

樟芝抗癌作用的研究进展

张毅红¹, 赵宗杰¹, 陈晓莲^{2△}

(1. 香港中医科学院, 香港 999077; 2. 四川省肿瘤医院, 成都 610041)

[摘要] 台湾特有的真菌樟芝拥有多种生理活性, 本文就樟芝的抗癌活性和机制进行了总结。樟芝对多种癌细胞如人肝癌细胞、人乳腺癌细胞、人肺癌细胞、人白血病细胞等都有显著的抗癌活性, 而对正常细胞无显著的细胞毒性, 其中起作用的化学成分主要是三萜类化合物。尽管樟芝对各种癌细胞作用的分子机制可能有所不同, 但总的来讲, 其抗癌机制主要包括阻滞细胞周期进程、诱导细胞凋亡和抑制浸润和转移。樟芝的抗癌特性使其有成为癌症化学预防和治疗药物的潜能, 而如何利用多模型开展樟芝的癌症化学预防与治疗研究是之后樟芝抗癌研究的重要方面。

[关键词] 樟芝; 三萜类化合物; 抗癌活性

[中图分类号] R730.1; R282.71 **[文献标志码]** A **doi:**10.3969/j.issn.1674-0904.2014.03.009

癌症是造成全球死亡的一项主要原因。据世界卫生组织(WHO)统计, 2008年全世界癌症死亡人数高达760万人, 每年新发现的癌症病例近1300万例。目前三分之二以上的癌症新病例和死亡发生在发展中国家, 而且发展中国家癌症发病率增速惊人。预计全世界癌症死亡人数将继续上升, 到2030年将超过1310万^[1]。而现今大多数治疗癌症的化疗药物疗效不佳且毒副作用较大, 因此, 开发癌症化学预防和治疗的新药是十分必要的。

樟芝(*Antrodia camphorata*) 又称牛樟芝、牛樟菇、红樟芝、樟内菇、红樟菰等, 是中国台湾特有的真菌, 分布于台湾山区海拔450~2000m之间的树种牛樟树腐朽的心材内壁, 性喜幽暗潮湿且温度稍低的环境, 生长的最适时间为6~10月, 故形成子实体的时间相当长。体内和体外研究证实, 樟芝的子实体和菌丝体对不同种类的癌细胞都有显著的抗癌活性^[2]。

1 樟芝的化学成分

樟芝的成分复杂, 子实体所包含的成分包括水分、碳水化合物、总还原糖、粗蛋白、粗脂肪、粗灰分、粗纤维、维生素、微量元素(钙、磷、锗)核酸等; 生物活性成分包括多糖体(β -葡聚糖)、三萜类化合物、

苯环型化合物、超氧化物歧化酶(SOD)、腺苷、免疫球蛋白、固醇类、木质素及血压稳定物质等。其中拥有防癌、抗癌作用的生物活性物质主要是三萜类化合物^[2]。目前, 樟芝子实体提取物中已鉴定出结构的三萜类化合物有31种, 包括麦角甾烷类和羊毛甾烷类三萜化合物, 其中以麦角甾烷为骨架的三萜类化合物: antcin A、antcin B、antcin C、antcin E、antcin F, zhankuic acid A、B、C, methyl antcin A、B 和以羊毛甾烷为骨架的三萜类化合物: dehydrosulphurenic acid, 15- α -acetyl-dehydrosulphurenic acid, eburicoic acid, sulphurenic acid, 3 β , 15 α -dihydroxylanosta-7, 9(11), 24-triene-21-oic acid 各有不同的细胞毒性作用^[2]。其他生物活性成分, 如 antroquinonol^[3], 4, 7-二甲氧基-5-甲基-1, 3-苯并二茂^[4]等也被证实有抗癌活性。

2 樟芝的抗癌作用机制

研究表明, 樟芝对多种癌细胞具有抗癌活性, 其中作用较为显著的包括乳腺癌、肝癌、肺癌和白血病。除此之外, 樟芝对其他癌细胞如前列腺癌、结肠癌、膀胱癌、卵巢癌、口腔癌、胰腺癌等同样有抗癌作用。樟芝子实体、菌丝体发酵培养液所包含的三萜类化合物被证实是其主要的抗癌活性成分, 其中麦角甾烷类三萜化合物具有较为广谱和显著的效果^[5], 而羊毛甾烷类的三萜化合物对白血病则具有较好的效果^[6]。樟芝可能的抗癌机制主要包括: (1) 参与调控细胞凋亡。细胞凋亡可以通过两种基本的途径实现, 即死亡受体(外在凋亡途径)和线粒体凋亡途径(内在凋亡途径)。樟芝通过调控Bcl-2

[收稿日期] 2014-02-27 **[修回日期]** 2014-05-21

[作者简介] 张毅红(1987-), 女, 四川成都人, 硕士研究生, 主要研究方向: 抗肿瘤药物研究。

[通讯作者] △陈晓莲, 副主任护师, E-mail: 303046829@qq.com。

家族的表达,细胞色素 C 的释放,半胱天冬酶 -9 的活化,诱导线粒体凋亡途径;通过增加 Fas/APO-1 及其配体的表达水平以及随后的半胱天冬酶 -8 的活化,诱导死亡受体途径^[7]。活化的半胱天冬酶 -8, -9 将进一步启动半胱天冬酶级联反应(半胱天冬酶 -3)的活化,导致与凋亡有关的生物化学和形态学的改变^[8]。(2) 阻滞细胞周期进程。樟芝能通过调控细胞周期蛋白和细胞周期蛋白依赖性激酶,阻滞细胞周期进程。在不同癌细胞中,樟芝调控的细胞周期进程可能有所不同。例如,在人乳腺癌细胞 MDA-MB-453 中,樟芝通过调控细胞周期蛋白 D1, E1, 细胞周期蛋白依赖性激酶 4, 使其阻滞在亚 G1 期^[9],而在人前列腺癌细胞 PC-3 中,樟芝则通过调控细胞周期蛋白 B1,使其阻滞在 G2/M 期^[10]。(3) 抑制浸润和转移。樟芝能通过抑制 MAPK 信号转导通路和 NF κ B 活性,降低参与浸润/转移以及血管生成过程的因子 MMPs, VEGF 的水平^[11-13]。

3 樟芝对不同癌细胞抗癌作用的研究

虽然体内和体外研究都已证实樟芝对不同种类的癌细胞有显著的抗癌作用,但关于樟芝对各种癌细胞的抗癌作用的文献综述还非常少,本部分就樟芝对不同癌细胞的抗癌作用进行了回顾。

3.1 乳腺癌

用 25~150 μ g/ml 的樟芝发酵培养液处理人乳腺癌细胞株 MCF-7 导致了时间和剂量依赖性的细胞凋亡,通过细胞活力减少,染色质凝聚,核小体间的 DNA 片段化以及亚 G1 期累积表现出来^[14]。MCF-7 细胞的凋亡伴随着促凋亡因子 Bax 水平的提高,细胞色素 C 的释放,半胱天冬酶 3 的活化以及聚 ADP 核糖聚合酶 (PARP) 的特定水解切割^[14]表明樟芝启动了线粒体凋亡途径。此外,樟芝还以剂量依赖的方式诱导了 MCF-7 细胞中活性氧 (ROS) 的产生^[14]。

该研究小组还对雌激素受体阴性的人乳腺癌细胞株 MDA-MB-231 进行了研究。用 40~240 μ g/ml 的发酵培养液处理具有高度浸润性的 MDA-MB-231 同样导致了时间和剂量依赖性的细胞凋亡的发生,IC₅₀ 值为 136 μ g/ml^[15]。MDA-MB-231 的细胞凋亡伴随着抗凋亡因子 Bcl-2 水平的降低,细胞色素 C 的释放,半胱天冬酶 -3, -8, -9 的活化,以及 PARP 特定的水解切割^[15]。此外,MDA-MB-231 细胞中的 COX-2 蛋白的表达和 PGE2 的生

成受到了抑制^[15]。

另一篇报告首次证实了樟芝发酵培养液对 MDA-MB-231 细胞有抗转移活性。100~160 μ g/ml 发酵液显著地降低了 MDA-MB-231 的细胞活力,而 20~80 μ g/ml 的发酵液未呈现出显著的细胞毒性^[11]。用此范围浓度的樟芝用于抗转移实验。结果,在浸润和转移中起重要作用的 MMP-2, MMP-9, μ PA, μ PAR, VEGF 的表达显著降低,而其内源性抑制剂 TIMP-1, TIMP-2 和 PAI-1 的表达显著增加^[11]。进一步的研究发现樟芝抑制了 ERK1/2, p38 和 JNK1/2 的磷酸化,降低了下游的 NF κ B 的活性,从而降低了 MMPs, μ PA, VEGF 的水平^[11]表明樟芝可以通过抑制 MAPK 信号转导通路降低浸润和转移的可能。

樟芝对在动物体内的人乳腺癌细胞移植瘤同样具有抗增殖作用。樟芝发酵培养液对异种移植入裸鼠的 MDA-MB-231 细胞的生长有抑制作用。55mg/kg 和 110mg/kg 樟芝发酵培养液显著地抑制了裸鼠肿瘤体积,并且 110mg/kg 小组的肿瘤体积抑制效果超过了 NS-398 (COX-2 抑制剂, 5mg/kg)^[16]。

最新一项研究发现樟芝发酵培养液对原癌基因 HER-2/neu 过度表达的人乳腺癌细胞 MDA-MB-453 和 BT-474 有显著的细胞毒性效应。不同浓度的樟芝发酵培养液 (40~320 μ g/ml) 在 24h 内显示出剂量依赖性的细胞毒性效应,对 MDA-MB-453 和 BT-474 的 IC₅₀ 值分别为 220 和 240 μ g/ml, 在浓度为 240 μ g/ml 时,樟芝抑制了 >60% 的 MDA-MB-453 和 >40% 的 BT-474 癌细胞的生长^[9]。其作用机理是通过增加 ROS 的生成诱导了 HER-2/neu 的减少和细胞死亡,通过抑制 PI3K/Akt 信号转导通路下调了细胞周期蛋白 D1, E, 和 CDK4 以及其下游效应物 GSK-3 β 和 β -连环蛋白,其诱导的细胞凋亡与亚 G1 期累积, DNA 片段化,线粒体功能障碍,细胞色素 C 的释放,半胱天冬酶 -3/-9 的活化,PARP 的降解以及 Bcl-2/Bax 的失调有关^[9]。

液态发酵 (深层培养) 的樟芝^[9, 11, 14-16] 显示出的细胞毒性效应比培养基强,表明樟芝中的细胞毒性成分是从菌丝体的次级代谢产物中获得的。在液体发酵过程中,樟芝代谢掉培养液,产生活性成分,如多糖、粗三萜和总多酚,这些最有效的组分很可能是诱导细胞凋亡的物质,而培养基的干物质中不含这些成分^[17]。研究进一步证实,从樟芝子实

体分离出的麦角甾烷类三萜化合物 methyl antcinatate B, zhankeic acid A、C 对 MDA-MB-231 和 MCF-7 显示出强效的细胞毒性^[5]。

3.2 肝癌

樟芝子实体的乙酸乙酯提取物 (EAC) 在两种人肝癌细胞株 Hep G2 和 PLC/PRF/5 中呈现出显著的剂量依赖性 (10 ~ 100 μg/ml) 生长抑制作用, IC₅₀ 值分别为 42.57 和 47.1 μg/ml。在 48h 时, 100 μg/ml 的 EAC 对 Hep G2 和 PLC/PRF/5 的抑制率分达到 92.82% 和 89.23%^[7]。在 Fas/APO-1 阳性的 Hep G2 细胞中, EAC 增加了 p53 非依赖性的 Fas/APO-1 和它两种配体 mFasL, sFasL 的表达水平以及随后的半胱天冬酶-8 的活化^[7], 表明 EAC 可以诱导外在的细胞凋亡途径 (死亡受体途径)。EAC 还可以通过调控 Bcl-2 家族的表达, 细胞色素 C 的释放, 半胱天冬酶-9 的活化启动 Hep G2 和 PLC/PRF/5 细胞中的内在的线粒体凋亡途径^[7]。再者, EAC 还通过增加细胞质中 IκBα 的水平 and 降低细胞核中 NFκB 的水平和活性抑制了两种细胞的生存信号以及随后的 Bcl-X_L 的表达^[7], 表明 NFκB 抗凋亡作用的下降有助于 EAC 诱导的凋亡。

另一项研究报告了 EAC 可以抑制人肝癌细胞株 PLC/PRF/5 的浸润和转移。EAC (10 ~ 40 μg/ml) 以剂量依赖的方式抑制了 PLC/PRF/5 的浸润, 在 24 小时内 40 μg/ml 的 EAC 对 PLC/PRF/5 细胞浸润的抑制率超过了 50%。EAC 的这种作用与 VEGF, MMP-2, MMP-9 的活性或水平降低以及 TIMP-1 和 TIMP-2 的表达增加密切相关^[12]。研究进一步表明, EAC 不仅抑制了组成型 NFκB 的活化, 并且还抑制了 TNF-α 诱导的 NFκB 的活化, 进而降低了 NFκB 调控的参与癌症浸润的基因产物 MMPs 和 VEGF^[12]。此外, 裸鼠模型同样显示出 EAC 抑制了血管生成和癌细胞的生长和浸润^[12]。

从樟芝子实体中分离纯化的 antcin A, antcin C, methyl antcinatate A (MAA) 能抑制三种人肝癌细胞株 Huh7, HepG2 和 Hep3B 的增殖, 而对正常的小鼠肝细胞无影响, 其中 MAA 显示出了最强的细胞毒性效应, 对三种癌细胞株的 IC₅₀ 值分别为 52.2, 78.0 和 30.2 μM^[18]。该研究首次发现 MAA 诱导的肝癌细胞死亡的主要作用机理是诱导依赖 ROS 的丝切蛋白和 Bax 及随后的线粒体凋亡途径^[18]。随后, 研究人员从樟芝子实体分离纯化出的 methyl antcinatate B 和 antcin B 也被证实能够通过增加氧化

应激和激活外在和内在的细胞凋亡途径导致 HepG2 的死亡^[19]。

樟芝的菌丝体提取物同样被证实对人肝癌细胞有细胞毒性作用。深层培养的樟芝菌丝体的甲醇提取物 (MEM) 在 48 小时内对 Hep G2 (野生型 p53) 和 Hep 3B (删除 p53) 细胞的 IC₅₀ 值分别为 49.5 和 62.7 μg/ml。用 MEM (100 μg/ml) 处理 Hep G2 和 Hep 3B 细胞 72h, 分别导致了 98.35% 和 39.5% 的细胞凋亡, 并且对正常肝细胞未呈现出细胞毒性^[8]。MEM 诱导的 Hep G2 细胞的凋亡与半胱天冬酶-3, -8 的上调和 G0/G1 细胞周期阻滞有关^[8]。高效液相色谱分析表明 MEM 中包含的主要活性成分为三萜类化合物^[8]。

最新一项研究考察了樟芝菌丝体发酵液 (AC-MFB) 对肝癌细胞的生长及癌症干细胞特性的抑制作用。结果显示口服 28 天 50mg/mL 的 AC-MFB 显著地抑制了小鼠体内肝癌细胞 1MEA.7R.1 生长, 并且血清 ALT 与对照组相比无统计学上的显著变化^[20], 表明口服此剂量的 AC-MFB 对小鼠的肝脏没有毒性。此外, AC-MFB 抑制了人肝癌细胞 HA22T/VGH 和小鼠肝癌细胞 1MEA.7R.1 的细胞活力, 内皮细胞 EA.hy926 和 SVEC4-10 的迁徙, 管腔形成, 细胞外 VEGF 的生成, 以及下调了 HA22T/VGH 和 1MEA.7R.1 中 HIF-1α 的水平^[20], 表明 AC-MFB 能抑制癌症干细胞特性, 从而降低复发的可能性。

3.3 肺癌

固态发酵的樟芝菌丝体的乙醇提取物 (0.2 ~ 2% v/v) 对人非小细胞肺癌细胞株 A549 显示出有效的抗增殖活性, 但对主要的人胎肺成纤维细胞 MRC-5 无细胞毒性效应。这种提取物通过下调人半乳凝素-1, 人真核细胞翻译起始因子 5A, 人 Rho GDP 解离抑制因子 α, 钙依赖型蛋白酶小亚基和人膜联蛋白 V 诱导了 A549 细胞的凋亡^[21]。

1.0 ~ 128 μg/ml 的樟芝子实体的乙醇提取物 (EEAC) 对另一种高度转移性的人肺腺癌细胞 CL1-5 呈现出显著的细胞毒性效应, 而 0.125 ~ 1 μg/ml 的 EEAC 未呈现出显著的细胞毒性, 但其以剂量依赖的方式抑制了 CL1-5 的迁徙和运动。EEAC 通过抑制 FAK 的活性抑制了 ERK1/2, p38 和 JNK1/2 的磷酸化以及 PI3K/Akt 信号转导通路, 降低了 MMP-2 和 MMP-9 的表达^[13]。此外, EEAC 同样抑制了 CL1-5 细胞的迁徙, 其中两种主要的化合物 zhankeic acid A 和虫草素抑制了 MMP-2 和

MMP-9 的表达^[22]。

一项关于樟芝子实体乙醇提取物 (ACAE) 对非小细胞肺癌细胞株 H441GL 抗癌活性的临床前评估发现 ACAE 对该细胞株具有阻滞细胞周期 (G0/G1 期) 诱导细胞凋亡, 阻碍迁徙的作用^[23]。体内研究进一步表明, 相对于对照组, 在接种了 H441GL 的免疫缺陷小鼠中口服灌胃 ACAE (100, 500 μg) 28 天, 肿瘤出现消退, 且在 500 μg 的组中最显著^[23]。

3.4 白血病

樟芝的发酵培养液对人早幼粒细胞白血病细胞株 HL-60 有显著的细胞毒性效应。25 ~ 150 μg/ml 的发酵培养液以剂量和时间依赖的方式诱导了 HL-60 细胞的凋亡, 通过细胞活力减少, 染色质凝聚, 核小体间 DNA 片段化表现出来。HL-60 细胞凋亡伴随着 Bcl-2 水平的降低, Bax 水平的升高, 细胞色素 C 的释放, 半胱天冬酶-3 的活化以及 PARP 的特定水解切割, 表明樟芝通过线粒体凋亡途径诱导了 HL-60 凋亡^[24]。

樟芝子实体的乙醇提取物 (EEAC) 通过组蛋白低乙酰化, 上调组蛋白去乙酰基转移酶 1 以及下调组蛋白乙酰转移酶包括 GCN5, CBP 和 PCAF 的活性诱导了 HL-60 细胞的凋亡^[25]。研究进一步发现, EEAC (100 μg/ml) 与组蛋白去乙酰化酶抑制剂曲古抑菌素 A (100 nM) 联合使用, 协同抑制了细胞的生长, 增加了凋亡的诱导。EEAC 和曲古抑菌素 A 的协同作用能增加 p21 的表达, 降低 Bcl-2 的表达, 裂解 PARP 以及上调死亡受体 5 和诱导 NFκB p65 的活化。生物鉴定表明 EEAC 中的主要活性成分为 Zhankuic acid A^[25]。

24-methylenelanosta-7,9(11)-diene-3β,15α-diol-21-oic acid (MMH01), 一种从樟芝中分离出的羊毛甾烷类化合物能显著抑制人白血病细胞株 U937 的生长。MMH01 影响了 U937 细胞的细胞周期分布, 导致了显著的 G2/M 期阻滞, 亚 G1 期累积和多倍体的增加。其死亡模式包括细胞凋亡和有丝分裂障碍。对 U937 细胞有细胞毒性作用的 MMH01 (2.5 和 5 μg/ml) 对人外周血单核细胞无显著的抑制作用^[26]。此外, MMH01 对人胰腺癌细胞株 BxPC3 同样有细胞毒性效应^[26]。

从樟芝乙醇提取物中获得的三萜富集组分 (FEA) 通过诱导 H2A.X 和 Chk2 的磷酸化导致了 HL-60 细胞中 DNA 的损伤, 通过增加 PARP 的裂解和半胱天冬酶 3 的活化诱导了细胞的凋亡^[6]。通过分离纯化 FEA, 得到 5 种主要的三萜类化合物,

antcin C、K, zhankuic acid A、C 和 dehydroeburicoic acid (DeEA), 其中 DeEA 对 HL-60 显示出最强的细胞毒性效应, DeEA 诱导了 DNA 的损伤, 细胞的凋亡以及抑制了拓扑异构酶 II 的活性^[6]。对免疫缺陷的无胸腺雌鼠异种移植 HL-60 细胞株, 再对其口服喂食 5 周的 DeEA (10 μg/g), 发现 DeEA 组的小鼠与对照组相比, 肿瘤的生长得到显著抑制 (102.75 mm³ Vs 229.46 mm³), 而小鼠的体重无显著的下降^[6]。

3.5 其他癌症

150 μg/ml 浓度的樟芝粗提物 (ACCE) 通过诱导 Akt→p53→p21→CDK4/细胞周期蛋白 D1→G1/S 期的阻滞→细胞凋亡途径, 对雄激素受体阳性的前列腺癌细胞株 LNCaP 显示出抗癌活性。此外, ACCE 还通过介导 p21→细胞周期蛋白 B1/Cdc2→G2/M 期的阻滞以及一定的细胞凋亡抑制了雄激素受体阴性的前列腺癌细胞株 PC-3 的增殖, 表明 ACCE 能够通过调控不同的细胞周期信号转导途径区别地抑制不同的前列腺癌细胞的生长^[10]。

ACCE 对人膀胱癌细胞同样显示出抗癌活性。用 50 μg/ml 的 ACCE 处理一种高级别浸润性移行细胞癌 T24 细胞株 72h, 细胞的生长和增殖相对于对照组受到了 50% 的抑制。通过下调 Cdc2 和细胞周期蛋白 B1, ACCE 诱导了 T24 细胞的 G2/M 细胞周期阻滞^[27]。此外, ACCE 还抑制了 MMP-9 活性形式的表达, 表明其对 T24 细胞具有抗转移的活性^[27]。

Liu 等考察了樟芝粗提物对两种人卵巢癌细胞 SKOV-3 和 TOV-21G 的细胞毒性。结果显示, 樟芝以剂量和时间依赖的方式诱导了两种细胞的凋亡。两种卵巢癌细胞中半胱天冬酶-3, -8, -9 的活性和细胞色素 C 的水平增加, 以及 SKOV-3 细胞中 Bad 的水平和 TOV-21G 细胞中 Bim 的水平增加, 表明樟芝能够通过激活外在和内在的凋亡途径诱导细胞凋亡^[28]。此外, 樟芝还增加了化疗药物紫杉醇对卵巢癌细胞的细胞毒性^[28]。

樟芝子实体分离出的麦角甾烷类三萜化合物 MMA 以剂量依赖的方式显著地抑制了人口腔癌细胞株 OEC-M1 和 OC-2 的生长, 且对正常的口腔牙龈成纤维细胞无细胞毒作用。用 MMA 处理 24 小时后, 对 OEC-M1 和 OC-2 的 IC₅₀ 值分别是 24.5 μM 和 37.4 μM^[29]。MMA 对其的主要抗癌机制是增加促凋亡因子 Bax 表达, 降低抗凋亡因子 Bcl-2 和 Bcl-Xl 的表达, 增加半胱天冬酶-3 的活化

和 PARP 的裂解,这表明 MAA 抗口腔癌细胞的作用可能包含了线粒体依赖的凋亡途径^[29]。

Antroquinonol 对人胰腺癌细胞株 AsPC - 1 显示出细胞毒性作用。Antroquinonol 通过抑制 PI3K/Akt 的活性,阻止了 mTOR/p70S6K/4E - BP1 信号转导通路,导致了细胞周期蛋白和细胞周期蛋白依赖性激酶(CDKs)下调。这种翻译抑制导致了细胞周期阻滞在 G1 期以及最终的线粒体依赖的凋亡^[3]。此外,Antroquinonol 还诱导了 AsPC - 1 的自噬性细胞死亡和衰老^[3]。

樟芝对人结肠癌细胞 COLO 205 同样有抗增殖作用。从樟芝子实体分离出的 4,7 - 二甲氧基 - 5 - 甲基 - 1,3 - 苯并二茂(SY - 1, 50 ~ 150 μM) 通过增加 p53, p21/Cip 1 和 p27/Kip 1 的水平,减少细胞周期蛋白 D1, D3, A 的水平诱导了 G0/G1 细胞周期阻滞,而对正常的人结肠上皮细胞无细胞毒作用^[4]。体内研究进一步证实,异种移植了 COLO 205 的无胸腺裸鼠腹膜内注射了 SY - 1 的衍生物 apiole 后,G0/G1 期细胞周期调控物显著增加,细胞周期蛋白 D1, D3 的表达下降,并且注射了 apiole 的小鼠的肿瘤体积显著缩小,且在 5mg/kg 的组中最显著^[30]。

4 结论与展望

樟芝对多种癌细胞都具有抗癌活性,而对正常细胞无明显的细胞毒性作用,其中拥有抗癌活性的成分主要为三萜类化合物。Yeh^[5]等比较了 8 种三萜类化合物,包括 5 种羊毛甾烷和 3 种麦角甾烷类化合物对人结肠癌细胞株 HT - 29, HCT116, SW480, 人肝癌细胞株 Huh7, HepG2, Hep3B, 人乳腺癌细胞株 MDA - MB - 231, MCF - 7, 人肺腺癌细胞株 A549, CL1 - 0 以及正常乳腺上皮细胞 MCF10A 和包皮成纤维细胞 HS68 的细胞毒性作用。结果发现, Methyl antcinatate B 对几乎所有癌细胞株显示出最强的抗癌活性, IC₅₀ 值的范围从 22 ~ 69 μg/ml, 8 种化合物对正常细胞株都无显著的细胞毒性作用。最近一项研究调查了 11 种三萜类化合物对人头颈癌细胞株 TSCCa, GNM, KB, OC - 2, OEC - M1, 人胰腺癌细胞株 Panc - 1, AsPC, 人乳腺癌细胞株 BT474, T47D, 人前列腺癌细胞株 PC - 3, 人卵巢癌细胞株 OVCAR - 3, 人宫颈癌细胞株 HeLa, 人胃腺癌细胞株 AGS, 人骨肉瘤细胞株 U2 - OS 的抗癌作用,其中 Methyl antcinatate A 对绝大多数癌细胞显示出的抗癌活性最强^[31]。这表明,樟芝三萜中的麦

角甾烷类具有更为广谱和显著的抗癌作用。樟芝抗癌的机制主要包括阻滞细胞周期进程,诱导外在和内在的细胞凋亡,抑制浸润和转移。虽然樟芝拥有成为化学预防和治疗药物的潜能,但需要更多的动物模型研究以及确定其有效剂量。如何利用多模型开展樟芝的癌症化学预防与治疗研究是开展樟芝抗癌研究的重要方面,并且如何将动物模型研究的结果运用到癌症高发人群的研究也是开展樟芝癌症化学预防的重要方面。

[参考文献]

- [1] World Health Organization. Cancer [EB/OL]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>. 2014. 02.
- [2] Geethangili M, Tzeng YM. Review of pharmacological effects of Antrodia camphorata and its bioactive compounds [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2011, 2011: 212641.
- [3] Yu CC, Chiang PC, Lu PH, et al. Antroquinonol, a natural ubiquinone derivative, induces a cross talk between apoptosis, autophagy and senescence in human pancreatic carcinoma cells [J]. J Nutr Biochem, 2012, 23(8): 900 - 907.
- [4] Lien HM, Lin HW, Wang YJ, et al. Inhibition of anchorage - independent proliferation and G0/G1 cell - cycle regulation in human colorectal carcinoma cells by 4,7 - dimethoxy - 5 - methyl - 1,3 - benzodioxole isolated from the fruiting body of Antrodia camphorata [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2011, 2011: 984027.
- [5] Yeh CT, Rao YK, Yao CJ, et al. Cytotoxic triterpenes from Antrodia camphorata and their mode of action in HT - 29 human colon cancer cells [J]. Cancer Lett, 2009, 285(1): 73 - 79.
- [6] Du YC, Chang FR, Wu TY, et al. Antileukemia component, dehydroeburicoic acid from Antrodia camphorata induces DNA damage and apoptosis in vitro and in vivo models [J]. Phytomedicine, 2012, 19(8 - 9): 788 - 796.
- [7] Hsu YL, Kuo YC, Kuo PL, et al. Apoptotic effects of extract from Antrodia camphorata fruiting bodies in human hepatocellular carcinoma cell lines [J]. Cancer Lett, 2005, 221(1): 77 - 89.
- [8] Song TY, Hsu SL, Yen GC. Induction of apoptosis in human hepatoma cells by mycelia of Antrodia camphorata in submerged culture [J]. J Ethnopharmacol, 2005, 100(1 - 2): 158 - 167.
- [9] Lee CC, Yang HL, Way TD, et al. Inhibition of cell growth and induction of apoptosis by Antrodia camphorata in HER - 2/neu - overexpressing breast cancer cells through the induction of ROS, depletion of HER - 2/neu, and disruption of the PI3K/Akt signaling pathway [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2012, 2012: 702857.
- [10] Chen KC, Peng CC, Peng RY, et al. Unique formosan mushroom Antrodia camphorata differentially inhibits androgen - responsive LNCaP and - independent PC - 3 prostate cancer cells [J]. Nutr Cancer, 2007, 57(1): 111 - 121.
- [11] Yang HL, Kuo YH, Tsai CT, et al. Anti - metastatic activities of

- Antrodia camphorata against human breast cancer cells mediated through suppression of the MAPK signaling pathway [J]. *Food Chem Toxicol*, 2011, 49(1):290-298.
- [12] Hsu YL, Kuo PL, Cho CY, et al. Antrodia cinnamomea fruiting bodies extract suppresses the invasive potential of human liver cancer cell line PLC/PRF/5 through inhibition of nuclear factor kappaB pathway [J]. *Food Chem Toxicol*, 2007, 45(7):1249-1257.
- [13] Chen YY, Liu FC, Chou PY, et al. Ethanol extracts of fruiting bodies of Antrodia cinnamomea suppress CL1-5 human lung adenocarcinoma cells migration by inhibiting matrix metalloproteinase-2/9 through ERK, JNK, p38, and PI3K/Akt signaling pathways [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013:423987.
- [14] Yang HL, Chen CS, Chang WH, et al. Growth inhibition and induction of apoptosis in MCF-7 breast cancer cells by Antrodia camphorata [J]. *Cancer Lett*, 2006, 231(2):215-217.
- [15] Hseu YC, Chen SC, Tsai PC, et al. Inhibition of cyclooxygenase-2 and induction of apoptosis in estrogen-nonresponsive breast cancer cells by Antrodia camphorata [J]. *Food Chem Toxicol*, 2007, 45(7):1107-1115.
- [16] Hseu YC, Chen SC, Chen HC, et al. Antrodia camphorata inhibits proliferation of human breast cancer cells in vitro and in vivo [J]. *Food Chem Toxicol*, 2008, 46(8):2680-2688.
- [17] Song TY, Yen GC. Antioxidant properties of Antrodia camphorata in submerged culture [J]. *J Agric and Food Chem*, 2002, 50(11):3322-3327.
- [18] Hsieh YC, Rao YK, Wu CC, et al. Methyl antcin A from Antrodia camphorata induces apoptosis in human liver cancer cells through oxidant-mediated cofilin- and Bax-triggered mitochondrial pathway [J]. *Chem Res Toxicol*, 2010, 23(7):1256-1267.
- [19] Hsieh YC, Rao YK, Whang-Peng J, et al. Antcin B and its ester derivative from Antrodia camphorata induce apoptosis in hepatocellular carcinoma cells involves enhancing oxidative stress coincident with activation of intrinsic and extrinsic apoptotic pathway [J]. *J Agric Food Chem*, 2011, 59(20):10943-10954.
- [20] Liu YM, Liu YK, Lan KL, et al. Medicinal Fungus Antrodia cinnamomea inhibits growth and cancer stem cell characteristics of hepatocellular carcinoma [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013:569737.
- [21] Wu H, Pan CL, Yao YC, et al. Proteomic analysis of the effect of Antrodia camphorata extract on human lung cancer A549 cell. *Proteomics*. 2006, 6(3):826-835.
- [22] Chen YY, Chou PY, Chien YC, et al. Ethanol extracts of fruiting bodies of Antrodia cinnamomea exhibit anti-migration action in human adenocarcinoma CL1-0 cells through the MAPK and PI3K/AKT signaling pathways [J]. *Phytomedicine*, 2012, 19(8-9):768-778.
- [23] Chiou JF, Wu AT, Wang WT, et al. A preclinical evaluation of Antrodia camphorata alcohol extracts in the treatment of non-small cell lung cancer using non-invasive molecular imaging [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2011, 2011:914561.
- [24] Hseu YC, Yang HL, Lai YC, et al. Induction of apoptosis by Antrodia camphorata in human premyelocytic leukemia HL-60 cells [J]. *Nutr Cancer*, 2004, 48(2):189-197.
- [25] Lu MC, Du YC, Chuu JJ, et al. Active extracts of wild fruiting bodies of Antrodia camphorata (EEAC) induce leukemia HL 60 cells apoptosis partially through histone hypoacetylation and synergistically promote anticancer effect of trichostatin A [J]. *Arch Toxicol*, 2009, 83(2):121-129.
- [26] Chen YJ, Chou CJ, Chang TT. Compound MMH01 possesses toxicity against human leukemia and pancreatic cancer cells [J]. *Toxicol In Vitro*, 2009, 23(3):418-424.
- [27] Peng CC, Chen KC, Peng RY, et al. Human urinary bladder cancer T24 cells are susceptible to the Antrodia camphorata extracts [J]. *Cancer Lett*, 2006, 243(1):109-119.
- [28] Liu FS, Yang PY, Hu DN, et al. Antrodia camphorata induces apoptosis and enhances the cytotoxic effect of paclitaxel in human ovarian cancer cells [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2011, 21(7):1172-1179.
- [29] Tsai WC, Rao YK, Lin SS, et al. Methyl antcin A induces tumor specific growth inhibition in oral cancer cells via Bax-mediated mitochondrial apoptotic pathway [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20(20):6145-6148.
- [30] Wei PL, Tu SH, Lien HM, et al. The in vivo antitumor effects on human COLO 205 cancer cells of the 4,7-dimethoxy-5-(2-propen-1-yl)-1,3-benzodioxole (apiole) derivative of 5-substituted 4,7-dimethoxy-5-methyl-1,3-benzodioxole (SY-1) isolated from the fruiting body of Antrodia camphorata [J]. *J Cancer Res Ther*, 2012, 8(4):532-536.
- [31] Lee YP, Tsai WC, Ko CJ, et al. Anticancer effects of eleven triterpenoids derived from Antrodia camphorata [J]. *Anticancer Res*, 2012, 32(7):2727-2734.