

茯苓多糖及三萜类成分抗肿瘤的研究进展

刘丝雨¹, 刘洁¹, 程博^{2*}, 何迎春^{1,3,4*}

(1. 湖南中医药大学, 长沙 410208;

2. 湖南中医药大学第一附属医院, 长沙 410021;

3. 湖南省中医药防治眼耳鼻咽喉疾病与视功能保护工程技术研究中心, 长沙 410208;

4. 中医药防治眼耳鼻咽喉疾病湖南省重点实验室, 长沙 410208)

[摘要] 目的:恶性肿瘤已成为严重威胁人类健康的公共卫生问题,中草药因“简、便、廉、验”,通过“多成分-多靶点-多通路”发挥抗肿瘤作用成为研究热点。该文总结近年来茯苓主要活性成分三萜类、多糖类等化合物抗肿瘤的研究进展并加以述评,以期为茯苓抗肿瘤提供客观且全面的研究参考。**方法:**对PubMed、谷歌学术和中国知网(CNKI)等数据库进行文献搜索,搜索时间跨度为1995至2022年,关键词定义为茯苓和恶性肿瘤,文献包括基础研究、临床观察和综述。**结果:**检索结果显示茯苓主要活性成分以茯苓酸为代表的三萜类、以茯苓多糖为代表的多糖类等化合物在抑制恶性肿瘤增殖与诱导凋亡、抑制侵袭转移、调节患者免疫功能及提高生活质量等方面表现出广泛的药理作用。另外,茯苓的栽培方式、用药部位、生长环境、采收周期、用药剂型、加工方式等均影响茯苓不同有效成分的含量。**结论:**茯苓多糖及三萜类成分在抗肿瘤方面具有较大的潜力,但仍面临着创新性不足和缺乏高质量临床试验的问题。中药茯苓各方面质控标准化的缺失可能会影响茯苓发挥其最大程度的抗肿瘤作用,亟待个性化、标准化的质控标准出台。茯苓抗肿瘤具备一定的科学性和良好的应用前景,但从基础研究到实际应用的转化任重而道远。

[关键词] 茯苓; 三萜类; 多糖类; 抗肿瘤; 理论汇通; 影响因素

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)05-0257-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.202202121

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220901.1547.007.html>

[网络出版日期] 2022-09-01 17:19:15

Antitumor of Main Active Components of Poria: A Review

LIU Siyu¹, LIU Jie¹, CHENG Bo^{2*}, HE Yingchun^{1,3,4*}

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China;

2. The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410021, China;

3. Research Center of Engineering Technology for Prevention and Treatment of Eye, Ear, Nose and Throat Diseases and Protection of Visual Function with Traditional Chinese Medicine (TCM) in Hunan Province, Changsha 410208, China; 4. Hunan Provincial Key Laboratory of Prevention and Treatment of Eye-nose-throat Diseases with TCM, Changsha 410208, China)

[Abstract] **Objective:** Malignant tumor has become a serious public health problem, threatening human health. Chinese herbal medicine has become a research focus as it is "simple, convenient, inexpensive, and effective" and exerts anti-tumor effect through "multiple components, multiple targets, and multiple

[收稿日期] 2022-04-27

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82104941);湖南省教育厅资助课题(21A0229);湖南省卫计委项目(202207015643);湖南省自然科学基金项目(2020JJ5419);湖南中医药大学中医学一流学科开放基金项目(2022ZYX03,2021ZYX34)

[第一作者] 刘丝雨,在读博士,医师,从事中西医结合防治恶性肿瘤研究,E-mail:673417584@qq.com

[通信作者] *程博,硕士,医师,从事中西医结合防治恶性肿瘤研究,E-mail:47449387@qq.com;

*何迎春,博士,教授,博士生导师,从事中西医结合防治恶性肿瘤研究,E-mail:heyinchun@hnucm.edu.cn

pathways". This paper reviews the anti-tumor effect of triterpenes, polysaccharides and other compounds in *Poria*, which is expected to serve as a reference for research on the anti-tumor effect of *Poria*. **Method:** Basic research, clinical observation, and reviews were retrieved from PubMed, Google Scholar, and China National Knowledge Infrastructure (CNKI) (1995—2022) with the keywords of *Poria* and malignant tumor. **Result:** The main active components of *Poria* such as triterpenes represented by pachymic acid and polysaccharides represented by pachyman had extensive pharmacological effects in inhibiting the proliferation of malignant tumors, inducing apoptosis, suppressing invasion and metastasis, regulating the immune function, and improving the quality of life. In addition, the cultivation method, medicinal part, growth environment, and harvest cycle of the medicinal plant, and dosage form and processing method of *Poria* affected the content of different active components. **Conclusion:** The active components of pachymic acid and triterpenoids have great potential in antitumor, which, however, face the challenges in innovation and quality clinical trials. The lack of quality control standard of *Poria* may affect the anti-tumor effect, and efforts should be made to formulate specific standard for quality control. The antitumor of *Poria* is science-based and thus it has broad application prospect. Nevertheless, more efforts should be made before the practical application.

[Keywords] *Poria*; triterpenes; polysaccharides; antitumor; theory convergence; influencing factor

据2019年中国国家癌症中心最新统计数据显示,恶性肿瘤占我国居民死亡原因的23.91%^[1]。近年来,尽管我国政府大力发展癌症早筛和恶性肿瘤诊疗规范,仍面临着高发病率、高死亡率的严峻事实,恶性肿瘤已经成为严重威胁人类健康的主要公共卫生问题。研究表明,中药通过多成分-多靶点-多通路发挥抗肿瘤作用,具有“简、便、廉、验”的特点^[2]。茯苓,为多孔菌科真菌茯苓 *Poria cocos* 的干燥菌核,首载于《神农本草经》^[3]。茯苓被称为“四时神药”,有“十方九苓”之说^[4],数据统计显示《中国药典》和《中药成方制剂》中含茯苓的中成药处方高达320个^[5]。市场上流通的茯苓主要为茯苓、茯苓皮和茯神。中医认为,茯苓有利水渗湿、健脾宁心之功。茯苓皮是茯苓的干燥皮,功效偏于利水消肿。茯神为茯苓的松根部分,功效偏于养心安神。茯苓富含多种活性成分,包括三萜、多糖、甾醇、挥发油、蛋白质、氨基酸和微量元素等;其中三萜和多糖是发挥主要作用的有效成分,具有抗肿瘤、抗炎、抗抑郁和利尿等广泛的药理活性^[6]。本研究以茯苓三萜类和多糖类成分为视角,对其抗肿瘤的药理作用和影响成分的相关因素进行总结,并对该成分发展中存在的问题加以述评,以期对茯苓抗肿瘤提供客观且全面的研究参考。

1 茯苓三萜类物质抗肿瘤药理作用

当前,国内外学者已从茯苓中分离鉴定出80多种三萜类物质,但由于其分离鉴定的成本较高,限制了大部分物质的应用与科研进程^[7]。其中,茯苓酸、茯苓新酸、齐墩果酸、常春藤皂苷元等三萜类物

质价格适中,易于获得,便于研究。

1.1 茯苓酸 细胞增殖受细胞周期蛋白(Cyclin)、细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)的调控。CyclinD₁促使细胞周期由G₁向S期转变,加速细胞增殖。CDK₂与相应Cyclin结合后被激活,加速细胞周期向S期累积。抗凋亡蛋白B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)与促凋亡蛋白Bcl-2相关X蛋白(Bax)比值增加,强化了起线粒体膜通透性,随着得细胞色素C含量累积,其与胱天蛋白酶(Caspases)结合形成凋亡体含量也增加,Caspase家族被激活,凋亡通路上游蛋白Caspase-3/8/9合成增加,最后激活Caspase-3形成剪切的(cleaved)Caspase-3,发生不可逆转的凋亡。同时,聚ADP核糖聚合酶(PARP)是Caspase的切割底物,PARP的上调可使细胞能量消耗,诱导凋亡。茯苓酸是茯苓三萜类物质中最具抗肿瘤活性的化合物,可通过调控细胞周期相关蛋白、细胞凋亡相关蛋白发挥抑制增殖、诱导凋亡、阻滞细胞周期、抑制侵袭与迁移的作用,在乳腺癌、胃癌、宫颈癌、肺癌等癌种均有发挥,见表1。最新研究发现,茯苓酸可通过升高Caspase-9、 β -catenin,降低CyclinD₁、糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)、细胞-骨髓细胞瘤病毒癌基因(c-Myc)蛋白的表达发挥对宫颈癌Caski细胞增殖抑制、诱导凋亡作用,使用转染技术沉默、过表达三基序蛋白(TRIM9)可分别加剧、逆转上述效应^[8]。茯苓酸还可通过降低CyclinD₁、CDK₂表达,阻滞细胞周期,增加cleavedCaspase-3、PARP蛋白表达,诱导舌鳞癌CAL-27细胞凋亡,抑制侵袭与转移,过表达趋化因子受体4(CXCR4)可拮抗上述

效应^[9]。

表1 茯苓酸抗肿瘤作用效应与机制

Table 1 Anti-tumor effect and mechanism of pachymic acid

细胞来源	细胞品系	机制
鼻咽癌	CNE2	下调 Survivin、XIAP、PCNA ^[10-11]
乳腺癌	MDA-MB-231	上调 cleaved Caspase-3/8/9、PARP, 下调 Bcl-2/Bax ^[12]
宫颈癌	Caski	下调 CyclinD ₁ 、GSK-3 β 、c-Myc、TRIM9 ^[8]
肺腺癌	NCI-H23、NCI-H460	上调 ROS、JNK、ER ^[13]
胰腺癌	PANC-1	上调 XBP-1s、ATF4、Hsp70、CHOP、p-eIF2 α ^[14]
	MIA-PaCa-2	
膀胱癌	EJ	上调 Caspase-3/8/9、PARP、ROS、DR5, 降低 Bcl-2/Bax ^[15]
舌鳞癌	CAL-27	上调 cleaved Caspase-3、PARP, 下调 CyclinD ₁ 、CDK ₂ 、CXCR4 ^[9]
骨肉瘤	HOS	上调 Caspase-3、PTEN, 降低 p-Akt ^[16]
肾细胞癌	786-0	下调 Wnt、 β -catenin、CyclinD ₁ ^[17]
胆囊癌	GBC-SD	下调 PCNA、ICAM-1、RhoA、p-Akt、p-ERK1/2 ^[18]
卵巢癌	HO-8910	上调 E-cadherin, 下调 β -catenin、COX-2 ^[19]
胃癌	MKN-49P、SGC-7901	上调 PPAR、cleaved Caspase-3, 下调 Bcl-2/Bax、JAK2、STAT3 ^[20]

1.2 其他三萜类物质 茯苓新酸 A 是一种三环三萜类化合物,可抑制肺腺癌 A549 细胞活性^[21]。齐墩果酸是一种五环三萜类化合物,可抑制宫颈癌 HeLa 细胞增殖,诱导凋亡^[22];可抑制人白血病 HL-60 细胞增殖^[23],降低细胞端粒酶活性^[24];可通过调控核转录因子- κ B(NF- κ B)/肝再生磷酸酶-3(PRL-3)信号通路抑制人卵巢癌细胞 SKOV3 的增殖、侵袭与转移^[25]。常春藤皂苷元是 A 环第 4 位上有羟甲基的三萜类化合物,对人结肠癌细胞 HT29^[26]、SW480^[27]、LoVo^[28]、前列腺癌 DU145 细胞^[29]、人胃癌 MGC-803^[30] 细胞等具有抑制增殖和抗侵袭、迁移作用,但常春藤皂苷元水溶性差、生物利用度低,可能还需对其结构进一步修饰^[31]。

2 茯苓多糖类物质抗肿瘤药理作用

多糖类物质是茯苓的主要成分,约占 70%。根据结构,可以分为 β -茯苓聚糖和杂多糖两类。茯苓多糖的活性多糖主要以水溶性多糖为主,总多糖含量 90% 以上为酸性多糖^[32]。茯苓多糖可抑制肿瘤细胞增殖、侵袭与迁移,诱导凋亡,并在调节机体免疫功能上有较好的发挥。

2.1 抑制增殖与诱导凋亡 邓卓霞等^[33]发现茯苓多

糖可能通过线粒体途径升高 cleaved Caspase-3/8/9、Bax/Bcl-2 蛋白的表达诱导宫颈癌 HeLa 细胞凋亡,并使 S 期细胞减少且阻滞于 G₂/M 期;可能通过降低 MMP-9 蛋白的表达减少迁移的能力;这些效应可能与下调细胞外调节蛋白激酶 1/2(ERK1/2)信号通路的磷酸化有关。另外,茯苓多糖可下调酪氨酸蛋白激酶 1(JAK1)/信号转导子与转录激活子 3(STAT3)信号通路相关蛋白 p-JAK1 和 p-STAT3,抑制高糖诱导的乳腺癌 MCF-7 细胞增殖,诱导凋亡^[34]。动物实验显示,茯苓多糖对裸鼠胃癌原位移植瘤具有抑制作用,可升高 Bax/Bcl-2 蛋白表达的比例^[35]。

2.2 抑制侵袭与转移 张密霞等^[36]通过尾静脉注射制作 B16 黑色素瘤肺转移小鼠模型,发现茯苓多糖可明显降低肺表面转移灶个数。该课题组通过皮下注射制作 Lewis 肺癌小鼠自发肺转移模型,发现尽管茯苓多糖对 Lewis 肺癌小鼠实体瘤无明显抑制作用,但可抑制其自发性肺转移,同时可增加外周血白细胞 CD11b、CD18 mRNA 表达^[37]。另外, TIAN 等^[38]发现茯苓多糖可减少肺癌 A549 小鼠移植瘤中表皮生长因子受体(EGFR)的分布与 mRNA 的表达,表现出茯苓可能具有通过抑制血管生成抗肿瘤转移的潜力。

2.3 调节免疫系统功能 肿瘤的进程与机体的免疫功能密切相关,茯苓多糖可从特异性免疫和非特异性免疫 2 个方面对免疫系统进行调节,表现出较大的抗肿瘤潜力。非特异性免疫,是机体对多种抗原非特异性识别和清除的能力。巨噬细胞表面的多种受体,可识别并清除病原体、细胞碎片、肿瘤细胞等异物。巨噬细胞通过氧依赖途径产生一氧化氮(NO),可杀伤肿瘤细胞等异物,同时分泌白细胞介素(IL)、干扰素(IFN)、肿瘤坏死因子(TNF)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)等细胞因子调节免疫功能。魏科等^[39]通过皮下注射法制作肺癌 A549 小鼠移植瘤模型,发现茯苓多糖联合长顺瑞滨+顺铂(NP 方案)与单纯化疗组比较,抑瘤率、脾脏指数、TNF- α 、IL-2 表达水平均升高。茯苓多糖还可通过 NO、IL、IFN、TNF 等细胞因子增强生物体非特异性免疫功能表现出抗肿瘤潜质。见表 1。

特异性免疫,由细胞免疫与体液免疫组成,抗原经巨噬细胞处理和递呈后,促使 T/B 淋巴细胞增殖分化成记忆细胞,从而通过效应 T 细胞、抗体和淋巴因子调节免疫功能。胃癌患者 XELOX 化疗方案(奥沙利铂+卡培他滨)联合茯苓多糖口服液治疗后,与单纯化疗组比较,T 细胞淋巴亚群 CD3⁺、

CD4⁺、CD8⁺含量下降的幅度明显降低^[40]。因此,茯苓多糖与化疗方案可能具有协同效应,通过增强免疫力,发挥抗肿瘤作用。CD19⁺作为B淋巴细胞标志物,茯苓多糖可使环磷酰胺导致的免疫缺陷小鼠肠道淋巴组织CD19⁺升高^[41],提示茯苓多糖可以拮抗鼠体液免疫功能的抑制作用。值得注意的是,以茯苓多糖为主的复合多糖制剂只有在175~350 mg·kg⁻¹内才能对荷瘤小鼠达到最佳的抗肿瘤效果,过大的剂量可能会出现免疫抑制^[42]。茯苓多糖还可通过调整T细胞淋巴亚群,动员B淋巴细胞合成抗体,产生免疫球蛋白(Ig),增强生物体特异性免疫功能。

另外,茯苓多糖可通过激活Toll样受体4(TLR4)/肿瘤坏死因子受体相关因子-6(TRAF-6)/NF-κB信号通路增强机体免疫,激活Ca²⁺/蛋白激酶C(PKC)/p38/NF-κB信号通路增强机体免疫功能。见表2。

表2 茯苓多糖免疫调节机制

Table 2 Immunomodulatory effect of pachyman

研究对象	作用机制
RAW 264.7巨噬细胞	上调 NO、IL-2、IL-6、IL-17A、TNF 和 IFN-γ ^[43]
C57BL/10J(TLR4 (+/+))野生型)小鼠	上调 TLR4、MyD88、TRAF-6、p-NF-κB 和 p-c-JUN ^[43]
RAW 264.7巨噬细胞	上调 TNF-α、IL-1β、IL-6、Ca ²⁺ 、PKC、p38、NF-κB ^[44]
人血淋巴细胞	上调 IFN-α、IFN-γ、IL-2、IL-6、TNF-2、GM-CSF、TCGF ^[45]
小鼠肠系膜淋巴结	下调 CD3 ⁺ /CD19 ⁺ 细胞比例 ^[46]
小鼠外周血清	上调 IgA、IgM、IgG ^[47]
脾脏T/B细胞淋巴	调整T细胞亚群比值,同时激活B淋巴细胞 ^[48]

2.4 茯苓其他物质抗肿瘤药理作用 茯苓中还含有少量的植物甾醇、挥发油、蛋白质、氨基酸和微量元素。相关研究表明,以麦角甾醇为主的植物甾醇类化合物麦对人结肠癌 HT-29 细胞、人乳腺癌 MCF-7 细胞均有增殖抑制作用,但其具体作用机制尚不明确^[49]。DE STEFANI等^[50]选取120位胃癌患者,进行病例对照研究,发现植物甾醇的摄入量增加与胃癌发生率呈负相关。胡朝曦等^[51]对茯苓发酵液中的蛋白质进行分离和鉴定,得到了51种蛋白质,其丰富的蛋白质为药食同源理论提供了依据,这些研究可能对肿瘤恶病质的治疗具有一定的意义。

3 茯苓三萜与多糖类成分含量的影响因素

3.1 栽培方式与用药部位对含量的影响 茯苓的中药饮片主要来自于人工栽培和天然野生,市场上流通的茯苓包括茯苓、茯苓皮、茯神等。不同栽培方式、用药部位的茯苓,其有效活性成分差异较大^[52]。彭灿等^[53]采用高效液相色谱法对人工栽培、天然野生茯苓中去氢土莫酸、去氢茯苓酸、茯苓酸和松苓新酸的成分进行测定,结果示茯苓酸含量高达0.40~1.17 mg·g⁻¹,松苓新酸仅有0.02~0.44 mg·g⁻¹,天然野生茯苓中三萜类成分更多。中医认为茯苓饮片的功效偏于“渗湿”,茯苓皮偏于“利尿”,“利尿”比“渗湿”对水液代谢的作用更大。茯苓酸在茯苓的不同部位,其含量具有差别,其中茯苓皮(0.56%~0.81%)>茯神(0.20%~0.37%)>茯苓(0.20%~0.33%)^[54],这与中医茯苓皮偏于利尿的理论不谋而合。

3.2 生长环境对含量的影响 由于中草药的自身属性等差异性,不同生长环境和采收时间可能直接影响有效成分的含量。如茯苓中茯苓多糖的含量,贵州省>云南省>湖南省,贵州省黎平县(74.86%)>贵州省榕江县(70.59%)>贵州省威宁县(39.42%)^[55]。经历不同生长期的茯苓,其有效活性成分含量不同。第三生长期(约9个月)的茯苓多糖(73.76%)及总三萜(1.80%)含量最高,余生长期随着茯苓生长时间的增加,其有效活性成分含量不断增加,但生长期12个月之后,茯苓的有效成分有所下降^[56],2020年版《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)尚未对茯苓的采收期进行限定。

3.3 用药剂型对含量的影响 茯苓饮片的传统汤剂和配方颗粒中三萜类成分差异较大。岳佑沁等^[57]采用高效液相色谱法,发现茯苓传统汤剂中未检测到三萜类成分,来自不同厂家配方颗粒的三萜类成分种类、含量、稳定性不尽相同。茯苓经过蒸制后,茯苓酸含量降低,可能与茯苓酸对热不稳定有关^[57]。《中国药典》中茯苓的质量标准仅规定性状、鉴别(理化、显微和薄层鉴别)、检查(水分、总灰分)和浸出物,尚未有指标成分的鉴定,因此,当前缺乏有效地控制茯苓饮片及其相关制剂质量的标准。

3.4 加工方式对含量的影响 不同的炮制方式,对茯苓中有效活性成分的含量会产生较大影响^[58]。研究表明,在茯苓加工“去皮-切丁-干燥”的流程前添加“蒸制”“发汗”“先发汗后蒸制”的炮制方法,茯苓中的有效活性成分存在差异。蒸制的茯苓和先

发汗后蒸制的茯苓中,水溶性多糖、三萜类物质含量较高^[59]。蒸制时间也会影响茯苓有效成分的含量,茯苓的水溶性多糖、总三萜含量的累积随蒸制时间呈“倒U”状分布,3 h左右到达峰值^[60]。

4 小结与展望

茯苓是临床中应用最广泛的中草药之一,茯苓抗肿瘤的药理作用与中医理论有融会贯通之处。中医学认为,脾气主升,胃气主降,脾胃纳运协调,食物运化的水谷精微可被吸收并散布全身,气血化生有源,津液得布,若脾胃失调,津液不布,化生痰饮水湿,周身失养,化生虚烦羸状。恶性肿瘤本虚标实,因虚致实,因实更虚,虚虚实实,错综复杂。茯苓味甘,甘补健脾,复中虚之本。茯苓多糖口服液可预防非小细胞肺癌TP化疗方案(紫杉醇+顺铂)所致的延迟性呕吐,改善呕吐的严重程度,尤其是改善化疗导致的脾气亏虚相关症状有显著优势^[61],现代临床研究佐证了茯苓味甘补虚的中医理论。茯苓味淡,淡渗利湿,祛痰化饮。《黄帝内经·素问·至真要大论》云:“诸湿肿满,皆属于脾”。恶性肿瘤患者大多脾胃升降失调,痰湿水饮与瘀血积聚成为有形之块,化生癌毒;亦或历经手术、放化疗后元气大伤,脾虚湿困,更容易形成痰饮水湿困脾。恶性肿瘤侵犯至浆膜,经常出现浆膜腔积液,临床上常予五苓散、猪苓汤、防己茯苓汤等以茯苓为君药、臣药的方剂。茯苓作为“四时神药”,在抗恶性肿瘤方面崭露头角,但问题与期望并存。

4.1 基础研究需要守正创新 茯苓主要有效成分中,以茯苓酸为代表的三萜类化合物、茯苓多糖为代表的多糖类化合物及其他成分在胃癌、结肠癌、肺癌、乳腺癌、宫颈癌、乳腺癌等泛癌种中均表现出较好的抗肿瘤作用,如抑制肿瘤细胞增殖、侵袭迁移、诱导凋亡等。当前茯苓抗肿瘤的基础研究尚处于初级阶段,明确具有抗肿瘤作用的成分只有茯苓酸、茯苓多糖、茯苓新酸A、齐墩果酸、常春藤皂苷元、麦角醇6种成分,数量较少,且研究少有创新,大多聚焦在增殖、凋亡、侵袭迁移等常见表型。因此,期待更多依托转录组、蛋白组等更深层次的多组学研究平台,更多靶向miRNA、LncRNA等精准靶点的研究。

“脾气亏虚”是大部分恶性肿瘤患者常见中医证型,茯苓主要有效成分可调节肿瘤患者机体免疫功能,提高患者生存质量,这与茯苓甘能补益的中医理论不谋而和。“痰湿水饮”是患者常见的病理产物,茯苓有效成分抗肿瘤作用是否与茯苓利水渗湿

之间存在关联,值得探索。茯苓味甘、淡、性平,长久以来,人们使用药食同源茯苓的生活经验似乎让人们对其安全性大有信心,茯苓及其有效成分的毒理实验尚属空白,在临床中的不良反应未见报道,然而不能想当然的认为某种中药材是绝对安全的,其毒理研究值得深入探讨。

4.2 临床应用转化道阻且长 基础研究可为临床应用转化提供坚实的科学依据,但茯苓的转化探究道阻且长。在全球最大临床试验注册库ClinicalTrials.gov中,暂时未见以茯苓或茯苓主要有效成分为干预条件的临床实验。然而,同样是具有抗癌潜力的中草药黄连提取物——小檗碱,目前全球范围内注册的抗肿瘤临床研究有10个,中草药姜黄提取物——姜黄素的抗肿瘤临床研究已高达74个。茯苓多糖口服液作为我国唯一一个以茯苓为主要成分上市的中成药,其在改善恶性肿瘤患者放化疗后恶性呕吐、疲乏无力等脾胃气虚证方面效果良好,但茯苓其他有效成分的临床制剂尚属空白。因此,茯苓抗肿瘤的主要有效成分缺乏多中心、单臂、双盲的临床试验以提供更高级别的临床证据,茯苓抗肿瘤的应用转化道阻且长。

4.3 质控标准建设任重道远 茯苓栽培方式、生长环境、采收周期、用药部位、加工方式的不同对其有效活性成分的含量影响较大,这势必会影响茯苓发挥作用的效果。因此,针对不同需求,为确保发挥最大程度的抗肿瘤作用,茯苓的质控是否能将个体化和标准化相融合任重而道远。

4.4 药食同源开发未来可期 茯苓是我国传统的药食同源中药材,应用历史悠久,临床配伍率高达80%,有“仙药之上品”之称赞。现代药理学奠定了其有效成分和抗肿瘤确切活性,肯定了茯苓广阔的开发利用价值。因此,围绕肿瘤防治、食欲改善、睡眠改善、免疫力提高等功能的需求,开发以茯苓酸、茯苓多糖或茯苓为成分的功能食品,在对恶性肿瘤的放化疗协作,缓解不良反应,提高患者生存质量等方面,具备一定的科学性和良好的应用前景。

综上,茯苓多糖及三萜类主要成分抗肿瘤作用确切,潜力较大,但在基础研究、临床转化,茯苓抗肿瘤之路都漫漫而修远,仍需科研者上下之求索。

[参考文献]

- [1] 陈宏达,郑荣寿,王乐,等. 2019年中国肿瘤流行病学研究进展[J]. 中华疾病控制杂志, 2020, 24(4): 373-379.

- [2] 王升启. 中药作用分子机制研究新策略[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(9): 647.
- [3] 王萌, 张毅, 李金田. 从《神农本草经》论茯苓在经方中的应用[J]. 中国中医基础医学杂志, 2017, 23(8): 1149-1151.
- [4] 李慧敏, 贺凯, 郑慧, 等. 中医药健脾的保健作用机制及药食资源[J]. 中草药, 2020, 51(3): 780-787.
- [5] 谢四芳, 唐佩莉, 段雨晴, 等. 基于中医传承计算平台的含茯苓中成药组方规律分析[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(3): 754-758.
- [6] 崔鹤蓉, 王睿林, 郭文博, 等. 茯苓的化学成分、药理作用及临床应用研究进展[J]. 西北药学杂志, 2019, 34(5): 694-700.
- [7] 王妍妍, 施晓艳, 张越, 等. 一测多评法测定不同产地茯苓中4种三萜类成分的含量[J]. 中草药, 2018, 49(20): 4899-4904.
- [8] 申利, 翁丹卉. 茯苓酸抑制 TRIM29 表达通过 Wnt 信号通路调控宫颈癌细胞存活和凋亡[J]. 广州中医药大学学报, 2020, 37(1): 140-146.
- [9] 樊燕青, 孙兰池, 李大鹏. 茯苓酸对舌鳞状细胞癌细胞 CAL-27 增殖、凋亡及细胞周期的影响[J]. 中成药, 2021, 43(7): 1909-1914.
- [10] 刘洁, 胡晶, 戴娜, 等. 益气解毒方主要三萜类化合物抑制鼻咽癌 CNE2 细胞增殖效应的比较[J]. 湖南中医药大学学报, 2019, 39(11): 1315-1320.
- [11] ZHANG Y H, ZHANG Y, LI X Y, et al. Antitumor activity of the pachymic acid in nasopharyngeal carcinoma cells[J]. Ultrastruct Pathol, 2017, 41(3): 245-251.
- [12] 江薇. 茯苓酸通过激活多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶诱导人乳腺癌细胞 MDA-MB-231 凋亡[J]. 中草药, 2016, 47(21): 3861-3865.
- [13] MA J, LIU J, LU C, et al. Pachymic acid induces apoptosis via activating ROS-dependent JNK and ER stress pathways in lung cancer cells[J]. Cancer Cell Int, 2015, doi:10.1186/s12935-015-0230-0.
- [14] CHENG S, SWANSON K, ELIAZ I, et al. Pachymic acid inhibits growth and induces apoptosis of pancreatic cancer *in vitro* and *in vivo* by targeting ER stress[J]. PLoS One, 2015, 10(4): e0122270.
- [15] JEONG J W, LEE W S, GO S I, et al. Acid induces apoptosis of EJ bladder cancer cells by DR5 up-regulation, ROS generation, modulation of Bcl-2 and IAP family members[J]. Phytother Res, 2015, 29(10): 1516-1524.
- [16] WEN H, WU Z, HU H, et al. The anti-tumor effect of pachymic acid on osteosarcoma cells by inducing PTEN and Caspase 3/7-dependent apoptosis[J]. J Nat Med, 2018, 72(1): 57-63.
- [17] 董建设, 赵俊峰, 张林超, 等. 茯苓酸通过 Wnt 信号通路对肾癌细胞生物学特性的影响[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(9): 2241-2244.
- [18] CHEN Y, LIAN P, LIU Y, et al. Pachymic acid inhibits tumorigenesis in gallbladder carcinoma cells[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(10): 17781-17788.
- [19] GAO A H, ZHANG L, CHEN X, et al. Inhibition of ovarian cancer proliferation and invasion by pachymic acid[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(2): 2235-2241.
- [20] SUN K X, XIA H W. Pachymic acid inhibits growth and induces cell cycle arrest and apoptosis in gastric cancer SGC-7901 cells[J]. Oncol Lett, 2018, 16(2): 2517-2524.
- [21] DONG H, WU P, YAN R, et al. Enrichment and separation of antitumor triterpene acids from the epidermis of *Poria cocos* by pH-zone-refining counter-current chromatography and conventional high-speed counter-current chromatography[J]. J Sep Sci, 2015, 38(11): 1977-1982.
- [22] 王晶, 张涛, 商云飞. 齐墩果酸对宫颈癌 HeLa 细胞凋亡的影响[J]. 黑龙江医药科学, 2011, 34(1): 31-32.
- [23] 王迪迪, 朱贵明, 张鹏霞. 齐墩果酸对白血病 HL-60 细胞 PI3K、Akt 表达的影响[J]. 肿瘤药学, 2013, 3(4): 268-270, 281.
- [24] 张伟, 杨志明, 张鹏霞. 齐墩果酸对人白血病 HL-60 细胞端粒酶活性的影响[J]. 黑龙江医药科学, 2009, 32(6): 40.
- [25] 杜贵强, 张永莉, 胡孝辉. 齐墩果酸对人卵巢癌 SKOV3 细胞增殖、侵袭、转移的影响及其作用机制研究[J]. 中国药房, 2020, 31(10): 1190-1197.
- [26] 殷淑媛, 王瑞平, 邹玺, 等. 常春藤皂苷元与 5-氟尿嘧啶或奥沙利铂联用对人结肠癌 HT-29 细胞增殖的影响[J]. 中医杂志, 2015, 56(7): 602-606.
- [27] 陈彦. 常春藤皂苷元抑制 TGF- β_1 诱导人肠癌 SW480 细胞上皮-间质转化实验研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2016.
- [28] 刘包欣子, 王瑞平, 邹玺, 等. 常春藤皂苷元对结肠癌细胞 LoVo 增殖、粘附、侵袭和迁移能力的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2013, 29(1): 44-47.
- [29] 赵振霞, 赵振敏, 赵成广. 常春藤皂苷元对前列腺癌 DU145 细胞增殖、迁移和侵袭能力的影响[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(1): 37-41.
- [30] 丁芮, 王景辉, 王靓, 等. 基于 MGC-803 细胞微环境探讨加味小陷胸汤抑制侵袭迁移作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(1): 18-25.

- [31] 邢颖,南敏伦,王雪,等.常春藤皂苷元的研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(22):226-234.
- [32] 卢燕,卢华杰,刘焱文.茯苓酸性多糖分级提取及其抗肿瘤活性比较[J].中国现代中药,2014,16(2):106-108.
- [33] 邓卓霞,司勇锋,陶仲强.鼻咽癌病因研究及早期诊断与治疗[J].国际耳鼻咽喉头颈外科杂志,2016,40(3):173-177.
- [34] 刘林夕,杜雨蒙,褚雨.茯苓多糖对高糖诱导乳腺癌MCF-7细胞增殖、凋亡及JAK1/STAT3通路影响[J].中国药师,2021,24(6):1085-1090.
- [35] 林丽霞,薛银萍,陈燕,等.茯苓多糖对人胃癌裸鼠移植瘤的抑制效应研究[J].解放军医药杂志,2015,27(11):60-63.
- [36] 张密霞,张德生,庄朋伟,等.茯苓多糖对B16黑色素瘤人工肺转移模型的影响[J].天津中医药,2014,31(2):98-101.
- [37] 张密霞,李怡文,张德生,等.茯苓多糖对Lewis肺癌小鼠自发肺转移的抑制作用及其机制研究[J].现代药物与临床,2013,28(6):842-846.
- [38] TIAN J M, CHEN Y C, LI L, et al. Effects of pachyman in combination with vinorelbine and cisplatin on tumor growth and the expression of EGFR and K-ras in mouse model of lung cancer [J]. Dcm, 2018, 1(4):310-315.
- [39] 魏科,陈勇超,周家豪,等.茯苓多糖辅助抗肿瘤及免疫调节作用研究[J].中华中医药杂志,2020,35(10):4937-4940.
- [40] 杨海劲,田丹,刘卓星,等.茯苓多糖口服液与奥沙利铂+卡培他滨联合治疗中晚期胃癌患者的生活质量和免疫功能的影响研究[J].中国医学创新,2017,14(17):23-26.
- [41] 彭小彬,邱小惠,余传林,等.茯苓多糖对环磷酰胺所致免疫功能低下小鼠体液免疫功能的影响[J].中药药理与临床,2013,29(5):69-72.
- [42] 刘吉成,苏富琴,赵学梅.复合多糖抗肿瘤化疗后增效作用研究[J].中药药理与临床,2006,(Z1):73-76.
- [43] TIAN H, LIU Z, PU Y, et al. Immunomodulatory effects exerted by Poria Cocos polysaccharides via TLR4/TRAF6/NF- κ B signaling *in vitro* and *in vivo* [J]. Biomed Pharmacother, 2019, doi: 10.1016/j.biopha.2019.108709.
- [44] PU Y, LIU Z, TIAN H, et al. The immunomodulatory effect of Poria cocos polysaccharides is mediated by the Ca²⁺/PKC/p38/NF- κ B signaling pathway in macrophages [J]. Int Immunopharmacol, 2019, 72:252-257.
- [45] 郑威.茯苓多糖及其修饰物抗肿瘤作用及机制研究进展[J].健康研究,2011,31(5):379-381.
- [46] 王青,胡明华,董燕,等.茯苓多糖对免疫抑制小鼠粘膜淋巴组织及脾脏中CD3⁺和CD19⁺细胞变化的影响[J].中国免疫学杂志,2011,27(3):228-231.
- [47] 张志军,冯霞,蒋娟,等.茯苓多糖对小鼠血清IgA、IgG和IgM生物合成水平的影响[J].中国免疫学杂志,2013,29(11):1213-1215.
- [48] 翟伟宇.茯苓多糖的药效学研究[J].齐齐哈尔医学院学报,2005(8):935-937.
- [49] 张帆.植物甾醇的生物活性与构效关系初探[D].南昌:南昌大学,2018.
- [50] DE STEFANI E, BOFFETTA P, RONCO AL, et al. Plant sterols and risk of stomach cancer: A case-control study in Uruguay [J]. Nutr Cancer, 2000, 37(2):140-144.
- [51] 胡朝曦,唐霞,肖震,等.茯苓发酵液中蛋白质的电泳分离与质谱分析[J].中草药,2016,47(13):2269-2276.
- [52] 马巾媛.茯苓不同栽培条件下的生物学特性及质量评价[D].昆明:云南中医学院,2013.
- [53] 彭灿,余生兰,张静,等.HPLC同时测定茯苓中4种三萜酸的含量[J].中药材,2017,40(7):1643-1646.
- [54] 李蒙,王光忠,聂磊,等.茯苓不同部位中茯苓酸含量比较研究[J].时珍国医国药,2015,26(12):2858-2860.
- [55] 修慧迪,程磊,王文全,等.基于仿生技术对不同产地茯苓品质的鉴别展望[J].广州化工,2021,49(6):14-17.
- [56] 田玉桥,尹火青,陈三春,等.不同生长期采收的茯苓品质比较研究[J].食品研究与开发,2019,40(5):12-16.
- [57] 岳佑淞,张璐,谢梦迪,等.茯苓传统汤剂与配方颗粒汤剂化学成分的对比较研究[J].中草药,2021,52(13):3852-3861.
- [58] 李习平,庞雪,周逸群,等.不同加工方法对茯苓及茯苓皮中茯苓酸含量的影响[J].中国药师,2015,18(9):1453-1455.
- [59] 田玉桥,尹火青,陈三春,等.茯苓不同初加工方法比较研究[J].中药材,2019,42(5):1038-1040.
- [60] 邱小燕,田玉桥,肖深根,等.不同蒸制时间对茯苓和茯苓皮品质的影响[J].中国中医药科技,2019,26(6):858-862.
- [61] 程倩雯.茯苓多糖口服液预防非小细胞肺癌化疗延迟性恶心呕吐的临床研究[D].北京:北京中医药大学,2020.

[责任编辑 张丰丰]