

黄芪活性成分对肝癌抗肿瘤作用机制及其临床研究进展

王子豪¹ 冶国珍¹ 赵永哲¹ 马义格¹ 廖晓^{1*}
(青海大学 西宁 810000)

摘要: 黄芪在中药材里属于比较常用的一味, 并且随着近些年中医在黄芪活性成分对于肝癌抗肿瘤作用上的研究逐步深入, 黄芪抗肿瘤的作用研究也取得了许多的进展。就目前而言, 临床上认为黄芪的活性成分对肝癌抗肿瘤的作用机制表现在许多方面, 如肿瘤细胞增殖的抑制、机体免疫功能的强化、肿瘤细胞凋亡的诱导以及肿瘤血管生成的抵抗等。本文通过探讨黄芪活性成分对肝癌抗肿瘤作用的机制以及黄芪在临床研究的进展, 以此为临床使用黄芪拓展应用思路。

关键词: 黄芪活性成分; 抗肿瘤作用机制; 研究进展

肿瘤一直是人们生命健康的严重威胁, 这种疾病对患者会带来许多方面的影响。中医关于肿瘤的理论中, 认为肿瘤产生的主要原因也是其根本原因—正虚, 因此中医药在肿瘤的防治中讲究扶正培本, 这也是中药对肿瘤防治的基本原则。黄芪是一种豆科植物蒙古黄芪或者膜荚黄芪的一种干燥根, 其活性成分不仅能够固表止汗, 同时还具有补气升阳的作用。早在东汉《神农本草经》中就有黄芪药用的记载, 它也是一种非常好的滋补中药材。近些年随着临床对黄芪应用研究的深入, 越来越多的报道指出, 黄芪在体内和体外都有着一定的抗肿瘤效果, 因此本文主要探究黄芪活性成分对肝癌抗肿瘤作用机制及其临床研究进展, 具体总结如下:

一、黄芪抗肿瘤作用的机制

如今黄芪在临床的应用越来越广泛, 研究也在不断深入, 根据许多研究结论, 越来越多的学者更深入的认识及了解了黄芪在抗肿瘤方面的作用机制。当前许多学者认为^[1], 黄芪在抗肿瘤作用上除了对机体免疫功能有着调节的作用以外, 还能从肿瘤细胞增殖的抑制、肿瘤细胞凋亡的诱导以及细胞迁移及侵袭的抑制等方面发挥抗肿瘤的作用。

1、机体免疫功能的调节

首先, 黄芪会基于非特异性细胞免疫的细胞吞噬情况, 来达到细胞免疫功能调节的作用, 比如中性粒细胞的吞噬或者巨噬细胞的吞噬等。而对非特异性细胞免疫也包含了自然杀伤细胞产生的作用。黄芪在作用于特异性细胞免疫中, 会在 T 淋巴细胞介导与抗肿瘤的免疫过程中, 在 T 淋巴细胞及其亚群中发挥功效。T 淋巴细胞是机体免疫系统中的识别抗原, 并且对肿瘤活化、杀伤和辅助抑制也有着积极作用。有学者在报道中指出^[2], 利用 S4 黄芪能够强化化疗中荷瘤小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬功能, 并且黄芪对于肝癌患者, 可以促进聚集癌间质的淋巴细胞, 提升对细胞活性自然杀伤的能力, 这有利于提升患者机体的免疫, 从而更有利于提高抗肿瘤的作用。

其次, 黄芪能对细胞因子进行调节。机体中的免疫细胞和非免疫细胞会共同合成并分泌出小分子多肽类因子, 这也就是细胞因子, 这种细胞因子能够调节机体的多种细胞生理

功能。免疫细胞在合成中会形成多种细胞因子, 比如肿瘤坏死因子、干扰素集合刺激因子等, 而当前临床上基于细胞因子对肿瘤进行治疗的方式已经显示出了一定的疗效。有学者在报道中表明^[3], 黄芪多糖可以有效诱发干扰素的产生, 在临床对荷瘤小鼠的研究中, 黄芪多糖不仅有利于小鼠机体中干扰素的产生, 还可进一步对肿瘤起到很好的治疗作用。

最后, 黄芪还能对红细胞的免疫功能进行调节。红细胞免疫是临床上近些年形成的一种免疫理论, 而机体多种免疫活动都有联系。黄芪可以将氧自由基实现更好的清除, 对自由基损伤进行抵抗, 同时能加速红细胞脂质过氧化损伤的修复进度。有学者研究发现^[5], 在黄芪的作用下, 急性白血病患者红细胞免疫功能受损的发展情况可以得到有效的缓解, 同时还能将损伤修复的速度加快。但是目前黄芪在临床主要用于肝癌治疗, 对红细胞调节免疫功能还没有做到大量的证实, 因此须做进一步研究。

2、肿瘤细胞增殖的抑制

黄芪能够直接抑制肿瘤细胞的增殖及生长, 同时让肿瘤细胞凋亡的速度加快。肿瘤细胞会引起正常细胞生长的失控及分化, 同时还会阻碍正常细胞的凋亡, 因此抑制肿瘤细胞的增殖及生长, 可以达到治疗肿瘤的较好效果。有学者在研究中发现^[6], 黄芪中存在的另一种活性成分, 也就是毛蕊异黄酮, 其 $100 \mu\text{mol/L}$ 的量就能够促使肝癌患者的 HepG2 细胞周期在 G_0 或 G_1 期发生停滞, 黄芪对这些细胞的具体作用机制主要是将细胞中存在的 Cyclin D1、Cyclin E 以及 CDK2/4/6 等蛋白的表达进行降低, 从而起到细胞增殖的抑制作用; 另外黄芪根部中存在的芒柄花素, $0.006 \mu\text{mol/mL}$ 就能经环氧合酶-2 或者 Cyclin D 轴的促进致使肝癌患者的 HepG2 细胞以及 Bel-7402 细胞周期在 G_0 或 G_1 期停滞。因此, 黄芪的应用可以影响肝癌患者癌细胞的生长周期, 延长患者的生存期。

3、肿瘤细胞凋亡的诱导

在人的机体维持稳定的情况下, 一般细胞会具有自主有序的凋亡表现, 而在肝癌治疗中, 对抗肿瘤的常见方法之一, 就是对细胞凋亡进行诱导。加速细胞凋亡主要有内源性以及

外源性两种途径,线粒体在应激状态下,会在内源性途径中参与作用,而外源性的途径则是死亡受体的介导。在黄芪中的一些成分中,能够基于线粒体的途径,对细胞的凋亡实现诱导作用,例如在相关研究中^[7-8],对于患有肝癌的小鼠,可成功诱导致使小鼠肝癌中的H₂₂细胞出现凋亡的结果。而100 μmol/L的毛蕊异黄酮能够对线粒体途径形成靶向,并在转录激活因子3、丝裂原活化蛋白激酶、信号转导以及核因子-κB的信号通路条件下来加速产生活性氧,以此对细胞的凋亡进行诱导,并且这种诱导对正常的细胞不会产生毒性。

4、细胞迁移及侵袭的抑制

肝癌产生的癌细胞,有着明显的迁移性及侵袭性,这也是导致许多肝癌患者在临床抗肿瘤治疗中失败的一些主要原因。300mg/L的黄芪多糖在将人体肝癌SMMC-7721细胞中存在的Janus激酶或者STAT通路的相关蛋白表达下调之后,能对癌症细胞的迁移及侵袭起到较好的抑制效果。有许多临床研究显示^[9-11],肝癌肿瘤在侵袭及迁移期间,上皮间质的转化发挥了重要的作用,而另外在其他研究中表明^[12],应用10 μg/mL、50 μg/mL以及100 μg/mL的黄芪甲苷,可以对转移潜能表现偏低或者转移潜能表现较高的肝癌患者,将其Huh-7细胞及MHCC97-H细胞中的E-cadherin蛋白表达进行上调,让其在细胞膜上的累积加速,增加细胞间的连接紧密型,以此降低肝癌细胞转移及扩散的能力^[13]。

二、黄芪的临床应用进展

当前黄芪在临床上对于肝癌的治疗有着重要的作用,并且黄芪当前除了传统的煎剂用法,还研究出了更多的应用方式,比如注射液、口服液、颗粒以及纳米微颗粒等。黄芪在应用的方式中,除了可以和化疗的药物联合应用之外,还可以和其他一些中药进行配伍,在组方之后再和化疗的药物进行联用^[14]。

黄芪除了应用于肝癌患者的肿瘤治疗,其他许多癌症也会应用到黄芪,黄芪和化疗药物联用后,可以更好地降低化疗的毒副作用^[15],使得化疗的效果得以提升。

三、结语

综上所述,黄芪在肝癌患者的抗肿瘤治疗过程中有着积极的意义,并且除了肝癌,在其他许多的癌症中,黄芪也有了越来越普遍的应用场景,并有效提升了癌症患者的治疗效果。但是临床目前还只是将黄芪主要作为辅助药物来使用,并且临床也没有完全明确其抗肿瘤机制,因此需要对此进行更加深入的试验研究,才能让黄芪在抗肿瘤治疗中发挥更佳的效果。

参考文献:

[1]黄紫艳,吴辉渊.黄芪活性成分对肝癌抗肿瘤作用机制及其临床研究进展[J].光明中医,2023,38(12):2440-2443.

[2]叶懿祥,陈冬梅,贾立群,等.黄芪抗肿瘤药理作用机制与临床应用研究进展[J].世界中医药,2023,18(11):1615-1620.

[3]张婷,王宏雅,魏桂杰,等.黄芪活性成分抗衰老作用机制的网络药理学研究[J].中国现代中药,2021,23(5):8.

[4]产柳佳,杨舒雯,闫亚冬,等.黄芪多糖对肝癌HepG2.215细胞的抑制作用及其机制研究[J].传染病信息,2022(002):035.

[5]段海婧,龙晓宙,杜丽东,等.黄芪抗恶性肿瘤研究文献计量学分析及作用机制概述[J].中药药理与临床,2022,38(4):6.

[6]张美英,张英,侯炜.基于数据挖掘探讨黄芪抗肿瘤复方的临床应用[J].陕西中医,2023,44(7):957-960.

[7]苏晓鹏,晏军,张潞潞,等.基于网络药理学探讨黄芪-丹参药对治疗肝癌的作用机制与实验验证[J].世界中医药,2022,17(24):8.

[8]白芸,李永臻,祁艳娟,等.黄芪多糖联合5-FU对肝癌HepG2细胞EMT转化的影响[J].中国比较医学杂志,2021,31(2):8.

[9]朱玉辉,柴劲.黄芪补气汤联合还原型谷胱甘肽对肝癌介入治疗后患者肝功能、氧化应激及炎症的影响[J].陕西中医,2021,42(5):4.

[10]袁霞,黄敏,张尊建,等.黄芪及其复方制剂减轻抗肿瘤药物毒副作用的研究进展[J].中南药学,2022(007):020.

[11]谢静,龚易昕悦,丁立生,等.黄芪及其活性成分对脓毒症临床和药理作用的研究进展[J].中草药,2021,52(8):9.

[12]杨伟,秦娟.黄芪多糖在肿瘤治疗中的作用机制研究进展[J].临床医学进展,2021,11(11):5.

[13]李天梅,温远平,罗培,等.黄芪及其活性成分通过调节脂质代谢防治动脉粥样硬化的作用机制研究进展[J].山东医药,2023,63(5):85-87.

[14]祖玥,梁研,孙若岚,等.基于网络药理学结合LC-MS与分子对接探讨黄芪-莜术药对治疗卵巢癌的有效成分及作用机制[J].南京中医药大学学报,2023,39(7):645-656.

[15]连小龙,令颖,张尚龙,等.甘草有效成分抗肿瘤作用机制及联合抗肿瘤研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2022(011):028.

作者简介:王子豪,本科生,研究方向:中医经典基础与临床, E-mail: 2315048324@qq.com

*通讯作者:廖晓,硕士,讲师,研究方向:中医经典基础与临床, E-mail: 2020990058@qhu.edu.cn