

知識天地

皮膚黑色素瘤之治療與天然草藥之研發現況

楊仲智博士生、徐麗芬研究員(本院農業生物科技研究中心)

摘要

黑色素瘤好發於白種人，在美國每年的統計均排名在5~6大癌症疾病中，在英國等歐盟國家亦為一主要的致死性癌症，而且亦有年輕化的趨勢。有色人種罹患之比例相對較低，原因尚未清楚，但也因為如此，臺灣針對此癌症之相關醫藥發展與補助相當缺乏。在每一個人的生命都該被尊重與重視的前提下，以及目前標靶藥物、化療藥等仍有諸多不足與侷限性之下，如何由傳統草藥或天然藥物之研發來改善或補足「西藥」之困境，是一重要的挑戰課題。

黑色素瘤的生成

皮膚癌是一種普遍的癌症且其發生率在世界各地均有逐年增加的趨勢。皮膚癌主要可以分為三種：(1)基底細胞癌(basal cell carcinoma)、(2)鱗狀細胞癌(squamous cell carcinoma)與(3)黑色素瘤(melanoma)。黑色素瘤是由最惡性與高致死性的皮膚腫瘤。以美國為例，雖然黑色素瘤佔整體皮膚癌症之4%左右，但約有80%皮膚癌死亡的患者是因為黑色素瘤。根據美國統計2000年到2009年間7種普遍發生癌症裡黑色素瘤是唯一發生率持續增加；2013年，在美國確診侵襲性黑色素瘤估計有76,690個新病例且已有9,480病人死於黑色素瘤。早期診斷帶有侵襲性黑色素瘤的病患存活率大約五年，這些病患有98%機率腫瘤會擴展到淋巴結或是其他臟器並降低存活率至62%和15%(<http://www.skincancer.org/skin-cancer-information/skin-cancer-facts>)。目前已知造成黑色素瘤生成的因素可包括：(a)家族性病史、(b)過去罹患史、(c)基因多型性(gene polymorphisms)、(d)多痣性(multiple moles)、(e)對陽光的敏感度、(f)免疫抑制、(g)重度酒精消耗、(h)紫外光輻射暴露下等，這些都有可能增加黑色素瘤的發生率。黑色素瘤生成與DNA修復相關的基因(XPD/ERCC2)的變異有關；而家族病史可能與抑制CDK 因子2A和4的基因有關聯。此外，轉錄因子microphthalmia (MITF)的過度表現與黑色素瘤的發展有關；而另一轉錄因子C-kit則大量表達於前期黑色素瘤。BRAF是一種serine-threonine蛋白質激酶，為MEK激酶訊息傳遞路徑之一員，BRAF基因突變的現象最常見於黑色素瘤約占50%，而N-RAS基因突變約占30%，這些基因突變藉由活化MAPK訊息途徑來促進黑色素瘤細胞的增生、存活和侵襲能力[1]。

現今針對黑色素瘤的治療方式

目前針對黑色素細胞瘤常規的治療方式有：(a)外科手術、(b)放射治療、(c)免疫治療、(d)化學治療，然而為了增加轉移性黑色素瘤病人的治療效果，新穎的治療方式也被應用到臨床治療上，包括了基因治療、抗體標的治療與混合式治療。

目前的化學治療主要有三大類，第一類為alkylating agent，如dacarbazine (DTIC)，為第一個—美國食品藥物管理局通過治療轉移性黑色素瘤藥物，DTIC透過與核酸分子進行共價鍵結合在癌細胞內形成細胞毒性。temozolomide (TMZ)是DTIC類似物為口服製劑，其特點是可以穿透中樞神經系統，所以主要用來治療腦轉移性黑色素瘤。此外，另一種型態的alkylating agent nitrosoureas包括carmustine，lumustine，semustine，cysteamine和fotemustine皆已證實能過穿越血腦屏障(blood-brain barrier)。其中fotemustine是第一個被證實對癌腦轉移有療效的藥物，但nitrosoureas藥物的副作用包括血小板減少、中性粒子減少、噁心和嘔吐等。第二類為platinum drug，如cisplatin，carboplatin，zeniplatin能夠藉由與DNA分子的交互連結(cross-linking)而抑制癌細胞複製與轉錄作用。第三類為microtubule-toxin agent，如taxanes類的paclitaxel和docetaxel以及vinca alkaloids類的vincristin，vinorelbine和vinblastine。不論紫杉taxanes或長春花生物鹼類藥物皆能與細胞微管蛋白(tubulin)結合、抑制微管蛋白生成進而使癌細胞無法正常有絲分裂(mitosis)。

由於上述非專一性抗癌藥物引發高度副作用、抗藥性或效力不足的問題，因此混合治療(combination therapy)的策略在臨床上亦被大量使用，例如兩種化癌藥劑的搭配使用，如cisplatin和DTIC、dacarbazine和thaliadomide、

temozolomide和cisplatin，在臨床上顯示第一種混和製劑能有效延緩病情然而第二、三種的藥物效力低且伴隨著藥物毒性。或是三種化癌藥物的應用，如cisplatin、docetaxel和temozolomide的治療。另一類生物化學治療(biochemotherapy)，主要是將化學治療與免疫治療藥劑的結合使用，例如CVD、IL-2和IFN- α 2的混合使用。

黑色素腫瘤之標靶治療以下述幾種策略為例：(1)抑制「抗細胞凋亡」蛋白質(anti-apoptosis protein)之表達，如藥物oblimersen能夠負調節大量表現的Bcl-2以減緩黑色素腫瘤細胞的轉移；(2)訊息傳遞抑制劑，如PI3K/Akt/mTOR訊息途徑是促使黑色素瘤轉型並成長的重要途徑，而Everolimus是口服的癌症用藥主要是mTOR的抑制劑，能有效的抑制腫瘤生長並在器官移植時避免排斥反應。(3)血管新生抑制劑。Bevacizumab (Avastin)是人類的單株抗體，藉由標的VEGF的表現來有效的抑制新血管的生成，亦利於轉移性黑色素瘤病患使用。此外，Ipilimumab為美國食品藥物管理局於2011年3月通過用來治療無法切除治療(unresectable)或轉移性黑色素瘤之靜脈注射藥物，為必治妥施貴寶公司開發的新藥。此藥物主要是阻斷細胞毒性T細胞的抗原(CTL4)的功能來導致腫瘤縮小，延長惡化時間，臨床試驗結果並顯示可延長病人存活期，但也引起部分病患治療後的一些「免疫相關副作用」如：皮膚疹、大腸癌及肝炎等症狀。Vemurafenib (PLX4032)是美國食品藥物管理局2011年8月所通過由羅氏藥廠開發之臨床口服抗癌藥物用於治療後期黑色素瘤，主要標的為帶有BRAF V600E突變基因的黑色素瘤，給予vemurafenib可以透過抑制MAPK 訊息傳遞路徑增加病人的存活率，然而臨床實驗中發現利用vemurafenib治療，約有1/4病患如帶有一種致癌突變基因HRAS，KRAS，NRAS，CDKN2A或TP53，不僅無法減緩腫瘤生成反倒會加速鱗狀細胞癌和角化棘皮瘤的形成[2]。

草藥與天然植物化合物的開發

癌症化學治療在近代醫學已被廣泛研究與應用，不論在醫學研究發展或臨床診斷治療都有相當不錯的進展，可惜的是化療後伴隨著藥物抗性、副作用和低效率的作用速度卻讓病患飽受折磨之苦。舒緩照護(palliative care)在癌症治療過程中是被重視的一環，主要是針對治療過程中產生的疼痛與副作用症狀給予舒緩，以提升病人之生活品質(quality of life)。利用藥理學介入減低副作用和提高化學藥劑的敏感度可能對癌症治療或舒緩治療有大幅度的影響。世界衛生組織(WHO)定義互補另類醫學(complimentary & alternative medicine, CAM)是使用傳統中藥、針灸、民俗草藥、維他命、順勢療法、音樂療法或其他生理性、物理性、精神性之醫療方式。近年的臨床研究顯示CAM對於病人的生活品質有提升的結果，然而將CAM合併進入舒緩照護與癌症治療亦受文化和觀感影響。

傳統中草藥(Traditional Chinese Medicine, TCM)已被長久使用幾千年的歷史，但只有在近一、二十年科學驗證活性成分與藥效藥理的研究工作才蓬勃發展。針對惡性的皮膚黑色素瘤也有累積一些研究成果，例如常見的冬蟲夏草(*Cordyceps sinensis*)的萃取物能有效在動物實驗中抑制黑色素瘤細胞肺或肝轉移，降低c-Myc、c-Fos和VEGF表現並減緩癌細胞的增生與轉移[3]。雷公藤的活性化合物雷公藤甲素(triptolide)證實能抑制帶有黑色素瘤動物體內T細胞的比例進而抑制腫瘤的生長，實驗證實主要是透過抑制細胞激素IL-10、TGF- β 和VEGF表現[4]。而由薑黃或咖哩萃取的薑黃素(curcumin)為薑黃色素(curcuminoid)類化合物，對數種癌細胞均有抑制作用，黑色素瘤並為其中之一。其主要是經由負調節轉錄因子NF- κ B之訊息傳遞，但對BRAF/MEK/ERK與AKT訊息路徑則沒有太大作用[5]。而curcumin之衍生物FLLL32則被發現為STAT3訊息路徑之抑制物來達到抑制黑色素瘤的效果[6]。小檗鹼berberine亦稱為黃連素，為中藥黃連之主要成份之一，可由黃連屬(*Coptis*)、小檗屬(*Berberis*)或其他藥用植物中萃取獲得。此化合物已被鑑定出具有多重的生物活性，包括抗菌、抑制糖尿病、降低血中膽固醇、抑制脂肪肝與抗癌活性等，其對抑制黑色素瘤細胞活性主要是藉由抑制環氧酶-2 (COX-2)、前列腺素(PGE₂)與NF- κ B活性來抑制人類黑色素瘤A375細胞之移動[7]。此外，傳統中草藥紫草(*Lithospermum erythrorhizon*)為民俗用藥「紫雲膏」之主要成分之一，現在市面上諸多外敷產品(如Burt's Bees)亦含紫草成分，其中紫草素shikonin被報導可以與人類gp100基因疫苗策略結合使用來有效增加毒性T淋巴細胞活性與趨化因子RANTES而達到抑制黑色素腫瘤的目的[8]。

菊科植物昭和草(*Crassocephalum rabens*或*C. crepidioides*)為野菜或可食性草藥，傳統宣稱功效為解熱、消腫、治高血壓與外膚腫毒等，但均缺乏科學證據。我們發現昭和草之半乳糖脂化合物具有抑制發炎與黑色素腫瘤於小鼠中生長功能，並與化療藥cisplatin的效果類似[9]，相關研究並已獲得美國與中華民國專利，目前並進一步往植物

藥的方向與策略研發中。另外，歸類於菊科地膽草屬的地膽草(*Elephantopus scaber*)又稱燈樹朽為民俗草藥，被宣稱可治不同炎症、治感冒、溼疹等，我們分離出地膽草之倍半萜類化合物deoxyelephantopin，可經由正或負調節乳癌細胞中之多重訊息傳遞路徑而達到比紫杉醇paclitaxel更能有效抑制乳癌細胞之肺轉移與延長攜瘤動物壽命的效果[10]。此外，deoxyelephantopin並與cisplatin在抑制小鼠黑色素瘤的肺轉移功能上具有加乘作用，並可有效降低cisplatin之副作用與腎臟毒性，這些成果亦在申請美國專利；此外，利用半有機合成修飾化合物結構的策略並在積極進行中，以期獲得更佳活性之先導化合物或藥物。

結語

截至目前為止，並沒有最有效控制或治療轉移性黑色素瘤之優良藥物或策略，而如何延長化療藥物之有效作用期程、減低其副作用以提升病患生活品質以或延長病患存活期，亦是極為困難與重要的問題。目前中草藥與天然物的研究大多為止於動物實驗的數據，雖可看到不錯的預防或治療潛力，但仍缺乏醫院的臨床試驗結果來確認植物藥或其衍生單一成分藥物在人體之有效性，尤其在臺灣，規模性的大型植物藥臨床試驗屈指可數，這些都需要政府大力整合與支持上、中、下游科學研發，有遠見的生技藥廠的資金投入，大家一起努力，臺灣草藥或植物藥物國際化並推向國際市場才指日可待。

參考文獻

- (1) Hsan KM, Chen CC, Shyur LF. *Cancers* 2010;2:397-419.
- (2) Su F, Viros A, Milagre C, Trunzer K. *N Engl J Med* 2012;66:207-215.
- (3) Yang JY, Zhang WY, Shi PH, Chen JP, Han XD, Wang Y. *Pathol Res Pract* 2005;201:745-750.
- (4) Liu B, Zhang H, Li J, Lu C, Chen G, Zhang G, Lu A, He X. *Planta Med.* 2013;79:1401-1407.
- (5) Siwak DR, Shishodia S, Aggarwal BB, Kurzrock R. *Cancer* 2005;104:879-890.
- (6) Bill MA, Fuchs JR, Li C, Yui J, Bakan C, Benson DM Jr, Schwartz EB, Abdelhamid D, Lin J, Hoyt DG, Fossey SL, Young GS, Carson WE, Li PK, Lesinski GB. *Mol Cancer* 2010;25:165.
- (7) Singh T, Vaid M, Katiyar N, Sharma S, Katiyar SK. *Carcinogenesis* 2011;32:86-92.
- (8) Chen HM, Wang PH, Aravindaram K, Chen YH, Yu HH, Yang WC, Yang NS. *J Biomed Sci* 2012;2:19-42.
- (9) Hou CC, Chen YP, Wu JH, Huang CC, Wang SY, Yang NS, Shyur LF. *Cancer Res* 2007;67:6907-6915.
- (10) Huang CC, Lo CP, Chiu CY, Shyur LF. *Br J Pharmacol* 2010;159:856-871.