

Flor-essence 的生物学活性及作用研究进展

王亚君¹，张骐麒¹，邹伟^{1, 2*}

——摘自《中国保健营养》2014年第24卷03月第03期（中旬刊）

摘要：Flor-essence（富兰·益赛思）是北美癌症患者在放化疗期间广泛使用的草本茶。大量的研究表明，富兰·益塞思具有抗氧化、免疫刺激、抗肿瘤等活性，并且对一些慢性疾病，特别是癌症具有明显的治疗作用。本文就将近年来富兰·益塞思的生物学活性及作用研究进行综述。

关键词：富兰·益赛思；抗氧化；免疫刺激；抗肿瘤

Abstract: Flor-essence is a herbal tea widely taken by North American cancer patients during chemo- and radiation-therapy. A large number of studies have shown that Flor-essence has many competences such as antioxidant, immunostimulation and anti-tumor, and it used by patients to treat chronic conditions, particularly cancer. Here, we reviewed that the biological activity and function of Flor-Essence.

Key word: Flor-essence; antioxidant; immunostimulation; anti-tumor

Flor-essence (FE, 富兰·益塞思) 是北美癌症患者在放化疗期间广泛使用的草本茶[1]，是一种含有八种草药成分的复合草本产品。从最初的配方到商品化的产品已有近百年的历史。近年来，随着对 FE 化学成分及其作用的研究，发现 FE 对骨癌、乳癌、胃癌、肝癌、肺癌和急性淋巴瘤等多种癌症具有明显的治疗作用，同时对多种慢性病，如胃溃疡、糖尿病、甲状腺亢进及不足、前列腺和爱滋病等亦颇具疗效，FE 已经成欧美补充与替代医学 (CAM) 的首选产品之一。本文仅就富兰·益赛思的化学成分、生物活性及其作用的研究进展简要综述。

1. FE 的化学成分及生物学活性

FE 主要含有八种植物的提取物：牛蒡 (burdock root; *Arctium lappa* L.)，土耳其大黄根 (Turkish rhubarb root; *Rheum palmatum* L.)、羊酸模 (sheep sorrel; *Rumex acetosella* L.)、滑榆皮 (inner bark of slippery elm; *Ulmus rubra* Muhl.)、西洋菜

(watercress; *Nasturtium officinale* R. Br.)，赐福蓟草 (blessed thistle; *Cnicus benedictus* L.)，红三叶草 (red clover; *Trifolium pratense* L.) 和巨藻 (kelp; *Laminaria digitata* Lmx.)。Carmen Tamayo 等[1]对个别草药成分的作用研究表明，这些草药成分具有抗氧化、抗雌激素、免疫刺激和抗肿瘤等活性。

Ammar Saleem 等[2]在鉴定 FE 中特有成分的研究中发现，FE 中发挥主要作用的草药成分是牛蒡、羊酸模、滑榆皮和西洋菜，约占有 86% 的比例。同时，他们还利用反相高效液相色谱与二极管阵列检测器结合使用，通过常压化学电离、质谱检测、酚类代谢物谱库匹配等方法，确定了 FE 草本茶中主要的生物活性复合物是酚类[2]。

相关研究证明，FE 中的生物活性复合物还包括植物固醇类、蒽醌类、皂甙[3]和植物异黄酮[4]等。

大量的研究已经表明，蒽醌类物质主要有抑菌抗炎、抗病毒，抗氧化、降压、减肥、抗衰老等药理作用；异黄酮与动物雌激素 17β -雌二醇的结构相似，是一类植物雌激素，可以和雌激素受体结合发挥弱雌激素活性，能有效预防与激素相关的癌症发生[5]。

2. Flor-Essence 的药理作用

1997 年 (Flora Manufacturing and Distributing Files, 1997)，不同动物的药理学实验证明 FE 具有：免疫刺激作用；抗毒性、胃肠道保护作用、保肝和抗缺氧作用以及抵抗化学试剂诱导的炎症反应等活性。

2.1 抗氧化作用

FE 抗氧化作用的研究表明，FE 具有羟基自由基清除能力而具有抗氧化活性。

SUSAN CHEUNG 等[6]在无细胞 TEAC 分析实验中发现 1/5 和 1/10 稀释的 FE 的羟基自由基清除能力分别与 $5.74\ \mu\text{M}$ 和 $2.74\ \mu\text{M}$ 的 Trolox 活力相同。而 Trolox 是一种细胞通透的、水溶性的 VE 类似物，具有抗氧化的性质。由此证明 FE 具有弱的抗氧化活性。

2.2 抗炎作用

FE 有改善细胞的炎症的作用。SUSAN CHEUNG 等[6]研究发现，在 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞中，益赛思呈剂量依赖性抑制 NO 的生成，从而发挥抗炎的作用。

该研究小组同时还利用 RT-PCR 分析 FE 是否影响炎症因子 IL-1 β 、iNOS、TNF α 和 COX-2 mRNA 的表达。结果表明，FE 能够诱导 IL-1 β 、iNOS、TNF α 和 COX-2 mRNA 的表达。

已有相关研究证明，慢性炎症和感染可以上调一系列酶和信号因子对组织和细胞的影响。促炎酶 iNOS 和 COX-2 介导一些慢性疾病和癌症的发病机理[7、8]。

并且大量的研究已经表明，慢性疾病的某些特殊阶段伴随着 iNOS 活性的增加。肿瘤坏死因子 (TNF α) 和 IL-1 β 是有效的促炎因子，介导早期细胞反应并在组织损伤和癌变中起着关键的作用[9、10]。

综上，FE 诱导的这些炎症因子 mRNA 表达的增加反映出 FE 具有免疫刺激活性。

2.3 抗增殖作用

FE 可以抑制一些肿瘤细胞系的增殖。JOSEPH TAI 等[11]体外研究 FE 对肿瘤细胞的作用中发现，FE 可抑制雌激素受体 ER 阳性乳腺癌 MCF-7 细胞、雌激素受体 ER 阴性乳腺癌 MDA-MB-468 细胞和白血病细胞 Jurkat 的增殖，并且在 1/10 的稀释度时抑制率分别为 55%、93%和 40%。由此表明，雌激素受体 (ER) 阴性乳腺癌细胞 MDA-MB-468 细胞对 FE 表现了高的敏感性，在 1/40 稀释时就可以使 MDA-MB-468 细胞的 50%被抑制。并且本实验室前期对 MDA-MB-231 细胞的研究结果表明，FE 在高浓度时可以抑制其增值。

JOSEPH TAI 等进一步利用流式细胞术技术检测 FE 对乳腺癌细胞与白血病细胞细胞周期的影响。

研究表明, FE 对 MCF-7 的细胞周期无影响, 相比之下, FE 在 1/10 稀释时分别会显著增加 ER 阴性乳腺癌细胞 MDA-MB-468 细胞周期的 G₀/G₁ 和白血病细胞 Jurkat 细胞的 S 期, 而在高稀释度时对细胞周期无影响。

上述研究提示, FE 在治疗乳腺癌时应考虑乳腺癌的性质 (ER 阳性或 ER 阴性) 以及用药剂量等因素。

本实验室近期研究了不同浓度的 FE 处理神经胶质瘤细胞及肝癌细胞, 结果表明, FE 在高浓度时可以显著抑制人胶质瘤细胞 U87-MG、U251 和肝癌细胞 SMMC-7721、HepG2 的增殖。提示, FE 在高浓度时具有显著的抑制肿瘤的作用。

2.4 诱导分化作用

FE 具有弱的诱导细胞分化能力。JOSEPH TAI 等 [11] 在研究 HL60 细胞时发现, HL60 细胞具有自发向单核细胞/巨噬细胞和粒性白细胞分化的能力。但 FE 在 1/10 到 1/100 稀释度时不会影响 HL60 细胞向单核细胞/巨噬细胞的分化。同时四唑氮蓝 (NBT) 还原实验结果显示, FE 可呈剂量依赖性诱导四唑氮蓝阳性细胞增加 (FE 在 1/10、1/20、1/50 和 1/100 稀释度时诱导比例分别为 $24.6 \pm 3.1\%$ 、 $14.6 \pm 1\%$ 、 13.0 ± 2.0 和 12.7 ± 2.0), 表明 FE 具有诱导 HL60 细胞向粒性白细胞分化的能力。

2.5 其他作用

1997 年, Shirai 等发现, 煮肉至全熟的过程中会产生自然形成一些杂环芳香胺 (PHIP), 这些化合物会诱发大鼠和小鼠多个器官产生肿瘤 [12]。

流行病学研究也发现, 肉类摄入量和全熟的烹饪方法会增加患癌症的风险, 但摄入不同的食物组成可以降解这种风险。如, 花菜和肉一同摄入, 就可以干扰煮肉产生的 PHIP, 减少患癌的风险。研究者将 FE 和癌细胞混同培养, 可以促进这种干扰。

进一步研究发现, FE 不仅能以剂量依赖的方式抑制 PHIP 对鼠伤寒沙门菌 TA98 的致突变活性, 非放射性试剂盒细胞毒性测定。

结果表明, 4% 的 FE 还能够明显抑制 PHIP 对 LNCaP 和 PC3 两种前列腺细胞的细胞毒性, 对前列腺细胞起保护作用。

然而, 该研究组还发现, 在 PHIP 处理的人乳腺癌细胞 MCF-7 中加入 FE, 能以剂量依赖方式激活提高这些细胞中 PHIP 引起的雌激素反应。利用荧光素酶报告基因检测技术观察到, FE 可以促使雌激素反应元件 (ERE) 激活。

3. FE 药用的有效性和安全性研究

FE 是被广泛使用的草药滋补品, 近十多年来, 很多实验室对其使用的有效性和安全性进行了实验和调查评估。

自 1999 年 Richardson 等[13]首次利用薄层层析 (TLC) 法对 FE 草本茶的化学和生物活性分析并确认了七种草药含有微量元素, 矿物质, 植物雌激素以后, 厂家在每个批次报告中, 都严格检测黄酮类化合物、苯基羧酸和大黄素等含量。

1997 年, FE 公司曾与俄罗斯卫生部合作进行了 FE 的临床前和临床评价, 对 FE 是否有急性和慢性毒性进行了评估。

急性毒性研究没能确定出白化小鼠和大鼠的致死剂量。进一步, 利用 10 倍于大鼠和小鼠治疗剂量 (15ml/kg) 以及 5 倍于狗的治疗剂量 (7.5 ml/kg) 进行慢性毒性试验, 没有发现肾脏和肝脏的损伤[14]。

志愿者参与的体内实验研究报告表明, FE 能够减少化合物诱导的胃溃疡面积, 抵抗二甲苯介导毛细血管泄漏等, 同时还具有抗炎作用[15]。

2000 年, Richardson 等以服用人群为基础, 以补充与替代医学 (CAM, complementary and alternative medicine) 常用的调查问卷方法科学地评估了 1998 年 6 月到 1999 年 8 月在北美的 FE 消费者[15]。

结果发现, 在 5,051 名消费者中 (响应 6.4%), 大多数是白人、受过教育的、美国的长期的用户 (平均 15.8 个月, SD=17.4) 和癌症患者。在 1,577 个癌症患者中 (响应 42.4%), 85.3% 是之前治疗的, 36.8% 是正在治疗的乳腺癌、前列腺癌和肺癌等。64.5% 使用的是医师推荐的 FE 使用剂量, 少数 (11.4%) 自己超了剂量。

大多数患者 (50.6%) 被报告出症状有所改善, 但也有 6.6% 的人例外。由此, 得出结论, FE 使用人群范围广泛, 许多癌症患者服用 FE 结合临床治疗好。FE 的有效性和安全性得到了证实。

4 结语

富兰·益赛思属于草本产品, 临床应用发现具有显著的免疫提升作用, 对肿瘤细胞具有显著的抑制作用, 有丰富的药用和食用研究前景。但 FE 作为含有多用多种草药成分的复合草本茶, 对多种细胞的作用浓度以及作用机制还不明确, 开发应用还比较局限, 有望进行深入研究, 进一步开发其应用价值。

参考文献:

- [1] Carmen Tamayo, M. A. Richardson and Suzanne Diamond. The Chemistry and Biological Activity of Herbs Used in Flor-Essence Herbal Tonic and Essiac. *PHYTOTHER RESARCH*[J], 2000, 14(1):1-14.
- [2] Ammar Saleem, Brendan Walshe-Roussel and cory Harris, et al. Characterisation of Phenolics in Flor-Essence—a compound Herbal product and its Contributing Herbs. *Phytochemical Analysis*[J], 2009, 20:395-401.
- [3] JOSEPH TAI, SUSAN CHEUNG and STEPHEN WONG. In vitro comparison of Essiac and Flor-Essence on human tumor cell lines. *ONCOLOGY REPORTS*[J]. 2004, 11(2):471-476
- [4] Booth NL, Overk CR and Yao P, et al. The Chemical and Biological Profile of Red Clover (*Trifolium pratense*) Phase II Clinical Extract [J]. *Alternative and Complementary medicine*[J]. 2006 March;12(2):133-139

- [5] 罗建平, 王军辉, 范远景. 植物异黄酮合酶研究进展. 中国生物工程杂志[J]. 2005, 25 (7) : 17-20.
- [6] SUSAN CHEUNG, KEY-TAEK LIM and JOSEPH TAI. Antioxidant and anti-inflammatory properties of ESSIAC and Flor-Essence. ONCOLOGY REPORTS[J]. 2005, 14(5):1345-1350.
- [7] Boneberg EM and Hartung T. Granulocyte colony-stimulating factor attenuated LPS-stimulated IL-1 β release via suppressed processing of proIL-1 β , whereas TNF α release is inhibited on the level of proTNF- α formation. Eur J Immunol [J]. 2002, 32(6): 1717-1725.
- [8] Zha S, Yegnasubramanian V and Nelson WG, et al. Cyclooxygenases in cancer: progress and perspective. Cancer Lett[J]. 2004, 215(1): 1-20.
- [9] Torre D, Pugliese A and Speranza F. Role of nitric oxide in HIV-1 infection: friend or foe? Lancet Infect Dis[J]. 2002, 2(5): 273-280.
- [10] Rininger JA, Kickner S and Chigurupati P, et al. Immunopharmacological activity of Echinacea preparations following simulated digestion on murine macrophages and human peripheral blood mononuclear cells. J Leuk Biol[J]. 2000, 68(4): 503-510.
- [11] JOSEPH TAI, SUSAN CHEUNG and STEPHEN WONG, et al. In vitro comparison of Essiac and Flor-Essence on human tumor cell lines. ONCOLOGY REPORTS[J]. 2004, 11(2):471-476.
- [12] Shirai T, Sano M and Tamano S, et al. The prostate: a target for carcinogenicity of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine(PhIP) derived from cooked foods. Cancer Research[J]. 1997, 57(2):195-198.
- [13] Tamayo C, Richardson MA, Diamond S, Skoda I (1999). The chemistry and biological activity of herbs used in Flor-EssenceTM herbal tonic and EssiacTM. Phytotherapy Research. 13:1-14.
- [14] Flora Manufacturing and Distributing Files(1997). Academy of Agricultural Sciences of the Russian Federation Research & Manufacturing Association. Research & Development Institute of Medical & Aromatic Plants. Unpublished Report.
- [15] Richardson A et al (2000) Flor-Essence[®] Herbal Tonic Use in North America: A Profile of General Consumers and Cancer Patients. HerbalGram. 50:40-46