

· 综述 ·

苦参及其生物碱抗肿瘤活性研究进展

许相儒 蒋纪恺

中药苦参又名地槐、野槐、牛参等,为豆科植物苦参(*Sophora flavescens* Ait)的干燥根。其性寒味苦,入心、脾、肾三经,有清热解毒,明目止泪,燥湿利尿,祛风杀虫,安五脏,转身定志等作用。苦参在《本草疏经》中已被记载能“治癥瘕积聚”。后经现代医学研究证实,苦参中所含的生物碱成分:苦参碱(matrine)、氧化苦参碱(oxymatrine)、槐果碱(sophocarpine)、槐定碱(sophoridine)及苦参总碱等均有较好的抗癌活性。近年来医学界对其做了大量的研究,表明苦参及其生物碱还具有抗过敏、抗病原微生物、抗心律失常等多种药理作用。只是其抗肿瘤活性研究特别引起学者们关注,颇有前景,本文拟对此作一简要综述。

动物体内抗肿瘤作用

早期 H、美的研究证实,狭叶苦参的 50% 醇提取物对 Lewis 肺癌等小鼠移植瘤表现出了明显的抑制作用。又发现苦参的两种主要生物碱成分苦参碱和氧化苦参碱对小鼠移植性实体瘤 S180 皆有明显的抑制作用,其中氧化苦参碱的抑瘤作用尤为突出。同时在比较苦参碱和氧化苦参碱与抗癌化疗药物丝裂霉素 C(MMC)的抗肿瘤作用时发现:在发挥同等抑制作用的情况下,MMC 使荷瘤动物体重下降;而苦参碱和氧化苦参碱却使荷瘤动物体重增加,且氧化苦参碱的化疗指数是 MMC 的 7.8 倍。

张守芳^[1]报道了脱氢苦参碱(即槐果碱)对淋巴肉瘤 1 号(Lio 1)、艾氏腹水癌(ECA)等动物移植性肿瘤均表现出了明显的抑制作用。李先荣等^[2]发现苦参总碱、苦参碱、槐果碱、氧化苦参碱及其不同比例的混合碱对 S180 实体瘤均有不同程度的抑制作用,其中各单体生物碱的抑瘤率均在 35% 以上。经不同比例混合的 C 碱,剂量在每日每公斤体重 113mg 时,连续腹腔给药 10 天后,对 S37、U14 等实体瘤的抑制率均在 40% 以上。氧化苦参碱对荷 ECA、S180 的小鼠生命延长率达 128.94%,与丝裂霉素 C 的作用基本相同。李雪梅等^[3]又研究了苦参碱的异构体槐果碱、槐定碱对 Lewis 肺癌等多种动物移植性肿瘤的抑制作用,其抑制率为 30%~60%。

体外抗肿瘤作用

肖诗鹰等^[4]进行苦参碱的体外抗肿瘤活性研究时发现,苦参碱对慢性粒细胞型白血病(CML)患者外周血 CFU-mix 集落的形成有显著的抑制作用,抑制率达 76%。王秀坤等^[5]的体外抑瘤作用研究结果也表明苦参碱、氧化苦参碱、槐果碱、槐定碱等对白血病细胞株有较强的抑制作用,对表皮癌株也有一定的抑制作用,而且抑瘤作用呈现出较强的选择性。尤以亲脂性的苦参碱、槐果碱、槐定碱对白血病 HL-60 及表皮癌 A431 的抑制作用最强。

徐建国等^[6]报告了中药苦参煎液作用于体外培养的人早幼粒白血病细胞 HL-60,在剂量为 8mg/ml 时,可显著地诱导白血病 HL-60 细胞向具有正常功能的单核巨噬细胞方向分化。提出了苦参生物碱抗肿瘤活性研究的新思路。秦建平^[7]以分化较差且具有分化潜能的人类红白血病细胞株 K562 细胞为实验模型,在体外观察了苦参促进 K562 细胞的诱导分化作用。结果表明 12mg/ml 浓度的苦参提取液可使 K562 细胞产生明显的形态学上的分化,且细胞的增殖能力下降。司维柯等^[8]进一步利用细胞化学染色证实苦参有诱导 K562 细胞多向性分化的能力。该课题组又选择了苦参生物碱中的主要成分苦参碱和氧化苦参碱,对其诱导 K562 细胞分化进行研究。发现用苦参碱和氧化苦参碱作用后的 K562 细胞形态学上趋于向红系分化,且血红蛋白表达显著增加(联苯胺染色阳性率,实验组为 15%,对照组为 2%)。细胞化学染色(POX、PAS、NAE)结果也支持这一结论。同时还发现当提高苦参碱浓度至 1.0mg/ml 时, K562 细胞出现早期凋亡(apoptosis)现象。更深入地研究发现,经苦参碱作用 2 天后的 K562 细胞端粒酶(telomerase)活性下降,5 天后其端粒酶活性显著降低,且端粒酶活性的改变与细胞的分化程度密切相关。另外,也有苦参碱对人肝癌 SMMC-7721 细胞系在体外有较理想分化作用的报道^[9]。

抗肿瘤作用机理

苦参及其生物碱抗肿瘤作用的机理尚未清楚,专门探讨其抗肿瘤作用机理的文献亦不多见。以下仅就现有的一些研究成果简述其抗肿瘤作用的可能机制:(1)

对肿瘤细胞直接杀伤的作用。李雪梅等⁽¹⁰⁾研究表明槐果碱和槐定碱能中等度抑制癌细胞核有丝分裂,并引起癌细胞总数下降。电镜显示被作用后癌细胞的变化主要在细胞膜及细胞质,瘤细胞表面微绒毛脱落,线粒体肿大,变性。瘤组织内核酸含量轻度下降。(2)直接作用于靶 DNA 发挥其抗肿瘤作用。于喜水⁽¹¹⁾报道经苦参生物碱作用后的 Hela 细胞电泳速度显著降低,认为它不仅具有竞争性的结合靶 DNA,且与 DNA 结合后改变了几种限制性内切酶的酶切图谱。(3)通过影响细胞周期发挥其抗肿瘤作用。梁永钜等⁽¹²⁾采用显微分光光度法和细胞有丝分裂完全阻断法研究了苦参碱、氧化苦参碱对荷瘤小鼠细胞周期动力学的影响。结果发现:苦参碱、氧化苦参碱可抑制细胞进入 S 期,从而使细胞在 G₁ 期堆积,使瘤细胞的增殖速度受到抑制,还可促进 G₂ 期细胞进入 M 期;提示该药不宜与周期特异性药物合用,若与周期非特异性药物联用,则可提高化疗效果。(4)通过诱导肿瘤细胞凋亡的发生而发挥其抗肿瘤作用。李达等⁽¹³⁾认为,促进肿瘤细胞分化的药物,其最终结果也是引起肿瘤细胞的凋亡;并以经维甲酸短时间作用后的 HL-60 细胞先被诱导分化,继而发生凋亡为实例,说明同样具有良好诱导分化作用的苦参及其生物碱可能也将通过此机制发挥作用。况且苦参碱的促凋亡作用业已被证实,只是诱导分化、凋亡的机理尚不清楚。(5)通过诱导肝细胞微粒体细胞色素 P-450 发挥协同作用。袁荣等⁽¹⁴⁾研究表明氧化苦参碱能够诱导荷瘤小鼠肝细胞微粒体细胞色素 P-450 活性。当氧化苦参碱和环磷酰胺合用时,环磷酰胺减少剂量 1/2,其抑瘤活性仍相当于原剂量,且环磷酰胺引起白细胞降低的毒性作用明显减弱。说明这种作用可改善小鼠的代谢,提高化疗药如环磷酰胺的活化,从而与环磷酰胺产生协同作用。(6)通过免疫机制增强其抗肿瘤活性。陶上乘等⁽¹⁵⁾报道苦参总碱可以改善宿主的免疫功能,使免疫活性 T_H 细胞增多,提高了其抗肿瘤能力。而苦参生物碱单体也可提高小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬能力及血清特异性抗体滴度,对环磷酰胺所致免疫抑制也有一定的拮抗作用。路岐祥等⁽¹⁶⁾则认为苦参生物碱是免疫抑制剂,其抗肿瘤作用与抑制体液免疫有关。可至今未见确切的实验证明。这两种完全相反的观点提出,可能与实验方法、观察指标及给药途径、剂量、实验动物品系、模型细胞的种类、状态等因素的差别有关系。

对肿瘤患者的临床观察

1 治疗放疗或化疗所致白细胞减少症 黄光中⁽¹⁷⁾用苦参总碱或氧化苦参碱注射液,每次 200~

400mg,每日 1~2 次,肌肉注射,用于放疗、化疗等不同原因所致的白细胞减少 251 例,总有效率为 72.5%;对 30 例放疗引起的白细胞降低的升高率为 72.55%,有效率达 93.33%。余南才⁽¹⁸⁾用复方苦参注射液(每毫升含苦参总碱 50mg,黄芪生药 50%)肌肉注射,每次 2~4ml,每日 2 次,一般用药 2~4 周。肿瘤患者于接受 1~2 个疗程联合化疗,白细胞低于 $4 \times 10^9/L$ 的开始用药,治疗不同病种恶性肿瘤 14 例,结果 9 例白细胞有明显升高趋势,能维持化疗完成,总有效率达 64.3%。

2 治疗各种晚期肿瘤 贝润浦等⁽¹⁹⁾用癌液 2 号注射液(苦参、猫人参)作为主要的抗癌药,治疗各种晚期癌肿 112 例,能减轻症状,延长生存期,且使用单味苦参注射液的疗效与癌液 2 号相仿。

3 治疗泌尿生殖系统肿瘤 中医临床辨证治疗肿瘤,有以苦参为主药组成复方用于治疗宫颈癌、膀胱癌的报道。江西省妇女保健院等⁽²⁰⁾临床试用苦参生物碱治疗恶性葡萄胎和绒癌 20 例,18 例有效;用药后患者肺部和阴道的转移灶消失,血、尿 HCG 也下降至正常。

4 治疗老年急性非淋巴细胞白血病 王来慈等⁽²¹⁾将苦参注射液 500mg 加入 5% 葡萄糖液 500ml 静脉点滴,每日 1 次,治疗老年非淋巴细胞白血病 26 例;对照组 32 例以小剂量阿糖胞苷 10mg,每日 2 次皮下注射,结果治疗组总缓解率(46.15%)与对照组(53.13%)比较,无统计学意义,说明苦参有治疗白血病的作用,且无明显的毒副反应,有临床应用前景,值得研究。

综上所述,苦参及其生物碱的抗肿瘤活性研究发现其对肿瘤细胞不仅有直接杀伤作用,还有诱导某些肿瘤细胞向正常细胞分化和促凋亡作用。另外,苦参生物碱在抗肿瘤的同时,对正常细胞不产生破坏作用,甚至能升高白细胞数、提高机体免疫功能,这是众多化疗药物所不能及的。所有这些不仅在很大程度上拓宽了苦参及其生物碱抗肿瘤活性研究的范围,也提高了其抗肿瘤活性研究的意义和价值。再结合其临床应用研究所取得的较好疗效,这项研究的前景不言而喻,有必要继续深入进行。可是由于其抗肿瘤活性的机理复杂,不明之处较多,尤其是其诱导肿瘤细胞分化、凋亡的机理不清楚。且其临床应用研究的资料较少,特别是具有抗肿瘤活性的苦参生物碱单体的临床应用研究资料几尽缺如。所以进一步探明苦参及其生物碱的抗肿瘤活性机理,增强其临床抗肿瘤方面的研究力度和深度已成为研究者急待解决的课题。中药研究的前景

就在于几千年药效观察的基础上,加强中药化学和生物化学的研究,必将有利于中药作用机理的阐明,有利于中药走向国门,开拓市场,有利于中西医结合,应用临床,造福人类。

参 考 文 献

1. 张守芳. 苦参研究概况(续). 中草药通讯 1977;(2):39—41.
2. 李先荣, 刘德宽, 张 麟, 等. 苦参生物碱抗小鼠移植性肿瘤的实验研究. 中西医结合杂志 1982;2(1):42—43.
3. 李雪梅, 李兰珍, 陈绍励, 等. 槐果碱对动物肿瘤的抑制作用. 中国药理学报 1984;5(2):125—130.
4. 肖诗鹰, 胡青山, 常玉复. 苦参碱对慢性粒细胞性白血病多向祖细胞集落产率的抑制作用. 中华血液学杂志 1991;12(1):89—90.
5. 王秀坤, 李家实, 魏璐雪, 等. 白刺花生物碱的体外抑瘤作用. 北京中医药大学学报 1996;19(2):59—60.
6. 徐建国, 马俊英, 杨贵生, 等. 苦参煎剂对人早幼粒白血病细胞的诱导分化作用. 中国中药杂志 1990;15(10):49—50.
7. 秦建平, 蒋纪恺, 张 彦, 等. 苦参对 K562 红白血病诱导分化作用. 重庆医科大学学报 1994;19(2):150—151.
8. 司维柯, 韩 风, 秦建平, 等. 苦参提取液诱导 K562 细胞分化的细胞化学观察. 中国组织化学与细胞化学杂志 1997;6(2):198—204.
9. 张燕军, 夏 天, 赵建斌. 人参皂甙 Rb_1 和苦参碱对 SMMC-7721 细胞周期和 DNA 含量的流式细胞仪研究. 陕西中
- 医 1997;18(2):93—94.
10. 李雪梅, 吴运班, 陈绍励, 等. 槐定碱的抗癌作用. 中国药理学报 1987;8(2):153—158.
11. 于喜水, 孙文萍, 朱 飞, 等. 苦参的传统应用与新药开发. 黑龙江医药 1995;8(1):51—54.
12. 梁永钜, 潘启超. 吗特灵注射液对细胞周期动力学的影响. 癌症 1995;14(6):411—413.
13. 李 达, 刘瑞萍, 杨淑莲, 等. 中医药诱导肿瘤细胞凋亡的可行性探讨. 中国中西医结合杂志 1996;16(7):433—435.
14. 袁 家, 吕式琪, 姚 娴. 氧化苦参碱对环磷酰胺抗癌活性和毒性的影响. 药学学报 1987;22(4):245—249.
15. 陶上乘, 王静珍. 苦豆子生物碱的药理作用. 中国药理学杂志 1992;27(4):201—204.
16. 路岐祥, 谭焕然, 徐锡荣. 苦参碱等五种单体生物碱影响免疫功能的探讨. 上海免疫学杂志 1987;7(6):335—337.
17. 黄光中. 国内苦参研究的进展. 中成药研究 1979;(2):40—41.
18. 余南才. 复方苦参注射液升白作用研究简报. 中药通报 1983;(3):39—40.
19. 贝润浦. 从中医传统经验和现代实验研究谈苦参的临床应用. 上海中医药杂志 1981;(1):28.
20. 江西省妇女保健院等. 西豆根治疗恶性葡萄胎 112 例临床分析. 中医杂志 1980;21(10):47—49.
21. 王来慈, 肖 肃, 张志华, 等. 中药苦参治疗老年急非淋白血病的疗效观察. 中医药学报 1993;(1):18—19.

(收稿:1997-11-07 修回:1998-01-10)

征 文 通 知

▲为探讨我国医学教育改革,创建医学教育新体系,中国中西医结合学会教育工作委员会,决定于1998年7月中旬在石家庄市召开全国中西医结合教育体系研讨会。现将征文有关事宜通知如下。

1 征文内容 (1)探讨中西医结合高等教育体系(五年制与七年制)的设想;(2)关于中西医结合教育体制,教学计划,教学大纲、教材、教育方法等经验及建议;(3)多层次试办中西医结合教学经验;(4)中医和西医教学改革经验;(5)国外有关医学教学改革的信息等。

2 征文要求 (1)全文以4000字左右为宜,并附800字以内摘要各1份;(2)欢迎提供教学计划、教学大纲及参考教材;(3)用稿纸誊写清楚(最好打印)。注明作者详细地址,于1998年5月31日前寄石家庄市中山路361号,邮编050017,河北医科大学中西医结合研究室李恩教授,电话(0311)6044121—5639。会议具体时间、报到地点,将于6月中旬发出。

▲为了从临床实践中总结经验,发展中医理论,促进中西医结合研究的发展,中国中西医结合学会基础理论研究专业委员会决定于1998年8月在石家庄召开全国临床医疗实践与发展中医理论学术研讨会。现将征文有关事宜通知如下。

1 征文内容 (1)从临床各科医疗实践中,结合脏象、气血、八纲、治则、经络等,总结运用中医理论的体会,发展中医理论,提出新见解的文章。(2)如何从临床与实验结合,开展中西医结合研究。在会议期间还举办中西医结合研究思路与方法专题讲座。

2 征文要求 论文要求立足于临床实践,着眼于理论论述,要有新意。全文3000字左右,并另附800字左右摘要各一份。用稿纸誊写清楚或打字均可。注明作者详细地址、单位、邮编,于1998年5月31日以前邮寄石家庄市中山路361号河北医科大学内中西医结合基础理论研究专业委员会李志华收。邮编050017。联系电话(0311)6044121 转 6554。