

知識天地

發炎、癌症、及以草藥防治之應用

楊寧蓀特聘研究員、溫致群博士班研究生、王倩俣研究助理 (農業生物科技研究中心)

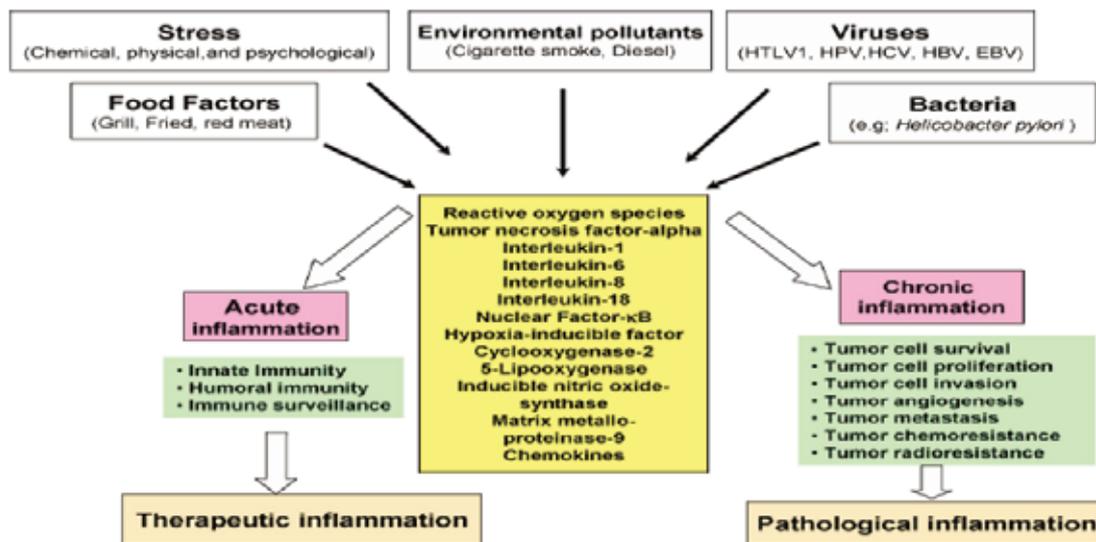
摘要：

近年的研究指出，從預防和治療長期或嚴重的發炎反應及所衍生之癌症及多種慢性病的觀點來看，傳統草藥或所獲藥物可能可以重新扮演重要的角色。我們農生中心的研究室利用體內及體外試驗模式，對於篩選出的中西草藥所萃取出之植物化合物，包括紫草素、紫錐菊、咸豐草等，進行一系列抗發炎、抗癌及對免疫調節等在分子生學及細胞學上的研究，並將研究結果發表於不同的學術期刊雜誌上(1-4)。本文將簡述發炎、癌症、以及可能以草藥防治之應用。

本文：

發炎作用為人體對抗外來或內生性刺激的防禦機制之一。然而就如同水能載舟亦能覆舟，短期急性發炎雖已被證實具有修復、重建受損組織的功效，但過度及長期的慢性發炎卻又有可能導致癌症、糖尿病、心血管、肺部或阿茲海默症等多種慢性疾病(5)。過去相信癌症基本上是由於細胞突變或是某些致癌基因 (oncogene) 功能失控所造成，但最近數十年，越來越多分子、細胞或免疫機轉層面的研究已直接地顯示發炎作用也與癌症密切相關。2002年Nature雜誌便曾刊登過一篇評論文章，指出近期研究數據充分闡明了發炎作用是癌化過程中之重要關鍵部分的概念，提出許多腫瘤的起源點與病原菌、病毒或其他許多生化因子造成之感染、慢性刺激及發炎的組織部位有關。由炎性細胞 (inflammatory cells) 所構成的腫瘤微環境 (microenvironment)，是在腫瘤之形成、增殖 (proliferation)、存活 (survival) 和遷移 (migration) 過程中不可或缺的重要參與者。此外，腫瘤細胞亦會在周邊組織中遴選出一些先天性免疫系統 (innate immune system) 的訊號分子，如選擇素 (selectin)，趨化素 (chemokine) 及其受體以助癌細胞入侵 (invasion) 和轉移 (metastasis) 到其他組織中。因此，如何運用抗發炎之作用或機制以控制或治療癌症正逐漸成為一種新的抗癌策略。後來，2004年Science雜誌發表了一篇探討「Inflammation and Cancer: The Link Grows Stronger」的文章(6)，2007年Scientific American也發表了「A Malignant Flame」(7)之文章，這一系列文獻相繼佐證了發炎作用在腫瘤進展上的參與程度及其重要性。這也令不少分子及細胞學者為此一系列之連續性發現感到讚嘆。

在發炎與癌症關係之研究上貢獻良多的科學家—美國德州大學MD Anderson Cancer Center的阿格瓦教授 (Dr. Bharat B. Aggarwal) —最近發表的評論文章「Inflammation and Cancer: How Hot is The Link?」(8) 就提到，某些主要受核轉錄因子 (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 調節表現的促發炎因子 (pro-inflammatory factor)，如腫瘤壞死因子 (TNF- α)、介白素-1 α 、-1 β 、-6、-8、-18 (interleukin, IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-18)、趨化素 (chemokine) 或是環氧合酶-2 (cyclooxygenase, COX-2)、5-脂氧合酶 (5-lipoxygenase, 5-LOX)、誘導型一氧化氮合成酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 等，均與發炎有關 (圖一)。科學家們經實驗研究顯示，諸如逆境或過度刺激 (stress, 不論是源自化學、物理或精神上的)、或環境污染物 (如: 抽菸及空氣污染)、食物 (烤、炸、紅肉)、各式感染病毒蛋白 (如: HCV, HBV, HTLV1等) 和細菌 (如: 幽門桿菌) 等皆可活化上述NF- κ B及一系列促發炎因子，從而造成發炎反應；其中，長期慢性的發炎反應，已被證實與癌化過程中的許多步驟關係密切，包括剛開始的細胞形變 (transformation)、促進、存活、增殖癌/瘤細胞、到促進腫瘤組織周邊的血管新生 (angiogenesis) 及癌細胞的入侵、轉移等多種病理作用，均與發炎作用高度有相關性 (見圖一)。



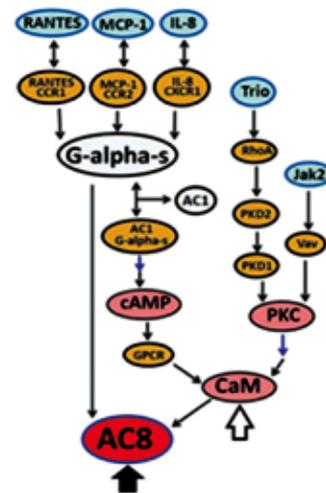
圖一、免疫反應之誘發因素、發炎因子及其在細胞癌化中所扮演的角色
(adopted from Aggarwal, B.B., et al., Biochem Pharmacol. 72:1605-21, 2006).

當組織潰爛或有傷口時，就像其他器官部位的組織再造 (tissue regeneration or repair) 一樣，也要經過輕微的發炎作用，才能將壞死細胞去除而重建新組織。受傷後，正常情況下，受損組織的細胞能高度地組織和分工以進行癒合。當受傷或組織遭受攻擊，血小板被激活並形成一個止血栓，組織亦會釋放血管活性調節物質以調節血管通透性和血纖維蛋白原的湧入，並形成纖維蛋白凝塊。血小板活化後所產生的趨化因子，如變形生長因子 (transforming growth factor- β , TGF- β) 和血小板生長因子 (platelet-derived growth factor, PDGF) 等，均能促使肉芽組織形成、活化纖維細胞，並誘導和激活重塑細胞外基質所必要的蛋白水解酶，如基質金屬蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMP) 和尿激酶型纖溶酶原激活劑 (urokinase-type plasminogen activator) 等。接著顆粒細胞、單核細胞和纖維細胞被吸引到受傷組織，恢復靜脈網絡，並在傷口上重新生成上皮組織。上皮細胞座落於分離自血管基質 (真皮) 隔間的基底膜，上皮細胞和基質細胞間相互傳遞信號以促進癒合；一旦傷口癒合，這些細胞間的信號便會減弱。但是，如果發炎作用不受「恢復後便減弱」的控制，相反，卻失控地過度且長期作用，就產生了組織再造的不規律性，這與癌細胞會失控生長的特性是非常相近的。腫瘤細胞所誘使的血管新生和淋巴系統之再生作用常構成雜亂無章的管脈組織，提供了癌細胞與間葉組織、造血和淋巴等其他類型的細胞相互作用的場所和細胞外基質的改建。同時，腫瘤細胞亦可產生一系列對顆粒細胞、肥大細胞、單核/巨噬細胞、纖維細胞和內皮細胞等具有化學性吸引力或能助其細胞分裂的細胞激素 (cytokines) 和趨化素 (chemokines)；此外，活化的纖維細胞和浸潤的炎態細胞 (infiltrating inflammatory cells) 可分泌對腫瘤細胞分裂有助益的蛋白酶、細胞激素和趨化素，內皮細胞也會參與血管和淋巴管的新生。這些因素使可能促使腫瘤生長，刺激血管生成，誘導纖維細胞遷移和成熟，最終使癌細胞通過靜脈或淋巴管系統轉移出去。

近年來，研究中草藥可應用另一種新的學術眼光及態度，就是應用系統生物學的策略及方法來研究細胞功能之轉變。其中之一是所謂功能性基因體之研究，簡單的說，它常利用 gene chip 或 DNA 微陣列來做測試。近來整個人類 genome (約 26000 個基因) 之功能變化都可以同時被測到；另一方面，也發展出約 2000 多個的蛋白分離或純化的技術系統，也就是所謂的 proteomics (蛋白質組、蛋白質體) 的新技術來加以分辨細胞功能及活性。因此，功能性基因體、蛋白質體同時測試多種不同的 cell enzymes、cell proteins、組織及各種器官上特殊蛋白質的表達，這一點也有助於中草藥未來的發展。我們實驗室近年來應用上述的系統性生物學技術研究了一些中西草藥抗發炎作用之機轉作用(見圖二)，得到國外學界的一些重視。簡單的說就是「在這方面研究起了個頭！」。

Research article
Genomics and proteomics of immune modulatory effects of a butanol fraction of echinacea purpurea in human dendritic cells

Chien-Yu Wang, Vanisree Staniforth, Ming-Tsang Chiao, Chia-Chung Hou, Han-Ming Wu, Kuo-Chen Yeh, Chun-Houh Chen, Pei-Ing Huang, Tuan-Nan Wen, Lie-Fen Shyur and Ning-Sun Yang
 (BMC Genomics, 2008; Recognized as Highly Accessed)



圖二、我們實驗室發表在BMC Genomics 【vol (9): 479, 2008】上之西草藥紫錐菊萃取物對人類樹突狀免疫細胞(dendritic cell, DC)之分子機制及訊息傳導的功能調節。

最後，我們認為中草藥對於平衡先天性免疫系統（innate immunity）過度的發炎作用，可能有特殊的“綜合性”效果，甚至有應用及開發上的價值，尤其在“防癌”的功能上。原因如上所述，因為長期的發炎作用，不但會引起各式各樣的細胞生理上病變，也包括引發癌症。目前了解到，太強或太弱的(及不平衡的)免疫system其實跟各種傳染病都有關。在此，我們有一個假說，中西草藥在現代化的過程中，除了要應用新的技術研發外，可能可以特別針對免疫功能的調節、抗發炎作用及抗長期的慢性疾病等疑難病症等課題作為重點，這可包括身體虛弱、癌症、老化的發生等“老人病”。針對這樣的一個長期研究目標，我們農生中心正在探索一些傳統中西草藥的特徵及其可能的生物活性，這方面的工作包括對咸豐草、山藥、地膽草、黃花蜜菜及西方常用的紫錐菊…等的研究。我們相信，中西草藥的現代化，不只是全民健康的一個新課題，它的科學化，也期望對全世界貧困人民的健康可以做出比較具體的貢獻。

Reference

1. Staniforth V, Chiu LT, Yang NS. Caffeic acid suppresses UVB radiation-induced expression of interleukin-10 and activation of mitogen-activated protein kinases in mouse. *Carcinogenesis*. 2006; 27: 1803-11.
2. Staniforth V, Wang SY, Shyur LF, Yang NS. Shikonins, phytochemicals from *Lithospermum erythrorhizon*, inhibit the transcriptional activation of human tumor necrosis factor alpha promoter in vivo. *J Biol Chem*. 2004; 279: 5877-85.
3. Chiu SC, Yang NS. Inhibition of tumor necrosis factor-alpha through selective blockade of Pre-mRNA splicing by shikonin. *Mol Pharmacol*. 2007; 71: 1640-5.
4. Wang CY, Staniforth V, Chiao MT, et al. Genomics and proteomics of immune modulatory effects of a butanol fraction of echinacea purpurea in human dendritic cells. *BMC Genomics*. 2008; 9: 479.
5. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002; 420: 860-7.
6. Marx J. Inflammation and Cancer : The Link Grows Stronger. *Science*. 2004; 306: 966-8.
7. Stix G. A malignant flame. Understanding chronic inflammation, which contributes to heart disease, Alzheimer's and a variety of other ailments, may be a key to unlocking the mysteries of cancer. *Sci Am*. 2007; 297: 60-7.