·综　述·

天然药物及其提取物对癌细胞关键癌基因和抑癌基因的调控作用

董福光[1]　熊　慧[1]　武学润[1]　马明越[2]　刘晓辉[1]　蒋　茹[1]　张建岭[1]

癌细胞内癌基因和抑癌基因的发现在现代肿瘤分子发病机制研究上具有划时代意义,作为药物重要的靶点,对此两类基因的表达进行调控为肿瘤的预防、诊断和临床治疗带来新的希望[1]。细胞的生长与增殖是由两大类信号系统来调控的,一类信号促进细胞生长、增殖和迁移。该类信号过度激活时则表现为肿瘤细胞的恶性生长和转移,癌基因在这一过程中起主要作用。另一类信号抑制细胞增殖、迁移,诱导细胞凋亡,抑癌基因则在这方面发挥主要作用。当这两类基因发生变化,如基因突变、缺失、异位或扩增等而使原癌基因激活和抑癌基因失活,最终导致表达异常或磷酸化异常时可引起细胞增殖失控导致肿瘤的发生,并操纵肿瘤细胞的恶性化进程[1]。因此,调节肿瘤细胞内癌基因与抑癌基因的表达也就成为治疗恶性肿瘤的重要作用机制之一[1-3]。本文就近来越来越受重视的天然药物及其提取物对癌基因和抑癌基因的调控作用进行分析、综述,以探讨癌基因和抑癌基因在天然药物及其提取物抗癌机制中的关键性作用,为进一步明确天然药物及其提取物治疗肿瘤的基因靶点提供分子生物学依据。

1　天然药物及其提取物对靶向癌基因表达的调控作用

根据癌基因编码蛋白的功能及生物化学性质可以将癌基因分为五大类:(1)生长因子类,如成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor,FGF)、表皮生长因子(epidermal growth factor,EGF)和血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)等;(2)跨膜生长因子受体,如表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)、血小板衍生生长因子受体(platelet derived growth factor receptor,PDGFR)和血管内皮细胞生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor,VEGFR)等;(3)信号传递蛋白,如 Src 酪氨酸激酶家族[Rous sarcoma (Src) viral oncogene homolog]、Ras GTP 酶蛋白家族[rat sarcoma (Ras) viral oncogene homolog]和 Raf 家族(rapidly accelerated fibrosarcoma,Raf)等;(4)核内转录因子,Myc 家族[avian myelocytomatosis viral oncogene (v-myc) homolog, Myc]、核转录因子(nuclear factor kappa B subunit, NF-κB)和早基因[FBJ murine osteosarcoma viral (v-fos) oncogene homolog, Fos]等;(5)细胞凋亡调节蛋白,如 B 细胞淋巴瘤/白血病蛋白-2(B cell lymphoma/leukemia-2,Bcl-2)。研究表明,天然药物及其提取物能调控多种癌基因,如人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)、c-Myc、Ras、Raf 和 c-Fos 等[4](表 1,图 1)。

1.1　HER2

HER2 是 EGFR 基因家族 4 个成员之一,位于 17q21,编码具有酪氨酸激酶活性、分子量为 138 kD 的跨膜蛋白[5]。已发现 15% ~30% 乳腺癌、10% ~30% 胃癌、0% ~83% 食管癌、20% ~30% 卵巢癌、14% ~80% 子宫内膜癌、2% ~11% 结肠癌、5% ~76% 胆管癌和 2.4% ~38% 非小细胞肺癌等多种肿瘤细胞 HER2 基因过度表达[5]。研究发现六氧化四砷(As_4O_6)可降低 HER2 阳性的乳腺癌细胞 SKBR3 的 p-HER2 和该家族另一个成员 p-EGFR 的表达,进而降低其下游的基质金属蛋白酶-9(matrix metallopeptidase-9, MMP-9)和细胞间黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)的表达,但不影响雷帕霉素靶蛋白激酶(mechanistic target of rapamycin kinase, mTOR)的表达。这项研究表明 As_4O_6 可通过 HER2/EGFR/MMP-9 途径抑制 HER2 阳性 SKBR3 细胞的增殖、黏附和迁移[6]。黄连提取物及黄连素可抑制 MCF-7 细胞(雌激素受体$^+$)HER2 和 EGFR 的表达,

基金项目:天津市引进人才基金(No. RS1401);天津中医药大学归国人员科研启动资金(No. RS1403)

作者单位:1. 天津中医药大学中西医结合学院(天津 300193);2. 北京中医药大学中医学院(北京 100029)

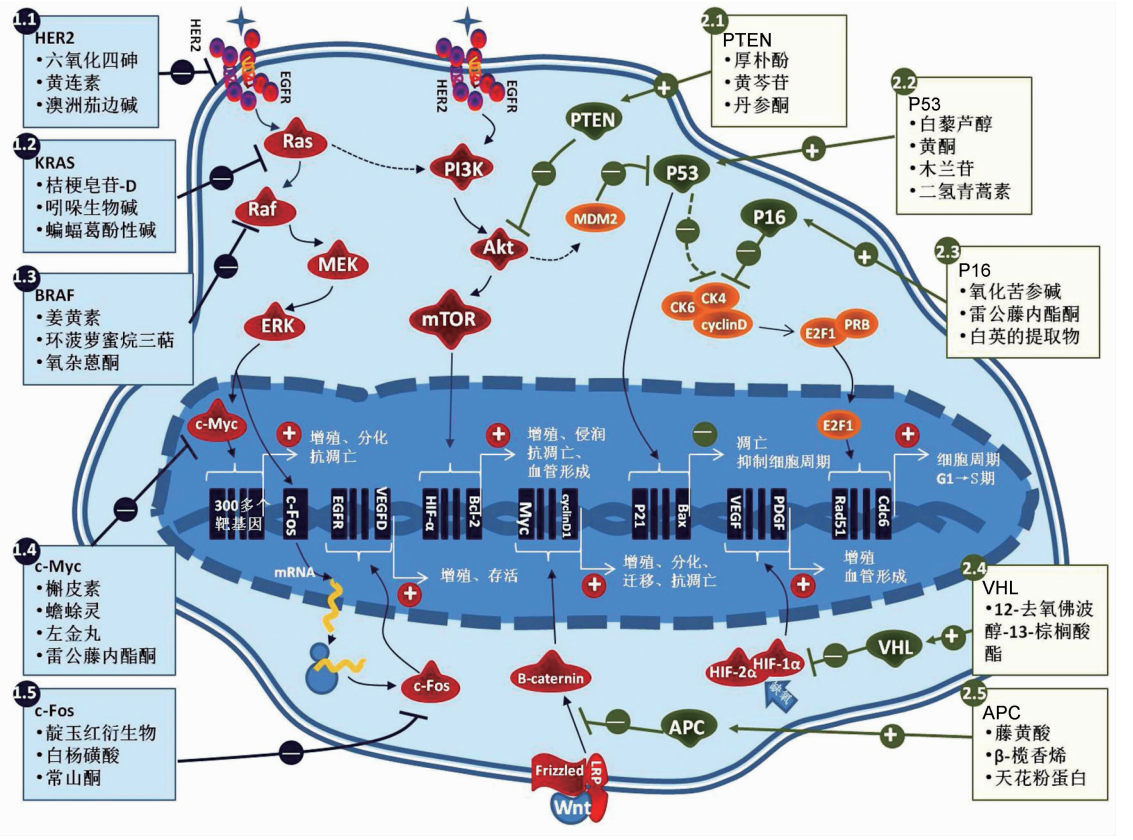
通讯作者:张建岭,Tel:022-59596543,E-mail:jianlingzhang@tjutcm.edu.cn

DOI:10.7661/j.cjim.20180412.018

中国中西医结合杂志

表 1　天然药物及其提取物对癌基因表达调控及其对癌细胞影响

天然药物/提取物	癌基因	基因位置/分子量	抑制靶癌基因表达对癌细胞的影响	常见靶癌基因表达异常的肿瘤
六氧化四砷[6] 黄连素[7] 澳洲茄边碱[8]	HER2	17q21/138 kD	细胞增殖、存活，血管形成被抑制	乳腺癌、胃癌、食管癌、卵巢癌、子宫内膜癌、结肠癌、胆管癌、非小细胞肺癌
新藤黄酸[9] 桔梗皂苷-D[10] 吲哚生物碱[11] 蝙蝠葛酚性碱[12]	KRAS	12p12.1/22 kD	细胞增殖、黏附、侵袭和迁移被抑制，诱导细胞凋亡	胰腺导管腺癌、结肠直肠癌、肺腺癌
姜黄素[13] 环菠萝蜜烷三萜[14] 氧杂蒽酮[15]	BRAF	7q34/84 kD	细胞增殖、迁徙被抑制，诱导细胞凋亡	黑色素瘤、乳头状甲状腺癌、卵巢癌、结肠癌、肺癌
槲皮素[16] 蟾蜍灵[17] 雷公藤内酯酮[18]	c-Myc	8q24.21/49 kD	细胞增殖被抑制，诱导细胞老化、凋亡	骨髓白血病、乳腺癌、结肠癌、小细胞肺癌、宫颈癌、恶性胶质瘤、黑色素瘤、骨肉瘤及成神经管细胞瘤
靛玉红衍生物[19] 白杨磺酸[20] 常山酮[21]	c-Fos	14q4.3/40 kD	细胞增殖、迁徙、侵袭被抑制，诱导细胞凋亡	肝癌、食管癌、卵巢癌、胃癌、宫颈癌、甲状腺乳头状癌



注：天然药物及其提取物可调节 HER2、KRAS、BRAF 及 ERK 下游基因 c-Myc 和 c-Fos 分布在 HER2/Ras/Raf/MEK/ERK 信号途径；PTEN 是 PI3K/Akt/mTOR 信号途径上重要的抑癌基因；APC 是 Wnt/β-catenin 信号途径中重要的抑癌基因；VHL 是 HIF 信号途径的抑癌基因；P53 作为转录因子可激活 P21、Bax 等基因而控制细胞周期、凋亡，进行 DNA 修复等呈现抑癌基因的作用；P16 作为抑癌基因通过抑制 CK4 达到阻滞细胞周期由 G1 到 S 期；图中红色图标为癌基因，深绿色图标为抑癌基因；“+”表示促进作用，“-”表示抑制作用

图 1　天然药物及其提取物与癌基因/抑癌基因在信号途径中的分布

中国中西医结合杂志

并可同时降低 Bcl-2 和环氧化酶-2(cyclooxygenase-2,COX-2)的基因表达,提高细胞周期素依赖性蛋白激酶抑制因子(cyclin dependent kinase inhibitor 1A,CDKN1A,也称为 P21)和 β 干扰素(interferon-β,INF-β)表达[7]。一种从龙葵中提取的澳洲茄边碱可降低 HER2 超表达的乳腺癌 ZR-75-1 细胞的表达状态,并可提高抗癌药物甲氨蝶呤、5-氟尿嘧啶和顺铂的敏感性[8]。这些研究表明由于 HER2 通过其下游的丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase, PI3K)信号途径促进癌细胞增殖、分化和抗凋亡,所以下调 HER2 表达可达到抑制肿瘤细胞生长,HER2 也因此成为药物作用的重要靶标[5]。

1.2　Ras　Ras 基因家族包括 H-Ras、K-Ras 和 N-Ras,是最重要的癌基因家族之一。Ras 基因表达异常可见于 30% 以上的人类肿瘤,如 88% 胰腺导管腺癌、52% 结肠直肠癌、32% 肺腺癌等[22]。研究发现,新藤黄酸(gambogenic acid,GNA)作用于肺腺癌细胞 A549 可通过抑制 Ras 而导致其下游的 Raf 和 ERK 表达下降,通过 Ras/Raf/ERK 信号途径抑制 A549 细胞生长,诱导细胞凋亡[9]。桔梗皂苷-D(platycodin-D,PD)也可抑制肺癌 A549 和 H460 细胞 Ras 表达及 Raf 和 Akt 的表达,进而降低其下游的 MMP-2 和 MMP-9 表达而达到抑制细胞黏附、侵袭和迁移的作用[10]。另外,吲哚生物碱与白血病 U-937 细胞孵育可降低细胞内 Ras、p-Raf 和 p-ERK1/2 的表达从而抑制细胞增殖,诱导细胞凋亡[11]。蝙蝠葛酚性碱(phenolic alkaloid of menispermum dauricum,PAMD)可降低胃癌 SGC-7901 移植瘤 ras GTP 酶蛋白 K(Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog,KRAS) mRNA 和蛋白的表达,达到抑制肿瘤细胞的生长。并通过升高肿瘤蛋白 P53(tumor protein P53,P53),降低 Bcl-2,升高 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2 associated X protein,Bax)和半胱氨酸蛋白酶 3(apoptosis-related cysteine protease 3,caspase-3)的表达而诱导细胞凋亡[12]。Ras 被认为起始于细胞膜受体如 EGFR、胰岛素样生长因子受体-1 受体(insulin-like growth factor 1 receptor,IGF1R)、血小板衍生生长因子受体(platelet derived growth factor receptor,PDGFR)等的细胞增殖、分化信号通路的分子开关,主要激活 Raf/Raf/ERK 和 PI3K/Akt/mTOR 两条信号途径而参与细胞增殖、分化和凋亡等生理过程。Ras 的基因突变、表达异常是肿瘤细胞发生和演化的关键性事件之一,是重要的药物靶点之一[22]。

1.3　BRAF　BRAF 属于 Raf 家族 3 个成员之一,激酶活性最强,是 Ras 下游的关键性信号蛋白之一。BRAF 基因突变,表达异常在三个成员中最高,约 8% 恶性肿瘤携带有突变的 BRAF 基因,如 50% 的黑色素瘤、40% 乳头状甲状腺癌、30% 卵巢癌、10% 结肠直肠癌、2% ~3% 肺癌等[23]。研究显示,姜黄素作用于人肾癌细胞 Caki-2 可降低 p-BRAF 蛋白表达,并可同时降低 ras GTP 酶蛋白 H(Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog,HRAS)、丝裂原活化蛋白激酶 1/2(mitogen-activated protein kinase 1/2,MER1/2)和 Bcl-2 的蛋白表达,增加 Bax 蛋白表达,从而抑制细胞增殖,诱导细胞凋亡[13]。升麻中的环菠萝蜜烷三萜与人乳腺癌细胞 MCF-7、人肝癌细胞 HepG、人肝癌细胞阿霉素耐药株 HepG2/ADM、人宫颈癌细胞 Hela、前列腺癌细胞 PC-3 及人正常乳腺上皮 MCF-10A 细胞孵育,可降低癌细胞内 BRAF 表达及其下游的 ERK1/2 和 Akt 表达,并引起细胞内 Bcl-2 表达减少,Bax 表达增加,cyclinB1 和 CDK1 的表达也降低,从而抑制细胞增殖,阻滞细胞于 G2/M 期,诱导细胞凋亡[14]。一种山木瓜提取物氧杂蒽酮可抑制食管癌 TE1 和 KYSE150 细胞 BRAF、Raf 丝氨酸苏氨酸蛋白激酶 C(C-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase, C-RAF)的表达,进而降低 Raf/MEK/ERK 途径 RAF 下游 p-MEK、p-ERK 的蛋白表达,cyclinB1 表达也降低,细胞被阻滞于 G2/M 期,细胞增殖被抑制。并可下调 MMP2 表达,癌细胞迁徙和侵袭力减弱,阻止肺转移瘤的形成[15]。

1.4　c-Myc　c-Myc 是 Myc 家族的成员之一,是转录因子,与 MAX 形成异二聚体后,与 DNA 上 E-boxes结合,激活靶基因[24]。c-Myc 的功能涉及细胞增殖、细胞周期、分化及凋亡,其基因异位、扩增或 c-Myc 相关通路的基因突变[24]可导致超表达。约 20% 的恶性肿瘤与 c-Myc 的异常表达有关,c-Myc 是驱动癌基因,已成为最重要的药物作用靶点之一,也是目前临床遭遇棘手的癌细胞耐药问题的关键性基因[24]。

在天然药物及其提取物研究方面,槲皮素可诱导细胞 c-Myc 及 β-catenin 和 cyclin D1 mRNA 表达下降,通过 Wnt/β-catenin 通路抑制前列腺癌 PC-3 细胞增殖,诱导细胞凋亡[16]。c-Myc 和 HIF-α 是主要促糖酵解的转录因子,蟾蜍灵(蟾酥的主要成分)处理宫颈癌细胞,可导致 c-Myc 和 HIF-1α 蛋白表达下降,

下调葡萄糖转运蛋白 1 和己糖激酶 2 的表达,从而降低肿瘤细胞内糖酵解,抑制细胞增殖[17]。雷公藤内酯酮可通过抑制 c-Myc 和人端粒酶逆转录酶(human telomerase reverse transcriptase,hTERT)表达,活化可促进细胞老化的周期蛋白依赖激酶抑制因子 2A(cyclin dependent kinase inhibitor 2A,P16)和 P21 的表达及 DNA 损伤诱导转录因子 3(DNA damage inducible transcript 3,DDIT3)表达,使白血病细胞老化、凋亡[18]。

1.5 c-Fos c-Fos 属于立早基因,它与 c-Jun 结合而具有转录激活活性,这种 c-Fos-c-Jun 异源聚合体为 AP-1 转录因子,可结合靶基因启动子和增强子区域的 TPA 反应元件(5′-TGAG/CTCA-3′,TPA response elements,TREs)和 cAMP 反应元件(5′-TGACGTCA-3′, cAMP response elements, CREs)等,调控下游基因表达,促进细胞增殖及转化[25]。c-Fos 过度表达可见于肝癌、食管癌、卵巢癌、胃癌、宫颈癌、甲状腺乳头状癌等[25]。研究发现靛玉红衍生物 PHⅡ-7 可降低 c-Fos 超表达乳腺癌细胞 MCF-7/ADR(阿霉素耐药株)的表达状态,抑制细胞增殖。并且这种抑制作用通过转染 shRNA 也证明降低 c-Fos 表达可抑制人乳腺癌细胞阿霉素耐药株 MCF-7/ADR 增殖[19]。MMP-9 是肿瘤细胞侵袭过程中的重要蛋白水解酶。白杨磺酸可抑制 c-Fos 和 c-Jun 上游激活途径中 JNK1/2 和 ERK1/2 的磷酸化,从而抑制 c-Fos 和 c-Jun 的磷酸化,抑制 AP-1 的活性,导致 MMP-9 表达下降,阻止肿瘤细胞的浸润过程[20]。另一项研究显示常山酮可抑制 c-Fos 表达,下调 NF-κB 表达,进而抑制 MMP-9 磷酸化,阻止乳腺癌 MCF-7 和 MDA-MB-231 细胞的迁徙和侵袭,抑制细胞增殖,诱导细胞凋亡[21]。

2 天然药物及其提取物靶向抑癌基因的表达调控作用(表 2,图 1) 抑癌基因分为控制细胞生长和分化的门卫基因(gatekeeper)和维护基因组稳定的维护基因(caretaker),对癌基因及与细胞增殖、迁移及抗凋亡等相关的活化过程起抑制作用[26]。肿瘤细胞内抑癌基因的失活,表达减少或缺失是肿瘤细胞形成和进一步演化不可或缺的一部分[26]。天然药物及其提取物可活化、增强抑癌基因表达而达到抑制、逆转或杀伤肿瘤细胞的作用,是其治疗肿瘤的重要机制之一。

2.1 PTEN PTEN 基因位于 10q23.31,编码 403 个氨基酸的蛋白质,定位于胞浆、核膜和核内,是唯一具有蛋白磷酸酶和脂质磷酸酶双重活性的抑癌基因[27]。PTEN 主要通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路、FAK 通路、Raf/MEK/ERK 通路等阻滞细胞活化信号向细胞内传导,抑制细胞增殖和迁移[27]。研究表明 30% ~40%乳腺癌、24% ~75%急性白血病、30% ~60%黑色素瘤、5% ~30%结肠癌和 24% ~44%非小细胞肺癌等多种恶性肿瘤存在 PTEN 基因缺失或突变引起的表达缺陷[27]。

在天然药物及其提取物针对 PTEN 基因的表达方面,厚朴酚作用于鼻咽癌 CNE-1 细胞促进 PTEN 表达,抑制 pAkt 及 pmTOR 表达而通过 PTEN/PI3k/Akt 信

表 2 天然药物及其提取物对抑癌基因表达调控及其对癌细胞影响

天然药物/提取物	抑癌基因	基因位置/分子量	促进靶抑癌基因表达对癌细胞的影响	常见靶抑癌基因表达异常的肿瘤
厚朴酚[28] 黄芩苷[29] 丹参酮[30]	PTEN	10q23.31/47 kD	抑制细胞增殖、迁徙和侵袭,诱导细胞凋亡	乳腺癌、急性白血病、黑色素瘤、结肠癌、非小细胞肺癌
白藜芦醇[31] 类黄酮[32] 木兰苷[33] 二氢青蒿素[34]	P53	17p13.1/44 kD	阻滞细胞于 G2/M 期,抑制细胞增殖并诱导细胞发生凋亡	野生型 P53 为 58%
氧化苦参碱[35] 雷公藤内酯酮[36] 白英提取物[37]	P16	9p21/16.5 kD	阻滞细胞于 G0/G1 期,抑制细胞增殖,诱导细胞凋亡	非小细胞肺癌、胃癌、结肠癌、前列腺癌、胰腺癌、口腔癌、头颈部鳞状细胞癌、黑色素瘤、Burkitt′s 淋巴瘤
12-去氧佛波醇-13-棕榈酸酯[38]	VHL	3p25.3/24 kD	抑制细胞增殖	神经系统血管细胞瘤、视网膜血管母细胞瘤、肾细胞癌、肾囊肿、附睾囊腺瘤
藤黄酸[39] β-榄香烯[40] 天花粉蛋白[41]	APC	5q22.2/312 kD	抑制细胞增殖,阻滞细胞于 G2/M 期,诱发细胞凋亡	结肠直肠癌、胃癌、乳腺癌、甲状腺癌、卵巢癌、肺癌

中国中西医结合杂志

号通路达到抑制细胞增殖、迁徙和侵袭的抗肿瘤作用[28]。黄芩苷作用于人胃癌细胞株 MGC-803 和 BGC-823 细胞可上调 PTEN、P53 和金属蛋白酶组织抑制因子 3(tissue inhibitor of metalloproteinase 3,TIMP3)的表达,下调基质金属蛋白酶 3(matrix metalloproteinase 3,MMP3)的表达,从而抑制细胞增殖和迁移[29]。丹参酮作用于非小细胞肺癌 Glc-82 可上调 PTEN 表达及 P53 和 P21 的表达,降低 p-Akt 表达,并可降低抗凋亡分子 Bcl-2、Bcl-xl 表达,增加 Bax 表达及 Caspase-3/9 和多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶-1[poly(ADP-ribose) polymerase 1,PARP1]的表达,从而抑制细胞增殖[30]。

2.2　P53　P53 是转录因子,为重要的抑癌基因之一。P53 本身或通过激活其下游数百个靶基因而参与阻滞细胞周期,抑制细胞增殖,DNA 修补和促进细胞凋亡等途径达到控制细胞生长和清除损伤和变异细胞的作用。研究显示,12 种常见肿瘤野生型 P53 分别为:乳腺癌 67.1%、肺腺癌 48.2%、肺鳞癌 20.7%、子宫内膜癌 72.2%、多形性胶质母细胞瘤 71.7%、膀胱移行细胞癌 50.0%、肾透明细胞癌 97.8%、头颈部鳞癌 30.2%、结直肠癌 41.4%、卵巢浆液癌 5.4%、急性髓系白血病 92.5%[42]。总体野生型 P53 为 58%[42]。在中药研究方面,白藜芦醇作用于肺腺癌细胞 A549 可上调 P53 和 Bax 表达,细胞被阻止于 S 期,细胞发生凋亡[31]。姜的提取物类黄酮作用于肝癌细胞 HepG2 可上调 P53 和 P21 的表达,降低细胞周期蛋白 D1(cyclin D1)和周期蛋白依赖性激酶 4(cyclin dependent kinase 4,CDK4)的表达,阻滞细胞于 G2/M 期,并可激活 Caspase-3/9,诱导细胞凋亡[32]。木兰苷作用于前列腺癌 PC-3 和 Du-145 细胞体外和体内均可上调 P53 和 P21 表达,下调 Akt 表达,抑制细胞增殖并诱导细胞发生凋亡[33]。二氢青蒿素联合放疗可使人肺腺癌 GLC-82 细胞 P53 和 P21 蛋白的表达增高,同时下调 Bcl-2 的蛋白表达,增加放射的敏感性。从而阻滞 GLC-82 细胞于 G0/G1 期,并诱导细胞凋亡[34]。

2.3　P16　P16 基因于 1992 年由 Travis 等发现,是继 P53 后又一重要的抑癌基因[43]。P16 基因位于 9p21.3,编码由 156 个氨基酸组成的蛋白质。它主要通过 cyclinD-CDK4/-CDK6/pRb-E2F 途径阻止细胞进入 S 期和 DNA 合成[35]。近来研究显示氧化苦参碱作用于人结肠腺癌细胞株 SW620,可使其 P16 表达升高,而 cyclinD1 和 CDK4 表达下降。细胞被阻止于 G1 期,抑制细胞增殖并诱发细胞凋亡[36]。雷公藤内酯酮作用于白血病 U937 和 HL-60 细胞可使其 P16、P21 及 DDIT3 表达增加,而 TERT 和 c-Myc 表达下降,达到抑制细胞增殖,诱导细胞凋亡[37]。白英的提取物作用于口腔癌细胞 HSC-3、SAS 和 CAL-27 可增加 P16、P21、CDK21 和 cyclinD1 的表达量,并能抑制抗凋亡蛋白 Bcl-2 和 Bcl-xl 的表达,增加 Bax 和 Bad 的表达。阻止细胞于 G0/G1 期,抑制细胞增殖,诱导细胞凋亡[44]。P16 基因突变、缺失和甲基化会引起 P16 失活、表达下降而导致细胞周期加速、过度增殖,肿瘤组织形成。研究发现 P16 异常表达可见于非小细胞肺癌 33%、胃癌 81.6%、结肠癌 11.9%、前列腺癌 47.6%、胰腺癌 11.8%、口腔癌 60.0%、头颈部鳞状细胞癌 57.0%、黑色素瘤 25.9%、Burkitt's 淋巴瘤 72.5%。所以 P16 是药物作用的重要靶点之一[35]。

2.4　VHL　VHL 定位于染色体 3p25.3,取名于希佩尔·林道综合征(von hippel-lindau syndrome,VHL)。癌细胞内 VHL 基因表达较少或缺失,主要通过 VHL/HIF 通路导致肿瘤细胞增殖、生存和血管形成[38]。研究显示狼毒大戟根部提取物 12-去氧佛波醇-13-棕榈酸酯在缺氧的情况下可促进乳腺癌 MCF-7 细胞 VHL 的产生,并抑制 HIF-1α 的产生,扭转在缺氧情况下肿瘤细胞 HIF-1α 的增多,从而通过 HIF-1α/VHL 途径降低 VEGF 的产生,抑制细胞增殖[45]。但天然药物及其提取物对肿瘤细胞内 VHL 表达影响的研究较少,还有待于进一步深入研究。

2.5　APC　APC 基因于 1986 年由 Herrera 发现,位于 5q22.2,编码 2843 个氨基酸的 APC 蛋白[39]。癌细胞内 APC 基因表达减少或缺失,从而使得 β-catenin 不能充足与 APC 结合,而免于被降解,胞浆内聚集穿入细胞核引起 c-Jun、cyclinD1 和 c-Myc 等基因异常转录活化。APC 失活、表达减少见于结肠直肠癌、胃癌、乳腺癌、甲状腺癌、卵巢癌和肺癌等[39]。研究表明藤黄酸作用于人结肠癌 SW480 细胞可显著上调 APC 表达,通过抑制 Wnt/β-catenin 通路抑制细胞增殖,阻滞细胞于 G2/M 期,并诱发细胞凋亡[40]。β-榄香烯(从姜科植物莪术中提取的抗癌有效成分)作用于人肝癌细胞株 HepG2 可使其 APC 和 Axin 表达增高,而 β-catenin 表达减少,从而抑制细胞增殖[41]。天花粉蛋白处理宫颈癌细胞 Hela 和 CaSki 可恢复甲基化的 APC 和 TSLC1 的表达,并降低 DNMT1 的活性,抑制肿瘤细胞的增殖[46]。APC 表达缺失可导致Wnt/β-catenin通路持续活化而引起细胞增殖和迁徙。此外,APC 还具有调节细胞周期,DNA 的复制和修补、凋亡等作用,是药物作用的重要

靶点,尤其是结肠、直肠癌的药物治疗[39]。

3 总结与展望 天然药物及其提取物可对癌细胞在增殖、分化和迁移等重要信号途径中如 Raf/MEK/ERK、PI3K/Akt/mTOR、Wnt/β-catenin、VHL/HIF、P53 及 P16 等起关键性作用的癌基因和抑癌基因的表达进行调控,从而达到抑制肿瘤细胞增殖、迁移,诱导肿瘤细胞凋亡的抗癌作用。无论针对癌基因还是抑癌基因均可抑制肿瘤细胞生长(100%),诱发细胞凋亡(80%)。这些结果与癌基因和抑癌基因所介导的信号途径参与细胞的增殖和凋亡过程有关。调节 HER2、KRAS、BRAF 和 c-Fos 癌基因,PTEN 抑癌基因还可抑制肿瘤细胞迁徙或血管的形成(50%)。针对癌细胞恶性化(迁移和血管形成)方面,调控癌基因较调控抑癌基因可能存在更大作用,其差异性需待进一步研究。

针对癌基因和抑癌基因作用的研究是未来天然药物及其提取物解决其抗癌作用精准靶点的核心。但也应注意野生型 P53 为抑癌基因,而突变型 P53 则转化成癌基因,突变型 P53 约占各类肿瘤的 42%,因此对于这类肿瘤应采取抑制突变型而促进野生型 P53 表达的两种治疗策略。此外,天然药物及其提取物对基因表达呈多靶点调控,药物作用于信号途径上游的靶基因可能导致其下游基因分子表达的变化,并且可通过通路交叉出现放大效应。所以目前所研究的各种天然药物及其提取物对肿瘤细胞分子靶向机制还需深入梳理、分析,以期进一步明确天然药物及其提取物的精准基因靶点。

参 考 文 献

[1] Bollu LR, Mazumdar A, Savage MI, et al. Molecular pathways: targeting protein tyrosine phosphatases in cancer [J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(9): 2136-2142.

[2] 董福光, 邓彦, 马明越, 等. 中草药抗肺癌细胞的分子机制[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(4): 1188-1190.

[3] 张武广, 舒琦瑾. 中医药与靶向药物治疗非小细胞肺癌的研究进展[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(3): 380-384.

[4] Croce CM. Oncogenes and cancer [J]. N Engl J Med, 2008, 358(5): 502-511.

[5] Arteaga CL, Engelman JA. ERBB receptors: from oncogene discovery to basic science to mechanism-based cancer therapeutics [J]. Cancer Cell, 2014, 25(3): 282-303.

[6] Liu Q, Bae I, Qian L, et al. HER-2/EGFR, the major targets for anti-metastasis effect of tetraarsenic oxide on SKBR3 breast cancer cells [J]. J Chin Pharm Sci, 2017, 26(2): 87-94.

[7] Liu J, He C, Zhou K, et al. Coptis extracts enhance the anticancer effect of estrogen receptor antagonists on human breast cancer cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 378(2): 174-178.

[8] Shiu LY, Liang CH, Huang YS, et al. Downregulation of HER2/neu receptor by solamargine enhances anticancer drug-mediated cytotoxicity in breast cancer cells with high-expressing HER2/neu [J]. Cell Biol Toxicol, 2008, 24(1): 1-10.

[9] 彭程, 孙美灵, 苏婧婧, 等. 新藤黄酸通过 Ras/Raf/Erk 信号通路诱导肺腺癌 A549 细胞凋亡的研究[J]. 中药新药与临床药理, 2016, 27(2): 189-193.

[10] 赵若, 周坤福, 张旭, 等. 桔梗皂苷-D 抑制非小细胞肺癌 H460 和 A549 细胞黏附、侵袭和迁移的作用机制研究[J]. 中国药理学通报, 2015, 31(2): 241-247.

[11] Wang C, Zhang Z, Wang Y, et al. Cytotoxic indole alkaloids against human leukemia cell lines from the toxic plant Peganum harmala [J]. Toxins (Basel) 2015, 7(11): 4507-4518.

[12] Zhang HF, Wu D, Du JK, et al. Inhibitory effects of phenolic alkaloids of Menispermum dauricum on gastric cancer *in vivo* [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(24): 10825-10830.

[13] 高晋生, 李囿松, 刘丽坤, 等. 姜黄素对人肾癌 Caki-2 细胞生长和凋亡的影响及其机制[J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(9): 1730-1733.

[14] Sun HY, Liu BB, Hu JY, et al. Novel cycloartane triterpenoid from *Cimicifuga foetida* (Sheng ma) induces mitochondrial apoptosis via inhibiting Raf/MEK/ERK pathway and Akt phosphorylation in human breast carcinoma MCF-7 cells [J]. Chin Med, 2016, 11(1): 1-11.

[15] Ding Z, Lao Y, Zhang H, et al. Griffipavixanthone, a dimeric xanthone extracted from edible plants, inhibits tumor metastasis and proliferation via downregulation of the RAF pathway in esophageal cancer [J]. Oncotarget, 2016, 7(2): 1826-1837.

[16] 张智慧, 白吉祥. 槲皮素抑制人前列腺癌 PC-3 细胞增殖及与 Wnt/β-catenin 信号通路的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(16): 144-147.

[17] 刘霏, 李浩然, 程玺, 等. 蟾蜍灵对宫颈癌细胞的增殖抑制作用及其机制研究[J]. 中国癌症杂志, 2015, 25(10): 780-784.

[18] Pan Y, Meng M, Zheng N, et al. Targeting of multiple senescence-promoting genes and signaling pathways by triptonide induces complete senescence of acute myeloid leukemia cells [J]. Biochem Pharmacol, 2017, 126: 34-50.

[19] 师锐赞, 胡晓玲, 彭洪薇, 等. 靛玉红衍生物 PHⅡ-7 通过抑制 c-fos 表达抗乳腺癌耐药株 MCF-7/ADR 增

中国中西医结合杂志

殖[J]. 中药药理与临床, 2012, 28(2): 39 -42.
[20] Xia Y, Lian S, Khoi PN, et al. Chrysin inhibits tumor promoter-induced MMP-9 expression by blocking AP-1 via suppression of ERK and JNK pathways in gastric cancer cells [J]. PLoS One, 2015, 10(4)1 -16.
[21] Jin ML, Park SY, Kim YH, et al. Halofuginone induces the apoptosis of breast cancer cells and inhibits migration via downregulation of matrix metalloproteinase-9 [J]. Int J Oncol, 2014, 44(1): 309 -318.
[22] Nussinov R, Tsai CJ, Chakrabarti M, et al. A new view of ras isoforms in Cancers [J]. Cancer Res, 2016, 76(1): 18 -23.
[23] Obaid NM, Bedard K, Huang WY. Strategies for overcoming resistance in tumours harboring BRAF mutations [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(3): 1 -15.
[24] Dang CV. MYC on the path to cancer [J]. Cell, 2012, 149(1): 22 -35.
[25] Papoudou-Bai A, Hatzimichael E, Barbouti A, et al. Expression patterns of the activator protein-1 (AP-1) family members in lymphoid neoplasms [J]. Clin Exp Med, 2017, 17(3): 291 -304.
[26] Morris LG, Chan TA. Therapeutic targeting of tumor suppressor genes [J]. Cancer, 2015, 121(9): 1357 -1368.
[27] Milella M, Falcone I, Conciatori F, et al. PTEN: multiple functions in human malignant tumors [J]. Front Oncol, 2015, 5(24): 1 -14.
[28] 曲莉, 张蕊. 和厚朴酚对鼻咽癌细胞株的增殖、迁移与侵袭能力的影响及机制[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2017, 31(2): 88 -95.
[29] 王宏伟, 李海龙, 陈凤琴, 等. 黄芩苷抑制人胃癌 MGC-803 和 BGC-823 细胞的迁移及分子机制[J]. 肿瘤, 2016, 36(10): 1114 -1121.
[30] Ye YT, Zhong W, Sun P, et al. Apoptosis induced by the methanol extract of *Salvia miltiorrhiza Bunge* in non-small cell lung cancer through PTEN-mediated inhibition of PI3K/Akt pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2017, 200: 107 -116.
[31] 邹俊勇, 陆国华, 周建英. 白藜芦醇对 A549 肺腺癌细胞促凋亡机制的研究[J]. 中华中医药学, 2016, 34(5): 1134 -1138.
[32] Elkady AI, Abu-Zinadah OA, Hussein RAEH. Crude flavonoid extract of medicinal herb Zingibar officinal inhibits proliferation and induces apoptosis in hepatocellular carcinoma cells [J]. Oncol Res, 2017, 25(6): 897 -912.
[33] Huang Y, Zou X, Zhang X, et al. Magnolin inhibits prostate cancer cell growth *in vitro* and *in vivo* [J]. Biomed Pharmacother, 2017, 87: 714 -720.
[34] 左占杰, 王松涛, 江莉祥, 等. 二氢青蒿素联合放疗对肺癌 GLC-82 细胞凋亡的影响及机制研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 24(10): 1220 -1224.
[35] Zhao R, Choi BY, Lee MH, et al. Implications of genetic and epigenetic alterations of CDKN2A (p16 (INK4a)) in cancer [J]. EBio Medicine, 2016, 8: 30 -39.
[36] 张绪慧, 郑堰心, 张丽, 等. 氧化苦参碱对人结肠癌 SW620 细胞 p16/cyclinD1/CDK4 通路的影响[J]. 中草药, 2014, 45(15): 2201 -2205.
[37] Pan Y, Meng M, Zheng N, et al. Targeting of multiple senescence-promoting genes and signaling pathways by triptonide induces complete senescence of acute myeloid leukemia cells [J]. Biochem Pharmacol, 2017, 15(126): 34 -50.
[38] Gossage L, Eisen T, Maher ER. VHL, the story of a tumour suppressor gene [J]. Nat Rev Cancer, 2015, 15(1): 55 -64.
[39] Lesko AC, Goss KH, Prosperi JR. Exploiting APC function as a novel cancer therapy [J]. Curr Drug Targets, 2014, 15(1): 90 -102.
[40] 杨平, 曹杰, 张通, 等. 藤黄酸抑制人结肠癌 SW480 细胞增殖过程中 APC 蛋白的表达变化[J]. 热带医学杂志, 2013, 13(6): 726 -736.
[41] 张义敏, 田明涛, 李萍, 等. β-榄香烯对人肝癌细胞 HepG2 增殖的影响及机制探讨[J]. 山东医药, 2016, 56(18): 29 -31.
[42] Kandoth C, McLellan MD, Vandin F, et al. Mutational landscape and significance across 12 major cancer types [J]. Nature, 2013, 502(7471): 333 -339.
[43] Travis J. Closing in on melanoma susceptibility gene[J]. Science. 1992, 258(5085): 1080 -1081.
[44] Chiu CH, Chou YC, Lin JP, et al. Chloroform extract of *solanum lyratum* induced G0/G1 arrest via p21/p16 and induced apoptosis via reactive oxygen species, caspases and mitochondrial pathways in human oral cancer cell lines [J]. Am J Chin Med, 2015, 43(7): 1453 -1469.
[45] 杨莹, 刘吉成, 丛欢, 等. 12-去氧佛波醇-13-棕榈酸酯对人乳腺癌 MCF-7 细胞 VEGF 表达的影响及其相关机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(2): 120 -124.
[46] Huang Y, Song H, Hu H, et al. Trichosanthin inhibits DNA methyltransferase and restores methylation-silenced gene expression in human cervical cancer cells [J]. Mol Med Rep, 2012, 6(4): 872 -878.

(收稿: 2017 -05 -05　在线: 2018 -05 -14)
责任编辑: 赵芳芳

中国中西医结合杂志