

红景天苷抗非小细胞肺癌作用机制研究进展

王金川¹ 刘小贞² 赖名殷³ 陈捷⁴

(1. 陕西中医药大学第一临床医学院, 陕西咸阳 712046; 2. 福建中医药大学中医学院, 福建福州 350122; 3. 海南医学院中医学院, 海南海口 571199; 4. 陕西省中医医院, 陕西西安 710003)

摘要 肺癌是最常见的呼吸道恶性肿瘤之一,居全球癌症死亡原因首位,其主要病理类型为非小细胞肺癌。由于非小细胞肺癌早期症状不典型,大多数患者确诊时已处于癌症中晚期,失去了手术机会且对放化疗不敏感,生存率较低。中药红景天具有益气活血、通脉平喘的功效,广泛应用于神经系统疾病、心血管疾病、糖尿病、恶性肿瘤等疾病的治疗。红景天苷是红景天的主要抗肿瘤成分,研究表明其可通过抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞转移、改善免疫功能等多种途径发挥抗肿瘤作用,说明其在抗非小细胞肺癌方面有巨大潜力,推测其治疗非小细胞肺癌具有良好的前景。下一步应深入探索红景天苷药理毒理性质、安全用量、毒副反应等,为红景天苷的进一步开发利用提供参考。

关键词 红景天苷;非小细胞肺癌;细胞增殖;细胞凋亡;研究进展

基金项目 陕西省自然科学基金基础研究计划项目(2020JM-670)

流行病学调查表明,2020年全球肺癌新发病例220.6万人,死亡病例179.6万人,居全球癌症死亡原因第1位^[1],且发病人群呈现年轻化趋势,其中非小细胞肺癌约占肺癌总数的85%^[2]。目前治疗非小细胞肺癌的方式主要有手术、放疗、化疗、免疫、靶向等,但这些疗法常常伴随着恶心呕吐、营养不良、骨髓抑制等不良反应^[3-5],且不能避免肿瘤复发转移、难以耐受放化疗、免疫逃逸、靶向基因耐药等风险。因此,寻求治疗非小细胞肺癌的新手段具有重要意义。中医药在治疗晚期非小细胞肺癌方面具有一定的优势,研究证实,在放化疗基础上结合中药治疗能有效缓解胃肠道反应、疲乏等放化疗副作用,降低肿瘤复发和转移风险,且能明显改善患者生活质量并延长生存周期^[6-8]。

红景天是景天科的一种多年生草本或亚灌木植物,入药部位为根及根茎,拥有“高原人参”“雪山仙草”等美称,广泛分布于严寒、干燥、缺氧、高海拔的地区,在我国主要分布于东北、华北、西北及西南等地^[9]。红景天首载于《四部医典》^[10],其性平、味涩,善润肺补肾、理气养血,主治周身乏力、胸闷、恶心、体虚等,广泛应用于心血管疾病、肾脏疾病、神经系统疾病、肝纤维化、免疫系统等疾病的治疗^[11]。现代药理研究表明红景天有效成分包括苷类、酮类、香豆酸类和酚类等^[12],其中红景天苷是从红景天根茎中提取得到的具有抗氧化应激、抗疲劳、抑制细胞凋

亡、减少炎症反应等药理作用的主要有效成分之一。研究表明,红景天苷在抑制恶性肿瘤发展方面具有显著优势^[11]。通过整理归纳近年来红景天苷抗非小细胞肺癌的细胞、动物以及临床研究报道,分析红景天苷抗非小细胞肺癌的具体作用机制及靶点,以期为新药研发和临床应用提供思路和依据。

1 抑制肿瘤细胞增殖

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^[13],因此阻滞肿瘤细胞周期有助于修复细胞损伤,减少基因突变,进而阻止肿瘤的发展。何邵波等^[14]研究发现,红景天苷通过控制非小细胞肺癌细胞处于G₁阻滞期和抑制p38丝裂原活化蛋白激酶(mitogenactivated protein kinase, MAPK)信号通路,负向调节转化酸性卷曲螺旋蛋白(transforming acidic coiled-coilproteins, TACC)2表达水平和阻滞上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal Transition, EMT)过程,进而抑制非小细胞肺癌细胞系A549和H1299的增殖。HU X L等^[15]研究亦证实,红景天苷低剂量组中的肺腺癌细胞细胞周期停滞于G₁期,而在高剂量组细胞周期停滞于G₂期,且随着红景天苷浓度的增加,细胞存活率逐渐降低。WANG J等^[16]研究发现,红景天苷可抑制转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β 诱导的肿瘤迁移和抑制癌细胞的发展使其停滞于G₀/G₁期,并通过降低p38的磷酸化水平和

细胞中活性氧(reactive oxygen species, ROS)含量,从而抑制A549肺癌细胞的生长。

明拂晓等^[17]研究发现,红景天苷可直接抑制丝裂原细胞外激酶(mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase, MEK)的活性,下调MEK/细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)信号通路以抑制A549肺癌细胞增殖,其抑制作用与红景天苷的浓度和作用时间呈正相关。杨琪等^[18]研究结果表明,红景天苷通过下调miR-210-3p/E2F3的表达,抑制非小细胞肺癌细胞的增殖和迁移。此外,红景天苷还可通过干扰细胞代谢、改变细胞外衣的性质来抑制肺腺癌细胞系SPC-A-1细胞的增殖^[19]。

2 促进肿瘤细胞凋亡

红景天苷可通过调控多条信号通路转导,促进肺癌细胞凋亡。李倩等^[20]研究发现,红景天苷可抑制人肺癌A549细胞裸鼠移植瘤的生长,通过破坏肿瘤细胞结构,促进肿瘤细胞凋亡,其机制与其通过调控MAPK/ERK信号通路,上调B细胞淋巴瘤-2相关蛋白X(Bax)mRNA和蛋白表达水平,下调细胞周期蛋白D1(cyclinD1)、c-核蛋白类基因(c-myc)、Bcl-2 mRNA和蛋白表达水平,降低磷酸化(p-)ERK1/2水平有关。此外,红景天苷处理后的H1975肺腺癌细胞中的促凋亡蛋白Bax的表达明显增加,而抗凋亡蛋白Bcl-2的表达水平显著下降,表明红景天苷在体外可诱导H1975细胞凋亡;此外红景天苷可通过抑制磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)通路中AKT、血管生成因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、内皮型一氧化氮合酶(eNOS)以及Bcl-2的表达,诱导非小细胞肺癌细胞凋亡^[21]。

另有研究发现,红景天苷对肺癌人类肺泡基底上皮细胞A549细胞具有放射增敏作用,其机制可能是在联合放疗后,增强了肺癌细胞在与放疗相对敏感的G₂/M期的阻滞,进而提高肺癌细胞的凋亡率,发挥抗肿瘤作用^[22]。

3 抑制肿瘤细胞转移

转移是肿瘤从初始部位扩散到身体附近或远端的复杂过程。新血管生成在肿瘤转移的中起着至关重要的作用,而eNOS负责产生血管内NO和促进血管生成的重要因素^[23]。ZHANG X等^[24]研究发现,红景天苷可以显著降低H1975肺癌细胞VEGF、eNOS、促炎细胞因子环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)、诱导型NOS(iNOS)以及肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 的表达,降低

Bcl-2的合成,升高Bax的水平,从而减少H1975肺癌细胞的迁移。REN M等^[25]研究发现,红景天苷通过上调A549肺癌细胞miR-195的表达以阻断AKT和MEK/ERK信号通路,从而降低活性基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-2、Ras同源蛋白家族成员(Ras homolog gene family member, Rho)A、Rho相关卷曲螺旋形成蛋白激酶(Rho-associated kinase, ROCK)1、波形蛋白(vimentin)的表达,进而抑制肺癌细胞的迁移、增殖和侵袭。张鹏等^[26]研究表明,红景天苷可通过上调 β -catenin的表达抑制PC9肺癌细胞EMT的发生,减少间质细胞的数量,抑制vimentin和 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)的高表达,进而减弱肺癌细胞侵袭迁移能力。

4 改善免疫功能

调节性T细胞(regulatory cells, Treg)在肿瘤微环境中主要起抑制抗肿瘤免疫的作用^[27],促进肿瘤生长。其在肺癌患者外周血、肿瘤局部微环境和引流淋巴结中比例显著升高,且Treg比例越高,预后越差,这是导致肿瘤免疫逃逸及免疫治疗难以达到预期效果的主要原因^[28]。动物研究表明,红景天乙醇提取物(主要成分为红景天苷)可以明显改善免疫细胞功能,可延长Lewis肺癌荷瘤小鼠生存期,抑制移植瘤的生长,其机制为下调肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)中Foxp3 Treg在CD4⁺CD25⁺Treg中的比例以及TGF- β mRNA的表达,增强肿瘤局部特异性细胞免疫功能,显著提高血清中干扰素(interferon, IFN)- γ 和白细胞介素(interleukin, IL)-2的含量,还可间接增强细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTL)的杀伤活性,调节免疫细胞数量和增强机体免疫细胞功能来发挥抗肿瘤作用^[29-30]。李鹏飞等^[31]研究亦证实,红景天苷通过降低Foxp3 Treg的表达,提高CD4⁺CD25⁺T效应细胞的增殖功能和活性,使机体抗肿瘤免疫应答能力获得增强。

树突状细胞(dendritic cell, DC)在免疫系统中起着至关重要的作用,可以靶向清除肿瘤细胞。因此通过促进DC的成熟、提高机体免疫功能对肿瘤细胞有一定的抑制作用。张雪伟等^[32]研究发现,红景天苷可以通过正向调控Toll-样受体(Toll-like receptors, TLR)4的表达以诱导DC的成熟,提高DC抗原提呈能力,增强T淋巴细胞对肿瘤细胞的杀伤力,发挥抗肿瘤的作用。

5 结语

综上所述,红景天苷能通过多靶点、多通路调控

非小细胞肺癌细胞增殖、凋亡、转移,改善免疫功能,在抗非小细胞肺癌方面有巨大潜力,推测其治疗非小细胞肺癌具有良好的前景,或许能成为抗非小细胞肺癌的潜在药物。下一步应在进一步明确红景天苷治疗非小细胞肺癌作用机制的同时深入探索其药理毒理性质、安全用量、毒副反应等,为红景天苷的进一步开发利用提供参考。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71 (3): 209.
- [2] HERBST R S, MORGENZTERN D, BOSHOF C. The biology and management of non-small cell lung cancer[J]. Nature, 2018, 553 (7689): 446.
- [3] 中国抗癌协会肿瘤营养专业委员会, 中华医学会放射肿瘤治疗学分会, 中国医师协会放射肿瘤治疗医师分会. 肿瘤放射治疗患者营养治疗指南(2022年)[J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2023, 10 (2): 199.
- [4] VAID A K, GUPTA S, DOVAL D C, et al. Expert consensus on effective management of chemotherapy-induced nausea and vomiting: an Indian perspective[J]. Front Oncol, 2020, 10: 400.
- [5] 中国临床肿瘤学会(CSCO)中西医结合专家委员会. 抗肿瘤药物引起骨髓抑制中西医结合诊治专家共识[J]. 临床肿瘤学杂志, 2021, 26 (11): 1020.
- [6] 葛丽娜, 李海金, 陈亚男, 等. 益气养血汤加减对老年非小细胞肺癌术后化疗后免疫功能及不良反应抑制作用的研究[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35 (3): 755.
- [7] 杨国旺, 王皓, 韩磊, 等. 中医辨证论治方案联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌91例临床观察[J]. 中医杂志, 2014, 55 (3): 209.
- [8] 辛晓丽, 姜怡, 沈丽萍, 等. 中医药辅助治疗600例老年非小细胞肺癌患者的生存分析[J]. 中医杂志, 2019, 60 (1): 31.
- [9] 王强, 阮晓, 李荷迪, 等. 珍稀药用资源植物红景天研究现状、问题与对策[J]. 自然资源学报, 2007, 22 (6): 880.
- [10] 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: 40.
- [11] 王笑妍, 李玫, 沈志纲, 等. 红景天苷药理作用研究进展[J]. 中成药, 2022, 44 (12): 3932.
- [12] 屈坤玥, 魏小东, 赛曼, 等. 大花红景天化学成分的研究[J]. 中成药, 2020, 42 (12): 3199.
- [13] EVAN G I, VOUSDEN K H. Proliferation, cell cycle and apoptosis in cancer[J]. Nature, 2001, 411 (6835): 342.
- [14] 何邵波, 罗甫花, 蒋传命, 等. 红景天苷负向调控TACC2表达抑制NSCLC细胞增殖及上皮间充质转化[J]. 基础医学与临床, 2022, 42 (11): 1681.
- [15] 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.
- [16] WANG J, LI J Z, LU A X, et al. Anticancer effect of salidroside on A549 lung cancer cells through inhibition of oxidative stress and phospho-p38 expression[J]. Oncol Lett, 2014, 7 (4): 1159.
- [17] 明拂晓, 靳彩玲, 赵树鹏, 等. 红景天苷通过下调ERK1/2信号通路抑制肺癌A549细胞的增殖作用[J]. 中药新药与临床药理, 2016, 27 (2): 225.
- [18] 杨琪, 明显均, 王秀娟, 等. 红景天苷通过miRNA-210-3p/E2F3抑制非小细胞肺癌细胞的增殖和迁移[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31 (4): 625.
- [19] 韩学军, 李锐, 明月. 红景天对人肺腺癌细胞系SPC-A-1 DNA合成的抑制作用[J]. 中国实验诊断学, 2010, 14 (2): 260.
- [20] 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.
- [21] 张峡. 系统药理学揭示红景天治疗非小细胞肺癌的多靶点协同作用机制[D]. 西安: 西北大学, 2020.
- [22] 宋海侠, 魏世鸿. 红景天苷对A549细胞辐射敏感性的影响及其作用机制[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2021, 28 (9): 650.
- [23] 高京, 刘飞翔, 张运克. 中药调控PI3K/Akt信号通路治疗脑缺血再灌注损伤的研究进展[J/OL]. 中国实验方剂学杂志: 1 (2023-04-12) [2023-09-26]. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfx.20231123>.
- [24] 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. doi: 10.1016/j.phymed.2020.153326.
- [25] REN M, XU W J, XU T. Salidroside represses proliferation, migration and invasion of human lung cancer cells through AKT and MEK/ERK signal pathway[J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2019, 47 (1): 1014.
- [26] 张鹏, 孙婉瑾, 李媛, 等. 红景天苷对人肺腺癌PC9细胞的上皮-间质转化作用[J]. 医药导报, 2021, 40 (8): 1005.
- [27] PALUSKIEVICZ C M, CAO X F, ABDI R, et al. T regulatory cells and priming the suppressive tumor microenvironment[J]. Front Immunol, 2019, 10: 2453.

针刺通过调控不同信号通路治疗子宫内膜异位症疼痛机制研究进展

冯卓¹ 甘柠森² 黄鼎坚¹ 农涓媛² 李季³

(1. 广西中医药大学第一附属医院, 广西南宁 530023; 2. 广西中医药大学研究生院, 广西南宁 530200;
3. 广西医科大学第二附属医院, 广西南宁 530007)

摘要 子宫内膜异位症(EMs)多发生于育龄期女性,以痛经、性交痛、慢性盆腔炎、不孕等为主要临床表现,其中70%~80%的患者均出现不同程度的疼痛。针刺对妇科疾病的防治有着重要意义,可有效改善EMs疼痛。通过查阅国内外相关文献数据库发现,针刺可通过调控NF- κ B、JAK2/STAT3、MAPK、VEGF/VEGFR、PGE₂等信号通路从而发挥治疗EMs疼痛的作用。未来可针对EMs疼痛机制以及从EMs过程出发对各信号通路进行深入研究,根据针刺调控相关信号通路在EMs疼痛中的治疗效果为针刺治疗EMs疼痛提供理论支持。

关键词 子宫内膜异位症;疼痛;针刺;信号通路;综述

基金项目 全国名中医黄鼎坚学术思想与临床诊疗传承发展推广中心建设项目(2023005-02);广西壮族自治区中医药管理局2021年自筹经费科研课题(20210310);广西中医药大学2021年校级博士研究生科研创新项目(YCBXJ2021002)

子宫内膜异位症(endometriosis, EMs)简称内异症,是指具有活性的内膜组织生长在子宫内以外的位置。EMs表现与月经周期密切相关,主要临床症状包括疼痛(如痛经、性交痛、慢性盆腔痛等)和不孕,且随着病情的进展而逐渐加重。科学研究证明,疼痛是由外周特异性受体接收的各种伤害性刺激引起的,这些受体通过传输系统将信息传递到大脑皮层,从而引起疼痛感^[1]。而EMs所致疼痛具有多样化,包括痛经、性交痛、慢性盆腔痛、肛门下垂痛以及肢体痛等。相关疼痛研究表明,EMs所致疼痛与异常免疫调节细胞、炎性介质及细胞因子等相关,其通过趋化作用、神经生成作用、神经炎性反应、改变细胞

膜电位差等功能引起疼痛^[2-3]。但目前EMs的发病机理仍处于探究阶段,其中被广泛接受的是子宫内膜种植学说。郎景和教授修正并补充了Sampson提出的“种植学说”,并提出“在位内膜决定论”,他认为在位内膜生物学特性是内膜碎片随血逆流进入盆腹腔后能否发生异位种植生长的决定因素^[4]。近年来,也有许多学者对EMs发病的病因病理、针灸临床和实验观察进行了分析,多项结果显示,针灸治疗EMs疗效显著且优于中、西药,其中包括了腹针、电针、穴位埋线等^[5-6],可确定针刺治疗EMs具有疗效快、复发率低、无不良反应等特点,且都能有效改善EMs疼痛,使得患者更倾向于使用针刺疗法。随着现代学者对

- [28] 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.
- [29] 张敏, 赵亚玲, 孙芳云. 红景天提取物对Lewis肺癌小鼠移植瘤中CD4+CD25+Treg的抑制作用[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2013, 20 (4) : 444.
- [30] 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.
- [31] 李鹏飞, 林玮, 贺拥军, 等. 红景天苷对Lewis荷瘤小鼠调节性T细胞的抑制作用[J]. 现代免疫学, 2022, 42 (5) : 395.

- [32] 张雪伟, 张燕丽, 文泽馨, 等. 红景天苷通过TLR4调控DC提高T细胞对肺癌3LL细胞的杀伤力[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2020, 27 (1) : 37.

第一作者: 王金川(1998—), 女, 硕士研究生在读, 中西医结合临床专业(肿瘤方向)。

通讯作者: 陈捷, 医学硕士, 主任医师, 硕士研究生导师。chenj0509@163.com

收稿日期: 2023-07-02

编辑: 蔡强