

# 雷公藤内酯醇的抗肿瘤作用及机制的研究概况

★ 江再茂<sup>1</sup> 张季林<sup>2</sup> 李瑛<sup>1</sup> (1. 解放军第171医院 九江332000; 2. 江西省人民医院 南昌330006)

**摘要:**雷公藤内酯醇具有较强的抗肿瘤活性,是一种广谱抗肿瘤天然药物,能通过多种机制达到抗肿瘤效应。本文以国内外大量有代表性的论文为依据,进行分析、整理和归纳,介绍近年来雷公藤内酯醇的抗肿瘤作用及机制和研究概况。

**关键词:**雷公藤内酯醇;抗肿瘤;机制

**中图分类号:**R 285 **文献标识码:**A

## Overview on anti-tumor mechanism and effect of triptolide

JIANG Zai-mao<sup>1</sup>, ZHANG Ji-lin<sup>2</sup>, LI Ying<sup>1</sup>

1. The 171 hospital of liberation army, Jiujiang 332000;

2. People's hospital of Jiangxi province, Nanchang 330006

**Abstract:** Triptolide is a kind of naturally occurring drugs that can cure all kinds of tumor. triptolide have obviously anti-tumor effect. It cures tumor through many anti-tumor mechanisms. The article introduced the anti-tumor mechanism and effect of triptolide by analysing and summing up the recently typical materials of triptolide home and abroad recent years.

**Key words:** Triptolide; Anti-tumor; Mechanism of action

- [4]刘玉华. 中西医结合治疗精神分裂症的体会[J]. 四川中医, 2004, 22(1): 55-55.
- [5]王慧琴. 清肝化痰汤为主治疗精神分裂症58例[J]. 浙江中医杂志, 2003, 38(3): 108-108.
- [6]李爱峰. 四逆汤加味治疗精神分裂症30例[J]. 河南中医, 2003, 23(2): 9-9.
- [7]常蔚. 清营凉血解毒法在精神科的临床运用[J]. 河南中医学院学报, 2003, 18(2): 47-47.
- [8]马珠群, 张秀玲, 张增明. 兼治法治疗精神分裂症41例观察[J]. 实用中医药杂志, 2001, 17(12): 29-29.
- [9]张贵金, 柳森, 袁梅. 中西医结合治疗精神分裂症残留型22例[J]. 湖北中医杂志, 2004, 26(1): 28-28.
- [10]闫晓霞, 马华, 赵红伟. 中西医结合治疗精神分裂症疗效观察[J]. 内蒙古中医药, 2003, 22(6): 17-18.
- [11]冯秀杰, 马良. 中医药治疗虚性精神分裂症65例临床观察[J]. 北京中医, 2000, 19(3): 17-18.
- [12]周爱香. 中西药联合治疗精神分裂症分析[J]. 中医药学报, 2000, 28(4): 12-13.
- [13]凌可与. 辨证分型治疗慢性精神分裂症35例总结[J]. 湖南中医杂志, 2005, 21(3): 11.
- [14]石向东. 76例精神分裂症中医辨证分型治疗[J]. 光明中医, 2005, 20(3): 60.
- [15]李建国, 黄庆元. 朱砂安神汤治疗精神分裂症幻听34例疗效观察[J]. 甘肃中医, 2004, 17(8): 20-20.
- [16]都弘, 马淑萍, 张蓓, 等. 中西医结合治疗阴性症状为主精神分裂症临床观察[J]. 辽宁中医杂志, 2003, 30(9): 758-758.
- [17]杨晓. 中西医结合治疗精神分裂症发作期50例[J]. 山西中医, 2002, 18(5): 33-33.
- [18]唐永怡, 贾弘晓, 周方, 等. 健脾补肾法治疗精神分裂症患者注意损害的效果评估[J]. 中国临床康复, 2006, 10(39): 10-12.
- [19]王云, 任明芬, 张子梅. 柴胡龙骨牡蛎汤治疗精神分裂症临床观察[J]. 陕西中医, 2006, 27(2): 182-183.
- [20]黄柳青. 温胆汤加味治疗精神分裂症失眠55例疗效观察[J]. 中华医学研究杂志, 2005, 5(2): 167-168.
- [21]刘俊德. 泻火定狂汤治疗精神分裂症100例, 中医研究[J]. 2004, 17(5): 30-31.
- [22]梁小赤, 朱克武, 张乃玄. 自拟涤痰泻火汤治疗躁狂症40例疗效观察[J]. 陕西中医学院学报, 2004, 27(4): 32-33.
- [23]刘宝泉, 谷金环, 张立霞, 等. 先涤泻后调补法治疗精神分裂症42例[J]. 新中医, 2004, 36(4): 56-56.
- [24]黄金铭. 自拟宁神镇癫汤治疗精神分裂症32例[J]. 福建中医药, 2001, 32(6): 50-50.
- [25]边弘昌. 中医辨治精神分裂症208例[J]. 河南中医, 2003, 23(4): 31-31.
- [26]徐天朝, 刁焕伟, 许鹏, 等. 针刺配合小剂量抗精神病药物治疗精神分裂症40例临床研究[J]. 中医杂志, 2004, 45(1): 22-25.
- [27]潘玉凤, 武翠凤, 潘玉印. 精神分裂症分型施治的对照研究[J]. 邯郸医学高等专科学校学报, 2003, 16(6): 493-494.

(收稿日期: 2009-05-17)

雷公藤内酯醇(Triptolide, TP)是从雷公藤中分离的二萜内酯化合物,是雷公藤中的主要有效成分之一。具有抗炎、免疫抑制、抗生育等多种作用。近年来其抗肿瘤作用备受关注。现将其抗肿瘤作用及机制的研究概况综述如下:

## 1 雷公藤的抗肿瘤作用

1.1 血液系统的抗肿瘤作用 1992 年,夏氏等<sup>[1]</sup>对 TP 进行了急性粒细胞白血病的 I 期和 II 期临床试验,采用 TP 注射液每日 30 ~ 40  $\mu\text{g}/\text{kg}$  连续应用,总缓解率达 53.3 %,表明 TP 对人红白血病具有治疗作用。董氏等<sup>[2]</sup>的研究表明 TP 对人红白血病细胞有明显的抑制作用。刘氏等<sup>[3]</sup>的研究表明 TP 能明显抑制 K562 细胞的增殖,呈时间与剂量依赖性,作用 24 h 时其半数抑制浓度 IC<sub>50</sub> 为 25 nmol/L。且经 TP 处理后 K562 细胞 G<sub>1</sub>/S 期所占的百分比对照组上升( $P < 0.05$ )。TP 作用 48 h,其浓度的变化与 K562 细胞凋亡具有相关性( $r = 0.97, P < 0.05$ )。

1.2 非血液系统的抗肿瘤作用 王氏等<sup>[4]</sup>的研究表明雷公藤内酯醇对人胃癌细胞 SGC7901 的生长和增殖都具有一定的抑制作用,且具有浓度及时间依赖性。雷公藤内酯醇的抗胆管癌作用在体内及体外实验中均得到证实<sup>[5]</sup>。罗氏等<sup>[6]</sup>的研究显示 TP 对前列腺癌细胞 PC-3 具有显著的细胞增殖抑制作用。张氏等<sup>[7]</sup>发现雷公藤内酯醇对卵巢癌细胞 A2780 的增殖有显著抑制作用。Lee 等<sup>[8]</sup>发现雷公藤内酯醇对肺癌细胞敏感,并可抑制肿瘤实体的生长和转移。张氏等<sup>[9]</sup>发现 TP 能明显抑制人喉癌 Hep-2 的增殖,并可诱导其凋亡。周氏等<sup>[10]</sup>发现雷公藤内酯醇对胶质瘤细胞株 SHG44, C6, U251 具有及显著的体外抑制作用。

## 2 雷公藤内酯醇的抗肿瘤机制

2.1 诱导细胞周期停滞,抑制肿瘤细胞的增殖 Jiang 等<sup>[11]</sup>认为 TP 通过增加 P53 基因的表达而作用于 P12 基因,使肿瘤细胞停滞于 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期。刘氏等<sup>[3]</sup>的实验显示 TP 可抑制红白血病 K562 细胞 G<sub>1</sub>/S 期转换,上调 G<sub>1</sub>/S 细胞周期检测点。黄氏等<sup>[12]</sup>的研究提示 TP 能抑制嗜铬细胞瘤细胞 PC12 的 DNA 合成,阻止 G<sub>1</sub> 期向 S 期过渡,导致 G<sub>1</sub> 期阻滞,从而抑制 PC12 细胞的增殖。吕氏等<sup>[13]</sup>的研究表明 TP 能抑制肺腺癌细胞的生长,使其阻滞在 S 期和 G<sub>2</sub>/M 期,并诱导其发生凋亡。

2.2 诱导细胞凋亡 文献报道雷公藤内酯醇能诱

导多种肿瘤细胞的凋亡,其作用机制与调控癌基因蛋白和凋亡调控蛋白的表达<sup>[14]</sup>、抑制核转录因子(NF-K $\kappa$ B)的活化<sup>[15]</sup>以及激活 caspase 蛋白活性<sup>[16]</sup>有关。周氏等<sup>[17]</sup>的研究认为 TP 诱导细胞凋亡的机制可能与下调 5-LOX mRNA 和 bcl-2 mRNA、上调 bax mRNA 基因表达有关。

2.3 抑制肿瘤毛细血管的形成 VEGF 是目前最重要的血管生成刺激因子之一,在肿瘤的生长与转移中起着重要作用<sup>[18~19]</sup>。Chen 等<sup>[20]</sup>观察 TP 对 Raji 细胞 VEGF mRNA 表达及 VEGF 蛋白的表达,推测 TP 可能通过抑制肿瘤血管生长,最终阻抑肿瘤细胞的生长、增殖、黏附和迁移,从而达到治疗肿瘤的目的。罗氏等<sup>[6]</sup>的研究显示,TP 能抑制 PC-3 细胞 VEGF 的表达,推测其在抑制肿瘤细胞生长的同时也抑制肿瘤血管的生长,从而降低了肿瘤细胞通过血管传播至远处的机会。王国平等<sup>[4]</sup>研究显示,TL 对人胃癌细胞系 SGC7901 的生长和增殖都具有一定的抑制作用,且具有浓度及时间依赖性。研究表明 TP 作用于人胃癌细胞系 SGC7901 24h,可下调 VEGF mRNA 及 VEGF 蛋白的表达,推测 TP 的抗肿瘤机制与此有关。

2.4 抑制炎症因子 近年来的研究发现,炎症因子 COX-2 和 iNOS 不仅是炎症的靶分子,而且与肿瘤,尤其是结肠癌有密切关系<sup>[21]</sup>。COX-2 和 iNOS 的表达增高引起信号转导途径的改变,导致肿瘤的发生、侵袭和转移<sup>[22]</sup>。夏氏等<sup>[23]</sup>的研究发现,TP 对 SW114 细胞 COX-2 和 iNOS 的抑制明显,而且抑制效应与药物浓度成依赖关系,揭示了 TP 抗肿瘤的一个新机制。

2.5 对肿瘤细胞端粒酶的影响 近年来人们在 80% 以上的永生化细胞系及大多数肿瘤组织中检测到活化状态的端粒酶,而绝大多数正常体细胞组织端粒酶为阴性,因此普遍认为端粒酶的激活与恶性肿瘤的发生和发展密切相关<sup>[24]</sup>。许多实验证明抑制端粒酶活性是治疗肿瘤的一种有效手段。金氏等<sup>[25]</sup>也发现小剂量 TP 能明显降低 K562 细胞的端粒酶活性。

2.6 对黏着斑激酶的影响 Chary 等<sup>[26]</sup>认为黏着斑激酶(FAK)是蛋白酪氨酸激酶,分布在细胞黏着斑部位,FAK 位于神经肽、整合素和癌基因作用的聚合点,其作为细胞信号传导通路中的重要组成部分,在肿瘤细胞生长、增殖、黏附和迁移过程中发挥关键的作用。刘氏等<sup>[27]</sup>的研究显示 TP 能明显抑制

Raji 细胞的增殖,发现 TP 能明显抑制 Raji 细胞 FAK 蛋白质含量及活力的表达,从而抑制肿瘤细胞的生长、增殖、黏附和迁移。

### 3 小结

综上所述,雷公藤内酯醇具有较强的抗肿瘤活性,是一种多靶点的抗肿瘤天然药物,具有广谱抗肿瘤作用。TP 能通过多种机制达到抗肿瘤效应。目前在临床上的应用一般为雷公藤提取物的混合成分。随着人们对 TP 单体的提取分离以及对其在药理上的作用和作用机制研究的深入,必将对 TP 在临床上广泛应用起到一定的推动作用。

### 参考文献

- [1] 夏志林,郑幼兰. 雷公藤内酯醇的药理和临床研究[J]. 中国药理学通报,1992,(6):427-431.
- [2] 董爱森,林建峰,翁建南,等. 雷公藤内酯醇对 K562 细胞的抑制作用研究[J]. 福建医药杂志,1999,21(5):87-88.
- [3] 刘芳,陈燕,崔国惠,等. 雷公藤内酯醇对红白血病 K562 细胞株增殖和凋亡的影响[J]. 华中科技大学学报,2005,34(3):308-322.
- [4] 王国平,尹成进,欧阳曙明,等. 雷公藤内酯醇对人胃癌细胞 SGC7901 增殖及表达血管内皮生长因子的影响[J]. 实用医学杂志,2008,24(1):17-19.
- [5] Tengchaisri T, Chawengkirtikul R, Rachaphaew N, et al. Antitumor activity of triptolide against cholangiocarcinoma growth in vitro and in hamster[J]. Cancer lett,1998,133:169-175.
- [6] 罗钰填,余建华,邓刚,等. 雷公藤内酯醇对前列腺癌细胞 PC-3 内皮生长因子的影响[J]. 临床泌尿外科杂志,2007,22(4):289-291.
- [7] 张雪梅,侯敏敏,陈悦,等. 雷公藤内酯醇对卵巢细胞株 A2780 作用的实验研究[J]. 华西医学,2008,23(2):324-326.
- [8] Lee KY, Park JS, Jee YK, et al. Triptolide sensitizes Lung cancer cells to TNF-related apoptosis-inducing ligand (TAAI)-induced apoptosis by inhibition of NF-KappaB activation. Exp Mol Med,2002,34(6):462-468.
- [9] 张天虹,高笋,李玉茹,等. 雷公藤内酯醇对人喉癌 Hep-2 细胞增殖的影响[J]. 哈尔滨医科大学学报,2008,42(2):118-121.
- [10] 周幽心,黄煜伦,许期年,等. 雷公藤单体体外抑制胶质瘤细胞的实验研究[J]. 癌症,2002,21(10):1106-1108.
- [11] Jiang XH, wong BC, Lin MC, et al. Functional p53 is required for triptolide-induced apoptosis and AP-1 and nuclear factor-kappaB activation in gastric cancer cells[J]. Oncogene,2001,20(55):8009-8018.
- [12] 黄慧伟,邱一华. 雷公藤内酯醇对 PC12 细胞增殖的抑制作用及机制初探[J]. 中国应用生理学杂志,2005,21(4):466-468.
- [13] 吕秀红,郭瑞珍,刁路明,等. 雷公藤内酯醇对肺腺癌细胞系 A549 的体外抑制作用的研究[J]. 中国药理学通报,2007,23(2):207-210.
- [14] Chang W T, Kang J J, Lee K Y, et al. Triptolide and chemotherapy cooperate in tumor cell apoptosis. A role for the p53 pathway[J]. J Biol Chem,2001,276(3):2221-2227.
- [15] Yin J L, Jie J, Yun G W. Triptolide inhibits transcription factor NF-KappaB and induces apoptosis of multiple myeloma cells[J]. Leuk Res,2005,29(1):99-105.
- [16] Choi Y J, Kim T G, Kim Y H, et al. Immunosuppressant PG490 (triptolide) induces apoptosis through the activation of caspase-3 and down-regulation of XIAP in U937 cells[J]. Biochem Pharmacol,2003,66(2):273-280.
- [17] 周国雄,吴深宝,丁晓凌,等. 雷公藤内酯醇诱导胰腺癌细胞凋亡及对 5-脂氧合酶和凋亡基因表达的影响[J]. 胰腺病学,2007,7(2):113-115.
- [18] 纪术峰,吴爱国. PTEN 和血管内皮生长因子在乳腺癌中的表达及其意义[J]. 实用医学杂志,2006,22(8):893-895.
- [19] 于秀,谢阳桂,史锦云. 子宫内腺癌与 VEGF、PTEN、CD44、P27 基因标志物的研究[J]. 实用医学杂志,2006,22(17):2066-2067.
- [20] Chen W H, Chen Y, Cui G H, et al. Effects of TNF-alpha and curcumin on the expression of VEGF in Raji and U937 cells and on angiogenesis in ECV304 cells [J]. Chin Med J (Engl),2005,118(24):2052-2057.
- [21] ONGURU O, CASEY M B, KAJITA S, et al. Cyclooxygenase-2 and thromboxane synthase in non-endocrine and endocrine tumors: a review[J]. Endocr Pathol,2005,16(4):253-277.
- [22] SENGUPTA A, GHOSH S, BHATTACHARJEE S. Dietary cardamom inhibits the formation of azoxymethane-induced aberrant crypt foci in mice and reduces COX-2 and iNOS expression in the colon[J]. Asian Pac J Cancer Prev,2005,6(2):118-122.
- [23] 夏旭芬,王伟,鲍亚萍,等. 雷公藤内酯醇对结肠癌细胞 COX-2 和 iNOS 表达的抑制作用[J]. 中国药理学杂志,2008,43(10):758-761.
- [24] Shay JW. The role of telomeres and telomerase in cancer[J]. Cancer Res,2005,65(9):3513-3517.
- [25] 金洁,钱文斌,郑敏. 小剂量雷公藤内酯醇对 K562 细胞端粒酶活性的影响[J]. 中华血液学杂志,2000,21(12):654-655.
- [26] Chary I, Rozengur E. Focal adhesion kinase (p125FAK): a point of convergence in the action of neuropeptides, integrins and oncogenes [J]. Cell,1992,71:891-894.
- [27] 刘芳,崔国惠,张纯,等. 雷公藤内酯醇的抗淋巴瘤细胞增殖效应及其对黏着斑激酶表达的影响[J]. 中国医院药学杂志,2005,25(7):602-604.

(收稿日期:2009-06-16)

欢 迎 投 稿 ! 欢 迎 订 阅 !