

中草药对鼻咽癌相关细胞信号通路作用机制研究进展^①

韦宝斌¹, 陈启威², 陈善萍¹, 徐冲¹, 王丽¹, 韦贵将³, 王俊利^{3②}

(1. 右江民族医学院医学检验学院 2013 级, 广西 百色 533000 E-mail: oowbb769245239@163.com;

2. 右江民族医学院医学检验学院 2011 级, 广西 百色 533000;

3. 右江民族医学院附属医院检验科, 广西 百色 533000)

摘 要: 鼻咽癌是我国华南地区常见的恶性肿瘤之一, 早期不易被发现, 易受理化、生物等环境因素的影响, 是多基因遗传性肿瘤, 严重危害着我国南方地区人民生命健康。近年来, 许多国内外专家学者投身于中草药对鼻咽癌的作用实验研究中, 并且取得了一定的成果。本文就中草药对鼻咽癌相关细胞信号通路作用机制研究进展作一综述。

关键词: 中草药; 鼻咽癌; 细胞信号通路

中图分类号: R285

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2016)03-0327-03

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2016.03.030

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是一种头颈部肿瘤中发病率较高的恶性肿瘤^[1-3], 鼻咽黏膜被覆上皮和陷窝柱状上皮为其组织发生源。鼻咽癌是我国南方高发恶性肿瘤之一, 严重威胁人民健康安全, 其发病年龄主要分布在 30~59 岁^[4-6]。近些年来, 由于中草药对鼻咽癌作用的研究逐渐深入, 人们慢慢认识到, 想要更好地利用中草药治疗鼻咽癌, 必须弄清中草药对鼻咽癌相关细胞信号通路作用机制。本文就一些相关细胞信号通路的研究作一综述, 以期深入了解中草药对鼻咽癌相关细胞信号通路作用机制, 给中草药治疗鼻咽癌提供理论指导和研究思路。

1 核转录因子(NF- κ B)信号通路

1.1 组成和功能 NF- κ B 最初由 SEN^[7] 于 B 淋巴细胞内发现, 具有调控免疫球蛋白的 κ 轻链的转录的作用, 其能结合免疫球蛋白的 κ 轻链基因增强子的 B 位点, 因此命名为核转录因子 κ B。NF- κ B 是由 NF- κ B 家族成员以不同形式两两组合形成的同源或异源二聚体。在体内, P50~P65 二聚体含量最丰富, 因此 P50~P65 二聚体发挥主要作用。NF- κ B 是 Rel 蛋白家族成员, 所有 NF- κ B 家族成员 N 末端都含有参与 DNA 结合及二聚体形成的高度保守的 Rel 同源结构域(RHD), 其约由 300 个氨基酸构成^[8]。NF- κ B 通路是肿瘤坏死因子受体、白介素 1 受体等重要的促炎细胞因子受体家族所介导的主要信号转导信号之一, 广泛参与机体防御反应、组织损伤和应激、细胞分化和凋亡, 以及肿瘤生长、基因表达等过程。李士伟等^[9]通过实验研究 NF- κ B 在枸橼酸铁铵过载诱导人肝细胞

铁调素(hepcidin)基因表达中的调控作用, 发现 NF- κ B 参与了铁过载诱导的人 hepcidin 基因表达。

1.2 相关研究 近年来, 许多专家学者对中草药作用于 NF- κ B 信号通路都有一定的研究。吴清清等^[10]通过实验研究姜黄素和穿心莲内酯对人鼻咽癌细胞 CNE-2 体外抗癌的联合作用, 及其可能抗癌分子机制, 发现 10 μ mol/L 姜黄素联合穿心莲内酯处理 CNE-2 和 HeLa 细胞 48 h 能使细胞存活率显著降低以及使细胞发生明显的 G₂/M 期阻滞, 并且能够协同抑制 NF- κ B 家族相关蛋白 P50 和 P65 以及 NF- κ B 调控蛋白 C-Myc 的表达, 最终得到姜黄素和穿心莲内酯协同作用于 NF- κ B 信号通路发挥抗肿瘤作用的结论。张静^[11]在实验中用雷公藤甲素处理人鼻咽癌 CNE1 细胞并通过 Western Blot 试验考察肿瘤细胞, 发现其 MMP-2/9 及 p-Akt 蛋白表达显著下降, E-cadherin 蛋白表达显著上调, 因而雷公藤甲素可抑制人鼻咽癌 CNE1 人鼻咽癌转移相关基因表达, 其机制可能与其下调细胞 NF- κ B 启动子活性有关。范才文等^[12]通过实验研究鞣花酸对鼻咽癌 CNE2 细胞的抑制作用及作用分子, 发现随着鞣花酸浓度增加, 其对 CNE2 细胞的增殖抑制作用增强, COX-2、NF- κ B 表达水平明显降低, 从而得知鞣花酸抑制鼻咽癌 CNE2 细胞增殖, 其作用可能与 COX-2、NF- κ B 的表达下调有关。

以上实验从不同角度证明了中草药对鼻咽癌细胞 NF- κ B 信号通路的作用。可见, 中草药可以通过影响 NF- κ B 信号通路对鼻咽癌的治疗产生影响。NF

① 基金项目: 国家自然科学基金(81560461); 2015 年度广西高校科学技术研究项目重点课题(KY2015ZD094); 2015 年右江民族医学院自治区级大学生创新训练计划立项项目(201510599050、201510599064、201510599070)

② 通讯作者, E-mail: baisewangjunli@163.com

κ B 信号通路在细胞增殖、分化、凋亡以及肿瘤的发生发展中起着重要作用。目前,其机制已经变得越来越明朗,但仍有许多相关内容未明确。相信随着越来越多的学者深入研究,NF- κ B 信号通路的作用机制将被更深入地揭示,这将给中草药治疗鼻咽癌提供理论指导和研究思路。

2 MAPK 信号通路

2.1 组成和功能 MAPK 信号转导通路能将细胞外信号从细胞表面传导到细胞核内部,是真核细胞重要信号系统之一^[13]。MAPK 信号转导通路的主要特点是具有 MAPK 级联反应。MAPK 家族的信号通路主要包括 p38MAPK、ERK1/2 和 JNK 等^[14]。激活 ERK、p38,以及 JNK 的酪氨酸、苏氨酸残基可使其去磷酸化,形成一个调节环路,进而影响细胞的生长、增殖、分化、炎症反应和凋亡等生理和病理过程。李姿慧等^[15]通过实验探讨细胞外信号调节激酶 p38 丝裂原活化蛋白激酶(ERK/p38MAPK)信号通路在参苓白术散调控脾虚湿困型溃疡性结肠炎大鼠结肠组织水通道蛋白(aquaporin, AQP)3、AQP4 表达中的作用,发现参苓白术散可显著改善大鼠结肠组织 AQP3、AQP4 蛋白及 mRNA 表达,ERK/p38 MAPK 信号通路参与了参苓白术散对脾虚湿困型溃疡性结肠炎大鼠结肠组织 AQP3、AQP4 表达的调节作用。

2.2 相关研究 近年来,许多专家学者对中草药影响 MAPK 信号通路以作用于鼻咽癌做了大量的实验研究,取得了一定的成果。Lin 等^[16]通过实验研究表明,姜黄素可以通过抑制 MMP-2 蛋白的表达从而抑制 MAPK 信号通路,进而引起鼻咽癌细胞周期阻滞在 G₂/M 期,阻止 NPC 细胞的生长。Wu 等^[17]研究发现,姜黄素能通过胞外信号调节蛋白激酶 1/2 介导的信号途径,从而上调 FOXO3a 上游因子 P53 蛋白的表达,进而诱导细胞凋亡,抑制鼻咽癌细胞增殖。吴文伟等^[18]通过实验观察姜黄素衍生物 FM0807 的抗鼻咽癌细胞增殖效应,并探讨其机制,发现 FM0807 能够抑制 AKT 和 ERK1/2 与 Hsp90 的结合,影响其信号传导,鼻咽癌细胞 PAKT、PERK1/2 等蛋白含量下降而 Bax 增多,还能对抗表皮生长因子介导的 P-ERK1/2 信号的激活,从而认为 FM0807 可能是通过抑制 Hsp90 与 AKT 和 ERK1/2 的结合而抑制 MAPK/ERK 信号传导通路。

从以上实验可以看出,中草药对鼻咽癌细胞 MAPK 信号通路具有一定作用。MAPK 信号通路是有关信号刺激传递过程中的交汇点和共同通路,在维持细胞正常的生理功能中具有重要作用。然而目前关于 MAPK 信号通路的研究还不够深入,其作用机制还不够明确,仍需进一步深入研究。随着 MAPK 信号通

路作用机制的不断揭示,将给中草药治疗鼻咽癌提供理论指导和研究思路,利用中草药治疗鼻咽癌的前景也将更加明朗。

3 PI-3K 信号通路

3.1 组成和功能 磷脂酰肌醇-3-激酶(PI-3K)是一种重要的信号转导分子,由 Whitman 等^[19]于 1988 年首次发现。配体与受体结合后,PI-3K 通过其 p85 亚单位与活化的受体结合,使其 p110 亚单位被受体磷酸化而活化。PI-3K 可催化产生 PIP3,然后通过结合蛋白激酶 B 的 PH 结构域,将其锚定于质膜而活化。PKB 是原癌基因 AKT 的产物,又称 Akt,可磷酸化多种蛋白,介导代谢调节、细胞存活等效应。PI-3K 还可以激活多种下游分子。因为 PI-3K 介导的许多效应都与 PKB/Akt 有关,因此这条信号转导通路又常称为 PI-3K-Akt 通路或 PI-3K-PKB 通路。

3.2 相关研究 近年来,越来越多的专家学者投身于中草药作用于 PI-3K 信号通路的研究中,以期能通过中草药作用于 PI-3K 信号通路,达到影响鼻咽癌细胞治疗鼻咽癌的目的,并取得了一定的成果。王桂秋^[20]在实验中用不同浓度的姜黄素培养人鼻咽癌株 CNE-2Z 细胞,用 Western Blotting 法检测 PI-3K 和 Akt 磷酸化水平,与空白对照组(0 μ mol/L)比较,从而探讨姜黄素对人鼻咽癌株 CNE-2Z 细胞凋亡的影响及机制,发现姜黄素干预后明显抑制 CNE-2Z 的细胞增殖,得到姜黄素具有良好的抗肿瘤作用,其机制与抑制癌细胞增殖、诱导细胞凋亡及抑制 PI-3K/Akt 通路有关的结论。Su 等^[21]在实验研究中发现,姜黄素能使 A549 细胞中的 Akt 蛋白失活,当 LY294002 以及姜黄素与细胞共同孵育时加入 PI-3K 蛋白抑制,发现 LY294002 具有增强姜黄素诱导 A549 细胞凋亡的作用,从而提示了 Akt 蛋白失活与姜黄素诱导 A549 细胞凋亡有关,但是否与促凋亡蛋白 Bax 的转移有关还需进一步实验研究去证明。Olsen 等^[22]通过实验研究证明了姜黄素并不直接抑制 Akt 酶活性,也不抑制具有使 Akt 蛋白磷酸化及可使 Akt 蛋白表达水平上调作用的非依赖性丝/苏氨酸蛋白激酶 CK2,使 PI-3K/Akt 信号通路受到抑制,而是直接或者间接地抑制 PI-3K/Akt 信号通路中与 Akt 活性有关的其他靶点。

上述的实验研究说明了中草药对 PI-3K 信号通路具有一定的影响。但目前 PI-3K 信号通路的作用机制尚不明确,需更多的实验研究去揭示。随着对 PI-3K 信号通路研究的深入,才能更清楚地了解其作用机制,从而更好地利用中草药作用于鼻咽癌细胞 PI-3K 信号通路,影响鼻咽癌细胞的生长,最终达到治疗

鼻咽癌的目的。

4 结语

我国拥有十分丰富的天然药物资源,却因为多方面的原因使其应用于新药研发上变得十分困难^[23]。细胞分子生物学中众多信号通路机制的不断揭示,为我国中草药的开发提供了良好的契机。鼻咽癌是一种多基因遗传性肿瘤,在我国南方地区发病率极高,严重危害了我国南方地区人民生命健康^[24-26]。信号通路机制的不断揭示为中草药治疗鼻咽癌提供了重要的理论依据。

参考文献:

- [1] 万诗燕,高娟,王传英,等.鼻咽癌患者生命质量现状及干预策略研究进展[J].中国实用护理杂志,2015,31(17):1319-1322.
- [2] 王志静,肖泽斌,王付强,等.鼻咽癌细胞中 EBER、GALC、CyclinD1 表达的意义[J].广东医学院学报,2015,33(4):399-401.
- [3] 王林,李仕晨,杨新明,等.鼻咽癌细胞 LMP1 的表达与其对 TRAIL 敏感性的关系[J].中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2015,21(4):275-279.
- [4] Peng YH, Xu YW, Qiu SQ, et al. Combination of autoantibodies against NY-ESO-1 and viral capsid antigen immunoglobulin A for improved detection of nasopharyngeal carcinoma[J]. Oncol Lett, 2014, 8(3):1096-1102.
- [5] 王蔓莉,徐勤.鼻咽癌细胞周期调控机制及其中药治疗的研究进展[J].中国药房,2015,26(8):1144-1146.
- [6] 叶青,孙真臻,张先增,等.鼻咽癌转移机制与 LMP-1 关联性的光学表征[J].中国激光医学杂志,2015,24(6):358-364.
- [7] Sen R, Baltimore D. Multiple nuclear factors interact with the immunoglobulin enhancer sequences[J]. Cell, 1986, 46(5):705-716.
- [8] Perkins ND. Integrating cell-signal pathways with NF-kappaB and IKK function[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2007, 8(1):49-62.
- [9] 李士伟,李想,关锋. NF-κB 参与枸橼酸铁铵过载诱导的人肝细胞 hepcidin 基因表达[J].中国病理生理杂志,2015,31(4):695-701.
- [10] 吴清清,陈永恒,廖芬芳,等.姜黄素和穿心莲内酯对鼻咽癌细胞 CNE-2 的作用及机制[J].广东医学,2015,36(15):2327-2330.
- [11] 张静.雷公藤甲素在调控人鼻咽癌转移相关基因中的作用及机制[J].医药导报,2013,32(12):1560-1562.
- [12] 范才文,王建红,田晶,等.鞣花酸抑制鼻咽癌 CNE2 细胞的作用及作用分子探讨[J].安徽医科大学学报,2013,48(10):1156-1158.
- [13] Kyriakis J, Avruch J. Mammalian mitogen-activated protein kinase signal transduction pathways by stress and inflammation[J]. Physiol Rev, 2001, 81(2):807-869.
- [14] Huang D, Ding Y, Luo WM, et al. Inhibition of MAPK kinase signaling pathways suppressed renal cell carcinoma growth and angiogenesis in vivo[J]. Cancer Res, 2008, 68(1):81-88.
- [15] 李姿慧,王键,蔡荣林,等.参苓白术散通过 ERK/p38MAPK 信号通路干预溃疡性结肠炎大鼠结肠组织 AQP3、AQP4 的表达[J].中成药,2015,37(9):1883-1888.
- [16] Lin ML, Lu YC, Chung JG, et al. Down-regulation of MMP-2 through the p38 MAPK-NF-kappa B-dependent pathway by aloe-emodin leads to inhibition of nasopharyngeal carcinoma cell invasion[J]. Mol Carcinog, 2010, 49(9):783-797.
- [17] Wu JJ, Tang Q, Zhao SY, et al. Extracellular signal-regulated kinase signaling mediated induction and interaction of FOXO3a and p53 contribute to the inhibition of nasopharyngeal carcinoma cell growth by curcumin[J]. International Journal of Oncology, 2014, 45(1):95-103.
- [18] 吴文伟,叶敏,叶胜难,等.姜黄素衍生物 FM0807 体外抗鼻咽癌作用及其机制的研究[J].福建医科大学学报,2012,46(3):151-155.
- [19] Whitman M, Downes CP, Keeler M, et al. Type I phosphatidylinositol kinase makes a novel inositol phospholipid, phosphatidylinositol-3-phosphate[J]. Nature, 1988, 332(6165):644-646.
- [20] 王桂秋.姜黄素对人鼻咽癌株 CNE-2Z 细胞凋亡的影响及机制研究[J].实用药物与临床,2013,16(12):1126-1129.
- [21] Su YT, Chang HL, Shyue SK, et al. Emodin induces apoptosis in human lung adenocarcinoma cells through a reactive oxygen species-dependent mitochondrial signaling pathway[J]. Biochem Pharmacol, 2005, 70(2):229-241.
- [22] Olsen B, Björling-Poulsen M, Guerra B. Emodin negatively affects the phosphoinositide 3-kinase/AKT signaling pathway: a study on its mechanism of action[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2007, 39(1):227-237.
- [23] 吕洁华,关俊威.林下中草药产业链研究综述[J].林业经济,2015,37(11):82-85.
- [24] 华胜妮,肖芦山,吴德华. HMGB1 对人鼻咽癌细胞株 0666-1 体外增殖的影响[J].J South Med Univ, 2015, 35(11):1540-1545.
- [25] 郭趣,刘丽萍,李德琼.中、西医院住院鼻咽癌患者对医院需求内容及满足程度的比较研究[J].右江民族医学院学报,2015,37(3):467-470.
- [26] 翁国庆.鼻咽癌的分子标志物研究进展[J].右江民族医学院学报,2009,31(5):888-889.

收稿日期:2015-11-26;修回日期:2015-12-16