

· 综 述 ·

川芎嗪对癌症相关细胞因子作用的研究进展

冯全服^{1,2}, 曾 莉², 李文林², 杨 斓²(江苏先声药业集团, 江苏 南京 210042; 南京中医药大学, 江苏 南京 210046)

摘要: 综述川芎嗪对癌症相关细胞因子的作用, 为临床研究提供参考。结果发现, 川芎嗪可以通过对血管内皮生长因子(VEGF), Th1/Th2 型细胞因子, 肿瘤坏死因子 α (TNF α), 白细胞介素-8(IL-8), 碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)的作用而发挥一定的辅助抗肿瘤作用。

关键词: 川芎嗪; 肿瘤; 细胞因子; 综述

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2013)04-0433-04

doi: 10.3969/j.issn.1003-9783.2013.04.029

癌症是由于控制细胞生长增殖机制失常而引起的疾病。细胞因子作为一种主要的体液因子在肿瘤的发生发展过程中扮演着十分重要的角色。川芎嗪(tetramethylpyrazine, TMP)是中药川芎的主要化学成分, 化学名为四甲基吡嗪, 研究发现其对心血管系统、血液系统、中枢神经系统等具有广泛的药效作用, 而其抗肿瘤方面的生物活性, 如直接杀伤癌细胞, 逆转多种癌耐药细胞多药耐药, 抗肿瘤转移等作用虽也见有报道, 却鲜有系统的总结, 为此, 本文对近年来国内外 TMP 对肿瘤环境下不同细胞因子的影响进行综述, 以期为进一步扩大其临床适用范围提供参考。

1 对血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的作用

1.1 VEGF 及其与肿瘤的关系 VEGF 是对血管内皮细胞具有特异性的肝素结合生长因子, 可在体内诱导血管新生。近来发现 VEGF 能作为肿瘤细胞的生存因子, 通过自分泌功能对抗放疗和化疗。肿瘤的血管生成有多种生长因子参与, VEGF 被认为是其中最重要的因子, 体积大于 2~3 mm³ 的肿瘤要靠血管提供养料和氧气, 通过血管生长因子如 VEGF 生成

血管, 且肿瘤细胞自身可以分泌 VEGF, 接触到受体后刺激内皮细胞增殖并迁移到肿瘤内形成新的血管, 新生的血管为肿瘤细胞进入血液循环和远端转移提供路径。VEGF 升高的肿瘤更容易表现出肿瘤的血管增加、转移、化学抗性和预后不良^[1]。VEGF 还可以影响树突状细胞的分化成熟及抗原递呈功能, 进一步影响细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)的扩增、活化及肿瘤细胞对 CTL 杀伤的敏感性。

1.2 TMP 对 VEGF 的影响 见表 1。

2 对 Th1/Th2 型细胞因子的作用

2.1 Th1/Th2 型细胞因子与肿瘤的关系 Th1 细胞主要分泌 IL-2, IFN- γ , IFN- α , TNF- β , 主要介导细胞毒和局部炎症有关的免疫应答, 辅助抗体生成, 清除细胞内细菌病毒及肿瘤细胞。Th2 细胞主要分泌 IL-4, IL-5, IL-6 和 IL-10, 可发挥肿瘤免疫抑制作用。人在正常的生理情况下, Th1、Th2 两类细胞处于相互抑制、相互转化的平衡状态, 一旦平衡被打破, 机体就会处于 Th1 优势或 Th2 优势的漂移状态, 从而出现各种病理反应, 甚至发生肿瘤。研究发现, 多数肿瘤患者体内呈现 Th2 优势的漂移状态, 患者血清的细胞因子水平亦表现为 Th2 优势状态,

收稿日期: 2013-01-07

作者简介: 冯全服, 男, 博士研究生, 副教授, 研究方向: 中医药抗肿瘤研究。Email: Fengquanfu@sincere.com。通讯作者: 曾莉, 博士, 博士生导师, 教授, 研究方向: 中医药防治术后腹腔粘连研究。Email: zengbingli@163.com。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81273638); 江苏省高校研究生科研创新计划资助项目(CXZZ12_0620)。

表 1 TMP 对 VEGF 的影响

参考文献	试验类型	试验结果
[2]	动物试验	TMP 能抑制小鼠小细胞肺癌的生长, 其机制可能与抑制 VEGF 表达、降低肿瘤微血管密度有关。
[3]	动物试验	TMP 能抑制小鼠 Lewis 肺癌肿瘤体积、重量、肺转移灶数及降低微血管密度, 抑制肿瘤细胞 VEGF 的表达。
[4]	体外实验	TMP 能使血管内皮细胞内 VEGF 表达下调, 显著抑制人体静脉内皮细胞 VEC-304 的增长。并认为, 肿瘤细胞与 VEC-304 具有相似的特点, 肿瘤的生长和转移依赖新血管的生成。TMP 能抑制血管内皮细胞的生长并促进其凋亡, 使血管内皮细胞内 VEGF 的表达下调, 从而发挥抗肿瘤作用。
[5]	体外实验	用放射配体受体结合分析法 (RBA) 观测 TMP 对 VEGF 受体最大结合容量和解离常数的影响, 结果, TMP 作用下 VEGF 受体与 125I-VEGF 结合的亲和力下降, VEGF 受体数目下降, TMP 抑制其结合。
[6]	体外试验, 在体试验	体外试验发现 TMP 可以抑制 VEGF 介导的人脐静脉血管内皮细胞迁移和血管生成。在体试验发现 TMP 可以减少 CD34 和 VEGF 在原始肿瘤中的表达, 从而减少了肺部转移结节。
[7]	体外试验	盐酸 TMP 对 Hep G2 肝癌细胞中 VEGF 的基因转录和蛋白表达均有一定抑制作用。
[8]	体外试验	TMP 可抑制血管内皮生长因子诱导 HL-60 白血病细胞的增殖, 并下调 VEGF 蛋白的表达。

并且随着肿瘤分化程度的降低, 这种趋势更为明显, 提示肺癌患者由于 Th1 细胞的抑制, 细胞免疫功能不能有效地激活, 从而不利于机体组织以细胞免疫为主的抗肿瘤免疫反应, 使肿瘤细胞得以生存发展^[9]。此现象的出现有以下几种原因: (1)细胞因子间的调节作用, 其中 IL-10 是抑制 Th1 型细胞因子应答的主要因子, 同时是介导 Th2 型细胞因子应答的因

子; 而 IL-4 是诱导 IL-10 产生的细胞因子。(2)转录因子的作用, 研究发现 bet 作为一种转录因子可正调控 Th1 类细胞因子的发育, 而 GATA3 是调控 Th2 类细胞因子表达的转录因子。(3)其他调节途径, 如树突状细胞作为抗原提呈细胞受到不同的抗原刺激时, 可表达不同的细胞因子, 从而导致 Th1/Th2 的平衡紊乱, 出现肿瘤免疫逃逸的发生。

表 2 TMP 对 Th1/Th2 型细胞因子的作用

参考文献	试验类型	试验结果
[10]	体外试验及临床试验	TMP 可促进肺癌细胞株和肺癌患者外周单核细胞 (PBMC) 的 Th2 优势状态向 Th1 方向逆转。
[11]	体外试验	卵巢恶性肿瘤患者出现典型的 Th1/Th2 漂移现象与 T-bet 和 GATA3 的表达水平有相关性。TMP 能降低 Th2 类细胞因子和 GATA3 的表达, 提高 Th1 类细胞因子和 T-bet 的表达。
[12]	体外试验	TMP 在下调 Th2 类因子及其转录因子 GATA3 表达的同时, 可以上调 Th1 类因子及其转录因子 T-bet 的表达。

2.2 TMP 对 Th1/Th2 型细胞因子的作用 见表 2。

3 对肿瘤坏死因子 α (TNF α)、人脐静脉血管内皮细胞组织因子 (HUVEC-TF) 的作用

3.1 TNF α 、HUVEC-TF 与肿瘤的关系 TNF α 是由 Th1 细胞分泌, 其生物活性是导致肿瘤细胞出血坏死, 相关研究显示, TNF α 在肿瘤患者体内水平升高, 但实际升高值并不能发挥理论上应有的抗肿瘤效应。可能由于 TNF α 只是机体免疫反应的某个环节, 在机体其他免疫功能受损较重的情况下, TNF α 行使其抗肿瘤效应的优势未能显示出来。TNF α 可诱导血管内皮细胞组织因子的表达, 组织因子 (TF) 在

人脐静脉血管内皮细胞 (HUVEC) 膜表面的表达增加可激活凝血途径, 为肿瘤介导的高凝状态机制之一。此外, TNF- α 在肿瘤引发的食欲减退中发挥重要作用, 这些因子很可能导致体内促肾上腺皮质激素释放激素 (CRH) 的水平上升, CRH 可抑制进食, 同时可激活一些对葡萄糖敏感的神经元, 这也加剧了进食的减少, 而食欲不振引起的营养不良, 是肿瘤恶病质的衡量标准之一。

3.2 TMP 对 TNF α 、HUVEC-TF 的作用 见表 3。

4 对白细胞介素-8 (IL-8) 的作用

4.1 IL-8 与肿瘤的关系 IL-8 是一种细胞因子, 为

表 3 TMP 对 TNF α 、HUVEC-TF 的作用

参考文献	试验类型	试验结果
[13]	体外试验	TNF α 可诱导血管内皮细胞 TF 的表达, TMP 具有在 mRNA 水平抑制 TNF α 刺激血管内皮细胞 TF 表达的作用。
[14]	体外试验	TNF α 诱导 HUVEC TF 的表达, PKC 及 NF- κ B 的活化发挥着重要的作用; TMP 通过影响 PKC 途径及 NF- κ B 的活化而抑制 TNF α 诱导 TF 的表达。

趋化因子超家族中的一员。趋化因子与肿瘤生长和转移有密切关系，其中研究较为深入的是 IL-8。在许多肿瘤组织中均可检测到 IL-8 蛋白质分泌及其 mRNA 表达，而在其相应的正常组织中 IL-8 不表达或呈低表达状态，说明 IL-8 与肿瘤发生、发展有关^[15]。恶性肿瘤细胞可以分泌大量 IL-8，自分泌的 IL-8 又可促进肿瘤细胞的浸润和迁移。

4.2 TMP 对 IL-8 的影响 Yin J 等^[16]通过体外试验研究发现，TMP 阻断细胞外信号调节激酶 ERK1/2 和 p38 磷酸化，通过下调人体卵巢癌细胞（SKOV3）的 IL-8 表达而抑制了肿瘤细胞的转移。

5 对碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)的作用

5.1 bFGF 与肿瘤的关系 bFGF 作为一种细胞丝裂原和促血管生成因子，在许多肿瘤的生长中起着重要的作用。许多肿瘤细胞存在 bFGF 受体(bFGFR)的高表达，通常比正常细胞高 10 倍以上，有的肿瘤细胞(神经胶质瘤、横纹肌肉瘤、白血病、肺癌、黑色素瘤、肝癌等)既表达 bFGF 又表达 bFGFR。b-FGF 参与肿瘤病理过程的途径主要是通过其促增殖作用和促血管生成作用实现的。

bFGF 可通过自分泌和(或)旁分泌作用直接刺激肿瘤细胞，研究发现，bFGF 对许多细胞，特别是对中胚层如神经外胚层来源的绝大部分细胞均有促有丝分裂作用，如对于肌纤维母细胞、纤维母细胞、血管平滑肌细胞，内皮细胞增殖分裂也有显著作用。

在血管形成的调控中，bFGF 也起着关键作用。体内几乎所有细胞都可产生 bFGF，如成纤维细胞、巨噬细胞和内皮细胞等。bFGF 最初被认为是一种强烈的血管生成因子，能促进表皮及内皮细胞再生，促进内皮细胞分裂，诱导其从基膜中分离出来，以刺激内皮细胞向肿瘤组织趋化运动并形成管状结构，还可提高组织中纤维蛋白溶解酶原激活因子类（Pas）及诱导内皮细胞产生其他蛋白酶，是血管形成较为直接的诱导物。bFGF 的促血管生成作用可能参与了多种肿瘤的恶性转化^[17]。

5.2 TMP 对 bFGF 的影响 黄正华等^[18]研究表明，TMP 对体外培养的 SGC-7901 胃腺癌细胞 bFGF 蛋白分泌具有一定的抑制作用，但不能抑制其 mRNA 的表达。

6 对转化生长因子(TGF-β)的作用

6.1 TGF-β 与肿瘤的关系 TGF-β 是介导肿瘤免疫逃逸最有效的免疫抑制分子，它能广泛抑制肿瘤患者的免疫系统，使肿瘤细胞逃避机体免疫监视功能而迅速增殖，通过自分泌-旁分泌途径为肿瘤自身的生存及发展提供有利的环境。研究者发现 TGF-β 可以通过泛素连接酶 TRAF6 激活 TAK1 激酶，而 TAK1 激酶产生连锁反应激活其他的应激活化激酶，最终导致细胞凋亡。该研究意味着可以以 TGF-β 为靶点治疗晚期癌症，如乳腺癌和前列腺癌^[19]。

6.2 TMP 对 TGF-β 的影响 见表 4。

表 4 TMP 对 TGF-β 的影响

序号	试验类型	试验结果
[7]	体外试验	TMP 对体外培养的 Hep G2 肝癌细胞中 TGF-β 的基因转录和蛋白表达均有一定抑制作用。
[20]	体外试验	TMP 可下调人宫颈癌细胞(Hela)分泌的免疫抑制分子 TGF-β1 的含量，TGF-β1 可能是 Hela 细胞分泌的优势免疫抑制分子。

7 小结与展望

现有研究表现，细胞因子在肿瘤的发生发展中扮演着重要的角色。肿瘤细胞分泌免疫抑制分子抑制免疫功能以逃避免疫监视，是肿瘤发生发展的重要机制。许多肿瘤的生物及化学药物体内抗癌效果欠佳，与肿瘤局部形成的深度免疫抑制状态密切相关。研究发现，某些肿瘤细胞培养上清具有免疫抑制作用，是其分泌的免疫抑制分子造成，报道较多的有 TGF-β1、VEGF、IL-4、IL-6 和 IL-10^[21]。细胞因子作为一种主要的体液因子在肿瘤恶病质的发生发展过程中也扮演着十分重要的角色，大部分细胞因子与肿瘤导致机体异常消耗时的代谢变化有关，

许多细胞因子已经被证实可以造成恶病质患者的多种代谢紊乱。在这些代谢紊乱中，脂质代谢紊乱，骨骼肌细胞中蛋白分解作用，程序性死亡以及急性期蛋白的合成均已被报道^[22]。

临床上 TMP 临床应用广泛，涉及内科、骨伤科、妇产科、儿科、皮肤科、五官科疾病等多种疾病，最常用于心脑血管疾病。综上所述，TMP 对多种肿瘤相关性细胞因子具有明显的活性作用。药效学研究证明，TMP 具有广谱抗癌活性，主要集中在：(1)直接抗癌作用。即 TMP 可以抑制肝癌细胞株 HepG2 细胞的增殖，降低纤溶酶原激活物抑制剂的数量，抑制其活性，从而抑制肝癌的进展^[23]；能减少

C57BL 小鼠 Lewis 肺癌和小鼠小细胞肺癌肿瘤体积、重量,减少肺癌转移灶数,稳定病灶,降低肿瘤微血管密度,提高荷瘤小鼠的生存质量^[22]。(2)抑制肿瘤转移的作用。TMP 能减少小鼠黑色素瘤肺转移灶数目,增加其血清 iNOS 和 NO 含量,从而抑制小鼠黑色素瘤 B16-F1 细胞的肺转移^[24];也可增加高转移人巨细胞肺癌 PGCL3 细胞的黏附,抑制 PGCL3 细胞对 Boyden 小室的侵袭,抑制血小板与 PGCL3 和低转移人肺腺癌 PAa 细胞侵袭的协同作用^[25]。(3)TMP 逆转癌耐药细胞多药耐药的作用。大量研究证明,肿瘤多药抗药性细胞膜 P 糖蛋白(P-gp)出现过度表达,致使细胞内药物浓度降低,导致抗药性的产生,钙拮抗剂异博定等药对 P-gp 具有阻断作用,使抗药性细胞恢复其敏感性。TMP 为一弱钙拮抗剂,可逆转多种肿瘤细胞株的抗药耐药性,并对谷胱甘肽合成酶(GSHs)、超氧化物歧化酶(GSHPx)的活性具有降低作用^[26]。

可见,TMP 可能通过干预多种细胞因子而提高机体对肿瘤的免疫监视,抑制肿瘤转移及肿瘤恶病质的发生发展,有望成为有效的肿瘤治疗辅助药物,但目前的研究多集中在体外试验及动物试验,尚需更多的临床试验进一步证实。

参考文献:

- [1] 柴莹,宋恺,沈钢. 川芎嗪对肿瘤细胞的 VEGF 表达和肿瘤血管内皮细胞生长的影响[J]. 国际中医中药杂志, 2009, 31(1): 71-72.
- [2] 刘志良,崔伦伯. 川芎嗪对小鼠小细胞肺癌血管生长和 VEGF 表达的抑制[J]. 辽宁医学院学报, 2009, 30(1): 13-16.
- [3] 徐晓玉,严鹏科,陈刚,等. 川芎嗪对小鼠肺癌血管生长和 VEGF 表达的抑制[J]. 中国药理学通报, 2004, 20(2): 151-154.
- [4] 彭军,姜丹,吴银霞. 川芎嗪诱导血管内皮细胞的凋亡及对 VEGF 表达的影响[J]. 中华实用中西医杂志, 2006, 19(21): 2562-2564.
- [5] 丰俊东,徐晓玉,胡益勇,等. 川芎嗪对 VEGF 受体与其放射性配体结合的抑制[J]. 中国药理学通报, 2005, 21(8): 939-942.
- [6] Chen L, Lu Y, Yang Z, et al. Ligustrazine inhibits B16F10 melanoma metastasis and suppresses angiogenesis induced by vascular endothelial growth factor[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 386(2): 374-379.
- [7] 侯清玉,杨秀萍. 盐酸川芎嗪对 HepG2 肝癌细胞诱导分化及相关细胞因子表达的影响[D]. 北京:首都师范大学, 2009.
- [8] Fan K, Li ZM. Effect of tetramethylpyrazine on proliferation of HL-60 leukemic cells induced by vascular endothelial growth factor[J]. Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research, 2008, 12(16): 3163-3166.
- [9] 黄萍萍,唐德桑,吴平,等. 肺癌患者 Th1/Th2 细胞因子的免疫反应状态变化及临床意义[J]. 实用医技杂志, 2007, 14(13): 1657-1657.
- [10] 肖伟,郑春燕,孙继平,等. 肺癌患者 Th1/Th2 状态及川芎嗪的调节作用[J]. 上海免疫学杂志, 2001, 21(4): 56-58.
- [11] 高婷,凌斌,赵卫东,等. 卵巢恶性肿瘤免疫状态与转录因子 T-bet/GATA3 相关性及其川芎嗪干预研究[J]. 南京中医药大学学报(自然科学版), 2007, 23(2): 85-88.
- [12] 赵卫东,凌斌,刘雨生. 卵巢恶性肿瘤患者 Th2 优势状态及其逆转研究[D]. 合肥:安徽医科大学, 2004.
- [13] 熊石龙,文志斌,王前,等. 川芎嗪对肿瘤坏死因子致血管内皮细胞组织因子表达的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2007, 17(19): 2330-2333.
- [14] 熊石龙,文志斌,何晓凡,等. 川芎嗪抑制肿瘤坏死因子 α 诱导人脐静脉血管内皮细胞组织因子表达的机制研究[J]. 广东医学杂志, 2008, 29(4): 545-548.
- [15] 景士兵,王振元,王者生. 细胞因子(IL-8)与肿瘤研究进展[J]. 中国肺癌杂志, 2002, 5(1): 71-71.
- [16] Yin J, Yu C, Yang Z, et al. Tetramethylpyrazine inhibits migration of SKOV3 human ovarian carcinoma cells and decreases the expression of interleukin-8 via the ERK1/2, p38 and AP-1 signaling pathways[J]. Oncol Rep, 2011, 26(3): 671-679.
- [17] 刘杰,范宗宪. 垂体肿瘤转化基因和碱性成纤维细胞生长因子与肿瘤的相关性[J]. 黑龙江医药科学, 2009, 32(5): 55-56.
- [18] 黄正华,邹移海. 川芎嗪对胃腺癌细胞 bFGF 分泌和表达的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2009, 11(3): 196-198.
- [19] Sorrentino A, Thakur N, Grimsby S, et al. The type I TGF- β receptor engages TRAF6 to activate TAK1 in a receptor kinase-independent manner[J]. Nature cell biology, 2008, 10(10): 1199-1207.
- [20] 张雯柯,郝淑维. 3 种抗癌中药制剂影响 Hela 细胞免疫抑制分子分泌的研究[D]. 石家庄:河北医科大学, 2008.
- [21] 崔激,王润田. 6 种抗癌中药制剂影响 Colon26 肿瘤细胞免疫抑制及相应靶分子分泌的研究[D]. 石家庄:河北医科大学, 2006.
- [22] 徐超,王光陆,宋海峰,等. 肿瘤恶病质中细胞因子及转录因子作用机制的研究进展[J]. 中国疗养医学, 2011, 20(7): 633-635.
- [23] 杨长春,韩盈,张安生,等. 黄芪、当归及川芎嗪等活血化瘀药对肝癌细胞株 HepG2 纤溶酶原激活物抑制剂 1 表达的影响[J]. 中国临床康复, 2005, 9(19): 212.
- [24] 鲁向明,王仲,陈景三. 川芎嗪诱导 iNOS 和 NO 表达抗荷黑色素瘤鼠肺转移[J]. 中国现代医学杂志, 2006, 16(21): 3208-3210.
- [25] 张培彤,裴迎霞,祁鑫,等. 活血药对人肺癌细胞黏附和侵袭的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 1999, 19(2): 103-105.
- [26] 高健,段大航,蔡秀荣. 川芎嗪逆转癌耐药细胞多药耐药的实验研究现状[J]. 内蒙古中医药, 2007, 26(9): 54-55.

(编辑:梁进权)