

红景天苷抗恶性肿瘤作用研究进展

张玉珂¹ 刘培民² 王玉萍²

(1.河南中医药大学第二临床医学院,河南郑州450053;2.河南省中医院,河南郑州450002)

摘要 恶性肿瘤对人类健康造成极大危害,现代研究表明红景天苷具有明显的抗恶性肿瘤作用,主要表现在抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、阻滞肿瘤细胞转移、调节肿瘤细胞信号传导、增强机体免疫功能、减少机体炎症反应及提高化疗完成率等方面。红景天苷抗肿瘤作用机制研究已取得一定进展,在呼吸道肿瘤、消化道肿瘤及妇科肿瘤等多种恶性肿瘤的治疗方面取得了显著疗效,但尚缺少在恶性肿瘤并发症和减轻治疗毒副反应方面的相关研究,因此需开展相关临床试验及免疫学研究,为红景天苷治疗恶性肿瘤提供新的科学依据。

关键词 红景天苷;恶性肿瘤;作用机制;综述

红景天苷是中药红景天的主要活性成分之一。红景天最早见于《四部医典》^[1],其性平味涩,善治肺热咳嗽、瘟疫等。李时珍在《本草纲目》^[2]中记载:红景天,本经上品,祛邪恶气,补诸不足,为补益之佳品。《黄帝内经》云:“正气存内,邪不可干,邪之所凑,其气必虚”,当机体正气亏虚,外邪乘虚而入,耗伤正气,日久则加重气、血、津、液代谢失常,加剧痰、瘀、癌毒的相互郁结,导致气机不畅、血运无源,出现气滞血

瘀、痰瘀互结等多种病理变化,聚结成毒,内蕴为瘤。

红景天临床上常用于多种恶性肿瘤的防治。经药理学机制及临床研究表明,红景天主要活性成分红景天苷是一种从红景天中分离出的苯丙素苷,具有保护神经细胞、降血脂、调节心功能、抗心律失常、控制血糖和抗恶性肿瘤等作用^[3]。其抗肿瘤作用机制主要表现在抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、阻滞肿瘤细胞转移、调节肿瘤细胞信号传导、增

- [19] CORREA P.A human model of gastric carcinogenesis[J]. Cancer Res, 1988, 48 (13): 3555.
- [20] DICKSVED J, LINDBERG M, ROSENQUIST M, et al. Molecular characterization of the stomach microbiota in patients with gastric cancer and in controls[J]. J Med Microbiol, 2009, 58 (Pt 4): 509.
- [21] FERREIRA R M, PEREIRA-MARQUES J, PINTO-RIBEIRO I, et al. Gastric microbial community profiling reveals a dysbiotic cancer-associated microbiota[J]. Gut, 2018, 67 (2): 230.
- [22] NOTO J M, PEEK R M Jr. The gastric microbiome, its interaction with Helicobacter pylori, and its potential role in the progression to stomach cancer[J]. PLoS Pathog, 2017, 13 (10): e1006573.
- [23] WU J, XU S, XIANG C J, et al. Tongue coating microbiota community and risk effect on gastric cancer[J]. J Cancer, 2018, 9 (21): 4039.
- [24] HSIEH Y Y, TUNG S Y, PAN H Y, et al. Increased abundance of Clostridium and Fusobacterium in gastric microbiota of patients with gastric cancer in Taiwan[J]. Sci Rep, 2018, 8 (1): 158.
- [25] ATARASHI K, TANOUE T, SHIMA T, et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous Clostridium species[J]. Science, 2011, 331 (6015): 339.
- [26] CONG Y Z, FENG T, FUJIHASHI K, et al. A dominant, coordinated T regulatory cell-IgA response to the intestinal microbiota[J]. PNAS, 2009, 106 (46): 19256.
- [27] NAGANO Y, ITOH K, HONDA K. The induction of Treg cells by gut-indigenous Clostridium[J]. Curr Opin Immunol, 2012, 24 (4): 394.
- [28] DAILLÈRE R, VÉTIZOU M, WALDSCHMITT N, et al. Enterococcus hirae and Bacteroides fragilis facilitate cyclophosphamide-induced therapeutic immunomodulatory effects[J]. Immunity, 2016, 45 (4): 931.
- 第一作者:**陈亚玲(1996—),女,硕士研究生在读,主要从事肿瘤免疫微环境及中药抗肿瘤机制的研究。
- 通讯作者:**孙庆敏,医学博士,副主任药师,硕士研究生导师。sunqingminnjmu@163.com
- 修回日期:2022-02-06
- 编辑:吴宁

强机体免疫功能、减少机体炎症反应及提高化疗完成率等方面,临床上广泛用于治疗乳腺癌、胃癌、肺癌、肝癌等多种恶性肿瘤^[4]。本文对近年来关于红景天苷抗肿瘤作用机制的研究报道加以收集整理,以期为后续的研究及临床应用提供思路。

1 抑制肿瘤细胞增殖

细胞恶性转化或肿瘤细胞的产生是由于机体调控基因失常,进而细胞生长周期紊乱、恶性增殖所致^[5]。研究发现,低浓度的红景天苷可通过降低肿瘤中的细胞周期素依赖性激酶(cyclin-dependent kinases, CDK)和细胞周期蛋白D1(cyclin D1)水平,使得细胞在进入G₁期时发生停滞;或通过减少CDK2和细胞周期蛋白B1(cyclin B1)而阻滞细胞进入G₂期,使细胞阻滞于DNA合成前期和合成后期,并上调CDK抑制因子p27 Kip1、p21 Cip1和半胱天冬酶9D的表达,从而降低乳腺癌MDA-MB-231细胞的增殖、侵袭能力^[6]。红景天苷作为抗氧化剂,能够激活细胞抗氧化应激反应,抑制体内脑胶质瘤的形成和增殖,并改善肿瘤局部微环境^[7]。此外,肿瘤细胞增殖的快慢主要取决于细胞存在于G₀/G₁期的时间长短^[8]。章广玲等^[9]研究发现,红景天苷能够阻滞细胞从G₀/G₁期进入DNA合成期和细胞分裂期,使多数细胞处于静止状态,阻滞cyclin E、cyclin D的表达及其与相应CDK2、CDK4、CDK6的结合,终止细胞从G₁期进入S期,抑制胃癌细胞NU-GC-3的增殖。

2 诱导肿瘤细胞凋亡

细胞凋亡即细胞的程序性死亡,是细胞生物学行为中的一种复杂的生理过程,受细胞内外多种因子调控,其中发挥重要作用的是促凋亡基因Bax和抗凋亡蛋白Bcl-2,其中Bax有促进细胞凋亡功能,而Bcl-2能够抑制细胞的凋亡^[10-11]。庞晓斌等^[12]研究发现,红景天苷能够下调肝癌细胞内Bcl-2的表达,并刺激Bax的转录和促进凋亡蛋白cleaved-胱天蛋白酶(caspase)-3、cleaved-caspase-9和cleaved-PARP的表达,激活细胞内的凋亡刺激因子从而诱导肿瘤细胞凋亡,且结果呈剂量依赖性。另有研究表明,红景天苷通过下调细胞周期相关蛋白cdc 2、cyclin 1、CDK2和cyclin A表达,使细胞在G₂/M和S期时内细胞核受到破坏,并上调Bax和跨膜糖蛋白Fas的表达量,增加线粒体膜的通透性,刺激细胞色素C(cytochrome C)释放乳酸脱氢酶(LDH),激活caspase家族蛋白,引发细胞凋亡的联级反应^[13-14]。此外,细胞分化启动受c-myc、c-fos、p53等原癌基因的调控^[15]。研究表明,红景天苷可下调裸鼠乳腺癌细胞中的c-fos、p53的基因表达,降低细胞核内

DNA表达量,刺激肿瘤细胞的凋亡,降低乳腺癌的发生风险并抑制移植瘤的生长^[16]。

3 阻滞肿瘤细胞转移

当肿瘤组织内相关细胞内血管生成因子的动态平衡被打破,使得促血管生成分子分泌增加,刺激新生血管出现^[17]。新生血管通过向附近各组织器官输送氧气和营养,促使肿瘤细胞向周围发生浸润、转移^[18]。刘宽等^[19]研究结果显示,红景天苷通过下调肿瘤细胞中基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的表达,抑制上皮-间质细胞转化(EMT),降低肿瘤细胞的细胞外基质降解能力,减少新生血管,并增加细胞的黏附力,阻滞肿瘤细胞的迁移;同时通过抑制cyclin A2的表达,使得C6胶质瘤细胞的转变受到阻碍,阻滞其增殖进程。另有研究发现,红景天苷可以降低促血管生成因子[如血管内皮生长因子(VEGF)和内皮型一氧化氮合酶(eNOS)]和促炎细胞因子[环氧化酶(COX)-2、诱导型NOS(iNOS)和肿瘤坏死因子(TNF- α)]的表达,减少抗凋亡蛋白Bcl-2的合成,升高促凋亡蛋白Bax所占比例,从而减少非小细胞肺癌H1975细胞的迁移^[20]。

4 调节肿瘤细胞信号传导

细胞信号通路传导过程中若某个环节出现异常,则会引起细胞生长凋亡失控,诱导肿瘤细胞的产生。Janus激酶2/转录活化因子3(JAK2/STAT3)通路直接参与肿瘤细胞的增殖、侵袭,激活后可促进肿瘤间质的生长,并阻滞免疫细胞的分化^[21]。黄进等^[22]研究表明,高剂量红景天苷能够通过抑制JAK2/STAT3信号通路传导,降低肿瘤细胞内p-JAK2、p-STAT3蛋白表达水平,减少细胞内脱氧胸腺嘧啶核苷(TdR)的掺入量以抑制宫颈鳞癌C33A细胞的增殖。另有实验研究结果显示,红景天苷可通过抑制JAK2/STAT3信号通路中的蛋白磷酸化水平,调控该信号通路的传导,降低VEGF和MMP对结肠癌SW1116细胞系的刺激,使其迁移和侵袭能力受阻^[23]。

丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路对细胞增殖分化、应激凋亡等具有调节作用,其中最主要的是细胞外调节蛋白激酶(ERK1/2)介导通路,激活后常以磷酸化的形式显现,磷酸化p-ERK1/2通过激活蛋白酶体系统,增加原癌基因c-Myc活性,诱导抑癌基因Bim的降解,促使肿瘤细胞增殖^[24-25]。李倩等^[26]研究发现,红景天苷能够降低肿瘤细胞内蛋白表达水平、c-Myc及p-ERK1/2水平,增加促细胞凋亡蛋白活性,破坏肿瘤细胞结构从而遏制肿瘤细胞恶性增殖。此外,红景天苷能够降低胃癌细胞系SNU-216和MGC803中p21、Bcl-2、p-ROCK1和波形蛋白指

数,刺激cyclin D1、Bax、caspase酶分泌,使肿瘤抑制因子microRNA-99a(miR-99a)/胰岛素样生长因子1受体(IGF-1R)轴呈现高表达,抑制MAPK/ERK和磷脂酰肌醇-3-激酶蛋白激酶B(PI3K/AKT)通路来阻断胃癌SNU-216细胞的增殖、迁移和侵袭^[27]。

5 增强机体免疫功能

肿瘤的产生、生长与机体免疫功能有关,恶性肿瘤患者的外周血中淋巴细胞因子互相影响,导致机体免疫功能低下,因此提高机体免疫功能对肿瘤细胞有一定的抑制作用。王娜等^[28]研究表明,红景天苷能够增加荷瘤小鼠体内免疫球蛋白IgG、IgM含量及抗体生成细胞水平,提高单核巨噬细胞的吞噬指数及吞噬活性,诱导其刺激NK细胞和T细胞活化,升高免疫因子水平,增强小鼠的非特异性免疫功能。此外,红景天苷还可降低肺癌荷瘤小鼠肿瘤浸润T淋巴细胞中转录因子Foxp3⁺调节性T细胞Treg在CD4⁺、CD25⁺ Treg中所占比例,调控肿瘤局部免疫抑制环境状态,增加肿瘤中CD8⁺ T淋巴细胞数量,提高肿瘤局部特异性细胞免疫功能,并上调Lewis荷瘤小鼠血清中 γ 干扰素(IFN- γ)和白细胞介素2(IL-2)的水平,间接增强脾脏T淋巴细胞(CTL)的杀伤能力,提高机体细胞免疫功能和抗肿瘤作用^[29]。免疫能力随着年龄的增长逐渐衰退,但有研究表明,红景天苷可通过刺激老年大鼠的总T细胞(CD3)和T辅助细胞(CD4)增长,提高DTH应答水平(T细胞介导的免疫应答),激发机体的体液和细胞免疫反应,抵消免疫衰老,并维持内环境的稳定^[30]。

6 减少机体炎症反应

炎症被公认为是癌症的重要标志之一,当机体受到感染、创伤后免疫系统被激活,被激活的单核/巨噬细胞会释放大量细胞因子,如炎症因子、趋化因子等,这些因子与细胞外基质结合后在肿瘤局部形成新的微环境以维持慢性炎症,并促进肿瘤的发生发展^[31]。研究表明,抑制转化生长因子- β 1(TGF- β 1)能够调控肿瘤局部微环境,抑制内皮细胞和造血细胞的增殖,降低肿瘤细胞的转移侵袭能力^[32]。红景天苷能够刺激胃癌细胞NU-GC-3中TGF- β 1 mRNA和TGF- β 1蛋白的表达,激活TGF- β 信号通路传导,降低局部炎症反应,影响肿瘤细胞增殖周期,诱导肿瘤细胞凋亡^[9]。核转录因子NF- κ B在上皮细胞和造血细胞中均具有抑瘤作用,但其错误的调控易引发严重的炎症反应和免疫性疾病。红景天苷作为抗氧化剂,通过调控MAPK/NF- κ B通路抑制促炎细胞因子合成,增强机体抗氧化活性,减轻炎症效应物、抗原呈递因子和免疫检查点的表达失调,降低胃炎和胃癌发生风险^[33]。

7 提高化疗完成率

化疗作为恶性肿瘤的主要治法,不足之处体现在毒副反应大,且长期使用易诱发肿瘤细胞耐药,降低化疗完成率,影响预后。肿瘤组织内普遍呈缺氧状态,降低了肿瘤细胞对药物的化学敏感度,红景天苷联合给药可逆转铂类药物的耐药性,并抑制缺氧肿瘤微环境诱导的转移,其机制可能是红景天苷抑制缺氧诱导因子(HIF-1 α)信号通路传导,促进HIF-1 α 的体内降解,抑制缺氧诱导的EMT,从而提高肿瘤细胞对铂类药物的敏感性和耐药性^[34-35]。另有研究表明,红景天苷联合奥沙利铂(LOHP)方案在阻滞结直肠癌肿瘤细胞周期的同时,提高了对细胞周期非特异性药物L-OHP的敏感性^[36]。此外,红景天苷亦能增强胃癌7901/DDP细胞对顺铂的敏感性^[27]。

8 结语

综上所述,红景天苷作为传统补益中药红景天的主要活性成分,可通过多种通路和多个靶向性发挥抗恶性肿瘤作用。虽然红景天苷在调控肿瘤细胞生长增殖的机制研究方面已取得一定进展,但尚缺乏以中医辨证论治为基础的临床研究。今后需进一步研究分析其中医作用机制,为临床诊疗、减少放疗导致的副反应、延长癌症患者生存时间和提高生活质量提供科学依据。

参考文献

- [1] 宇妥·元丹贡布.四部医典[M].马世林,罗达尚,毛继祖,等,译注.上海:上海科学技术出版社,1987:35.
- [2] 李时珍.本草纲目[M].沈阳:辽海出版社,2015:2304.
- [3] 王小博,侯姪,王文祥,等.藏药红景天的药理作用及其机制研究进展[J].中国药房,2019,30(6):851.
- [4] 孙安琪,颜天华,巨修练.红景天苷药理作用及分子机制的研究进展[J].时珍国医国药,2018,29(6):1440.
- [5] 计春燕,谭诗云,刘长青.丹皮酚对人大肠癌细胞凋亡和细胞周期以及患者预后的影响[J].中国临床康复,2005,9(6):122.
- [6] HU X L, LIN S X, YU D H, et al. A preliminary study: the anti-proliferation effect of salidroside on different human cancer cell lines[J]. Cell Biol Toxicol, 2010, 26(6):499.
- [7] ZHANG Y S, YAO Y Y, WANG H J, et al. Effects of salidroside on glioma formation and growth inhibition together with improvement of tumor microenvironment[J]. Chin J Cancer Res, 2013, 25(5):520.
- [8] EVAN G I, VOUSDEN K H. Proliferation, cell cycle and apoptosis in cancer[J]. Nature, 2001, 411(6835):342.
- [9] 章广玲,熊亚南,王梅梅,等.红景天苷对胃癌细胞NU-GC-3凋亡及TGF β 1蛋白表达的影响[J].肿瘤学杂志,2012,18(5):321.

- [10] ZHAO L L, GU Q R, XIANG L T, et al. Curcumin inhibits apoptosis by modulating Bax/Bcl-2 expression and alleviates oxidative stress in testes of streptozotocin-induced diabetic rats[J]. Ther Clin Risk Manag, 2017, 13 : 1099.
- [11] DU L W, FEI Z H, SONG S C, et al. Antitumor activity of Lobaplatin against esophageal squamous cell carcinoma through caspase-dependent apoptosis and increasing the Bax/Bcl-2 ratio[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 95 : 447.
- [12] 庞晓斌, 谢欣梅, 赵清辉. 红景天苷对人肝癌HepG2细胞增殖及凋亡的影响[J]. 中国药理学杂志, 2014, 49 (3) : 195.
- [13] 叶应琴. 红景天苷对人宫颈癌细胞系SiHa细胞增殖活性的影响[D]. 兰州: 兰州大学, 2013.
- [14] SUBBARAYAN S, SUBRAMANIAN S, SENTHIL KUMAR N. Recombinant Pieris in-5 induces apoptosis and differential expression of bcl-2, bax, and p53 in human cancer cells[J]. DNA Cell Biol, 2019, 38 (8) : 773.
- [15] TINEL M, BERSON A, ELKAHWAJI J, et al. Downregulation of cytochromes P450 in growth-stimulated rat hepatocytes: role of c-Myc induction and impaired C/EBP binding to DNA[J]. J Hepatol, 2003, 39 (2) : 171.
- [16] SUN A Q, JU X L. Inhibitory effects of salidroside on MCF-7 breast cancer cells in vivo[J]. J Int Med Res, 2020, 48 (11) : 300060520968353.
- [17] VIALARD C, LARRIVÉE B. Tumor angiogenesis and vascular normalization: alternative therapeutic targets[J]. Angiogenesis, 2017, 20 (4) : 409.
- [18] LI M, ZHANG F R, SU Y J, et al. Nanoparticles designed to regulate tumor microenvironment for cancer therapy[J]. Life Sci, 2018, 201 : 37.
- [19] 刘宽, 赵富花, 张国庆, 等. 红景天苷对C6胶质瘤细胞系迁移及生长的影响[J]. 临床与病理杂志, 2017, 37 (2) : 257.
- [20] ZHANG X, ZHU J L, YAN J N, et al. Systems pharmacology unravels the synergic target space and therapeutic potential of Rhodiola rosea L. for non-small cell lung cancer[J]. Phytomedicine, 2020, 79 : 153326.
- [21] WÖRMANN S M, SONG L, AI J Y, et al. Loss of P53 function activates JAK2-STAT3 signaling to promote pancreatic tumor growth, stroma modification, and gemcitabine resistance in mice and is associated with patient survival[J]. Gastroenterology, 2016, 151 (1) : 180.
- [22] 黄进, 刘福蓉, 温婷, 等. 红景天苷通过JAK2/STAT3通路影响宫颈鳞癌C33A细胞的增殖、侵袭和凋亡[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2020, 27 (5) : 522.
- [23] SUN K X, XIA H W, XIA R L. Anticancer effect of salidroside on colon cancer through inhibiting JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8 (1) : 615.
- [24] CARGNELLO M, ROUX P P. Activation and function of the MAPKs and their substrates, the MAPK-activated protein kinases[J]. Microbiol Mol Biol Rev, 2011, 75 (1) : 50.
- [25] LI Y P, YANG Q. Effect of PD98059 on chemotherapy in patients with colorectal cancer through ERK1/2 pathway[J]. J BUON, 2019, 24 (5) : 1837.
- [26] 李倩, 刘颖, 郭君兰. 红景天苷对人肺癌A549细胞裸鼠移植瘤生长的影响及对MAPK/ERK1/2信号通路的调控作用[J]. 中医学报, 2020, 35 (7) : 1469.
- [27] YANG L, YU Y N, ZHANG Q, et al. Anti-gastric cancer effect of Salidroside through elevating miR-99a expression[J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2019, 47 (1) : 3500.
- [28] 王娜, 谢磊. 红景天苷调节免疫及抑制宫颈癌U14荷瘤小鼠肿瘤生长作用的研究[J]. 中药材, 2020, 43 (7) : 1732.
- [29] 张燕丽, 张雪伟, 岳秋娟, 等. 红景天乙醇提取物调节Lewis肺癌荷瘤小鼠肿瘤浸润T细胞数量并增强抗肿瘤免疫效应[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2019, 35 (2) : 103.
- [30] LU L L, YUAN J S, ZHANG S C. Rejuvenating activity of salidroside (SDS): dietary intake of SDS enhances the immune response of aged rats[J]. Age (Dordr), 2013, 35 (3) : 637.
- [31] BIERIE B, MOSES H L. Transforming growth factor beta (TGF- β) and inflammation in cancer[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2010, 21 (1) : 49.
- [32] TIAN M Z, SCHIEMANN W P. The TGF- β paradox in human cancer: an update[J]. Future Oncol Lond Engl, 2009, 5 (2) : 259.
- [33] CHANG X Y, LUO F, JIANG W J, et al. Protective activity of salidroside against ethanol-induced gastric ulcer via the MAPK/NF- κ B pathway in vivo and in vitro[J]. Int Immunopharmacol, 2015, 28 (1) : 604.
- [34] QIN Y, LIU H J, LI M, et al. Salidroside improves the hypoxic tumor microenvironment and reverses the drug resistance of platinum drugs via HIF-1 α signaling pathway[J]. EBioMedicine, 2018, 38 : 25.
- [35] ZHANG Z D, YANG W, MA F, et al. Enhancing the chemotherapy effect of Apatinib on gastric cancer by co-treating with salidroside to reprogram the tumor hypoxia micro-environment and induce cell apoptosis[J]. Drug Deliv, 2020, 27 (1) : 691.
- [36] SHI X M, ZHAO W, YANG Y B, et al. Salidroside could enhance the cytotoxic effect of L-OHP on colorectal cancer cells[J]. Mol Med Rep, 2018, 17 (1) : 51.

第一作者: 张玉珂 (1996—), 女, 硕士研究生在读, 研究方向: 中医药防治恶性肿瘤。

通讯作者: 刘培民, 医学博士, 主任中医师, 教授, 硕士研究生导师。lpm2020@163.com

收稿日期: 2022-03-21

编辑: 傅如海 蔡强