

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2013.12.022

中药抗胃癌血管生成的研究进展

陈曦琰¹, 舒 鹏²

(¹ 南京中医药大学 在读硕士研究生,江苏 南京 210029;² 江苏省中医院 肿瘤科,江苏 南京 210029)

关键词:胃癌; 中药疗法; 抗血管生成

中图分类号:R 735.2; R 243

文献标志码:A

文章编号:1671-038X(2013)12-0667-03

胃癌是消化道最常见的恶性肿瘤之一,约占胃恶性肿瘤的 95% 以上。胃癌发病率位于全国肿瘤登记地区的第 2 位,死亡率位于第 3 位^[1]。西医治疗胃癌主要以手术、放射治疗(放疗)、化学治疗(化疗)为主。手术是目前治疗胃癌最主要的手段,但胃癌根治性术后仍有很高的复发率。放疗对胃癌的敏感性较低,并常常伤及机体的正常细胞和组织,一般很少采用。化疗对癌细胞的杀伤力很强,大多数可切除的胃癌患者都需辅助化疗,对于Ⅳ期及非根治术、术后复发或转移的晚期胃癌患者,化疗是主要的治疗方法,但其毒副作用大,往往使很多患者不能耐受而放弃治疗,甚至使患者的生存质量日趋下降。肿瘤的生长和转移依赖于新生血管形成。肿瘤早期由于缺少独立的血供,直径达到 2~3 mm 便无法继续生长。为克服这种障碍,肿瘤表现出趋向于宿主血管生长的特点,癌细胞在定向运动中嵌入到宿主血管内皮细胞之间以形成马赛克血管,以弥散的方式获得营养^[2]。当肿瘤细胞数达到 100~300 个,随着中心缺氧的加重,促血管生成因子水平逐渐升高,以至最终触发血管生成开关。血管增加会促进肿瘤的生长和转移。已有报道,经多变量逻辑回归分析发现微血管计数与血行转移密切相关^[3]。近年来,许多研究者在临床实践中发现中医药在抗肿瘤血管生成方面发挥着重要的作用,并且不断地在研究出新的中药单体或复方制剂。

1 胃癌抗血管生成治疗现状

血管内皮细胞生长因子(VEGF)是一种高度特异的血管内皮细胞有丝分裂原,也是已知最强的促血管内皮细胞生长因子,在肿瘤血管生成早期由肿瘤细胞和相邻免疫细胞以自分泌或旁分泌的方式影

响着血管的形成,它具有促进血管内皮细胞增殖、迁移及诱导血管生成,促进微静脉、小静脉通透性增加,在肿瘤生长及转移等过程中起重要的作用。VEGF 在胃癌组织中呈高表达状态,与肿瘤的病理分级、转移及预后密切相关,其组织及血浆水平是反应胃癌进展状况的灵敏标志之一。

目前胃癌的抗血管生成治疗主要分为 2 大类^[4]:①血管生成抑制剂的使用;②以 VEGF 为靶点的抗肿瘤血管生成治疗。目前血管生成抑制剂分为内源性和外源性。已知的内源性抗血管生成因子至少有 16 种,例如,血管抑素、内皮抑素及血小板反应素-1 等。外源性血管生成抑制剂则主要着眼于对各种促血管生成因子的抑制作用,主要有角鲨胺(squalamine)及沙利度胺(talidomide)等。抗 VEGF 的治疗药物主要包括抗 VEGF 单克隆抗体、VEGF 偶联毒素等。目前抗 VEGF 单克隆抗体治疗已从实验室进入临床研究,其中贝伐单抗成为第 1 个被 FDA 批准用于肿瘤治疗的抗 VEGF 单抗^[5]。此抗体对 VEGF 的识别和结合有高度的特异性。二期临床试验显示贝伐单抗联合顺铂、依立替康能显著延长胃癌及胃食管结合癌患者的中位生存时间(12.5 个月)及中位进展时间(8.3 个月),总有效率达 65%^[6]。但是,贝伐单抗所造成的不良反应包括栓塞性疾病、胃穿孔、高血压、出血、腹泻、蛋白尿等,也引起了研究者的重视。虽然靶向治疗联合化疗的抗肿瘤效果显著,但治疗带来的不良反应也同样不容忽视。而近年来,具有抗肿瘤血管生成作用的中药由于其价格低廉,不良反应少,受到肿瘤界学者的广泛关注。

2 中药抗胃癌血管生成

2.1 人参皂苷

人参是一味名贵中药,性平,味甘、微苦,其主要功效为大补元气,补脾益肺,生津,安神益智,现代研究已证实人参具有抗肿瘤的作用^[7-8]。现已分离出 60 多种人参皂甙单体成分,其中包括原人参二醇(Ppd)、人参皂苷 CK、人参皂甙 Rg3 等。冷吉燕等^[9]将 40 只胃癌小鼠随机分组,其中对照组给蒸馏水灌胃,0.9% 氯化钠腹腔注射;Ppd 组相应剂量

收稿日期:2013-09-29

基金项目:2009 年江苏省中医院国家中医药管理局脾胃病研究基地建设资金资助(No:K2009GZ01);2008 年国家中医药管理局行业专项课题资助(No:200807022);2010 年江苏省高校优势学科建设工程项目资助(No:2010PAPD);2011 年国家中医药管理局刘沈林名老中医工作室资助(No:2011)

通讯作者:舒 鹏,E-mail:100433799@qq.com

Ppd 灌胃,0.9%氯化钠腹腔注射,连续给药 30 d 后发现 Ppd 可降低胃癌间质血管密度,并抑制 VEGF 及其 mRNA 的高表达,且呈剂量依赖性。可以认为 Ppd 的抗胃癌作用是通过抑制胃癌血管生成的抑制,减少了胃癌细胞的血液供应,使其增殖活性下降,从而抑制了胃癌细胞生长。邓晶等^[10]用 ELISA 检测不同浓度、不同作用时间的人参皂苷 CK 对胃癌 SGC-7901 细胞分泌 VEGF 的影响,结果示人参皂苷 CK 处理组的 VEGF 含量低于空白对照组,高浓度组低于低浓度组,且随着作用时间的延长 VEGF 含量降低。说明其对肿瘤血管生成的抑制作用机制之一是通过调节血管生成因子的表达。王兵等^[11]研究发现人参皂苷 Rg3 能抑制胃癌细胞条件培养液诱导下的血管内皮细胞增殖,初步证实人参皂苷 Rg3 具有抗胃癌血管生成作用,其机制可能是通过影响血管内皮生长因子受体(VEGFR),阻止 VEGFR 与内皮细胞结合,下调 VEGF mRNA 和蛋白表达,阻断 VEGFR 的信号传导,从而抑制 VEGF 介导的内皮细胞迁移和血管生成^[12]。

2.2 姜黄素

姜黄素是姜黄、莪术和郁金等中药中的酚性色素成分,可通过多种途径作用于肿瘤细胞,具有广泛的抗肿瘤作用^[13]。相关实验研究^[14]证实姜黄素及其衍生物具有抑制人内皮细胞迁移和增殖,起到抗血管生成的作用。李剑明等^[15]也证实姜黄素能够抑制人内皮细胞生长,并推测抗血管生成是其抗肿瘤的主要机制之一。何必立等^[16]采用 MTT 法、RT-PCR 法测定温郁金提取物对体外培养胃癌细胞 SGC-7901 增殖及 VEGF mRNA 表达的影响,发现温郁金提取物对胃癌细胞生长有显著的抑制作用,且能下调 VEGF121 和 VEGF165 mRNA 表达,因此认为温郁金提取物——姜黄素抑癌机制可能与下调 VEGF 表达水平有关。

2.3 升血颗粒

升血颗粒是我国著名中西医结合专家裴正学教授拟定治疗白血病的专方^[17],主要由六味地黄汤合生麦散加太子参、北沙参、党参等组成,方中重用太子参、党参、北沙参以健脾;六味地黄汤以补肾。该方曾完全治愈了一位急性单核细胞性白血病患者,现在临床上广泛用于各种肿瘤的治疗,尤其以该方为主配合放、化疗治疗肿瘤取得了显著的疗效。魏爱青等^[18]将 71 例进展期胃癌患者随机分为化疗组和中药加化疗组,化疗组用 FOLFOX 方案,中药使用升血颗粒,通过 ELISA 实验检测出治疗后 2 组血清 VEGF 水平较治疗前均有所下降,但化疗加中药组则有明显下降($P<0.01$)。提示化疗和中药联合

化疗均有降低血清 VEGF 表达的作用,但中药与化疗合用作用更加显著。此结果提示该方通过温肾、健脾、益气、养血,扶正固本的作用能够降低胃癌患者血清中 VEGF 水平,以达到抑制胃癌血管生成的目的,最终延缓胃癌细胞的生长和转移。

2.4 消痰散结方

消痰散结方主要由南星、半夏等中药组成,是魏品康教授治疗胃癌的经验方^[19],在临床应用中取得了满意的效果,对 104 例中晚期胃癌患者进行的临床疗效观察表明,消痰散结方能明显提高患者生存质量,延长生存期。郑国静等^[20]建立裸鼠人胃癌原位种植模型,将动物随机分为空白对照组、中药组和联合组。空白对照组给予 0.9%氯化钠灌胃,中药组给予消痰散结方灌胃,联合组给予消痰散结方灌胃及 5~FU 腹腔注射,采用 Weidner 方法计数微血管密度,结果示中药组和联合组与空白对照组相比微血管密度明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。实验结果表明,消痰散结方可以明显抑制裸鼠人胃癌原位种植瘤的血管生成。

3 展望

胃癌的抗血管生成治疗前景广阔,开发血管生成抑制剂在胃癌治疗中是一个十分活跃的研究领域。目前已知的抗血管生成药物大多为蛋白质或多肽类,注入人体后常常产生排斥反应,并且价格昂贵。因此,许多学者把目光转向了中药抗血管生成的治疗领域,并不断地研究出新的中药单体及复方制剂^[21]。虽然中医药治疗恶性肿瘤具有一定优势,但是相当一部分研究还没有较明确地阐明抗肿瘤血管形成的具体机制,开展中药抗肿瘤血管生成、抑制肿瘤生长转移的临床研究,必将在抗肿瘤血管生成治疗这一崭新的领域中发挥其独特的作用。

参考文献

- [1] 赫捷,陈万青.2012 中国肿瘤登记年报[M].北京:军事医学科学出版社,2012:28-30.
- [2] LI C Y, SHAN S, HUANG Q, et al Dewhirst MW: Initial stages of tumor cell induced angiogenesis evaluation via skin window chambers in rodent models[J]. J Natl Cancer Inst, 2000, 92: 143-147.
- [3] 宋文先, 卞修武. 胃癌的血管生成及抗血管生成治疗[J]. 临床消化病杂志, 2004, 16(2): 91-94.
- [4] 顾建华, 谷川. 胃癌血管生成与抗血管生成治疗进展[J]. 中国社区医师(医学专业半月刊), 2008, 10(12): 5-5.
- [5] TAPPENDEN P, JONES R, PAIS LEY S, et al Systematic review and economic valuation of bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer[J]. Health Technol Assessment, 2007, 11: 1

- 148.
- [6] 杨 琼,李曙光,叶再元. 抗血管生成在胃癌治疗中的研究进展[J]. 国际病理科学与临床杂志,2008,28(5):390—394.
- [7] YUE P Y,WONG D Y,WU P K,et al. The angiopressive effects of 20(R)-ginsenoside Rg3[J]. Biochem Pharmacol,2006,72:437—445.
- [8] WANG C Z,AANG H H,NI M,et al. Red American ginseng: ginsenoside constituents and antiproliferative activities of heat-processed Panax quinquefolius roots [J]. Planta Med,2007,73:669—674.
- [9] 冷吉燕,王桂贤,秦俊杰,等. 20(S)-原人参二醇对胃癌血管形成的抑制作用[J]. 中国老年病学,2010,30(20):2956—2959.
- [10] 邓 晶,蒋永新,寸英丽,等. 人参皂苷 CK 对胃癌细胞株 SGC-7901 及其内源性 VEGF 的影响[J]. 肿瘤防治研究,2011,38(1):17—20.
- [11] 王 兵,王杰军,徐 钧,等. 人参皂苷 Rg3 对胃癌诱导血管内皮细胞增殖的抑制作用[J]. 肿瘤防治杂志,2001,8(3):234—236.
- [12] 景元明,叶民峰,徐关根,等. 人参皂苷 Rg3 对胃癌肝转移患者血清 VEGF 的影响[J]. 浙江中西医结合杂志,2013,23(1):31—32.
- [13] 刘晓真,张宏颖. 姜黄素与肿瘤细胞作用的分子机制[J]. 大连医科大学学报,2008,30(5):465—468.
- [14] 沃兴德,丁志山,袁 巍,等. 姜黄素及其衍生物抑制肿瘤作用的实验研究[J]. 浙江中医学院学报,2005,29(2):53—57.
- [15] 李剑明,杨和平,刘松青. 3 种姜黄色素抑制人内皮细胞作用的实验研究[J]. 重庆医学,2002,31(9):804—805.
- [16] 何必立,吕 宾,徐 毅,等. 温郁金对胃癌细胞的抑制作用及其对血管内皮生长因子表达的影响[J]. 中医药学刊,2006,24(9):1741—1743.
- [17] 展文国. 裴正学教授用补肾健脾扶正固本法治慢性粒细胞性白血病经验特色[J]. 新中医,2013,45(3):206—208.
- [18] 魏爱青,张 强,李兴文. 升血颗粒对进展期胃癌患者血清血管内皮生长因子的影响[J]. 甘肃医药,2009,28(4):277—280.
- [19] 陈天池,魏品康. 基于差异蛋白质组学解析消痰散结方对胃癌裸鼠模型的影响[J]. 中国中医药信息杂志,2011,18(1):44—46.
- [20] 郑国静,于有德,石 健. 消痰散结方对裸鼠人胃癌血管生成的影响[J]. 世界华人消化杂志,2007,15(9):936—940.
- [21] 唐 求,袁昌劲,聂 彬,等. 中药抗肿瘤血管生成研究进展[J]. 肿瘤学杂志,2010,16(2):155—157.

(上接第 666 页)

张。AP 患者经丹红治疗后可以提高心肌抗缺氧能力,提高心肌收缩力,改善胰腺微循环,抑制或减少血管收缩物质(TXA₂、PAF、EF 等),从而增加胰腺血流量,防止胰腺坏死^[5]。其臣药红花,对二磷酸腺苷诱导的血小板聚集有显著的抑制作用,能增加纤维蛋白的溶解活性,抑制血栓形成等^[6]。丹红注射液可以有效保护因缺血引发的氧化损伤及内皮屏障完整性的细胞^[7],可减少细胞因子的释放,清除氧自由基等作用而下调心肌细胞凋亡基因的表达,对防治 SAP 及其合并心脏损害起积极作用^[8]。

本组结果显示,丹红注射液治疗 AP 3 d 后,临床症状得到缓解,实验室指标较快恢复正常,降低了并发症的发生率,提高了治愈率,缩短了住院时间,且使病死率下降,这充分肯定了丹红注射液在 AP 治疗中的作用。常规组的病死率高于丹红组,但 2 组间死亡原因的研究比较并没有明显的差异,同样对 2 组并发症的发生情况也有类似发现。丹红注射液是较好的治疗 AP 的药物,且无明显不良反应,用药安全,值得临床推广应用。

参考文献

[1] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组. 中国急性胰

腺炎诊治指南(草案)[C]. 中华消化杂志,2004,24(3):190—192.

[2] 王 扬,沈云志,范 辉,等. 丹红注射液对急性胰腺炎患者胰腺血流灌注的影响[J]. 中华胰腺病杂志,2011,11(3):211—213.

[3] 范 辉,胡雅兵,王小红,等. 丹红注射液对重症急性胰腺炎大鼠胰腺组织 EF-1、eNOS 和 iNOS 基因表达的影响[J]. 世界华人消化杂志,2009,17(27):2784—2790.

[4] 张丽娜,高 鹏. 急性胰腺炎时 LEF-1、EF、CRP 变化及丹红注射液干预的影响[J]. 中国实用医药,2010,5(26):160—161.

[5] 郑树森,韦靖江,吴和光. 丹参与山崑蓉碱对犬急性出血坏死性胰腺炎致肺早期损伤保护作用的研究[J]. 中西医结合杂志,1989,9(3):158—160,134

[6] 陈克永. 丹红注射液对血液流变学影响的临床观察[J]. 中国现代医生,2008,46(4):91—91.

[7] 满 永,丁 莉,国汉邦,等. 丹参红花提取物保护内皮细胞免受氧化损伤的体外实验[J]. 中国临床康复,2006,10(39):119—122.

[8] 戴建忠,范 辉. 丹红对大鼠重症急性胰腺炎相关性心肌损害的防治作用[J]. 世界华人消化杂志,2009,17(10):969—975.