

山楂抗癌机制的研究进展

郭娜, 孙云朝, 王 骁

(河北省中医院, 河北 石家庄, 050011)

[关键词] 山楂; 抗癌; 作用机制; 综述; 学术性

[中图分类号] R282.71 [文献标识码] A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2019.06.076

山楂(Hawthorn)别名棠棣、红果、北山楂、绿梨,起源于中国,共有一千多个品种,在亚洲、欧洲、北美洲及南美洲有着广泛分布。山楂的叶子、果实、核及根都含有非常丰富的药用成分。山楂性酸、甘、味温,归脾、胃、肝经。《本草纲目》载:“山楂有健胃、补脾、消食积、行结气、活血、散瘀、助消化之功能”“凡脾弱食物不克化,胸腹酸刺胀闷者,于每饭后嚼二三枚,绝佳”。现代相关研究证实,山楂中不仅含有山楂酸、黄酮等,还含有多种糖类、蛋白质、维生素,以及硒、硼等微量元素,国内外文献中报道山楂内所含的解脂酶有助于食物中脂质的消化,具有调脂、降压、抗动脉粥样硬化的作用,对高血压病、冠心病,下肢动脉粥样硬化闭塞症等心脑血管疾病及外周血管疾病具有明确的疗效^[1]。还有报道山楂具有抗艾滋病、抗菌等功效^[2]。目前医学界对于山楂抗癌作用的研究报道也逐渐增多,研究指出山楂成分中的山楂酸具有抗癌作用^[3]。山楂中的鞣质、维生素C、黄酮、花色苷和三萜类物质等具有抗癌作用,山楂饮片对抗癌药的研究具有重要的科研及临床意义^[4-5]。现对近年来山楂抗癌的相关机制研究综述如下。

1 抑制亚硝胺合成

亚硝胺、黄曲霉素可诱发消化道癌症的发生或加重,而试验研究表明,山楂的黄酮、鞣质、维生素C等化学成份都是还原性物质(也称为抗氧化剂),其提取液在胃液的作用下合成亚硝胺的前体物质,能阻断亚硝胺合成甲基苄基亚硝胺从而阻断癌症的发生。同时还有抑制黄曲霉素的致癌作用。近年有学者研究发现,山楂中所含有的牡荆素也能抑制亚硝胺的合成。因此,山楂是肿瘤高危人群中可以经常食用的食物,同时对于癌症患者来说,如果出现消化不良时,可将大米和山楂熬粥食用,这样既可有助于消化,又可起到了抗癌的作用^[6]。

2 降低糖原磷酸化酶活性

山楂酸和齐墩果酸均为山楂中存在的五环三萜类化合物,山楂酸和齐墩果酸均对人肺腺癌A549细胞生长具有抑制作用^[7]。其作用可能与抑制腺癌细胞内的糖原磷酸化酶(GP)活性有关。糖原磷酸化酶在生物学上是催化糖原降解的关键酶,国内外文献指出癌细胞的形成与繁殖与细胞内糖代谢息息相关,因为癌细胞对糖的需求明显高于正常细

胞,并且主要以糖酵解为主,而山楂中的山楂酸和齐墩果酸通过抑制GP的活性,阻止了细胞内的糖代谢,这样癌细胞生长所需的能量来源就减少了,因此抑制住了肿瘤细胞的增殖。

3 促进癌细胞凋亡

研究发现山楂成分中的黄酮能够抑制癌细胞DNA的生物合成,从而阻止癌细胞的增殖,但山楂黄酮对生物体正常细胞的生长无影响。最新研究结果显示,细胞内二价钙离子的浓度与细胞凋亡速度密切相关,细胞内的二价钙离子的浓度对信号传导起着非常重要的作用。而山楂成分中的黄酮可以使癌细胞内二价钙离子的浓度明显提升。实验观察中发现,黄酮对小鼠Hep-2癌细胞的抑制作用是通过使该细胞内二价钙的超载从而引起细胞凋亡实现的。张妍等^[8]研究发现一定浓度的山楂果黄酮作用于人喉癌Hep-2细胞48h后,癌细胞内二价钙离子浓度明显升高,然而细胞内DNA含量显著降低。同时细胞内游离的二价钙离子浓度对信号的传导起着非常重要的作用,并可激活促使DNA降解的核酸内切酶,还能通过对某些转录因子活性的调节,从而引起基因表达的变化,诱导癌细胞凋亡。李成海^[9]研究发现山楂中所含有的山楂酸可通过抑制核因子NF- κ B(Nuclear Factor- κ B)的活化来促进胰腺癌细胞凋亡。董贺等^[10]发现山楂中的谷甾醇对小鼠肉瘤180(S180)、肝癌实体瘤(Hep S)、艾氏实体瘤(EAC)细胞有抑制作用,抑制强度与时间和浓度呈正相关,然而谷甾醇对人体正常肝脏L02细胞无明显的抑制作用。同时从DNA凝胶电泳试验中可得出这样的结论,经谷甾醇作用的Hep S细胞DNA现了梯带,而空白对照组并没有出现梯带。这表明谷甾醇可能是通过抑制其增殖来促进其凋亡的。熊果酸是山楂中存在的五环三萜类化合物中的一种,能增加Hep S肝癌细胞的凋亡率,同时通过阻断起始阶段复制叉的建立,从而抑制癌细胞DNA的复制,诱导癌细胞周期终止^[11]。

4 抗氧化作用

通常情况下,人体约有1%~5%的氧分子产生氧自由基,生物体内产生的自由基主要是O₂与OH及其活性衍生物。正常情况下人体内氧自由基的生成与清除处于某种动态平衡之中,当某种因素使生物体内氧自由基生成过多或

者氧自由基的清除减少时,会导致机体内氧自由基过多。超负荷的氧自由基可以破坏生物体内细胞的结构和功能,进而引起疾病的发生与发展。研究发现,氧自由基与机体的衰老、癌症的发生、炎症的启动、动脉硬化的形成等疾病的发生都有直接的关系。山楂中含有的黄酮是公认的具有良好抗氧化作用的一类化合物。黄酮通过提高机体中抗氧化酶的活性,增强了对氧自由基的清除作用,防止脂质过氧化等起到抗氧化作用。冠心病、恶性肿瘤等疾病的发生,以及人体的衰老均与氧自由基引起的脂质过氧化有关^[12]。生物体内的氧自由基易攻击细胞膜中的不饱和脂肪酸,进而引发脂自由基过氧化链式反应。黄酮类物质可与脂质链式氧化产生的中间产物即脂自由基发生反应,从而终止链反应,进而抑制脂质过氧化。同时黄酮类物质对机体已产生的氧自由基还具直接清除的作用。赵二劳等^[13]采用清除DPPH 自由基法测定山楂黄酮的抗氧化活性,结果表明其具有较强的抗氧化作用,同时还可与山楂中所含的维生素 C、槲皮素起到协同抗氧化协作用。有学者^[14-15]发现一定质量浓度的山楂黄酮可使 DPPH 自由基清除率达到 80% 以上。还有学者^[16-18]发现山楂提取物可使实验小鼠脑及肝脏的谷胱甘肽过氧化物酶、过氧化氢酶活性增强,脂质过氧化物丙二醛明显减少。此外山楂中的还含有一定量的维生素 E,亦有一定的抗氧化作用,可以阻止消化道中食物的脂肪氧化,保护人体细胞免受脂肪氧化产生的毒性物质的伤害。

5 提高免疫力

所谓免疫力,即机体抵抗外来侵袭,维护体内环境稳定性的能力。免疫细胞是指参与免疫应答或与免疫应答相关的细胞,包括淋巴细胞、树突状细胞、单核/巨噬细胞、粒细胞、肥大细胞等。这些细胞随血液循环存在于人体中,能及时发现身体中细菌、病毒、支原体等病原体的动向。用山楂果酸灌注治疗环磷酰胺造成免疫力低下的小鼠实验中研究发现,山楂能使免疫抑制实验小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬功能显著增强,并能使外周血白细胞数显著升高,促进脾淋巴细胞增殖,脾指数也有明显的升高^[19]。实验小鼠皮下注射山楂提取物后,实验小鼠胸腺和脾脏的重量明显增加了,血清中的血凝抗体滴度、溶菌酶含量、T 细胞转化率均有显著提高^[20],这些实验表明山楂对机体细胞免疫和体液免疫均有一定的促进作用。

6 小 结

综上所述,山楂的抗癌作用主要通过抑制亚硝胺的合成、抑制糖原磷酸化酶活性、促进肿瘤细胞凋亡、抗氧化作用、提高免疫力等方式来实现。目前对山楂在抗癌方面的研究报道越来越多,但相对缺乏大样本、多中心的实验研究,同时由于山楂组分十分复杂,具体所含抗癌成分有多少种,各种抗癌成分效力有多强,毒副作用多大,具体抗癌机制仍未十分明确,故今后仍需进一步进行广泛深入地研究,以期更好地利用其药用价值,预防癌症的发生,减轻癌症患者的痛苦。

参考文献

- [1] Traditional Chinese Herb Group of No.157 Hospital of PLA. Hawthorn[J]. Chin Tradit Herb Drugs,1975,5(5):46-55.
- [2] Juan me,Wenzel,Ruiz-Gutierrez V,Planas JM:Olive fruit extracts inhibit proliferation and induce apoptosis in HT-29 Human colon cancer cells[J]. J Nutr,2016,136(10):2553-2557.
- [3] 王爱华. 微滤-超滤法与醇沉法在山楂水提取液精制中的比较研究[J]. 湖北中医药大学学报,2011,13(3):30.
- [4] 温雅,毕蕾,张义彪,等. 仙鹤草水提液对肺癌 A549 细胞增殖的抑制作用[J]. 中医药信息,2009,26(5):33-35.
- [5] 陶小萍,夏正. 山楂茶叶汤治疗乙醇性肝病的疗效观察[J]. 辽宁中医杂志,2013,28(2):86.
- [6] 张瑶. 山楂,药理作用你了解多少[J]. 黑龙江科技信息,2009(6):163.
- [7] 柳军,王雪,罗丹,等. 五环三萜抑制 A549 细胞生长与促进糖原累积作用的相关性研究[J]. 中国新药杂志,2011,20(23):2350-2353.
- [8] 张妍,李厚伟,孙建平,等. 山楂果总黄酮的提取分离及体外抗肿瘤活性[J]. 中草药,2013,35(7):787-789.
- [9] 李成海. 核因子 NF- κ B 信号通路模型的建立及其小分子抑制剂山楂酸在肿瘤、免疫中的应用研究[D]. 上海:华东师范大学,2010.
- [10] 董贺,张太平,李俊,等. 山楂中谷甾醇抑制肿瘤细胞的研究[J]. 中国生化药物杂志,2009,30(4):270-272.
- [11] 林科,张太平,朱顺,等. 山楂熊果酸的制备及对小鼠免疫功能 and 肝癌细胞凋亡的影响[J]. 中国生化药物杂志,2013,28(5):308-311.
- [12] Hahn SM,Sullivan FJ,Deluca AM,et al. Evaluation of tempol radioprotection in amurine tumor mode[J]. Free Radical Biology and Medicine,2015,22(7):1211-1216.
- [13] 赵二劳,刘宣,武宇芳,等. 山楂抗氧化性及其协同作用的研究[J]. 江西师范大学学报,2013,31(6):570-572.
- [14] 柳嘉,David Glen POPOVICH,景浩. 山楂黄酮提取物的抗氧化活性和对癌细胞生长抑制作用[J]. 食品科学,2010,31(3):220-223.
- [15] 赵爱云,刘宗国,王燕娜. 山楂提取物对猪油抗氧化作用研究[J]. 中国粮油学报,2008,23(2):114-116.
- [16] Wang H,Zhang ZS,Guo Y,et al. Hawthorn fruit increases the antioxidant capacity and reduces lipid peroxidation in senescence-accelerated mice[J]. Eur Food Res and Technol,2016,232(5):743-751.
- [17] 于蓓蓓,闫雪生,孙丹丹. 山楂药理作用及其机制研究进展[J]. 中南药学,2015,13(7):745-748.
- [18] 李玲芝,彭纛,牛超,等. 山楂核中具有抗肿瘤活性化合物的分离(英文)[J]. 中国天然药物,2013,11(4):411-414.
- [19] 林科,张太平,朱顺,等. 山楂熊果酸的制备及对小鼠免疫功能 and 肝癌细胞凋亡的影响[J]. 中国生化药物杂志,2007,28(6):308-311.
- [20] 金治萃,高光,常江,等. 山楂注射液对小鼠免疫功能的影响[J]. 包头医学院学报,2007,13(1):6-7.

(收稿日期:2018-04-20)