

# 生姜抗肿瘤作用研究进展

许靖

(右江民族医学院, 广西 百色 533000 E-mail: 1010822574@qq.com)

**摘要:** 生姜在我国广泛栽培, 是老百姓日常生活中普遍使用的调味品, 也是一味常用的中药, 具有多种活性成分, 其中的姜辣素对许多类型的肿瘤均具有良好的抑制、杀灭作用, 而且安全无不良反应, 具有广阔的研发前景。

**关键词:** 生姜; 抗肿瘤药, 植物; 药理学, 临床

**中图分类号:** R282.71

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1001-5817(2015)03-0496-03

doi: 10.3969/j.issn.1001-5817.2015.03.063

生姜为姜科植物姜(*Zingiber officinale* Rosc.) 的新鲜根茎, 在我国东部、中部、南部及西南诸省广为栽培。生姜是老百姓日常生活中普遍使用的调味品, 许多菜肴均用生姜作为佐料, 民间还常用它来解鱼蟹毒和生半夏、生南星之毒。在我国, 食用生姜已经有 3000 多年的历史, 春秋时期, 孔子就把生姜当作养生食物进行长期服用, 如《论语·乡党》有记载: “每食不撤姜”; 《神农本草经》也记载生姜“久服去臭气, 通神明”, 是一种能够长期服用的保健食品。生姜同时还是一种使用率非常高的中药, 味辛性温, 具有散寒解表、温中止呕、温肺化饮、祛痰止咳、行水解毒之功效。现代药理研究证实, 生姜具有抗氧化、抗肿瘤、强心、保护胃黏膜、镇咳、消炎、防晕止吐等多种功效。国外的人群流行病学调查表明, 由于日常饮食中有大量酚类物质的生姜等, 东南亚地区直肠癌等多种恶性肿瘤的发病率均低于西方国家<sup>[1]</sup>。近 10 年来国内国外学者对生姜的药理作用包括抗肿瘤作用进行了较为广泛的探究, 下面就其抗肿瘤方面的作用进行综述。

## 1 主要化学成分

目前发现生姜有 100 余种化学成分, 主要有姜辣素等 3 类<sup>[2]</sup>: ①挥发油: 主要成分是单萜类物质, 如  $\alpha$ -蒎烯、 $\beta$ -倍半萜类等 37 种成分<sup>[3]</sup>。②姜辣素: 可分为姜酚类、姜烯酚类、姜酮类、姜二酮类等, 主要的辛辣成分是 6-姜烯酚、8-姜烯酚、10-姜烯酚、6-姜二酮和 6-姜酚、8-姜酚、10-姜酚等 7 种<sup>[4]</sup>。③二苯基庚烷: 包括环状二苯基庚烷类和线性二苯基庚烷类化合物。

## 2 抗肿瘤作用

**2.1 诱导肿瘤细胞凋亡** 6-姜酚可以通过调控凋亡基因的途径, 使肿瘤细胞基因的异常表达得以逆转、关闭或降低表达水平, 从而达到治疗肿瘤的效果。姜酚也能够影响细胞凋亡信号转导的途径进而诱导凋亡的发生。国外学者发现 6-姜酚通过 PKC $\epsilon$  与 GSK-3 $\beta$  通路来调高 NAG-1 的表达, 从而诱导肿瘤细胞死亡<sup>[5]</sup>。姜酚还可以利用阻滞肿瘤细胞增殖周期的途径来诱导凋亡。Gan 等<sup>[6]</sup>在研究人结肠癌细胞 HCT116 中发现, 6-姜烯酚透过下调细胞周期蛋白 cyclin B、cdc25C、cdk1 和纺锤体装配蛋白 cdc20、mad2 和 survivin 的表达, 造成 G<sub>2</sub>/M 期周期阻滞的不可逆转, 促使细胞死亡。王庆忠<sup>[7]</sup>认为生姜醇提取物可以应用于睾丸癌的预防和治疗, 因为生姜醇提取物能够抑制 TM4 细胞的增殖和诱导 TM4 细胞灭亡。

**2.2 细胞毒性作用** 实验证实姜酚浓度在微摩尔到毫摩尔的范围内对许多种类的肿瘤细胞都有毒性作用。在针对细胞毒性的实验中, 发现姜酚对 HL-60 细胞的 IC<sub>50</sub> < 50  $\mu$ mol/L<sup>[8]</sup>。对皮肤癌、乳腺癌细胞株所进行的实验中, 也证实了姜酚具有削弱肿瘤细胞增殖的效果。

**2.3 自我吞噬作用** 国外学者<sup>[9]</sup>在研究中揭示了 6-姜烯酚可以通过抑制 AKT/mTOR 信号的方式, 诱使非小肺癌细胞 A549 完成自我吞噬, 最后导致癌肿瘤细胞死亡。在应用 3-甲基嘌呤等抑制剂进行处理后, 6-姜烯酚介导的抑制增殖作用明显减弱, 说明介导该细胞死亡的主要途径是自我吞噬作用。

**2.4 抑制肿瘤形成新血管** 姜酚能够抑制肿瘤形成新的血管, 控制肿瘤生长、转移<sup>[10]</sup>。在肿瘤的发生过程中, 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF) 的作用非常重要, 在人的脐带静脉上皮细胞的研究过程中, 国外学者发现 6-姜烯酚能够使 VEGF 诱导的上皮血管细胞增殖受到抑制<sup>[11]</sup>。

**2.5 抑制肿瘤转移** 有研究表明<sup>[12]</sup>, 6-姜烯酚能够通过调控人基质金属蛋白酶组织抑制因子 1(tissue inhibitor metalloproteinase protein, TIMP-1) 和基质金属蛋白酶 9(MMP-9), 来激活尿激酶型纤溶酶原的活性, 进而使肿瘤肝转移受到抑制。

**2.6 抑制肿瘤生长** 刘辉<sup>[13]</sup>在实验研究中发现, 生姜醇提取物能明显抑制肿瘤的生长, 延长半数死亡时间, 给药组生命延长率达到 30%~60%, 高剂量组抑瘤率为 32.4%。国内有学者<sup>[14]</sup>从健康的生姜块根中分离出内生菌, 观察内生菌发酵液对 Smmc-7721 人肝癌细胞存活率的影响, 发现多酚含量较高的内生菌发酵液对 Smmc-7721 人肝癌细胞的生长有明显抑制作用。张亚莉等<sup>[15]</sup>利用 MTT 法测定脱氢姜酮和姜酮对 A549 细胞的生长作用, 结果表明: 脱氢姜酮对 A549 细胞增殖具有一定的抑制作用, 在 40~300  $\mu$ mol/L 之间呈剂量依赖性。

## 3 抗肿瘤辅助作用

生姜在以下方面虽然没有直接的抗肿瘤作用, 但是能够明显改善患者的饮食和营养, 增强患者的体质和抗病能力, 对于提高肿瘤患者的生存质量所起到的辅助作用不容忽视。

**3.1 提高免疫力作用** 刘辉等<sup>[16]</sup>的实验结果表明, 生姜的乙醇提取物能显著提升荷瘤鼠脏器的指数和增强巨噬细胞的吞噬率, 显著提升 IgM 的数量, 提高 T

淋巴细胞转化的能力。生姜的乙醇提取物,能够使动物因为肿瘤疾病而造成的特异性和非特异性免疫能力下降得到明显改善。

3.2 健胃与抗胃溃疡作用 生姜能显著提高小鼠小肠黏膜的消化酶、脂肪酶、二糖酶、蔗糖酶、麦芽糖酶的活性,具有促进消化的作用。给大鼠服用姜辣素(6-ingerol)、姜烯(Zingiberene)和姜的丙酮粗提物,能够显著抑制乙醇、盐酸造成的胃损害。6-姜烯酚对幽门螺旋杆菌 CagA<sup>+</sup> 具有抑制作用<sup>[17]</sup>,可以预防胃癌形成。

3.3 增强心肌收缩力 生姜能够兴奋麻醉猫的的心脏和血管运动中枢,使血管扩张,改善血液循环<sup>[18]</sup>。静脉注射 6-姜酚(1 mg/kg),狗的心肌收缩力提高 30%,持续 4 min;静脉注射 8-姜酚(1 mg/kg),狗的心肌收缩力提高 50%,持续 30 min;静脉注射 10-姜酚(0.3 mg/kg),狗的心肌收缩力增强 30%<sup>[19]</sup>。

3.4 抗炎和抗氧化作用 肿瘤的生成与炎症及氧化应激密切相关,因此,生姜的抗炎和抗氧化作用也起到辅助抗肿瘤作用。在肿瘤的形成、分化、生长、迁移、凋亡过程中,均有活性氧族(reactive oxygen species, ROS)的参与。而 6-姜酚能够促进 ROS 水平的提高,使 Bax/Bcl-2 的基因表达水平发生改变,上调细胞凋亡激活因子-1 和细胞色素 C 的水平,导致 caspases 的释放和凋亡的发生<sup>[20]</sup>。

3.5 抗微生物作用 10%生姜水对空气中的细菌和培养的真菌都具有抗菌活性,生姜和适量食盐进行组合,能够增强抗菌效果;目前公认“食盐+乙醇”“食盐+乳酸”“食盐+醋酸”等组合具有协同抗菌的效果,各组合中再加入生姜,则能够提高这种协同抗菌的功效率<sup>[21]</sup>。生姜乙醇提取物则能够显著地抑制和灭杀常见的呼吸道病菌以及常见的皮肤癣菌-须癣毛癣菌、红色毛癣菌、絮状表皮癣菌、犬小孢子菌<sup>[22]</sup>。

#### 4 存在问题与展望

目前,从天然药物中寻找抗肿瘤成分,以这些活性成分为母体,根据需要进行适当改造,获得高效果、低毒性的新药,仍然是研究抗肿瘤药物的重要途径之一。就成分而言,生姜的化学成分相当复杂,哪些成分具有抗肿瘤作用,哪些没有,尚未有定论。目前对于生姜的抗肿瘤作用的研究主要集中在姜辣素方面,尤其是姜酚、姜烯酚、姜酮等成分上,这些已知的有效成分中是单独发挥作用还是协同发挥作用,是直接抗肿瘤还是通过增强体质来发挥抗肿瘤作用等依然不清楚,还需要进一步研究。除了姜辣素,目前研究发现,生姜油有抗菌、抗炎、抗过敏、抗氧化、镇痛等功效,二苯基庚烷有良好的抗氧化活性,生姜油和二苯基庚烷虽然没有直接抗肿瘤的报道,但是它们与姜辣素是否有协同作用,增强姜辣素的抗肿瘤功效呢?

目前提取生姜主要成分的方法有溶剂浸提法、压榨法、超临界二氧化碳萃取法、水汽蒸馏法等。如生姜醇提物的主要成分是脂肪酸和姜辣素等,单萜烯类化合物基本上没有<sup>[23]</sup>,由此可见这些方法各有利弊,但是并不能完全提取生姜的有效成分。至于生姜的研究材料,目前多种多样,有各种溶剂提取物、生姜粉、姜油

树脂、挥发油等等;给药的途径也各不相同,因此试验结果就没有可比性,生姜的药理特性就难以从本质上反映出来。

综上,前人虽然对生姜进行了比较广泛的研究,但是还不够细致深入,诸多问题仍然期待后来者加强研究。总而言之,生姜抗肿瘤作用具有广谱性、安全性和有效性的特点,未来极有可能研制成抗肿瘤的一个新药来替代目前使用的高毒性、高损伤的肿瘤治疗方法。

#### 参考文献:

- [1] Shukla Y, Singh M. Cancer preventive properties of ginger: a brief review[J]. Food Chem Toxicol, 2007, 45(5): 683-690.
- [2] 孙永金. 生姜药理作用研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2007, 16(4): 561-564.
- [3] 武彩霞, 丁华. 生姜药理作用研究进展[J]. 临沂医学专科学校学报, 2004, 26(6): 445-447.
- [4] 卢传坚, 欧明, 王宁生, 等. 姜的化学成分分析研究概述[J]. 中国新药与临床药理, 2003, 14(3): 215-217.
- [5] Lee SH, Cekanova M, Baek SJ. Multiple mechanisms are involved in 6-ingerol-induced cell growth arrest and apoptosis in human colorectal cancer cells[J]. Mol Carcinog, 2008, 47(3): 197-208.
- [6] Gan FF, Nagle AA, Ang X, et al. Shogaols at proapoptotic concentrations induce G<sub>2</sub>/M arrest and aberrant mitotic cell death associated with tubulin aggregation [J]. Apoptosis, 2011, 16(8): 856-867.
- [7] 王庆忠. 生姜醇提取物诱导 TM4 细胞凋亡的研究[J]. 潍坊学院学报, 2012, 12(4): 60-63
- [8] Wei QY, Ma JP, Cai YJ, et al. Cytotoxic and apoptotic activities of diaryl heptanoids and gingerol-related compounds from the rhizome of Chinese ginger[J]. J Ethnopharmacol, 2005, 102(2): 177-184.
- [9] Hung JY, Hsu YL, Li CT, et al. 6-Shogaol, an active constituent of dietary ginger, induces autophagy by inhibiting the AKT/mTOR pathway in human non-small cell lung cancer A549 cells [J]. J Agric Food Chem, 2009, 57(20): 9809-9816.
- [10] Kim SO, Kundu JK, Shin YK, et al. 6-Gingerol inhibits COX-2 expression by blocking the activation of p38 MAP kinase and NF- $\kappa$ B in phorbol ester-stimulated mouse skin[J]. Oncogene, 2005, 24(15): 2558-2567.
- [11] Kim EC, Min JK, Kim TY, et al. 6-Gingerol, a pungent ingredient of ginger, inhibits angiogenesis in vitro and in vivo[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 335(2): 300-308.
- [12] Weng CJ, Wu CF, Huang HW, et al. Anti-invasion effects of 6-shogaol and 6-ingerol, two active components in ginger, on human hepatocarcinoma cells[J]. Mol Nutr Food Res, 2010, 54(11): 1618-1627.
- [13] 刘辉. 生姜醇提取物诱导荷瘤鼠 HepA 细胞凋亡的研究[J]. 广东医学, 2011, 32(8): 969-970.
- [14] 徐霖, 罗华, 杨印. 生姜内生菌抑癌活性菌株筛选[J]. 河南农业大学学报, 2013, 47(4): 457-460.
- [15] 张亚莉, 程宏明, 许鹏翔, 等. 脱氢姜酮对人肺癌细胞 A549 细胞毒活性的研究[J]. 厦门大学学报: 自然科学版, 2010, 49(4): 548-551.

(下转第 505 页)

- 和治疗指南(2013)[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(6): 524-543.
- [9] 王莹, 马洁, 惠彩红. 间断声门下灌洗结合持续声门下吸引在经口气管插管患者预防呼吸机相关性肺炎中的作用[J]. 中华护理杂志, 2013, 48(1): 32-35.
- [10] 赖志珍, 许秀娟, 胡马洪, 等. 持续声门下吸引预防重型颅脑外伤患者呼吸机相关性肺炎的临床研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(2): 436-440.
- [11] 罗小红, 陶爱伟, 姚永琴, 等. 持续声门下吸引减少呼吸机相关肺炎的研究[J]. 护理与康复, 2008, 7(9): 652-654.
- [12] Muscedere J, Rewa O, Mckechnie K, et al. Subglottic secretion drainage for the prevention of ventilator associated pneumonia: A systematic review and meta analysis [J]. Crit Care Med, 2011, 39(8): 1985-1991.
- [13] 杨毅, 黄英姿, 邱海波. 呼吸机相关性肺炎: 重在预防[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(5): 326-328.
- [14] 刘海燕, 肖平, 李金林, 等. 持续声门下吸引在预防呼吸机相关性肺炎中的效果研究[J]. 中国卫生标准管理, 2015, 6(1): 95-96.
- [15] 包娟, 曾钧发, 罗勇. 持续声门下吸引加间断冲洗对机械通气患者相关肺炎中的疗效分析[J]. 中医临床研究, 2014, 6(18): 71-73.
- [16] 王佩, 杨宝义, 汪蓉, 等. 持续声门下吸引预防 ICU 病人呼吸机相关性肺炎发生的临床观察[J]. 护理研究, 2013, 27(9A): 2754-2755.
- [17] 周丹丹, 冯婕, 白丹. 两种声门下吸引法对气道黏膜损伤的比较研究[J]. 护理与康复, 2009, 8(12): 993-994.
- [18] 吴晓琴, 宋锦平. 间歇声门下吸引对机械通气患者呼吸机相关性肺炎发生率的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(12): 2521-2522.
- [19] 陈莲芳, 章凤, 贾培艳, 等. 间歇声门下吸引在机械通气患者护理中的应用效果观察[J]. 蚌埠医学院学报, 2011, 36(8): 908-909.
- [20] 胡文琳, 张伟英. 经口气管插管患者行持续声门下吸引的研究进展[J]. 解放军护理杂志, 2014, 31(1): 44-46.
- [21] Charlotte L, Mary S. Subglottic Secretion Drainage: A Literature Review[J]. AACN Advanced Critical Care, 2007, 18(4): 366-379.
- [22] 曾定芬, 向明芳, 刘真君, 等. ICU 气管切开后两种声门下滞留物吸引方法的效果比较[J]. 中华护理杂志, 2012, 47(1): 40-42.
- [23] 范晓燕. 两种声门下吸引法预防呼吸机相关性肺炎效果及不良反应比较[J]. 齐鲁护理杂志, 2011, 17(21): 23-24.
- [24] 邓春萍. 持续气道湿化及低负压吸引在气管切开患者中的应用效果[J]. 现代临床护理, 2011, 9(9): 24-27.
- [25] 王桂兰, 窦英茹, 单雪芹. 持续声门下吸引预防呼吸机相关性肺炎的观察与护理[J]. 华北煤炭医学院学报, 2011, 13(4): 540-541.
- [26] Secke LM. Implementing evidence-based practice guidelines to minimize ventilator-associated pneumonia[J]. AACN News, 2007, 19(7): 8-10.
- [27] 杨丽萍, 柴守霞, 刘婷. 声门下吸引在预防呼吸机相关性肺炎中的作用[J]. 护理研究, 2010, 3(24): 774-775.
- [28] 杨小辉, 王俊, 王玉宇. 持续声门下吸引在机械通气患者中的应用效果评价[J]. 现代临床护理, 2010, 9(3): 18-20.
- [29] 温晓红, 孙慧, 邵学平, 等. 持续声门下吸引预防呼吸机相关肺炎[J]. 中华急诊医学杂志, 2007, 16(2): 202-206.
- [30] 李茵, 田丽. 声门下吸引负压研究现状[J]. 天津护理, 2012, 2(2): 114-115.
- [31] 赵秀英, 史秀宁, 于振萍, 等. 减轻气道吸痰对动物呼吸道黏膜损伤的实验研究[J]. 中华护理杂志, 2008, 43(1): 87-90.
- [32] 邱海波. ICU 主治医师手册[M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 2007: 227.
- [33] 徐婷婷, 李茂琴, 许铁. 持续声门下吸引负压对气管切开后患者气囊压的影响[J]. 护理学杂志, 2012, 27(22): 50-52.
- [34] 张淑清, 肖端偶, 黄庆萍. 持续声门下吸引(CASS)对危重患者气管插管气囊内压力影响的临床观察[J]. 当代医学, 2014, 20(17): 72-73.
- [35] 朱艳萍, 刘亚芳, 任璐璐, 等. 吸痰对人工气道气囊内压力的影响[J]. 中华护理杂志, 2011, 46(4): 347-349.

收稿日期: 2015-05-11

(上接第 497 页)

- [16] 刘辉, 朱玉真. 生姜醇提物对荷瘤鼠免疫功能的影响[J]. 卫生研究, 2002, 31(3): 208-209.
- [17] Mahady GB, Pendland SL, Yun GS, et al. Ginger (Zingiber officinale Roscoe) and the gingerols inhibit the growth of CagA+ strains of Helicobacter pylori [J]. Anticancer Res, 2003, 23(5A): 3699-3702.
- [18] 张雪红, 刘红星. 姜酚的研究进展[J]. 广西师范学院学报: 自然科学版, 2009, 26(1): 110-113.
- [19] 蒋苏贞, 宓穗卿, 王宁生. 姜酚心血管药理作用研究进展[J]. 时珍国医国药, 2007, 18(1): 219-211.
- [20] Nigam N, Bhui K, Prasad S, et al. 6-Gingerol induces reactive oxygen species regulated mitochondrial cell death pathway in human epidermoid carcinoma A431 cells[J]. Chem Biol Interact, 2009, 181(1): 77-84.
- [21] 关洪全. 生姜与食盐协同对食品防腐作用的基础研究[J]. 中国微生态学杂志, 2002, 12(3): 139-141.
- [22] O'Mahony R, Al-Khitheeri H, Weerasekera D, et al. Bactericidal and anti-adhesive properties of uinary and medicinal plants against Helicobacter pylori[J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(47): 7499-7507.
- [23] 余珍, 张荣平, 吴曙光, 等. 姜的辣味成分分析[J]. 昆明医学院学报, 2001, 22(4): 57-60.

收稿日期: 2015-01-06; 修回日期: 2015-02-12