

# 美洲大蠊抗肿瘤作用研究进展

董京千

(辽宁省锦州市第二医院药剂科, 锦州 121000)

**摘要:** 近些年来人们对美洲大蠊药理作用研究越来越多, 美洲大蠊具有资源丰富、临床应用广泛等特点。美洲大蠊具有抗肿瘤、抗炎、抗病毒、组织修复、镇痛、保肝、抗氧化及增强免疫作用。美洲大蠊对多种肿瘤细胞均有抑制生长及增殖, 如肝癌、肺癌、胃癌、结肠癌、食管癌、前列腺癌、宫颈癌、卵巢癌、白血病及小鼠转移细胞瘤, 并能诱导肿瘤细胞凋亡。该文对美洲大蠊抗肿瘤作用进行深入综述, 为深入研究和临床应用提供依据。

**关键词:** 美洲大蠊; 抗肿瘤; 药理作用; 临床应用; 综述; 蜚蠊

doi:10.3969/j.issn.1672-2779.2017.06.064

文章编号: 1672-2779(2017)-06-0145-03

Research Progress on the Anti-tumor Effect of *Periplaneta Americana*

DONG Jingqian

(Department of Pharmacy, Jinzhou Second Hospital, Liaoning Province, Jinzhou 121000, China)

**Abstract:** In recent years, the pharmacological action research of *periplaneta americana* is more and more. *Periplaneta americana* has the characteristics of rich resources and wide clinical application. *Periplaneta americana* has immune antitumor effect, anti-inflammatory, antiviral, tissue repair, analgesic, antioxidant and hepatoprotective, enhancing immunity function. *Periplaneta americana* can inhibit the growth and proliferation of various tumor cells, such as liver cancer, lung cancer, gastric cancer, colon cancer, esophageal cancer, prostate cancer, cervical cancer, ovarian cancer, leukemia and metastasis of mouse tumor cells, and an induce apoptosis of tumor cells. The effect of *periplaneta americana* on the anti-tumor was reviewed in this paper, in order to provide the basis for further research and clinical application.

**Keywords:** *periplaneta americana*; anti-tumor; pharmacological action; clinical application; review; blattaria

美洲大蠊俗称蟑螂<sup>[1]</sup>(《本草纲目拾遗》), 在《神农本草经》归为中品, 称为蜚蠊<sup>[2]</sup>(蜚廉)。美洲大蠊属昆虫纲, 蜚蠊目, 蜚蠊科, 具有资源丰富, 数量众多, 易于采集等特点。美洲大蠊与恐龙是同时代的动物, 至今已经有3.5亿年历史, 也是到目前为止人类知道的最古老的虫类之一。千百年来, 人们想尽办法对美洲大蠊进行捕杀, 但是美洲大蠊凭借着极其强大的生存能力仍存活下来<sup>[3]</sup>。这种生物特性引起了科学家们的高度重视和深入研究。

借助现代药理学手段, 美洲大蠊药理作用越来越明确。本文将对美洲大蠊抗肿瘤作用进行系统阐述, 为美洲大蠊的新药研发及其制剂的临床应用提供理论依据。

## 1 对人消化系统肿瘤细胞的影响

大理药学院何正春等<sup>[4]</sup>采用体外抗肿瘤药物敏感性快速、简便的检测方法(MTT法)对3株消化系统肿瘤细胞进行毒性检测。结果显示美洲大蠊对人消化系统癌细胞株: 结肠肿瘤细胞(LS174T)、胃腺肿瘤细胞(BGC-823)、食管肿瘤细胞(Eca109)具有抑制肿瘤细胞生长作用。

云南省肿瘤医院将永新等<sup>[5]</sup>采用美洲大蠊提取物进一步精制的活性成分康复新液, 对胃腺肿瘤细胞(BGC-823)作进一步研究。康复新液作用48 h后, 正常细胞无明显变化, 对BGC-823细胞出现了一定的抑制作用。TUNEL法检测出康复新液引起BGC-823细胞早期凋亡, 这种凋亡是通过抑制肿瘤细胞的周期变化而实

现的抗肿瘤作用。康复新液可能干扰了肿瘤细胞的DNA合成, 其抗肿瘤的作用机制是使S期细胞大量减少, 阻滞细胞生长周期M/G<sub>2</sub>转换, 使细胞生长聚集在G<sub>2</sub>/M期, 从而干扰肿瘤细胞生长周期进程。提示如果和5-FU联合使用, 其抑制肿瘤细胞生长的作用可能会更加显著。

董京千等<sup>[6]</sup>观察了美洲大蠊对人肝癌细胞SMMC-7721增殖及凋亡作用的影响, 并初探讨作用机制。首先对美洲大蠊提取物进一步精制, 以常用的抗肿瘤药物顺铂为阳性对照, 以不同浓度的美洲大蠊提取物为实验组。MTT法结果显示不同浓度的美洲大蠊提取物对人肝癌细胞SMMC-7721有一定的抑制增殖作用, 并且呈现剂量-时间的依赖作用。美洲大蠊提取物作用SMMC-7721肿瘤细胞48h, 流式细胞术检测出凋亡现象, 在凋亡过程中JC-1染色法显示线粒体膜电位下降, 分光光度法结果Caspase-3活性升高。研究结果符合内源性线粒体细胞凋亡途径特征, 首次提出线粒体途径可能是美洲大蠊提取物诱导人肝癌细胞凋亡的主要机制之一。

王晶等<sup>[7]</sup>通过实验观察美洲大蠊对人肝癌细胞Bel-7402增殖和凋亡的影响, 证实了董京千等研究的美洲大蠊提取物通过线粒体途径诱导人肝癌细胞凋亡的通路。该实验用蛋白印迹法进一步检测了线粒体途径中相关蛋白的表达, 通过激活促凋亡蛋白Bax活性, 抑制抗凋亡蛋白Bcl-2活性, 从而激活Caspase-9、Caspase-3级联反应, 诱导肝癌细胞凋亡。

## 2 对人呼吸系统肿瘤细胞的影响

借助现代药理学新的研究手段进过大量的实验,体外MTT法发现**美洲大蠊对肺癌细胞(A549)、个旧肺腺癌(GLC)、个旧肺鳞癌(YTMLC)、鼻咽肿瘤细胞(CNE)、口腔上皮肿瘤细胞(KB)等消化系统细胞株都有较强的杀灭能力<sup>[5,8]</sup>。**

美洲大蠊对肿瘤细胞的抑制具有一定的选择性。胡艳芬等<sup>[9-10]</sup>发现美洲大蠊提取物对A549细胞抑制作用小,对人大细胞肺癌(NCL-H446)和人小细胞肺癌(NCL-H460)有很强的抑制作用,其剂量依赖性与作用时间相关,但作用一定时间后这种依赖关系会减弱。大剂量美洲大蠊使细胞周期可能被阻滞在S和G<sub>2</sub>/M期。**美洲大蠊通过诱导肺癌细胞周期变化促进细胞凋亡。**

美洲大蠊不仅能通过线粒体途径诱导人肝癌细胞凋亡也可能通过线粒体途径诱导人肺癌细胞凋亡。王晶<sup>[11]</sup>体外实验观察美洲大蠊对人肺癌细胞H125的作用。随着药物浓度的增加,对H125细胞的抑制率和凋亡率逐渐增加,线粒体膜电位逐渐降低,结果具有统计学意义。H125细胞S期细胞比例显著增加;G<sub>2</sub>/M期细胞比例减少;推测细胞周期在S期发生阻滞。凋亡蛋白Bax活性增加,抗凋亡蛋白Bcl-2活性降低,促进肿瘤细胞凋亡。

## 3 对人其他系统肿瘤细胞的影响

美洲大蠊对人很多系统肿瘤都具有体外杀灭作用。MTT法证实**美洲大蠊对人生殖系统肿瘤:前列腺肿瘤细胞(PC3)、宫颈肿瘤细胞(Hela)、卵巢肿瘤细胞(HO8910);人白血病肿瘤细胞:人慢性髓源性白血病(K562)、人原髓细胞白血病(HL60)有不同的生长抑制作用<sup>[12-13]</sup>。**

张晓巍等<sup>[14]</sup>观察**美洲大蠊对阴性的子宫内膜肿瘤细胞(JEC)具有抑制生长的作用。**采用流式细胞分析细胞周期,蛋白印迹法检测相关蛋白表达。结果显示美洲大蠊提取物通过上调抑癌基因P53蛋白表达,下调原癌基因c-erbB-2(判断乳腺癌预后的一个独立指标)蛋白表达诱导细胞周期阻滞,周期阻滞在G<sub>2</sub>/M期从而抑制肿瘤细胞增殖。美洲大蠊和苦参总碱联合使用检测结果显著提高,说明联合用药对肿瘤细胞的抑制作用更强。

## 4 对小鼠肿瘤细胞的影响

将永新等<sup>[15]</sup>选取24只C57BL/6J小鼠为Lewis肺癌小鼠模型观察对象。将3LL细胞接种于小鼠右腋皮下,7天后分组给药。每天腹腔给药一次,每日测量各组体重,第8天处死小鼠,取出小鼠瘤组织称重,计算抑瘤率。无论是低剂量组还是高剂量组都没有生理盐水组体重增加明显,抑瘤率分别为41.24%、81.08%( $P < 0.01$ )。经HE染色,低剂量组肿瘤组织不同程度片状,核碎裂,微血管较少;低剂量组肿瘤大片坏死,散在

分布,组织内及外周微血管少见。G<sub>2</sub>/M和S期细胞减少,细胞生长被阻滞在G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期。

陈俊雅等<sup>[16]</sup>选取50只昆明小鼠,取小鼠H<sub>22</sub>肝癌细胞移植瘤模型成腹水瘤。在肿瘤生长的11天处死小鼠,取肿瘤组织,计算抑瘤率,抑瘤率分别为24.50%、20.31%、61.41%。取小鼠的脾脏、肝脏及胸腺,计算脏器指数,各剂量组都能增高脾脏指数、肝脏指数和胸腺指数。用VEGF ELISA试剂盒检测血清中VEGF含量,高剂量组比阳性组(环磷酰胺)的VEGF表达量更低。结果表明美洲大蠊对H<sub>22</sub>肝癌小鼠肿瘤有抑制生长的作用,其机制可能是降低VEGF表达从而抑制肿瘤血管生成,保护肝癌小鼠的免疫器官。

何旭等<sup>[17]</sup>观察美洲大蠊提取物对S180荷瘤小鼠肉瘤的抑制作用。将S180细胞接种于昆明小鼠右前肢腋下,连续给药10天,第11天称量体重,处死小鼠后取瘤块,取小鼠的脾脏、肝脏及胸腺并称量。随着受试药物浓度的提高,瘤块体积、瘤块重量、抑瘤率、免疫器官指数不同程度降低,高剂量组指标显著低于模型组,有力证明了美洲大蠊对S180的增殖有很强的抑制能力。TNF-α是目前发现的抗肿瘤活性最强的细胞因子,本实验中美洲大蠊能提高血清中TNF-α含量,提示**美洲大蠊可能通过促进TNF-α的分泌起到抑制肿瘤生长作用。**

在对小鼠肉瘤S180及肝癌H<sub>22</sub>研究的基础之上,张丹等<sup>[18]</sup>提取了美洲大蠊的多肽成分进行了深入研究。对美洲大蠊进行精制,提取了主要活性成分多肽(含量67.23%),建立小鼠肉瘤S180及小鼠肝癌H<sub>22</sub>移植性肿瘤模型。小鼠体重增加,瘤重降低,抑瘤率升高,免疫器官指数升高证实了**美洲大蠊能对正常免疫系统没有破坏作用并且抑制肿瘤生长。**美洲大蠊多肽提取物明显降低小鼠腹腔巨噬细胞吞噬指数及吞噬率,增强了荷瘤小鼠的巨噬细胞的吞噬功能;明显促进荷瘤小鼠的脾淋巴细胞转化反应;提高抗肿瘤免疫中起极其重要作用的细胞因子(IL-2、IL-6、IL-12、TNF-α)水平。美洲大蠊多肽提取物提高S180和H<sub>22</sub>小鼠特异性和非特异性免疫功能是其抗肿瘤生长的机制之一,这有别于常规化疗药物。

## 5 结论

随着科学技术水平的不断提高,人们对美洲大蠊的关注度越来越高,研究也越来越深入。借助现代药理学技术,**美洲大蠊的抗肿瘤生物活性成分及作用机制日趋明朗。美洲大蠊疗效显著、毒副作用小**等特点,逐渐受到人们的重视。相信在不久的将来,人们对美洲大蠊会有一种新的认识,不断发掘其潜在药用价值,**开发成一种新的、高效、低毒抗癌药物**,为临床服务。

### 参考文献

- [1]赵学敏.本草纲目拾遗[M].北京:人民卫生出版社,1957:373.
- [2]孙星衍.神农本草经[M].北京:商务印书馆,1955:90.
- [3]史未名.美洲大蠊的药用研究进展[J].中国民族民间医药,2012(3):50-51.

- [4]何正春,王晓雨,杨雷香,等.美洲大蠊提取物对3株消化系统肿瘤细胞的细胞毒性研究[J].中国药业,2009,18(9):11-12.
- [5]蒋永新,王熙才,金从国,等.康复新液诱导胃癌 BGC-823 细胞凋亡的实验研究[J].昆明医学院学报,2006(2):5-9.
- [6]董京千,伟忠民,王晶.美洲大蠊提取物诱导人肝癌细胞 SMMC-7721 凋亡及作用机制[J].山东医药,2012,52(31):32-34.
- [7]王晶,李鑫.美洲大蠊提取物对人肝癌细胞 Bel-7402 作用机制的研究[J].中国现代应用药学,2012,29(10):876-880.
- [8]何正春,王晓雨,胡明辉,等.美洲大蠊提取物对3株人体呼吸系统肿瘤细胞的细胞毒性研究[J].中国现代应用药学,2009,3(7):1-2.
- [9]胡燕芬,吕小满,刘光明,等.美洲大蠊提取物对3株人肺癌细胞的体外抑制作用[J].大理学院学报,2009,8(12):1-3.
- [10]胡燕芬,吕小满,刘光明,等.美洲大蠊提取物对两株人肺癌细胞的影响[J].药物分析志,2011,31(7):1245-1250.
- [11]王晶.美洲大蠊提取物对肺癌细胞 H125 作用[J].中国公共卫生,2014,30(11):1400-1402.
- [12]何正春,王晓雨,杨雷香,等.美洲大蠊提取物对3株人体生殖系统肿瘤细胞的细胞毒性研究[J].西北药学,2009,24(4):271-272.
- [13]何正春,胡明辉,王晓雨,等.美洲大蠊提取物对3株人及小鼠白血病细胞的细胞毒性研究[J].云南中医中药杂志,2009,30(5):56-57.
- [14]张晓巍,朱艳.苦参总碱和美洲大蠊提取物对孕激素受体阴性的子宫内膜癌细胞株 JEC 的作用[J].中国中药杂志,2015,40(11):2210-2213.
- [15]蒋永新,王熙才,金从国,等.美洲大蠊提取物对 Lewis 肺癌小鼠抑瘤作用的研究[J].昆明医学院学报,2007,28(5):13-16.
- [16]陈俊雅,耿玲,张旭强,等.美洲大蠊提取物 C<sub>3</sub>H<sub>22</sub> 肝癌小鼠血管生成作用的研究[J].肿瘤学杂志,2012,18(4):274-276.
- [17]何旭,普小菲,李娇,等.美洲大蠊提取物对 S180 荷瘤小鼠肿瘤抑制作用及免疫功能的影响[J].中国实验方剂学,2012,18(15):179-181.
- [18]张丹,孙玉红,李茂,等.美洲大蠊多肽提取物对荷瘤小鼠肿瘤生长及免疫功能的影响[J].中国新药杂志,2015,24(6):681-686.
- (本文编辑 张文娟 本文校对 张宏 收稿日期 2016-11-20)