

覆盆子提取物及黄酮类成分 抗乳腺癌的研究进展*

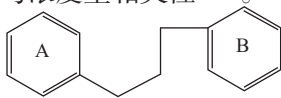
戴优苒¹, 袁铭¹, 何富乐^{2#} (1. 浙江中医药大学, 浙江杭州 310053; 2. 浙江中医药大学博物馆, 浙江杭州 310053)

摘要: 乳腺癌是女性发病率最高的恶性肿瘤, 随着发病率逐年上升, 抗乳腺癌药物的需求也随之加大。覆盆子始载于《名医别录》, 用药历史悠久。近年来有大量药理学研究表明, 覆盆子具有抗肿瘤、抗氧化等生物活性, 是重要的抗肿瘤药物之一, 其提取物及黄酮类成分可多方面、多角度抑制乳腺癌的发生和发展, 主要机制有阻滞细胞周期、促进细胞凋亡、影响糖酵解等。本文综述覆盆子提取物及黄酮类成分提取物在抗乳腺癌方面的研究进展, 以为覆盆子提取物及黄酮类成分的深入开发和应用提供科学依据。

关键词: 覆盆子; 提取物; 黄酮; 乳腺癌

覆盆子为蔷薇科植物华东覆盆子的干燥果实, 历史悠久, 始载于《名医别录》, 具有益肾固精缩尿的功效^[1-2]。现代药理学研究表明, 覆盆子中含有黄酮类、萜类、酚酸类等多种化学成分, 具有抗肿瘤、抗氧化等作用^[3-5]。本文主要综述覆盆子黄酮类提取物主要活性成分、药理作用和抗乳腺癌机制, 为覆盆子提取物的深入开发应用提供参考。

性成分多为黄酮醇类^[6-7]。黄酮类化合物母核结构见图 1, 根据苯环上取代基活性的不同, 将具有抗乳腺癌作用的黄酮类成分及线性关系归纳为表 1。同时, 覆盆子不同部位的黄酮类含量存在差异, 其中果总黄酮为 (42.73 ± 0.13) mg/mL, 茎总黄酮为 (54.05 ± 2.44) mg/mL, 嫩叶总黄酮为 (81.68 ± 2.48) mg/mL, 老叶总黄酮为 (87.21 ± 0.16) mg/mL, 其抗乳腺癌功效与浓度呈相关性^[8-9]。



C6-C3-C6

图 1 黄酮类化合物母核结构

1 覆盆子黄酮类主要活性成分

黄酮类为覆盆子主要成分, 依据化学结构可分为黄酮及黄酮醇类、异黄酮类等多种亚类, 活

表 1 黄酮类成分及线性关系

成分	线性方程	r	线性范围 (g/ml)
山奈酚	$Y=1.34 \times 104X+7.01$	0.9998	1.151~13.812
槲皮素	$Y=3.01 \times 104X+3.62$	0.9999	2.562~30.744
芦丁	$Y=5.21 \times 104X+1.25$	0.9994	4.451~53.412
山奈酚-3-O-芸香糖苷	$Y=1.52 \times 104X+2.31$	0.9997	5.042~60.504

2 覆盆子化学成分功效和作用

2.1 抗肿瘤作用

实验证明, 覆盆子中黄酮类成分对致癌因子

有生化抑制作用, 并且能有效预防和抑制肿瘤的生长。同时, 覆盆子中的鞣花酸具有抑制肿瘤细胞增长的作用。不论何种浓度的覆盆子提取物, 均能发挥抗癌作用^[10]。

* 基金项目: 教育部产学研合作协同育人项目(教高司(2021)14号 202101160026)药食同源药物基础研究创新创业实践教改; 浙江省教育厅产教融合实践项目(浙教办函(2021)7号)基于众创空间的药食同源产品转化创新创业教育改革探索。

通信作者: 何富乐, 27145261@qq.com。

2.2 抗氧化作用

机体氧化失衡是导致细胞癌变的重要机制。机体在遭受各种有害刺激时，体内高活性分子如活性氧自由基产生过多，自由基可直接穿透并扩散进入细胞核攻击 DNA 或 RNA，引起 DNA 突变导致细胞癌变。实验证明，覆盆子中含大量植物超氧化物歧化酶（SOD），能有效清除细胞内的羟自由基、超氧阴离子自由基，明显提高体内组织的过氧化氢酶（CAT）、超氧化物歧化酶（SOD）、谷胱甘肽过氧化物酶（GSH-Px）等的活性。研究发现，覆盆子抗氧化能力与其剂密切相关，呈剂量依赖性^[11-12]。

2.3 抗炎作用

人体内的基质金属蛋白酶（MMPS）无论在正常生理还是病理过程中均发挥着重要作用，在恶性肿瘤中往往过度表达。现代研究表明，MMPS 参与肿瘤发生、侵袭、转移过程中的多个步骤^[13]，肿瘤

细胞不仅可以自身分泌表达活化 MMPS，并且可以促进正常基质细胞活化增加 MMP 表达，从而进一步破坏正常组织。MMPS 的过度表达在肿瘤浸润转移中起关键作用。覆盆子能有效抑制金属基质蛋白酶活性，呈浓度正相关。

3 覆盆子提取物及黄酮类成分抗乳腺癌机制

覆盆子提取物及黄酮类成分在抗乳腺癌方面具有显著优势，其作用机制概述如下。

3.1 覆盆子提取物抗乳腺癌作用机制

随着覆盆子抗乳腺癌相关研究不断深入，国内外对于覆盆子及覆盆子提取物的应用逐步扩大。覆盆子提取物具有抗氧化、抗肿瘤、抗炎等功效。抗乳腺癌作用机制见表 2。

表 2 覆盆子提取物抗乳腺癌功效和作用机制		
覆盆子提取物	功效	作用机制
覆盆子糖蛋白粗提物	抗氧化	增强血清、肝脏、脑组织中 CAT, SOD, GSH-Px 活性，并可有效清除 OH、O ₂ 和 DPPH 自由基
覆盆子醇提物	抗氧化	可有效清除 OH 和 DPPH 自由基
覆盆子水提物	抗肿瘤	抑制人肿瘤细胞增殖
	抗炎	抑制基质金属蛋白酶
覆盆子乙酸乙酯相	抗氧化	清除 OH、O ₂ 和 DPPH 自由基

3.2 覆盆子黄酮类成分抗乳腺癌作用机制

目前，已知分离鉴定出的覆盆子黄酮类成分中，具有明显抗乳腺癌作用的有芦丁、山奈酚、槲皮素、

山奈酚 -3-O- 芸香糖苷，相比于覆盆子中其他有效成分，其黄酮类成分抗乳腺癌作用更加全面。作用机制具体见表 3。

表 3 覆盆子黄酮类成分抗乳腺癌功效和作用机制		
功效	黄酮类成分	作用机制
阻滞细胞周期	槲皮素	诱导乳腺癌细胞阻滞在 S 期
	芦丁	诱导乳腺癌细胞阻滞在 G2/M 期
	山奈酚	诱导乳腺癌细胞阻滞在 G2/M 期
促进细胞凋亡	槲皮素	抑制 EGFR/PI3K/Akt 途径，上调 Bax、Caspase-3 表达，下调 Bcl-2 表达；增强 STAT3 活性，促进 caspase-3, caspase-8 激活，促进外源途径的凋亡；增加细胞内氧化应激诱导 MCF-7 细胞凋亡；促进 miR-29b 表达抑制 PI3K/Akt 信号通路的激活
	芦丁	调节炎症状态抑制肿瘤生长；通过 miR-129-1-3p 抑制 GRIN2D 表达及调控 Ca 通道，促进肿瘤细胞凋亡
	山奈酚	诱导 MCF-7 细胞中 PARP 裂解，随浓度增加，Bcl-2 表达下调，并且诱导 Bax 表达；调节 Notch1、Cleaved caspase-3 蛋白表达诱导肿瘤细胞凋亡；降低 PI3K、AKT、GSK-3β 磷酸化水平、抑制 PI3K/AKT/GSK-3β 信号通路
抑制侵袭转移	槲皮素	通过抑制 PI3K/Akt 信号通路下调 MMP-9 蛋白的表达，抑制乳腺癌 4T1 细胞侵袭转移；抑制 MCF-7 细胞和 MDA-MB-231 细胞迁移；处理下调两种乳腺癌细胞迁移标志物（MMP-2、MMP-9）表达

续表 3

功效	黄酮类成分	作用机制
抑制侵袭转移	山奈酚	抑制 PKC/MAPK/AP-1 级联反应和下游 MMP-9 蛋白的表达和活性, 显著抑制 MDA-MB-231 细胞侵袭; 低剂量的山奈酚 (20 $\mu\text{mol/L}$ 和 40 $\mu\text{mol/L}$) 显著抑制三阴性乳腺癌 MDA-MB-231 细胞和 MDA-MB-453 细胞的迁移, 通过下调 RhoA 和 Rac1 的活性抑制 TNBC 细胞的迁移; 高剂量的山奈酚 (200 $\mu\text{mol/L}$) 才能显著抑制非三阴性乳腺癌 MCF-7 和 SK-BR-3 细胞的迁移
	芦丁	c-Met 激酶是芦丁介导治疗 TNBC 的潜在作用靶标
影响糖酵解	槲皮素	降低乳腺癌细胞肿瘤微环境酸性抑制糖酵解, 限制肿瘤细胞的迁移; 抑制了肿瘤组织中 VEGF、PKM2、p-AKT 的表达, 上调了自噬标志物 Beclin1 的表达水平, 通过 Akt/mTOR 途径介导的自噬诱导来抑制糖酵解
	山奈酚	抑制了 MCT1 的表达, 抑制了乳腺癌细胞对乳酸的再摄取, 使细胞缺乏乳酸, 导致细胞死亡; 细胞毒性与抑制 GLUT 介导的葡萄糖摄取有关
细胞 DNA 损伤	芦丁	与肿瘤细胞 DNA 结合使 DNA 损伤; 降低细胞内 NO 和 O ₂ - 水平和 Bax/Bcl-2 比值, 保护正常细胞
	槲皮素	与肿瘤细胞 DNA 结合使 DNA 断裂; 减少正常乳腺上皮细胞暴露与 4- 羟基雌二醇和去甲肾上腺素时发生的 DNA 损伤; 抑制 ROS 生成, 限制氧化应激反应产生
抑制微管形成	山奈酚-3-O- 芸香糖苷	抑制 MCF-7 等细胞的微管蛋白聚合

4 讨论

作为临床常用中药, 覆盆子的药理活性研究一直广受关注。乳腺癌是全世界女性发病率和死亡人数最多的肿瘤疾病, 本研究通过综述覆盆子提取物及黄酮类成分在抗乳腺癌方面的研究进展及相关药理作用机制, 发现覆盆子及黄酮类化合物均具有较强的抗乳腺癌能力。

检索文献发现, 覆盆子提取物在抗乳腺癌方面的研究成果较少, 因此覆盆子提取物抗乳腺癌应用于临床仍需要大量的实验进一步验证。而黄酮类成分抗乳腺癌作用已得到较广泛的研究, 且已证明在抗乳腺癌方面具有显著的阻滞细胞周期、促进凋亡、抗肿瘤、抗氧化等功效, 植物黄酮、异黄酮类成分抗乳腺癌具有广阔的发展前景和研究空间。

随着新技术的应用, 黄酮类化合物的抗肿瘤机制被越来越多地了解, 也使其具有更好的靶向性。现阶段, 已经有一些黄酮类化合物作为药物进入临床应用, 但不同种类黄酮类化合物之间的相互作用关系及与其他药物联合等仍有待深入研究。

以覆盆子提取物及黄酮类成分为基础的抗乳腺癌药物, 将会有巨大的开发前景和广阔的市场。随

着研究工作的深入和继续进行, 覆盆子抗乳腺癌的功效会进一步扩大, 包括乳腺癌患者在内的众多肿瘤患者将从中受益。

参考文献

[1] 宋金平, 田硕, 苗明三. 2020 年版《中华人民共和国药典》(一部) 可外用中药药性特点分析 [J]. 中医学报, 2023, 38(10): 2254-2260.

[2] 蔡妙婷, 刘雯, 袁源见, 等. 覆盆子中几种黄酮类成分活性研究进展 [J]. 实用中西医结合临床, 2020, 20(4): 179-182.

[3] 王静宜, 余俊东, 陈悦, 等. 覆盆子的化学成分研究 [J]. 中草药, 2022, 53(13): 3897-3903.

[4] 石永芳. 覆盆子的营养成分和药理作用的研究进展 [J]. 山东化工, 2017, 46(6): 71-72.

[5] 张玲, 邱晓霞, 岳婧怡. HPLC 法同时测定覆盆子中鞣花酸和 5 种黄酮成分的含量 [J]. 中药材, 2017, 40(11): 2625-2628.

[6] 毛菊华, 刘敏, 吴查青, 等. 华东覆盆子不同药用部位化学成分的含量分析 [J]. 中国药师, 2018, 21(4): 626-630.

[7] 郑琴, 吴玲, 张科楠, 等. 覆盆子研究概况及产品开发趋势分析 [J]. 中药材, 2019, 42(5): 1204-1208.

[8] 胡梅艳, 孙晓红. 细胞外基质、基质金属蛋白酶与恶性肿瘤关系的研究进展 [J]. 肿瘤药学, 2016, 6(1): 26-30.

[9] 薛均来. 覆盆子抑制基质金属蛋白酶活性与抗肿瘤机理的实验研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2010.

[10] 王艳春, 李芳, 陶蕾. 覆盆子提取物对基质金属蛋白酶的体外抑制作用 [J]. 中国临床药理学杂志, 2011, 27(4): 291-292.

[11] 张乃丹. 覆盆子多酚提取工艺及不同溶剂提取物抗氧化抑菌活性 [D]. 杭州: 浙江农林大学, 2013.

[12] 吴峰华, 刘相真, 杨虎清, 等. 覆盆子醇提物及其不同极性部位抗氧化活性研究 [J]. 中国食品学报, 2012, 12(2): 24-29.

[13] 庞白冰, 楚元奎, 杨华. 黄酮类化合物抗乳腺癌作用机制的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(5): 913-920.