

## 半枝莲化学成分对肿瘤细胞信号传导通路的影响

周海东<sup>1</sup>, 罗昊翔<sup>2</sup>

(1. 右江民族医学院 2016 级临床医学, 广西 百色 533000;

2. 右江民族医学院基础医学院, 广西 百色 533000)

**摘要:** 近年来, 肿瘤发病率逐年上升, 其病因及发病机制尚未完全阐明, 如何有效地治疗仍需进一步研究。肿瘤的发生发展与蛋白家族信号通路调控密切相关, 研究表明, 半枝莲化学成分可通过影响 NF- $\kappa$ B、EMT、CK、Bcl、Notch、MAPK 蛋白通路, 进而影响肿瘤细胞的增殖、侵袭及凋亡。本文拟对半枝莲化学成分影响肿瘤的相关信号传导通路作一综述, 为半枝莲对肿瘤的治疗和研究提供基础理论依据。

**关键词:** 半枝莲; 肿瘤; 信号传导通路; 炎症因子; 凋亡

**中图分类号:** R730.5

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1001-5817(2020)01-0233-03

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2020.01.022

半枝莲为常用中草药, 根、茎、叶入药<sup>[1-2]</sup>, 相关学者从半枝莲中分离出芹菜素、木犀草素、大黄素甲醚, 并表明其具有抗肿瘤作用<sup>[3-4]</sup>。半枝莲对肿瘤的抑制机制包括以下三种途径: ①作用于核因子- $\kappa$ B<sup>[5]</sup> (nuclear factor-kappa B, NF- $\kappa$ B)、上皮间质转化<sup>[6-7]</sup> (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 及细胞因子蛋白家族<sup>[8]</sup> (cytokine, CK); ②下调 B 淋巴细胞瘤-2 基因<sup>[9-10]</sup> (B-cell lymphoma-2, Bcl-2), 竞争线粒体靶点; ③线粒体损伤机制。半枝莲有可能通过信号传导通路来达到治疗肿瘤的目的, 本文对半枝莲化学成分(芹菜素、木犀草素、大黄素甲醚)影响的肿瘤信号传导通路进行综述, 为临床治疗肿瘤提供理论依据。

### 1 芹菜素对肿瘤细胞 NF- $\kappa$ B、EMT、CK 及 MAPK 信号通路蛋白的影响

芹菜素<sup>[11]</sup>是半枝莲的一种化学成分, 其抗炎、抗氧化和抗癌的特性与 EMT、NF- $\kappa$ B、CK 及 MAPK 蛋白信号通路相关, 但相关的机制并未阐明。在过去的研究中发现<sup>[6-7]</sup>, EMT 的生物标志物主要有波形蛋白、N-钙粘蛋白等, 波形蛋白与微管、肌动蛋白丝一起形成细胞骨架, N-钙粘蛋白则与肿瘤细胞的侵袭性、耐药性相关。相关研究<sup>[12-15]</sup>发现, 低浓度、高浓度芹菜素治疗肝癌异种移植裸鼠具有不同的效果, 低浓度芹菜素可使细胞伪足收缩、微丝结构改变及波形蛋白表达降低; 高浓度的芹菜素可使  $\beta$ -肌动蛋白凝集, 下调 N-钙粘蛋白的表达。

研究表明<sup>[15]</sup>, 肿瘤细胞中 Snail 因子表达上调, 提

示肿瘤预后不良, Snail 为 EMT 促表达因子, 通过敲除 EMT 的 Snail 基因后发现, NF- $\kappa$ B 对 EMT 的调控减弱, 表明 NF- $\kappa$ B 调控 EMT 的靶点可能与 Snail 相关; 用芹菜素处理异种移植小鼠<sup>[6]</sup>并通过双荧光素酶检测 Bel-7402 和 PLC/PRF/5 细胞发现, 芹菜素的靶向基因为 Snail, 芹菜素可同时下调 Snail、NF- $\kappa$ B 蛋白水平, 表明芹菜素降低肿瘤细胞侵袭性、耐药性的力度与 NF- $\kappa$ B 调控 EMT 的 Snail 基因有关。

酪氨酸蛋白激酶的亚系 CK2 蛋白家族, 已被证实可调控多种细胞信号传导过程, 并可调控人类肿瘤细胞的增殖分化等<sup>[9]</sup>。芹菜素作为 CK2 抑制剂会使肿瘤细胞发生内质网应激反应, 诱导肿瘤细胞发生凋亡, 而下调 CK2 $\beta$  的活性, 促进肿瘤细胞的衰老。动物实验还发现<sup>[16]</sup>: 适当增加动物体内的 CK2 浓度, 可增加细胞发生癌变的概率, 蛋白印迹分析结果表明肝癌细胞系中高表达 CK2 蛋白, 且明显高于正常肝细胞。有关学者<sup>[17]</sup>研究认为, CK2 蛋白具有致癌作用, 其致癌作用与 Bax 相关, 使 Bcl-2 基因表达上调, Bak/Bax 复合物的结合减少, 线粒体自噬过程受到抑制, 使得肿瘤细胞得以生存。

此外, 芹菜素抑制 MAPK 信号传导通路的表达<sup>[18]</sup>可能与灭活炎性细胞因子相关: 如慢性肝炎的发生会使机体产生大量的炎性细胞因子, 这些炎性细胞因子在一定程度上通过磷酸化可以激活 MAPK 通路, MAPK 的亚族 ERK、JNK、p38 在体内通过抑制转录因子的活性进而调节炎性细胞因子的表达; 当 MAPK

通路受到抑制时,相应的炎性细胞因子反应性降低,这在一定程度上降低慢性炎症的发生。而 MAPK 与多种人类肿瘤的发生发展密切相关,在乳腺癌、食管癌、肺癌等肿瘤中持续激活表达,抑制 p38 信号还可抑制肝癌的发生<sup>[19]</sup>,MAPK 这一信号通路在肿瘤发生过程中也尤为重要,芹菜素有可能通过抑制 MAPK 信号传导通路,进而抑制肿瘤的发生。

综上所述,芹菜素影响肿瘤信号传导的机制可能为:①芹菜素为 CK2 抑制剂,通过抑制 CK2 蛋白家族的表达,进而调控细胞的凋亡;②CK2 过高表达可延缓细胞衰老,为细胞癌变提供可能,芹菜素可降低 CK2 的表达,使细胞恢复衰老;③芹菜素抑制 CK2 蛋白家族的表达后,间接使胞内 Bcl-2 基因下调,加强 Bak/Bax 复合物的结合,促进线粒体自噬的过程;④芹菜素可抑制促炎因子的释放,减少信号通路 MAPK 的表达。

## 2 木犀草素对肿瘤 Bcl、Notch 信号通路蛋白的影响

木犀草素主要从半枝莲提取<sup>[20]</sup>,现代药理学研究表明其抗炎症、癌症的作用与 Bcl、Notch 信号通路蛋白相关。蛋白印迹结果<sup>[16-17]</sup>提示木犀草素影响肿瘤细胞的凋亡与线粒体凋亡途径中的 Bax、Bcl-2 蛋白相关<sup>[21]</sup>,木犀草素能下调 Bcl-2 的表达并抑制 Bak/Bax 免疫复合物的形成,导致线粒体膜通透性随之发生改变,引起 ROS 的堆积,上调 caspase 凋亡蛋白家族的表达,最终使肿瘤细胞发生凋亡和自噬,其机制为:①线粒体膜表面有一种重要的膜蛋白-Bax 蛋白<sup>[22]</sup>,Bax 蛋白可上调线粒体膜的通透性引起 ROS 堆积;②木犀草素抑制 Bcl-2 蛋白家族的表达,使得在竞争 Bax 结合位点时 Bak 表现出优势,抑制 Bak/Bax 免疫复合物的形成,线粒体功能受损,导致胞内 ROS 堆积;③Bcl-2 与 Bax 结合速率下降,caspase 蛋白家族的表达显现出优势。木犀草素通过以上三种途径使线粒体供能障碍,无法为肿瘤细胞供应能量,致使越来越多的肿瘤细胞相继发生凋亡,肿瘤细胞陷入“凋亡-ROS 蓄积-DNA 损伤-凋亡”的恶性循环,阻止肿瘤细胞的增殖。

Song S 等<sup>[23]</sup>用不同浓度的木犀草素培养 Hs-746T 和 MKN28GC 细胞发现:EMT 的生物标志物 E-钙粘蛋白表达增加,其他标志物如波形蛋白、N-钙粘蛋白表达呈现剂量依赖性减少;此外<sup>[24-26]</sup>,Notch1 降低了 Hs-746T 和 MKN28 GC 细胞的靶基因后,E-钙粘蛋白表达增加,波形蛋白、N-钙粘蛋白表达降低,这表明木犀草素抑制癌细胞进展的潜在靶点可能为 Notch 通路,并且与逆转 EMT 相关,这一结论与 Notch 通路调控肝癌发展一致。

由此得出木犀草素抗炎症、癌症作用主要体现在两方面:①下调线粒体凋亡途径中的 Bax、Bcl-2 蛋白,

导致线粒体供能损伤;②通过抑制 Notch 的表达,并逆转 EMT,使得细胞骨架发生改变,降低肿瘤细胞侵袭力。

## 3 大黄素甲醚通过下调 Bcl-2 蛋白表达,调控肿瘤细胞凋亡信号通路

大黄素甲醚为半枝莲化学成分之一,具有广泛的药理价值<sup>[27]</sup>,研究表明大黄素甲醚能延缓肿瘤发生的过程,主要与以下途径相关:①下调 Bcl-2 蛋白的表达,抑制肝星状细胞(HSC)的活化,延缓肝纤维化过程;②改变线粒体膜通透性,促进线粒体损伤。

大黄素甲醚诱导癌细胞凋亡途径与 Bcl-2 蛋白家族相关<sup>[28-30]</sup>,这种相关性为直接降低 Bcl-2 表达,Bcl-2 与 Bax 结合速率降低,caspase 蛋白家族的表达显现出优势,这与木犀草素导致的线粒体损伤部分相似;再者,线粒体损伤过程可致 Bax 增加,Bax 可间接调控 caspase 蛋白家族,进而诱导线粒体自噬,激活下游级联 caspase 反应,使肿瘤细胞发生凋亡,这一过程或与大黄素甲醚通过 Bcl-2 途径改变线粒体外膜通透性导致肿瘤细胞发生凋亡相关。

## 4 结语

综上所述,半枝莲化学成分抑制肿瘤发生发展的机制可能与以下途径相关:①其化学成分芹菜素作为酪氨酸蛋白激酶 CK2 抑制剂,抑制底物磷酸化导致肿瘤细胞摄取能量障碍,导致肿瘤细胞增殖、转移发生障碍;②芹菜素降低 NF- $\kappa$ B、EMT 上游基因,调控肿瘤细胞凋亡;③大黄素甲醚可下调 Bcl-2 蛋白表达,激活 caspase 蛋白家族;④木犀草素抑癌作用主要与 ROS 聚集、损害线粒体功能有关,表现为促进凋亡因子的释放,诱导线粒体自噬;⑤与 Bak 竞争线粒体膜 Bax 蛋白靶点,并且抑制 Notch 的表达、逆转 EMT,破坏肿瘤细胞骨架,降低肿瘤细胞侵袭力;⑥芹菜素可抑制促炎因子的释放,减少信号通路 MAPK 的表达。总之,半枝莲化学成分可影响 NF- $\kappa$ B、EMT、CK、MAPK、Bcl 及 Notch 蛋白家族,进而影响肿瘤的发展。由于肿瘤病因和发病机制的多样性,半枝莲治疗肿瘤的具体靶点仍未确定,研究半枝莲对肿瘤信号传导通路的影响,有利于指导临床使用半枝莲进行肿瘤的治疗。

## 参考文献:

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 一部. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 70.
- [2] Lin J, Chen Y, Cai Q, et al. Scutellaria Barbata D Don Inhibits Colorectal Cancer Growth via Suppression of Multiple Signaling Pathways[J]. Integrative Cancer Therapies, 2014, 13(3): 240-248.
- [3] Gong T, Wang CF, Yuan JR, et al. Inhibition of Tumor Growth and Immunomodulatory Effects of Flavonoids and

- Scutebarbatines of *Scutellaria barbata* D. Don in Lewis-Bearing C57BL/6 Mice[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015; 630760.
- [4] 曹英夕. 半枝莲化学成分研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2015.
- [5] 王刚, 董玫, 郭会灿, 等. 中药半枝莲提取物体外抗肿瘤活性研究[J]. *河北中医*, 2006, 28(9): 701-702.
- [6] Li S, Cong X, Gao H, et al. Tumor-associated neutrophils induce EMT by IL-17a to promote migration and invasion in gastric cancer cells[J]. *Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 6.
- [7] Ai XY, Qin Y, Liu HJ, et al. Apigenin inhibits colonic inflammation and tumorigenesis by suppressing STAT3-NF- $\kappa$ B signaling[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(59): 100216-100226.
- [8] Fontana F, Raimondi M, Marzagalli M, et al. Epithelial-To-Mesenchymal Transition Markers and CD44 Isoforms Are Differently Expressed in 2D and 3D Cell Cultures of Prostate Cancer Cells[J]. *Cells*, 2019, 8(2): 143.
- [9] Ota I, Masui T, Kurihara M, et al. Snail-induced EMT promotes cancer stem cell-like properties in head and neck cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(1): 261-266.
- [10] Zhang HX, Jiang SS, Zhang XF, et al. Protein kinase CK2 $\alpha$  catalytic subunit is overexpressed and serves as an unfavorable prognostic marker in primary hepatocellular carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(33): 34800-34817.
- [11] Swaminathan A, Basu M, Bekri A, et al. The Dietary Flavonoid, Luteolin, Negatively Affects Neuronal Differentiation[J]. *Front Mol Neurosci*, 2019, 12: 41.
- [12] Scherbakov AM, Andreeva OE. Apigenin Inhibits Growth of Breast Cancer Cells; The Role of ER $\alpha$  and HER2/neu[J]. *Acta Naturae*, 2015, 7(3): 133-139.
- [13] Chen Y, Chen L, Hong D, et al. Baicalein inhibits fibronectin-induced epithelial-mesenchymal transition by decreasing activation and upregulation of calpain-2[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(5): 341.
- [14] Qin Y, Zhao D, Zhou HG, et al. Apigenin inhibits NF- $\kappa$ B and snail signaling, EMT and metastasis in human hepatocellular carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(27): 41421-41431.
- [15] 高继光, 张莹, 何煜, 等. 氨基地平对肺腺癌 A549 细胞生长及上皮间质转化的影响[J]. *右江民族医学院学报*, 2018, 40(4): 319-323.
- [16] Ao Y, Zhang J, Liu Z, et al. Lamin A buffers CK2 kinase activity to modulate aging in a progeria mouse model[J]. *Sci Adv*, 2019, 5(3): eaav5078.
- [17] Park JH, Lee JH, Park JW, et al. Downregulation of protein kinase CK2 activity induces age-related biomarkers in *C. elegans*[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(23): 36950-36963.
- [18] KrajnoviĆ T, MaksimoviĆ -IvaniĆ D, MijatoviĆ S, et al. Drug Delivery System for Emodin Based on Mesoporous Silica SBA-15[J]. *Nanomaterials (Basel)*, 2018, 8(5): E322.
- [19] Bai ZT, Wu ZR, Xi LL, et al. Inhibition of invasion by N-trans-feruloyloctopamine via AKT, p38MAPK and EMT related signals in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Bioorganic Med Chem Lett*, 2017, 27(4): 989-993.
- [20] Yue F, Li W, Zou J, et al. Spermidine Prolongs Lifespan and Prevents Liver Fibrosis and Hepatocellular Carcinoma by Activating MAP1S-Mediated Autophagy[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(11): 2938-2951.
- [21] 王薇, 吴锋, 赵健, 等. 电针对糖尿病模型大鼠脊髓前角 Bax 与 Bcl-2 蛋白表达的影响[J]. *右江民族医学院学报*, 2016, 38(3): 250-253.
- [22] Cortassa S, O'Rourke B, Aon MA. Redox-optimized ROS balance and the relationship between mitochondrial respiration and ROS[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1837(2): 287-295.
- [23] Song S, Tan J, Miao Y, et al. Crosstalk of autophagy and apoptosis: involvement of the dual role of autophagy under ER stress[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2017, 232(11): 2977-2984.
- [24] Tabas I, Bornfeldt KE. Macrophage phenotype and function in different stages of atherosclerosis[J]. *Circulation Research*, 2016, 118(4): 653-667.
- [25] Zang MD, Hu L, Fan ZY, et al. Luteolin suppresses gastric cancer progression by reversing epithelial-mesenchymal transition via suppression of the Notch signaling pathway[J]. *J Transl Med*, 2017, 15(1): 52.
- [26] Giakoustidis A, Giakoustidis D, Mudan S, et al. Molecular signalling in hepatocellular carcinoma; Role of and crosstalk among WNT/ $\beta$ -catenin, Sonic Hedgehog, Notch and Dickkopf-1[J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 29(4): 209-217.
- [27] 潘亭, 刘媛, 吕志平. 大黄素甲醚对大鼠肝星状细胞 HSC-T6 细胞增殖及凋亡的影响[J]. *广东医学*, 2018, 39(12): 1772-1775.
- [28] Fender AW, Nutter JM, Fitzgerald TL, et al. Notch-1 promotes stemness and epithelial to mesenchymal transition in colorectal cancer[J]. *J Cell Biochem*, 2015, 116(11): 2517-2527.
- [29] Ma Y, Bian J, Zhang F. Inhibition of perillyl alcohol on cell invasion and migration depends on the Notch signaling pathway in hepatoma cells[J]. *Mol Cell Biochem*, 2016, 411(1-2): 307-315.
- [30] Saunders IT, Mir H, Kapur N, et al. Emodin inhibits colon cancer by altering BCL-2 family proteins and cell survival pathways[J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19: 98.

收稿日期: 2019-05-11; 修回日期: 2019-06-20