]. 第七届全国 SOD 学术研讨会论文集, 2011.
- [29] 梁颖, 戚静燕, 闫峰等. 连续食用鲜铁皮石斛对中晚期非小细胞肺癌化疗患者生活质量及无进展生存期的影响[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(4): 901-3.
- [30] 陈晓萍, 张沂平, 朱娴如等. 铁皮枫斗颗粒(胶囊)治疗肺癌放疗患者气阴两虚证的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26(5): 394-7.

(上接第 1892 页)

- human melanoma xenografts[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(35): 37426-42.
- [6] Och W, Szmuda T, Kulbacki K, et al. The correlation of clinical and chromosomal alterations of benign meningiomas and their recurrences[J]. *Neurol Neurochir Pol*, 2016, 50(6): 395-402.
- [7] Scully S, Francescone R, Faibish M, et al. Transdifferentiation of glioblastoma stem-like cells into mural cells drives vasculogenic mimicry in glioblastomas[J]. *J Neurosci*, 2012, 32(37): 12950-60.
- [8] Wang H, Lin H, Pan J, et al. Vasculogenic mimicry in prostate cancer: the roles of EphA2 and PI3K[J]. *J Cancer*, 2016, 7(9): 1114-24.
- [9] Wang H, Sun W, Zhang W Z, et al. Inhibition of tumor vasculogenic mimicry and prolongation of host survival in highly aggressive gallbladder cancers by nor cantharidin *via* blocking the ephrin type a receptor 2/focal adhesion kinase/paxillin signaling pathway[J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e96982.
- [10] Guo J Q, Zheng Q H, Chen H, et al. Ginsenoside Rg3 inhibition of vasculogenic mimicry in pancreatic cancer through downregulation of VEcadherin/EphA2/MMP9/MMP2 expression[J]. *Int J Oncol*, 2014, 45(3): 1065-72.
- [11] Lai Y W, Wang S W, Chang C H, et al. Butein inhibits metastatic behavior in mouse melanoma cells through VEGF expression and translation-dependent signaling pathway regulation[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2015, 15: 445-54.

Expression and significance of vasculogenic mimicry proteins in meningiomas

Hu Chaofeng^{1,2}, Cheng Hongwei¹, Shan Ming¹, et al

¹Dept of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022;

²Dept of Neurosurgery, West Area of The Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University, The First People's Hospital of Hefei, Hefei 230061)

Abstract To investigate the expression and significance of vasculogenic mimicry (VM) proteins in meningiomas. 56 cases of meningioma surgical pathology specimens and in the same period, 18 cases after decompression of normal arachnoid tissue as normal control group. VM related proteins of vascular epithelial calcium (VE-cadherin) and epithelial cell kinase (EphA2) expression in meningioma tissues were detected by immunohistochemical SP staining and Western blot. Results showed that compared with normal control groups, the positive rate of VE-cadherin, EphA2 expression in meningioma increased significantly ($P < 0.01$). With the increase of pathological grade of meningiomas, the expression of VE-cadherin and EphA2 protein increased gradually. VE-cadherin and EphA2 protein involved in the VM formation occurrence and progress in meningioma.

Key words angiogenesis mimicry; VE-cadherin; EphA2; meningioma