

传统中医药文化视角下甘草在癌症治疗中的临床应用研究

段君¹ 许海¹ 沈峰^{2*}

(1. 湖北中医药大学黄家湖医院, 湖北 武汉 430070; 2. 湖北中医药大学, 湖北 武汉 430070)

〔摘要〕 甘草为中医学中应用广泛的传统药材, 且经现代药理学分析, 具有抗炎、抗病毒、调节免疫以及抗肿瘤等多种功效。恶性肿瘤为世界性难治性疾病, 严重威胁人类健康。目前临床用于抗肿瘤治疗的西药药物大多选择性较低, 且对患者机体形成较为严重的不良反应。而中医学治疗理念对于抗肿瘤治疗存在一定优势, 故中药联合抗肿瘤药物共同治疗逐渐在临床开展应用。其中甘草多种活性成分在不同恶性肿瘤治疗中均已取得一定效果。故本研究对甘草抗肿瘤活性成分、配伍用药以及抗肿瘤机制等进行分析与总结, 为甘草应用于抗肿瘤治疗提供更多思路。

〔关键词〕 甘草; 癌症; 传统中医药; 抗肿瘤活性

〔中图分类号〕 R 28 **〔文献标识码〕** A

现代药理学分析表示, 甘草中存在甘草皂苷、甘草素、甘草苷、异甘草素和异甘草苷等活性成分, 其中以甘草皂苷为主要活性物质^[1]。甘草皂苷性甜, 又可称为甘草甜素, 其在临床上可发挥保肝解毒、抗病毒、增强免疫功能、抗炎等作用^[2]。甘草可在多个中药方剂中配伍使用, 而通过对现代甘草配伍使用机制以及规律的分析 and 总结显示, 含甘草中药制剂已在抗病毒、心脑血管保护、抗炎以及抗肿瘤等多种疾病中取得较好疗效^[3]。临床上常用抗肿瘤药物在对肿瘤细胞进行攻击时, 也可对机体正常细胞及器官产生一定程度的损伤, 而甘草与抗肿瘤药物配合使用, 可有助于降低正常细胞及器官损伤程度, 如甘草与顺铂联合使用, 可降低药物对肝、肾等损伤, 从而有利于改善肝肾功能^[4]。故通过中医学角度探讨肿瘤的防治效果已逐渐成为临床的重点研究内容, 而甘草作为常用中草药, 也逐渐在肿瘤防治中开展应用, 但其具体应用机制及应用效果相关研究较少, 本研究则主要从甘草的有效抗肿瘤成分、甘草配伍应用药理作用以及抗肿瘤机制等进行分析 and 探讨。

1 甘草中有效抗肿瘤成分

甘草甜素为甘草中的主要活性成分, 对于抗癌和防癌均可发挥重要作用, 甘草甜素可通过对脱氧核糖核酸 (deoxyribonucleic acid, DNA) 功能的修复可降低二乙基亚硝胺 (diethylnitrosamine, DEN) 致癌性, 并抑制 γ 谷氨酸转氨酶阳性肝细胞增生^[5]。甘草甜素水解产物为

甘草次酸单葡萄糖醛酸甙, 有研究^[6]显示其对小鼠皮肤癌和肺癌等恶性肿瘤均具有抑制作用。甘草甜素分解产物甘草次酸对移植 Oberling-Guerin 骨髓瘤大鼠的病情发展也具有抑制作用; 甘草甙可对腹水肝癌细胞以及艾氏腹水癌细胞产生形态学影响; 而甘草次酸钠应用于艾氏腹水癌小鼠, 在最大耐受剂量时可对癌细胞以及肉瘤-45 细胞产生轻微的抑制作用^[7]。

巴豆醇三酯为巴豆油中的一种成分, 具有强致癌性, 其可导致小鼠发生耳肿胀, 并可损伤小鼠体内鸟氨酸脱羧酶活性, 而甘草次酸对其具有一定程度抑制作用, 可对受损的 DNA 产生一定程度保护效果^[8]。而且有研究^[9]对人体肿瘤细胞进行试验显示, 18 β -甘草次酸 (18 β -Glycyrrhetic Acid, 18 β -GA) 以及 18 α -甘草次酸 (18 α -Glycyrrhetic Acid, 18 α -GA) 均可对其产生抑制作用。而因甘草甜素与 18 β -GA 均对肿瘤细胞具有较强的抑制作用, 故表明与五环三萜类结构相似的化合物均可能存在抗肿瘤活性。此外也有研究^[10]表明, 甘草中提取的多糖类物质也具有抗肿瘤作用, 如后莫紫檀素以及美迪紫檀素等, 其可从甘草根茎中分离所得, 对于人肝癌细胞存在较明显的抑制作用。

2 甘草配伍应用药理作用

中医古籍《神农尝本草经》中记载甘草具有坚筋骨、长肌肉、解毒、轻身延年等功效, 同时也具有主五脏六腑寒热邪气等功效; 同时甘草也被认为具有“五用”, 主

〔收稿日期〕 2022-06-25

〔基金项目〕 湖北中医药大学中医药传承创新计划项目 (202008)

〔作者简介〕 段君, 女, 主治医师, 主要从事内科临床及基础研究工作。

〔*通信作者〕 沈峰 (E-mail: 40052958@qq.com; Tel: 027-68889112)

要为补阳气、和中、调诸药、去寒邪以及解其太过五大功效^[11]。而现代中医学研究理论中,甘草的药理作用主要在于补脾益气、清热解毒、止咳祛痰、止痛缓急、调和诸药等^[12]。中医学认为疾病发生发展的基本机制为机体阴阳失调,而甘草属于平性中药,因此具有合和调平、双向适用等药理特征,因此可在实际治疗过程中发挥调和辅助功能。甘草可生用,也可炙用。其生用主要通过补益脾胃而泄心火,而炙用则可通过补益三焦元气而散寒祛邪热,故甘草具有清热祛邪功效^[13]。如炙甘草与地黄、滑石、绿豆共同配伍的地黄散对于机体脏腑基热具有清除作用。

甘草的药理特性之一为缓性,主要表现为缓和配伍药物的烈性和药力,热药缓和其热力,寒药缓和其寒性^[14]。而炙甘草相较于生甘草药理作用更偏向缓和,因此其更有利于发挥缓急止痛的功效。有研究^[15]表示,甘草与白芍配伍使用能调和气血,改善腹痛,其中白芍主要发挥缓解肝脏疼痛,甘草主要对胃肠平滑肌痉挛具有缓解作用,可酸甘化阴、舒经止痛、调养肝脾,故白芍与甘草合用对肝脾失调引发的脏腑疼痛具有缓解作用。且甘草经现代药理学研究显示对于芍药的吸收具有促进作用,因此与芍药配伍使用可有利于增强疗效。

甘草为调和性代表药物之一,其对机体失调具有纠正调和的功效,对不同药物共同作用的药性具有调和作用^[16]。而甘草对机体的调和作用主要体现于对机体中焦脾胃的平和作用,中焦不合可造成机体出现泄泻、乏力等证,严重者可出现脏腑经络类疾病。甘草可与大黄与黄芩共同配伍成甘草饮,其中大黄、黄芩疗效较为苦寒,易伤机体脾胃,而与甘草合用后可形成和中功效,达到调和脾胃作用。

3 甘草抗肿瘤机制

3.1 干扰细胞周期

细胞增殖分裂全过程称为细胞周期,含有分裂间期与分裂期(M期)2个阶段,其中分裂期又可分为DNA合成前期(G1期)、DNA合成期(S期)与DNA合成后期(G2期)。细胞正常增殖为生物生存繁衍基础,但肿瘤细胞的细胞周期失控,导致细胞恶性增殖,为对肿瘤细胞周期进行干扰和阻滞为临床肿瘤治疗的主要途径之一。而甘草活性成分甘草次酸可抑制胃癌SGC7901细胞的增殖,将肿瘤细胞停滞在G2/M期阶段。同时有研究^[17]发现,甘草活性成分光甘草定对于宫颈癌HeLa细胞活力具有抑制作用,同时细胞中G2/M期与G0/G1期细胞比均下降,同时细胞周期正向调控因子细胞周期蛋白D1(Cyclin D1)表达水平也下降,因此提示光甘草定对肿瘤细胞周期具有组织作用,从而可发挥抗肿瘤功效。

3.2 诱导细胞凋亡

基因调控下细胞自主有效性死亡为细胞凋亡,主要特征为细胞皱缩、核固缩以及DNA断裂等。而诱导肿瘤细胞凋亡为目前临床抗肿瘤治疗的重点研究方向之一,同时也是目前临床多种抗肿瘤药物的主要作用机制之一。有研究^[18]发现甘草次酸对于胃癌SGC7901细胞增殖不仅具有抑制作用,同时对其凋亡也具有诱导作用,并且其B细胞淋巴瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)等凋亡抑制因子表达水平下降,Bcl-2相关X蛋白(Bax)等凋亡因子表达水平上升,因此提示甘草次酸主要通过调节Bcl-2与Bax的表达水平诱导肿瘤细胞凋亡,从而发挥抗肿瘤作用。

3.3 诱导自噬

真核生物进化史中高度保守的细胞内物质分解代谢循环过程称为细胞自噬,也称为细胞自食,此过程与肿瘤组织的发生发展关系较为密切,故也逐渐成为肿瘤治疗的新方向。微管相关蛋白1轻链3(microtubule-associated protein 1 light chain 3, MAP1LC3)与自噬相关基因8同源,其主要存在LC3I与LC3II两种形式。细胞自噬过程中,LC3I向LC3II转化,故LC3II水平随细胞自噬水平升高而上升,可作为细胞自噬的标志性分子。有研究^[19]显示甘草素对鼻咽癌细胞具有抑制作用,其主要通过调节肿瘤细胞中LC3II/LC3I水平诱导细胞自噬,从而促进细胞凋亡,抑制肿瘤增殖。

3.4 调节免疫

肿瘤的发生发展与机体免疫功能关系密切,肿瘤组织主要通过对免疫细胞活化进行抑制而达到抵抗机体免疫系统攻击的作用。因此通过促免疫激活、免疫因子分泌等方式增强患者免疫功能对于抗肿瘤治疗具有重要作用。有研究^[20]发现甘草甜素对小鼠接种宫颈癌后建立的肿瘤模型具有缩小体积、降低质量等功效,同队小鼠的脾脏指数和胸腺指数均上升,同时小鼠体内白细胞介素、肿瘤坏死因子以及干扰素等细胞因子分泌水平逐渐上升,提示甘草甜素可改善患者免疫功能,从而发挥抗肿瘤作用。

3.5 抑制糖酵解

肿瘤细胞能量代谢方式通常为功能效率较低的糖酵解途径,故其代谢与能量处于失衡状态。而通过对肿瘤细胞能量代谢进行抑制,从而抑制肿瘤生长也是目前临床的一种治疗方向。乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、己糖基酶-II(hexokinase-II, HK-II)等糖酵解酶表达异常时可对整个糖酵解过程形成影响,进而影响肿瘤细胞的增殖。有研究^[21]通过将甘草定作用于三阴性乳腺癌MDA-MB-231细胞发现,甘草定可对肿瘤细胞摄取葡萄糖水平产生抑制作用,同时葡萄糖转运子1

(glucose transporter-1, GLUT1) 蛋白表达水平也下降,提示甘草定可对肿瘤细胞糖酵解发挥调控作用,从而发挥抗肿瘤作用。

4 甘草联合其它药物抗肿瘤

临床大部分抗肿瘤药物都可对患者机体产生不同程度的不良反应,而经研究发现中医药治疗肿瘤具有药物减毒功效,如甘草黄与顺铂联合治疗肺癌荷瘤小鼠既可增强治疗效果,同时也可减轻顺铂对小鼠机体免疫力的负面影响。有研究^[22]发现,肺癌 H1200 细胞联合进行 X 线照射和甘草素治疗后,细胞存活率明显下降,甘草素可对野生型 P53 诱导基因 -1 (wild-type53-induced gene-1, WIG-1) 表达进行调控,从而增强肿瘤细胞的放疗敏感性,最终促进抗肿瘤治疗效果。

5 小结

甘草为中医学大宗中药材,应用广泛,在抗肿瘤治疗中具有较好治疗效果。本文作者对甘草抗肿瘤的活性成分、应用配伍以及作用机制等方面进行分析,可发现甘草中存在多种抗肿瘤活性成分,可对多种肿瘤具有抑制作用,且与其它药物共同作用,既可调和药性,也可增强治疗效果。但目前临床对甘草的研究仍有限,甘草不同成分对肿瘤的抑制机制理论较为分散,尚未形成较全面的系统性理论,甘草与临床抗肿瘤药物共同作用的临床效果相关研究也相对较少。因此,临床需要通过利用相关知识,改进相关技术,对甘草抗肿瘤作用开展更广泛、更深入的研究和探讨。

[参考文献]

(1) 王波,王丽,刘晓峰,等. 中药甘草成分和药理作用及其现代临床应用的研究进展 (J). 中国医药, 2022, 17(2): 316-320.

(2) 张霞,张芳,赵建军,等. 甘草中皂苷类成分的网络药理学研究 (J). 宁夏医科大学学报, 2019, 41(7): 658-665.

(3) 车一鸣,曲夷,司国民. 经方中甘草运用撷英 (J). 山东中医药大学学报, 2020, 44(2): 145-150.

(4) 陈岩岩,周淑娟,夏玉朝,等. 甘草黄酮联合顺铂对 Lewis 肺癌荷瘤小鼠的影响 (J). 中成药, 2020, 42(4): 1035-1037.

(5) 李林霏,毛福英,李斯琦,等. 甘草甜素的药理活性,作用机制及其应用进展 (J). 中华中医药学刊, 2022, 40(1): 242-247.

(6) 王广进,石善海. 复方甘草酸苷在皮肤科的临床应用进展 (J). 中国药房, 2007, 18(24): 1910-19120.

(7) 张丽娟,喻红梅,张勇,等. 甘草次酸纳米粒的制备,表征及其抗肿瘤活性研究 (J). 中国药房, 2020, 31(13): 1589-1594.

(8) 梁亚冰,苏秀兰. 甘草次酸逆转肿瘤多药耐药机制的研究进展 (J). 中国现代应用药学, 2019, 36(9): 1151-1154.

(9) 刘爽,张静,王洁,等. 18β-甘草次酸通过下调 CTNBN1 表达增强肺腺癌 A549 细胞放射敏感性的实验研究 (J). 中国药师, 2022, 25(2): 232-237.

(10) 李伟东,阚毓铭,洪敏,等. 后莫紫檀素,美迪紫檀素对人肝癌细胞抑制作用的研究 (J). 沈阳药科大学学报, 2001, 18(3): 211-212.

(11) 邓桃妹,彭灿,彭代银,等. 甘草化学成分和药理作用研究进展及质量标志物的探讨 (J). 中国中药杂志, 2021, 46(11): 2660-2676.

(12) 李欢欢,林丽,郭爽,等. 基于网络药理学及定性定量研究的甘草质量标志物预测分析 (J). 中草药, 2020, 51(10): 2680-2688.

(13) 胡晓慧,代向东,李来来,等. 生甘草与炙甘草的抗氧化能力比较研究 (J). 天津中医药大学学报, 2016, 35(2): 114-117.

(14) 安春耀,孙余余,魏晓倩,等. 论甘草之缓 (J). 山东中医杂志, 2018, 37(3): 191-193.

(15) 惠晨阳,李晓东,李恒飞,等. 芍药甘草汤的古籍文献研究 (J). 中西医结合肝病杂志, 2022, 32(5): 432-435.

(16) 罗子宸,张雯,杨瑞,等. 甘草"调和诸药"生物药剂学机制的研究进展 (J). 中草药, 2021, 52(1): 267-277.

(17) 黄尚校,李春君,黄剑锋,等. 光甘草定对宫颈癌 Hela 细胞增殖,侵袭和凋亡的影响及其机制 (J). 现代肿瘤医学, 2020, 28(19): 3289-3293.

(18) 丁佩剑,王婧婧,赵津,等. 甘草次酸对胃癌细胞 SGC7901 增殖的影响及其机制 (J). 中国临床药理学杂志, 2019, 35(17): 1902-1904, 1908.

(19) 郭俊宇,陈应超. 异甘草素对人鼻咽癌 CNE2 细胞裸鼠移植瘤模型的放疗增敏作用 (J). 河北医药, 2016, 38(24): 3704-3707.

(20) 王娜,张霞. 甘草甜素调节 U14 宫颈癌小鼠免疫功能及诱导凋亡的作用 (J). 食品工业科技, 2021, 42(23): 370-376.

(21) 李璐佳,李国文,谢燕. 光甘草定和槲皮素对乳腺癌细胞能量代谢的调控作用 (J). 中国中药杂志, 2019, 44(17): 3786-3791.

(22) 代军强,刘鑫,李甸源. 甘草素对非小细胞肺癌细胞放疗敏感性的影响 (J). 广州中医药大学学报, 2022, 39(2): 402-409.