

黄芩素联合顺铂用药的研究进展

郝若祎 张新宇 徐世一 阎雪莹

(黑龙江中医药大学 黑龙江 哈尔滨 150000)

摘要: 本文针对黄芩素联合顺铂的药用研究文献进行调研,从增效、降低毒副作用两个角度对其进行阐述和总结。黄芩素进行预处理以后能够提升顺铂诱导的细胞凋亡,炎症反应和肾脏氧化应激,同时提升肾脏功能与损伤,从而降低顺铂治疗带来的毒副作用。黄芩素增强顺铂治疗作用的原理可以总结为控制肿瘤细胞的凋亡、通过重建和增强肿瘤细胞的 GJ 通道功能、增加肿瘤细胞对顺铂的敏感性以及抑制肿瘤细胞的迁移四个方面。本文为黄芩素联合顺铂在临床的扩大应用提供参考和新的思路。

关键字: 黄芩素; 顺铂; 乳腺癌; 肺腺癌; 急性肾衰竭

作为在中药黄芩中提取出来的有效成分,黄芩素(Baicalein, BAI)实际上是天然的黄酮类化合物,具有抗氧化、抗肿瘤、抗病毒与抗炎等非常多种类的生物活性^[1]。相关的研究结论显示,除了对细胞进行诱导致使其凋亡以外,黄芩素也能够对花生四烯酸系统的代谢进行调整,对肿瘤新生血管的生成情况产生抑制、促使肿瘤细胞周期出现停滞现象^[2]、制止肿瘤侵袭发生转移等各种各样的方式渠道起到抗肿瘤的效果,如抑制前列腺癌和肝细胞癌细胞等细胞的增殖情况。顺铂(Cisplatin, DDP),作为一种用以医治实体肿瘤的典型药物,最近几年在临床上的运用却非常有限,非常关键的一个原因在于病患们如果长时间服用顺铂的话,身体里的肿瘤细胞对该药物的耐药性会逐渐增强^[3]。并且,使用顺铂这种药物还会出现神经毒性、肾毒性等诸多副作用。近年来,研究者常采用黄芩素与顺铂合用,增加顺铂的疗效,降低顺铂的毒副作用。

1. 黄芩素降低顺铂的毒副作用

急性肾衰竭是抗癌药顺铂的严重并发症。黄芩素进行预处理以后能够调节好顺铂诱导的肾脏炎症反应,氧化应激以及细胞死亡现象,同时还能够提升肾脏功能与损伤。研究显示,黄芩素可以显著地减弱使用顺铂引发的位于肾脏里面的 JNK, p38 MAPK 与 ERK1/2 磷酸化。黄芩素还可恢复肾脏抗氧化剂,增加肾脏中 Nrf2 和下游靶蛋白 HO-1 的总量和核蓄积量。此外,黄芩素在对 p53 的表达进行控制, Bax/Bcl-2 出现失衡的情况,细胞色素 c 开始释放出来,还有 caspase-9, caspase-3 和 PARP 的活化来保持线粒体呼吸酶活性并抑制顺铂诱导的细胞凋亡。在 Dhar 等人^[4]的实验研究中表明,黄芩素可通过上调抗氧化防御机制以及下调 MAPK 和 NF- κ B 信号通路来改善顺铂诱导的肾脏损伤。

黄芩素与化疗药物顺铂的相互作用也对降低顺铂的毒副作用起到了促进作用。在 Yu M 等人^[5]的研究表明,黄芩素很明显是可提升在使用顺铂(DDP)的时候出现的体内外化疗敏感性的情况。A549/DDP(抗 DDP)细胞不但能够取得上皮-间质转化(EMT)表型,同时,相较于会对 DDP 出现敏感状况的 A549 细胞, NF- κ B 活性增加。PI3K/Akt/NF- κ B 通路通过 EMT 和 NF- κ B 介导的细胞凋亡控制 DDP 的耐药。黄芩素显著抑制 A549/DDP 细胞 PI3K/Akt/NF- κ B 途径,造成 EMT 往间质上皮的方向上发生转化(MET,指的也就是间质表型上皮样出现的转化状态),抑制 NF- κ B 介导的抗凋亡蛋白。综上所述,黄芩素经过对 EMT 与 PI3K/Akt/NF- κ B 几种方式渠道的压制的凋亡,得以成功转变人肺腺癌 A549 细胞对顺铂这种药物产生的耐药性,使得这种耐药性在一定程度上得到缓解。

2. 黄芩素增强顺铂的治疗作用

黄芩素增强顺铂治疗作用的原理可以总结为四个方面。通过控制 Bax 和 Bcl-2 的表达来控制肿瘤细胞的凋亡,进而提升使用顺铂来医治肿瘤的功效率;经过重新建立与提高肿瘤细胞的 GJ 通道作用,增强化学治疗药物的细胞杀伤作用,从而达到治疗增强效果;增加肿瘤细胞对顺铂的敏感性以及抑制肿瘤细胞的迁移,从而达到黄芩素增强顺铂治疗肿瘤细胞的效果。

肿瘤细胞凋亡作用的减弱造成癌细胞过分增殖的一个极其关键的因素之一。Bcl-2 是可以进行凋亡调控的一种极为关键的基因,在很多类型的恶性肿瘤的出现与逐渐变得严重的过程中发挥关键的调节功用。Bax 作为 Bcl-2 家族里面的促进凋亡的成员之一,能够引发细胞凋亡的情况, Bax 因为和 Bcl-2 蛋白一起免疫沉淀才能够因此被鉴定到^[6]。Bcl-2 与 Bax 蛋白的比率决定异二聚体(Bcl-2/Bax)与同二聚体(Bax/Bax)的比值,这对决定细胞凋亡的易感性起关键作用。蒋国君等人^[7]使用黄芩素联合顺铂对乳腺癌细胞进行研究,证实黄芩素在不影响细胞增殖的情况下可以明显增加顺铂抗肿瘤的作用,其机制是通过上调 Bax 的表达和下调 Bcl-2 的表达,促使 Bcl-2/Bax 比值逐渐变小,进而达成加快细胞凋亡的目的。

顺铂毒性对细胞浓度的依赖性是由缝隙连接通道(gap junction, GJ)功能介导的。无细胞毒功能的黄芩素经过对 GJ 功效的改进从而增强顺铂这种药物的细胞毒性。郑宁泽等人^[8]利用黄芩素探究顺铂抑制卵巢癌 A2780 细胞增殖的影响。证明黄芩素能够在对卵巢癌 A2780 细胞无毒性的浓度下,增加顺铂对其的抑制作用。黄芩素所发挥的顺铂增效作用也是通过增强 A2780 细胞的 GJ 通道功能实现。

黄芩素联合处理能显著提高宫颈癌细胞在顺铂治疗下的细胞活力抑制率和凋亡诱导率。吴三英等人^[10]实验结果显示,黄芩素对顺铂协同抗宫颈癌细胞活性依赖于细胞 SIRT1 的抑制。这就表示黄芩素不仅是一种用来进行辅助医治的药物,它还能在起到本身具备的抗癌功能的同一时间,提高顺铂这种药物对于宫颈癌细胞的敏感性。

3. 总结

本文参考近年来多方面文献研究,对黄芩素联合顺铂用于肿瘤治疗方案和研究进行归纳总结,并从增效、降低毒副作用两个角度对其进行阐述。黄芩素能够经过改进顺铂这种药物引发的肾脏炎症反应,氧化应激以及细胞凋亡,从而改善肾脏损伤和功能,进而降低顺铂治疗带来的毒副作用。黄芩素也可以从控制肿瘤细胞的凋亡、通过重建和增强肿瘤细胞的 GJ 通道功能、增加肿瘤细胞对顺铂的敏感性以及抑制肿瘤细胞的迁移这四个方面来增强顺铂治疗肿瘤的疗效。本文对前述研究者的工作的总结归纳为顺铂的临床应用提供了理论参考,也为扩大化疗药物的应用提供了一个良好的策略。

参考文献:

[1]郑宁泽,陶亮,王琴.黄芩素对顺铂抑制卵巢癌 A2780 细胞增殖的影响[J].新医学,2020(5).

作者简介:

郝若祎,黑龙江中医药大学,硕士研究生,研究方向:靶向及缓控释制剂。

通讯作者:

阎雪莹,黑龙江中医药大学药学院,教授,博士,研究方向:靶向及缓控释制剂。