

中药蒲公英抗肿瘤作用研究进展

齐绪林,高鹏飞,乔田奎,卜淑蕊
(复旦大学附属金山医院,上海 201508)

摘要: 中药蒲公英具有清热解毒、消肿散结的功效。全文分析中药蒲公英抑制肿瘤细胞增殖、改善肿瘤细胞微环境以及减轻肿瘤药物副反应等方面的研究进展。

关键词: 蒲公英;抗肿瘤作用;细胞增殖;细胞微环境

中图分类号:R730.52 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2015)01-0053-04
doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2015.01.A012

Research Progress in Anti-tumor Effect of Taraxacum Herb

QI Xu-lin, GAO Peng-fei, QIAO Tian-kui, et al.
(Jinshan Hospital, Fudan University, Shanghai 201508, China)

Abstract: Taraxacum has the effect of anti-inflammation, detoxicating and detumescence. The related literatures and studies about Taraxacum on the inhibition of tumor cell proliferation, improving the microenvironment of tumor and decreasing the side-effect induced by anti-tumor medicines are reviewed in this paper.

Key words: dandelions; antitumor effect; cell proliferation; microenvironment

蒲公英(Herba Taraxaci) 别名蒲公英、地丁、黄花地丁、黄花三七、蒲蒲丁等。《中华人民共和国药典》(2010 版)^[1] 规定, 蒲公英为菊科植物蒲公英(Taraxacum mongolicum Hand. Mazz.)、碱地蒲公英(Taraxacumsinicum Kitag.) 或同属数种植物的干燥全草。蒲公英原产欧洲, 全世界约 2000 余种, 我国有 70 种, 1 变种。其中以蒲公英 T. mongolicum Hand. Mazz. 分布最广, 遍及全国多数地区。我国药用蒲公英为菊科植物蒲公英、华蒲公英及其同属多种植物的干燥全草。

蒲公英味苦、甘, 性寒, 归肝胃二经, 具有清热解毒、消痈散结、利尿通淋的作用。药理实验证明, 蒲公英具有抑菌、抗肿瘤、抗氧化、抗炎、利尿、抗过敏、抗血栓、降血糖、降血脂、保肝利胆、健胃、免疫促进等作用^[2-5]。近年来蒲公英抗肿瘤作用研究日益受到关注。

1 抑制肿瘤细胞增殖

国内自 2005 年沈敬华等^[6]蒲公英抗肿瘤研究报告发表, 研究范围逐年扩展, 涉及肝癌、胃癌、肺癌、白血病、胶质瘤、大肠癌、乳腺癌和黑色素瘤等, 研究也从体外细胞研究深入到荷瘤动物体内的探讨。近年来研究表明, 蒲公英可以抑制体外培养的肿瘤细胞生长^[7,8], 蒲公英根提取物, 蒲公英多糖等均具有诱导肿瘤细胞凋亡, 抑制肿瘤细胞增殖的作用以及抑制肿瘤引起的炎症反应^[9,10]。

谭宝等^[11]观察蒲公英萜醇和乙醇蒲公英萜醇对胃癌细胞株 AGS 细胞生长、增殖和凋亡的影响, 结果表明蒲公英萜醇可抑制 AGS 细胞生长, 通过阻滞细胞周期于 G₂/M 期和促进细胞凋亡。沈敬华等^[6]研究显示蒲公英单味水煎醇提物在体外对肝癌细胞、大肠癌 Lovo 细胞增殖有明显的抑制作用, 在体内对肿瘤细胞有明显的抑制作用。国外有研究表明, 蒲公英提取物对人黑色素瘤细胞生长具有一定的抑制作

收稿日期:2014-07-15;修回日期:2014-08-04
通讯作者:卜淑蕊, E-mail:bsr2002@sohu.com

用^[12,13]。同时,蒲公英的倍半萜内酯糖苷水解产物吉玛酸可诱导人急性早幼粒白血病HL-60细胞向单核细胞系/巨噬细胞系分化^[14]。Ovadjee等^[15]发现蒲公英根水提液能有效地诱导人白血病细胞株的细胞凋亡,早期半胱天冬酶-8激活及尔后半胱天冬酶-3激活,提示蒲公英根水提液可能诱导外在的或受体介导的细胞凋亡,进一步证实了蒲公英根水提液影响受体介导细胞凋亡的过程。蒲公英根水提液同样条件下对外周血非癌单核细胞并无明显的作用,提示蒲公英在抗肿瘤过程中可能有细胞的选择作用,主要针对肿瘤细胞有杀伤作用。

莫延利等^[16]研究蒲公英提取液治疗肝癌腹水瘤H22细胞株荷瘤小鼠,证实蒲公英能够调节荷瘤小鼠肠道菌群、改善小鼠生存质量,延长小鼠生存期等功效,推测蒲公英抑制肿瘤生长的机制可能是通过蒲公英扶植双歧杆菌等益生菌的生长和增强小鼠免疫力来实现的。

2 作用肿瘤微环境

罗江秀等^[17]研究提示蒲公英抗肿瘤的机制可能与抑制IFN- γ 表达有关,并且有明显的时效量效关系。恶性肿瘤的生长、转移和侵袭依赖新生血管的形成^[18]。黄小平等^[19]研究蒲公英提取物对荷胶质瘤裸鼠的治疗效果及作用机制,发现蒲公英提取物对胶质瘤有明显抑制作用,大剂量蒲公英提取物组VEGF/VEGFR阳性细胞百分比与对照组及小剂量组比较差异有统计学意义($P<0.01$)。推测其作用机制可能与抑制胶质瘤VEGF及VEGFR表达抗血管生成作用有关。

3 减轻肿瘤药物副反应

蒲公英单味药主要抑制细胞突变^[20,21]。朱蔚云等^[20]通过观察小鼠骨髓淋巴细胞有丝分裂指数实验、染色体畸变实验、微核实验,发现蒲公英本身没有致突变性,而且能抑制环磷酰胺诱发的染色体畸变和微核率,促进细胞的增殖。朱蔚云等^[21]应用小鼠精子畸形实验,观察蒲公英水煎液本身能否诱发雄性生殖细胞遗传物质的损伤;以及对环磷酰胺诱导的雄性生殖遗传物质损伤是否具有抑制作用,发现蒲公

英水煎液本身不能诱发实验性小鼠精子畸形,对环磷酰胺诱导实验性小鼠精子畸形具有明显抑制作用,提示蒲公英水煎液有抗突变作用,为该药安全应于临床肿瘤治疗提供了参考依据。

研究发现蒲公英能通过抑制脂质过氧化反应有效保护肝脏^[22],改善肝损伤^[23,24],保护和修复受损的胃肠黏膜^[25],从而减轻化疗药物导致的消化道毒性作用。

4 抗肿瘤成分研究

蒲公英抗肿瘤的有效成分主要为多糖、酚酸、黄酮、三萜、植物甾醇等活性物质成分。

杨晓杰等^[26]研究蒲公英多糖对肝癌瘤体作用,发现蒲公英多糖增强外周血细胞的免疫力,改善细胞环境而减缓肝癌的生长。同样在其他肿瘤研究中,如胃癌、白血病、乳腺癌、宫颈癌等研究也显示多糖间接抑制微核突变以及多糖对肿瘤细胞的诱导凋亡的作用。

章雪等^[27]体外研究不同的提取方法中氯仿部位具有抗肿瘤活性,氯仿部位含有饱和脂肪酸棕榈酸、肉豆蔻酸、硬脂酸和不饱和脂肪酸亚麻酸等。脂肪酸的抗肿瘤作用机制被认为与其改变肿瘤细胞膜的脂肪酸组成,影响细胞膜的结构与功能以及影响脂质过氧化和自由基的产生等相关^[28]。Siegel等^[29]对几种常见脂肪酸进行了体外抑癌实验,结果表明棕榈酸、硬脂酸、亚麻酸和花生四烯酸均能有效杀伤Mat1376b腹水癌细胞。Bégin等^[30]发现 γ -亚麻酸、二高 γ -亚麻酸和 α -亚麻酸均能有效杀伤ZR-75-1人乳腺癌、A-549肺癌和PC-3前列腺癌等肿瘤细胞。

三萜类化合物是一类具有广泛抗肿瘤等生物活性的化合物^[31,32],在自然界中分布广泛。其中,四环三萜和五环三萜具有抗肿瘤活性,作用机制主要通过诱导肿瘤细胞凋亡和抑制肿瘤细胞增殖、抑制肿瘤新生血管生成和在线粒体以及基因水平发挥抗肿瘤活性。研究发现五环三萜类桦木酸对Raji淋巴细胞、K-562白血病细胞、SW1573肺癌细胞株、MCF-7、MDA231乳腺癌细胞增殖多种肿瘤细胞都有很好的杀伤作用,而且对正常细胞中的外周血淋巴细胞和皮肤成纤维细胞没有毒性^[33],且具有明显

的抗癌药物协同作用。章雪等^[28]检测到蒲公英中乙酸羽扇醇酯属于五环三萜。

此外,章雪等^[27]在蒲公英中检测到的 β -谷甾醇是一种植物固醇。近年来,研究发现 β -谷甾醇可抑制肿瘤发生、增殖并诱导肿瘤细胞的分化,其抑制肿瘤生长的机制与激活鞘磷脂循环、细胞周期阻滞^[34]、刺激肿瘤细胞凋亡、抗氧化活性和免疫功能的调节等相关^[35]。Sundarraj^[36]研究发现, β -谷甾醇能通过*c-myc*基因阻滞MCF-7和A549细胞的细胞周期,使细胞阻滞在G₂/M期,并提高细胞的凋亡率。 β -谷甾醇抗肿瘤作用机制主要包括对细胞膜的作用、诱导肿瘤细胞凋亡、影响细胞信号转导途径、影响免疫系统和对性激素的调节作用等^[37]。

5 小 结

蒲公英是一种药食两用植物,自然资源丰富,加之药理作用广泛且无毒副作用,具有广泛的开发应用前景。国内外学者对蒲公英抗肿瘤作用做了大量研究,也取得了可喜的成果,一方面直接作用于肿瘤细胞,抑制其增殖;另一方面,通过增强机体免疫功能,改善患者预后。中药对肿瘤的治疗作用是通过多环节、多靶点、多途径共同协调完成。

目前的研究大多用蒲公英全草或粗提物,中药以其独特的药性理论和确切的临床疗效正越来越多的受到中西医药工作者的重视,依据现代的中医中药理论,从中药中获取活性部位或单体化合物不失为一种开发新药的捷径。

参考文献:

- [1] China National Pharmacopoeia Committee. The people's Republic of China Pharmacopoeia (I)[S]. Beijing: Chinese Medicine Science and Technology Press, 2010. 331. [国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010. 331.]
- [2] Lin Y, Jiang L, Jiang J, et al. Research progress on pharmacological effects of Taraxacum herb [J]. Modern Chinese Medicine, 2011, 13(8): 42-47. [林云, 江林, 蒋健, 等. 蒲公英的药理作用研究进展[J]. 中国现代中药, 2011, 13(8): 42-47.]
- [3] Yu LH. Research progress on pharmacological effects of Taraxacum [J]. Journal of Practical Traditional Chinese Medicine, 2012, 28(7): 617-620. [于立恒. 蒲公英药理作用研究进展[J]. 实用中医药杂志, 2012, 28(7): 617-620.]
- [4] Zhang HS, Yang JY. Research progress of dandelion medication [J]. Yunnan Journal of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica, 2013, 34(9): 69-71. [张幻诗, 杨建宇. 蒲公英药用研究进展 [J]. 云南中医中药杂志, 2013, 34(9): 69-71.]
- [5] Xie SY, Yang XY, Ding ZG, et al. The chemical composition and pharmacological effect of dandelion [J]. Natural Product Research and Development, 2012, 24(B12): 141-151. [谢沈阳, 杨晓源, 丁章贵, 等. 蒲公英的化学成份及药理作用[J]. 天然产物研究与开发, 2012, 24(B12): 141-151.]
- [6] Shen JH, Yang LM, Lv BS, et al. Study of 5 kinds of anti tumor effect of extract of Chinese medicinal herb [J]. Acta Academiae Medicinae Neimongol, 2005, 27(4): 300. [沈敬华, 杨丽敏, 吕炳申, 等. 五种中药提取物抗肿瘤作用的研究[J]. 内蒙古医学院学报, 2005, 27(4): 300.]
- [7] Kim HM, Shin HY, Lim KH, et al. Taraxacum officinale inhibit tumor necrosis factor- α production from rat astrocytes [J]. Immunopharm Immunot, 2000, 22(3): 519-530.
- [8] Park CM, Park JY, Noh KH, et al. Taraxacum officinale Weber extracts inhibit LPS-induced oxidative stress and nitric oxide production via the NF- κ B modulation in RAW 264.7 cells [J]. J Ethnopharmacol, 2011, 133(2): 834-842.
- [9] Park CM, Youn HJ, Chang HK, et al. TOP1 and 2, polysaccharides from Taraxacum officinale, attenuate CCl₄ (4)-induced hepatic damage through the modulation of NF- κ B and its regulatory mediators [J]. Food Chem Toxicol, 2010, 48(5): 1255-1261.
- [10] Jeon HJ, Kang HJ, Jung HJ, et al. Anti-inflammatory activity of Taraxacum officinale [J]. J Ethnopharmacol, 2008, 115(1): 82-88.
- [11] Tan B, Shi HL, Ji G, et al. Effects of taraxerol and taraxeryl acetate on cell cycle and apoptosis of human gastric epithelial cell line AGS [J]. Journal of Chinese Integrative Medicine, 2011, 9(6): 638-642. [谭宝, 石海莲, 季光, 等. 蒲公英萜醇和乙醇蒲公英萜醇对胃癌细胞株 AGS 细胞周期和凋亡的影响 [J]. 中西医结合学报, 2011, 9(6): 638-642.]
- [12] Lee YW, Choi SY, Lee EK, et al. Cross-allergenicity of pollens from the Compositae family: Artemisia vulgaris, Dendranthemagrandiflorum, and Taraxacum officinale [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2011, 99(6): 526-533.
- [13] Hudec J, Burdova M, Kobida L, et al. Antioxidant capacity changes and phenolic profile of Echinacea purpurea, nettle (Urtica dioica L.), and dandelion (Taraxacum officinale) after application of polyamine and phenolic biosynthesis regulators [J]. J Agric Food Chem, 2007, 55(14): 5689-5696.
- [14] Choi JH, Shin KM, Kim NY, et al. Taraxinic acid, a hydrolysate of sesquiterpene lactone glycoside from the Taraxacum coreanum NAKAI, induces the differentiation of human acute promyelocytic leukemia HL-60 cells [J]. Biol Pharm Bull, 2002, 25(11): 1446-1450.
- [15] Ovdajea P, Chatterjee S, Griffin C, et al. Selective induction of apoptosis through activation of caspase-8 in human leukemia cells (Jurkat) by dandelion root extract [J]. J Ethnopharmacol, 2011, 133(1): 86-91.

- [16] Mo YL, Hou X, Li LQ, et al. Function of Taraxacum extract in regulation of intestinal flora and prolonging the survival time of tumor-bearing mice [J]. Journal of Chinese Microecology, 2010, 22(6): 520–522. [莫延利, 侯霞, 李丽秋, 等. 蒲公英提取液调整小鼠肠道菌群并延长荷瘤生存时间的研究[J]. 中国微生态学杂志, 2010, 22(6): 520–522.]
- [17] Luo JX, Zhong C, Xia CL. Influence of dandelion extracts on the expression of IFN- γ in the Lewis cancer cells of mice[J]. China Journal of Hospital Pharmacy, 2014, 34(7): 512–515. [罗江秀, 钟超, 夏承来. 蒲公英对 Lewis 肺癌荷瘤小鼠肿瘤组织干扰素- γ 表达的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(7): 512–515.]
- [18] Kraizer Y, Mawasi N, Seagal J, et al. Vascular endothelial growth factor and angiopoietin in liver regeneration [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2001, 287(1): 209–215.
- [19] Huang XP, Liu G, Wang J, et al. Study on inhibition of dandelion on cyclophosphamide induced mutation of bone marrow cells in mice [J]. China Healthcare Innovation, 2013, 8(11): 15–16. [黄小平, 刘刚, 汪佳, 等. 蒲公英对荷胶质瘤裸小鼠的抑瘤机制探讨 [J]. 中国医疗前沿, 2013, 8(11): 15–16.]
- [20] Zhu WY, Pang ZL, Liang MY, et al. The effect of taraxacum mungo to inhibit the mutation in the bone marrow lymphocyte of mice induced by cyclophosphamide [J]. Carcinogenesis, Teratogenesis & Mutagenesis, 2003, 15 (3): 164–167. [朱蔚云, 庞竹林, 梁敏仪, 等. 蒲公英对环磷酰胺致小鼠骨髓细胞突变作用的抑制研究 [J]. 癌变 畸变 突变, 2003, 15(3): 164–167.]
- [21] Zhu WY, Pang ZL, Tang J, et al. The effect of water boiled juice of taraxacum mongolicum hand-mazz on sperm aberration induced by cyclophosphamide in mice[J]. Academic Journal of Guangzhou Medical College, 1999, 27 (4): 14. [朱蔚云, 庞竹林, 汤郡, 等. 蒲公英水煎液对环磷酰胺诱导的实验性小鼠精子畸形的影响[J]. 广州医学院学报, 1999, 27 (4): 14.]
- [22] Ren LP, Du GJ, Cui XP. Study on protective effect of Taraxact Herba on alcohol-induced liver injury [J]. China Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2011, 17(11): 179–181. [任丽平, 杜钢军, 崔新萍. 蒲公英对酒精性肝损伤的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(11): 179–181.]
- [23] Zhou L, Zhou CX, Li QQ, et al. PHGF combined with self-made dandelion soup in the treatment of severe hepatitis [J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine in Intensive and Critical Care, 2009, 16 (1): 59–60. [周理, 周春霞, 李青清, 等. 促肝细胞生长素联用自拟蒲公英汤治疗重型肝炎临床研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2009, 16(1): 59–60.]
- [24] Li CL, Zhao L. Protective effect of Taraxacum polysaccharides on carbon tetrachloride induced liver injury in mice [J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2010, 13(17): 33–35. [李春兰, 赵亮. 蒲公英多糖对四氯化碳肝损伤小鼠的保护作用 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2010, 13 (17): 33–35.]
- [25] Wang YJ, Shen MH. Dandelion antifatigue and reducing blood lipid and gastric mucosal injury recovery in mice[J]. Journal of Toxicology, 2009, 23(2): 143–145. [王月娇, 沈明浩. 蒲公英对小鼠抗疲劳和降血脂及胃粘膜损伤恢复作用的实验[J]. 毒理学杂志, 2009, 23(2): 143–145.]
- [26] Yang XJ, Fu XP. Dandelion polysaccharide on anti-tumor and anti mutation effect in vitro[J]. Lishizhen Medicine and Materia Medica Research, 2009, 20 (10): 2470–2471. [杨晓杰, 付学鹏. 蒲公英多糖体外抑瘤和抗突变作用研究 [J]. 时珍国医国药, 2009, 20(10): 2470–2471.]
- [27] Zhang X, Wen YY, Peng ZX, et al. Analysis on anticancer active part of Dandelion by GC-MS[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2013, 13(33): 6451–6455. [章雪, 温元元, 彭章晓, 等. 蒲公英抗肿瘤活性部位的 GC-MS 分析研究[J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(33): 6451–6455.]
- [28] Riediger ND, Othman RA, Suh M, et al. A systemic review of the roles of n-3 fatty acids in health and disease [J]. J Am Diet Assoc, 2009, 109(4): 668–679.
- [29] Siegel I, Liu TL, Yaghoobzadeh E, et al. Cytotoxic effects of free fatty acids on ascites tumor cells [J]. Natl Cancer Inst, 1987, 78: 271.
- [30] Bégin ME, Ells G, Das UN, et al. Differential killing of human carcinoma cells supplemented with n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids[J]. Natl Cancer Inst, 1986, 77 (5): 1053–1062.
- [31] Seki H, Sawai S, Ohyama K, et al. Triterpene functional genomics in licorice for identification of CYP72A154 involved in the biosynthesis of glycyrrhizin [J]. Plant Cell, 2011, 23(11): 4112–4123.
- [32] Akihisa T, Tokuda H, Ichiishi E, et al. Anti-tumor promoting effects of multiflorane-type triterpenoids and cytotoxic activity of karounidiol against human cancer cell lines[J]. Cancer Lett, 2001, 173(1): 9–14.
- [33] Jan H, Franziska B, Guido M, et al. Broad in vitro efficacy of plant-derived betulinic acid against cell lines derived from the most prevalent human cancer types [J]. Cancer Lett, 2007, 251(1): 132–145.
- [34] Moon DO, Kim MO, Choi YH, et al. β -sitosterol induces G2/M arrest, endoreduplication, and apoptosis through the Bcl-2 and PI3K/Akt signaling pathways [J]. Cancer Lett, 2008, 264(2): 181–191.
- [35] Paniagua-Pérez R, Madrigal-Bujaidar E, Reyes-Cadena S, et al. Cell protection induced by beta-sitosterol: inhibition of genotoxic damage, stimulation of lymphocyte production, and determination of its antioxidant capacity[J]. Arch Toxicol, 2008, 82(9): 615–622.
- [36] Sundarraj S, Thangam R, Sreevani V, et al. γ -sitosterol from Acacia nilotica L. induces G2/M cell cycle arrest and apoptosis through c-Myc suppression in MCF-7 and A549 cells[J]. J Ethnopharmacol, 2012, 141(3): 803–809.
- [37] Grajales-García EM, Osorio-Díaz P, Goi I, et al. Chemical composition, starch digestibility and antioxidant capacity of tortilla made with a blend of quality protein maize and black bean[J]. Int J Mol Sci, 2012, 13(1): 286–301.