

Review on the Effects of Anti-Breast Cancer by Oridonin

Yang Yu¹, Xiaofang Wang², Yiyuan Chen³, Qiuling Wu⁴, Zeping Xu², Yanlong Liu²

¹Department of Breast Surgery, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou Henan

²Wenzhou Medical University, Wenzhou Zhejiang

³Renji School, Wenzhou Medical University, Wenzhou Zhejiang

⁴Lishui Second People's Hospital, Lishui Zhejiang

Email: 510790135@qq.com, benjaminlyl@sina.com

Received: Apr. 7th, 2017; accepted: Apr. 21st, 2017; published: Apr. 30th, 2017

Abstract

The incidence of breast cancer ranked the first female malignancy in the world. At present, breast cancer patients increase at a rate of 3% annually, and it appears to be even younger. The main ways to treat breast cancer in western medicine are operation, radiotherapy and chemotherapy, which are effective speedily, but show obvious side effects. As the quintessence of China, Chinese medicine have an important influence on cancer treatment, which are safe and effective and have few side effects, which play a great effective and distinctive role in making up for the shortcoming and deficiency of Chinese and western medicine treatment and preventing and blocking cancer development. Since Chinese medicine have not been in high position in breast cancer treatment for a long time, it is very important to work for the breakthrough point and time of Chinese medicine in breast cancer treatment and mechanism of Chinese medicine in preventing breast cancer. This article is based on oridonin which summarize the development in curing and preventing breast cancer in almost 10 years, which builds the foundation for better research and provides clinic evidence.

Keywords

Oridonin, Breast Cancer

冬凌草甲素抗乳腺癌作用的研究进展

于洋¹, 王小芳², 陈熠媛³, 吴秋琳⁴, 许泽平², 刘彦隆²

¹河南省人民医院乳腺外科, 河南 郑州

²温州医科大学, 浙江 温州

³温州医科大学仁济学院, 浙江 温州

⁴丽水市第二人民医院, 浙江 丽水

Email: 510790135@qq.com, benjaminlyl@sina.com

收稿日期: 2017年4月7日; 录用日期: 2017年4月21日; 发布日期: 2017年4月30日

摘要

乳腺癌的发病率居于全世界女性恶性肿瘤之首。目前,我国乳腺癌病人以3%的速度逐年递增,且呈现低龄化趋势。西医治疗乳腺癌主要采取的手术、放疗和化疗方式虽见效快,但副作用也比较显著。中医中药作为中华国粹,近年来在肿瘤综合治疗方面具有重要影响,其以安全、有效且副作用小等优势,在弥补西医治疗的缺点和不足、以及预防和阻断肿瘤的发生发展中,有重要的疗效和独特的优势。但长期以来,中医药在乳腺癌综合治疗中的地位不高,因此,探讨中药在乳腺癌综合治疗中的切入点和时机,以及中医药预防乳腺癌的机理,具有较为深远的意义。本文以冬凌草甲素为切入,总结概括近10年来冬凌草甲素在治疗及预防乳腺癌中取得的进展,为进一步探究冬凌草在乳腺癌治疗方面的相关机制提供临床参考及基础依据。

关键词

冬凌草甲素, 乳腺癌

Copyright © 2017 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

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



Open Access

1. 乳腺癌简介

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,过去几十年中,无论发展中国家还是发达国家,女性患乳腺癌的风险均以1%~2%的速度逐年增长[1]。目前,乳腺癌的复发和转移是致死的重要原因,也是临床治疗的难题。在治疗策略中,外科手术是首选方法,但对于已转移、复发或晚期癌症,通常选择药物治疗(化疗)来抵御恶性肿瘤。然而,目前采用的大多数抗肿瘤药物主要针对增殖期的肿瘤细胞,杀伤并抑制其增殖,而对许多处于休眠或潜伏期的肿瘤细胞无效。同时,化疗伴随的毒副作用对患者的生活质量产生了巨大的影响[2]。因此,研制毒副作用小、针对转移过程和微小转移灶的抗肿瘤转移药物,对乳腺癌的治疗尤为重要。

2. 冬凌草甲素的抗乳癌作用

冬凌草(*Rabdosia rubescens*)又名冰凌草,因植株冬季凝结薄如蝉翼、形态各异的蝶状冰凌片而得名。植物来源为唇形科香茶菜属植物碎米桠(*Rabdosia rubescens* (Heml.) Hara),其味苦,性微寒,富含多种有效药物成分,具有清热解毒、消炎止痛及抗肿瘤等功效,被《中华人民共和国药典》收录[3]。冬凌草作为我国的传统中草药,主要用于治疗咽喉肿痛、扁桃体炎、感冒、头痛、气管炎、慢性肝炎、关节风湿痛、蛇虫咬伤等。近年来研究发现,冬凌草全株对食管癌、贲门癌、乳腺癌、直肠癌、白血病等有缓解症状的作用,也对提高患者的生活质量并延长其生存时间有作用。由此,冬凌草的作用被重新探索,被称为“中华神草”[3]。

冬凌草甲素(oridonin, ORI)是从冬凌草中提取的一类以贝壳杉烯为骨架的四环二萜类化合物[4],研究者对其生物活性进行了多方面研究,发现其具有抗病毒、抗炎、抗肿瘤等多种药理活性,药理实验证实该化合物低毒,对骨髓、肝脏、肾等无显著损伤。近年来人们对其研究的重点集中在其抗肿瘤活性上,发现其对多种实体瘤如肝癌、食管癌、乳腺癌、前列腺癌等有一定的效果,而且对白血病细胞也有很好的抑制作用,具有抗致畸、抗突变作用,可诱导 HL-60 和 K562 细胞凋亡[5]。同时,具有显著的细胞毒作用,可诱导 G2/M 期细胞堆积,抑制肿瘤细胞钠泵转运活性,阻断脱氧核苷酸形成 DNA 的过程,诱导细胞凋亡,及抗突变、抗氧化、 β 受体拮抗作用等[6]。构效关系研究发现,其结构中 与环外亚甲基共轭的环戊酮结构为其抗癌活性中心,裂环或亚甲基饱和后则作用消失。同时,与一般抗肿瘤药物不同的是,其对骨髓、肝脏、肾功能无明显抑制作用,对体液免疫有轻度抑制作用,对细胞免疫无明显抑制作用[7]。

冬凌草甲素在抗乳腺癌方面的作用尤为显著。崔桥的实验结果显示,冬凌草甲素诱导人乳腺癌 MCF-7 细胞发生凋亡。随着冬凌草甲素剂量的增加,线粒体膜电位下降, P21 表达的上调导致细胞周期阻滞于 S 期,非整倍体细胞数目减少[8]。朱仁书发现冬凌草甲素可显著抑制 MCF-7 细胞的生长及诱导细胞发生凋亡,并呈现出一定的剂量-效应与时间-效应关系[9]。江永青等通过体外实验研究证实冬凌草甲素可通过激活 Caspase 途径,下调抑制凋亡基因 Bcl-x1 的表达,同时上调促进凋亡基因 Bid 及 caspase3 的表达,进而诱导乳腺癌细胞 MDA-MB-231 的凋亡[10]。杜海爽研究发现冬凌草甲素可抑制乳腺癌细胞的增殖,该作用可能与 p21mRNA 表达上调及 cdc、cyclin B1 mRNA 表达下调有关[11]。通过体外实验王海啸等证实冬凌草甲素可导致 MCF-7 细胞的 G1 期阻滞,同时伴随 S 期、G2/M 期细胞比例的相应减少,显著抑制人乳腺癌细胞 MCF-7 增殖,且冬凌草甲素诱导 MCF-7 细胞凋亡呈明显的剂量效应[12]。彭延延等通过体外实验首次证明冬凌草甲素通过下调 MMP-2 和 MMP-9 明显抑制乳腺癌细胞 MDA-MB-231 的侵袭[13]。张涛在探究冬凌草甲素抗乳腺癌作用及机理研究中通过体内实验证实冬凌草抗乳腺癌机制主要通过诱导细胞凋亡实现,且体内实验证实冬凌草无明显的毒副作用;体外实验证实冬凌草抗乳腺癌主要与引起细胞 DNA 损伤、诱导细胞周期阻滞从而抑制细胞增殖及通过线粒体和死亡受体途径诱导细胞凋亡实现[14]。汪茗等研究表明冬凌草甲素可通过调控 PI3K/Akt 通路,抑制乳腺癌 MDA-MB-231 细胞中 PI3K 的活性,使下游 p-Akt、p-GSK3 β 蛋白表达降低,进而诱发细胞凋亡[15]。余越美等通过研究发现冬凌草甲素作为一种潜在的抗乳腺癌制剂,诱导乳腺癌细胞 Bcap37 发生凋亡可能与 Survivin 和 GADD34 相关[1]。岳静发现冬凌草甲素对乳腺癌 MCF-7 细胞的增殖抑制作用呈时间依赖性、浓度依赖性;冬凌草甲素阻滞 MCF-7 细胞于 G2/M 期,且可诱导其凋亡;冬凌草甲素可下调 wnt4、GSK3 β -catenin 的表达[16]。李秀才发现冬凌草成分冬凌草素乙和冬凌草素甲诱导乳腺癌 MCF-7 细胞停滞于 S/G2 M 期,减慢 G1/S 期进程[17]。李瑞芳发现在一定的浓度范围内,冬凌草甲素可下调 K562 细胞的端粒酶活性。同时细胞周期各时相分布发生变化, G0/G1 期或 G2/M 期细胞增多, S 期细胞减少[18] (表 1)。

3. 冬凌草甲素的抗癌机制

冬凌草甲素的抗肿瘤作用机制可能与以下几个方面相关[19] [20]: (1) 抗突变作用: 其作用机制可能为冬凌草甲素阻断或灭活了诱变剂的诱变活性及阻断诱变剂对靶分子的作用。(2) 降低肿瘤细胞的钠泵转运活性: 冬凌草甲素通过直接与受体结合或抑制细胞 Na-K ATP 酶活性降低肿瘤细胞的钠泵转运活性,抑制肿瘤细胞从周围环境中摄取营养物质,从而延缓肿瘤细胞的生长速度,使瘤体缩小或消失。(3) 增强其他抗肿瘤药物的疗效: 冬凌草甲素与化疗药物的联合应用具有相互协调、互相促进的作用,既能增加化疗药物对肿瘤细胞的杀伤能力,又能减少药物对正常细胞的损伤。(4) 冬凌草甲素能诱导多种肿瘤细胞凋亡,发挥抗肿瘤活性: 其作用机制可能是通过作用于凋亡调控因素,如降低 Bcl-2 的表达水平,激活 Caspase 途径等诱导细胞发生凋亡。(5) 与端粒酶活性的改变有关。

Table 1. The literature statistics about the Effects of anti-breast cancer by Oridonin**表 1.** 冬凌草甲素的抗乳腺癌作用文献统计表

序号	姓名	时间	细胞模型	结论
1	崔桥[8]	2008	MCF-7	冬凌草甲素诱导人乳腺癌 MCF-7 细胞发生凋亡。
2	朱仁书[9]	2009	MCF-7	冬凌草甲素显著抑制 MCF-7 细胞的生长及诱导细胞发生凋亡。
3	江永青[10]	2009	MDA-MB-231	冬凌草甲素诱导乳腺癌 MDA-MB-231 细胞发生凋亡。
4	杜海爽[11]	2010	Bcap-37	冬凌草甲素抑制乳腺癌 Bcap-37 细胞的增殖。
5	王海啸[12]	2010	MCF-7	冬凌草甲素显著抑制人乳腺癌细胞 MCF-7 增殖, 导致 MCF-7 细胞的 G1 期阻滞, 同时伴随 S 期、G2/M 期细胞比例的相应减少。
6	彭延延[13]	2012	MDA-MB-231	冬凌草甲素通过下调 MMP-2 和 MMP-9 显著抑制乳腺癌细胞 MDA-MB 231 的侵袭。
7	张涛[14]	2012	MCF-7 细胞	冬凌草甲素可通过 ATM-p53-p21WAF1/CIP1 和 ATM-Chk2-Cdc25C 信号途径诱导人乳腺癌 MCF-7 细胞 G2/M 期周期阻滞而诱导 MCF-7 细胞凋亡。
8	汪茗[15]	2013	MDA-MB-231 细胞	冬凌草甲素通过抑制乳腺癌 MDA-MB-231 细胞中 PI3K 的活性, 使下游 p-Akt、p-GSK3 β 蛋白表达降低, 进而诱发细胞凋亡。
9	余越美[1]	2013	Bcap-37 细胞	冬凌草甲素诱导乳腺癌 Bcap37 细胞发生凋亡可能与调节 Survivin 和 GADD34 相关。
10	岳静[16]	2014	MCF-7 细胞	冬凌草甲素阻滞 MCF-7 细胞于 G2/M 期,且可诱导其凋亡, 同时下调 wnt4、GSK3 β -catenin 的表达。
11	李秀才[17]	2014	MCF-7 细胞	冬凌草成分冬凌草素乙和冬凌草素甲诱导乳腺癌 MCF-7 细胞停滞于 S/G2 M 期, 减慢 G1/S 期进程。
12	李瑞芳[18]	2014	k562 细胞	冬凌草甲素可下调 K562 细胞的端粒酶活性, 同时诱导细胞周期各时相分布发生变化, G0/G1 期或 G2/M 期细胞增多, S 期细胞减少。

4. 展望

综上所述, 作为冬凌草主要抗肿瘤成分, 冬凌草甲素能够通过遏制细胞周期、下调端粒酶活性及抑制细胞膜钠泵活性抑制肿瘤细胞增殖; 上调死亡受体和线粒体相关途径及增强自噬诱导肿瘤细胞凋亡。同时其对于正常细胞较低的细胞毒性使其具有较好的临床应用价值。但是, 由于冬凌草甲素水溶性较小, 口服难以吸收, 静脉用剂型问题尚未解决, 使其临床应用及抗肿瘤体内药效学研究受到较大限制。因此, 对冬凌草甲素进行结构修饰, 改善其水溶性, 将冬凌草甲素开发成新的抗肿瘤药物注射剂, 为在分子生物学水平解释抗肿瘤药物的分子药理机制提供新的途径, 成为提高冬凌草甲素抗肿瘤作用和临床疗效的重要研究方向。

基金项目

浙江省自然科学基金项目(LQ13H280002), 河南省基础与前沿技术研究计划项目。(142300410388, 132300410048), 温州医科大学学生科研立项资助课题(wyx2016101084)。

参考文献 (References)

- [1] 余越美, 严巧灵, 章康健. 冬凌草甲素诱导乳腺癌 Bcap37 细胞凋亡的探索[J]. 浙江理工大学学报, 2013, 30(3): 377-382.
- [2] Habel, L.A., Capra, A.M., Achacoso, N.S., et al. (2010) Mammographic Density and Risk of Second Breast Cancer after Ductal Carcinoma in Situ. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **19**, 2488-2495. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-10-0769>

- [3] 薛健, 宋洁, 沈彩霞. 冬凌草的抗肿瘤作用研究[J]. 时珍国医国药, 200, 18(9): 2277-2278.
- [4] 李钦, 冯卫生. 冬凌草化学成分、药理作用及开发饮酒进展[J]. 河南中医学院学报, 2003, 18(6): 31-33.
- [5] Guo, J.J., Pan, X.L., Feng, C.W., et al. (2000) Effects of Oridonin on Inducing the Multi-Drug Resistant Cell Line K562/A02 to Apoptosis and Reversing Their Multi-Drug Resistance. *Journal of Anhui Traditional Chinese Medical College*, **19**, 34-36.
- [6] 冉倩, 徐进宜, 吴晓明, 华维一. 冬凌草甲素的研究进展[J]. 药学与临床研究, 2007, 15(2): 91-95.
- [7] 河南省医学科学研究所药理药化组. 一种新的抗肿瘤物质——冬凌草素[J]. 科学通报, 1978, 23(1): 53-56.
- [8] 崔桥. 冬凌草甲素诱导人肿瘤细胞自噬与凋亡关系的研究[D]: [博士学位论文]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2007.
- [9] 朱仁书, 李希科. 冬凌草甲素对 MCF-7 细胞的生长抑制作用及诱导凋亡作用的实验研究[J]. 医药论坛杂志, 2009, 30(16): 3-5.
- [10] 江永青, 熊向阳, 余乐涵. 冬凌草甲素通过激活 caspase 途径诱导人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞凋亡[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(6): 1493-1495.
- [11] 杜海爽, 郭玲玲, 顾振纶, 蒋小岗, 苏晓燕, 郭次仪. 冬凌草甲素对人乳腺癌 Bcap-37 细胞的增殖抑制作用及其机制[J]. 苏州大学学报(医学版), 2010, 30(3): 473-476.
- [12] 王海啸, 杨大朋, 彭延延, 等. 冬凌草甲素对人乳腺癌细胞 MCF-7 增殖、细胞周期和凋亡的影响[J]. 江苏医药, 2010, 36(18): 2186-2188.
- [13] 彭延延, 施秋萍, 杨大朋, 等. 冬凌草甲素对人乳腺癌细胞侵袭的抑制作用及机制[J]. 苏州大学学报(医学版), 2012, 32(3): 318-321.
- [14] 张涛. 冬凌草甲素抗乳腺癌作用及机理研究[D]: [博士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2012.
- [15] 汪茗, 章尧, 谢向荣, 等. 冬凌草甲素通过 PI3K/Akt 通路诱导 MDA-MB-231 细胞的凋亡[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2013, 18(2): 161-165.
- [16] 岳静, 陈如意, 洪娇, 贵志芳, 张婷, 任军, 许健. 基于 Wnt 信号通路抑制的冬凌草甲素抗乳腺癌研究[J]. 中国中医药大学学报, 2014, 38(11): 1315-1321.
- [17] 李秀才. 乳腺癌的中医中药治疗[J]. 中医临床研究, 2014, 6(23): 147-148.
- [18] 李瑞芳, 王庆瑞. 冬凌草甲素对 K562 细胞端粒酶活性调控及细胞周期影响[J]. 药学学报, 2004, 39(11): 865-868.
- [19] 刘家云, 魏敏, 顾琴龙. 冬凌草甲素抗肿瘤的研究进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2010, 29(2): 81-84.
- [20] 辛庆锋, 陈俊辉. 冬凌草甲素抗肿瘤作用机制研究进展[J]. 医学综述, 2008, 14(3): 455-457.

期刊投稿者将享受如下服务:

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网络覆盖式推广您的研究

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: wjcr@hanspub.org