

# 红花的抗肿瘤作用研究进展

李倩\*, 刘长民#

滨州医学院附属医院肿瘤科, 山东 滨州

收稿日期: 2021年12月21日; 录用日期: 2022年1月11日; 发布日期: 2022年1月25日

## 摘要

随着恶性肿瘤发生率的日趋增高, 恶性肿瘤已成为危害人类健康的主要疾病之一。红花(Safflower)是一种菊科草本植物, 我国传统医学很早便将红花用于治疗疾病, 《本草纲目》记载其可“活血、润燥、止痛、散肿、通经”。近年来多项实验对红花的药理作用及机制进行了深入研究, 发现红花除具有心肌保护、降血压、抗血小板聚合、抗血栓生成、抗动脉粥样硬化等作用外, 还表现出不可忽视的抗肿瘤作用。本综述主要探讨红花及其活性成分的抗肿瘤机制及研究进展。以期为后续的临床应用提供科学依据。

## 关键词

红花, 羟基红花黄素A, 羟基红花黄素B, 红花多糖, 红花黄素, 抗肿瘤

# Research Progress on Anti-Tumor Effect of Safflower

Qian Li\*, Changmin Liu#

Oncology Department of the Affiliated Hospital of Binzhou Medical College, Binzhou Shandong

Received: Dec. 21<sup>st</sup>, 2021; accepted: Jan. 11<sup>th</sup>, 2022; published: Jan. 25<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

With the increasing incidence of malignant tumors, malignant tumors have become one of the main diseases that endanger human health. Safflower is a Compositae herb. Safflower has been used in the treatment of diseases in traditional Chinese medicine for a long time, and the "Materia Medica Outline" records that it can promote blood circulation, moisturize dryness, relieve pain, disperse swelling and dredge meridians. In recent years, a number of experiments have conducted

\*第一作者。

#通讯作者。

in-depth research on the pharmacological effects and mechanisms of safflower. It has been found that safflower not only has the effects of myocardial protection, lowering blood pressure, anti-platelet aggregation, anti-thrombosis, and anti-atherosclerosis, but also has anti-tumor effects that cannot be ignored. This review mainly discusses the anti-tumor mechanism and research progress of safflower and its active components, in order to provide scientific basis for subsequent clinical application.

## Keywords

Safflower, Hydroxysafflor Yellow A, Hydroxysafflor Yellow B, Safflower Polysaccharide, Safflower Yellow, Anti-Tumor

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

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



Open Access

## 1. 红花(Safflower)

红花也叫草红花、刺红花,为菊科植物,橙红色,干燥后入药。羟基红花黄素 A (Hydroxyl safflower yellow A HSYA),其化学结构如图(见图 1)所示, HSYA 是从红花的干花中提取和分离出来的一种黄酮类化合物,是植物红花的单体和有效水溶性成分。研究证实, HSYA 具有抗炎症、抗肿瘤、抗脑缺血损伤等多种药理作用[1] [2] [3]。关于 HSYA 的抗肿瘤作用,张前[4]等最早利用鸡胚尿囊膜(CAM)实验观察 HSYA 对新生血管的抑制作用,并通过 RT-PCR 实验观察 HSYA 对 CAM 组织中生长因子及其受体 mRNA 表达的影响,从而首次发现 HSYA 可显著抑制新生血管的生成,从而发挥抗肿瘤作用。除了 HSYA,红花中的其他活性成分,如红花多糖(Safflower polysaccharide, SPS)、红花黄素(Safflower yellow)以及羟基红花黄素 B (Hydroxyl safflower yellow B, HSYB)都有着一定的抗肿瘤作用,这为后续 HSYA 抗肿瘤机制的研究提供了切入点。

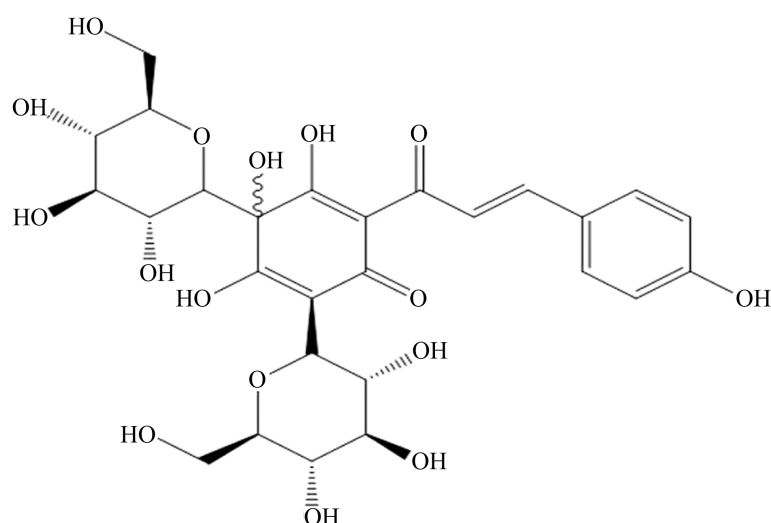


Figure 1. The chemical structure of hydroxysafflor yellow A

图 1. 羟基红花黄素 A (HSYA)化学结构

## 2. 红花的抗肿瘤机制

### 2.1. 羟基红花黄素 A (HSYA)的抗肿瘤机制

#### 2.1.1. 抑制肿瘤血管生成

实体肿瘤分为实质和间质部分, 肿瘤间质为肿瘤细胞的生长提供必需的氧气和营养物质, 而血管是肿瘤间质的重要组成部分[5], 血管生成几乎是肿瘤生长、侵袭和转移所必需的。许多研究已经证实, 肿瘤组织中的微血管比正常组织中更丰富, 肿瘤微血管越多, 肿瘤细胞生长增殖的速度就越快。而羟基红花黄素 A(HSYA)可以通过抑制肿瘤血管生成来抑制肿瘤的增殖和转移。Wang 等[6]的体外实验通过 ELISA 法检测细胞培养上清 VEGF、KDR、bFGF、bFGFR 蛋白的表达, 发现 HSYA 可以通过抑制促血管生成因子血管内皮细胞生长因子(VEGF)和碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)来抑制肿瘤血管的生成。ZHANG 等[7]的动物实验显示 HSYA 能通过显著抑制 p38MAPK 的磷酸化, 且能下调 MMP-2、MMP-9、ATF-2、COX-2 等因子的表达来抑制肿瘤血管生成。还有研究显示, HSYA 可通过阻断肿瘤细胞的 ERK/MAPK 和 NF- $\kappa$ B 信号通路抑制血管生成, 以抑制肿瘤的生长[2]。

#### 2.1.2. 促进肿瘤细胞凋亡

细胞凋亡是细胞的基本现象, 是一种有序的基因编程的细胞死亡形式, 机体通过细胞凋亡清除衰老和病变的细胞, 以保证机体的健康。肿瘤细胞中, 细胞处于异常增殖状态, 异常增殖的肿瘤细胞会促进凋亡基因的下调。凋亡作为肿瘤治疗的基础, Liu 等[8]将 BGC-823 肿瘤细胞分组, 并通过 MTT 法、流式细胞术、免疫荧光染色化学法、实时荧光定量 PCR 等方法检测肿瘤细胞增殖与凋亡, 发现 HSYA 可以使 BGC-823 细胞由 G0/G1 期向 S 期的过渡受阻, 并通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR $\gamma$ )诱导 BGC-823 细胞凋亡。有研究显示 HSYA 还可以通过诱导脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)的产生, 剂量依赖性的诱导细胞凋亡[9]。

#### 2.1.3. 抑制肿瘤微环境的炎症反应

肿瘤微环境(Tumor microenvironment, TME)是一个复杂的系统, 一般由基质成分、细胞成分和可溶性因子三部分组成, TME 中的某些免疫细胞可直接促进肿瘤细胞的生长。慢性炎症是组织异常修复后癌性病发展的诱因, 其机制可能是导致宿主的抗肿瘤免疫系统缺陷, 并促进癌变过程, 研究显示, 在慢性炎症环境中容易出现肿瘤进展[10], 而肿瘤炎性微环境不仅诱导正常细胞向肿瘤细胞转化, 还通过分泌炎症细胞因子、趋化因子等参与上皮-间质转化、血管新生等过程, 促进肿瘤的侵袭与转移[11]。MA 等[9]的动物实验显示, HSYA 治疗后肿瘤细胞数量减少(其中 1.13 mg/kg 浓度下 HSYA 对肿瘤生长的抑制作用最强), 且 HSYA 显著降低 Foxp3 的表达和 Ror $\gamma$ t 蛋白在肿瘤组织中的表达, 表明 HSYA 可以抑制肿瘤的生长和免疫逃避, 并可以减轻炎症, 改善肿瘤免疫微环境, 缓解免疫抑制状态。也有研究发现, HSYA 可通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 和 ERK/MAPK 信号通路, 抑制 LPS 介导的肿瘤细胞(人 NSCLC 细胞系 A549 和 H1299)的增殖、迁移、侵袭和上皮-间质转化(Epithelial-mesenchymal transition, EMT), 显著下调脂多糖诱导的炎症细胞因子的产生[12]。

### 2.2. 红花多糖(SPS)的抗肿瘤机制

巨噬细胞(Macrophages)是由白细胞增殖分化而来的一种非特异性免疫细胞, 肿瘤相关巨噬细胞(Tumor-associated macrophages, TAMs)是一种主要的肿瘤浸润免疫细胞类型, 通常分为 M1 和 M2 两种功能亚型, 其中 M1 型具有典型的抗肿瘤功能[13]。Wang 等[14]通过建立偶氮氧基甲烷(Azoxymethane, AOM)/右旋糖酐硫酸钠(Dextran sulfate, DSS)动物实验模型, 发现 50 mg/kg 的 SPS 活性组分 SPS-1 可通过

上调 NF- $\kappa$ B 信号通路激活巨噬细胞, 诱导巨噬细胞发生 m1 型极化, 并通过激活 Raw 264.7 上调肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )和一氧化氮(NO)水平诱导肿瘤(Colorectal Cancer, CRC)细胞凋亡, 从而抑制肿瘤的发生、发展。

除此之外, SPS 还通过抑制细胞凋亡抑制肿瘤细胞的增殖与转移。Luo 等[15]使用 MCF-7 乳腺癌细胞系作为模型, 通过 MTT 法分析细胞活力、流式细胞术检测肿瘤细胞的凋亡率, 研究了 SPS 对肿瘤细胞增殖和转移的影响, 结果显示 SPS 显著抑制基质金属蛋白酶-9 (Matrix metalloproteinase-9, MMP-9)的表达, 增加金属蛋白酶组织抑制剂-1 (Tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1)的表达, 并使肿瘤细胞的凋亡率显著升高, 且呈剂量依赖性增加, 表明 SPS 可抑制肿瘤细胞的侵袭和转移。

### 2.3. 红花黄素(SY)的抗肿瘤机制

肿瘤细胞浸润是恶性肿瘤快速进展的标志, 肿瘤细胞从原发肿瘤部位扩散并在血管系统中存活, 最终通过内皮渗出定植于其他部位, 并通过细胞骨架的重排形成专门的结构, 获得所需的运动能力, 这即为侵袭性足[16]。研究发现, SY 通过调节细胞骨架重排和抑制浸润足的形成来阻止肿瘤(乳腺癌)的转移。SY 不仅可以破坏 EGF 信号通路和骨架排列, 还可以通过抑制 Src 的磷酸化来抑制侵袭性足的形成, 并可抑制原位转移肿瘤细胞的播散, 阻断远处部位循环肿瘤细胞粘附内皮壁, 从而抑制肿瘤细胞的体外迁移和体内转移, 且低剂量 SY 的抗转移活性比高剂量更有效[17]。

### 2.4. 羟基红花黄素 B(HSYB)的抗肿瘤机制

上文已经深入探讨了 HSYA 的抗肿瘤机制, 而 HSYB——一种新的类黄酮, 作为 HSYA 的异构体, 也具有确切的抗肿瘤作用。LIN 等[18]通过建立 MCF-7 乳腺癌细胞模型, 探究 HSYB 联合阿霉素(Doxorubicin, DOX)抑制肿瘤细胞增殖的机制。结果显示, 经过 HSYB 和 DOX 联合处理后的 MCF-7 肿瘤细胞中, 凋亡相关蛋白: 包括凋亡启动子(cleaved caspase-9)和凋亡效应因子(cleaved caspase-3)的水平显著上调, 而 BCL-2 (细胞凋亡的相关因素, 具有抑制细胞凋亡, 促进增殖的作用)显著下调, 从而促进肿瘤细胞的凋亡。除此之外, HSYB 还可以通过抑制肿瘤细胞周期中的 S 期, 并下调细胞周期蛋白 D1, 细胞周期蛋白 E 和 CDK2, 抑制肿瘤细胞的增殖转移, 并以剂量依赖性方式降低肿瘤细胞的存活率[19]。

## 3. 展望

红花作为中药中宝贵的多功能草药, 具有活血化瘀的功效, 并为消除局部肿瘤、改善体内微循环、减少肿瘤生长和迁移提供了一种潜在可行的治疗方法。近年来, 众多学者从分子、细胞、动物水平及各项体内外实验, 对红花的功效及药理作用进行了多角度、多层次地深入研究。除对红花抗肿瘤机制的研究, 也是实验对红花与常规化疗药物的联合应用进行了探究, 例如红花与顺铂联用, 可增强顺铂的抗肿瘤作用, 并能减轻顺铂化疗引起的副作用[9], 这更加说明了红花应用于临床抗肿瘤的可行性。然而目前对于红花抗肿瘤方面的研究仍相对薄弱, 因此, 进一步探索红花的抗肿瘤机制、用于治疗肿瘤的标准剂量与方法、与西药联合应用的可行性, 以及抗肿瘤确切靶点的选择等十分必要。

## 基金项目

本章节由山东省中医药科技发展计划, 2019-0519 课题支持。

## 参考文献

- [1] Li, J., Zhang, S., Lu, M., *et al.* (2013) Hydroxysafflor Yellow A Suppresses Inflammatory Responses of BV2 Microglia after Oxygen-Glucose Deprivation. *Neuroscience Letters*, **535**, 51-56. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.12.056>

- [2] Yang, F., Li, J., Zhu, J., Wang, D., Chen, S. and Bai, X. (2015) Hydroxysafflor Yellow A Inhibits Angiogenesis of Hepatocellular Carcinoma via Blocking ERK/MAPK and NF- $\kappa$ B Signaling Pathway in H22 Tumor-Bearing Mice. *European Journal of Pharmacology*, **754**, 105-114. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.02.015>
- [3] Chen, T.T., Du, Y.J., Liu, X.L. and Zhu, H.B. (2008) Inhibitory Action of Hydroxysafflor Yellow A on Inflammatory Signal Transduction Pathway Related Factors in Rats with Cerebral Cortex Ischemia. *Acta pharmaceutica Sinica*, **43**, 570-575.
- [4] 张前, 牛欣, 闫妍, 等. 羟基红花黄色素 A 抑制新生血管形成的机制研究[J]. 北京中医药大学学报, 2004, 27(3): 25-29. <https://doi.org/10.3321/j.issn:1006-2157.2004.03.008>
- [5] Xi, S.Y., Zhang, Q., Liu, C.Y., Xie, H., Yue, L.F. and Gao, X.M. (2012) Effects of Hydroxy Safflower Yellow-A on Tumor Capillary Angiogenesis in Transplanted Human Gastric Adenocarcinoma BGC-823 Tumors in Nude Mice. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, **32**, 243-248. [https://doi.org/10.1016/S0254-6272\(13\)60019-9](https://doi.org/10.1016/S0254-6272(13)60019-9)
- [6] Wang, J., Wang, J., Wang, X., et al. (2016) Molecular Mechanism of Inhibition of the Abnormal Proliferation of Human Umbilical Vein Endothelial Cells by Hydroxysafflor-Yellow A. *Pharmaceutical Biology*, **54**, 1800-1807. <https://doi.org/10.3109/13880209.2015.1129541>
- [7] Zhang, J., Li, J., Song, H., Xiong, Y., Liu, D. and Bai, X. (2019) Hydroxysafflor Yellow A Suppresses Angiogenesis of Hepatocellular Carcinoma through Inhibition of p38 MAPK Phosphorylation. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **109**, 806-814. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.09.086>
- [8] Liu, L., Si, N., Ma, Y., et al. (2018) Hydroxysafflor-Yellow A Induces Human Gastric Carcinoma BGC-823 Cell Apoptosis by Activating Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma (PPAR $\gamma$ ). *Medical Science Monitor*, **24**, 803-811. <https://doi.org/10.12659/MSM.905587>
- [9] Ma, Y., Feng, C., Wang, J., et al. (2019) Hydroxyl Safflower Yellow A Regulates the Tumor Immune Microenvironment to Produce an Anticancer Effect in a Mouse Model of Hepatocellular Carcinoma. *Oncology Letters*, **17**, 3503-3510. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.9946>
- [10] Jackson, D.N. and Theiss, A.L. (2020) Gut Bacteria Signaling to Mitochondria in Intestinal Inflammation and Cancer. *Gut Microbes*, **11**, 285-304. <https://doi.org/10.1080/19490976.2019.1592421>
- [11] 曾普华. 从炎症微环境探析肿瘤恶液质的“癌毒致虚”病机观[J]. 陕西中医, 2021, 42(8): 987-990+1137.
- [12] Jiang, M., Zhou, L.Y., Xu, N. and An, Q. (2019) Hydroxysafflor Yellow A Inhibited Lipopolysaccharide-Induced Non-Small Cell Lung Cancer Cell Proliferation, Migration, and Invasion by Suppressing the PI3K/AKT/mTOR and ERK/MAPK Signaling Pathways. *Thoracic Cancer*, **10**, 1319-1333. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13019>
- [13] Pan, Y., Yu, Y., Wang, X. and Zhang, T. (2020) Tumor-Associated Macrophages in Tumor Immunity. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article ID: 583084. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.583084>
- [14] Wang, Q., Huang, Y., Jia, M., et al. (2021) Safflower Polysaccharide Inhibits AOM/DSS-Induced Mice Colorectal Cancer through the Regulation of Macrophage Polarization. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article ID: 761641. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.761641>
- [15] Luo, Z., Zeng, H., Ye, Y., et al. (2015) Safflower Polysaccharide Inhibits the Proliferation and Metastasis of MCF-7 Breast Cancer Cell. *Molecular Medicine Reports*, **11**, 4611-4616. <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.3310>
- [16] Leong, H.S., Robertson, A.E., Stoletov, K., et al. (2014) Invadopodia Are Required for Cancer Cell Extravasation and Are a Therapeutic Target for Metastasis. *Cell Reports*, **8**, 1558-1570. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.07.050>
- [17] Fu, H., Wu, R., Li, Y., et al. (2016) Safflower Yellow Prevents Pulmonary Metastasis of Breast Cancer by Inhibiting Tumor Cell Invadopodia. *The American Journal of Chinese Medicine*, **44**, 1491-1506. <https://doi.org/10.1142/S0192415X1650083X>
- [18] Lin, K., Qin, Z., Qu, C., et al. (2021) Hydroxyl Safflower Yellow B Combined with Doxorubicin Inhibits the Proliferation of Human Breast Cancer MCF-7 Cells. *Oncology Letters*, **21**, 426. <https://doi.org/10.3892/ol.2021.12687>
- [19] Qu, C., Zhu, W., Dong, K., et al. (2019) Inhibitory Effect of Hydroxysafflor Yellow B on the Proliferation of Human Breast Cancer MCF-7 Cells. *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery*, **14**, 187-197. <https://doi.org/10.2174/1574891X14666190516102218>