

半枝莲、白花蛇舌草及其药对抗肿瘤机制的研究进展

常青芸, 牛怀印*, 王路飞, 陈楠, 韩胜学

北京四惠中医医院 北京

【摘要】半枝莲和白花蛇舌草均为清热解毒类中药, 肿瘤治疗中两者常以单药或者药对的形式相须使用, 取得较好的临床疗效。随着现代医学研究技术不断进步, 半枝莲和白花蛇舌草的抗肿瘤机制逐步被挖掘。本文将半枝莲、白花蛇舌草单药及药对的抗肿瘤机制进行概述, 为研究新型抗癌中药为临床治疗提供参考。

【关键词】半枝莲; 白花蛇舌草; 药对; 抗肿瘤机制

【收稿日期】2023 年 5 月 11 日 **【出刊日期】**2023 年 6 月 23 日 **【DOI】**10.12208/j.ircm.20230022

The progress of the anti-tumor activity of *Oldenlandia diffusa*, *Barbatae Herba* and their combination

Qingyun Chang, Huaiyin Niu, Lufei Wang, Nan Chen, Shengxue Han*

Beijing Sihui Hospital of Traditional Chinese Medicine, Beijing

【Abstract】 *Barbatae Herba* and *Oldenlandia diffusa* both are traditional Chinese medicine for heat-clearing and toxin-resolving. In the treatment of tumor, they are often used in the form of single drug or drug pair, and have obtained good clinical effect. With the continuous progress of modern medical research technology, the anti-tumor mechanism of *Barbatae Herba* and *Oldenlandia diffusa* has been gradually explored. In this paper, the anti-tumor mechanism of single drug and drug pair of *Barbatae Herba* and *Oldenlandia diffusa* were summarized, so as to provide reference for the study of new anticancer Chinese medicine for clinical treatment.

【Keywords】 *Barbatae Herba*; *Oldenlandia diffusa*; Drug pair; Anti-tumor mechanism

1 半枝莲、白花蛇舌草的中医理论探讨

历代医家对一部分恶性肿瘤的主要症状已有较详细的描述, 如“石瘕、石疽、积聚、石痕、癥瘕、肠覃”, 宋代杨士瀛在《仁斋直指方》记载“癌者, 上高下深, 岩穴之状, 癌者上高下深, 岩穴之状, 颗颗累垂, 毒根深藏, 穿孔透里”, 精辟地概括了肿瘤的特点: 表面凹凸不平、质地坚硬, 具有侵袭和转移性。《素问·至真要大论》云: “治热以寒, 热者寒之”, 清热解毒法是中医治疗恶性肿瘤的基本法则之一。半枝莲和白花蛇舌草均为清热解毒药, 在中医治疗肿瘤的临床中以单药或药对相须使用, 二药配伍使用清解热毒是中医临床用药的共识。

国医大师周仲瑛教授总结多年临床辨治恶性肿瘤经验, 于上世纪 90 年代提出“癌毒”学说^[1],

将癌毒分为热毒、寒毒、痰毒、湿毒、风毒、瘀毒, 创制“消癌解毒方”中白花蛇舌草、半枝莲药对常为用于痰热显著者。刘鲁明教授^[2]认为“湿热毒聚”是胰腺癌病机, 拟定“清胰化积方”, 方中半枝莲、白花蛇舌草具有清热解毒、利湿消肿、活血止痛的功效, 临证中最大剂量达 150g 治疗胰腺癌, 取得较好的临床疗效^[3]。

2 半枝莲、白花蛇舌草的抗肿瘤机制

2.1 半枝莲

半枝莲为唇形科植物半枝莲的干燥全草, 其味辛、苦, 性寒, 归肺、肝、肾经, 具有清热解毒、化瘀利尿等作用, 含有多种化学成分, 主要包括黄酮类、二萜类、多糖类、挥发油类等, 现将其抗肿瘤机制进行介绍。

(1) 抑制肿瘤细胞增殖、促进细胞凋亡

*通讯作者: 牛怀印

抑制肿瘤细胞增殖、促进细胞凋亡是肿瘤治疗重要的效应机制。研究报道, 半枝莲多糖可显著抑制小鼠肝癌 H22 细胞增殖, 作用机制可能与调控 Bax、Bcl-2 蛋白表达水平促进细胞凋亡有关^[4]。半枝莲提取物能够显著抑制 STAT3/SKP2 信号通路, 引起鼻咽癌细胞在 G0/G1 期的阻滞, 抑制细胞增殖^[5]。蔡芸芸^[6]以胰腺癌 PANC-1 细胞为研究对象, 探索不同浓度的半枝莲提取物 (SBE) 的抑瘤作用, 结果表明, SBE 通过 Hippo/YAP 通路抑制癌细胞的增殖、侵袭转移以及成瘤能力。基于网络药理学的半枝莲促肿瘤细胞凋亡的可能机制有两种: (1) 外源性通路-NK 细胞介导的细胞毒性。(2) 内源性通路-内质网应激反应介导钙信号通路; p53 介导的信号通路; 线粒体介导的信号通路^[7]。魏丽慧等^[8]研究半枝莲诱导大肠癌干细胞凋亡, 其机制是通过改变 Bcl-2、Bax 的 mRNA 及蛋白的表达, 影响两者之间的平衡。

(2) 抑制血管生成

抗血管生成已成为肿瘤的常规治疗。Shiau 等研究表明^[9]半枝莲能有效抑制肿瘤血管生成, 其机制可能与抑制肿瘤细胞缺氧诱导因子 (HIF-1) 的表达及磷酸化其上游调节信号 AKT 有关。WEI 等^[10]研究表明, 半枝莲多糖能够抑制结肠癌细胞 HT-29 在机体内的生长, 与抑制肿瘤血管生成有关。张红娜^[11]等通过网络药理学的方法, 证实了半枝莲具有多成分-多靶点-多途径协同作用的特点以及治疗胰腺肿瘤的潜在分子机制, 主要是通过 NF- κ B、p53、PI3K-Akt 和 VEGF 信号通路来调节肿瘤炎症微环境、细胞周期阻滞、促细胞凋亡以及抗血管生成。

(3) 诱导细胞自噬

细胞自噬也称 II 型程序性细胞死亡, 是通过自噬溶酶体降解胞内无用的或功能失常的细胞组分, 也是肿瘤治疗的重要机制。研究显示半枝莲总黄酮通过抑制 PI3K /AKT /mTOR 信号通路的活化和抑制肿瘤细胞 NLRP3 炎症小体的表达, 改变肿瘤的微环境, 诱导恶性黑色素瘤细胞自噬, 从而产生抗肿瘤作用^[12-13]。

(4) 调节免疫功能

半枝莲能够调节免疫系统来发挥其抗肿瘤作用。半枝莲提取物不仅能抑制肿瘤细胞生长, 同时可增加脾脏 NK 细胞的细胞毒性, 下调调节性 T 细

胞以及辅助性 T 细胞的含量, 下调 Treg 细胞和操纵 Th1/Th17 免疫反应, 降低 IL-10、TGF- β 、IL-17A 水平, 抑制肝癌生长^[14]。还有研究显示半枝莲多糖组分对 H22 荷瘤小鼠具有抑瘤作用, 其作用可能与调节机体免疫功能有关^[15]。

(5) 增加化疗敏感性

研究发现, 半枝莲乙醇提取物可显著增强顺铂对肝癌细胞增殖的抑制作用^[16], 半枝莲总黄酮可通过降低肾脏氧化应激水平, 减轻顺铂化疗肺癌 A-549 细胞荷瘤小鼠的肾脏细胞凋亡^[17]。半枝莲总黄酮通过上调 MIP 可抑制人胃腺癌 AGS 细胞增殖, 诱导细胞凋亡, 提高其放疗敏感性^[18]。

2.2 白花蛇舌草

白花蛇舌草为茜草科植物, 全草入药, 性寒, 味苦、甘, 归心、肝、脾经, 具有清热解毒、消痈散结、利湿通淋等功效, 其化学成分主要有萜类、黄酮类、葱醌类、多糖类等化合物, 现将其抗肿瘤机制进行介绍。

(1) 抑制肿瘤细胞增殖、促进细胞凋亡

代飞等^[19]观察白花蛇舌草对人胃癌 MKN-45 细胞周期的影响时发现, 白花蛇舌草能抑制胃癌 MKN-45 细胞增殖, 对细胞周期阻滞主要是在 S 期, 且降低 CCNB1 和 CCND1 基因的表达。曾珠等^[20]研究白花蛇舌草能有效地抑制肺癌干细胞的增殖, 阻滞细胞周期于 G1 期, 促进细胞凋亡, 从而达到治疗肺癌的目的。刘文选^[21]研究证实不同浓度的白花蛇舌草多糖对皮肤鳞癌 A431 细胞均有抑制细胞增殖、迁移和侵袭并促进其凋亡的作用, 且呈浓度依赖性, 机制可能与调控 miR-21-5p/PAG1 表达有关。

(2) 抑制端粒酶活性

端粒酶与恶性肿瘤的发生发展关系密切, 抑制端粒酶活性, 减少端粒酶数量对抑制肿瘤具有重要作用。韩玉平等^[22]研究发现白花蛇舌草可显著抑制宫颈癌 HeLa 细胞端粒酶活性及显著下调 Ki -67 基因表达, 诱导其凋亡, 进而发挥抗肿瘤作用。刘颖等^[23]观察一定浓度的白花蛇舌草提取物作用于体外培养的人宫颈癌 Hela 细胞株, 一定时间后可诱导 Hela 细胞凋亡, 通过下调 hTERT 基因表达来降低端粒酶活性来实现的。

(3) 抑制血管生成

金属基质蛋白酶 (MMPs) 在血管生成中起着重要作用,周兴波等^[24]采用 Western blot 法研究不同浓度白花蛇舌草提取物 (EEHDH) 对肾癌 786-O 细胞 MMPs 表达的影响发现,随着 EEHDH 浓度的增加 MMP-2 及 MMP-9 灰度值均明显降低,提示 EEHDH 能抑制新生血管生成,发挥抗肿瘤功效。JIANYU FENG 等^[24]建立不同异种移植人大肠癌细胞模型,评估乙醇提取白花蛇舌草提取物 (EEHDW) 对肿瘤生长的抑制作用,结果表明 EEHDW 可能通过抑制多种结直肠癌相关信号的激活,并调控多种炎症和血管生成因子的表达发挥抗癌作用。

(4) 对免疫系统影响

白花蛇舌草能够激发免疫系统功能,提高免疫力。李美等^[26]通过研究白花蛇舌草总黄酮对宫颈癌 U14 荷瘤小鼠免疫及抗氧化能力的影响,结果显示,各组小鼠胸腺指数、脾脏指数、NK 细胞杀伤功能、脾淋巴细胞增殖活性及血清 TNF- α 、IFN- γ 、IL-2 含量和 CAT、SOD 显著升高,MDA、LDH 水平均显著降低,证明了白花蛇舌草总黄酮能提高免疫功能及抗氧化能力而发挥抗肿瘤作用。王雪等^[27]通过动物造模分组实验发现,白花蛇舌草总黄酮能够降低血清肿瘤标志物并调节小鼠免疫细胞因子,逆转肿瘤免疫逃逸,改善机体免疫功能,同时下调肿瘤组织中 TLR4、MyD88、NF- κ B 的表达,从而达到抗肿瘤的作用。

(5) 增强放化疗作用

研究报道,白花蛇舌草乙醇提取物部分逆转多西他赛诱导的 EMT 和化疗耐药^[28]。成雨竹^[29]研究白花蛇舌草能够增强紫杉醇的敏感性,并推测白花蛇舌草蒽醌类成份可能是逆转多药耐药的主要有效成分。白花蛇舌草提取物 (EHDW) 可抑制肝癌细胞及鼻咽癌细胞的增殖,增强其放疗敏感性,并诱导细胞凋亡^[30-31]。韩枫等^[32]研究白花蛇舌草注射液通过降低 MAPK 通路中相关蛋白的磷酸化水平,有效提高体外食管癌细胞的放疗敏感性。

3 半枝莲-白花蛇舌草药对配伍的抗肿瘤机制

在长期的临床实践中,半枝莲、白花蛇舌草常以药对组合治疗肿瘤,疗效显著,且优于单味药的使用。半枝莲、白花蛇舌草及其药对协同降低人胰腺癌 Panc28 细胞及人肝癌 Bel7402 细胞对葡萄糖的摄取能力,抑制糖酵解过程,抑制肿瘤生长^[33]。

范燕燕^[34]以胃癌 SGC-7901 细胞为研究对象,观察白花蛇舌草-半枝莲药对的抑瘤作用,结果证实药对组对胃癌 SGC-7901 细胞增殖有显著抑制作用,其机制可能与激活线粒体自噬的同时,激活线粒体凋亡信号通路,诱导肿瘤细胞凋亡。隋在云^[34]采用微粉技术对白花蛇舌草和半枝莲饮片进行处理,1:1 配伍后作用于小鼠肝癌 H22 细胞,可阻滞细胞于 G1 \rightarrow S 期,促进肿瘤细胞凋亡。Pan Li-tao 等^[36]的研究表明,白花蛇舌草、半枝莲药对可抑制人膀胱癌细胞 5637 和 T24 的生长及克隆形成,通过降低蛋白激酶 B 的活化和降低抗凋亡蛋白 Bcl-2 和 Mcl-1 的表达来诱导细胞凋亡。基于网络药理学和分子对接探讨“半枝莲-白花蛇舌草”抗肺癌的作用机制是通过槲皮素、木犀草素、汉黄芩素、黄芩素等活性成分调节相关靶点的表达,干预 TNF、EGFR、VEGF、MAPKI 等多条肺癌相关通路,调控细胞增殖、血管生成、调控肿瘤干细胞等多个方面发挥治疗肺癌的作用^[37]。

4 全文总结

随着现代医学的发展,半枝莲、白花蛇舌草清热解毒中药在抗肿瘤方面独特的药理作用,具有广泛的应用前景。但由于中药的成分复杂,联合用药其化学成分和药理活性可能会发生变化,仍然存在着中医药的科学性、标准化以及安全性等方面的问题,有待于进一步研究。因此,未来的研究应着力于破解这些难题,推进中药在抗肿瘤治疗领域的发展。

参考文献

- [1] 程海波,吴勉华,周仲瑛等. 癌毒病机理论辨治恶性肿瘤临床指南[C].中国科学技术协会,吉林省人民政府.第十九届中国科协年会-分12标准引领中医药学术创新发展高峰论坛论文集.2017:48.
- [2] 宋利斌,刘鲁明.刘鲁明晚期胰腺癌“清”法辨治思路辑要[J].中华中医药杂志,2016,31(03):875-877.
- [3] 沈婕,何胜利,刘鲁明.刘鲁明运用大剂量半枝莲治疗胰腺癌经验[J].上海中医药杂志,2014,48(11):14-15.
- [4] 付杨,许晓义,宋高臣.半枝莲多糖 SBP-2A 对小鼠肝癌 H22 细胞增殖的抑制作用[J].中西医结合研究,2022,14(06): 373-377.

- [5] 丁虹,吴紫陆,蔡纪堂,李静波.半枝莲提取物通过抑制 STAT3/SKP2 信号通路促进鼻咽癌细胞周期阻滞[J].中国实验方剂学杂志,2022,28(19):81-88.
- [6] 蔡芸芸,高嵩,刘鲁明,宋利斌,花永强,王鹏,陈震.半枝莲提取物通过 Hippo/YAP 通路抑制胰腺癌 PANC-1 细胞的增殖、侵袭转移和成瘤能力的研究[J].中华中医药杂志,2017,32(07):2947-2951.
- [7] 张建文,窦锦明.基于网络药理学的半枝莲促肿瘤细胞凋亡机制研究[J].中国中医药科技,2020,27(06):893-895.
- [8] 魏丽慧,张晶晶,王舒,方翌,陈友琴,彭军,林久茂.半枝莲诱导大肠癌干细胞凋亡[J].福建中医药,2020,51(01):33-36.
- [9] Shiau AL,Shen YT,Hsieh JL,et al. Scutellaria barbata inhibits angiogenesis through downregulation of HIF-1 α in lung tumor[J].Environmental Toxicology, 2014, 29(4) : 363-370.
- [10] WEI L H,LIN J M,XU W,et al. Scutellaria barbata D. Don inhibits tumor angiogenesis via suppression of Hedgehog pathway in a mouse model of colorectal cancer[J] Int J Mol Sci, 2012, 13(8):9419-9430.
- [11] 张红娜,邹佳楠,李昆,翟真真,翟静.基于网络药理学推测和分子生物学验证探讨半枝莲抗胰腺癌的活性成分及其作用机制[J].中草药,2020,51(12):3234-3245.
- [12] 陈明,王举涛,吴珍妮,等.基于自噬途径探讨半枝莲总黄酮抑制肿瘤细胞 NLRP3 炎症小体表达的机制研究[J].中国中药杂志, 2017,42(24):4841-4846.
- [13] 陈明,王举涛,吴珍妮,等.半枝莲总黄酮通过 PI3K /AKT/mTOR 通路诱导肿瘤细胞自噬的体内实验研究 [J].中国中药杂志,2017,42(7) :1358.
- [14] KAN X,ZHANG W,YOU R,et al. Scutellaria barbata D.Don extract inhibits the tumor growth through down-regulating of Treg cells and manipulating Th1/Th17 immune response in hepatoma H22-bearing mice[J]. BMC Complement Altern Med,2017,17(1):41.
- [15] 林怡彤,宋高臣.半枝莲多糖组分抗肿瘤作用和免疫调节的实验研究[J].中医药信息,2022,39(11):51-54.
- [16] 孙叙秋,鲁朔焱,张羽丰,等.半枝莲乙醇提取物对顺铂抗肝癌的增效作用研究[J].实用中西医结合临床,2017, 17(10): 160-161.
- [17] 邱本亮,唐红利,王欢,等.半枝莲总黄酮减轻顺铂化疗荷瘤小鼠肾损伤及机制初探[J].吉林医药学院学报,2015, 36(1):6-9.
- [18] 张锋,吴震,徐宁,杜红蕾,郭海彦.半枝莲总黄酮调控 MIIP 对人胃腺癌细胞 AGS 增殖、凋亡和放疗敏感性的作用及机制研究[J].药物评价研究,2022,45(04):686-692.
- [19] 代飞,邵淑丽,焦凯贺,冯元,张伟伟,张珍珠,崔婷婷,李铁.白花蛇舌草对人胃癌 MKN-45 细胞周期的影响[J].基因组学与应用生物学,2020,39(06):2866-2872.
- [20] 曾珠,何成诗,孙剑峰,刘磊,杨秀丽,肖玮.白花蛇舌草对 A549 肺癌干细胞增殖、凋亡及细胞周期的影响[J].重庆医学,2019,48(13):2202-2205.
- [21] 刘文选.白花蛇舌草多糖下调 miR-21-5p/PAG1 对皮肤鳞癌细胞增殖、凋亡、迁移、侵袭的影响[J].中国老年学杂志,2021,41(24):5672-5677.
- [22] 韩玉平,徐卓,张凡,姬宏宇.白花蛇舌草对宫颈癌细胞增殖、端粒酶活性及 Ki-67 基因表达的影响[J].现代中西医结合杂志,2019,28(35):3914-3918.
- [23] 刘颖,高超,蔡晓敏,郝兴芝.白花蛇舌草对人宫颈癌 Hela 细胞端粒酶活性及 hTERT 基因表达的影响[J].肿瘤基础与临床,2010,23(02):103-106.
- [24] 周兴波,李慕刚,蒋峰,海建勋,刘岩.白花蛇舌草提取物对肾癌 786-O 细胞移植瘤的生长及血管生成的研究[J].四川中医,2021,39(07):52-55.
- [25] FENG J Y,JIN Y Y,PENG J,et al.Hedyotis diffusa willd extract suppresses colorectal cancer growth through multiple cellular pathways[J].Oncology Letters,2017, 14: 8197-8205.
- [26] 李美,张红艳,邵海鸥.白花蛇舌草总黄酮对宫颈癌 U14 荷瘤小鼠免疫及抗氧化能力的影响[J].中药材,2019, 42(06): 1417-1420.
- [27] 王雪,凌佳音,翟勇聪,夏顺利,王秋兰,韩涛.白花蛇舌草总黄酮对 MFC 胃癌荷瘤小鼠血清肿瘤标志物和免疫功能的影响[J].中国临床药理学杂志,2021,37(19):2627-2630.
- [28] 李纪鹏,陈丽萍,俞万钧.白花蛇舌草乙醇提取物逆转肺癌细胞化疗耐药作用研究[J].浙江中西医结合杂志,2020, 30(07):535-538+610.

- [29] 成雨竹. 白花蛇舌草活性物联合紫杉醇逆转 A549 耐药的研究[D].广州中医药大学,2019.
- [30] 郭驹,金凯,李美乐,唐婷,谢裕安.白花蛇舌草提取物对肝癌细胞的放疗增敏作用观察[J].山东医药,2022,62(33):1-4.
- [31] 刘畅,郑荣华,温武,朱敏辉.白花蛇舌草水提物对鼻咽癌细胞放疗增敏的作用及其机制[J].山西医科大学学报,2020,51(03):219-223.
- [32] 韩枫,穆明晨,郭加友,崔震庭,马建新.白花蛇舌草注射液对食管癌细胞放疗增敏的作用及机制探讨[J].徐州医科大学学报,2023,43(01):65-69.
- [33] 刘晓卉,詹盛,林秀坤,许焕丽.白花蛇舌草、半枝莲及其药对配伍对人胰腺癌 Panc28 细胞及人肝癌 Bel7402 细胞葡萄糖摄取能力及乳酸水平的影响[J].中医杂志,2020,61(10):890-895.
- [34] 范燕燕,陈有志,卢英恺,韩超.白花蛇舌草-半枝莲药对组分对胃癌 SGC-7901 细胞增殖、线粒体自噬及凋亡的影响[J].中医学报,2020,35(01):130-135.
- [35] 隋在云,王爱洁.白花蛇舌草和半枝莲微粉配伍对小鼠 H22 肝癌细胞周期及凋亡的影响[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(23):290-292.
- [36] PAN L T,SHEUNG Y,GUO W P,et al. Hedyotis diffusa plus Scutellaria barbata induce bladder cancer cell apoptosis by inhibiting Akt signaling pathway through downregulating miR-155 expression [J]. Evid Based Complement Alternat Med,2016,(9) : 1-10.
- [37] 代甜甜,韦雅芝,胡宴彬,魏瑞波,张翰轩,王欣.基于网络药理学和分子对接探讨“半枝莲-白花蛇舌草”抗肺癌的作用机制[J].山东化工,2022,51(04):54-58+62.

版权声明: ©2023 作者与开放获取期刊研究中心(OAJRC)所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS