

中药调控胃癌有氧糖酵解的研究进展

张家祥¹, 闫曙光^{1*}, 王文霸¹, 赵唯含²

(1. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046;

2. 陕西中医药大学附属医院, 陕西 咸阳 712000)

[摘要] 胃癌(GC)是一种源于胃黏膜上皮细胞并严重影响患者生命健康的恶性肿瘤,多种因素原因导致该病在包括我国在内的发展中国家中具有较高的发病率、病死率,即使近年来医疗技术水平已取得了长足进步,但现今通过手术、化疗、靶向治疗等方法依然无法有效遏制其进展,所以进一步探索并阐明GC发病原理及其分子机制,寻找切实有效的治疗方法十分重要。GC的不断恶化离不开肿瘤细胞能量代谢方式的改变,有氧糖酵解(AEG)作为肿瘤的独特代谢方式,直接或间接促进了GC肿瘤组织的多种恶性表型。GC的肿瘤微环境为AEG的发生提供了良好“土壤”,其紊乱的信号分子引起大量诱导AEG启动及调控其活性的信号通路、关键蛋白、糖酵解相关酶及多种基因活化,最终促进了AEG水平的提高。近年来在中药有效成分、单体及复方在抗肿瘤及干预GC细胞AEG方面均取得了一定进展,中药及复方调控多靶点、多通路的优势在此得到了充分发挥,并受到国内外学者的广泛关注。通过梳理近年来中药干预AEG影响GC发生发展的多项研究,从基因、蛋白、糖酵解关键酶及信号通路等方面总结中药调控AEG研究的进展,以期进一步明确AEG在GC进展中的确切作用以及中药与上述二者的具体作用关系,反思当前研究存在的缺陷,为今后相关领域临床、实验研究提供有价值的参考。

[关键词] 胃癌; 中药; 有氧糖酵解; 肿瘤; 能量代谢

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)20-0258-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20221321 **[增强出版附件]** 内容详见<http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220418.0821.001.html>

[网络出版日期] 2022-04-19 17:08

Chinese Medicine in Regulating Aerobic Glycolysis in Gastric Cancer: A Review

ZHANG Jiexiang¹, YAN Shuguang^{1*}, WANG Wenba¹, ZHAO Weihan²

(1. Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China;

2. Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712000, China)

[Abstract] Gastric cancer (GC), originating from gastric mucosal epithelium, threatens the life and health of patients. The morbidity and mortality are high in developing countries including China. Despite the major headway in medical technology, methods such as surgery, chemotherapy, and targeted therapy fail to curb the progression. Thus, it is particularly important to clarify the etiopathogenesis and molecular mechanism of this disease and develop effective therapy. The continuous progression of GC is inseparable from the changes in the energy metabolism of tumor cells. Aerobic glycolysis (AEG), as a unique metabolic method of tumors, directly or indirectly results in various malignant phenotypes of GC tissues. The tumor microenvironment promotes the AEG, as its disordered signaling molecules activate a large number of signaling pathways, key proteins, glycolysis-related enzymes, and various genes that initiate AEG and regulate its activity and ultimately improve the AEG level. In recent years, major progress has been made in research on the intervention of AEG in GC cells with Chinese medicinals, components of Chinese medicinals, and compound Chinese medicine

[收稿日期] 2022-01-24

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81804082)

[第一作者] 张家祥,在读硕士,从事消化胃肠道疾病基础研究,E-mail:2072170949@qq.com

[通信作者] * 闫曙光,博士,教授,从事消化胃肠道疾病基础研究,E-mail:yysg2002.student@sina.com

prescriptions. Chinese medicine has shown multi-target and multi-pathway characteristics in the anti-GC process, thus attracting the interest of scholars in China and abroad. This study reviews the intervention of Chinese medicine in AEG of GC from the aspects of genes, proteins, key enzymes of glycolysis, and signaling pathways, in order to further clarify the exact role of AEG in the development of GC and the specific relationship of Chinese medicine with AEG and GC. In addition, the limitations of available research were summarized. This study is expected to provide a reference for future clinical and experimental research in related fields.

[Keywords] gastric cancer; Chinese medicine; aerobic glycolysis; tumor; energy metabolism

胃癌(GC)是一种起源于胃黏膜上皮细胞的恶性肿瘤,好发于中南美洲、东亚及东欧地区。统计数据显示,2018年全球新增GC患者共计约103万,其中超过75万人死亡,使GC成为继肺癌、结直肠癌后全球第三大癌症相关死亡原因^[1]。尽管已经在手术、化疗与靶向治疗方面取得了长足进步,但GC患者的总体生存状况仍不尽如人意。所以,深入了解本病微观分子机制,确定潜在预后因素与治疗靶点对提高其治疗效果具有重要意义。

GC属传统医学“胃脘痛”“伏梁”“积聚”等范畴。中医理论认为本病病机总属本虚标实,即脾胃阳虚(虚弱)引起的气机升降、脾气运化功能失调,寒、热、瘀、痰、毒壅滞中焦,这体现了其病理过程的复杂性。而从现代医学角度分析,这种复杂性也体现在肿瘤细胞生长、增殖、侵袭、上皮-间质转化等恶性生物学过程的混杂。实际上,肿瘤细胞能量代谢对上述过程的直接/间接调控发挥了重要作用,肿瘤代谢网络在多种基因、蛋白及信号通路调控下发生重编程,由线粒体氧化磷酸化转变为有氧糖酵解(AEG)或称“Warburg”效应,这种代谢方式利于GC过程中多种肿瘤生物学过程的进行。早前报道过如PX-478^[2]、阿帕替尼^[3]等抑制AEG治疗GC的药物,但部分药物因其毒性、低效性等因素限制^[4],并未发挥出应有疗效。所以开发新型AEG抑制剂迫在眉睫。中药具有多成分、多靶点、协同增效及不良反应少等优势与特色,加之近年来发掘传统中药天然活性成分逐渐成为新药研发的热点,许多中药复方及单体均具有潜在的抑制糖酵解作用。本文通过梳理近10年国内外应用中中药单体、有效成分或复方调控GC有氧糖酵解的相关文献,对该领域研究进展作一综述。

1 胃癌有氧糖酵解及其作用

正常组织细胞内,糖代谢维持着动态平衡,即常氧状态下,葡萄糖转变为丙酮酸进入三羧酸循环,生成大量腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)为细胞供能;而缺氧时,机体转而通过糖酵解供能,葡萄糖在转

运蛋白与糖酵解关键酶的作用下,分解代谢生成乳酸与少量ATP^[5]。GC肿瘤细胞通过与糖酵解过程、产物均相同的AEG进行能量代谢,其区别在于AEG并非仅由缺氧引起,即便肿瘤组织氧含量正常,也依然能激活AEG。这是因为肿瘤组织中复杂的微环境与紊乱的信号网络为AEG相关基因、蛋白、信号通路的转录、翻译及激活提供了有利条件^[6]。AEG的过程首先是“原料”葡萄糖被摄入细胞,紧接着在多种糖酵解关键酶的作用下经历多个代谢步骤生成丙酮酸,并释放2分子ATP,而后丙酮酸被催化生成乳酸排出胞外。总体而言,该过程较为复杂,GC肿瘤组织中AEG的诱导、启动与活性效应的发挥涉及了多个方面:非编码RNA、癌症相关基因及缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、乳酸转运蛋白(MCT)、葡萄糖转运蛋白1(GLUT1)等基因与蛋白的异常表达参与启动了AEG;其中部分蛋白还激活了己糖激酶2(HK2)、M2型丙酮酸激酶(PKM2)、乳酸脱氢酶A(LDHA)等AEG关键酶,促进并维持了AEG的持续进行与ATP的产生。同样的,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)等信号通路也促进了AEG相关基因转录与蛋白活化表达,诱导GC细胞AEG。

GC患者体内存在糖代谢异常,AEG活性的提高与肿瘤进展相关,研究发现IV期GC患者治疗前乳酸含量 $\leq 5.0 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 者生存时间较含量 $> 5.0 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 者长^[7],且随着GC病情进展或肿瘤细胞增殖加快,病灶局部乳酸含量及多种糖酵解关键酶与蛋白表达水平也随之升高^[8-9],乳酸作为AEG终产物,其组织中的含量反映了AEG水平。AEG为肿瘤细胞提供了利于其生长、增殖、侵袭及转移的条件。首先,虽然AEG生成的ATP数量少于氧化代谢,但却具备更快的速率;且AEG中间体合成的核苷酸、氨基酸、脂类有助于合成生物大分子,满足了GC细胞增殖对能量的需求^[10]。其次,细胞内AEG终产物乳酸的外排不仅有利于肿瘤血管生成^[11],还破坏了胞外基质稳定性,提供了利于肿瘤

生长的酸性环境;除此之外,乳酸还激活了戊糖磷酸途径,产生更多还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸和谷胱甘肽,这能帮助肿瘤细胞消除部分化疗药的作用^[12-13]。所以,抑制AEG相关基因、蛋白、酶以及通路的激活,防止细胞过度的葡萄糖摄取、降低组织乳酸含量可能是抑制GC肿瘤细胞AEG水平及GC进展的关键。

2 中药调控胃癌有氧糖酵解相关基因

2.1 癌症相关基因 c-Myc是一种广泛存在于多种肿瘤组织中的原癌基因,它能在转录后水平调控多种影响肿瘤细胞代谢过程的基因表达,并促进细胞恶变、增殖。c-Myc与激活AEG的重要蛋白HIF-1 α 具有相同靶基因,能促进GLUT、HK、磷酸果糖激酶(PFK)、磷酸甘油酸激酶(PGK)及LDHA等糖酵解关键酶表达,与HIF-1 α 一同提高了肿瘤细胞AEG水平^[14]。目前研究发现,丹参酮II_A^[15]及桑辛素^[16]可抑制GC组织中c-Myc及促AEG的信号转导和转录激活因子3(STAT3)及HIF-1 α 表达,从而间接抑制了AEG活性与肿瘤细胞进一步增殖、转移。

p53作为重要的肿瘤表型指标,其在细胞周期调控、分化、凋亡等过程中充当重要角色,并参与了DNA损伤与修复,维持了基因组稳定^[17]。除此之外,p53的高表达还能通过促进糖酵解与凋亡调节因子TP53诱导的糖酵解和凋亡调节因子(TIGAR)活化,降低利于糖酵解进行的2,6二磷酸果糖(F-2,6-P2)的表达从而抑制AEG^[18]。但肿瘤细胞中p53基因常发生突变、表达减少或缺失,这往往促进了肿瘤病理进展。因此p53失活可能使代谢方式由线粒体呼吸转变至AEG变得更加容易。葎拔酰胺^[19]、槲皮素^[20]、芦荟大黄素^[21]等单体均能促进GC组织/细胞中p53的表达,抑制AEG与GC细胞增殖,而其中大部分还能上调GC细胞凋亡水平。c-Myc与p53在肿瘤进程中作用广泛,相关研究也较为丰富,但少有研究涉及中药干预c-Myc、p53影响AEG的机制。所以阐释清楚其具体作用原理,将对抑制AEG及GC具有重要意义。

2.2 非编码RNA 近年来,非编码RNA中的长链非编码RNA(lncRNA)、微RNA(miRNA)、环状RNA(circRNA)在GC细胞增殖、凋亡以及糖代谢等过程中所发挥的作用逐渐受到重视,通过微阵列基因芯片、聚合酶链式反应(PCR)等方法发现GC组织中上述非编码RNA存在异常表达^[22],这为GC的发生、诊断、治疗提供了新的生物学标志物。lncRNA是一类长度超过200个碱基的RNA分

子^[23],部分异常表达的lncRNA通过竞争性内源RNA机制调控GC相关信号通路的活化以及原癌、抑癌基因表达,影响GC细胞AEG。lncRNA-AK023391在GC组织高表达,可作为影响GC患者预后的独立因素,通过激活PI3K/Akt通路促进GC细胞增殖、侵袭。中药苦参提取物氧化苦参碱能下调人胃腺癌细胞AK023391表达水平,并抑制细胞AEG与增殖活性^[24]。除此之外,lin00152、ncRuPAR等lncRNA也能通过调控PI3K/Akt通路影响GC细胞AEG,但目前缺少能干预其活性的相关中药成分的研究。

miRNA是由19~25个核苷酸组成的非编码RNA,通过碱基配对结合至目标信使RNA(mRNA)3'-非翻译区的互补位点^[25],并在转录后水平负调控其靶基因表达。miRNA可靶向抑制多个mRNA翻译或促其降解,其中部分miRNA影响了多种AEG相关mRNA的活性。miR-320与miR-124是两种在GC中表达异常的肿瘤抑制因子^[26-27],分别通过影响Krüppel样因子(KLF)/HIF-1 α 通路与糖酵解关键酶PKM2的活性调控肿瘤细胞AEG。藏红花素能上调AGS及HCG-27细胞miR-320与KLF5表达,从而抑制胞内HIF-1 α 活化与AEG水平^[28];而隐丹参酮^[29]则能靶向抑制miR-124,使糖酵解关键酶PKM2活化减少,减弱了GC细胞的增殖活性。

circRNA主要由前体RNA通过可变剪切加工产生,在包括GC在内的多种肿瘤组织中广泛表达。circRNA富含miRNA结合位点,具有特殊的miRNA海绵作用,能吸附/储存细胞中的miRNA,解除miRNA对其靶基因的抑制,进而间接控制了基因转录与蛋白表达^[30],这其中也包含了AEG相关基因、蛋白。circRNA-0009910高表达于GC组织,可促进细胞增殖、迁移及侵袭^[31];翠云草总黄酮能下调其表达,降低GC组织乳酸含量与细胞增殖、AEG水平,并促进细胞凋亡^[32],虽然不清楚药物作用的具体机制,但这可能与抑制“海绵”作用有关。

目前关于非编码RNA的中药干预研究并不丰富,但该领域的研究有利于进一步明确中药调控AEG的微观分子机制。所以应深入发掘可调控非编码RNA影响AEG的相关中药,并明确其具体作用机制,以开发更为有效的靶向治疗药物。

3 中药调控胃癌有氧糖酵解关键蛋白

3.1 有氧糖酵解启动关键蛋白 多种蛋白参与调控了GC肿瘤细胞AEG的启动、进行等不同过程。HIF-1 α 是一种由826个氨基酸构成的120 kDa相对

分子质量的蛋白质^[33],正常情况下主要调节机体的缺氧适应,而在肿瘤中则诱导了糖代谢重编程。缺氧是诱导 HIF-1 α 活化表达的重要因素,但其在 GC 组织中高表达却是由肿瘤微环境的复杂性决定的,缺氧、信号通路、癌症相关基因等多种因素促进了 HIF-1 α 的组合物表达。活化的 HIF-1 α 能结合大多数糖酵解关键酶及转运蛋白编码基因启动子区的低氧反应元件(HRE)引起相应酶与蛋白活化、表达^[34]。而 AEG 终产物乳酸外排增加,也进一步稳定了 HIF-1 α 表达,形成激活 AEG 的正反馈回路^[35];不仅如此,过度激活的 HIF-1 α 可增加免疫抑制分子如:细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白-4(CTLA-4)、程序性死亡配体 1(PD-L1)等表达,降低肿瘤免疫治疗效果^[36-37]。所以抑制 HIF-1 α 的转录、翻译与表达也是抑制 AEG 及 GC 发展的关键。研究表明,苦参碱^[38]、 β -细辛醚^[39]、大黄素^[40]、生半夏-南星水提物^[41]、藏红花素^[28]、齐墩果酸^[42]、水飞蓟宾^[43]、白藜芦醇^[44-45]、迷迭香酸^[46]等中药单体/有效成分以及参佛胃康汤^[47]、通连汤^[48]、左金丸^[49]等中药复方均可通过干预 HIF-1 α mRNA 及蛋白的转录、表达,抑制 GC 细胞葡萄糖摄取,降低胞外乳酸含量,阻止下游糖酵解关键酶活化;而部分药物还通过影响转录因子 Snail、E-钙黏蛋白(E-cadherin)、B 淋巴细胞瘤-2 相关 X 蛋白(Bax)、Bcl-2 等上皮-间质转化与凋亡相关蛋白表达,进一步抑制了 GC 进展。

去乙酰化酶 Sirtuins 家族成员 6(SIRT6)具有抗肿瘤作用,能调节机体代谢及肿瘤细胞 AEG,SIRT6 在 GC 组织、细胞系中的低表达,会导致 HIF-1 α 表达上调与多种 AEG 酶活化;并能通过激活 STAT3 表达促进 GC 细胞生长^[50]。STAT3 是在肿瘤组织高表达的调控肿瘤细胞生长、增殖及血管生成等恶性生物学过程的重要因子,可通过调控 HIF-1 α 与 c-Myc 活性促进 GC 细胞 AEG、增殖等恶性表型,这说明 STAT3 可能充当了 SIRT6 调控 AEG 的重要中间环节。胃痞灵^[51]能上调 SIRT6 表达,抑制 HIF-1 α 及 AEG 关键酶活化,延缓 Atp4a^{-/-}小鼠胃黏膜癌变进展;而川楝素^[52]则通过下调 STAT3 表达,抑制了 HIF-1 α 活性,进而导致 GC 细胞 AEG 减弱。

除此之外,GC 组织还常检测出一种细胞周期相关蛋白 Rho 效应分子 Rhotekin (RTKN)的高表达,吴秋雪等^[53]研究发现左金丸醇提物能下调 RTKN 表达,降低 GC 细胞葡萄糖摄取量与胞外乳酸含量,并能抑制 GC 细胞增殖;这说明 RTKN 低表达时可能通过抑制 AEG 防止了 GC 细胞增殖,但目前

关于 RTKN 调控 AEG 的具体机制尚不清楚,还有待进一步研究。

3.2 转运蛋白 细胞 AEG 的过程需要不断摄取葡萄糖,并将乳酸由胞内外排,转运蛋白在该过程中通过与糖酵解酶的配合,推进 AEG 进行的同时向细胞内外转运葡萄糖与乳酸。机体糖代谢的第一个限速步骤需要 GLUT1 将葡萄糖由胞外转运入胞内, GLUT1 在肿瘤组织中的高表达意味着细胞葡萄糖摄取量增加以及 AEG 的高活性^[54]。而当 AEG 生成大量乳酸时,需要负责乳酸转运的 MCT1、MCT4 与 CD147 作为伴侣协同向胞外转运乳酸^[55]。由此可见较高的葡萄糖摄取与乳酸外排量不仅推进了肿瘤细胞 AEG,还直接参与了胞外酸性环境的形成,为肿瘤的进展提供了良好条件。所以抑制上述转运蛋白表达,调控葡萄糖、乳酸转运,切断 GC 细胞增殖的“原料”供给,改善酸性微环境是有效抑制 AEG 并治疗 GC 的方法。传统名方四君子汤能抑制大鼠胃黏膜 MCT1、MCT4、CD147mRNA 与蛋白表达,降低胞外酸化水平,进而延缓了胃黏膜癌变进展^[56]。而左金丸^[49]、雷公藤红素^[57]、红景天苷^[58]、木犀草素^[59]、汉黄芩素^[60]等则均能下调 GLUT1 的活化表达,减少胞内葡萄糖含量并减弱 GC 细胞 AEG。

4 中药调控胃癌有氧糖酵解关键酶

糖酵解过程中不仅需要转运蛋白对葡萄糖、乳酸进行转运,还需要多种糖酵解关键酶推进该过程,它们是 AEG 的“核心”。HK2、LDHA、PKM2、PGK 以及丙酮酸脱氢酶激酶(PDK)主要催化了葡萄糖在胞内的代谢过程,并直接/间接促进了丙酮酸、乳酸生成,其中 PKM2 与 PGK 还负责 AEG 产能步骤;而磷酸果糖激酶(PFK)则调节着 AEG 速率,这些关键酶在肿瘤组织中被 HIF-1 α 等因素诱导激活,共同促进了 AEG 的进程与水平。

具体来讲, GLUT1 将葡萄糖转运入胞后,糖酵解过程的第一个关键限速酶 HK2,具有高度葡萄糖亲和力,能催化葡萄糖向葡萄糖-6-磷酸(G6P)转化^[61],这一变化为肿瘤细胞提供了能量及物质合成所必需的碳源,从而加快了肿瘤生长、增殖速度。之后 PKM2 催化磷酸烯醇丙酮酸(PEP)生成丙酮酸,PKM2 将在下文详细论述。此时丙酮酸是否进入线粒体生成乙酰辅酶 A 决定了细胞的代谢走向,由于 PDK 在多个位点使丙酮酸脱氢酶(PDH)磷酸化失活从而抑制丙酮酸在线粒体中的氧化^[62],所以丙酮酸未进入线粒体参与氧化代谢,而是通过后续步骤转化为乳酸。LDHA 即是催化该可逆反应的限

速酶,能催化丙酮酸转化为乳酸^[63],其在AEG过程中以及GC进展方面发挥了极为重要的作用。PFK则作为糖酵解过程的主要调节点之一,能合成具有促AEG作用的6-P2^[64],并影响其表达调节糖酵解通路,提高AEG水平。

上述糖酵解酶类在GC细胞中的高表达促进了AEG活性的不断增强,并与GC疾病进展和不良预后有关^[65]。苦参碱^[38]、汉黄芩素^[60]、 β -细辛醚^[39]能抑制PDK及其所调控的PDH的活性;齐墩果酸^[42]、木犀草素^[59]、大黄素^[40]可抑制胃黏膜HK2及PFK的表达;而汉黄芩素^[60]、迷迭香酸^[46]、左金丸^[49]、雷公藤红素^[57]则均能抑制HK2、LDHA两种酶的活性;另外,儿茶素^[66]也通过促进ROS生成抑制了LDHA对乳酸的催化作用,上述对糖酵解关键酶的抑制均有效防止了GC细胞过度增殖的发生。

AEG的最主要作用是快速产生ATP以供应肿瘤细胞,在众多糖酵解关键酶中,仅有PKM2与PGK参与了该过程ATP的生成,影响肿瘤细胞生长、增殖的能量供给。PKM2常以二聚/四聚体形式存在,其二聚体对PEP的Km值高于四聚体,因此将PEP转化为ATP和丙酮酸时活性较低,故PKM2二聚体更利于AEG^[67]。不仅如此,PKM2二聚体还能促进肿瘤细胞葡萄糖摄取,并与HIF-1 α 、c-Myc、STAT3等相互作用促进AEG水平进一步提高及肿瘤细胞增殖^[68]。而由于PKM2与PGK在临床GC组织标本的表达较癌旁组织显著升高,并与GC的TNM分期相关^[69],所以二者的活化与表达对于GC的进展可能是不可或缺的。左金丸^[49]、6-姜烯酚^[70]、天南星水提物^[71]均能抑制PKM2的表达与GC细胞增殖,并促进肿瘤细胞的凋亡;然而目前并未出现中药干预PGKs活性影响AEG及GC的报道,所以今后应深入发掘具有调控PGKs作用的中药成分及复方。

5 中药调控胃癌有氧糖酵解相关信号通路

肿瘤微环境中存在信号分子的活化紊乱,这能激活参与调控AEG启动的信号通路。PI3K/Akt/mTOR信号通路主要调节细胞生长、代谢与存活^[72],但在肿瘤组织中则参与了AEG启动。据研究,该通路常在GC及癌前病变组织中被激活,通过调控下游AEG重要起始因子HIF-1 α 的转录、翻译,影响AEG启动与相关酶表达^[73],所以抑制该通路激活,防止HIF-1 α 、糖酵解酶及蛋白活化有利于抑制AEG与GC进展。许多研究已证实中药成分干预该通路抑制GC细胞AEG效果确切,五味子素B脂质体^[74]、

天南星水提物^[71]、南蛇藤提取物^[75]、健脾养正消瘿方^[76]、敦煌平胃丸^[77]等均能整体抑制PI3K/Akt/mTOR通路激活,防止GC细胞过度增殖及多种恶性表型,其中五味子素B脂质体与南蛇藤提取物还能分别下调HIF-1 α 与上皮-间质转化标志物N-cadherin表达;而花蟾素胶囊^[78]、紫银化痰方^[79]、复方斑蝥胶囊^[80]、参虎半夏汤^[81]、健脾化痰方^[82]、健脾养正汤^[83]、小檗碱^[84]、龙胆苦苷^[85]、甘草查尔酮A^[86]、大黄素^[40]、水飞蓟宾^[43]、萜拔酰胺^[19]等则能抑制该通路的部分蛋白表达,并影响乳酸含量、葡萄糖摄取量,下调GC细胞AEG水平。

Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)信号通路也参与了肿瘤的发生、发展,并影响肿瘤细胞能量代谢。该通路在GC中常被激活,通过促其下游原癌基因c-Myc过表达,引起糖酵解关键酶活化^[87]。研究发现小檗碱能抑制MKN5细胞中Wnt/ β -catenin信号通路的激活,降低乳酸含量及c-Jun氨基末端激酶(JNK)表达,防止细胞过度增殖^[84]。JNK是一种促进糖酵解酶表达的蛋白,其接受上游Yes相关蛋白(YAP)与活性氧(ROS)调控;YAP是Hippo通路下游主要效应分子,高表达于多种消化系统肿瘤,可增强JNK信号转导并促进HK2等糖酵解酶活化^[88];而ROS在肿瘤组织中的大量产生可触发细胞凋亡,并抑制YAP表达^[89],所以ROS含量的提高可能通过抑制YAP/JNK信号通路影响了肿瘤细胞糖代谢。姜黄素类似物WZ35即通过提高BGC-823细胞ROS含量,抑制了YAP/JNK通路的活化,导致细胞AEG水平下降^[90]。

通过大量涉及不同中药的研究发现,干预PI3K/Akt/mTOR通路的研究较为丰富,其他通路在GC中的中药干预研究较为有限。GC的肿瘤微环境是复杂的,多条信号通路功能失调造成AEG的持续活化,仅仅干预某一信号分子或通路可能并不能显著抑制AEG活性。而由于中药具有多靶点、多层次的优点,所以发掘可干预多个蛋白或通路的中药及复方将利于进一步抑制AEG。

6 小结与展望

本文系统阐述了近年来中药单体、有效成分与复方通过影响AEG抑制GC进展的相关研究。中药通过调控AEG相关的一系列基因、蛋白、关键酶及信号通路的表达与激活,一定程度上造成了GC细胞增殖、侵袭、转移的抑制。发现上述研究中应用了大量化湿益气、破血散结、解毒通络之品治疗GC,且大多归脾、胃、肝三经;而许多中药单体及

有效成分能精准调控AEG所涉及的多种蛋白、通路、酶及基因从而抑制AEG;另外,中药复方在活血散结消瘀化痰的同时不忘健运脾胃调和肝、脾、胃三脏;可见中药的运用有利于调整GC“脾土虚损,稼穡失调”的病理状态,体现了传统医学治病求本,标本同治的理念。然而,本次综述也发现目前GC与AEG的中药干预研究还存在以下亟待改善的问题:①许多研究仅关注了中药干预后对GC细胞的增殖、转移等恶性过程的影响,而未关注其内在能量代谢变化;②未对相关药物干预AEG的具体机制进行探索,仅从少量AEG现象性指标入手,说服力不强;③非编码RNA相关中药干预研究较少,缺少中药复方研究;④中药调控AEG关键酶的研究不够全面,主要集中于HK2、PKM2及LDHA,而几乎没有关于PGK的研究出现;⑤肿瘤细胞AEG是一个动态过程,未来应逐步实现不同个体、不同肿瘤环境下的动态实时监测,以便更准确观察其变化;⑥GC相关细胞系、实验动物模型与人体GC的肿瘤微环境存在差异,不能一概而论之,所以在优化现有实验病理模型的基础上还应促进临床研究的科学推进。我们进一步明确了肿瘤细胞AEG及其影响GC进展的相关机制,并对中药多靶点、多通路、多角度干预AEG及其在GC治疗方面的优势有了更清晰的认识;这为今后深入开展实验、临床等相关研究提供了一定的参考与借鉴。

[参考文献]

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] TANG W, ZHAO G. Small molecules targeting HIF-1 α pathway for cancer therapy in recent years[J]. *Bioorg Med Chem*, 2020, 28(2): 115235.
- [3] 吴现磊, 宋锦添, 侯鹏飞, 等. 阿帕替尼调控SOX5/GLUT4信号轴对胃癌细胞糖酵解的影响[J]. *广东药科大学学报*, 2021, 37(3): 53-58.
- [4] BURROUGHS S K, KALUZ S, WANG D Z, et al. Hypoxia inducible factor pathway inhibitors as anticancer therapeutics[J]. *Future Med Chem*, 2013, 5(5): 553-572.
- [5] KRASSIKOVA L, ZHANG B, NAGARAJAN D, et al. The deubiquitinase JOSD2 is a positive regulator of glucose metabolism[J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(3): 1091-1109.
- [6] 张凤娟, 张红胜, 刘洋. 肿瘤有氧糖酵解的研究进展[J]. *生命的化学*, 2015, 35(3): 331-336.
- [7] 姚皓, 肖青勉, 王大庆, 等. 胃癌患者的乳酸水平及其与晚期胃癌患者预后的关系[J]. *广西医学*, 2019, 41(22): 2921-2923.
- [8] 高洋, 孙昭, 白春梅. 丙酮酸激酶M2在胃癌中的作用[J]. *协和医学杂志*, 2021, 12(2): 227-231.
- [9] 次旦旺久, 林坤, 卢再鸣, 等. 索拉菲尼抑制肿瘤细胞PKM2表达[J]. *协和医学杂志*, 2019, 27(22): 3973-3976.
- [10] LIU Y, ZHANG Z, WANG J, et al. Metabolic reprogramming results in abnormal glycolysis in gastric cancer: A review[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 1195-1204.
- [11] XIAO S, ZHOU L. Gastric cancer: Metabolic and metabolomics perspectives(Review)[J]. *Int J Oncol*, 2017, 51(1): 5-17.
- [12] LI L Q, YANG Y, CHEN H, et al. MicroRNA-181b inhibits glycolysis in gastric cancer cells via targeting hexokinase 2 gene[J]. *Cancer Biomark*, 2016, 17(1): 75-81.
- [13] CHEN D, WANG H, CHEN J, et al. MicroRNA-129-5p regulates glycolysis and cell proliferation by targeting the glucose transporter SLC2A3 in gastric cancer cells[J]. *Front Pharmacol*, 2018, doi:10.3389/fphar.2018.00502.
- [14] 宋奎. 肿瘤细胞的糖酵解能量代谢机制[J]. *中国肿瘤临床*, 2011, 39(16): 1239-1242.
- [15] 冯玉光, 宗绪山, 邢国辉, 等. 低氧下丹参酮II_A对人胃癌SGC-7901细胞HIF-1 α 与c-Myc表达的影响[J]. *山东医药*, 2010, 50(1): 7-8.
- [16] 王锋, 桑辛素通过下调c-Myc的表达来抑制胃癌细胞的增殖和肿瘤生长[D]. 重庆: 西南大学, 2017.
- [17] 武才琪, 王庆林, 李盼, 等. p53、PCNA、CA724、胃泌素17及幽门螺杆菌抗体联合检测在萎缩性胃炎与早期胃癌鉴别中的应用价值[J]. *中国微生态学杂志*, 2020, 32(2): 191-195.
- [18] PUZIO-KUTER A M. The role of p53 in metabolic regulation[J]. *Genes Cancer*, 2011, 2(4): 385-391.
- [19] 温桂海, 王涛, 朱涛, 等. 草拔酰胺通过调控PI3K/Akt信号通路促进胃癌BGC-823细胞p53表达的实验研究[J]. *西部医学*, 2016, 28(10): 1345-1348.
- [20] 李欣, 林明哲, 赵久达. 槲皮素对胃癌相关p53/AMPK/mTOR信号通路的影响[J]. *天津医药*, 2021, 49(11): 1143-1147.
- [21] 刘豪杰, 陈文礼, 陈雪蕾. 芦荟大黄素对胃癌SGC-7901细胞凋亡、自噬及p53/AMPK/mTOR信号通路的影响[J]. *中国药师*, 2019, 22(10): 1829-1834.

- [22] 卫美蓉,王笑峰,罗兵,等. 长链非编码RNA与胃癌发生发展、耐药及EBV感染的研究进展[J]. 临床与实验病理学杂志,2021,37(11):1348-1351.
- [23] 高铭,杨春宇,王彤,等. lncRNA和miRNA在胃癌中的研究进展[J]. 中国老年学杂志,2021,41(9):3853-3858.
- [24] 黄艳霞, lncRNA AK023391介导氧化苦参碱调控胃癌的分子机制研究[D]. 上海:上海交通大学,2018.
- [25] ALI SYEDA Z, LANGDEN SSS, MUNKHZUL C, et al. Regulatory mechanism of microRNA expression in cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5):1723.
- [26] WANG Y, ZENG J, PAN J, et al. MiR-320a inhibits gastric carcinoma by targeting activity in the FoxM1-P27KIP1 axis [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(20):29275-29286.
- [27] XIE C, HAN Y, LIU Y, et al. miRNA-124 down-regulates SOX8 expression and suppresses cell proliferation in non-small cell lung cancer [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(11):7518-7526.
- [28] ZHOU Y, QI XU H, SHANG J J, et al. Crocin inhibits the migration, invasion, and epithelial-mesenchymal transition of gastric cancer cells via miR-320/KLF5/HIF-1 α signaling[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10):17876-17885.
- [29] 马丽娟,王锡恩,张武广,等. 隐丹参酮通过miR-124靶向调控PKM2基因表达抑制胃癌细胞的增殖和转移[J]. *中药材*, 2020, 43(8):1976-1979.
- [30] 陈彦豪,张艳玲. circRNA在肿瘤中的研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2022, 30(2):346-351.
- [31] 刘铭,张乐,刘凯东,等. circ 0009910在胃癌细胞中作用机制初步研究[J]. *国际外科学杂志*, 2020, 47:240-245.
- [32] 张建海,俞建洪. 翠云草总黄酮对胃癌细胞增殖、凋亡及糖酵解水平的影响[J]. *世界华人消化杂志*, 2020, 28(22):1121-1127.
- [33] LIU L F, TONG X Y, GUO J M, et al. Regulatory effects of HIF-1 α in bone cell metabolism and bone diseases[J]. *Chin J Cell Biol*, 2021, 43(2):469-475.
- [34] SONI S, PADWAD YS. HIF-1 in cancer therapy: Two decade long story of a transcription factor [J]. *Acta Oncol*, 2017, 56(4):503-515.
- [35] NAGAO A, KOBAYASHI M, KOYASU S, et al. HIF-1-dependent reprogramming of glucose metabolic pathway of cancer cells and its therapeutic significance [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(2):238.
- [36] BALAMURUGAN K. HIF-1 at the crossroads of hypoxia, inflammation, and cancer [J]. *Int J Cancer*, 2016, 138(5):1058-1066.
- [37] PALAZON A, GOLDRATH A, NIZET V, et al. HIF transcription factors, inflammation, and immunity [J]. *Immunity*, 2014, 41(4):518-528.
- [38] 阮寅正,甘甜,叶泽耀. 苦参碱调节胃癌细胞糖代谢改变其生物学特性的机制[J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(10):1201-1204.
- [39] 丁雪莲, β -细辛醋通过调控胃癌PDKs表达增加化疗敏感性研究[D]. 南京:南京中医药大学,2017.
- [40] 关波,张松,郭舜,等. 大黄素抑制胃癌细胞糖酵解并促进凋亡[J]. *现代生物医学进展*, 2018, 18(13):2437-2441.
- [41] 毛竹君,张慈安,武峰,等. 生半夏、南星水提物对人胃癌BGC823细胞的侵袭力及HIF-1 α mRNA蛋白表达的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2011, 11(10):1861-1880.
- [42] YU Y L, QIAN F X, WEI Y, et al. Oleanolic acid reduces aerobic glycolysis-associated proliferation by inhibiting yes-associated protein in gastric cancer cells [J]. *Gene*, 2019, doi:10.1016/j.gene.2019.143956.
- [43] 伍友兴,桂若虎,郑新平,等. 水飞蓟宾抑制缺氧状态下胃癌细胞系MGC803增殖的分子机制[J]. *中外医疗*, 2016, 16:9-11.
- [44] 徐刚. 白藜芦醇对缺氧诱导的人胃癌细胞上皮间质转化影响的初步研究[D]. 合肥:安徽中医药大学,2016.
- [45] 陈四喜,陈瑞红,包春宇,等. 白藜芦醇对缺氧诱导胃癌细胞的上皮间质转化的抑制作用及其可能机制[J]. *中国疗养医学*, 2018, 27(8):796-799.
- [46] 杨少华,迷迭香致对人胃癌MKN-45细胞裸鼠移巧瘤及Warburg效应的影响[D]. 广州:南方医科大学,2016.
- [47] 蔺焕萍,王巧侠,王小平,等. 参佛胃康汤剂抑制荷胃癌小鼠肿瘤生长的作用机制[J]. *华西药学期刊*, 2017, 32(4):372-374.
- [48] 贾永森,王亚,秦丽娟,等. 通连汤对裸小鼠胃癌移植瘤组织形态学及外周血免疫因子的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(23):145-148.
- [49] 孙梦瑶,王丹丹,吴秋雪,等. 左金丸对胃癌耐药细胞SGC-7901/DDP增殖和糖酵解的抑制作用[J]. *上海中医药大学学报*, 2019, 33(1):71-75.
- [50] 朱秀敏. SIRT6通过抑制JAK2/STAT3信号通路抑制胃癌生长[J]. *基因组学与应用生物学*, 2019, 38(11):5215-5220.
- [51] 刘伟. 胃痞灵调控mTOR/HIF-1 α /SIRT6信号通路介导胃癌前病变有氧糖酵解的分子机制研究[D]. 广州:广州中医药大学,2019.
- [52] 李锡丁,周永平,李旻昊,等. 川楝素对胃癌细胞糖酵解效应的影响及相关机制[J]. *江苏大学学报:医学*

- 版,2021,31(6):501-510.
- [53] 吴秋雪,孙梦瑶,许博,等. 左金丸醇提物抑制人胃癌 SGC-7901 细胞糖酵解的作用机制[J]. 中草药,2021, 52(1):145-151.
- [54] SUN X F, SHAO Y B, LIU M G, et al. High-concentration glucose enhances invasion in invasive ductal breast carcinoma by promoting Glut1/MMP2/MMP9 axis expression[J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(5): 2989-2995.
- [55] 魏玮,杨洋,史海霞. 慢性萎缩性胃炎中医诊疗现状、挑战及展望[J]. 中国中西医结合杂志,2015,35(12):1424-1426.
- [56] 喻俊榕,郝彦伟,程敬,等. 基于MCT4/CD147探讨四君子汤加减改善酸性微环境逆转胃癌前病变的效应机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(6):30-36.
- [57] 李珂,张蕴莉,苏荣健,等. 雷公藤红素对胃癌细胞增殖及有氧糖酵解的影响[J]. 西安交通大学学报:医学版,2019,40(4):658-663.
- [58] 戴滋瀛,红景天苷对胃癌细胞抑瘤机制及化疗增效作用的研究[D]. 兰州:兰州大学,2019.
- [59] 曾树宏,陆为民. 木犀草素抑制有氧糖酵解对胃癌 AGS 细胞凋亡的影响[J]. 中国医药信息,2021,38(6):45-49.
- [60] 尹谦,戴琴升,赵亦楷,等. 汉黄芩素抑制人胃癌 MGC-803 细胞糖代谢的作用[J]. 中国药科大学学报,2015,46(3):345-349.
- [61] GATENBY R A, GILLIES R J. Why do cancers have high aerobic glycolysis?[J]. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4(11):891-899.
- [62] ZHANG W, ZHANG SL, HU X, et al. Targeting tumor metabolism for cancer treatment: Is pyruvate dehydrogenase kinases (PDKs) a viable anticancer target[J]. *Int J Biol Sci*, 2015, 11(12):1390-1400.
- [63] MARTINEZ-ORDOEZ A, SEOANE S, AVILA L, et al. POU1F1 transcription factor induces metabolic reprogramming and breast cancer progression via LDHA regulation [J]. *Oncogene*, 2021, 40(15):2725-2740.
- [64] ANDERJC D, LEGIA M. Kallikrein-related peptidase 6 can cleave human-muscle-type 6-phosphofructo-1-kinase into highly active shorter fragments [J]. *Biochim Biophys Acta Proteins and Proteom*, 2018, 1866(5/6):602-7.
- [65] HO N, COOMBER B L. Hexokinase II expression is correlated with colorectal cancer prognosis[J]. *Cancer Treat Commun*, 2016, doi: 10.1016/j.ctrc.2016.02.008.
- [66] HAN J H, KIM M, KIM H J, et al. Targeting lactate dehydrogenase a with catechin resensitizes SNU620/5FU gastric cancer cells to 5-fluorouracil[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(10):5406.
- [67] 王敏,汪橙橙,杨振芳,等. 肿瘤糖酵解途径中关键限速酶及其调节因子的研究进展[J]. 解剖科学进展, 2021,27(6):755-758.
- [68] 高苏萌,王卓婷,徐磊,等. mTOR/PKM2 和 STAT3/c-Myc 信号通路串话调节胃癌能量代谢和酸性微环境的机制研究[J]. 胃肠病学,2020,25(2):76-83.
- [69] 郭枫,陈韵. PKM2 蛋白在胃癌组织中的表达及其预后价值[J]. 临床肿瘤学杂志,2014(7):599-602.
- [70] 赵行宇,侯以森,刘雅范,等. 6-姜烯酚对胃癌 BGC-823 细胞糖酵解的影响[J]. 营养学报,2019,41(4):411-413.
- [71] 李凤,孔建飞. 天南星水提取物对胃癌大鼠细胞中 PKM2、mTOR 基因表达的影响[J]. 现代食品科技, 2019,35(12):41-46.
- [72] ZHAO S, WANG L, ZHANG C, et al. Inhibitor of growth 3 induces cell death by regulating cell proliferation, apoptosis [J]. *Cancer Gene Therapy*, 2018,25(9/10):240-247.
- [73] ZHAO Y, YANG L, HE J, et al. STYK1 promotes warburg effect through PI3K/Akt signaling and predicts a poor prognosis in nasopharyngeal carcinoma [J]. *TumourBiol*, 2017,39(7):1010428317711644.
- [74] LI X Y, SHI L X, YAO X M, et al. Functional vinorelbine plus schisandrin B liposomes destroying tumor metastasis in treatment of Gastric cancer [J]. *Drug Develop Indust Pharm*, 2021,47(1):100-112.
- [75] 李雅娟,戴小军,钱亚云. 南蛇藤提取物协同 miR-144 靶向 mTOR 抑制人胃癌上皮间质转化的研究[J]. 中药材,2021,44(12):2932-2938.
- [76] 陶鹤云. 健脾养正消癥方通过抑制肿瘤糖酵解水平下调胃癌干细胞特性的机制研究[D]. 南京:南京中医药大学,2020.
- [77] 舍雅莉,赵晓文,李俊杰,等. 敦煌平胃丸及其拆方对 SCG-7901 胃癌荷瘤小鼠的抑瘤作用及对 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021,27(5):70-76.
- [78] ZHANG Q, WANG X B, CAO S, et al. Berberine represses human gastric cancer cell growth in vitro and in vivo by inducing cytostatic autophagy via inhibition of MAPK/mTOR/p70S6K and Akt signaling pathways [J]. *Biomed Pharma*, 2020, doi: 10.1016/j.biopha.2020.110245.
- [79] YU J H, SONG S J, JIAO J P, et al. Ziyinhuatan recipe inhibits cell proliferation and promotes apoptosis in gastric cancer by suppressing PI3K/Akt

- pathway [J]. *Biomed Res Int*, 2020, doi: 10.1155/2020/2018162.
- [80] 廖山婴,刘超,王蓓蓓,等. 复方斑蝥胶囊调控 RhoA/ROCK 信号通路抑制 MNNG 诱导的大鼠胃癌发生 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2019, 39(6):728-732.
- [81] 任娟,康妍,马纯政,等. 基于网络药理学与分子对接技术的参虎半夏汤抗胃癌机制研究 [J]. *西南民族大学学报:自然科学版*, 2021, 47(6):607-617.
- [82] 许瑶,沈明勤,许允琪. 健脾化痰方对裸鼠前胃癌 MFC 瘤组织 P53 Bcl-2 Survivin Bax 基因表达的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2018, 29(1):3-6.
- [83] YUAN M Y, ZOU X, LIU S L, et al. Modified Jian-pi-yang-zheng decoction inhibits gastric cancer progression via the macrophage immune checkpoint PI3K γ [J]. *Biomed Pharmacoth*, 2020, doi:10.1016/j.biopha.2020.110440.
- [84] 张世霞,李聚林,冯五金. 小檗碱和 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制剂对胃癌细胞 MKN45 增殖凋亡及糖代谢影响研究 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2020, 26(7):893-897.
- [85] HUANG Y X, LIN J T, YI W M, et al. Research on the potential mechanism of gentiopicroside against gastric cancer based on network pharmacology [J]. *Drug Des Develop Ther*, 2020, doi: 10.2147/DDDT.S270757.
- [86] WU J, ZHANG X X, WANG Y H, et al. Licochalcone A suppresses hexokinase 2-mediated tumor glycolysis in gastric cancer via downregulation of the Akt signaling pathway [J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(3):1181-1190.
- [87] TANG Q, ZOU Z, ZOU C, et al. MicroRNA-93 suppress colorectal cancer development via Wnt/ β -catenin pathway downregulating [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(3):1701-1710.
- [88] 唐艳,谢学琴,黄玖红,等. 肌动蛋白样 6A 抑制 Hippo/YAP 信号通路促进肺腺癌细胞对顺铂的耐受 [J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2021, 37(10):1336-1344.
- [89] WANG L H, CHEN X W, DU Z Y, et al. Curcumin suppresses gastric tumor cell growth via ROS-mediated DNA polymerase γ depletion disrupting cellular bioenergetics [J]. *J Exper Clin Can Res*, 2017, 36(1):47.
- [90] CHEN T K, ZHAO L Q, CHEN S N, et al. The curcumin analogue WZ35 affects glycolysis inhibition of gastric cancer cells through ROS-YAP-JNK pathway [J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2020, doi: 10.1016/j.fct.2020.111131.

[责任编辑 张丰丰]