

## 金荞麦抗肿瘤研究进展

林洪生

(中国中医研究院广安门医院肿瘤科, 北京 100053)

[关键词] 威麦宁; 金荞麦; 抗肿瘤; 单宁; 药效学; 综述

[中图分类号] R735.7; R349.65 [文献标识码] A [文章编号] 1672-1977(2004)01-0072-03

金荞麦(*Fagopyrum cymosum* Meisn.)为蓼科荞麦属植物,威麦宁胶囊是从其干燥根茎中提取的抗癌活性物质制成的用于治疗肿瘤的国家二类中药新药。其抗癌活性物质是一组缩合性单宁化合物,20世纪80年代以来,国内外学者从化学成分、药效学、作用机制及临床应用等方面对其抗癌活性展开了大量研究,现综述如下。

### 1 化学成分研究

刘永隆等<sup>[1]</sup>从金荞麦根茎中分得化合物甲、乙、丙三种成分,化合物甲为其主要有效成分,将化合物甲制备成甲基衍生物、甲基化乙酸酯和全乙酸酯后进行了结构鉴定,证实化合物甲是双聚原矢车菊苷元,化合物乙和丙分别鉴定为海柯皂苷元和 $\beta$ -谷甾醇。张雯洁等<sup>[2,3]</sup>在分析了威麦宁的化学组成后,进一步对其酚性成分进行了研究,经葡聚糖凝胶和大孔吸附树脂柱层析反复分离得到6个酚性化合物,鉴定为一类原花色素的缩合性单宁化合物,包括:3,4-二羟基苯甲酸、没食子酸、(-)表儿茶素、(-)表儿茶素-3-O没食子酸酯、原矢车菊素 B-2、原矢车菊素 C-1,其中原矢车菊素 B-2 为主要成分,含量为该活性部位的 0.19%。

### 2 药效学研究

研究发现在化学结构上具有多羟基的单宁具有十分广泛的生物活性,如抗突变、抑制致癌促进因子等抗肿瘤作用,表明单宁化合物作为抗癌剂具有广阔的应用前景<sup>[4,5]</sup>。

#### 2.1 抑瘤作用

2.1.1 体外抑瘤作用 金荞麦提取物对多种人癌细胞有显著杀伤、抑制作用。梁明达等<sup>[6]</sup>和孟凡虹等<sup>[7]</sup>的研究表明,金荞麦根茎中的有效成分为大分子缩合单宁的 D 组分,即为威麦宁(代号金 E),应用癌细胞直接杀伤试验和集落形成刺激试验证实,金 E 浓度为 125  $\mu\text{g}/\text{ml}$  时,对癌细胞有明显杀伤作用,对肺腺癌细胞(GLC)、宫颈鳞癌细胞(Hela)、胃腺癌细胞(SGC-7901)、鼻咽鳞癌细胞(KB)的杀伤率分别为 92.1%、85.5%、78.2%、74.3%,对这 4 种人癌细胞的集落生长起到 70% 以上的抑制作用,尤以 GLC、Hela 细胞为著。而且其杀伤、抑制癌细胞生长的作用随药物浓度和时间的增加而明显增强,呈正相关,有明显的有规律的剂量-效应依赖关系。

美国贝勒医学院的 Pui-Kwong Chan 教授<sup>[8]</sup>取 10 种来源于不同组织器官的人体癌细胞,研究金荞麦提取物对这些癌细胞生长的影响。对人癌细胞在不同浓度(15、30、45、60

及 120  $\mu\text{g}/\text{ml}$ )金荞麦提取物的作用下,48~96 h 后呈现的生长曲线研究发现,肝(HepG2)、白细胞(K562)、肺(H460)、结肠(HCT116)及骨骼(U2OS)来源的癌细胞的生长受到显著抑制,其中肝癌细胞最为敏感,癌细胞生长 50% 受到抑制的金荞麦浓度( $G_{50}$ )范围在 25~40  $\mu\text{g}/\text{ml}$  之间。而金荞麦对 HeLa(子宫颈)及 OVCAR-3(卵巢)细胞的生长有轻微的抑制作用( $G_{50} > 120 \mu\text{g}/\text{ml}$ )。只有当金荞麦的浓度超过 60  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ,才对前列腺癌细胞(DU145)与脑癌细胞(T98G)的生长产生抑制作用。另一方面,金荞麦能够促进乳腺癌细胞(MCF-7)的生长,可能的原因是由于金荞麦中含有植物类固醇物质,与 MCF-7 细胞中的激素受体发生相互作用而导致的。此项研究还发现,金荞麦与道诺霉素(daunomycin)对细胞生长的抑制具有协同作用,金荞麦与道诺霉素联合应用的疗效要强于只用其中的一种。

刘红岩等<sup>[9]</sup>的研究则表明,金荞麦提取物对 B16-BL6 细胞和人纤维肉瘤 HT-1080 细胞增殖无明显抑制作用。

2.1.2 体内抑瘤作用 徐国辉等<sup>[10]</sup>发现金荞麦根对接种于小鼠的 Lewis 肺癌及子宫颈瘤 U<sub>14</sub> 有显著的抑制作用。杨体模等<sup>[11]</sup>对此有进一步证实,在其对金荞麦的有效成分金荞麦 E 的药理研究中发现,金荞麦 E 能显著抑制小鼠移植性肉瘤 S<sub>180</sub>、子宫颈瘤 U<sub>14</sub> 及 Lewis 肺癌的生长,最大抑瘤率分别为 56.44%、48.22%、55.48%,但不能延长带白血病 P388 小鼠的存活时间。马云鹏等<sup>[12]</sup>利用小鼠肾囊膜下移植法评价金荞麦提取物金 E 对 12 例肺癌组织块异种移植后治疗的敏感性,并观察了其对于荷瘤小鼠的毒副作用,移植试验可评价率为 10/12,以移植前后癌组织体积改变小于 -10(体视测量单位)为有效标准,发现金 E 的有效比为 4/10,且肺鳞癌对金 E 治疗的敏感性高于其它组织类型的肺癌,对荷瘤小鼠无明显毒副作用。

2.2 抑制肿瘤细胞的侵袭和转移 肿瘤侵袭及转移是肿瘤病人治疗失败的主要原因,控制肿瘤侵袭和转移是彻底治愈癌症的关键。刘红岩等<sup>[9]</sup>以人工重组基底膜及小鼠黑色素瘤高转移株自发性肺转移模型观察了金荞麦提取物对 B16-BL6 细胞的体外抗侵袭活性和体内抗转移作用;用聚丙烯酰胺凝胶电泳法进一步观察了其对人纤维肉瘤 HT-1080 细胞 IV 型胶原酶的产生及活性的影响;同时用 WST(water-soluble sulfonated tetrazolium)法观察了该药的细胞毒性。实验结果表明,金荞麦提取物在 100 mg/L 剂量下能明显抑制

[作者简介] 林洪生(1949-),女,教授、主任医师。

B16-BL6 细胞侵袭;在 200 mg/kg 剂量下能有效抑制 B16-BL6 黑色素瘤细胞在 C57/BL6 小鼠体内自发性肺转移。该药能抑制 HT-1080 细胞 IV 型胶原酶基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)的产生,但对酶的活性无明显影响。该药对 B16-BL6 和 HT-1080 细胞无明显细胞毒作用。说明金荞麦提取物具有明显的抗癌侵袭和转移的作用,加上口服用药方便,值得深入研究。

2.3 肿瘤预防作用 董玉宁等<sup>[13]</sup>的研究发现,威麦宁对亚硝胺类化学致癌因子诱发的小鼠肺肿瘤有显著抑制和阻断作用。在此项研究中,灌胃威麦宁的预防组小鼠的死亡率、肺肿瘤总诱发率、恶性肿瘤发生率和自行死亡鼠诱瘤比(诱发肿瘤鼠数/自行死亡鼠数)均明显低于单纯皮下注射二乙基亚硝胺诱发肿瘤的实验组,提示威麦宁有降低肺肿瘤诱发率、抑制靶细胞的肿瘤性转归等作用,显示威麦宁在预防肺肿瘤方面有一定的作用。

2.4 免疫功能促进和保护作用 杨体模等<sup>[14]</sup>用印度墨汁法测定口服金荞麦 E 对小鼠网状内皮系统吞噬功能的影响,结果表明口服金荞麦 E 不仅能显著提高正常小鼠网状内皮系统的吞噬指数 K 及吞噬指数  $\alpha$ ,而且能对化疗药物氟尿嘧啶和环磷酰胺诱导的小鼠网状内皮系统吞噬功能低下的副作用,同时还能提高荷瘤小鼠网状内皮系统的吞噬指数  $\alpha$ ,说明金荞麦 E 对机体免疫功能有提高和保护作用,是一个良好的免疫促进剂,有利于临床上对化疗的支持。傅体辉等<sup>[15]</sup>则研究了威麦宁对 S<sub>180</sub> 肉瘤荷瘤小鼠脾 LAK 细胞活性的增强作用,发现 200 mg/kg 和 400 mg/kg 的威麦宁口服给药均能增强荷瘤小鼠脾 LAK 细胞活性 ( $P < 0.05$ ),且服用 400 mg/kg 的威麦宁还能使荷瘤小鼠获得较好的抑瘤率 (46%);但尚不清楚威麦宁对荷瘤小鼠 LAK 活性的增强作用是通过降低机体的肿瘤负荷还是直接或间接免疫调整等何种机制达到的。印德贤等<sup>[16]</sup>证实了经小鼠颈背部皮下注射药物或口服给金荞麦提取物,均可不同程度增强小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬功能,说明金荞麦增强机体免疫功能与药物对腹腔的直接刺激无关,客观上进一步说明金荞麦具有增强机体免疫功能的作用。董玉宁等<sup>[13]</sup>则发现威麦宁对二乙基亚硝胺诱发肿瘤的小鼠有保护胸腺和 T 淋巴细胞的作用。

### 3 抗癌机制研究

3.1 抑制癌细胞核酸物质 DNA、RNA 的合成代谢 梁明达等<sup>[7]</sup>用<sup>3</sup>H-TdR 掺入标记法证实金荞麦根提取物 FCR (100  $\mu$ g/ml)作用于 GLC 及 KB 细胞能明显抑制<sup>3</sup>H-TdR 的摄取,抑制 DNA 的合成;同时还发现,FCR 能使癌细胞 RNA 受破坏或合成减少,核分裂停滞于中期,并使癌细胞膜通透性破坏增加。孟凡虹等<sup>[7]</sup>同样用<sup>3</sup>H-TdR 掺入标记法证实了金荞麦提取物金 E 高浓度能明显抑制细胞内的核酸代谢。当 100 mg/L 时抑制率达 87.9%,较阳性对照组同浓度的氟尿嘧啶高,稍次于同浓度的长春新碱。金 E 终浓度降至 10 mg/L 时,胞浆内虽有许多<sup>3</sup>H-TdR 的显影银粒,但胞核内的显影银粒明显减少,抑制率达 78.5%。药物组与空白对照组相比  $P < 0.01$ 。说明金 E 的抗癌活性物质能阻止癌细胞利用 TdR 以复制新的 DNA 链,继发起引起细胞蛋白质及酶的合成与功能障碍,最终导致癌细胞死亡。

马云鹏等<sup>[17]</sup>则利用检测 DNA 与药物在体外反应模式的人 DNA 嵌合 (human DNA interaction, HDI) 方法,结合大分子前体<sup>3</sup>H-TdR 掺入法,从分子药理水平研究了金 E 对肿瘤细胞 DNA 的作用模式。实验发现:金 E 在体外能明显抑制小鼠白血病细胞 (P388) 和人胃腺癌细胞 (SGC-7901) 对<sup>3</sup>H-TdR 的掺入,其 IC<sub>50</sub> 分别为 17.86  $\mu$ g/ml 和 110.4  $\mu$ g/ml。金 E 可与 DNA 发生嵌合效应,嵌合程度与金 E 浓度和反应时间有关。低浓度和短时间反应呈现为可逆性嵌合,反之则表现为不可逆性嵌合。金 E 抑制肿瘤细胞的生长,可能是通过直接或间接作用于 DNA 代谢的某一环节来实现。依 HDI 实验结果推测,金 E 可能以间接作用为主,因为仅在毫克级浓度的药物才能与 DNA 发生明显的嵌合效应。

3.2 抑制癌细胞信号转导变异通道中的蛋白酪氨酸激酶,阻滞癌细胞的复制和繁殖 含酪氨酸基团的信号蛋白是影响癌细胞生长的关键信号蛋白,蛋白酪氨酸激酶 (protein tyrosine kinase, PTK) 抑制剂被学界认为是开发抗癌剂的重要方向。Samel 等<sup>[18]</sup>测定了荞麦精制提取物在荧光和缓和条件下对蛋白激酶的影响,观察到提取物对各种蛋白酶的抑制性具有剂量和光依赖关系,实验结果表明荞麦精制提取物中的光敏感性化合物对多种转导变异信号蛋白激酶具有抑制性,可作为增生性疾病的治疗药物。

3.3 激活癌细胞内某种特定的蛋白 C1 美国贝勒医学院的 Pui-Kwong Chan 教授<sup>[8]</sup>用 2D-凝胶蛋白电泳方法对经金荞麦处理后的 H460 细胞蛋白进行分析,发现金荞麦能诱导一种蛋白 C1 (M. W. / pI = 20K/5.9) 出现或激活,与道诺霉素 (daunomycin) 作用后相比,蛋白 C1 的增加在金荞麦作用后更明显,提示金荞麦的作用机制可能与道诺霉素不同。

3.4 抑制肿瘤细胞分泌 IV 型胶原酶,抑制癌细胞的侵袭和自发性转移 肿瘤细胞在转移过程中,至少必须二次侵袭,突破瘤周围的基底膜和二次穿过血管的基底膜。基底膜是肿瘤侵袭的主要靶点,IV 型胶原是构成基底膜的主要成分,IV 型胶原酶在肿瘤侵袭过程中发挥十分重要的作用。普遍认为 IV 型胶原酶水平可能是肿瘤的恶性程度的标志之一,设法抑制 IV 型胶原酶 MMPs 的分泌及活性,可能是有效干预癌侵袭、转移过程的途径之一。IV 型胶原酶主要有 72 ku 和 92 ku 两种亚型。刘红岩等<sup>[9]</sup>的实验表明金荞麦提取物在 100 mg/L 剂量下能明显抑制 HT-1080 细胞 MMP-2 (分子量 72 ku) 和 MMP-9 (分子量 92 ku) 的产生,72 ku 和 92 ku 两条带与对照组相比,明显减弱,但对 MMP-2 和 MMP-9 的活性无抑制作用;金荞麦提取物 200 mg  $\cdot$  kg<sup>-1</sup>  $\cdot$  d<sup>-1</sup> 连续口服 39 d,对 B16-BL6 细胞的肺转移有明显的抑制作用,8 只小鼠中有 4 只肺组织表面未见转移结节,有 2 只肺转移结节仅为 1,而对照组 9 只小鼠则 100% 发生肺转移。作为常用中草药,没有明显毒性,口服用药方便,金荞麦将为临床控制肿瘤侵袭和转移提供有用药物。

### 4 临床研究

威麦宁胶囊是在总结云南宣威地区民间用金荞麦防治肺癌的经验基础上研制成功的二类新药,民间多有应用金荞麦根口服,取其活血化瘀、清热解毒、祛邪扶正的功效,取得了较好抗癌疗效。大规模多中心的随机对照临床验证表明,

威麦宁胶囊用于以肺癌为主的肿瘤患者的治疗,安全、有效,无明显的毒副作用。对手术、化疗、放疗均不能使用的中晚期肿瘤患者,可单独使用威麦宁胶囊进行治疗,口服 6~8 粒/次,3 次/d,结果有效率(CR+PR)为 8.21%,稳定率(SD)为 78.73%,并使临床主要症状显著改善,增强机体的免疫功能,提高生存质量。威麦宁胶囊与放疗联合使用,威麦宁胶囊口服 6~8 粒/次,3 次/d,放疗采用<sup>60</sup>Co 或 X 线,给予常规放射剂量放射治疗,剂量 10 GY/次,5 次/周,共 6 周,总剂量 60~70 GY,结果威麦宁联合放疗组有效率(CR+PR)71.23%,与单用放疗对照组有效率(CR+PR)43.02%相比有明显差异,威麦宁对放疗的增益系数为 1.66<sup>[19]</sup>。

威麦宁胶囊与化疗联合使用,威麦宁胶囊口服 6~8 粒/次,3 次/d,化疗采用 EP、MVP、NP 方案,结果威麦宁联合化疗组有效率(CR+PR)40.00%,明显高于单用化疗对照组(CR+PR)的 24.32%。

在与放疗、化疗联合使用中威麦宁胶囊还表现出了较好的扶正作用,增强人体免疫功能,减轻患者咳嗽、发热、气促、血痰及胸痛等症状,并可减轻和消除放、化疗过程中的不良反应和毒副作用,使肿瘤患者的生存质量明显提高,增强患者坚持治疗的信心和对放、化疗的顺应性,使放、化疗得以顺利完成。

## 5 结 语

金荞麦是一种具有明确抗癌活性的中草药,有较广泛的抗癌谱,且能干预肿瘤细胞侵袭及转移扩散,没有明显毒性,威麦宁胶囊正是金荞麦根部提取的有效成分制备而成,值得临床推广应用,在更多的瘤种上进行科学的临床观察试验和总结。同时,其抗癌机制方面还有许多不明确之处,应该从分子水平甚至基因水平进行更深入的研究,揭示其抗癌作用的有效靶点,为临床应用提供更多的指导依据,也为有效成分进一步提纯、降低病人口服用量提供依据。

## [参考文献]

- 1 刘永隆,房其年,张秀琴,等. 金荞麦有效成分的研究[J]. 药学报,1983,18(7):545-547.
- 2 张雯洁,李兴从,刘玉青,等. 威麦宁的酚性成分[J]. 云南植物研究,1994,16(4):354-356.
- 3 姚荣成,吴友仁,杨崇仁,等. 云南产金荞麦根茎抗肿瘤有效部位的化学研究[J]. 云南植物研究,1989,11(2):215-218.

- 4 Okuda T, Mori K, Hatano T. Relationship of the structures of tannins to the binding activities with hemoglobin and methylene blue[J]. Chem Pharm Bull (Tokyo), 1985,33(4):1424-1433.
- 5 Kakiuchi N, Hattori M, Namba T, et al. Inhibitory effect of tannins on reverse transcriptase from RNA tumor virus[J]. J Nat Prod, 1985,48(4):614-621.
- 6 梁明达,贾伟,杨丽,等. 金荞麦根素体外抗癌作用的研究[J]. 云南医药,1991,12(6):364-369.
- 7 孟凡虹,包群,高倬. 金荞麦根体外培养人肿瘤细胞的抗癌研究[J]. 昆明医学院学报,1994,15(2):18-23.
- 8 Chan PK. Inhibition of tumor growth *in vitro* by the extract of *Fagopyrum cymosum* (fago-c)[J]. Life Sci, 2003,72(16):1851-1858.
- 9 刘红岩,韩锐. 金荞麦提取物抑制肿瘤细胞侵袭、转移和 HT-1080 细胞产生 IV 型胶原酶的研究[J]. 中国药理学通报,1998,14(1):36-39.
- 10 徐国辉,合天惠,周贵华,等. 金荞麦根的抗癌实验研究[J]. 中草药,1982,13(4):48.
- 11 杨体模,荣祖元,许世跃,等. 金荞麦 E 药理作用的研究[J]. 中国药理通讯,1988,5(3):24.
- 12 马云鹏,程佳,傅晓沧,等. 金荞麦提取物治疗肺癌的临床前预测研究[J]. 中国肿瘤临床,1989,16(5):309-312.
- 13 董玉宁,于曦,段丹丽,等. 威麦宁抑制 DENA 诱发小鼠肺癌发生的实验研究[J]. 四川肿瘤防治,1996,9(1):5-8.
- 14 杨体模,荣祖元,吴友仁. 金荞麦 E 对小鼠网状内皮系统吞噬功能的影响[J]. 四川生理科学杂志,1992,14(1):9-12.
- 15 傅体辉,谢之容,吴友仁,等. 威麦宁增强荷瘤小鼠脾 LAK 活性的实验研究[J]. 中国实验临床免疫学杂志,1994,6(1):43-45.
- 16 印德贤,林树楠. 金荞麦对小鼠腹腔巨噬细胞吞噬功能的影响[J]. 首都医药,1999,6(12):28-29.
- 17 马云鹏,程佳,席宁,等. 金 E 与肿瘤细胞 DNA 作用模式的探讨[J]. 中华肿瘤杂志,1989,11(2):95-97.
- 18 Samel D, Donnell-Deana A, de Witte P. The effect of purified extract of *Fagopyrum esculentum* (buckwheat) on protein kinases involved in signal transduction pathways[J]. Planta Med, 1996,62(2):106-110.
- 19 申文江. 威麦宁胶囊与放疗联合治疗中晚期肺癌的临床研究[A]. 见:吴一龙主编. 中国临床肿瘤学教育专辑[M]. 广州:中山大学出版社,2002. 96-100.

[收稿日期] 2003-10-24 [本文编辑] 周亚兵 白玉金

\*\*\*\*\*

(上接第 52 页)

体肿大连同周围组织形成僵硬的肿块长期无法消退;有些病例颌下(或颌下)肿大的淋巴结持久不退,长期服用抗生素无效也不明显,给患者带来较大的思想负担。这时如果应用血府逐瘀汤配合浙贝母、僵蚕、夏枯草等软坚化痰的中药予以辨证加减,对一些压痛明显的肿大淋巴结,还可配合如意金黄散用茶水调后外敷,往往能起到促进肿块消散的效果。

## 6 善后调养

咽部急性感染治愈后,尤其是病情较重、病程日久者,常会出现盗汗乏力、口干纳呆,低热不退等症。有时带几分低热退不净等症是不少见的。选用养阴利咽汤、参苓白术散、当归六黄汤、清骨散等方辨证加减治之常能奏效,有促进康复、减少复发的作用。

[收稿日期] 2003-08-15 [本文编辑] 黄文华 周庆辉