

毛蕊异黄酮抗肿瘤作用及机制的研究进展

王雪振, 张小雨, 牟悦, 夏雷, 张亚楠*

(山东中医药大学, 济南 250355)

[摘要] 中药黄芪活性成分毛蕊异黄酮(CA),是从黄芪中提取出的功能性植物雌激素异黄酮,具有高效、毒副作用小、多靶点等特性,包含抗氧化、抗辐射、抗菌、保护心脑血管、增强免疫等多重药理作用。此外,多项研究还发现CA具有显著的抗肿瘤生物作用,有望成为治疗恶性肿瘤的潜在药物成分。研究表明,CA可通过多种作用机制发挥抗肿瘤作用,例如诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞增殖及迁移及侵袭等,且CA在乳腺癌、结直肠癌、肺癌、宫颈癌、卵巢癌、鼻咽癌等多种常见恶性肿瘤中均有研究表明具有抗肿瘤功效,其抗肿瘤活性的作用机制主要体现在可通过调节B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)家族基因,微小RNA(miRNA),雌激素受体 β (ER β)触发肿瘤细胞凋亡;其抗增殖活性主要体现在对周期蛋白(Cyclin)家族,WD repeat-containing protein 7(WDR7-7)蛋白,尤文肉瘤相关转录物1(EWSAT1)等的调节作用;通过阻断上皮间质转化(EMT)进程,血管内皮生长因子(VEGF),基质金属蛋白酶(MMP)抑制肿瘤细胞的转移和侵袭。此外,还可通过调节自噬标志物-1(Beclin-1)诱导肿瘤细胞自噬发挥抗肿瘤作用,且CA还可增强对化疗药物的敏感性以加强治疗效果。虽CA抗肿瘤研究基数较大,作用广泛,效果佳,但缺乏对CA抗肿瘤作用机制的系统性综述,为此,本研究基于CA抗肿瘤作用机制进行文献综述,以期为科研研究者和临床工作者提供借鉴及信息参考。

[关键词] 毛蕊异黄酮; 肿瘤; 癌症; 机制; 研究进展

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)23-0210-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20212321

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20211014.1930.006.html>

[网络出版日期] 2021-10-15 13:42

Anti-tumor Effect and Mechanisms of Calycosin: A Review

WANG Xue-zhen, ZHANG Xiao-yu, MU Yue, XIA Lei, ZHANG Ya-nan*
(Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China)

[Abstract] Calycosin (CA), a functional phytoestrogenic isoflavone extracted from Chinese herb Astragali Radix, is characterized by high efficiency, low toxicity, and multiple targets and has multiple pharmacological activities such as anti-oxidation, anti-radiation, anti-bacteria, cardio-cerebrovascular protection, and immunity enhancement. A number of studies have proved its significant anti-tumor effect, making it expected to become a potential component for the treatment of malignant tumors. Research shows that CA exerts the anti-tumor effect via multiple mechanisms like inducing tumor cell apoptosis and inhibiting tumor cell proliferation, migration, and invasion. It has been proved to be effective in suppressing breast cancer, colorectal cancer, lung cancer, cervical cancer, ovarian cancer, nasopharyngeal cancer, and other common malignant tumors. Its anti-tumor activity is mainly related to the regulation of B-cell lymphoma-2 (Bcl-2) family genes, microRNA (miRNA), and estrogen receptor β (ER β) to trigger tumor cell apoptosis. Its anti-proliferation activity is mainly reflected in the regulation of cyclin family, WD repeat-containing protein 7 (WDR7-7), and Ewing sarcoma-associated transcript 1 (EWSAT1). By blocking the epithelial mesenchymal

[收稿日期] 20210912(009)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81703839)

[第一作者] 王雪振, 硕士, 中西医结合肿瘤的防治研究, E-mail: 1242116582@qq.com

[通信作者] *张亚楠, 博士, 副教授, 中西医结合肿瘤的防治研究, E-mail: zyn8326@163.com

transformation (EMT), vascular endothelial growth factor (VEGF), matrix metalloproteinases (MMPs), CA inhibits tumor cell metastasis and invasion. In addition, it inhibits tumors by regulating autophagy marker Beclin-1 induced tumor cell autophagy and increases the sensitivity to chemotherapy drugs, thus improving the treatment effect. Although there are many reports about the wide range of applications and good effects of CA in anti-tumor, the systematic review of its anti-tumor mechanism is still lacking. Therefore, this study reviewed the anti-tumor effects and mechanisms of CA, aiming to provide reference for researchers and clinical workers.

[Keywords] calycosin; tumor; cancer; mechanism; research progress

恶性肿瘤是导致人类死亡的主要原因之一^[1], 2020年全球估计有1 930万例癌症新病例和1 000万例癌症死亡数^[2], 因此寻找治疗恶性肿瘤的潜在方案及探索其抗肿瘤机制成为诸多医者研究的焦点。毛蕊异黄酮(CA)是中药黄芪中黄酮类成分的主要活性物质, 具有抗癌、抗氧化、免疫调节和雌激素样特性^[3], 以其高效、毒副作用小等特点在多种疾病中发挥着重要作用, 例如对脑出血诱导的氧化应激和神经炎症产生保护作用^[4]、抗脑膜炎^[5]、缓解过敏性皮炎^[6]、抗菌^[7]、抗脂肪肝^[8]、调节慢性肾病骨骼肌萎缩中的自噬与氧化应激^[9]、缓解心肌损伤^[10]、改善糖尿病引起的肾炎^[11]、改善股骨头坏死^[12]等。随着CA药理作用的不断深入研究, 其抗肿瘤作用的研究也日益深入, 研究基数随之增多, 其抗肿瘤机制的研究更是成为科研人员关注的热点之一, 特别是近些年来生物信息学、网络药理学及分子对接技术的不断完善及创新为预测CA抗肿瘤作用的机制途径提供了可靠的方法与手段, 诸多科研人员借助数据挖掘的方式寻找CA抗肿瘤的潜在靶点, 利用网络药理学技术寻找CA抗肿瘤的潜在通路, 通过分子对接技术预测CA与抗肿瘤靶点的结合能力及结合位点, 进而通过实验研究的方式进行验证, 以求探索CA抗肿瘤的作用机制。就目前研究状况而言, CA具有显著的抗肿瘤作用及应用前景, 机制作用较为广泛, 但缺乏系统性的文献综述, 为此, 本文就CA在恶性肿瘤中作用机制进行总结, 以期为恶性肿瘤的治疗提供参考。

1 诱导肿瘤细胞凋亡

细胞凋亡在肿瘤发生的多个步骤中起着重要的作用, 而逃避凋亡过程被认为是癌症的重要标志之一^[13], 故能否诱导肿瘤细胞凋亡是选择抗癌药物的关键^[14], 而CA作为中药黄芪的药物活性成分在诱导细胞凋亡方面具有显著性效果。

1.1 B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)家族

Bcl-2作为一种关键的致癌基因, 在诱导肿瘤细胞凋亡方面发挥着重要作用。研究发现, CA在低浓度下可上调乳腺

癌MCF-7细胞系中Bcl-2表达, 下调Bcl-2相关X蛋白(Bax)表达, 而在高浓度时却相反, 对乳腺癌MCF-7细胞系产生促凋亡作用, 说明CA可通过浓度依赖的方式对乳腺癌MCF-7细胞系产生双向调节作用^[15]。ZHOU等^[16]用不同浓度CA对卵巢癌SKOV3细胞系进行干预, 发现CA对其以时间剂量依赖性方式上调Bax/Bcl-2及半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶(Caspase)-3, Caspase-9的表达, 从而对卵巢癌细胞产生凋亡作用。TIAN等^[17]研究地塞米松诱导的Ras相关蛋白1(RASD1)信号通路在CA诱导肿瘤细胞凋亡中的作用, 采用蛋白免疫印迹法(Western blot)检测CA诱导的乳腺癌MCF-7细胞系中Bcl-2, Bax和RASD1的表达, 结果发现, 高浓度CA可显著抑制乳腺癌MCF-7细胞系增殖, 促进细胞凋亡。与空白组比较, CA使乳腺癌细胞MCF-7系中Bcl-2表达降低, Bax表达升高, 这些变化与RASD1表达升高显著相关。以上结果表明, 相对高浓度的CA通过上调RASD1的线粒体凋亡途径触发细胞凋亡。研究还发现CA可上调骨肉瘤143B细胞中Caspase-3, Caspase-9, 多腺苷二磷酸多聚体(PARP), Bax表达, 改变Bax/Bcl-2, 此外, 细胞色素C在线粒体中减少, 在细胞质中增加, 从而诱导p38丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)磷酸化, 而p38 MAPK抑制剂BIRB796显著逆转了骨肉瘤143B细胞系中的细胞活力, 促使细胞凋亡和降低基质金属蛋白酶(MMP)的表达。这些结果表明CA通过p38 MAPK调节线粒体依赖性内在凋亡途径抑制骨肉瘤143B细胞生长^[18]。YANG等^[19]研究发现CA可通过激活ROS介导的MAPK, 活化转录因子3(STAT3)和核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路对肝癌HepG2细胞系产生抗肿瘤作用。

1.2 微小mRNA(miRNA)

miRNA与肿瘤的发生发展过程有着密切的联系^[20]。ZHANG等^[21]研究发现, CA呈剂量依赖性方式抑制宫颈癌细胞活力, 并增加宫颈癌细胞中LDH的释放及Caspase-3表达, 对宫颈癌细胞产生细胞毒性作用促使宫颈癌细胞

产生凋亡,其作用机制可能是上调肿瘤抑制因子 microRNA-375(miR-375)表达诱导肿瘤细胞的凋亡发挥其抗肿瘤作用。据报道,CA可降低骨肉瘤 143B 细胞系移植瘤裸鼠中 microRNA-223(miR-223), Bcl-2, PARP 表达及 NF- κ B, p65, 核转录因子抑制蛋白 α (I κ B α)表达的下调,同时还可减轻肿瘤移植鼠肿瘤的质量,由此证明 CA 通过 miR-223/I κ B α 信号通路对骨肉瘤细胞产生促凋亡作用^[22]。

1.3 雌激素受体 β (ER β) 雌激素受体 α (ER α)在雌激素相关肿瘤中可促进肿瘤发生、发展,而 ER β 可抑制肿瘤的发生、发展, ER α /ER β 蛋白上调 >1 , 易导致雌激素反应器官产生肿瘤^[23-25], 故上调 ER β 蛋白表达可抑制肿瘤的发生发展。李雯^[26]体外研究结果证实 CA 可阻滞结直肠癌细胞于 DNA 合成前期/DNA 合成后期(G_0 / G_1)期,抑制肿瘤细胞迁移,并呈剂量依赖性方式促进肿瘤细胞的凋亡;体内研究结果表明 CA 可能与结直肠肿瘤表面 ER β 产生作用并上调其表达,同时上调同源性磷酸酶(PETN)的表达水平以抑制蛋白激酶 B(Akt)的磷酸化发挥抗肿瘤作用。此外,CA 可通过上调 ER β 表达并降低 ER α , 胰岛素样生长因子-1 受体(IGF-1R)和磷酸化-蛋白激酶 B(p-Akt)表达水平,同时敲低结直肠癌细胞 miR-95 水平诱导结直肠癌细胞系 SW480 和 LoVo 的凋亡,此现象在 SW480 细胞系中表现较为显著,但在 HeLa 细胞系中无显著性变化^[27]。据报道^[28], CA 可使结直肠癌 HCT-116 细胞中 ER β 表达显著增加,使 miR-17 减少,进而上调 PTEN 表达,猜测其机制可能是通过 ER β 介导的 miR-17 和 PTEN 表达诱导结直肠癌细胞的凋亡。此外,相关研究发现,结肠癌 HCT116, HT29 细胞系中 ER β 和 Caspase-3 表达水平随 CA 浓度升高其表达量上调,表皮生长因子受体(EGFR)水平随 CA 浓度升高其表达量降低,Western blot 结果显示 EGFR, Bcl-2, p-Akt 表达水平显著下调,凋亡相关蛋白 Bax, Caspase-3 等随 CA 浓度的增加其表达上调,由此说明 CA 通过 ER β 介导的 EGFR/磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/Akt/EGFR/MAPKs 此细胞凋亡途径诱导结肠癌细胞凋亡发挥其抗肿瘤作用^[29]。CHEN 等^[30]研究发现,CA 可使乳腺癌 MCF-7 和 T-47D 细胞系中 ER β 的表达增强,随之致使 IGF-1R 蛋白活性降低,进而刺激 p38 MAPK,抑制 Akt 表达,导致 PARP-1 裂解,然而 MAPK 家族的 ERK1/2 和 JNK 并不受 IGF-1R 蛋白的影响,表明 CA 通过 ER β 介导的 IGF-1R, p38

MAPK 和 PI3K/Akt 通路诱导乳腺癌细胞凋亡。

2 抑制肿瘤细胞增殖

细胞增殖是生物体的重要生命特征^[31],是细胞生长和分化的重要组成部分^[32],因此,抑制肿瘤细胞增殖对于抗肿瘤而言具有关键性作用。

2.1 周期蛋白(Cyclin)家族 细胞增殖是通过细胞周期实现的,而 Cyclin 是细胞周期运转的驱动力量之一,在抑制肿瘤细胞增殖方面起着至关重要的作用。周立霞等^[33]研究发现 CA 可诱导肺腺癌 SPC-A1 细胞系凋亡,引起核染色质浓集,形成凋亡小体,同时还可下调 Cyclin D₁, 周期蛋白依赖性激酶(CDK4, CDK6)蛋白及 mRNA 的表达产生抑制增殖的作用。据报道,CA 对多种胃癌细胞系具有抑制作用但对正常细胞无影响,CA 可上调细胞色素 C, Bcl-2 相关的细胞死亡激动剂(Bad), Caspase-3, PARP 蛋白表达,下调 Bcl-2 表达,此外,还降低了细胞外信号调节激酶(ERK), NF- κ B 和 STAT3 的表达,并增加 p38, c-Jun N-末端激酶(JNK)和 NF- κ B 抑制剂的磷酸化水平,增加了活性氧(ROS)的积累,同时还下调周期蛋白依赖性激酶(CDK2, CDK4, CDK6), 周期蛋白(Cyclin D₁, Cyclin E), 上调 p21 和 p27 蛋白表达,并在 G_0 / G_1 期阻滞细胞。CA 还下调了 Snail 家族转录抑制因子 1, E-钙黏蛋白(E-Cadherin)和 β -连环蛋白(β -catenin)并抑制胃癌细胞的迁移,总之,CA 通过 ROS 介导的 MAPK/STAT3/NF- κ B 通路诱导细胞凋亡,从而发挥其抗肿瘤作用^[34]。肿瘤细胞的增殖率主要取决于 G_0 / G_1 期细胞的生长^[35], 研究发现 CA 可阻断 G_0 / G_1 期肝癌 BEL-7402 细胞系的生长,此外,还发现其抗肝癌的分子机制与 TFDP-1, SKP2 和 CDKN2D 的表达下调和 CDC2, CDK7 和 CCNB1 的表达上调有关^[36]。

2.2 WD repeat-containing protein 7(WDR7-7)蛋白 研究证实, WDR7-7 在乳腺癌细胞系中呈低表达, G 蛋白偶联受体 30(GPR30)是 WDR7-7 的功能靶点。用 CA 对乳腺癌细胞系(MCF-7, T47D, SKBR3, MDA-MB-468, MDA-MB-231)进行干预,发现 WDR7-7 表达上调,进而调节 GPR30 使之低表达,同时还可下调 p-SRC, p-EGFR, p-ERK1/2, p-Akt 的表达,但对乳腺癌 MCF10A 细胞系中 WDR7-7, GPR30 的表达水平不产生影响;体内实验结果同样证实 CA 可降低乳腺癌 MCF-7 和 SKBR3 异种移植鼠的肿瘤体积和重量,且显著上调异种移植鼠中 WDR7-7 表达并下调 GPR30 表达,此项研究结果表明 CA 通过 WDR7-7/GPR30 信号通路抑制乳腺癌细

胞的增殖^[37]。

2.3 尤文肉瘤相关转录物1(EWSAT1) 诸多研究表明,EWSAT1蛋白在乳腺癌、肺癌、肝癌、卵巢癌等多种肿瘤组织中高表达,其通过酪氨酸激酶活性增强癌细胞与内皮细胞的结合,进而促进细胞的转移侵袭^[38];此外,EWSAT1与HGF结合促使蛋白质的磷酸化,进而调节肿瘤细胞的增殖、分化^[39-40]。研究发现CA对鼻咽癌CNE1,CNE2,C666-1细胞系具有显著抑制增殖作用,但对其正常细胞系NP69无影响,CA干预后鼻咽癌细胞(CNE1,CNE2,C666-1)中EWSAT1和TPAF6 RNA表达水平显著高于NP69细胞中的表达,且随浓度的增加其表达量减少;用CA干预后,TRAF6,p-转化生长因子 β 激活激酶1(TAK1),p-I κ B α ,c-氨基末端激酶(c-Jun)蛋白表达水平显著降低,由此表明,CA通过影响EWSAT1表达进而调控TRAF6相关通路对鼻咽癌细胞产生抑制作用^[41]。

3 抑制肿瘤细胞转移及侵袭

迁移和侵袭是癌细胞转移级联反应的重要步骤^[42-43],肿瘤细胞发生转移是癌症患者死亡的主要原因之一^[44],为此,抑制肿瘤细胞的转移和侵袭在抗肿瘤中至关重要。

3.1 阻断上皮间质转化(EMT)进程 EMT是细胞由上皮状态向间质状态转变并使其获得转移、侵袭性行为的生物学过程^[45],其在肿瘤转移、器官分化等多种生物学行为中发挥着重要作用^[46]。CA以时间剂量依赖性方式抑制乳腺癌T47D,MCF-7细胞系产生转移及侵袭,研究证实转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)启动子序列中存在碱性亮氨酸拉链转录因子ATF样蛋白(BATF)结合位点基因,进而通过实验研究发现CA通过下调BATF表达水平从而影响TGF- β_1 的表达,进而下调N-Cadherin,波形蛋白(Vimentin),CD147,MMP-2,MMP-9表达水平从而抑制EMT进程,由此说明CA通过BATF/TGF- β_1 信号通路抑制EMT从而抑制乳腺癌细胞的转移和侵袭^[47]。此外,研究发现,CA可通过调节BATF2和纤溶酶原激活物抑制因子-1(PAI-1)的表达以剂量依赖性方式抑制结直肠癌细胞的转移。CA可阻断TGF- β 诱导的靶基因PAI-1启动子活性进而对结直肠癌产生抑制转移作用;同时研究发现,CA抑制了结直肠癌HCT116,LoVo细胞系中TGF- β 诱导的Vimentin,锌指转录因子(Snail)和N-Cadherin的表达,阻断了TGF- β 诱导的 β -catenin蛋白的变化,研究还发现TGF- β 可激活PI3K和STAT3两条途径,CA

可通过增殖细胞核抗原(PCNA)的调节阻断TGF- β 诱导的PI3K途径,进而抑制Bax的表达,总之,此项研究可表明CA通过Wnt和PI3K/Akt信号通路上调BATF2靶向PAI-1的表达,从而抑制TGF- β 诱导的结直肠癌细胞EMT进程发挥抗肿瘤转移功能^[48]。

3.2 血管内皮生长因子(VEGF) VEGF可增强肿瘤血管的通透性、增加对肿瘤细胞的侵袭能力,促使内皮细胞增殖,诱导新生血管生成,使肿瘤细胞发生转移及侵袭^[49]。LI等^[50]研究发现使用高剂量CA可显著抑制乳腺癌MCF-7,T47D细胞系中翼状螺旋转录因子3(FoxP3)的表达水平,进而下调VEGF和MMP-9的表达水平,由此表明高剂量CA通过靶向FoxP3介导的VEGF和MMP-9表达抑制乳腺癌细胞转移和侵袭。研究发现,与正常乳腺组织比较,癌基因家族蛋白27B(Rab27B)在乳腺癌组织中呈高表达,Rab27B的表达导致 β -catenin表达增加,进而引起VEGF表达的上调,而在CA处理的乳腺癌MDA-MB-231细胞系中发现Rab27B, β -catenin和VEGF的表达受到抑制,此细胞系的转移侵袭潜力显著下降,由此揭示了CA抑制乳腺癌转移侵袭能力是通过Rab27B介导的 β -catenin和VEGF的表达抑制相关^[51]。

3.3 MMP MMP主要调节肿瘤进展的早期阶段,其活性受组织型金属蛋白酶抑制物(TIMP)调控,他们在生理状态和癌症进展中的细胞外基质重塑过程中发挥重要作用^[52]。研究发现,在骨肉瘤组织中,MMP-2,PCNA,I κ B α ,鸟苷酸交换因子(ECT2)呈高表达,CA干预后,MMP-2,PCNA,I κ B α ,ECT2表达显著降低,且在裸鼠实验中发现小鼠肿瘤质量及MMP-2表达呈剂量依赖性,此外,进一步分析发现,CA可降低骨肉瘤组织中IL-6,I κ B α ,ECT2 mRNA表达,结果表明CA通过抑制转移相关通路I κ B α /ECT2发挥其抗转移功效^[53]。据报道,CA可通过调节MMP蛋白表达影响肺癌A549细胞系的转移和侵袭,研究采用划痕实验和Transwell侵袭试验评估CA对肺癌A549细胞系的转移侵袭能力,使用蛋白质印记法检测MMP-2,MMP-9,E-Cadherin,整合素 β_1 (integrin β_1),蛋白激酶C- α (PKC- α)和细胞外信号调节激酶1/2(ERK1/2)表达,结果发现CA可抑制组织型纤溶酶原激活物(TPA)诱导的肺癌细胞增殖、黏附、转移和侵袭,CA阻断PKC- α /ERK1/2信号通路,增加E-Cadherin表达并抑制MMP-2,MMP-9和integrin β_1 的表达,从而发挥抗转移功效^[54]。此

外,研究发现CA可抑制胶质母细胞瘤(U251,U87)增殖及侵袭,CA可抑制过表达的生长因子受体C(C-Met)蛋白,使MMP-9和p-Akt表达下调,表明CA可通过介导C-Met表达抑制MMP-9和p-Akt的表达,发挥其抗肿瘤作用^[55]。

4 其他

4.1 诱导肿瘤细胞自噬 自噬可作为促进细胞生长存活的保护机制,同时也能成为促使细胞凋亡的毒性机制,在癌变的细胞中,通过调节自噬可产生抗肿瘤作用。自噬蛋白-1(Beclin-1)是自噬的核心参与者,其翻译后修饰会影响其稳定性、相互作用和调节PI3K活性的能力,从而影响细胞调节自噬的能力^[56]。据报道,CA对甲状腺瘤TPC-1细胞系具有显著抑制增殖作用,其机制可能通过Beclin-1,微管相关蛋白1轻链3-II(LC3-II),下调p62蛋白的表达,诱导甲状腺肿瘤发生自噬进而发挥其抗肿瘤作用^[57]。此外,研究发现CA可增加结直肠癌HT29细胞系中自噬标志物Beclin-1和Ic3的表达水平,同时上调了Caspase-3, Bax, 沉默信息调节因子1(SIRT1)及磷酸腺苷活化蛋白激酶(AMPK)蛋白活

性,下调了Bcl-2表达水平,此外也下调了p-原癌基因酪氨酸蛋白激酶(Src), integrin β_1 , 周期蛋白(Cyclin D)蛋白表达水平,而SIRT1的抑制又可阻断AMPK, Akt, mTOR蛋白的激活,表明SIRT1是这些标志物的上游调控因子,CA可作为SIRT1激活剂,诱导AMPK激活,抑制Akt/mTOR信号通路,促进结直肠癌细胞凋亡并抑制其侵袭,通过自噬产生细胞毒性作用诱导结直肠癌细胞的凋亡^[58]。

4.2 增强化疗敏感性 增强癌症患者对化疗药物的敏感性有利于患者的治疗。相关研究表明,顺铂联合CA可下调胃癌细胞G₁期关键蛋白Cyclin D₁, CDK4, CDK6的表达,值得注意的是,此研究同时发现胃癌细胞在G₁期被抑制,说明顺铂联合CA可将胃癌细胞阻滞于G₁期;此外,顺铂联合CA干预的胃癌细胞中Bcl-2表达降低, Caspase-3和Bax表达上调,说明两者合用可促进胃癌细胞的凋亡;另有研究表明,顺铂联合CA可抑制胃癌细胞中Akt磷酸化,从而增强胃癌细胞SGC7901, BGC823, NCI-N87对顺铂药物的化疗敏感性^[59]。

CA抗肿瘤作用机制见图1。

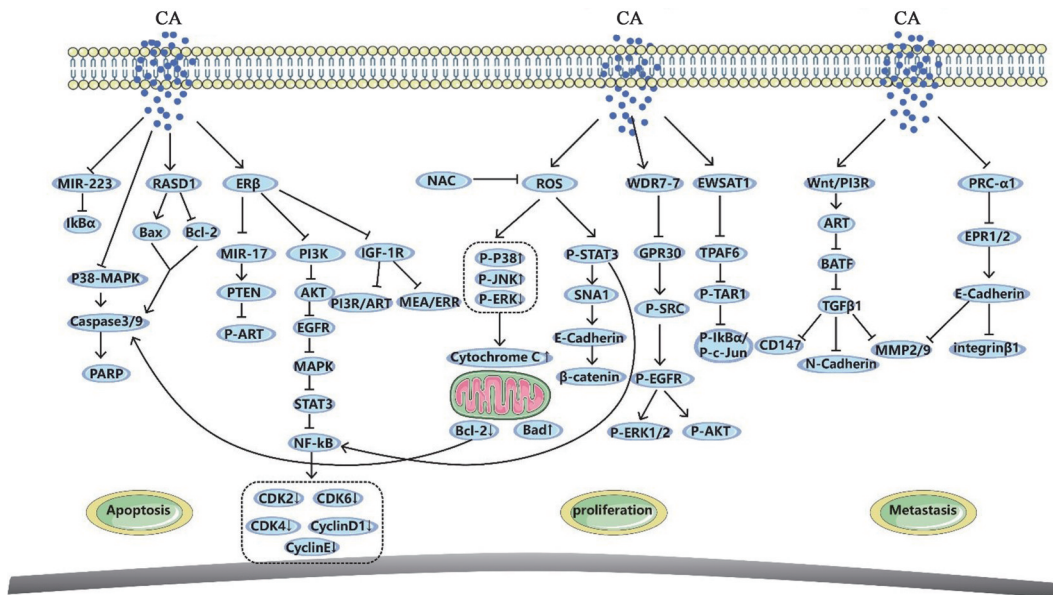


图1 CA抗肿瘤作用机制

Fig. 1 Antitumor mechanism of calycosin

5 结语和展望

CA是从黄芪中提取出来的具有多重药理作用的功能性植物雌激素异黄酮,以毒副作用小、功效强、多靶点的特点及作为天然活性成分的优势引起诸多科研工作者的关注。抗肿瘤作用是CA的主要药理特性之一,能够诱导肿瘤细胞的凋亡、抑制肿瘤细胞增殖、阻止肿瘤细胞的侵袭及转移,还可通

过调节自噬、增强化疗敏感性等方面发挥作用。随实验研究技术及网络药理学、分子对接、数据挖掘、生物信息学等技术的不断更新和完善,CA的抗肿瘤药理作用和机制得到了进一步得到探索和论证,以期临床CA的应用作出贡献。但目前关于CA抗肿瘤的作用机制和作用靶点仍不明确,为证明CA在临床治疗中的有效性,使其高效的应用于临

床肿瘤患者,仍需广大科研人员更深层次的探索研究。

[参考文献]

- [1] 消化道恶性肿瘤合理用药指南[J]. 中国合理用药探索, 2017, 14(9): 5-54.
- [2] 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): 209-249.
- [3] GONG G, ZHENG Y, YANG Y, et al. Pharmaceutical values of calycosin: one type of flavonoid isolated from astragalus [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, doi: 10.1155/2021/9952578.
- [4] CHEN C, CUI J, JI X, et al. Neuroprotective functions of calycosin against intracerebral hemorrhage-induced oxidative stress and neuroinflammation[J]. Future Med Chem, 2020, 12(7): 583-592.
- [5] NONG Y, LIANG Y, LIANG X, et al. Pharmacological targets and mechanisms of calycosin against meningitis[J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(19): 19468-19492.
- [6] JIA Z, WANG X, WANG X, et al. Calycosin alleviates allergic contact dermatitis by repairing epithelial tight junctions via down-regulating HIF-1 α [J]. J Cell Mol Med, 2018, 22(9): 4507-4521.
- [7] LIU X, SUN X, DENG X, et al. Calycosin enhances the bactericidal efficacy of polymyxin B by inhibiting MCR-1 *in vitro* [J]. J Appl Microbiol, 2020, 129(3): 532-540.
- [8] CHENG X, LIU N, LIU H, et al. Bioinformatic and biochemical findings disclosed anti-hepatic steatosis mechanism of calycosin [J]. Bioorg Chem, 2020, doi: 10.1016/j.bioorg.2020.103914.
- [9] HU R, WANG M Q, LIU L Y, et al. Calycosin inhibited autophagy and oxidative stress in chronic kidney disease skeletal muscle atrophy by regulating AMPK/SKP2/CARM1 signalling pathway [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(19): 11084-11099.
- [10] TSAI C C, WU H H, CHANG C P, et al. Calycosin-7-O- β -D-glucoside reduces myocardial injury in heat stroke rats [J]. J Formos Med Assoc, 2019, 118(3): 730-738.
- [11] ZHANG Y Y, TAN R Z, ZHANG X Q, et al. Calycosin ameliorates diabetes-induced renal inflammation via the NF- κ B pathway *in vitro* and *in vivo* [J]. Med Sci Monit, 2019, 4(25): 1671-1678.
- [12] ZHU D, YU H, LIU P, et al. Calycosin modulates inflammation via suppressing TLR4/NF- κ B pathway and promotes bone formation to ameliorate glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head in rat [J]. Phytother Res, 2021, doi: 10.1002/ptr.7028.
- [13] LAWEN A. Apoptosis-an introduction [J]. Bioessays, 2003, 25(9): 888-896.
- [14] BACUS S S, GUDKOV A V, LOWE M, et al. Taxol-induced apoptosis depends on MAP kinase pathways (ERK and p38) and is independent of p53 [J]. Oncogene, 2001, 20(2): 147-155.
- [15] CHEN J, XIONG W B, XIONG Y, et al. Calycosin stimulates proliferation of estrogen receptor-positive human breast cancer cells through downregulation of Bax gene expression and upregulation of Bcl-2 gene expression at low concentrations [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2011, 35(6): 763-769.
- [16] ZHOU Y, LIU Q H, LIU C L, et al. Calycosin induces apoptosis in human ovarian cancer SKOV3 cells by activating Caspases and Bcl-2 family proteins [J]. Tumour Biol, 2015, 36(7): 5333-5339.
- [17] TIAN J, DUAN Y X, BEI C Y, et al. Calycosin induces apoptosis by upregulation of RASD1 in human breast cancer cells MCF-7 [J]. Horm Metab Res, 2013, 45(8): 593-598.
- [18] TIAN W, WANG Z W, YUAN B M, et al. Calycosin induces apoptosis via p38-MAPK pathway-mediated activation of the mitochondrial apoptotic pathway in human osteosarcoma 143B cells [J]. Mol Med Rep, 2020, 22(5): 3962-3968.
- [19] YANG L, JI P X, TING X W, et al. Calycosin induces mitochondrial-dependent apoptosis and cell cycle arrest, and inhibits cell migration through a ROS-mediated signaling pathway in HepG2 hepatocellular carcinoma cells [J]. Toxicology in Vitro, 2021, doi: 10.1016/j.tiv.2020.105052.
- [20] 王雪振, 夏雷. MiRNA-145在肿瘤表达中的生物学意义研究进展 [J]. 重庆医学, 2021, 50(16): 2826-2830.
- [21] ZHANG D, SUN G, PENG L, et al. Calycosin inhibits viability, induces apoptosis, and suppresses invasion of cervical cancer cells by upregulating tumor suppressor miR-375 [J]. Arch Biochem Biophys, 2020, doi: 10.1016/j.abb.2020.108478.
- [22] QIU R, MA G, LI X, et al. Clinical case report of patients with osteosarcoma and anticancer benefit of

- calycosin against human osteosarcoma cells[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(6): 10697-10706.
- [23] RUBIO G A, CATANUTO P, GLASSBERG M K, et al. Estrogen receptor subtype expression and regulation is altered in papillary thyroid cancer after menopause[J]. Surgery, 2018, 163(1): 143-149.
- [24] ACCONCIA F, FIOCCHETTI M, MARINO M. Xenoestrogen regulation of ER α /ER β balance in hormone-associated cancers[J]. Mol Cell Endocrinol, 2017, doi: 10.1016/j.mce.2016.10.033.
- [25] OUESLATI M, BITTAIEB I, SASSI N, et al. ER α and ER β co-expression: an indicator of aggressive tumors and hormonal sensitivity [J]. Oncol Lett, 2017, 14(2): 1675-1682.
- [26] 李雯. 毛蕊异黄酮治疗结直肠癌的效应及机制初探 [D]. 重庆:西南医科大学, 2020.
- [27] ZHAO X, LI X, REN Q, et al. Calycosin induces apoptosis in colorectal cancer cells, through modulating the ER β /MiR-95 and IGF-1R, PI3K/Akt signaling pathways [J]. Gene, 2016, 591 (1) : 123-128.
- [28] CHEN J, ZHAO X, LI X, et al. Calycosin induces apoptosis by the regulation of ER β /miR-17 signaling pathway in human colorectal cancer cells [J]. Food Funct, 2015, 6(9): 3091-3097.
- [29] 李通. 毛蕊异黄酮对结直肠癌细胞株 HCT116 增殖凋亡的影响及机制的研究 [D]. 南宁:广西医科大学, 2016.
- [30] CHEN J, HOU R, ZHANG X, et al. Calycosin suppresses breast cancer cell growth via ER β -dependent regulation of IGF-1R, p38 MAPK and PI3K/Akt pathways [J]. PLoS One, 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0091245.
- [31] 汪小莉,李华,李东等. 葫芦素 B 抗肿瘤作用机制研究进展[J]. 中国药房, 2021, 32(17): 2164-2170.
- [32] DiAZ-CORÁNGUEZ M, LIU X, ANTONETTI D A. Tight junctions in cell proliferation[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(23): 5972
- [33] 周立霞,关洪全,马贤德,等. 毛蕊异黄酮对肺腺癌 SPC-A1 细胞增殖和凋亡的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(11): 1-6.
- [34] ZHANG Y, ZHANG J Q, ZHANG T, et al. Calycosin induces gastric cancer cell apoptosis via the ROS-mediated MAPK/STAT3/NF- κ B pathway [J]. Onco Targets Ther, 2021, doi: 10.2147/OTT.S292388.
- [35] DESHPANDE A, SICINSKI P, HINDS P W. Cyclins and cdks in development and cancer: a perspective [J]. Oncogene, 2005, 24(17): 2909-2915.
- [36] ZHANG D, WANG S, ZHU L, et al. Profiling of hepatocellular carcinoma cell cycle regulating genes targeted by calycosin [J]. Bio Med Res Internat, 2013, doi: 10.1155/2013/317926.
- [37] TIAN J, WANG Y, ZHANG X, et al. Calycosin inhibits the *in vitro* and *in vivo* growth of breast cancer cells through WDR7-7-GPR30 signaling [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2017, 36(1): 153.
- [38] SUN L, YANG C, XU J, et al. Long Noncoding RNA EWSAT1 promotes osteosarcoma cell growth and metastasis through suppression of MEG3 expression [J]. DNA Cell Biol, 2016, 35 (12) : 812-818.
- [39] SONG P, YIN S C. Long non-coding RNA EWSAT1 promotes human nasopharyngeal carcinoma cell growth *in vitro* by targeting miR-326/-330-5p [J]. Aging (Albany NY), 2016, 8(11): 2948-2960.
- [40] ZHANG G Y, ZHANG J F, HU X M, et al. Clinical significance of long non-coding RNA EWSAT1 as a novel prognostic biomarker in osteosarcoma [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(23): 5337-5341.
- [41] KONG L, LI X, WANG H, et al. Calycosin inhibits nasopharyngeal carcinoma cells by influencing EWSAT1 expression to regulate the TRAF6-related pathways [J]. Biomed Pharmacother, 2018, doi: 10.1016/j.biopha.2018.06.143.
- [42] VALASTYAN S, WEINBERG R A. Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms [J]. Cell, 2011, 147(2): 275-292.
- [43] ZENG A, HUA H, LIU L, et al. Betulinic acid induces apoptosis and inhibits metastasis of human colorectal cancer cells *in vitro* and *in vivo* [J]. Bioorg Med Chem, 2019, 27(12): 2546-2552.
- [44] STEEG P S. Invasion and metastasis [J]. Current Opin Oncol, 1992, 4(1): 134-141.
- [45] 闫飞,刘颖,冯年平. 调控 EMT 的中药有效成分纳米递送系统抑制肿瘤转移的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(4): 235-241.
- [46] SINHA S, SHARMA S, SHARMA A, et al. Sulforaphane-cisplatin combination inhibits the stemness and metastatic potential of TNBCs via down regulation of sirtuins-mediated EMT signaling axis [J]. Phytomedicine, 2021, doi: 10.1016/j.phymed.2021.153492
- [47] ZHANG Z, LIN M, WANG J, et al. Calycosin inhibits breast cancer cell migration and invasion by suppressing EMT via BATF/TGF- β_1 [J]. Aging

- (Albany NY), 2021, 13(12): 16009-16023.
- [48] QUN W, WEIJUN L, TAO Y, et al. Calycosin suppresses TGF- β -induced epithelial-to-mesenchymal transition and migration by upregulating BATF2 to target PAI-1 via the Wnt and PI3K/Akt signaling pathways in colorectal cancer cells [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 240.
- [49] 董雪茹, 王鹏远. VEGF和MMP-10在上皮性卵巢癌发生、发展中的作用及预后分析[J]. *实用癌症杂志*, 2021, 36(7): 1080-1083.
- [50] LI S, WANG Y, FENG C, et al. Calycosin inhibits the migration and invasion of human breast cancer cells by down-regulation of Foxp3 expression [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44(5): 1775-1784.
- [51] WU G, NIU M, QIN J, et al. Inactivation of Rab27B-dependent signaling pathway by calycosin inhibits migration and invasion of ER-negative breast cancer cells [J]. *Gene*, 2019, doi: 10.1016/j.gene.2019.04.005.
- [52] 王雪振, 牟悦, 郝倩, 等. 桦木酸抗肿瘤作用及机制的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, doi: 10.13422/j.cnki.syfjx.20212026.
- [53] QIU R, LI X, QIN K, et al. Antimetastatic effects of calycosin on osteosarcoma and the underlying mechanism [J]. *Bio Factors*, 2019, doi: 10.1002/biof.1545.
- [54] CHENG X D, GU J F, YUAN J R, et al. Suppression of A549 cell proliferation and metastasis by calycosin via inhibition of the PKC- α /ERK1/2 pathway: an *in vitro* investigation [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(6): 992-8002.
- [55] NIE X, ZHOU Y, LI X, et al. Calycosin down-regulates c-Met to suppress development of glioblastomas [J]. *J Biosci*, 2019, 44(4): 96.
- [56] 吴杨娜, 胡恭华. Beclin-1调控DNA损伤反应的作用机制 [J]. *赣南医学院学报*, 2021, 41(5): 517-522.
- [57] 封海岗, 程颺, 王佑权, 等. 毛蕊异黄酮抑制甲状腺癌TPC-1细胞增殖的机制 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2021, 28(9): 644-649.
- [58] EL-KOTT A F, AL-KAHTANI M A, SHATI A A. Calycosin induces apoptosis in adenocarcinoma HT29 cells by inducing cytotoxic autophagy mediated by SIRT1/AMPK-induced inhibition of Akt/mTOR [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2019, 46(10): 944-954.
- [59] ZHOU L, WU Y, GUO Y, et al. Calycosin enhances some chemotherapeutic drugs inhibition of Akt signaling pathway in gastric cells [J]. *Cancer Invest*, 2017, 35(5): 289-300.

[责任编辑 张丰丰]