

基于PI3K/Akt/mTOR信号传导通路的抗癌中药单体的研究概况[△]

念家云*,王笑民#,富琦,杨霖(首都医科大学附属北京中医医院肿瘤科,北京 100010)

中图分类号 R273 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)20-2870-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.20.26

摘要 目的:为进一步研究中中药单体的抗癌作用提供参考。方法:以“磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路”“中药”“中药单体”“恶性肿瘤”“PI3K/Akt/mTOR”“Chinese herbal medicine”“Traditional Chinese medicine monomer”“Neoplasm”“Tumor”等为关键词,在中国知网、万方数据、维普网、PubMed、Embase等数据库中组合查询2008—2018年发表的相关文献,从抑制癌细胞生长和抗耐药两方面对基于磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K/Akt/mTOR)信号传导通路的抗癌中药单体的相关研究结果进行归纳总结。结果与结论:共检索到相关文献330篇,其中有效文献39篇。目前研究证实了不少中药单体具有抗癌作用,包括穿心莲内酯、 β -榄香烯、麦冬皂苷、桔梗皂苷、芹菜素、青藤碱等中药单体的抗肺癌作用,漆黄素、秦皮素、华蟾素、黑米花青素、鱼藤素等中药单体的抗乳腺癌作用,地肤子皂苷、蛇床子素、异荛草素、姜黄素等中药单体的抗肝癌作用,龙葵碱、五味子乙素、竹节香附素A、石见穿多糖、瓜蒌果实提取物TKP蛋白、姜黄素等中药单体的抗肠癌作用,二氢青蒿素、黄芩苷、人参皂苷Rg₃、没食子酸、白藜芦醇等中药单体的抗胃癌作用,重楼皂苷I、川芎嗪的抗胰腺癌、抗前列腺癌作用,姜黄素、苦参碱、黄芪皂苷II、新型二萜类化合物Jaridon 6的抗耐药作用等。中药单体可通过抑制PI3K/Akt/mTOR信号传导通路,发挥诱导癌细胞自噬死亡、促进细胞凋亡、抑制耐药相关基因表达的作用。鉴于目前中药单体本身作用靶点单一、抗癌谱较窄、缺乏临床上标准用药的“头对头试验”的抑瘤效果对比,今后应通过多途径进一步论证这些单体的抗癌作用。

关键词 磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号传导通路;中药;中药单体;恶性肿瘤;抗癌

系建设[J].中国医院管理,2015,35(11):35-37.

[3] 钟泽. JCI标准与实践:信息化助力医院精细化管理[M]. 宁波:宁波出版社,2018: I-IV.

[4] ISMP. "High-alert" medications and patient safety[J]. *Int J Qual Health Care*, 2001, 13(4): 339-340.

[5] Institute for Safe Medication Practices. *ISMP's list of high-alert medications in acute care settings*[EB/OL]. (2017-07-31) [2018-12-20]. <https://www.ismp.org/recommendations/high-alert-medications-acute-list>.

[6] 中国药学会医院药学专业委员会.我国高警示药品推荐目录:2015年[EB/OL]. (2015-06-16) [2018-12-20]. <http://www.cpahp.org.cn/zwhhd/news/201506/1614.htm>.

[7] 酃忠,蒋宋怡.美国医疗机构评审国际联合委员会医院评审标准[M]. 6版.北京:中国协和医科大学出版社,2017: 1-317.

[8] 合理用药国际网络中国中心组临床安全用药组,中国药理学学会药源性病学专业委员会,中国药学会医院药学专业委员会,等.中国用药错误管理专家共识[J].药物不良反应杂志,2014,16(6):321-326.

[9] 合理用药国际网络中国中心组临床安全用药组,中国药理学学会药源性病学专业委员会,中国药学会医院药学专业委员会,等.高警示药品用药错误防范技术指导原则[J].药物不良反应杂志,2017,19(6):403-408.

[10] 中国医药教育协会高警示药品管理专业委员会,中国药学会医院药学专业委员会,中国药理学学会药源性病学专业委员会,中国高警示药品临床使用与管理专家共识:2017[J].药物不良反应杂志,2017,19(6):409-413.

[11] 中国药学会医院药学专业委员会用药安全项目组.高危药品分级管理策略及推荐目录[EB/OL].(2012-03-31) [2018-12-20]. <http://www.cpahp.org.cn/ccyyf/news/2012-03/1435.htm>.

[12] 董军. HIMSS从零到一:质量、安全、效率与HIMSS认证[M].北京:光明日报出版社,2016:36.

[13] 刘芳,张晓乐,朱珠.加强高警示药品用药错误防范策略研究[J].药物不良反应杂志,2018,20(5):321-323.

[14] 朱爱国,陈波,陈蕊欢.我院高警示药品管理模式的建立及优化[J].中国药房,2018,29(21):2890-2893.

(收稿日期:2018-12-25 修回日期:2019-09-09)
(编辑:余庆华)

[△] 基金项目:北京中医药科技发展资金项目(No.QN2018-34)
* 住院医师,硕士研究生。研究方向:中西医结合防治恶性肿瘤。E-mail:nianjiayun@126.com
通信作者:主任医师,教授,博士生导师。研究方向:中西医结合防治恶性肿瘤。E-mail:wangxiaomin_bhtcm@126.com

目前,恶性肿瘤是世界上病死率最高的疾病之一,仅次于心脑血管疾病,因此抗癌药物的研发具有非常重要的临床和社会意义^[1]。近几十年来,中医药在恶性肿瘤的防治中发挥了越来越重要的作用,抗癌中药的研发也取得越来越多的成果,但目前多以复方研究为主,疗效虽有,机制难明,欠缺明确的科学证据,限制了其临床应用及推广^[2]。磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K/Akt/mTOR)信号传导通路是哺乳动物细胞内重要的信号传导通路之一,它通过影响其下游多种效应分子的活化状态,发挥抑制细胞凋亡、促进增殖的作用,在癌症患者中可见该通路被过度激活^[3]。研究表明,PI3K/Akt/mTOR信号传导通路通过调控促癌基因及各种重要蛋白转录、翻译及表达,抑制癌细胞自噬性死亡,发挥了促癌细胞增殖、抗凋亡、促血管生成、转移及耐药等作用。研究表明,某些中药单体可以通过抑制PI3K/Akt/mTOR信号传导通路促进癌细胞自噬、凋亡,从而发挥抗癌作用^[4]。笔者以“磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路”“中药”“中药单体”“恶性肿瘤”“PI3K/Akt/mTOR”“Chinese herbal medicine”“Traditional Chinese medicine monomer”“Neoplasm”“Tumor”等为关键词,在中国知网、万方数据、维普网、PubMed、Embase等数据库中组合查询2008—2018年发表的相关文献。结果,共检索到相关文章330篇,其中有效文献39篇。本文从抑制癌细胞生长和抗耐药两方面对基于PI3K/Akt/mTOR信号传导通路的中药单体抗癌作用的相关研究结果进行归纳与总结,以期为进一步研究中药单体抗癌作用提供参考。

1 抑制癌细胞生长的中药有效单体

1.1 抑制肺癌细胞生长

穿心莲内酯是从穿心莲中提取的具有一定抗癌作用的中药单体,具有抑制肺癌细胞浸润的能力,其机制可能通过抑制PI3K/核转录因子 κ B(NF- κ B)信号通路来发挥抑制肺癌细胞侵袭和转移的作用。罗汀玉等^[5]分别以不同浓度(1.0、3.0、5.0 μ mol/L)穿心莲内酯处理肺癌H3255细胞,结果表明,穿心莲内酯能够显著抑制H3255细胞的侵袭和转移,降低磷酸化Akt(pAkt)表达水平及Akt下游通路中NF- κ B-luc的转录活性,通过抑制PI3K/NF- κ B信号通路来抑制促癌转移重要物质基质金属蛋白酶9(MMP-9)的表达和转录,且穿心莲内酯浓度越高,这一抑制作用较明显。

榄香烯是从姜科植物温郁金中提取的抗癌中药单体,其机制可能是通过抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路促进肺癌细胞的自噬,从而抑制肿瘤生长。刘静冰等^[6]用 β -榄香烯处理肺癌A549细胞,发现当其浓度达100 μ g/mL以上时,A549细胞呈明显的自噬特点,表现为细胞质空化及细胞核萎缩,且自噬相关蛋白LC3-II明显高表达,而PI3K/Akt/mTOR相关蛋白呈明显低表达。这表

明 β -榄香烯可以通过该途径促进肺癌细胞的自噬,并呈现剂量依赖特点,从而抑制肿瘤细胞生长。

麦冬皂苷是麦冬类植物的主要单体之一,其抗癌机制可能是通过抑制PI3K/NF- κ B信号通路上游中Akt及p70S6K磷酸化水平导致肺癌细胞生长停滞,从而抑制肿瘤生长。陈美娟等^[7]采用麦冬皂苷类化合物处理肺癌A549细胞和人非小细胞肺癌NCI-H157细胞,发现其具有明显的抑制细胞增殖作用;而用麦冬皂苷B处理NCI-H157细胞后发现,麦冬皂B可以明显抑制该通路上游中Akt及p70S6K磷酸化水平,导致G₁期细胞生长停滞,从而抑制肿瘤细胞增殖。

桔梗皂苷是中药桔梗具有抗癌作用的主要中药单体,对肺癌细胞具有杀伤作用,其机制可能是与通过PI3K/Akt/mTOR信号通路促进肺癌细胞自噬、抑制增殖有关。赵若琳^[8]用桔梗皂苷-D处理人非小细胞肺癌H460细胞和肺癌A549细胞,发现细胞中pAkt被显著抑制;同时,通过使用PI3K抑制剂及mTOR抑制剂,进一步证明桔梗皂苷-D可通过抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路从而促进H460细胞和A549细胞自噬,抑制细胞增殖。

另有研究证实,芹菜素能抑制肺癌A549细胞内PI3K、mTOR蛋白的高表达,从而引起肺癌细胞凋亡^[9]。还有研究表明,青藤碱与PI3K/Akt和MAPK/ERK信号通路抑制剂联用可协同发挥促进肺癌细胞凋亡的作用^[10]。

综上,穿心莲内酯、 β -榄香烯、麦冬皂苷、桔梗皂苷、芹菜素、青藤碱等中药单体均有抑制肺癌细胞生长或促进肺癌细胞凋亡的作用。

1.2 抑制乳腺癌细胞生长

漆黄素是漆树科植物木蜡树经过提取精制得到的抗癌中药单体,其可以通过抑制PI3K/Akt/mTOR通路下游相关信号的表达,从而诱导乳腺癌细胞凋亡、抑制癌细胞增殖^[11]。Sun X等^[11]利用不同剂量(0、20、40、80 μ mol/L)漆黄素处理乳腺癌4T1细胞,以MTT法观察其对4T1细胞增殖、侵袭及转移的影响,并通过Western blotting方法检查PI3K/Akt/mTOR信号通路相关蛋白的表达水平。结果发现,漆黄素可以明显抑制4T1细胞增殖活性,且呈浓度和时间依赖性,并可以降低PI3K、Akt、mTOR磷酸化水平,提示漆黄素可以通过PI3K/Akt/mTOR通路抑制4T1细胞增殖,诱导其凋亡。

秦皮素是中药秦皮的中药单体,其抗乳腺癌机制可能是通过抑制乳腺癌细胞的增殖,抑制雌激素受体 α (ER α)蛋白及靶基因蛋白的表达,并对PI3K/Akt信号通路有一定抑制作用。霍洪楠^[12]利用秦皮素处理乳腺癌MCF-7细胞,以MTT法及划痕试验观察其对MCF-7细胞增殖和侵袭能力的影响,通过Western blotting方法考察ER α 蛋白及靶基因蛋白cyclin D₁、Bcl-2及下游丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)-细胞外信号调节激酶(ERK)1/2和PI3K/Akt信号通路的影响。结果发现,秦皮素能明显

抑制ER α 蛋白及靶基因蛋白 Cyclin D₁、Bcl-2的表达,并对MAPK-ERK1/2和PI3K/Akt信号通路均有一定抑制作用。

华蟾素是干蟾皮经提取制成的灭菌水溶液,其抗乳腺癌的机制可能是通过抑制乳腺癌细胞增殖,并通过PI3K/Akt/mTOR通路诱导乳腺癌细胞凋亡。牟姣姣^[13]以不同剂量(5.25、10.5、21、42 ng/mL)华蟾素处理人乳腺癌MDA-MB-468细胞及人乳腺癌BT549细胞,以CCK-8法检测及划痕试验观察其对上述细胞增殖、侵袭能力的影响,通过Western blotting方法测定cleaved-PARP、pAkt及pS6RP蛋白表达水平。结果发现,华蟾素可以明显抑制MDA-MB-468细胞和BT549细胞增殖水平,且呈剂量依赖性,并可以上调cleaved-PARP表达水平,降低磷酸化Akt和pS6RP蛋白表达水平,提示华蟾素可能通过PI3K/Akt/mTOR通路诱导上述乳腺癌细胞凋亡。也有研究证实,黑米花青素可以通过PI3K/Akt/mTOR信号通路抑制HER-2阳性乳腺癌细胞转移^[14];鱼藤素可通过抑制PI3K/Akt通路和MAPK通路相关蛋白表达,从而诱导乳腺癌MCF-7细胞凋亡^[15]。

综上,漆黄素、秦皮素、华蟾素、黑米花青素、鱼藤素等中药单体均有抑制乳腺癌细胞生长的作用。

1.3 抑制肝癌细胞生长

地肤子皂苷是从地肤子果实提取出的单体,其抗肝癌机制可能是通过PI3K/Akt传导通路调节Bcl-2家族成员表达水平从而促进肝癌细胞凋亡。王静^[16]利用地肤子皂苷处理肝癌HepG2细胞,结果发现肝癌细胞明显呈凋亡状态,并且随药物浓度升高、作用时间延长,细胞凋亡状态表现越明显。该研究进一步探讨了地肤子皂苷促肝细胞凋亡的机制,结果发现,PI3K/Akt通路下游中促凋亡相关Bax蛋白表达水平升高,而抑凋亡相关Bcl-2蛋白表达水平下降;另外,pAkt水平亦明显下降。这表明地肤子皂苷可能通过PI3K/Akt传导通路调节Bcl-2家族成员表达水平从而促进肝癌细胞凋亡。

蛇床子素是蛇床子提取物的主要中药单体,其可以抑制肝癌细胞增殖,并通过调控PI3K/Akt通路激活肝癌细胞系内源性凋亡途径,从而促进其凋亡。朱兴阳^[17]通过细胞试验及动物实验研究了蛇床子素通过PI3K/Akt/mTOR通路抑制肝内胆管癌的作用。在细胞试验中,使用不同浓度(0、100、150、200 μ mol/L)蛇床子素处理肝癌HCCC-9810细胞,经CCK-8法检测,蛇床子素对肝癌细胞具有明显抑制作用,且呈时间-剂量相关性;Western blotting检测结果表明,线粒体相关抗凋亡蛋白Bcl-2的表达水平显著降低,同时促凋亡蛋白以Cleaved Caspase-3等蛋白水平明显升高,说明蛇床子素能抑制抗凋亡基因Bcl-2的表达,促进凋亡蛋白以Cleaved Caspase-3等表达,而PI3K及pAkt的表达水平随着蛇床子素的浓度升高明显降低。在动物实验中,通过给予小鼠腹腔灌

注不同(50、100 mg/kg)剂量的蛇床子素后发现,蛇床子素能抑制小鼠体内移植瘤生长速度,且瘤内pAkt的表达水明显降低,且药物浓度越高,pAkt表达水平越低。

另外,亦有研究证实,异荛草素可抑制肝癌细胞HepG2、Hep3B和Huh7增殖,抑制PI3K/Akt通路激活,促进凋亡相关蛋白表达^[18];姜黄素可以增强表柔比星对肝癌HepG2细胞的抑制作用,同时可以抑制Akt、NF- κ B和FOXP3 mRNA的表达,并促进第10号染色体缺失的磷酸酶和张力蛋白同源物基因(PTEN)和肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白-8样分子2(TIPE2) mRNA的表达,提示姜黄素联合表柔比星可以通过上调TIPE2抑制PI3K/Akt信号通路,从而抑制肝癌细胞生长^[19]。

综上,地肤子皂苷、蛇床子素、异荛草素、姜黄素等中药单体均有抑制肝癌细胞生长的作用。

1.4 抑制肠癌细胞生长

龙葵碱是从中药龙葵中提取的生物碱,是一种常见的抗癌单体,其抗肠癌的机制可能是通过抑制PI3K/Akt通路相关蛋白的表达对肠癌细胞起到抑制生长和促凋亡作用。赵逸斌等^[20]研究龙葵碱对人结肠癌的促凋亡作用及机制时发现,不同浓度(4、8、16 mmol/L)龙葵碱对人结肠癌SW480细胞具有明显的抑制生长和促凋亡作用,而且药物浓度越高、作用时间越长,其作用效果越明显;在龙葵碱高剂量组(16 mmol/L)的PI3K/Akt蛋白表达明显受到抑制,提示龙葵碱可能通过抑制PI3K/Akt通路相关蛋白的表达起到抑制细胞增殖及促凋亡作用。

五味子乙素是中药五味子中含量最高的单体之一,具有抗肠癌的作用,其机制可能与通过血管内皮生长因子(VEGF)/PI3K/Akt通路来抑制结肠癌细胞增殖、迁移有关。戴国梁等^[21]采用CCK-8法检测了不同浓度(0.1、1、10 mg/L)五味子乙素对人结肠癌SW620细胞的作用,结果发现,五味子乙素对SW620细胞具有明显抑制作用,且药物浓度越高,增殖抑制率越大。该研究通过反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)及Western blotting法检测五味子乙素处理后SW620细胞内血管内皮生长因子A(VEGFA)、血管内皮生长因子受体2(VEGF-R2)、PI3K、Akt的mRNA及蛋白表达情况,结果提示五味子乙素可以显著降低SW620细胞内VEGFA、VEGF-R2、PI3K、Akt基因和蛋白表达水平。

竹节香附素A是从中药银莲花中提取出来的具有抗肠癌作用的中药单体,其抗癌机制可能是通过PI3K/Akt/mTOR通路抑制肿瘤细胞增殖、诱导细胞自噬和凋亡。孟春芹等^[22]通过体内外实验研究竹节香附素A对肠癌的自噬及凋亡的影响及其相关机制,采用不同浓度的竹节香附素A(1、2、4、8、16 μ mol/L)作用不同的时间(12、24、36、48 h)后,结果发现,其对结肠癌HCT116细胞具有明显抑制作用,且抑制强度与药物浓度及作用时间呈明显正相关;而且竹节香附素A能明显促进

HCT116 细胞内自噬及抑制凋亡相关基因 *Bax* 的表达,抑制抗凋亡基因 *Bcl-2* 的表达。在细胞及裸鼠移植瘤组织内均检测到磷酸化 PI3K、Akt 及 mTOR 蛋白表达水平明显下降,提示其能够抑制 HCT116 细胞增殖,并能诱导细胞自噬和凋亡,其机制可能是通过调控 mTOR 信号通路实现的。

另外,亦有研究证实,中药单体石见穿多糖能抑制结肠癌 SW480 细胞增殖、促进细胞凋亡,其分子机制可能是通过 PI3K/Akt 信号通路下调 PI3K 蛋白表达及抑制 Akt 磷酸化^[23];栝楼果实提取物 TKP 蛋白能明显抑制大肠癌细胞增殖并诱导细胞凋亡,机制研究发现 TKP 蛋白可通过 PI3K/Akt 信号通路介导的线粒体依赖凋亡途径诱导大肠癌细胞凋亡^[24];姜黄素可能通过抑制 PI3K/Akt 和分裂原活化抑制剂(MEK)/蛋白激酶(ERK)信号通路的活化、下调 *Bcl-2* 与 *Bax* 的比值,从而抑制结肠癌 RKO 细胞增殖、诱导细胞凋亡^[25]。

综上,龙葵碱、五味子乙素、竹节香附素 A、石见穿多糖、瓜蒌果实提取物 TKP 蛋白、姜黄素等中药单体均有抑制肠癌细胞生长的作用。

1.5 抑制胃癌细胞生长

二氢青蒿素是青蒿素中主要活性单体之一,对胃癌细胞增殖有抑制作用,其机制可能与二氢青蒿素通过 PTEN/PI3K/Akt 信号通路抑制胃癌细胞增殖有关^[26]。钟轩等^[27]采用不同浓度(6.25、12.5、25、50、100 $\mu\text{mol/L}$)二氢青蒿素作用于人胃癌 SGC-7901 细胞 24、48、72 h 后发现,二氢青蒿素能明显抑制 SGC-7901 细胞的增殖,并与药物浓度及作用时间呈明显正相关。该研究同时发现,二氢青蒿素能明显促进 P27 相关 mRNA 的表达、抑制 Cyclin D₁ 相关 mRNA 的表达;且当 PTEN 相关蛋白水平升高后,PI3K 及磷酸 Akt 相关蛋白也明显升高,而敲除 *PTEN* 基因相关片段后,后者表达水平恢复。这提示二氢青蒿素是通过 PTEN/PI3K/Akt 信号通路调控 P27 及 Cyclin D₁ 相关 mRNA 的表达,从而实现抑制人胃癌细胞增殖的作用。

黄芩苷是中药黄芩的单体之一,具有抗人胃癌 SGC-7901 细胞增殖的作用,其机制可能是通过抑制 PI3K 及 Akt 磷酸化、促进凋亡相关蛋白表达有关^[28]。郑晓珂等^[28]研究了黄芩苷对 SGC-7901 细胞增殖的影响及其作用机制,结果发现黄芩苷能明显抑制 SGC-7901 细胞的活力,使其停滞在 G₁ 期;黄芩苷能明显抑制 PI3K 及 Akt 磷酸化表达,并调节 *Bax* 及 *Bcl-2* 相关蛋白表达水平,从而发挥抑制 SGC-7901 细胞增殖的作用。

人参皂苷 Rg₃ 是从人参中提取出来的单体之一,具有一定的抗胃癌活性,其机制可能是通过抑制 PI3K/Akt 下游基因钙调蛋白(CaM)的表达来促进胃癌细胞的凋亡。石燕燕等^[29]研究发现,人参皂苷 Rg₃ 能明显提高细胞增殖抑制率,降低细胞侵袭活性,并可以明显降低

CaM 及 pAkt 相关蛋白表达,推测人参皂苷 Rg₃ 可能是通过 PI3K/Akt 通路抑制胃癌 BGC-823 细胞内 CaM 的表达,从而发挥促凋亡作用。

另外,亦有研究证实,没食子酸可有效抑制胃癌 MGC-803 细胞侵袭能力,其机制可能是与通过调控 PI3K/Akt 信号通路、抑制 MMP2 和 MMP9 的表达有关^[30]。白藜芦醇可抑制人胃癌 SGC-7901 细胞的增殖并促进其凋亡,其机制可能是通过抑制 PI3K/Akt 信号通路来实现的^[31]。

综上,二氢青蒿素、黄芩苷、人参皂苷 Rg₃、没食子酸、白藜芦醇等中药单体均有抑制胃癌细胞生长的作用。

1.6 抑制其他类型癌细胞生长

重楼皂苷 I 为从七叶一枝花根茎提取的具有抗胰腺腺癌的单体,其机制可能与通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路抑制细胞增殖、促进凋亡有关。江皓等^[32]研究了该单体对胰腺癌 PANC-1 细胞的促凋亡作用及与 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的关系,以 MTT 法检测重楼皂苷 I 对胰腺癌 PANC-1 细胞增殖的抑制作用,通过 Western blotting 法检测 PI3K、Akt、pAkt 及凋亡相关基因 *Bax*、*Bcl-2*、半胱氨酸蛋白酶 3(Caspase-3)的蛋白表达情况。结果发现,重楼皂苷 I 能抑制 PANC-1 细胞增殖作用;同时,其能使促凋亡基因 *Bax* 的蛋白表达水平升高,而抑凋亡基因 *Bcl-2* 的蛋白表达水平降低,且 PI3K、Akt、pAkt 表达水平明显下降,提示重楼皂苷 I 可能通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路调控凋亡相关基因的表达从而发挥抑制 PANC-1 细胞增殖、促凋亡作用。

川芎嗪是从川芎中提取的具有抗前列腺癌的中药单体,其机制可能与通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路抑制下游信号表达、促进细胞凋亡有关。韩娇艳^[33]利用盐酸川芎嗪处理前列腺癌 PC-3 细胞,结果发现川芎嗪对 PC-3 细胞具有明显抑制作用,对 mTOR 及其下游关键蛋白 p70S6K、S6、eIF4E、4E-BP1 的磷酸化具有明显抑制作用,且能促进促凋亡蛋白 *Bax* 和 Caspase-3 的表达、抑制抗凋亡蛋白 *Bcl-2* 的表达,提示盐酸川芎嗪可以通过 PI3K/Akt/mTOR 通路抑制前列腺癌细胞增殖、促进其凋亡。

综上,重楼皂苷 I、川芎嗪分别具有抗胰腺癌、抗前列腺癌的作用。

2 抗耐药的中药有效单体

PI3K/Akt/mTOR 信号通路异常激活是 EGFR-TKIs 获得性耐药的重要机制之一,中药可以通过抑制该通路从而克服耐药^[34]。盛琦等^[35]研究了姜黄素对吉非替尼耐药的非小细胞肺癌的影响,以无毒剂量姜黄素(4 $\mu\text{mol/L}$)处理非小细胞肺癌 PC9/G2 细胞 TKI 靶向耐药株,结果发现姜黄素能明显增强吉非替尼的抑瘤效果,RT-PCR 检测结果提示姜黄素能较好地抑制 PI3K 相关 mRNA 表

达,其联合吉非替尼后能使 mRNA 水平较单用效果明显升高($P<0.05$),且 Caspase-3 凋亡相关蛋白活性也明显升高($P<0.05$),提示姜黄素对吉非替尼耐药 PC9/G2 细胞株具有耐药逆转作用,其机制可能是通过下调 EGFR-TKI 下游信号中 PI3K 的表达水平、增强凋亡蛋白 Caspase-3 的活性来实现的。

化疗耐药是乳腺癌治疗失败的重要原因之一,寻找抗乳腺癌化疗耐药的药物具有重要临床意义。魏昌晟等^[36]研究了苦参碱对耐药化疗药的乳腺癌细胞的影响及其作用机制,以 MTT 检测方法分析不同浓度(0.6、1.2 g/L)苦参碱对乳腺癌耐药株 MCF-7/ADR 细胞活性的影响,结果表明苦参碱对乳腺癌耐药株具有明显抑制作用,且药物浓度越高,细胞抑制率越高,且耐药基因 *MDR1*、*MRP1* 的表达量逐渐降低,而 *AKK* 基因的 mRNA 及蛋白表达逐渐降低,提示苦参碱具有逆转乳腺癌多药耐药的作用,其机制可能是通过抑制 PI3K/Akt 通路发挥作用。自噬是肿瘤细胞内常见的现象之一,通过调控耐药细胞中自噬相关基因或蛋白表达,可以增强化疗药物的敏感性^[37]。武超^[38]研究黄芪皂苷 II 增强顺铂对人肝癌细胞的毒性作用及与 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的相关性时发现,黄芪皂苷 II 联合顺铂可以显著增加顺铂对人肝癌 HepG2 细胞和人肝癌 SMMC-7721 细胞的毒性作用,抑制细胞增殖活性,且可以激活自噬相关 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,从而促进肝癌细胞自噬。韩兵凯^[39]研究了冬凌草中新型二萜类化合物 Jaridon 6 对耐药胃癌细胞 MGC803/5-Fu 的抗耐药作用,结果发现其能明显增强对耐药胃癌细胞的增殖抑制活性;而 Western blotting 检测结果提示, MGC803/5-Fu 细胞中磷酸化 PI3K、pAkt 的蛋白表达量明显下降,细胞内凋亡相关 Caspase 途径明显激活,提示 Jaridon 6 可通过 PI3K/Akt 信号通路诱导耐药胃癌细胞的凋亡。

综上,姜黄素、苦参碱、黄芪皂苷 II、新型二萜类化合物 Jaridon 6 等中药单体均有一定的抗耐药作用,其中姜黄素能增强吉非替尼耐药非小细胞肺癌的抑瘤强度,苦参碱对化疗药耐药的乳腺癌细胞具有明显抑瘤作用,黄芪皂苷 II 可以增强顺铂对人肝癌细胞的毒性作用,新型二萜类化合物 Jaridon 6 对耐药胃癌细胞具有明显抗耐药作用。

3 讨论

PI3K/Akt/mTOR 是细胞信号传导的重要通路之一,在癌细胞中该通路被过度激活,从而抑制了癌细胞的自噬死亡,而抑制该通路可以起到一定抗癌作用^[9]。抗癌中药单体可以通过以下途径抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路而发挥抗癌作用:(1)参与细胞自噬。通过启动自噬中重要因子 mTOR,其活化后可抑制自噬的发生,从而诱导细胞自噬死亡。(2)促进细胞凋亡。通过调控 *Bax* 及

Bcl-2 凋亡相关基因表达水平,抑制凋亡相关 Caspase 水解酶 Caspase-3 和 Caspase-9 的活化,从而促进细胞凋亡。(3)抗肿瘤耐药。通过抑制耐药相关基因的表达,增强化疗或靶向药物的敏感性。因此,通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路控制细胞自噬、凋亡、耐药相关重要基因及蛋白的表达可以作为今后抗癌中药单体研发的切入点。

本研究总结了目前具有抑制癌细胞生长、抗耐药的中药单体成分,这些单体均可以通过 PI3K/Akt/mTOR 抑制相关蛋白表达或基因转录,从而促进细胞凋亡和自噬性死亡、抑制细胞增殖,发挥抗癌和抗耐药的作用。但目前的研究尚存在一些问题,可能影响其成果向临床转化、降低其指导临床的作用:(1)单体本身作用靶点单一,抗癌谱较窄,而且尚缺乏临床上标准用药的“头对头试验”的抑瘤效果对比,因此今后应该通过多途径进一步论证这些单体的抗癌作用,针对其中疗效确切、稳定、明显的单积极开展临床试验,促进试验研究结果向临床转化,进一步提升中医药在抗癌领域的地位。(2)中药单体是从中药饮片中提取出来的,中药单体药效剂量关系与中药饮片存在一定关系,但人体服用中药饮片后经过消化吸收是否能转化为相应单体发挥作用,还有待进一步论证,因此目前还难以论证饮片也具有单体一样的抗癌效果。(3)因检索到的相关文献数量有限且分散,本文总结的单体抗癌、抗耐药研究尚无法找到相关的类似研究,因此很多结论都是基于单项研究的总结,需要进一步研究证实。(4)在“中药-单体-抗癌作用”三者之间明确关系的基础上,还应该开展中药饮片的药效剂量研究,明确饮片抗癌作用的最低起效剂量以及不同给药途径的吸收程度,从而真正指导临床用药。

参考文献

- [1] 苏露,胡金诺,周静,等.我国居民死因分析研究现状[J].现代医药卫生,2018,34(19):3011-3014.
- [2] 张晶,李晓芳,刘昱,等.肿瘤流行病学现状及抗肿瘤中药的研究进展[J].山东化工,2015,44(12):42-44.
- [3] MARKOWSKA A, PAWALOWSKA M, LUBIN J, et al. Reviews signalling pathways in endometrial cancer[J]. *Contemp Oncol: Pozn*, 2014, 18(3):143-148.
- [4] LIU P, CHENG H, ROBERTS TM, et al. Targeting the phosphoinositide 3-kinase pathway in cancer[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2009, 8(8):627-644.
- [5] 罗湘玉,罗卫民,郑雪松.穿心莲内酯对肺癌细胞 MMP-9 表达的影响及分子机制研究[J].中国生化药物杂志, 2014, 34(2):13-16.
- [6] 刘静冰,刘雄伟,吴夏慧,等. β -榄香烯通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路诱导 A549 细胞发生保护性自噬研究[J].肿瘤药学,2018,8(1):12-15, 48.
- [7] 陈美娟,赵若琳,张旭.麦冬皂苷对非小细胞肺癌细胞株

- NCI-H157 细胞周期及 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的影响研究[J]. 中药药理与临床, 2014, 30(5): 40-44.
- [8] 赵若琳. 桔梗皂苷-D 对 NSCLC 细胞 H460 和 A549 的作用及其机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2015.
- [9] 辛丽丽. 从自噬调控探讨清热活血方及芹菜素对肺腺癌细胞 A549 的作用机制[D]. 南京: 南京中医药大学, 2014.
- [10] 栾虹, 周立平, 郑军, 等. 青藤碱诱导肺癌 NCI-H460 细胞凋亡及其机制的实验研究[J]. 现代肿瘤医学, 2012, 20(10): 2004-2006.
- [11] SUN X, MA X, LI Q, et al. Anti-cancer effects of fisetin on mammary carcinoma cells via regulation of the PI3K/Akt/mTOR pathway: in vitro and in vivo studies[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(2): 811-820.
- [12] 霍洪楠. 秦皮素抗乳腺癌作用机制及其对免疫的调节作用[D]. 大连: 辽宁师范大学, 2013.
- [13] 牟姣姣. 华蟾素抗乳腺癌的作用及机制探讨[D]. 大连: 大连医科大学, 2015.
- [14] 罗丽萍. 黑米花青素抗 HER-2 阳性乳腺癌细胞转移及分子机制研究[D]. 成都: 西南交通大学, 2013.
- [15] 吴薇. 鱼藤素通过作用 FGFR4 通路诱导乳腺癌细胞凋亡及抑制斑马鱼胚胎发育机制探讨[D]. 广州: 华南理工大学, 2014.
- [16] 王静. 地肤子皂苷对 HepG2 人肝癌细胞凋亡和迁移侵袭的影响及其作用机制研究[D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2014.
- [17] 朱兴阳. 蛇床子素通过 PI3K/Akt 通路抑制肝内胆管癌的作用及机制研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2017.
- [18] 袁莉. 蒺藜草素对 HepG2 人肝癌细胞凋亡和自噬的作用及机制研究[D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2014.
- [19] 武博荣. 姜黄素联合表柔比星对 HepG2 细胞中 PI3K/Akt 信号通路和 FOXP3 及 TIPE2 的影响[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2013.
- [20] 赵逸斌, 邓科, 杨少辉, 等. 龙葵碱体外诱导人结肠癌 SW480 细胞凋亡及其对相关因子的影响[J]. 上海中医药杂志, 2015, 49(12): 73-77.
- [21] 戴国梁, 贡涛, 李豫, 等. 五味子乙素通过 VEGF/PI3K/Akt 信号通路抑制人结肠癌细胞 SW620 的增殖和迁移[J]. 中国药理学杂志, 2018, 53(14): 1186-1191.
- [22] 孟春芹, 滕钰浩, 吴存恩, 等. 竹节香附素 A 调控 mTOR 通路对肠癌 HCT116 细胞自噬及凋亡的影响[J]. 重庆医学, 2018, 47(14): 1845-1849.
- [23] 袁平英. 石见穿多糖对结肠癌 SW480 细胞增殖与凋亡的影响及机制研究[D]. 衡阳: 南华大学, 2016.
- [24] 常皎. 桔梗抗肿瘤活性蛋白的分离纯化及诱导大肠癌细胞凋亡的机制研究[D]. 太原: 山西大学, 2016.
- [25] 金子, 蔡颖, 张晔, 等. 姜黄素对人结肠癌细胞 PI3K/Akt 和 MEK/ERK 信号通路的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(12): 1629-1631.
- [26] 张转建, 李玉根. 黄芩苷对胃癌细胞株凋亡作用机制的研究[J]. 中国医药导报, 2008, 5(14): 27-28.
- [27] 钟轩, 王爱军, 王红钰, 等. 二氢青蒿素通过 PTEN/PI3K/Akt 通路抑制胃癌细胞的增殖[J]. 中国肿瘤临床, 2013, 40(4): 190-194.
- [28] 郑晓珂, 王利娟, 张红巧, 等. 黄芩苷抑制胃癌细胞 SGC-7901 增殖及机制研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(5): 437-439.
- [29] 石燕燕, 李树才, 孙军. 人参皂苷 Rg₃ 通过 PI3K/Akt 信号系统调控 CaM 基因表达促进胃癌 BGC-823 细胞的凋亡[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2018, 25(6): 590-594.
- [30] 李沐涵, 程海波, 李黎, 等. 没食子酸通过 PI3K/Akt 信号通路抑制胃癌 MGC-803 细胞侵袭性的研究[J]. 中药新药与临床药理, 2017, 28(1): 23-27.
- [31] 刘俊, 徐云虹. 虎杖提取物白藜芦醇对人胃癌 7901 细胞增殖和凋亡的影响[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(7): 1627-1629.
- [32] 江皓, 赵鹏军, 马胜林. 重楼皂苷 I 通过 PI3K/Akt 途径诱导胰腺癌 PANC-1 细胞凋亡的研究[J]. 肿瘤学杂志, 2014, 20(2): 127-130.
- [33] 韩娇艳. 盐酸川芎嗪通过 mTOR 信号通路和凋亡通路抑制前列腺癌 PC-3 细胞的增殖[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2013.
- [34] 蔡鹏涛, 吴志强, 郭会, 等. 中药抑制非小细胞肺癌 PI3K/Akt/mTOR 信号通路克服 EGFR-TKIs 获得性耐药研究进展[J]. 中草药, 2015, 46(12): 1849-1852.
- [35] 盛琦, 陈建, 李茵. 姜黄素逆转非小细胞肺癌吉非替尼耐药的研究[J]. 中国现代应用药学, 2013, 30(4): 360-364.
- [36] 魏昌晟, 沈义军, 张智, 等. 苦参碱逆转乳腺癌耐药株 MCF-7/ADR 多药耐药与 PI3K/Akt 通道的关系[J]. 第三军医大学学报, 2014, 36(22): 2254-2258.
- [37] SHIMIZU S. Development of anti-cancer drugs mediated by apoptosis and autophagy[J]. *Nihon Rinsho*, 2015, 73(8): 1302-1307.
- [38] 武超. 黄芪皂苷 II 通过调控 HMGB1-PI3K/Akt/mTOR-溶酶体功能增加顺铂诱导的人肝癌细胞凋亡[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2016.
- [39] 韩兵凯. 冬凌草中新型二萜 Jaridon 6 对胃癌耐药细胞 MGC803/5-Fu 的抗肿瘤机制研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2018.

(收稿日期: 2019-02-13 修回日期: 2019-07-14)

(编辑: 余庆华)