

· 综述 ·

内质网应激对肿瘤发生发展的影响及中医药的干预作用

彭孟凡, 苗晋鑫, 田硕, 王雪, 路海涛, 苗明三*
(河南中医药大学, 郑州 450046)

[摘要] 内质网是真核细胞内负责蛋白质、类固醇、脂类和糖类合成以及钙依赖性信号转导的重要细胞器,内质网稳态对维持机体正常功能具有重要意义。内质网稳态失衡可诱发内质网应激(ERS),参与消化系统、呼吸系统、循环系统、神经系统、生殖系统和内分泌系统等疾病的发生与发展,影响机体健康。在众多疾病中,肿瘤的致死率、致残率和复发率均较高,严重危及国民健康。因异于正常细胞的无限增殖的生存特点,肿瘤细胞常暴露于缺氧、缺血、增殖过度、饥饿等各种内外刺激中,导致细胞内蛋白质平衡遭到破坏,存在一定程度ERS,以促进自身存活。研究表明,ERS在多种肿瘤中扮演重要角色,对肿瘤细胞的生存具有双重作用,既可通过激活一系列适应性反应促进肿瘤细胞生存,又可诱发ERS相关凋亡通路,促进肿瘤细胞死亡,抑制肿瘤生长和侵袭。而随着ERS在肿瘤中的多种作用不断被报道,较多学者已尝试从ERS的角度干预肿瘤的进展。中医药对肿瘤的治疗作用已得到广泛认可,能从多个方面参与肿瘤的调节,包括ERS,放化疗抵抗,化疗致胃肠道不良反应,术后复发和转移等。但目前,从ERS角度探究中医药抗肿瘤作用报道相对较少。鉴于此,本文从ERS对肿瘤发生发展的影响和中医药经ERS干预肿瘤的进展2个方面进行阐述,以期对肿瘤的治疗提供新的方向。

[关键词] 内质网应激; 未折叠蛋白应答; 细胞凋亡; 侵袭和转移; 中药

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)22-0215-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20212227

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210928.0124.002.html>

[网络出版日期] 2021-09-28 12:39

Effect of Endoplasmic Reticulum Stress on Tumorigenesis and Development and Intervention of Traditional Chinese Medicine: A Review

PENG Meng-fan, MIAO Jin-xin, TIAN Shuo, WANG Xue, LU Hai-tao, MIAO Ming-san*
(Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

[Abstract] Endoplasmic reticulum (ER) is an important organelle responsible for protein, steroid, lipid and carbohydrate synthesis and calcium-dependent signal transduction in eukaryotic cells. ER homeostasis is essential for normal cell function. ER homeostasis imbalance can induce ER stress (ERS), which participates in the occurrence and development of diseases of the digestive system, respiratory system, circulatory system, nervous system, reproductive system, and endocrine system, and affects body health. Among various diseases, cancers seriously endanger people's health due to its high mortality rate, disability rate, and recurrence rate. Due to the survival characteristics of unlimited proliferation, tumor cells are often exposed to various internal and external stimuli such as hypoxia, ischemia, excessive proliferation, and starvation, which destroy intracellular protein balance and induce ERS to some extent for survival. ERS plays a major role in various tumors and has

[收稿日期] 20210802(007)

[基金项目] 国家中医药管理局标准化项目(GZY-FJS-2020-219);河南省自然青年科学基金项目(202300410259);河南省重大公益专项(201300310100);河南省药品监督管理局科技计划项目(2020DB050-55);中国博士后科学基金特别项目(2021T140184);河南省博士后科研启动项目(202001043)

[第一作者] 彭孟凡,在读博士,从事药理学研究,E-mail:pengmengfanfan@163.com

[通信作者] *苗明三,博士,教授,从事中药药理学研究,E-mail:miaomingsan@163.com

dual functions in the survival of tumor cells: promoting the survival of tumor cells by activating a series of adaptive responses, while inducing ERS-related apoptosis pathways, so as to promote tumor cell death and inhibit tumor growth and invasion. As multiple functions of ERS in tumors are reported, many scholars have tried to intervene in the progress of tumors from the perspective of ERS. The therapeutic effect of traditional Chinese medicine (TCM) on tumors has been widely recognized. TCM can participate in the regulation of tumors from many aspects, including ERS, chemoradiotherapy resistance, gastrointestinal adverse reactions caused by chemotherapy, postoperative recurrence and metastasis. Since there are few reports on the antitumor effect of TCM from the perspective of ERS, this paper expounds the influence of ERS on tumorigenesis and development and the progress of TCM intervention in tumor through ERS, in order to provide a new direction for tumor treatment.

[Keywords] endoplasmic reticulum stress; unfolded protein response; apoptosis; invasion and metastasis; traditional Chinese medicine

近年来,恶性肿瘤的发病率、死亡率急剧上升,成为威胁人类健康和经济发展的重大公共问题。肿瘤的研究热点多集中于遗传因素、免疫逃逸、细胞凋亡和增殖信号的失衡、原癌基因和抑癌基因的表达失衡、能量代谢的异常和肿瘤微环境等方面^[1-2],研究成果使得在肿瘤的筛查、诊断、治疗等方面取得了长足进步,但远期效果仍不可观。研究表明,内质网应激(ERS)在多种实体瘤中激活,并与肿瘤细胞血管生产、基因组不稳定性、放化疗抵抗、自噬、异常能量代谢、侵袭和转移等^[3-5]多种恶性生物学行为相关。

较之正常细胞,由于肿瘤局部的微环境及对蛋白质合成的高要求,肿瘤细胞能独特地依赖于ERS而存活。但当ERS持续存在且强度过大时,其又可诱导肿瘤细胞的凋亡。因此,靶向抑制或增强肿瘤细胞ERS途径,将改善肿瘤细胞的恶性生物学行为,最终促进肿瘤细胞的凋亡。研究表明,中药单体、粗提物或复方等可通过增强或抑制ERS影响肿瘤细胞的多种生物学行为^[6-7]。鉴于ERS对肿瘤细胞的双重作用、中医药对ERS的双向调节作用,文章主要从ERS对肿瘤发生发展的影响和中医药经ERS干预肿瘤的进展2个方面展开,以期为肿瘤的治疗提供研究思路 and 理论依据。

1 ERS

病毒感染、营养缺乏、钙超载、乏氧等均可造成细胞内质网功能障碍,导致错误或未折叠蛋白蓄积,诱发ERS^[8]。ERS状态下,细胞启动内质网相关降解途径(ERAD)和未折叠蛋白应答(UPR)进行自我适应性保护,促使细胞恢复稳态和存活。ERAD途径可通过泛素-蛋白酶体系或自噬-溶酶体系统降解细胞内延迟或错误折叠蛋白,减轻ERS,促进细

胞在蛋白毒性压力下的存活^[9-10]。UPR主要通过肌醇需求激酶1(IRE1),蛋白激酶R样内质网激酶(PERK)和活化转录因子6(AFT6)与葡萄糖调节蛋白78(GRP78,又名BIP)解离,分别激活相应的转导通路,最终增强未折叠蛋白折叠能力、停止蛋白质翻译,恢复Ca²⁺转运,以减轻ERS,促进细胞存活。而当ERS持续存在或强度过大时,IRE1,PERK,AFT6可通过诱导下游凋亡相关蛋白,如生长停滞及DNA损伤诱导蛋白153(GADD153,又名CHOP,DDIT3),B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)家族和含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(Caspase)家族相关蛋白的表达,诱发细胞凋亡^[11-13]。

肿瘤细胞因异于正常细胞的无限增殖的生存特点,常暴露于缺氧、缺血、增殖过度、凋亡受阻、饥饿等各种内外刺激中,导致细胞内蛋白质平衡遭到破坏,存在一定的ERS,从而保护肿瘤细胞的存活。综上,肿瘤细胞内存在低于阈值的ERS可促进其存活,在此基础上过度激活或抑制ERS则可逆转促存活至促凋亡,发挥抗肿瘤作用。

2 ERS对肿瘤发生及发展的影响

ERS能通过影响肿瘤细胞凋亡、自噬、侵袭和转移、能量代谢、放化疗抵抗等方面参与肿瘤的发生和发展,见图1。因ERAD途径主要通过降解相关蛋白,发挥对肿瘤细胞的保护作用;而UPR则可视ERS的程度和(或)持续时间,分阶段发挥促肿瘤细胞存活和凋亡作用^[14]。因此,后续主要介绍UPR相关通路对肿瘤的影响。

2.1 ERS参与肿瘤细胞凋亡 ERS是除死亡受体通路与线粒体通路以外,诱导细胞凋亡的另一重要途径。与正常细胞比较,肿瘤细胞由于局部的微环境及对蛋白质合成的高要求,能独特地依赖于ERS

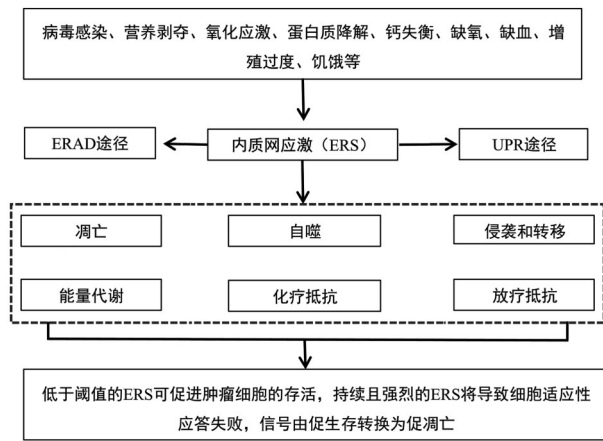


图1 ERS对肿瘤发生及发展的影响

Fig. 1 Effect of ERS on tumorigenesis and development

而存活。在此基础上,增强或抑制ERS均可破坏肿瘤细胞的生存条件,诱导其凋亡。

放疗可诱导低强度的ERS,降低肿瘤细胞放疗敏感性,激活其自适应生存信号。在放疗的基础上,采用Salburinal阻断ERS能增加射线诱导的人头颈鳞癌细胞凋亡^[15]。槐耳清膏可诱导肝癌Hep3B细胞及HepG2细胞凋亡,同时激活ERS。进一步采用ERS抑制剂4-苯基丁酸(4-PBA)联合槐耳清膏发现,槐耳清膏诱导的ERS可抑制肝癌细胞凋亡,而联用4-PBA后可抑制肝癌细胞ERS的发生,增加细胞凋亡率和降低细胞活力^[16]。ERAD抑制剂NMS-873可通过破坏ERAD途径激活UPR,增强放疗介导的食管癌细胞ERS强度,诱导其凋亡^[10]。4-PBA抵消部分由奥沙利铂引起的乳腺癌MDA-MB-231细胞促凋亡蛋白Caspase-3、Bcl-2相关X蛋白(Bax)升高和抑凋亡蛋白Bcl-2降低的现象,减少肿瘤细胞凋亡^[17]。ERS增敏剂塞来昔布联合奥利司他可增加黏液性结肠癌MCC细胞和dnTCF-LS174T细胞中ERS标记物水平,最终抑制细胞活力、诱导细胞ERS-依赖性凋亡,敲除CHOP则不能激活凋亡通路^[18]。综上,激活或抑制肿瘤细胞ERS均有可能诱导其凋亡,发挥抗肿瘤作用。

2.2 ERS参与肿瘤细胞自噬 自噬是细胞的一种“自我进食”现象,在肿瘤早期发挥抗癌功能,在肿瘤进展期可增强缺氧区实体瘤细胞的存活。ERS诱导的凋亡和自噬具有共同的上游信号通路PERK, IRE1 α 和ATF6等^[19]。研究表明,一方面在肿瘤治疗过程中,自噬能作为保护机制介导多药耐药,抑制自噬能使耐药肿瘤细胞重获敏感性,增强抗癌效果。另一方面,增强肿瘤细胞自噬,可诱导其自噬性死亡^[20-21]。

ERS状态下,PERK和IRE1通路作为自噬-凋亡的串扰通路可上调人结肠癌HCT116细胞中自噬受体基因NBR1, SQSTM1/p62和BNIP3L/Nix等的转录。而抑制PERK和IRE1,则可消除HCT116细胞中NBR1, SQSTM1/p62和BNIP3L/Nix转录上调现象^[22]。研究表明,4-PBA预处理可抵消部分维生素E琥珀酸酯引起的胃癌SGC-7901细胞Beclin1 mRNA, LC3 mRNA, LC3点状荧光聚集程度增加的现象,抑制细胞自噬;采用衣霉素激活ERS则可增加SGC-7901细胞中LC3点状荧光的聚集程度,增强细胞自噬^[23]。研究发现,4-PBA可抵消部分由奥沙利铂引起的乳腺癌MDA-MB-231细胞自噬相关蛋白LC3-II/LC3-I, p62和Beclin1升高现象,减弱乳腺癌细胞自噬水平^[17]。

2.3 ERS参与肿瘤侵袭和转移 细胞外基质(ECM)降解和上皮细胞间质化(EMT)是肿瘤出现侵袭、转移的关键环节。基质金属蛋白酶(MMPs)可通过调节细胞外基质影响肿瘤的侵袭和转移,血管内皮细胞生长因子(VEGF)能通过促进新生血管生成参与肿瘤的转移。ERS激动剂衣霉素可增加胃癌细胞SGCC7901和BGC823中基质金属蛋白酶(MMP)-9和VEGF蛋白表达,促进胃癌细胞划痕愈合度和Transwell小室细胞侵袭数^[24]。GRP78是细胞内产生ERS的标志性蛋白,GRP78的高表达伴随着MMP-2, MMP-9高表达,抑制GRP78则可降低MMP-2及MMP-9的表达,进而抑制食管鳞癌的侵袭能力^[25]。

除了细胞表型的变化之外,EMT还主要表现为间质细胞标志物N-钙黏蛋白(N-cadherin)和波形蛋白(Vimentin)等表达上调,上皮细胞标志物E-钙黏蛋白(E-cadherin)表达下调。锌指蛋白(Snail)是E-cadherin的关键抑制因子。4-PBA可通过降低EMT相关基因N-cadherin, Vimentin, Snail1和Snail2 mRNA水平,升高E-cadherin mRNA水平抑制肺癌A549细胞侵袭,同时伴随GRP78, XBP-1s蛋白及mRNA水平降低;且4-PBA可减弱转化生长因子(TGF)- β_1 诱导A549细胞EMT程度,减弱TGF- β_1 增加肺癌细胞GRP78, XBP-1s蛋白及mRNA的能力,减弱A549细胞的侵袭力^[26]。另有研究表明,ERS激动剂衣霉素可通过增加肝癌细胞HepG2中Snail, E-cadherin和Vimentin蛋白及mRNA表达诱导EMT,促进细胞增殖和转移^[27]。

2.4 ERS参与肿瘤细胞能量代谢 糖酵解是肿瘤细胞产能的主要途径,影响糖酵解过程,将影响肿

瘤的发生和发展。研究表明,XBP1能通过与低氧诱导因子1 α (HIF1 α)组装转录复合物募集RNA聚合酶II,增强糖酵解相关蛋白葡萄糖转运体1,己糖激酶II和乳酸脱氢酶的表达,增强糖酵解过程,促进乳腺癌细胞的存活^[28]。低氧状态下,ERS可通过降低 β -连环蛋白(β -catenin)的稳定性增强HIF1 α 介导的低氧反应中转录因子XBP1s的活性,促使肿瘤在低氧条件下存活。由于糖酵解产能效率低下,导致肿瘤细胞对葡萄糖的需求更高。Akt是细胞生长和分化的信号分子,磷酸化Akt是细胞中调节葡萄糖代谢的关键分子。PERK可调节Akt的磷酸化,沉默PERK基因可通过阻断Akt的磷酸化,减弱神经胶质瘤细胞HK2的糖酵解能力和细胞活力^[29]。腺磷酸激活的蛋白激酶(AMPK)是调节细胞能量平衡的关键分子,AMPK的活化可降低合成代谢(ATP利用)途径的速率,增加分解代谢(ATP生成)途径的速率。ERS可通过激活核糖体S6激酶2介导Thr172处的AMPK α 2磷酸化,从而导致细胞能量利用障碍^[30]。

2.5 ERS参与肿瘤细胞放疗抵抗 对于无法进行手术治疗的肿瘤患者,放化疗是最主要的救治方法。但由于肿瘤细胞对放射线、化疗药不敏感或在放化疗过程中产生抵抗导致放化疗敏感性低下,是导致治疗效果差、肿瘤复发、转移和死亡的主要原因。目前研究表明,ERS可参与肿瘤细胞的放化疗抵抗,影响肿瘤的治疗、转归和预后。

ERS发生时,UPR通路和ERAD途径均参与食管鳞癌的放疗抵抗,抑制ERAD途径可增加射线诱导的食管癌细胞ERS水平,激活UPR通路中CHOP诱导的细胞凋亡途径,改善食管癌细胞放射敏感性^[10]。据报道,与放射敏感性人乳头瘤病毒(HPV)阴性口咽癌患者相比,放射抵抗性HPV阴性的患者IRE1高表达。沉默IRE1和XBP1后可增加DNA双链断裂和辐射诱导的细胞凋亡,从而提高HPV阴性口咽癌细胞的放射敏感性。进一步研究表明,沉默IRE1和XBP1后可在蛋白和基因水平抑制白细胞介素-6(IL-6)的表达,而IL-6预处理可抑制IRE1和XBP1沉默增加的DNA双链断裂和辐射诱导的细胞凋亡,表明IRE1-XBP1是通过激活IL-6诱导HPV阴性的口咽癌细胞产生放疗抵抗^[31]。沉默表皮生长因子受体(EGFR)可通过抑制PERK-真核生物翻译起始因子2 α (eIF2 α)/GRP94和IRE1 α -X盒结合蛋白1(XBP1)/GRP78通路增加口咽鳞状细胞癌(OSCC)细胞的放射敏感性,而EGF预处理可消除

上述效应,表明EGFR诱导OSCC细胞产生放疗抵抗是通过激活ERS相关通路PERK/eIF2 α /GRP94和IRE1 α /XBP1/GRP78实现的^[32]。

2.6 ERS参与肿瘤细胞化疗抵抗 肿瘤的治疗以顺铂,紫杉醇,5-氟尿嘧啶,环磷酰胺和阿霉素等化疗药物为主,虽疗效显著,但长期服用易产生耐药性,影响治疗效果。ERS则可通过多种途径,诱导肿瘤细胞产生耐药性^[33]。研究表明,PERK参与多种肿瘤如乳腺癌、宫颈癌和结肠癌化疗耐药性的发生。干扰结肠癌细胞系HCT116中PERK的表达可下调eIF2 α ,ATF4,CHOP的mRNA及蛋白水平,诱导细胞凋亡,增加HCT116细胞系对5-氟尿嘧啶的敏感性^[34]。文献报道,硼替佐米耐药肝癌细胞(HepG2/Bort)中GRP78,p-eIF-2 α ,ATF4蛋白显著高于非耐药肝癌细胞(HepG2),采用ERS抑制剂4-PBA和牛磺脱氧胆酸(TUDCA)分别联合硼替佐米处理HepG2/Bort细胞后能升高cleaved Caspase-3表达,增加其对硼替佐米的敏感性^[35]。大黄酸衍生物4B可上调顺铂耐药卵巢癌细胞(SKOV3/DDP)GRP78和PERK蛋白表达,引起细胞质空泡样变性、诱导细胞凋亡,4-PBA可逆转其引起的细胞空泡样变性并降低其杀伤力,表明激活ERS可诱导耐药细胞株凋亡^[36]。

3 中医药经ERS干预肿瘤的进展

中医药对肿瘤的调节作用多样,可通过延缓肿瘤进展、改善肿瘤患者放化疗抵抗、减轻恶心呕吐等消化道不良反应、缓解免疫相关不良反应、降低术后复发及转移率、改善生活质量等多个方面发挥抗肿瘤作用。随着ERS在肿瘤发生发展中的作用不断被报道,目前已有较多学者从ERS的角度探索中医药对肿瘤的干预作用,现进行以下论述。

3.1 中药单体经ERS干预肿瘤的进展 ERS是诱导细胞凋亡的重要途径,其诱导的凋亡可通过CHOP的转录激活,Caspase-12活化,JNK途径和Ca²⁺通路等实现。姜黄素可通过升高GRP78,p-eIF2 α ,p-JNK,CHOP和Caspase-4蛋白表达,抑制人肝癌BEL-7404细胞生长,并诱导其凋亡^[37]。丹皮酚可促进Ca²⁺由内质网释放至细胞质,增加ERS相关蛋白GRP78,CHOP,cleaved Caspase-3和cleaved Caspase-12的表达,诱导卵巢癌SKOV3细胞凋亡^[38]。蛇床子素可通过激活ERS,增加GRP78,ATF4,CHOP和GADD34表达,诱发SMMC7721肝癌细胞凋亡^[39]。体内实验表明,槲皮素可抑制子宫癌荷瘤小鼠皮下移植瘤的生长,增

加瘤组织细胞凋亡率,升高瘤组织 p-PERK, p-eIF2 α , ATF4 和 CHOP 蛋白的表达^[40]。人参皂苷 CK 增加人肝癌 SMMC7721 细胞凋亡和抑制细胞生长,升高 cleaved Caspase-3 及 ERS 相关蛋白 GRP78, p-JNK, cleaved Caspase-4, CHOP 的表达,ERS 的激活可能是人参皂苷 CK 抗肿瘤的作用机制^[41]。甘草查尔酮 A 可诱导人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞凋亡,降低 Bcl-2 蛋白,升高 Bax 蛋白表达,升高 CHOP, ATF4, p-PERK 和 p-eIF2 α 蛋白表达,诱导 ERS^[6]。

3.2 中药提取物经 ERS 干预肿瘤的进展 ERS 强度过大时,可能通过增加 CHOP 蛋白直接诱导细胞凋亡,还可提高细胞自噬程度,将损伤的内质网和错误折叠蛋白降解为可用物质,重新促进细胞增殖。五味子多糖能加重卵巢癌 SKOV3 细胞 ERS 程度,升高 GRP78, CHOP 蛋白表达;同时观察到 Beclin1 蛋白减少,LC3- I /LC3- II 升高,细胞自噬程度降低;表明五味子多糖可通过抑制自噬加重 ERS 程度,从而引发 ERS 性凋亡,抑制卵巢癌 SKOV3 细胞增殖^[42]。此外,据报道,白花蛇舌草多糖提取物可能通过升高 LC3- I /LC3- II,降低 Beclin1 蛋白,抑制喉癌 Hep-2 细胞自噬,从而加重 ERS 程度,引起 GRP78, ATF6 及 CHOP 蛋白高表达,增强 ERS 凋亡通路的敏感性,发挥抗肿瘤作用^[43]。黄芪黄酮组分能降低肺癌 Lewis 细胞荷瘤小鼠瘤组织 IRE1, XBP1, GRP78 蛋白水平,升高 CHOP 蛋白水平,表明其可能通过介导内质网应激凋亡途径诱导肿瘤细胞凋亡,减小肿瘤体积,发挥抗肺癌作用^[44]。黄芪多糖能抑制毒胡萝卜素内酯(Tg)诱导人结肠癌系 HT29 细胞发生 ERS,降低 GRP78, CHOP mRNA 表达,改善由 Tg 造成的内质网形态异常,内质网膜扩张,空泡状改变等现象^[45]。体内实验表明,以隐丹参酮和丹参酮 II_A 为主的丹参二萜醌能抑制人肺癌细胞 PC9 荷瘤裸鼠移植瘤的生长,降低瘤重,升高瘤组织 BIP, 肿瘤坏死因子相关受体因子 2 (TRAF2) 蛋白表达;体外实验表明,丹参二萜醌能抑制人肺癌细胞 PC9 增殖,升高细胞 Bax 及 ERS 凋亡通路 IRE1 α , Bip, TRAF2, Caspase-12 蛋白的表达,降低 Bcl-2 蛋白表达,表明 ERS 介导的凋亡通路可能是丹参二萜醌抗肺癌的重要靶标^[46]。

3.3 中药复方经 ERS 干预肿瘤的进展 PI3K/Akt/mTOR 通路参与肿瘤细胞的生长、增殖、分化等过程,抑制该通路在一定程度可阻碍肿瘤细胞的侵袭、迁移和生长,发挥抗肿瘤作用。扶正解毒方能降低术后复发转移胃癌荷瘤小鼠瘤组织中 ATF6,

IRE1 α , GRP78, 磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K), p-Akt 和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)的表达,推测其能通过减弱 ERS,进而抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路,发挥抗胃癌复发和转移作用^[47]。由白花蛇舌草、莪术、半枝莲和太子参等组成的消癌解毒方的含药血清能升高肝癌 HepG2 细胞 GRP78 和 PERK mRNA 水平,升高 PERK, ATF4, CHOP 和 Tribbles 同源基因 3 (TRB3) 蛋白水平,即通过激活 PERK 通路介导细胞凋亡;而 4-PBA 能抑制由消癌解毒方的含药血清引起的肝癌 HepG2 细胞凋亡,降低细胞凋亡率^[48]。由山慈菇、西洋参和生半夏等组成的益气除痰方能通过降低肺癌 A549 细胞荷瘤裸鼠瘤组织 GRP78 蛋白表达,减弱肿瘤细胞适应应激微环境的能力,升高 Caspase-12 和 cleaved Caspase-12 蛋白表达,启动 ERS 凋亡通路,发挥抗肿瘤作用^[49]。由党参、黄芪、白及等组成的健脾清肠方的含药血清能抑制 Tg 诱导体外人结肠癌系 HT29 细胞发生 ERS,降低 GRP78, 核转录因子(NF)- κ B 蛋白及 mRNA 表达^[50]。由猫人参、山慈菇、石见穿等组成的解毒方联合索拉非尼可降低索拉非尼耐药人肝癌细胞株 Huh7-R 皮下移植瘤裸鼠的瘤重,抑制皮下瘤生长,激活 PERK 和 IRE1 通路,升高 CHOP 的表达,且未表现出明显的肝肾毒性^[51]。加味二陈汤出自明代《保命歌括》,是在治痰名方二陈汤基础上加用川芎等而来,可抑制肺癌荷瘤裸鼠肿瘤生长,诱导癌细胞凋亡,其抗癌机制可能与上调 CHOP 和 ATF4 表达,启动凋亡途径有关^[52]。解毒三根汤为经验方“三根糖浆”精简而来,对消化道肿瘤效果较好。实验室研究表明,解毒三根汤能逆转人结肠癌耐药细胞株 HCT-8/5-FU 的耐药性,诱导细胞凋亡,降低耐药蛋白 MRP 的表达,进一步实验表明解毒三根汤逆转 HCT-8/5-FU 细胞耐药的重要分子机制可能与 PERK/eIF2 α /ATF4/CHOP 通路的激活有关^[53]。

4 小结

ERS 参与胰腺癌、食管癌、肺癌、肝癌和卵巢癌等多种肿瘤的发生和发展,作为肿瘤细胞自我保护性的一种促生存方式,ERS 参与肿瘤细胞无限增殖、自噬、化疗耐药、糖酵解供能、免疫逃逸、转移和侵袭等多种恶性生物学行为。因此,明确肿瘤发病过程中 ERS 相关通路的变化特点有利于肿瘤的诊断和治疗。

随着 ERS 在疾病进展中的作用不断被报道,已研发相应的阻断剂和激活剂靶向阻断或激活 ERS,以用于阐明肿瘤发病机制、减缓其的进展性发展。

此外,已有较多研究从ERS层面阐述中药或化药对肿瘤发生和发展的影响,为肿瘤的防治提供了新的切入点。但是ERS是一个复杂的过程,其对肿瘤具有双重作用,尚未有研究明确报道ERS由保护作用转向杀伤作用的“临界点”,明确ERS由保护转向杀伤肿瘤细胞的关键转折点或调控机制将更利于肿瘤的预防和治疗。

[参考文献]

- [1] GRAHAM T A, SOTTORIVA A. Measuring cancer evolution from the genome[J]. *J Pathol*, 2017, 241(2): 183-191.
- [2] WANG J J, LEI K F, HAN F. Tumor microenvironment: recent advances in various cancer treatments[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(12):3855-3864.
- [3] XI C, JUAN R, RUIZ C. Endoplasmic reticulum stress signals in the tumour and its microenvironment [J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(2):71-88.
- [4] ROS M, NGUYEN A T, CHIA J, et al. ER-resident oxidoreductases are glycosylated and trafficked to the cell surface to promote matrix degradation by tumour cells[J]. *Nat Cell Biol*, 2020, 21(11):1371-1381.
- [5] LI J, HE J, FU Y M, et al. Hepatitis B virus X protein inhibits apoptosis by modulating endoplasmic reticulum stress response [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(56):96027-96034.
- [6] 袁永贵,张夏炎,朱晓俊,等. 甘草查尔酮A对人乳腺癌MDA-MB-231细胞凋亡的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20212022>.
- [7] 刘蓉,唐方,凌海慧,等. 中医药调节内质网应激防治疾病的研究进展[J]. *天津中医药*, 2020, 37(1):116-120.
- [8] YANG Z, PEI X, JIN Y, et al. The roles of endoplasmic reticulum stress response in female mammalian reproduction [J]. *Cell Tissue Res*, 2016, 363(3):589-597.
- [9] KING A P, WILSON J J. Endoplasmic reticulum stress: an arising target for metal-based anticancer agents[J]. *Chem Soc Rev*, 2020, 49(22):8113-8136.
- [10] 罗辉. 靶向内质网相关降解途径诱发内质网应激在改善食管鳞状细胞癌放疗抵抗中的作用及机制研究[D]. 郑州:郑州大学, 2020.
- [11] MAENG H J, SONG J H, KIM G T, et al. Celecoxib-mediated activation of endoplasmic reticulum stress induces de novo ceramide biosynthesis and apoptosis in hepatoma HepG2 cells mobilization[J]. *BMB Rep*, 2017, 50(3):144-149.
- [12] 耿娜娜,吴明松,郑翔,等. 单宁酸调控ATF6-CHOP通路增强顺铂诱导肝癌HepG2细胞凋亡的作用[J]. *实用医学杂志*, 2018, 34(1):12-15.
- [13] 徐海朋. 抑制IRE1-XBP1通路增强帕比司他的抗食管鳞癌活性研究[D]. 广州:暨南大学, 2017.
- [14] 耿娜娜,李学英,郑翔,等. Brefeldin A调控ATF6通路增强顺铂抑制肺癌细胞增殖的作用[J]. *遵义医学院学报*, 2018, 41(4):431-436.
- [15] 孙超南,乔俏,李光. 内质网应激通路抑制剂Salburinal增加射线诱导人头颈部鳞癌细胞凋亡机理研究[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2018, 27(4):406-409.
- [16] 林霄,孙国平,章菊,等. 抑制肝癌细胞内质网应激可增强槐耳清膏的抗肿瘤作用[J]. *安徽医科大学学报*, 2020, 55(12):1822-1827.
- [17] 厚玉瑾,田稼,李轩,等. 内质网应激-IRE1-ASK1-JNK通路在奥沙利铂诱导乳腺癌细胞凋亡中的作用[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2021, 26(5):391-397.
- [18] DILLY A K, HONICK B D, LEE Y J, et al. Synergistic apoptosis following endoplasmic reticulum stress aggravation in mucinous colon cancer [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2020, 15(1):211.
- [19] 赵千增,赵振群,刘万林. 激素性股骨头缺血坏死过程中内质网应激调控自噬与凋亡的作用[J]. *中国组织工程研究*, 2021, 25(29):4685-4690.
- [20] ZHANG J, WANG G, ZHOU Y X, et al. Mechanisms of autophagy and relevant small-molecule compounds for targeted cancer therapy [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75(10):1803-1826.
- [21] 张曦,赵堃,雷光焰. GLUT1通过诱导自噬对食管癌细胞顺铂耐药性的作用研究[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2021, 29(8):533-539.
- [22] DEEGAN S, KORYGA I, GLYNN S A, et al. A close connection between the PERK and IRE arms of the UPR and the transcriptional regulation of autophagy [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 456, (1):305-311.
- [23] 曹晓倩,苑瑾慧,杜美志,等. 维生素E琥珀酸酯诱导内质网应激激活JNK的表达对人胃癌SGC-7901细胞自噬的影响[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2021, 28(2):109-114.
- [24] 董凯楠,黄忻,邢文英,等. 内质网应激对胃癌细胞迁移与侵袭的影响[J]. *世界华人消化杂志*, 2016, 24(10):1485-1491.
- [25] ZHAO G H, KANG J Q, JIAO K, et al. High expression of GRP78 promotes invasion and

- metastases in patients with esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Dig Dis Sci*, 2015, 60(9):2690-2699.
- [26] 王涛,高峰,王瑞,等. TGF- β -内质网应激 cross-talk 在肺癌细胞上皮间质转化机制中的作用[J]. 湖南师范大学学报:医学版, 2021, 18(3):27-31.
- [27] 李丝丝,彭琼,甘惠中,等. 槲皮素在衣霉素诱导的内质网应激介导肝癌细胞上皮间质转化中的作用[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2017, 26(4):386-389.
- [28] CHEN X, ILIOPOULOS D, ZHANG Q, et al. XBP1 promotes triple-negative breast cancer by controlling the HIF1 α pathway [J]. *Nature*, 2014, 508 (7494) : 103-107.
- [29] 苏天宇,黄滔,吴志浩. 内质网应激及其与肿瘤能量代谢关系的研究进展[J]. 沈阳医学院学报, 2021, 23(2): 97-102.
- [30] LI L Y, CHEN X S, WANG K S, et al. RSK2 protects human breast cancer cells under endoplasmic reticulum stress through activating AMPK α 2-mediated autophagy[J]. *Oncogene*, 2020, 39(43):6704-6718.
- [31] LYU X T, ZHANG M, LI G Q, et al. Interleukin-6 production mediated by the IRE1-XBP1 pathway confers radioresistance in human papillomavirus-negative oropharyngeal carcinoma [J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(8):2471-2484.
- [32] ZHANG M, HAN N, JIANG Y J, et al. EGFR confers radioresistance in human oropharyngeal carcinoma by activating endoplasmic reticulum stress signaling PERK-eIF2 α -GRP94 and IRE1 α -XBP1-GRP78[J]. *Cancer Med*, 2018, 7(12): 6234-6246.
- [33] CAO S L, TANG J Y, HUANG Y C, et al. The road of solid tumor survival: from drug-induced endoplasmic reticulum stress to drug resistance [J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8:620514.
- [34] 茹克亚·买买提,赫晓磊,郭沁. PERK 信号通路介导结肠癌细胞对5-氟尿嘧啶耐药机制的研究[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(6):897-901.
- [35] 闫登科,陶丽,郝洁,等. 内质网应激对肝癌细胞硼替佐米耐药性的影响[J]. 新乡医学院学报, 2021, 38(2): 106-111.
- [36] 赵玉华,李俊莹,王春苗,等. 大黄酸衍生物4B诱导内质网应激触发顺铂耐药卵巢癌细胞凋亡的活性研究[J]. 广西医科大学学报, 2021, 38(3):431-437.
- [37] 张美兰,沈哲式,张英哲,等. 姜黄素诱导人肝癌 BEL-7404 细胞凋亡的内质网应激作用的研究[J]. 吉林医学, 2021, 42(1):5-8.
- [38] 牛琴,钮红丽,翟俊英,等. 丹皮酚通过内质网应激和线粒体损伤途径促进卵巢癌细胞凋亡[J]. 广州中医药大学学报, 2020, 37(10):1991-1998.
- [39] 潘志强,王晓敏,钱宏梁,等. 蛇床子素诱导内质网应激抑制 SMMC7721 人肝癌细胞增殖的机制研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2019, 21(8): 1694-1701.
- [40] 脱淑梅,张彦骅,党云,等. 槲皮素对子宫颈癌荷瘤小鼠移植瘤生长的影响及其机制[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(2):150-152, 156.
- [41] 魏群,张璇,张学武. 人参皂苷 CK 诱导人肝癌 SMMC-7721 细胞凋亡的内质网应激作用机制[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(12):2896-2899.
- [42] 苗昊,杨建立,张松青,等. 五味子多糖对卵巢癌 SKOV3 细胞增殖、自噬及内质网应激凋亡的影响[J]. 系统医学, 2021, 6(3):135-137.
- [43] 张岩岩,刘华,宋扬,等. 白花蛇舌草多糖提取物对喉癌 Hep-2 细胞内质网自噬的影响[J]. 中国应用生理学杂志, 2021, doi:12.1339.R.20210707.1120.005.
- [44] 杨冰,于桂红,李明雨,等. 基于“补气固表”探究黄芪黄酮组分抑制 C57BL/6 荷瘤小鼠肿瘤生长及免疫调节机制研究[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(23):5184-5190.
- [45] 郑烈,张亚利,戴彦成. 黄芪多糖对毒胡萝卜素诱导人结肠癌系 HT29 细胞内质网应激的影响[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(2):122-125, 271.
- [46] 楼招欢,夏榕蔓,李晓娟,等. 丹参二萜醌活化 ERS 介导的凋亡通路抗肺癌作用机制研究[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(24):4900-4907.
- [47] 冯颖,吴喆,李杰. 基于内质网应激探讨扶正解毒方联合 5-Fu 对胃癌荷瘤小鼠术后复发及转移的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(16):75-83.
- [48] 李杨,陈晶. 消癌解毒方通过内质网应激诱导肝癌 HepG2 细胞凋亡的研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2020, 28(6):408-412.
- [49] 李元滨,杨建猛,方若鸣,等. 益气除痰方对肺癌移植瘤小鼠内质网应激蛋白 GRP78/BIP、Caspase-12 的影响[J]. 中医杂志, 2014, 55(11):955-958.
- [50] 郑烈,张亚利,戴彦成,等. 健脾清肠方含药血清对 HT29 细胞内质网应激模型 NF- κ B 信号通路的影响[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(3):1194-1197.
- [51] 刘栋. 基于 c-FLIP 和内质网应激通路相互作用探讨解毒方改善索拉非尼耐药的作用机制[D]. 上海:第二军医大学, 2017.
- [52] 李亚玲. 加味二陈汤对 A549 肺癌的抗肿瘤作用及机制的初步分析[D]. 成都:成都中医药大学, 2019.
- [53] 吴辰. 内质网应激介导解毒三根汤逆转结肠癌 HCT-8/5-FU 细胞株耐药机制的研究[D]. 杭州:浙江中医药大学, 2014.

[责任编辑 张丰丰]