

# 鸦胆子有效成分抗肿瘤作用机制研究进展

李园香 慕百祥 周锦勇

(南京中医药大学附属医院, 江苏省中医院, 江苏南京 210029)

**摘要** 鸦胆子是临床常用的抗肿瘤中药之一,具有清热解毒、截疟止痛的功效。现代药理学研究表明,鸦胆子有效成分可通过抑制肿瘤细胞增殖、侵袭和迁移,诱导肿瘤细胞凋亡,调节机体免疫功能等方式发挥抗肿瘤作用。目前鸦胆子抗肿瘤作用的研究大多停留在其提取物和少数单体成分上,而针对鸦胆子抗肿瘤分子靶点及其有效成分抗肿瘤药理作用机制研究较少,可作为下一步的研究方向。

**关键词** 鸦胆子;肿瘤;有效成分;作用机制;综述

**基金项目** 2020年江苏省基础 Research 计划(自然科学基金)项目(BK20201499)

鸦胆子系苦木科植物鸦胆子的干燥成熟果实,味苦性寒,有小毒,归大肠、肝经,具有清热解毒、截疟止痛,外用腐蚀赘疣等功效<sup>[1]</sup>,可用于治疗腹泻、痢疾、疟疾和癌症等疾病<sup>[2]</sup>。研究表明,鸦胆子中分离得到的化学成分主要包括苦木素类、三萜类、黄酮类、甾体类、生物碱类以及鸦胆子油等,其部分成分显示出抗肿瘤活性<sup>[3-4]</sup>。随着近年来抗肿瘤新药的持续研发进展,鸦胆子以其独特的药理作用在多种肿瘤治疗中发挥着重要作用,其抗肿瘤作用主要集中在抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞侵袭和迁移、调节机体免疫功能等方面,与西医的常规抗肿瘤药物联合使用,能够实现治疗效果的显著提升。本文对鸦胆子有效活性成分及抗癌机制国内外相关文献进行

综述,旨在为鸦胆子的基础研究设计及临床应用提供参考。

## 1 抑制肿瘤细胞增殖

抑制肿瘤细胞增殖是调控肿瘤发生发展的重要途径之一。鸦胆子有效成分鸦胆子油含有的抗肿瘤活性成分油酸和亚油酸的占比分别为66.16%和18.19%<sup>[5]</sup>,这有助于提高抗肿瘤药物对肿瘤细胞的渗透能力,抑制肿瘤细胞的增殖周期并干扰其DNA复制,进而产生抑制肿瘤细胞增殖的效果<sup>[6-7]</sup>。黄丽霞等<sup>[8]</sup>研究发现,鸦胆子油通过改变人结直肠癌细胞(LOVO和HT29)中p53的表达以调控细胞周期依赖性激酶抑制分子p21活性,下调细胞周期D1-CDK4复合物,从而阻滞G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>细胞周期,达到抑制肿瘤细胞增殖的目的。杨春娇<sup>[9]</sup>研究表明,木犀草素与β-

- [37] 张姣丽,王祥民.基于脑肠轴理论观察腹部中频电刺激治疗脑卒中后抑郁伴便秘的效果[J].临床医学研究与实践,2022,7(35):56.
- [38] 吴志敏,赵娜,胡万华.基于脑-肠轴理论观察解郁1号方联合大黄膏敷脐治疗脑卒中后抑郁的临床效果[J].中国现代医生,2021,59(2):18.
- [39] 卢岩,高树中.隔药灸脐对D-半乳糖致衰老大鼠脑内单胺类神经递质水平的影响[J].山东中医杂志,2011,30(10):733.
- [40] 李悦.针刺联合隔姜灸治疗肝郁脾虚型腹泻型肠易激综合征疗效观察[D].武汉:湖北中医药大学,2022.
- [41] 陈静.隔药灸治疗高脂血症35例临床观察[J].湖南中医杂志,2017,33(9):93.
- [42] 王建珠,王耀帅,王玲玲,等.不同灸量隔姜灸对高脂血

症大鼠施灸局部Cx43表达的影响[J].中国老年学杂志,2013,33(8):1832.

- [43] 姜楠.不同灸量对高脂血症小鼠血脂及血管内皮功能影响的实验研究[D].北京:中国中医科学院,2019.
- [44] 李梅,陈雷,王耀帅.艾灸神阙穴调节高脂血症小鼠相关炎症因子的效应研究[J].浙江中医杂志,2020,55(2):95.
- [45] 黄跃平,赵百孝.灸法治疗高脂血症并动脉粥样硬化的研究进展[J].医学综述,2019,25(23):4720.

**第一作者:**王恒(1986—),女,医学硕士,主治医师,研究方向为内科疾病的中医诊疗。363321149@163.com

收稿日期:2023-08-20

编辑:张硕秋

谷甾醇作为鸡胆子的天然产物单体成分,对结肠癌细胞(RKO和SW480)的增殖具有抑制作用,其作用机制为抑制细胞周期蛋白B1(cyclin B1)/细胞分裂周期蛋白2(cdc2)活性和p21表达,进而将肿瘤细胞阻滞在G<sub>2</sub>/M期。另有研究证实,鸡胆子有效成分鸡胆子苦醇能显著降低结肠癌细胞(HCT116和HT29)、肾癌细胞(A498、ACHN和OSRC-2)的增殖能力,且具有剂量和时间依赖性<sup>[10-11]</sup>。WANG D X等<sup>[12]</sup>亦发现,鸡胆子油对非小细胞肺癌A549细胞和小细胞肺癌H446细胞增殖的抑制作用具有剂量和时间依赖性,其作用机制与下调细胞cyclin D1水平、上调p53水平有关。

## 2 诱导肿瘤细胞凋亡

细胞凋亡对细胞程序性死亡起着关键作用<sup>[13]</sup>。肿瘤细胞自噬调控又与细胞凋亡关系密切,且肿瘤细胞的自噬反应在肿瘤发生发展过程中呈双向效应<sup>[14]</sup>。而肿瘤的发生在一定程度上源于细胞凋亡受抑并与多种基因及蛋白质作用有关<sup>[15]</sup>。赵韦欣等<sup>[16]</sup>研究发现,鸡胆子苦醇可以抑制结肠癌HCT116细胞表皮生长因子受体(EGFR)、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)、蛋白激酶B(Akt)蛋白表达,还可上调肿瘤细胞凋亡相关蛋白,如裂解的半胱天冬氨酸蛋白酶-3(cleaved caspase-3)的表达及B淋巴瘤细胞瘤-2相关X蛋白(Bax)/B淋巴瘤细胞瘤-2(Bcl-2)水平,证实鸡胆子苦醇能够通过调控EGFR/PI3K/Akt通路促使肿瘤细胞快速凋亡。OH E T等<sup>[17]</sup>进行的体内外研究发现,鸡胆子苦醇在缺氧情况下能通过抑制原癌基因(c-Myc)/活性氧(ROS)信号通路,从而促进脯氨酰羟化酶(PHDs)的活性,增加缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )降解,诱导结肠癌细胞死亡。另有研究报道,鸡胆子苦醇通过ROS介导的线粒体依赖途径的调节和核因子E2相关因子2(Nrf2)介导的抗氧化反应的抑制,对非小细胞肺癌PC9细胞起到促凋亡作用<sup>[18]</sup>。

YAN Z等<sup>[19]</sup>研究发现,鸡胆子油乳注射液(BJOEI)可抑制结肠癌HCT116细胞自噬过程,提高肿瘤细胞死亡率,表明通过抑制自噬程序是BJOEI抗肿瘤的潜在途径之一。ZHANG P F等<sup>[20]</sup>研究表明,鸡胆子因A以剂量依赖的方式增加了凋亡相关蛋白cleaved caspase 3、cleaved caspase 9、裂解的聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(cleaved PARP)的表达,并激活内在凋亡途径以诱导胰腺癌细胞凋亡。另有研究证实,鸡胆子提取物通过激活caspase-8以及调节凋亡相关蛋白如Fas、CD40、肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体和肿瘤坏死因子受体来诱导结肠癌HT29细

胞凋亡。此外,Bax、细胞色素C(CytC)的过表达和Bcl-2的抑制表明线粒体依赖途径也有助于鸡胆子提取物诱导的肿瘤细胞凋亡<sup>[21]</sup>。此外,BJOEI还能通过调控细胞外调节蛋白激酶(ERK)/丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)/核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)信号通路,在体内外诱导宫颈癌SiHa细胞凋亡,发挥抗肿瘤的作用<sup>[22]</sup>。

## 3 抑制肿瘤细胞侵袭和迁移

肿瘤细胞的迁移性是其最显著的特征之一,是导致肿瘤扩散和恶化的重要原因<sup>[23]</sup>。上皮-间质转化(EMT)是上皮细胞向间质细胞转化的生物学过程,在肿瘤发生、迁移、侵袭等过程中起到至关重要的作用<sup>[24-25]</sup>。此外,基质金属蛋白酶(MMPs)通过降解细胞外基质使肿瘤细胞得以穿过基质,进而实现侵袭和转移<sup>[16]</sup>。杨春娇<sup>[9]</sup>研究发现,经过鸡胆子活性成分木犀草素和 $\beta$ -谷甾醇处理后的RKO和SW480细胞,其上皮标记物E-钙黏蛋白(E-cadherin)显著升高,间质标记物波形蛋白(vimentin)及MMP-9显著降低,表明鸡胆子通过抑制肿瘤细胞EMT过程,从而减弱其侵袭能力,发挥抗肿瘤作用。LU R J等<sup>[26]</sup>研究表明,鸡胆子苦醇具有逆转结肠癌HCT116和SW480细胞EMT过程的能力,其通过调节E-cadherin蛋白水平和Vimentin、N-cadherin、MMP-2及MMP-9蛋白表达等方式,抑制结肠癌细胞系的转移,作用机制与其阻滞了肿瘤细胞Ras同源基因家族成员A(RhoA)/Rho相关卷曲螺旋蛋白激酶1(ROCK1)信号通路有关。CHEN Z Y等<sup>[25]</sup>研究表明,鸡胆子苦醇能够在体内外抑制肝内胆管癌ICC细胞的增殖和迁移,作用机制与抑制EMT过程相关。LEE J H等<sup>[27]</sup>亦证实,鸡胆子苦醇通过改变肝细胞癌HCC细胞中EMT相关蛋白的表达,如Snail和Twis,以干扰信号转导及转录激活因子3(STAT3)诱导的肿瘤细胞转移。此外,体内外实验证实,鸡胆子油可通过调控miR-138-EZH2通路抑制舌鳞状细胞癌TSCC细胞的侵袭转移能力<sup>[28]</sup>。

## 4 逆转耐药与增效增敏

多药耐药(MDR)是指肿瘤细胞在对某一化疗药物形成耐药性后,对其他非同类化疗药物也产生耐药性的生物现象<sup>[29]</sup>。肿瘤MDR的形成机制异常复杂,肿瘤细胞通过多种途径表现出MDR,其中包括细胞膜蛋白异常、酶表达异常以及凋亡通路异常等途径<sup>[29]</sup>。赵楠<sup>[30]</sup>研究发现,鸡胆子油能够作用于卵巢癌SKOV3细胞膜上的P-gP受体,并与其他化疗药物竞争P-gP的结合位点,以阻止药物从细胞内泵出并逆转肿瘤细胞的耐药性。汤涛等<sup>[31]</sup>研究显示,鸡

胆汁油通过抑制拓扑异构酶Topo II活性,增强化疗药物对耐药细胞的杀伤力,从而提高化疗的效果。PENG S等<sup>[32]</sup>研究发现,鸭胆子油联合安罗替尼能够有效抑制小细胞肺癌模型裸鼠的肝转移及肝脏中肿瘤血管的生成,并且能够在一定程度上降低安罗替尼的毒性。另有研究表明,BJOEI通过抑制HIF-1 $\alpha$ 、细胞周期蛋白D1-细胞周期蛋白依赖性激酶4/6轴(cyclin D1-CDK4/6)以增强食管癌ESCC、EC109和JAR细胞的放疗敏感性,提高杀伤食管癌细胞的能力,表明鸭胆子油是一种潜在的放射治疗增敏药物<sup>[33-34]</sup>。此外,鸭胆子苦醇通过抑制肿瘤细胞中的Nrf2信号通路,以调节胰腺癌、结肠癌、乳腺癌、非小细胞肺癌等多种肿瘤细胞的MDR<sup>[35-36]</sup>。

### 5 调节机体免疫功能

肿瘤免疫治疗是继传统疗法之后的新型治疗手段。免疫疗法的目的是通过增强免疫细胞的抗肿瘤能力,使得肿瘤细胞无法完成免疫逃逸,从而发挥抗肿瘤作用<sup>[37]</sup>。近年来随着对免疫系统认识及中药研究的不断深入,中药免疫调节作用越来越受到关注。MENG J等<sup>[38]</sup>研究发现,BJOEI与抗程序性细胞死亡蛋白-1(PD-1)治疗联合使用,可以明显增加B16黑色素瘤组织中CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> T细胞和自然杀伤细胞的数量以及提高M1/M2巨噬细胞比例,将免疫抑制的肿瘤微环境(TME)转化为免疫激活状态,进而促进B16黑色素瘤模型小鼠体内的炎症活性,增强抗肿瘤作用。另有研究证实,胸腺是T细胞分化的主要部位,在抗肿瘤免疫中发挥着潜在作用,恶性黑色素瘤模型小鼠可因T细胞发育异常和凋亡而诱发胸腺萎缩<sup>[39]</sup>。SHI W R等<sup>[40]</sup>研究表明,低、中剂量鸭胆子油可不同程度地预防肝癌H22细胞诱导的小鼠胸腺萎缩,证实鸭胆子油对肝癌细胞具有免疫调节作用。

### 6 结语

通过对鸭胆子抗肿瘤作用机制的文献进行整理,我们发现大部分的研究集中在鸭胆子油的抗肿瘤效果上,但鸭胆子提取物中的具体成分及其抑制肿瘤细胞的具体机制尚不明确,制约了与鸭胆子相关的新型抗肿瘤药物的研发。未来我们可以进行设计细胞及动物实验,进一步研究并证实鸭胆子油中抗肿瘤效果强且副作用较少的活性成分,并完善其抗肿瘤的药理作用机制,为研发出具有抗肿瘤特效的药物及临床运用开辟新的途径和方法。

#### 参考文献

[1] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:2020版.一部[M].北京:中国医药科技出版社,2020:315.

- [2] YAN Z, GUO G F, ZHANG B. Research of Brucea javanica against cancer[J]. Chin J Integr Med, 2017, 23 (2): 153.
- [3] ZHANG J, XU H X, DOU Y X, et al. Major constituents from Brucea javanica and their pharmacological actions[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 853119. doi: 10.3389/fphar.2022.853119.
- [4] 张涛, 孙昉昉, 李耀辉, 等. 基于网络药理学探讨鸭胆子对肺癌的作用机制[J]. 世界中医药, 2020, 15 (20): 3025.
- [5] 杜彦鹏, 李进伟, 刘元法. 低温溶剂结晶法富集鸭胆子油不饱和脂肪酸乙酯[J]. 中国油脂, 2020, 45 (11): 58.
- [6] 孙琳, 赵安聚, 魏玉成, 等. 鸭胆子油治疗中晚期原发性肝癌的研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26 (15): 1707.
- [7] 赵楠, 李玉花, 吴效科, 等. 鸭胆子油乳及联合顺铂对卵巢癌SKOV3裸鼠移植瘤生长抑制的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35 (1): 57.
- [8] 黄丽霞, 胡松, 冯凌雁, 等. 鸭胆子油联合卡培他滨通过抑制Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路诱导人结肠癌细胞周期阻滞和增殖抑制[J]. 中药药理与临床, 2018, 34 (3): 115.
- [9] 杨春娇. 中药鸭胆子及其天然产物单体在结肠癌中的作用及分子机制的研究[D]. 北京: 中国医科大学, 2023.
- [10] 刘思园, 蔡萌, 李春建, 等. 鸭胆子苦醇抑制结肠癌细胞增殖与Nrf2通路相关性研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2018, 25 (4): 243.
- [11] WANG T, CHEN Z Y, CHEN H, et al. Brusatol inhibits the growth of renal cell carcinoma by regulating the PTEN/PI3K/AKT pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2022, 288: 115020. doi: 10.1016/j.jep.2022.115020.
- [12] WANG D X, QU X Q, ZHUANG X B, et al. Seed oil of Brucea javanica Induces cell cycle arrest and apoptosis via reactive oxygen species-mediated mitochondrial dysfunction in human lung cancer cells[J]. Nutr Cancer, 2016, 68 (8): 1394.
- [13] CARNEIRO B A, EL-DEIRY W S. Targeting apoptosis in cancer therapy[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2020, 17 (7): 395.
- [14] KASHYAP D, GARG V K, GOEL N. Intrinsic and extrinsic pathways of apoptosis: role in cancer development and prognosis[J]. Adv Protein Chem Struct Biol, 2021, 125: 73.
- [15] DEBNATH J, GAMMOH N, RYAN K M. Autophagy and autophagy-related pathways in cancer[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2023, 24 (8): 560.
- [16] 赵韦欣, 王晴, 王梦齐, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨鸭胆子治疗结肠癌的作用机制[J]. 中草药, 2023, 54 (6): 1850.
- [17] OH E T, KIM C W, KIM H G, et al. Brusatol-mediated inhibition of c-myc increases HIF-1 $\alpha$  degradation and causes cell death in colorectal cancer under hypoxia[J]. Theranostics, 2017, 7 (14): 3415.

- [18] XIE J H, LAI Z Q, ZHENG X H, et al. Apoptotic activities of brusatol in human non-small cell lung cancer cells: involvement of ROS-mediated mitochondrial-dependent pathway and inhibition of Nrf2-mediated antioxidant response[J]. *Toxicology*, 2021, 451: 152680. doi: 10.1016/j.tox.2021.152680.
- [19] YAN Z, ZHANG B, HUANG Y Y, et al. Involvement of autophagy inhibition in Brucea javanica oil emulsion-induced colon cancer cell death[J]. *Oncol Lett*, 2015, 9 (3): 1425.
- [20] ZHANG P F, TAO W W, LU C, et al. Bruceine A induces cell growth inhibition and apoptosis through PFKFB4/GSK3 $\beta$  signaling in pancreatic cancer[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 169: 105658. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105658.
- [21] BAGHERI E, HAJIAGHAALIPOUR F, NYAMATHULLA S, et al. The apoptotic effects of Brucea javanica fruit extract against HT29 cells associated with p53 upregulation and inhibition of NF- $\kappa$ B translocation[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12: 657.
- [22] YE L, ZHAO J F, WANG Y M, et al. Brucea javanica oil emulsion suppresses tumor growth in human cervical cancer cells through inhibition of the E6 oncogene and induction of apoptosis[J]. *Transl Cancer Res*, 2020, 9 (2): 918.
- [23] HANAHAHAN D, WEINBERG R A. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. *Cell*, 2011, 144 (5): 646.
- [24] BRABLETZ T, KALLURI R, NIETO M A, et al. EMT in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18: 128.
- [25] CHEN Z Y, HE B J, ZHAO J G, et al. Brusatol suppresses the growth of intrahepatic cholangiocarcinoma by PI3K/Akt pathway[J]. *Phytomedicine*, 2022, 104: 154323. doi: 10.1016/j.phymed.2022.154323.
- [26] LU R J, ZHAO G Z, JIANG R, et al. Brusatol inhibits proliferation and metastasis of colorectal cancer by targeting and reversing the RhoA/ROCK1 pathway[J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022: 7132159. doi: 10.1155/2022/7132159.
- [27] LEE J H, MOHAN C D, DEIVASIGAMANI A, et al. Brusatol suppresses STAT3-driven metastasis by downregulating epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma[J]. *J Adv Res*, 2020, 26: 83.
- [28] JIANG L, ZHOU J H, WU Y, et al. Brucea javanica oil inhibits tongue squamous cell invasion and metastasis by regulating miR-138-EZH2 pathway[J]. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*, 2023, 124 (6S): 101611. doi: 10.1016/j.jormas.2023.101611.
- [29] BUKOWSKI K, KCIUK M, KONTEK R. Mechanisms of multidrug resistance in cancer chemotherapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (9): 3233.
- [30] 赵楠. 鸦胆子油乳及其联合顺铂对卵巢癌SKOV3细胞内外生长抑制作用的研究[D]. 哈尔滨: 东北林业大学, 2015.
- [31] 汤涛, 蒙凌华, 陈陵际, 等. 鸦胆子油乳具有多药耐药逆转和拓扑异构酶II抑制作用[J]. *中国药理学通报*, 2001, 17 (5): 534.
- [32] PENG S, DONG W H, CHU Q Q, et al. Traditional Chinese medicine Brucea javanica oil enhances the efficacy of anlotinib in a mouse model of liver-metastasis of small-cell lung cancer[J]. *In Vivo*, 2021, 35 (3): 1437.
- [33] PAN P, YANG B X, GE X L. Brucea javanica seed oil enhances the radiosensitivity of esophageal cancer by inhibiting hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$ , in vitro and in vivo[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15 (3): 3870.
- [34] QIU Z H, ZHANG W W, ZHANG H H, et al. Brucea javanica oil emulsion improves the effect of radiotherapy on esophageal cancer cells by inhibiting cyclin D1-CDK4/6 axis[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25 (20): 2463.
- [35] YU X Q, SHANG X Y, HUANG X X, et al. Brusatol: a potential anti-tumor quassinoid from Brucea javanica[J]. *Chin Herb Med*, 2020, 12 (4): 359.
- [36] HE T, ZHOU F L, SU A P, et al. Brusatol: a potential sensitizing agent for cancer therapy from Brucea javanica[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 158: 114134. doi: 10.1016/j.biopha.2022.114134.
- [37] 张川川, 谭颖, 王铭遥, 等. 肿瘤免疫治疗研究进展[J]. *生命的化学*, 2022, 42 (11): 2011.
- [38] MENG J, YU Z X, CHEN H Y, et al. Brucea javanica oil emulsion significantly improved the effect of anti-programmed cell death protein-1 immunotherapy[J]. *Phytomedicine*, 2022, 107: 154446. doi: 10.1016/j.phymed.2022.154446.
- [39] CHEN X J, XU Z Y, LU M, et al. Paeonol inhibits melanoma growth by targeting PD1 through upregulation of miR-139-5p[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2023, 656: 86.
- [40] SHI W R, LIU Y, WANG X T, et al. Antitumor efficacy and mechanism in hepatoma H22-bearing mice of Brucea javanica oil[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 217494. doi: 10.1155/2015/217494.

第一作者: 李园香 (1999—), 女, 硕士研究生在读, 研究方向为中药抗肿瘤药理研究。

通讯作者: 周锦勇, 医学博士, 研究员, 硕士研究生导师。 jinyongzhou@njucm.edu.cn

收稿日期: 2023-09-19

编辑: 蔡强