

# 中药对宫颈癌 HeLa 细胞放射增敏作用的实验研究进展

Experimental Research Progress in Radiosensitization Effect of Traditional Chinese Medicine on Cervical Cancer Cells HeLa // CONG Xiao-xia, DING Ku-ke, ZHANG Xin

丛霄霞<sup>1</sup>, 丁库克<sup>2</sup>, 张新<sup>3</sup>

(1. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110032; 2. 中国疾病预防控制中心辐射安全所, 北京 100088; 3. 辽宁省肿瘤医院, 辽宁 沈阳 110042)

**摘要:**放疗是宫颈癌最重要的治疗方法之一, 放射增敏剂的应用可以提高放疗疗效。全文就一些中药单体对宫颈癌细胞放射增敏作用的实验研究进展及其主要作用机制作一分析。

**关键词:**中药; 宫颈癌; 放射治疗; 放射增敏剂

**中图分类号:** R737.33 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2012)04-0289-03

宫颈癌发病居女性三大生殖道肿瘤之首, 临床分期> II A 期或≤ II A 期但局部肿瘤过大或术后病理发现有高危因素的宫颈癌患者需要放射治疗<sup>[1]</sup>。但由于宫颈癌对放射中低度敏感<sup>[2]</sup>, 欲达到满意的疗效需提高宫颈癌细胞对放射的敏感性。放射增敏剂能有效提高癌细胞的放射敏感性。近年来中药的放射增敏作用受到了广泛关注, 已有一些研究证实了某些中药单体对宫颈癌细胞有放射增敏作用。现将中药对宫颈癌 HeLa 细胞放射增敏作用的实验研究进展简述如下。

## 1 中药单体对宫颈癌 HeLa 细胞放射增敏作用

### 1.1 青蒿

青蒿是目前有关宫颈癌放射增敏研究最多的中药。中药青蒿为菊科植物青蒿或牡蒿或其它同属植物的地上部份, 属清虚热药, 味苦、辛, 性寒, 入肝、胆经, 有清透虚热、凉血除蒸、解暑截虐之功。由青蒿中

提取的一些单体及其衍生物经实验证实对宫颈癌细胞有放射增敏作用。青蒿琥酯是青蒿素的衍生物, 张居馨等<sup>[3]</sup>早在 10 年前就发表了青蒿琥酯对 HeLa 细胞放射增敏作用的研究报道, 以第一代辐射增敏剂咪唑啉 (MISO) 作对照组, 结果显示 1mmol/L MISO 对 HeLa 细胞的放射增敏比为 1.39, 30μg/ml 的青蒿琥酯则为 2.0, 说明青蒿琥酯对 HeLa 细胞具有放射增敏作用, 其放射增敏的效果值得进一步研究。宫晓梅等<sup>[4]</sup>的实验结果显示, 在 1Gy、2Gy、4Gy、6Gy 照射剂量下, 单纯照射组 HeLa 细胞存活分数 (survival fraction, SF) 分别为 92.27%±1.23%、63.27%±3.14%、19.13%±2.19%、7.12%±1.33%, 照射+青蒿素组分别为 81.66%±2.36%、52.21%±1.98%、9.97%±3.14%、1.69%±1.92%, 明显低于单纯照射组, 放射增敏比为 1.12, 说明青蒿素对 HeLa 细胞具有放射增敏作用; Western 印迹法检测显示青蒿素可上调 CyclinB1 蛋白和下调 Wee1 蛋白表达, 可能是其放射增敏作用的机制。二氢青蒿素为青蒿素衍生物, 探讨其对 HeLa 细胞放射敏感性影响的体外实验显示, 单纯照射组的 HeLa 细胞在辐射剂量为 0、2、4、6Gy 时的细胞凋亡分数分别为 7.7%±0.39%、12.07%±0.46%、16.26%±0.98%、20.14%±1.64%, 而予 20μmol/L 二氢青蒿素的药物组 HeLa 细胞凋亡分数

收稿日期: 2012-02-06; 修回日期: 2012-02-16

基金项目: 国家自然科学基金 (30770573/311170806);  
北京市自然科学基金 (7092013)

通讯作者: 张新, E-mail: zhangxiangmiao@hotmail.com

分别为 11.73%±1.04%、17.31%±0.93%、26.87%±0.91%、30.61%±1.54%，凋亡率较单纯照射组增加，其中 2、4、6Gy 组在相同照射剂量下与单纯照射组相比差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )，放射增敏比为 1.47，证实二氢青蒿素对 HeLa 细胞有放射增敏作用，其机制可能是调节 G<sub>2</sub> 期 Wee1、CyclinB1 蛋白的表达，减弱照射诱导的细胞 G<sub>2</sub> 期阻滞，发挥对 p53 突变型宫颈癌 HeLa 细胞的放射增敏作用<sup>[5]</sup>。

### 1.2 三氧化二砷(砒石)

中药砒石中的白砒又称砒霜，为较纯的三氧化二砷(As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)，辛大热，有大毒，入肺、肝经，外用蚀疮去腐，内服劫痰平喘。研究发现，As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 不仅对大肠癌、肺癌、胃癌、膀胱癌、宫颈癌有直接的肿瘤抑制作用<sup>[6]</sup>，还可以提高肿瘤细胞对放射的敏感性，提高放疗疗效。任庆兰等<sup>[7]</sup>通过体外实验发现，空白组、As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 组、单纯照射组及 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>+照射组 HeLa 细胞在处理培养 4d 后的存活分数分别为 100.00%±2.03%、89.56%±2.87%、78.58%±2.45%、57.62%±2.52%，其中 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>+照射组 HeLa 细胞存活分数明显低于其他组，且其放射效应大于单纯给药和单纯照射组之和，说明 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 对 HeLa 细胞具有放射增敏作用。郭红<sup>[8]</sup>通过实验证实了 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 的放射增敏作用，测定其放射增敏比为 1.34；应用于放射增敏实验的适宜浓度为 4μmol/L，对细胞无毒性作用；流式细胞实验证明三氧化二砷的放射增敏作用可能通过抑制 HeLa 细胞亚致死损伤的修复、改变细胞周期及诱导细胞凋亡实现。

### 1.3 苦参

苦参属清热燥湿中药，为豆科植物苦参的干燥根，味苦性寒，入心、肝、胃、大肠、膀胱经，有清热燥湿、杀虫止痒、利尿之功。李丹等<sup>[9]</sup>用不同浓度的苦参碱体外培养宫颈癌 HeLa 细胞，发现不同浓度的苦参碱对 HeLa 细胞均有生长抑制作用，且呈时间、剂量依赖性；药物浓度为 0.5、1.0、1.5、2.0g/L 的苦参碱作用于 HeLa 细胞 72h 后，抑制率分别为 8%、24%、33%、50%，说明苦参碱能诱导 HeLa 细胞凋亡。杨道科等<sup>[10]</sup>对氧化苦参碱对 HeLa 细胞的放射增敏作用及机制进行了实验研究，10mg/L、50mg/L、100mg/L 氧化苦参碱作用 24h 后，用直线加速器给予 HeLa 细胞不同剂量的照射，其放射增敏比分别为 1.35、1.69 和 1.39，表示不同剂量的氧化苦参碱对 HeLa 细胞均有放射增敏作用，其中在药物浓度为 50mg/L 时增敏

作用最显著。HeLa 细胞 G<sub>2</sub>/M 期细胞百分率随时间和苦参碱浓度增加而上升，在 50mg/L、24h 时达到高峰，为 53.77%。苦参碱浓度为 10mg/L 作用 12h 与 24h，50mg/L 作用 12h 与 24h，100mg/L 作用 24h 均可诱导 HeLa 细胞凋亡，凋亡率分别为 6.75%±0.79%、22.01%±0.67%、3.31%±1.37%、13.21%±0.96%、6.37%±0.52%，提示苦参碱的放射增敏作用可能与 G<sub>2</sub>/M 期阻滞及诱导细胞凋亡有关。

### 1.4 银杏叶多糖

银杏叶为止咳平喘中药，味苦涩，性平，其功能为敛肺平喘，活血止痛。银杏叶多糖是银杏叶的提取物。银杏叶多糖对 HeLa 细胞的放射增敏作用实验证实，银杏叶多糖是通过提高放射敏感性间接地增强放射对癌细胞的杀伤作用。实验结果显示，浓度为 500、250、200、100、50mg/L 银杏叶多糖对 HeLa 细胞的抑制率均较低，分别为 18.5%、7.68%、2.56%、1.12%和 0，但呈一定的量效关系；银杏叶多糖与 2Gy 照射联用时，空白对照组与 50、100、200mg/L 银杏叶多糖组的 HeLa 细胞存活率分别为 78%、56%、35%、20%，随药物浓度的升高，细胞存活率明显降低，说明银杏叶多糖有放射增敏作用，且呈一定浓度效应<sup>[11]</sup>，但其作用机制仍不明确。

## 2 具有潜在宫颈癌细胞放射增敏作用的中药单体

青蒿素及其衍生物、三氧化二砷、苦参碱、银杏叶多糖等中药单体目前通过体外实验已被证实对宫颈癌 HeLa 细胞具有放射增敏作用。通过总结这些中药单体的作用机制，发现尚有很多中药单体具备潜在的宫颈癌细胞放射增敏作用。

### 2.1 促进和诱导宫颈癌细胞凋亡的中药单体

促进癌细胞凋亡是宫颈癌放射增敏的重要机制，有些中药已经被证实有诱导宫颈癌细胞凋亡的作用，但并未针对其放射增敏作用做出实验论证，例如姜黄的主要活性成分姜黄素<sup>[12]</sup>、白藜芦提取物白藜芦醇等均有明显的诱导宫颈癌 HeLa 细胞凋亡的作用<sup>[13]</sup>。还有些中药经实验证实对其它肿瘤细胞有诱导凋亡甚至放射增敏作用，但未见宫颈癌相关报道，如仙鹤草提取物仙鹤草醋酸乙酯有效部位能诱导 HepG2 细胞凋亡<sup>[14]</sup>，白藜芦醇通过诱导细胞凋亡等途径对人鼻咽癌细胞 CNE-1 具有放射增敏效应<sup>[15]</sup>

等。这些中药单体对宫颈癌 HeLa 细胞可能有潜在的放射增敏作用。

## 2.2 改善乏氧细胞放射抵抗的中药单体

降低乏氧细胞的放射抵抗也是放射增敏的有效途径。研究证实薏苡仁酯对乏氧人鼻咽癌细胞 CNE-2Z 有放射增敏作用<sup>[6]</sup>,推断其对宫颈癌细胞可能有相同或类似的作用。具有活血化瘀功效的中药单体水蛭素、丹参酮等是否可以通过改善肿瘤细胞乏氧状态起到放射增敏作用也值得研究。

## 2.3 作用于放疗敏感性靶点的中药单体

很多实验研究确定了影响宫颈癌放疗敏感性的“靶点”,某些中药单体经实验证实能够作用于这些“靶点”。如汉黄芩素<sup>[7]</sup>、人参皂苷单体<sup>[8]</sup>等能下调 hTERT 基因表达来降低端粒酶活性;金莲花黄酮<sup>[9]</sup>可上调抑癌基因 p53 的表达;丹皮酚可以使人肝癌 BEL-7402 细胞 survivin 蛋白表达明显减少<sup>[20]</sup>,这些药物可能是潜在的宫颈癌放射增敏剂。

# 3 思考及展望

目前有临床应用价值的放射增敏剂主要有咪喹啉、沙啉唑等亲电性化合物,5-Fu 等修复抑制剂,丝裂霉素 C 等生物还原性物,巯基抑制剂及氧利用抑制剂等<sup>[21]</sup>。在宫颈癌的治疗过程中,临床应用最多的放射增敏剂为顺铂、卡铂、5-Fu 等化疗药物,毒副作用强。青蒿素及其衍生物、三氧化二砷、苦参碱及氧化苦参碱、银杏叶多糖等中药单体对宫颈癌 HeLa 细胞的放射增敏作用已经较明确,但其毒副作用尚不明确,也未见应用于临床的相关报道。总体来说目前中药对宫颈癌放射增敏作用的研究涉及的中药种类并不多,且还处于实验研究阶段,尚无临床观察报道。在今后的研究工作中应继续发掘具有潜在的宫颈癌放射增敏作用的中药,并通过实验明确其作用效果及作用机制,将研究明确的药物应用于临床,提高宫颈癌放疗的疗效。

## 参考文献:

[1] 乐杰. 妇产科学 [M]. 第 7 版. 北京:人民卫生出版社, 2008.267.  
[2] 连丽娟. 林巧稚妇科肿瘤学 [M]. 第 4 版. 北京:人民卫生出版社, 2006.86-89.  
[3] 张居馨, 王士贤, 张富庚, 等. 青蒿琥酯对人宫颈癌 HeLa 细胞的乏氧杀伤和放射增敏作用初探 [J]. 癌症, 2001, 20 (12):1363-1366.

[4] 宫晓梅, 曹建平, 樊赛军, 等. 青蒿素对人宫颈癌细胞放射增敏作用及其机制的研究 [J]. 肿瘤, 2009, 29 (10): 950-954.  
[5] 李遐林. 二氢青蒿素对人宫颈癌 HeLa 和 SiHa 细胞放射敏感性的影响及作用机制研究 [D]. 苏州大学硕士学位论文, 2009.  
[6] 白建刚, 李汉生. 三氧化二砷抗肿瘤研究进展 [J]. 中国药事, 2008, 22 (12): 1105-1107.  
[7] 任庆兰, 吴永忠, 陈晓品, 等. 三氧化二砷对人宫颈癌细胞放射增敏的体外实验 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11 (40): 8189-8192.  
[8] 郭红. 三氧化二砷对人宫颈癌 HeLa 细胞系的放射增敏作用及其机理 [D]. 中国医科大学硕士学位论文, 2006.  
[9] 李丹, 张蔚, 李福敏, 等. 苦参碱对宫颈癌 HeLa 细胞的作用 [J]. 武汉大学学报 (医学版), 2008, 29 (1): 28-30.  
[10] 杨道科, 张转建, 朱洪海. 氧化苦参碱对宫颈癌细胞 HeLa 的放射增敏作用机制研究 [J]. 中医研究, 2008, 21 (8): 15-17.  
[11] 侯华新, 黎丹戎, 黄桂宽, 等. 银杏叶多糖在肿瘤放射、化学治疗中的增敏作用研究 [J]. 广西医科大学学报, 2005, 22 (1): 29-31.  
[12] 王菁鹏, 林青. 姜黄素诱导宫颈癌 HeLa 细胞凋亡及其作用机制的研究 [J]. 华夏医学, 2006, 19 (4): 623-625.  
[13] 申新, 于良, 张靖, 等. 白藜芦醇对人宫颈癌 C33A, SiHa 和 HeLa 细胞增殖与凋亡的影响 [J]. 第四军医大学学报, 2008, 29 (18): 1658-1661.  
[14] 武晓丹, 金哲雄, 宛春雷, 等. 仙鹤草醋酸乙酯有效部位体外诱导人肝癌 HepG2 细胞凋亡及其机制研究 [J]. 2011, 26 (2): 119-122.  
[15] 屈艳丽, 顾菲, 李光. 白藜芦醇对 CNE-1 鼻咽癌细胞放射增敏效应的研究 [J]. 中国肿瘤防治杂志, 2009, 11 (16): 1739-1743.  
[16] 李毓, 胡笑克, 熊带水, 等. 薏苡仁酯对人鼻咽癌细胞乏氧照射的增敏作用 [J]. 中药新药与临床药理, 2000, 11 (5): 269-271, 318-319.  
[17] 黎丹戎, 张汉英, 张玮, 等. 汉黄芩素对人卵巢癌细胞株 SKOV3 裸鼠移植瘤生长及端粒酶活性的抑制作用 [J]. 中国药理学通报, 2007, 23 (4): 534-538.  
[18] 邱建武, 罗俊生, 顾立学, 等. 人参皂苷单体 Rh2 促使人脑胶质瘤 U251 细胞凋亡的实验研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38 (4): 773-775.  
[19] 孙黎, 罗强, 张力, 等. 金莲花黄酮对 A549 细胞生长及凋亡的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2011, 31 (1): 82-83.  
[20] 彭万仁, 付卫争, 孙国平, 等. 丹皮酚对人肝癌 BEL-7402 细胞凋亡和 COX-2、Survivin、XIA P、c-IAP1 表达的影响 [J]. 中国药理学通报, 2010, 26 (6): 735-737.  
[21] 曾静, 曹建平, 樊赛军. 青蒿素及其衍生物放射增敏作用及其机制的研究进展 [J]. 辐射研究与辐射工艺学报, 2008, 26 (5): 257-260.