

去甲斑蝥素药理作用研究综述

Review on Pharmacological Action of Norcantharidin

祁琥 周建波 李岚 丁睿锋 李慧敏

Hu Qi Jianbo Zhou Lan Li Ruifeng Ding Huimin Li

成都中医药大学
中国·四川 成都 611130
Chengdu University of TCM,
Chengdu, Sichuan, 611130, China

【摘要】去甲斑蝥素来源于天然中药——斑蝥,由中国学者发现并应用于临床,但是存在泌尿系统、肝毒性等问题。因此,笔者综述了斑蝥素的现代药理作用,以期为进一步研究斑蝥素及其衍生物抗肿瘤机制提供参考。

【Abstract】Norcantharidin comes from a natural TCM—Cantharidin, which was discovered by Chinese scholars and applied in clinic, but there are some problems such as urinary system and hepatotoxicity. Therefore, the author reviewed the modern pharmacological effects of Norcantharidin in order to provide reference for further research of the antitumor mechanism of Norcantharidin and its derivatives.

【关键词】去甲斑蝥素;抗肿瘤机制;药理作用

【Keywords】Norcantharidin; antitumor mechanism; pharmacological effects

【DOI】10.36012/pmr.v2i2.1827

1 引言

斑蝥,别名“龙蚝、地胆”等,为鞘翅目芫青科昆虫南方大斑蝥 (*Mylabris Phalerata Pallas*) 或黄黑小斑蝥 (*Mylabris Scichorii Linnaeus*) 的干燥全体^[1]。人类应用斑蝥治疗疾病最早被记载于《神农本草经》,具有破血、祛瘀、攻毒、发泡的功效,现多取其解毒逐瘀之功效。在斑蝥素的基础上进行结构修饰可制得新型低毒抗癌衍生物,其中去甲斑蝥素 (Norcantharidin, NCTD) 具有抗肿瘤、增加白细胞数量、提高机体免疫力等作用。本文就 NCTD 药理作用及靶向制剂做简要综述,为其研究做初步总结。

2 现代药理研究进展

现代研究发现,斑蝥主要有效成分为斑蝥素类化合物,具有广谱抗肿瘤作用^[2]。斑蝥素的衍生物有斑蝥酸钠、NCTD、去甲斑蝥酸钠、甲基斑蝥胺等。其中 NCTD 是斑蝥素的去甲基类似物,常用马来酸酐和呋喃经一步 Diels-Alder 反应,再经催化氢化得到^[3]。它不仅有较强的抗肿瘤活性和独特的升高白细胞的作用,而且对泌尿系统毒性刺激较小,患者易于接受。其主

要药理作用有抗肿瘤、升高白细胞数量、抑制肿瘤血管、淋巴管生成等。目前主要用于肝癌、肺癌、白细胞减少症等疾病的治疗。

2.1 抗肿瘤作用

NCTD 作为蛋白磷酸酶抑制剂,其作用是抑制细胞周期、有丝分裂和凋亡过程中信号转移的关键酶——蛋白磷酸酶 1 (PP-1) 和蛋白磷酸酶 2A (PP2A),从而干扰细胞的有丝分裂,使细胞有丝分裂停留在 G2/M 期,而导致细胞死亡^[4]。NCTD 对 PP2A 的抑制显著,诱导鼻癌细胞的凋亡与延迟移植瘤的生长^[5]。

除此之外,抑肿瘤效果也可以通过诱导凋亡、抑制侵袭和转移、抑制 DNA 复制、增加放化疗的敏感性、破坏肿瘤细胞结构实现。

2.1.1 抑制肿瘤细胞增殖,影响基因表达,诱导凋亡

Cdc6 在肿瘤细胞中可作为转录抑制因子,抑制抑癌基因 INK4/ARF 的转录,从而影响细胞分裂。NCTD 可诱导肿瘤细胞 Cdc6 蛋白的降解并有效抑制肿瘤细胞的 DNA 复制及增殖。Cdc6 蛋白可能是 NCTD 的一个有效抗肿瘤靶点^[6]。

尹璇通过实验发现 NCTD 对 Bcap-37 细胞有较强的抑制增殖作用, NCTD 通过调节 Caspase-3、Hsp70 蛋白的表达来实现诱导 Bcap-37 细胞的凋亡, 说明 NCTD 能影响癌细胞某些基因的表达并改变酶生理活性, 从而发挥抗肿瘤作用^[7]。

2.1.2 抑制肿瘤细胞侵袭和转移

NCTD 可下调核因子 NF- κ B 及 Smad3 的表达, 调节基质金属蛋白酶(MMPs)及其抑制因子(TIMPs)的比值, 从而抑制肿瘤细胞的浸润黏附及局部新生血管的形成, 维持细胞外基质的合成与降解平衡^[8]。

沈梦认为, 斑蝥素通过抑制 PP2A 激活 ERK、JNK、NF- κ B、PKC 信号通路, 并通过上述通路依赖性机制抑制 MMP2 表达, 进而抑制胰腺癌细胞侵袭^[9]。PP2A 抑制剂通过 mRNA 脱腺苷化信号通路依赖性机制, 促进 MMP2mRNA 降解, 从而抑制 MMP2 表达, 提示斑蝥素可能应用于胰腺癌的治疗。

2.1.3 抑制肿瘤细胞 DNA 复制, 增加放、化疗的敏感性

一方面, 斑蝥素能使胰腺癌细胞周期阻滞在对放射线敏感 G2/M 期, 从而增强了辐射诱导的 DNA 损伤^[10]。另一方面, CAN 通过 JNK、ERK、PKC、p38 MAPK、NF- κ B 通路, 抑制参与 DNA 损伤修复的基因的表达, 从而进一步增强了辐射诱导的 DNA 损伤^[11]。NCTD 能显著增强组蛋白脱乙酰基酶抑制剂、塞来昔布和洛伐他汀等抗癌药物的抗癌活性^[12]。

2.2 免疫作用

斑蝥素通过降低肿瘤细胞对氨基酸的获取量, 抑制蛋白质的合成, 同时刺激淋巴细胞、巨噬细胞、多形核细胞生成白细胞介素, 从而增强机体对肿瘤细胞的免疫杀伤作用^[13]。除此之外, NCTD 有明显的升高白细胞数量的效应, 能减缓钴-60 照射和环磷酰胺导致的白细胞下降, 提高了 IL-6 和 TNF- α 的存活率和血清浓度^[14]。

2.3 抗纤维化作用

纤维化可发生在多种器官, 引起其结构损伤和功能减退, 乃至器质性衰竭, 原发性肾小球疾病与肾纤维化密切相关。NCTD 具有抑制肾病大鼠肾局部结缔组织生长因子和 NF-KBP65 的高表达、改善肾小管间质病理损伤、减轻肾间质纤维化的作用^[15]。尤燕华等人探讨 NCTD 对单侧输尿管梗阻(UUO)大鼠模型肾间质纤维化的作用及其机制, 认为 PP2Ac 与肾间质纤维化程度呈正相关; NCTD 可抑制肾间质纤维化, 其机制可能与抑制 PP2Ac 的表达有关^[16]。

3 结语

斑蝥作为大毒中药, 全体入药时须注意用量, 防止中毒。

斑蝥素及其衍生物具有较好的抗肿瘤、升高白细胞、抗纤维化、抑制肿瘤血管、淋巴管生成等作用。

对于斑蝥素及其衍生物, 接下来的研究主要是全面而具体的作用通路、分子机制以及新型的制剂剂型。相信随着相关研究的不断深入, 更多的分子机制、作用通路会被阐明, 斑蝥素的新型制剂会被研发, 斑蝥素及其衍生物的临床应用范围也会增加, 应用前景十分广阔。

参考文献

- [1] 贾敏如. 防治恶性肿瘤的天然药物[J]. 成都中医药大学学报, 2002, 25(2): 25-31.
- [2] 刘亚楠. 中药斑蝥研究进展[J]. 中药与临床, 2013(4): 50-52.
- [3] 周杰, 吴敬波. 斑蝥素及其衍生物抗肿瘤研究近况[J]. 西南军医, 2014(3): 271-274.
- [4] Baba Y, Hirukawa N, Sodeoka M. Optically Active Cantharidin Analogues Possessing Selective Inhibitory Activity on Ser/Thr Protein Phosphatase 2B (Calcineurin): Implications for the Binding Mode[J]. Bioorg Med Chem, 2005, 13(17): 5164-5170.
- [5] 吕鹏, 许大彬, 王爱平, 等. 去甲斑蝥素诱导的 PP2A 的抑制对提高 CNE1 的放射活性的影响[J]. 中国药理学杂志, 2016, 51(18): 1579-1585.
- [6] 颜道宇. Cdc6 参与肿瘤细胞干性及去甲斑蝥素诱导肿瘤干细胞凋亡[D]. 广州: 南方医科大学, 2017.
- [7] 尹璇. 去甲斑蝥素诱导的人乳腺癌细胞系 Bcap-37 的凋亡作用及其相关机制的研究[D]. 淄博: 山东理工大学, 2010.
- [8] 叶琨. 去甲斑蝥素对尿蛋白和肾间质纤维化的影响及其机制研究[D]. 长沙: 中南大学, 2007.
- [9] 沈梦. 斑蝥素通过促进 MMP2mRNA 降解抑制胰腺癌细胞侵袭[D]. 苏州: 苏州大学, 2016.
- [10] 潘琪, 高志棣, 周强, 等. 去甲斑蝥素的抗肿瘤作用机制及临床应用进展[J]. 齐鲁医学杂志, 2012, 27(6): 555-556+559.
- [11] 刘淑玲. 斑蝥素对胰腺癌细胞放射增敏作用的机制研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2017.
- [12] 郭纪伟, 武艳, 金丹, 等. 去甲斑蝥素调控 YAP 增强 A549 细胞对顺铂的敏感性[J]. 中国药理学通报, 2018, 34(5): 132-138.
- [13] 袁礼, 钟思雨, 夏新华. 斑蝥素的研究现状[J]. 中医药导报, 2017(3): 83.
- [14] Qufei Z, Yu Q, Ruimei L, et al. Norcantharidin Facilitates LPS-Mediated Immune Responses by Up-Regulation of AKT/NF- κ B Signaling in Macrophages[J]. PLoS ONE, 2012, 7(9): e44956.
- [15] 高振梅, 万鲲, 王芮. 斑蝥素抑制 NIH/3T3 细胞增殖对防治器官组织纤维化的作用[J]. 中国组织工程研究, 2004, 8(2): 294-295.
- [16] 尤燕华, 刘玉平, 李瑛, 等. 去甲斑蝥素通过抑制蛋白磷酸酶 2Ac 抗肾间质纤维化[J]. 中华肾脏病杂志, 2014, 30(4): 293-298.