

无花果抗癌作用的研究进展*

王志国^{1,2} 何德^{1,2,△} 金洪³ 张卫华⁴

(1 西南林学院资源学院 云南 昆明 650224 2 西南林学院西南山地森林资源保育与利用省部共建教育部重点实验室 云南 昆明 650224 ;
3 山东农业大学资源与环境学院 山东 泰安 271018 4 山东省农业科学院蔬菜研究所 山东 济南 250100)

摘要 :当代社会癌症已成为危害人类身心健康的主要原因之一 癌症的发生率正呈逐年上升的趋势 无花果作为药食同源之品,临床上用于抗肿瘤疗效确切又无毒副作用,还可以改善放化疗的副作用,是一种极具开发前景的果树。本文总结了国内外无花果抗癌研究进展和抗癌药理作用,认为无花果的叶子、果实及乳汁均含有抗癌成分,补骨脂素、苯甲醛、佛手柑内酯、多糖和硒等为主要抗癌活性物质,小鼠动物实验显示能抑制多种肿瘤的发展,或使之退化,临床上也具有明显的抗癌、防癌和增强人体免疫功能的作用。同时本文也指出国内对无花果的研究尚不十分活跃,药学和药效学研究还需要进一步探讨。

关键词 :药食同源;佛手柑内酯;苯甲醛;补骨脂素;硒

中图分类号 :R730.52, R285.5, R931.71 **文献标识码** :A **文章编码** :1673-6273(2010)11-2183-04

The research progress of the anticancer effect of Fig*

WANG Zhi-guo^{1,2}, HE De^{1,2,△}, JIN Hong³, ZHANG Wei-hua⁴

(1 College of Resources, Southwest Forestry University, Kunming 650224, China;

2 Key Laboratory for Forest Resources Conservation and Use in the Southwest Mountains of China, Ministry of Education, Southwest Forestry University, Kunming 650224, China;

3 College of Resources and Environment, Shandong Agricultural University, Taian 271018, china ;

4 Vegetable Institute, Shandong Academy of agricultural Science, Jinan 250100, China)

ABSTRACT: In the modern society, cancer is being become one of the main reason to hurt people's health, and incidence of cancer is being rising year after year. As a homology of drug and food, fig is a kind of fruit tree to have a very good prospect to exploit because of its anticancer and no instantiation side-effects. It can even improve side-effect of chemo and radiation. Fig is a kind of fruit with development potential and economic value, whose efficacy is being concerned gradually by people in health care and cancer therapy. This paper summarizes the anticancer research progress and the pharmacological action, which think that fig's leaves, fruit and latex all contain anticancer component, that bergapten, psoralen, benzaldehyde, amylose and selenium are important anticancer active matter, that animal experiment of the small rat showed fig can restrain the development of various tumor, or can make it degenerate. Fig also has obvious anticancer and anticarcinogenic effect in clinic, which can strengthen immunity of human. Meanwhile, the manuscript also points out that the researches for fig are not rather active, and that its researches of pharmacy and pharmacodynamics need be further carried out.

Key Words: Homology of medicine and food; Bergapten; Benzaldehyde; Psoralen; Selenium

Chinese Library Classification: R730.52, R285.5, R931.71 **Document code**: A

Article ID: 1673-6273(2010)11-2183-04

1 前言

无花果(*Ficus carica* Linn.)属桑科无花果属,又名 common fig、奶浆果、天仙果、蜜果、古渡子等。无花果原产于地中海沿岸,因花隐于囊状花托内,外观只见果而不见花而得名^[1,2]。其性平味甘,具健脾开胃,润肺止咳,解毒消肿之功,并含有丰富的有机酸、氨基酸、糖类、维生素、果胶以及无花果甙酶、微量元素等,为药食同源之品^[3]。近年来,因其被证实具有高效的抗癌功效和丰富的营养价值而受到人们的青睐,是一种极具开发潜力

和经济价值的保健型水果。

在现代社会日益忙碌的高节奏生活下,人们体育锻炼减少,体质下降,再加上环境的恶化,各类疾病不断涌现,特别是癌症,已成为二十一世纪人类健康最大的杀手。无花果在保健和治疗癌症方面的功效将日益受到人们的重视^[4],有关专家称誉其为 21 世纪人类健康的守护神^[5]。近年来无花果风靡世界,尤为老年人、妇女、儿童喜欢,成为畅销的保健食品。其抗癌方面的研究也正受到重视,十分活跃。无花果含有多种抗癌活性

* 基金项目 云南省教育厅科研基金(07C40636)和云南省级重点建设专业林学专业资助

作者简介:王志国(1982-)男,硕士研究生,主要研究方向:植物分子生物学辅助育种 E-mail: zhiguo421@163.com

△通讯作者:何德 E-mail: hedexiner@yahoo.com.cn

(收稿日期:2009-03-03 接受日期:2010-03-28)

成分。国内外研究表明,其能提高人体的免疫力、抑制 4 种癌细胞发生发展的神奇功效,故有人称其为 " 抗癌斗士 " [6]。目前无花果国内消费市场几乎鲜见,而国际市场货源紧缺,出口前景广阔。而且无花果对土壤要求不严,在沙土、粘土、微酸性及盐碱地均可种植,繁殖容易,结果早,病虫害少,效益高,所以发展无花果是一种很有希望的新兴种植业 [7]。

2 国内外无花果的抗癌研究概况

2.1 国内无花果的抗癌研究

尹卫平提出无花果显著的抗癌作用与其含有的芳香类化合物有关,可能是其中的苯环结构使癌细胞蛋白质合成受到抑制。随后从无花果的果实中又分得一个新的皂苷成分 ($\Delta^5, 22$ -cyclopentyl-22-desisopentyl-3 β -hydroxyl-furanstenol) 和一个新的糖苷化合物 [8]。为首次发现的一个新的天然皂苷味喃甙烷型骨架类化合物,是一个新的糖苷化合物,用 MTT(3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide, 化学名为 3-(4,5-二甲基噻唑-2)-2,5-二苯基四氮唑溴盐)比色法进行体外抗癌活性检测表明,化合物 对人胃癌细胞(BGC-823)和人结肠癌细胞(HCT)抑癌率平均分别为 37.66%和 32.64%。化合物 几乎没有抑制肿瘤细胞的活性,但初步的药理实验显示,后者有明显的提高小鼠免疫功能的作用,尤其突出表现在非特异型免疫方面,其进一步的抗癌机理有待探讨。

孟正木等从无花果叶水提取物中分离的补骨脂素(),香柠檬内酯(),水提液再经乙醚萃取,经 GC/MS 分析,鉴定出 59 种化合物,属首次报道。其中 、 和乙醚提取物经药效学实验证明均有明显抗癌活性 [9]。

日本和我国江苏的肿瘤防治研究人员发现,无花果乳汁中含有一种抗癌成份,能抑制大鼠移植性肉瘤,小鼠自发性乳癌,延缓腺癌、白血病、淋巴瘤的发展,或使之退化,具有明显的抗癌、防癌和增强人体免疫功能的作用。

王桂亭等利用水提取无花果叶的有效成分在人上皮样癌 (hep-2) 细胞株,地鼠肾 (BHK21) 细胞株和鸡胚成纤维细胞 (CEF) 上均有明显的抗 HSV-1 (单纯疱疹病毒) 作用,对 HSV-1 的最小有效浓度 (MTC) 为 0.5 mg/ml,而且毒性低。结果表明:无花果叶具有抗 HSV-1 的作用,在医药领域的应用具有广阔的前景 [10]。

2.2 国外无花果的抗癌研究

第一次关于无花果乳汁抗癌活性的科学研究是由加拿大的 Ullman 于 1945 年报道的。他们发现用无花果乳汁对动物进行肠道外用药物时有很高的毒性,由于广泛的毛细血管损害引起死亡,口服则没有观察到任何毒性反应。乳汁被分离成 4 个活性组分,其中 2 个组分经皮下或者静脉内注射到小白鼠身上时,抑制了移植性肉瘤的生长 [11]。1952 年 Ullman 等人又报道了无花果的乳汁对移植性肿瘤和原发性肿瘤的能引起抑制和坏死效应:一些无花果乳汁的成分显著地抑制了小鼠的原发性乳腺癌的生长,引起原发性乳腺癌的坏死,延缓了移植性腺癌、骨髓性白血病,淋巴瘤和肉瘤的发生及肉瘤引起的退化。其所用

的白色乳汁采自由以色列采集的未成熟无花果,将采来的乳汁用吸滤、透析、沉淀、离心分级的方法进行澄清。从加利福尼亚采集到的乳汁研究表明也有类似功效,但是它具有较大的毒性,许多经加利福尼亚无花果乳汁处理过的动物都发生了死亡现象 [12]。

在 Ullman 得出无花果乳汁的抗癌活性之后,许多人更进一步地进行了无花果的成分和药用价值的研究。Hemmatzadeh 等 [13] 发现在治疗母牛多发性乳头瘤病中,无花果也起到一定的作用。Rubnov 等 [14] 从无花果乳汁中分离了细胞毒素作用剂 6-AGS (6-O-acyl- β -D-glucosyl- β -sitosterols), 这种细胞毒素在多种癌细胞 (比如:Raji and DG-75 等) 的增殖过程中表现出明显的抑制作用。

3 抗癌生物活性成分的研究

3.1 抗癌活性成分的提取和分离

王钊等用水提取、醇提取、醇提后水提取等方法对无花果进行成分提取,提取得了:枝水提物(高温、低温浓缩物 2 种)、枝醇提物、枝醇提后水提的醇-水提物、叶水提物(高温、低温浓缩物 2 种)、叶醇提物、叶醇提后水提的醇-水提物、果水提物(高温、低温浓缩物 2 种)、果醇提物、果醇提后水提的醇-水提物 [15]。

徐希科等采用硅胶柱色谱及重结晶等方法进行成分分离对无花果的化学成分进行研究,结果表明从无花果根乙醇提取物的石油醚萃取物中分离得到 β -谷淄醇、羽扇豆醇;从乙酸乙酯萃取物中分离得到 3 个化合物,鉴定为补骨脂素,香柠檬内酯及胡萝卜苷,其中 β -谷淄醇、羽扇豆醇胡萝卜苷为首次从无花果根中分离得到 [16]。

3.2 主要的抗癌成分

无花果防癌抗癌作用的研究已日益受到重视,并从其提取物分离出许多具有抗癌作用的活性成分,如香豆素、补骨脂素、多糖等。根据研究,无花果的抗癌生物活性成分主要有以下几种:

3.2.1 香豆素类 主要是佛手柑内酯(香柠檬内酯) [17],是无花果叶水浸液的乙酸乙酯提取物经硅胶柱层析后得到的无色细针状结晶物。

3.2.2 挥发油 新鲜的无花果叶中含芳香类物质,其中的苯甲醛已经被证明具有一定的抗癌活性 [18,19]。有文献报道苯甲醛是无花果的抗癌活性成分,由于苯甲醛是挥发性的液体,因此王俊贤等将无花果的蒸馏液与水溶液进行抗癌作用的比较,结果两部分都有明显的抑癌作用,因此认为除苯甲醛外,可能还与无花果中含有丰富的营养成分,如 17 种人体必需的氨基酸、维生素 C、B1、B2 及微量元素等有关 [7]。

用水蒸汽蒸馏、乙醚超声两种提取方法,将其挥发油成分提取,主要得到补骨脂素,另外还得到烷烃、烯烃、醛、醇等化合物 [19]。

3.2.3 微量元素 王钊等采用不同方法对无花果的枝、叶、果分别进行成分提取,测定硒元素的含量。结果表明在叶提取物中

硒的含量最高。我们都知道硒是可以预防和抑制癌症的,其机制是多方面的,概括起来包括如下几点:(1)减轻致癌物质所引起的氧化损伤;(2)阻碍致癌物质在体内的代谢,减弱它的致突变活性;(3)对迅速分化细胞的选择性毒性作用;(4)激活机体免疫防卫功能等^[20]。同样,赖淑英等对无花果叶中微量元素进行了检测,他们采用 2,32-二氨基萘荧光分光光度法的测定结果表明无花果叶中硒浓度比果中的含量还要高^[21]。

4 无花果抗癌药理作用研究

4.1 抗肿瘤作用

经体外癌细胞抑瘤率活性测试表明,无花果叶抽提物(主要为补骨脂素、佛手柑内酯)对表皮癌、膀胱癌、肝癌均有显著疗效。叶中挥发油所含苯甲醛是该抗癌作用的增效剂或有机活性分子之一^[22]。另外,叶中富含的硒是人体必需的微量元素,它能选择作用于肿瘤细胞的许多生化代谢过程和阻止人体中过氧化物和自由基的形成,达到抗癌作用,故无花果叶的抗癌作用与其含硒量可能存在某种相关性^[21]。

王静等用无花果果浆(Fig fruit latex, FFL)处理体外培养的人肿瘤细胞:细胞增殖试验(MMT法)和克隆形成试验表明 FFL 对人肿瘤的增殖抑制作用,Brdu(bromodeoxyuridine, 溴脱氧尿嘧啶核苷)掺入试验、吖啶橙/溴乙啶(AO/EB)染色、流式细胞术检测结果表明 FFL 对肿瘤细胞 DNA 合成、凋亡和细胞周期有影响,这说明无花果浆对供试肿瘤细胞的增殖有显著地抑制作用^[23]。

4.2 光敏作用

补骨脂素外加紫外光照射对 L615 小鼠白血病细胞具有杀伤作用。

5 无花果抗癌临床应用情况

张琴芬等运用 C-3b 受体红细胞免疫法对健康人、未服用药的肿瘤病人以及服用无花果口服液的肿瘤病人进行红细胞免疫实验,实验结果表明无花果口服液对红细胞免疫功能有一定增强作用^[20]。

史美琪^[24]等使用无花果提取液治疗癌性腹水患者 21 例,结果总有效率 52.3%,有效者中位生存期(又称为半数生存期,即当累积生存率为 0.5 时所对应的生存时间,表示有且只有 50%的个体可以活过这个时间)7 月,无效者中位生存期为 2.7 月($p > 0.05$)。

6 无花果抗癌开发的前景与展望

随着环境污染的加剧,生活节奏的加快,生活压力的增大,癌症成为危害人类身心健康的主要原因之一,而且癌症的发生率正呈逐年上升的趋势。目前对癌症的治疗手段主要是放、化疗,它们虽有一定的治疗作用,但对治疗者的身体损害也很大。无花果作为药食同源之品,临床上用于抗肿瘤疗效确切又无毒副作用,还可以改善放化疗的副作用,且临床上无花果也广泛用于其它疾病的治疗(如调节高血压症、高血脂和胆固醇水平,提

高抗氧化能力等)。可以说,无花果是一种极具开发前景的果树。但国内对其研究尚不十分活跃,对其有效部位的确定、有效活力成分的分离、解析及抗癌机理的研究都还很很成熟,亟待提高。因此,无花果的药学和药效学研究还需要进一步探讨。

参考文献(References)

- [1] 熊梅林,林淑珠,刘洁英,等.无花果及其产业化问题[M].食品研究与开发,2001,22(1):5-7
Xiong Mei-lin, Lin Xiu-zhu, Liu Jie-ying, et al. The problem of Fig and its industrialization[M]. Food Research and Development. 2001, 22(1): 5-7(In Chinese)
- [2] 宋仪农,吴钦林,杜启兰,等.无花果的茎段离体快速繁殖技术[J].林业科技,2002,27(6):50-51
Song Yi-nong, Wu Qing-lin, Du Qi-lan, et al. The rapid propagation technique of stem in Vitro of Fig [J]. Forestry Science and Technology. 2002, 27(6): 50-51(In Chinese)
- [3] 彭勃,苗明三,方晓燕.无花果抗癌作用的研究进展[J].河南中医,2002,22(6):84-85
Peng Bo, Miao Ming-san, Fang Xiao-yan. Progress in the Study of Fig[J]. Henan Traditional Chinese Medicine, 2002, 22(6): 84-85(In Chinese)
- [4] 季冬林,李俊.无花果苗木繁殖技术的试验研究[J].四川林勘设计,2004,3:24-26
Ji Dong-lin, Li Jun. The experimental study on the propagation technique of Fig seedlings [J]. Sichuan Forestry Exploration and Design. 2004, 3: 24-26(In Chinese)
- [5] 毛新伟,陈友地,杨伦,等.无花果的抗癌研究综述[J].林产化工通讯,1998,5:13-15
Mao Xin-wei, Chen You-di, Yang Lun, et al. The anti-cancer research summary of Fig [J]. Journal of Chemical Industry of Forest Products, 1998, 5: 13-15(In Chinese)
- [6] 古南.抗癌佳品 - 无花果[J].抗癌药膳,2002,7:13-16
Gu Nan. Anti-cancer food - Fig[J]. 2002, 7: 13-16(In Chinese)
- [7] 曹尚银,杨福兰.无花果良种引种指导[M].北京:金盾出版社,2003
Cao Shang-yin, Yang Fu-lan. The introduction guiding of Fig improved variety[M]. BeiJing, Golden Shield Press., 2003
- [8] 尹卫平,王蕾,常东明,等.苯甲醛类衍生物的抗癌药效学研究[J].新乡医学院学报,1995,12(2):116-119
Yin Wei-ping, Wang Lei, Chang Dong-ming et al. Pharmacodynamic of benzaldehyde derivant in antineoplastic effects[J]. Journal of XinXiang Medical College, 1995, 12(2): 116-119(In Chinese)
- [9] 孟正木,王俏先,纪江,等.无花果叶化学成分研究[J].中国药科大学学报,1996,27(4):202-204
Meng Zheng-mu, Wang Yie-xian, Ji Jiang et al. Studies of Chemical Constituents of Ficus Carica L [J]. Journal of China Pharmaceutical University, 1996, 27(4): 202-204(In Chinese)
- [10] 王桂亭,王晔,宋艳艳,等.无花果叶抗单纯疱疹病毒的实验研究[J].中药材,2004,27(10):54-756
Wang Gui-ting, Wang Gao, Song Yan-yan, et al. Studies on Anti-HSV effect of Ficus carica leaves [J]. Journal of Chinese Medicinal Materials, 2004, 27(10): 54-756(In Chinese)
- [11] Ullman SB. The inhibitory and necrosis-inducing effects of the latex

- of *Ficus carica* L. on transplanted and spontaneous tumours [J]. *Exp Med Surg*, 1952, 10(1):26-49
- [12] Ullman SB, Clark GM, Roan KM. The effects of the fraction R3 of the latex of *Ficus carica* L. on the tissues of mice bearing spontaneous mammary tumors [J]. *Exp Med Surg*, 1952;10(4):287-305
- [13] Hemmatzadeh F, Fatemi A, Amini F. Therapeutic effects of fig tree latex on bovine papillomatosis [J]. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health*, 2003, 50(10):473-476
- [14] Rubnov S, Kashman Y, Rabinowitz R, et al. Suppressors of cancer cell proliferation from fig *Ficus carica* resin: isolation and structure elucidation. *J Nat Prod*, 2001, 64(7):993-996
- [15] 王钊, 林琳, 邹邦银. 无花果不同营养部位中的营养成分分析 [J]. *食品科学*, 2002, 23(9) :135-137
Wang Zhao, Lin Lin, Zou Bang-yin. Analysis of nutritive components in different parts of Fig (*Ficus carica* L.) [J]. *Food Science*, 2002, 23(9) :135-137(In Chinese)
- [16] 徐希科, 胡疆, 柳润辉, 等. 无花果根化学成分研究. *药学服务与研究*, 2005, 5(2):138-140
Xu Xi-ke, Hu Jiang, Liu Run-hui, et al. Study of the chemical constituents of radix of *Ficus carica* L. *Pharmaceutical Care and Research*, 2005, 5(2):138-140(In Chinese)
- [17] 毛新伟, 陈友地, 杨伦. 无花果主要成分的提取分离及应用的研究 [J]. *林产化工通讯*, 1998, 6 :22-25
Mao Xin-wei, Chen You-di, Yang Lun. The study of extraction separation and application of main components of Fig [J]. *Journal of Chemical Industry of Forest Products*, 1998, 6 :22-25(In Chinese)
- [18] 王侑先, 张香莲, 高凌, 等. 无花果抗癌作用的研究 [J]. *癌症*, 1990, 3: 223-225
Wang Yi-xian, Zhang Xiang-lian, Gao Ling et al. Anti-tumor activity of *Ficus* [J]. *Chinese Journal of Cancer*, 1990, 3:223-225(In Chinese)
- [19] 田景奎, 王爱武, 吴丽敏, 等. 无花果叶挥发油化学成分研究 [J]. *中国中药杂志*, 2005, 30 (6):474-476
Tian Jing-kui, Wang Ai-wu, Wu Li-min, et al. The study of chemical constituents volatile oil from Fig leaf and fruit [J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2005, 30 (6):474-476(In Chinese)
- [20] 张琴芬, 王侑先, 亢寿海. 无花果口服液对红细胞免疫功能的测定. *江苏中医*, 1993, 7 :44
Zhang Qin-fen, Wang Yi-xian, Hang Shou-hai. The determination of Erythrocyte immune function by Fig oral liquid . *Jiangsu Traditional Chinese Medicine*, 1993, 7 :44(In Chinese)
- [21] 赖淑英, 陈学文, 黄爱东, 等. 无花果叶微量元素的分析 [J]. *广东微量元素科学*, 1997, 4(4):63-66
Lai Shu-ying, Chen Xue-wen, Huang Ai-dong, et al. Study on trace elements in leaves of *Ficus Carica* L. [J]. *Trace Elements Science*, 1997, 4(4):63-66(In Chinese)
- [22] 尹卫平, 陈宏明, 王天欣, 等. 无花果提取物抗肿瘤成分的分析 [J]. *新乡医学院学报*, 1995, 12(4):317-318
Yin Wei-ping, Chen Hong-ming, Wang Tian-xin, et al. Analysis of anti-neoplastic constituents of figs extract [J]. *Journal of Xinxiang Medical College*, 1995, 12(4) :317-318(In Chinese)
- [23] 王静, 王修杰, 林苹, 等. 无花果果浆对肿瘤细胞增殖抑制和诱导凋亡作用 [J]. *天然产物研究与开发*, 2006, 18:760-764
Wang Jing, Wang Xiu-jie, Lin Ping, et al. Proliferation inhibition and apoptosis induction of Fig Fruit Latex on human cancer cells [J]. *Natural Product Research and Development*, 2006, 18:760-764(In Chinese)
- [24] 史美琪, 郑秀立, 吴军利, 等. 无花果提取液治疗恶性胸水的临床研究 [J]. *河南肿瘤学杂志*, 1995, 8 (4) : 25-26
Shi Mei-qi, Zheng Xiu-li, Wu Jun-li, et al. Clinical study of *Ficus* extract in the treatment of malignant pleural effusion [J]. *HeNan Journal of Oncology*, 1995, 8 (4) : 25-26(In Chinese)

(上接第 2176 页)

- [17] Hill DP, Begley DA, Finger JH, et al. 2004. The mouse Gene Expression Database (GXD): updates and enhancements [J]. *Nucleic Acids Res*, 2004, 32:D568-D571
- [18] Rhodes DR, Yu J, Shanker K, et al. 2004. ONCOMINE: a cancer microarray database and integrated data-mining platform [J]. *Neoplasia*, 2004, 6:1-6
- [19] Daisuke Kihara, Yang YD, Hawkins T. 2006. Bioinformatics resources for cancer research with an emphasis on gene function and structure prediction tools [J]. *J Cancer Informatics*, 2006, 12:25-35
- [20] Kihara D 2005. The effect of long-range interactions on the secondary structure formation of proteins [J]. *Protein Sci*, 2005, 14: 1955-1963