

自噬及中医药调控自噬在治疗和防治疾病中的研究进展

李欢, 苗明三*

(河南中医药大学药学院, 郑州 450046)

[摘要] 自噬是广泛存在于真核细胞中的生命现象,维持细胞内的稳态及胞内成分的不断更新,在保持细胞正常的生理状态过程中起着至关重要的调节作用。其是一条依赖溶酶体降解的途径,它具有清除细胞内蛋白质聚集体、损伤的细胞器,维持细胞内稳态的作用,同时还参与细胞很多生理和病理过程,尤其与肿瘤和神经退行性疾病的发生发展密切相关。近年来,中药单体通过调控自噬的某些信号通路,影响和抑制肿瘤的发生发展的作用机制日渐明了;此外,中医药在防治老年神经退行性疾病理论知识方面也取得了很多突破;本文介绍了与自噬密切相关的信号通路如雷帕霉素靶向蛋白信号通路(mTOR),磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)信号转导通路,活性氧(ROS)信号通路,核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路,另外还从中药单体调节自噬机制方面,概述中药单体在肿瘤和神经退行性疾病治疗中的应用及其分子机制。诸多研究表明,中药单体通过激活自噬途径,调节自噬活性,在肿瘤治疗和防治老年病如帕金森、阿尔兹海默症、亨廷顿等疾病方面有很好的改善作用,研究中药单体对肿瘤和神经退行性疾病的防治是崭新的思路和方法,以期中医药研究工作者在探索中医药调控自噬的作用靶点研究中提供基础理论支撑,发现更多的中药及单体化合物通过调节自噬用于治疗肿瘤、神经退行性疾病等多种疾病。

[关键词] 自噬; 中药单体; 自噬信号通路; 肿瘤治疗; 神经退行性疾病

[中图分类号] R2-0;R22;R284.1;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)20-0200-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20181936

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180712.0939.004.html>

[网络出版时间] 2018-07-12 10:56

Effect of Autophagy and Chinese Medicine Regulating Autophagy in Treatment and Prevention of Diseases

LI Huan, MIAO Ming-san*

(College of Pharmacy, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

[Abstract] Autophagy is a widespread phenomenon in eukaryotic cells, with the aim to maintain the intracellular homeostasis and the constant update of intracellular components, and play a crucial regulatory role in maintaining the normal physiological state of cells. It is a way to degradate by relying on lysosomal, has organelles for clearing intracellular protein aggregates and damages, and maintains intracellular homeostasis. At the same time, it is also involved in many physiological and pathological processes of cells, especially closely related to the occurrence and development of tumors and neurodegenerative diseases. In recent years, traditional Chinese medicine (TCM) monomers have been found to have mechanisms for impacting and inhibiting the occurrence and development of tumor through the regulation of some signaling pathways of autophagy; In addition, TCM has many breakthroughs in the theoretical knowledge of prevention and treatment of neurodegenerative diseases. This article describes the signal pathways closely related to autophagy, such as rapamycin-targeted protein signaling (mTOR),

[收稿日期] 20180126(754)

[基金项目] 国家“十一五”科技支撑计划项目(2008BAI53B09);河南省中原学者项目(162101510003);国家国际合作基地项目(国科外函(2016)65号)。

[第一作者] 李欢,在读硕士,从事分子药理学研究,E-mail:1106062983@qq.com

[通信作者] *苗明三,博士,教授,从事中药药理与研究,Tel:0371-65962546,E-mail:miaomingsan@126.com

phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B signal transduction pathway (PI3K/Akt), reactive oxygen species signaling (ROS) and nuclear factor (NF) κ B. In addition, it also summarizes the effect of TCM monomers in the treatment of tumor and neurodegenerative diseases by regulating autophagy mechanism and its molecular mechanism of action. Many studies have shown that TCM monomers can improve autophagy via autophagy pathway and play an important role in treatment and prevention of tumor and diseases, such as Parkinson's disease, Alzheimer's disease and Huntington disease. The study of the effect of TCM monomers in the prevention and treatment of cancer and neurodegenerative diseases provides new ideas and methods, in the expectation of providing basic theoretical support for TCM medicine research workers in exploring the role of TCM in the regulation of autophagy, and find more TCM and its monomeric compounds through the regulation of autophagy for the treatment of tumors, neurodegenerative diseases and other diseases.

[Key words] autophagy; traditional Chinese medicine monomer; autophagy signal pathway; cancer treatment; neurodegenerative disease

“自噬”的概念首次由比利时科学家 Christian de Duve 在 1963 年溶酶体国际会议上提出^[1],主要是指细胞将受损变性的蛋白质以及受损细胞器运输到溶酶体内进行消化降解,以达到细胞自身的代谢需要和细胞内环境的更新^[2]。生理状态下,自噬活动处于较低的水平,被降解的细胞成分用来提供营养或原料供给细胞循环再利用;病理状态下,自噬活动水平明显升高,以一种被激发的适应性反应来维持整体的平衡^[3]。

自噬概念自提出以来在肿瘤、心脑血管疾病、神经退行性疾病、肌病、新陈代谢、感染、生长发育与老龄化、多囊卵巢综合征等相关性疾病的发生发展过程中起到了新的作用^[4],尤其是让临床医生无措的肿瘤治疗方面;以及给许多家庭带来巨大困扰的神经退行性疾病症状改善方面,提供了新的治疗思路。自噬及其调控越来越受到肿瘤和神经退行性疾病研究者的关注。近年研究发现自噬及相关诱导剂和抑制剂的应用,可能会为肿瘤的临床治疗带来新的突破,同时自噬在肿瘤细胞多药耐药的产生及发展中有着关键的作用^[5-6]。不同蛋白的多聚谷氨酰胺 (polyglutamine, PolyQ) 链 (tracts) 的延长是多种神经退行性疾病发生的原因, PolyQ 结构域能使野生型共济失调蛋白 3 (Ataxin 3) 与自噬的关键启动因子-1 (Beclin-1) 相互作用引起自噬^[7]。中药防治肿瘤和神经退行性疾病拥有悠久的临床应用历史,国内外研究者进行了中药单体^[8]和中药复方^[9]调控自噬相关研究。

本文总结了近年来细胞自噬的中药单体的研究进展,以期有助于中药单体对自噬调控的深入研究,并为治疗肿瘤和神经退行性疾病提供理论基础。

1 细胞自噬简介

通过 4 个方面对细胞自噬进行简单的介绍见图 1,首先自噬的发生是依赖溶酶体降解的途径,待降解物被分隔膜包裹形成自噬体,并与溶酶体融合形成自噬融合体,融合体被降解重新循环利用。其次细胞自噬有 3 大功能,提供能量,合成新的蛋白质;保持内环境的恒定;消除受损线粒体和凋亡因子。再次自噬与细胞死亡有着密切的关联,自噬性细胞死亡是细胞死亡的重要方式。最终依据哺乳动物细胞内底物转送到溶酶体腔内的路径不一样,人们将其细胞自噬分为 3 个大类,巨自噬-胞质被是内质网非核糖体区域、高尔基体等脱落下来的双层膜;微自噬-溶酶体的膜包绕着需降解物并且将其在溶酶体内降解的过程;分子伴侣介导的自噬-胞浆内蛋白与分子伴侣结合后被转运到溶酶体内被溶酶体酶消化的过程,其能选择性的清除蛋白质^[10-12]。

2 自噬相关信号通路

2.1 雷帕霉素靶向蛋白 (mTOR) 信号通路

mTOR 为丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶的一种,属于磷脂酰肌醇-3-激酶 (PI3K) 相关激酶 (phosphatidylinositol kinase-related kinases, PIKK) 家族中的一个成员。mTOR 的活性是自噬体形成、成熟的关键。mTOR 有两个不相同的存在形式,这两种形式都是复合物,分别是雷帕霉素靶向蛋白 C1 (mTORC1)-对雷帕霉素敏感和雷帕霉素靶向蛋白 C2 (mTORC2)-对雷帕霉素不敏感。mTORC1 与自噬调节有关,其受细胞能量状态调控,生长因子匮乏、营养不良的情况下会上调自噬水平^[13-14]。其中 mTORC2 主要控制细胞的增殖和生存;mTORC1 则控制着蛋白和脂质的合成,细胞的生长、增殖及细胞的代谢和自噬的调控^[15-16]。最近研究表明,局灶性脑皮质发育不全

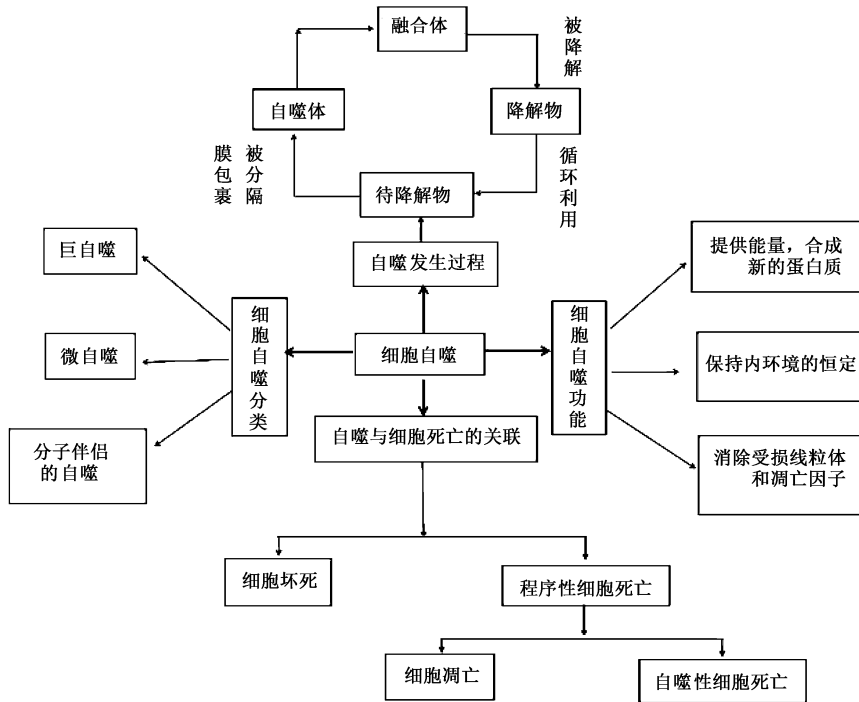


图 1 细胞自噬简介

Fig.1 Introduction of cell autophagy figure

(focal cortical dysplasias, FCD)可能与 mTOR 的特异性超活化机制相关。也有研究认为,大脑体细胞蛋白激酶 B (Akt) 和 PI3K 等基因的突变丢失的情况下,可通过 PI3K-人第 10 号染色体缺失的磷酸酶 (PTEN)-Akt3-结节性硬化症 1 (TSC1) 途径诱导 FCD 的发生^[17-22]。XIAO 等^[23]报道了 H₂S 通过激活 mTOR 通路抑制细胞自噬,实现了对缺血-再灌注损伤 (ischemia-reperfusion injury, IR) 引起的心肌细胞损伤发挥一定的保护作用。脑外伤 (TBI) 后,肺组织会激活自噬通路,增强自噬会相应的降低肺部细胞的凋亡、炎症反应及氧化应激等反应。同时自噬可以改善由 TBI 诱导的肺部功能障碍、氧合功能及其静态顺应性,而 TBI 诱导的自噬是由细胞外调节蛋白激酶 (ERK) 1/2/mTOR/信号传导及转录激活因子 3 (STAT3) 信号通路介导,自噬的发生极大的降低了 TBI 后急性肺损伤的发生,有效的改善了肺部的屏障功能、氧合功能及其静态顺应性^[24-26]。

2.2 PI3K/Akt 信号转导通路 PI3K/Akt 信号转导通路的关键分子主要包括 PI3K, PTEN, Akt 和 mTOR。其中 Akt 是 PI3K/Akt 途径下游的关键分子。磷酸化后的 Akt,激活周期素依赖性蛋白激酶抑制因子 (p27),活化的 p27 作用于细胞周期蛋白激酶 (CDK),促进细胞增生。当 Akt 活化减少时,则诱导细胞自噬、直至细胞死亡^[27]。有报道称 NaHS

通过抑制自噬缓解 NaN₃ 介导的 PC-12 细胞凋亡^[28]。最近, XU 等^[29]研究显示 NaHS 通过恢复线粒体功能和激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路抑制细胞自噬的发生,缓解了脑外伤病情并减少其并发症的发生。知母黄柏可以有效的缓解由恶性肿瘤引起的细胞因子改变并延长患者生命,其不仅可以抑制肌肉萎缩相关基因的表达同时也可以激活胰岛素样生长因子-1 (IGF-1)/Akt 自噬信号通路以促进维持生命重要蛋白的合成^[30]。甘草查尔酮 A (licochalcone A) 具有抗炎、抗癌、抑菌、抗疟和抗寄生虫等活性,甘草查尔酮 A 可以通过激活 LC3-II 信号通路、同时抑制 PI3K/Akt 信号通路的活性,促进 MCF-7 细胞自噬和凋亡抑制癌细胞的生长^[31]。H₂O₂ 可以通过诱导自噬促进猪圆环病毒 2 型 (porcine circovirus type 2, PCV2) 的复制,而硒化的黄芪多糖则通过抑制 PI3K/Akt 信号通路降低细胞内自噬活性从而减弱 PCV2 的增殖复制速度^[32]。苦参碱可以通过调控 PI3K/Akt 通路,诱导大肠癌细胞凋亡^[33]。黄芪甲苷通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号增强肺组织细胞自噬活性,阻止肺纤维化病变^[34]。

2.3 活性氧 (ROS) 信号通路 ROS 是氧化性较高的分子和离子的总称。ROS 是参与自噬性细胞凋亡的重要信号分子,当用抗氧化剂降低胞内 ROS 水

平时,自噬水平降低明显,说明细胞内 ROS 的含量与细胞自噬水平成正相关^[35]。不仅如此,ROS 还可以调节自噬相关基因 (Atg) 来达到促进细胞自噬的作用^[36-38]。铍金属配合物通过损伤细胞 DNA,破坏线粒体膜电位促使胞内 ROS 水平升高诱导细胞凋亡,并通过抑制 PI3K/Akt 信号通路活性诱导细胞自噬^[39]。昆明-鸡血藤素处理后的前列腺癌细胞,胞内 ROS 水平升高、随后 Akt/mTOR 的磷酸化水平随处理剂量和时间的增加而降低,细胞因 ROS 介导 PI3K/Akt 等酶的磷酸水平降低,细胞自噬增加,使得前列腺癌细胞最终凋亡坏死,抑制肿瘤的生长^[40]。Bigelovin (BigV) 可以降低 Akt/mTOR/p70s6k 信号通路的活性,值得注意的是 BigV 诱导细胞的细胞死亡可以被过量磷酸化 mTOR 表达终止。ROS 清除剂 *N*-乙酰半胱氨酸 (NAC) 可以完全终止由 ROS 诱导的细胞自噬和凋亡。所以 ROS 在 BigV 诱导的细胞自噬及凋亡过程中发挥着关键作用^[41]。

2.4 核转录因子- κ B (NF- κ B) 信号通路 NF- κ B 是一种快反应转录因子,其广泛存在于多种真核细胞浆中。肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 参与细胞自噬调节。另外,特异性抑制剂 SN50 能促进自噬相关蛋白轻链 3 (LC3),启动因子-1 (Beclin-1) 表达,诱导细胞自噬性死亡^[42]。黄芩素等可以通过调控 NF- κ B 通路,抑制大肠癌细胞增殖、并诱导癌细胞凋亡^[43]。

3 中药单体调控自噬在治疗肿瘤方面的应用

3.1 地肤子皂苷 地肤子皂苷,来源于藜科一年生草本植物地肤子的成熟果实。地肤子皂苷可促进自噬小体的形成,通过抑制 ROS 介导的 PI3K/Akt 途径并且激活 ROS 介导的应激活化蛋白激酶 (JNK) 和磷酸化 p38 MAPK (p-p38 MAPK) 途径诱导细胞自噬和凋亡。在 HepG2 细胞中通过 PI3K/Akt 和丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路诱导细胞凋亡。同时促进 Beclin-1 和 LC-3 的表达,表现出时间-剂量依赖性。此外,地肤子皂苷通过抑制 PI3K/Akt 依赖的 NF- κ B 途径诱导细胞凋亡,通过 ROS 介导 ERK 途径促进细胞自噬。这些结果表明,地肤子皂苷在肿瘤治疗方面有很大的潜力^[44]。

3.2 原花青素 (LSPCs) LSPCs 是从莲蓬壳中提取的,研究表明 LSPCs 增强 HepG2 细胞中 LC3-I/LC3-II 之间的转换,ROS 升高与 LSPCs 引起的自噬活性呈线性关系,LSPCs 诱导肝癌细胞自噬存在时间和剂量依赖性,促进 HepG2 细胞中 ROS 的产生。此外,LSPCs 能引起 DNA 损伤,细胞在 S 期的停滞

及线粒体膜电位 (MMP) 的减小均与 ROS 的产生有关。LSPCs 诱导自噬和自噬性细胞死亡是由 HepG2 细胞中 ROS 引起的^[45]。

3.3 黄连素 黄连素有多种活性,而神经保护作用是其基本活性,黄连素有助于减轻缺氧导致的神经元死亡。大脑动脉闭塞的雄性 SD 大鼠 (缺血) 和大脑皮质神经元氧气和葡萄糖被剥夺 (OGD) 的大鼠,用黄连进行预处理,实验证明黄连素能改善神经功能损伤,促进脑缺血大鼠神经元再生。黄连素预处理可以激活自噬相关蛋白 (LC3, Beclin-1 和 p62) 并抑制凋亡相关蛋白介导的细胞凋亡。总之,黄连素可以通过促进自噬和降低缺氧诱导的凋亡来实现神经保护作用^[46]。

3.4 槲皮素 槲皮素是许多草药中含有的一个重要的类黄酮化合物,有抑制神经胶质瘤生长的效果,研究发现 3-甲基腺嘌呤 (3-MA) 或 short hairpin RNA (shRNA) 对 Beclin-1 基因早期自噬的抑制减弱槲皮素的细胞毒性。与此相反,槲皮素的抗神经胶质瘤的效率在抑制晚期自噬时得到增强。槲皮素对恶性胶质瘤的治疗效果可以通过抑制自噬的后期阶段,得到提高,这为神经胶质瘤的治疗提供了新的方法指导^[47]。

3.5 丹参酮 II A 丹参酮 II A 是非醌的衍生物,也是丹参的主要活性成分,在治疗癌症方面有潜在的应用价值。细胞凋亡抑制剂 z-VAD-FMK 抑制自噬泡的形成实验,证明了丹参酮 II A 诱导的自噬依赖于自噬泡的形成。此外,ROS 的清除剂 NAC 有效地抑制 Beclin-1 基因,LC3-II 的表达,并切割胱天蛋白酶-3,这表明细胞凋亡和自噬依赖于细胞内 ROS 产生。这些结果显示,自噬是细胞的自我保护机制,丹参酮 II A 在治疗由 ROS 引起的细胞凋亡和自噬中发挥着关键作用^[48]。

3.6 土槿乙酸 B 土槿乙酸 B,已有报道称,其有抑制 MCF-7 人乳腺癌细胞生长的作用,蛋白免疫印迹法 (Western blot) 分析表明,土槿乙酸 B 增加了自噬相关蛋白 Beclin-1 和微管相关蛋白的表达。现在的研究表明土槿乙酸 B 不影响线粒体的膜电位,且土槿乙酸 B 促进自噬的发生则使得 MCF-7 细胞免于土槿乙酸 B 的杀伤作用,也就是说,土槿乙酸 B 介导的细胞自噬作用抵抗了其自身对癌细胞的杀伤作用。使得癌细胞对其产生了抗性^[49]。

3.7 芦荟大黄素 芦荟大黄素介导的对人骨肉瘤细胞系 MG-63 (AE) 光动力疗法 (AE-PDT)。AE-PDT 通过激活 ROS-JNK 信号通路诱导人骨肉瘤

MG-63 细胞系的自噬和凋亡自噬可能在 AE-PDT 治疗初期起到保护作用^[50]。

4 中药单体调控自噬在治疗和预防神经退行性疾病方面的应用

4.1 阿尔兹海默病(AD)

4.1.1 白藜芦醇 白藜芦醇是一种天然的非黄酮类多酚化合物,广泛存在于大枣、葡萄中,是红酒中认为其预防心脑血管疾病的主要成分。能降低神经退行性疾病发生的风险,其机制可能与降低 p-p38 MAPK, p-ERK1/2, p-JNK 及 p-NF- κ B p65 水平、增加 I κ B α 及 p-Akt 水平有关^[51]。白藜芦醇能调节自噬,促进自噬的发生,有效清除聚集的病理蛋白,对神经退行性疾病具有一定的预防潜力。易通过血脑屏障进入脑组织,保护神经细胞。白藜芦醇能增加 LC3-II 和 Beclin-1 的表达水平、增强自噬能力,降低 β -淀粉样蛋白(A β)和 Tau 蛋白引发的病理改变,使模型动物的学习记忆表达能力有所加强^[52]。

4.1.2 乙酰胆碱(ACh) ACh 是脑内的重要神经递质,与学习记忆有关的生化基础,研究证实,其含量的高低与学习记忆能力呈一定的正相关性。而大量实验结果表明 AD 患者脑内乙酰胆碱转移酶(ChAT)性降低,乙酰胆碱酶(AchE)活性升高,ACh 含量不足。AchE 能分解突触间的 ACh,从而降低了学习记忆能力。

4.1.3 隐丹参酮 丹参的提取物隐丹参酮,对小鼠的学习记忆障碍具有剂量依赖性的改善作用,丹参能显著降低氯化铝(AlCl₃)导致的 AD 模型小鼠脑内及血清中胆碱酯酶活性,明显改善 AD 模型小鼠的学习记忆功能,这可能是丹参可防治阿尔兹海默病的机制之一^[53]。

4.1.4 姜黄素 研究发现,姜黄素可以诱导阿尔兹海默病模型大鼠,海马神经元的自噬,增加 Beclin-1, LC3-II 自噬蛋白的表达,进而减少 A β 蛋白积累,改善 AD 模型大鼠的学习记忆能力,减轻海马区域内神经元损害。姜黄素通过诱导自噬,表现神经保护作用,达到治疗 AD 的目的。

4.1.5 拉莫三嗪 拉莫三嗪对自噬的相关基因 Atg7 mRNA 水平有上调的影响,拉莫三嗪能够抑制 mTOR 信号通路,激活环磷腺苷效应元件结合蛋白(CREB)和磷酸化 Akt 的蛋白水平,以上过程都与自噬有关。很多研究表明,LC3 是自噬的一个标记物,当自噬被激活时,LC3-I 就会被加工形成 LC3-II。LC3-II 形成后就定位在刚形成的自噬吞噬泡,随后成熟为自噬小体。将 LC3-GFP 质粒转入中国

仓鼠卵巢细胞(CHO)细胞,用不同浓度的拉莫三嗪作用细胞,结果显示,拉莫三嗪能不同程度促进 LC3-II 表达,对 LC3-I 蛋白水平没有影响,也即拉莫三嗪能够促进细胞自噬。拉莫三嗪通过调节阿尔兹海默症的 A β 的分裂酶重组人 β 位淀粉样前体蛋白裂解-1(BACE1)蛋白的水平而达到治疗作用。拉莫三嗪通过转录后机制、降低 BACE1 的水平,从而降低淀粉样蛋白的密度^[54]。拉莫三嗪可能通过和雷帕霉素相似机制治疗阿尔兹海默症病,同时拉莫三嗪可以诱导磷酸化依赖的转录因子(CREB)蛋白表达增加,活化的 CREB 通过转录机制介导自噬^[55],因此拉莫三嗪是通过抑制 mTOR 信号通路和激活 CREB 转录因子诱导自噬的发生。

4.2 帕金森病(PD) 首先,白藜芦醇在活化表达沉默信息调节因子 1(SIRT1)/过氧化物酶体增殖活化受体 γ 辅助活化因子 1 α (PGC-1 α)自噬途径的同时,不仅使多巴胺能神经元获得保护,还大大减缓了多巴胺黑质纹状体功能的退化。其次,白藜芦醇能增强细胞的自噬能力,消除凝聚在一起的发生病变的蛋白,延长 PD 症状出现的时间,是一种潜在的抗 PD 药物。川芎嗪(TMP)主要是从植物川芎的根中分离提取得到的一种生物碱,在很多方面都具有生理活性,如血管系统、神经系统、消化系统以及抗癌、抗组织纤维化等。研究者指出线粒体通透性转换孔(mPTP)可以诱导多巴胺水平升高,引起多巴胺能神经元产生毒性,这两个方面在 TMP 的作用下可以得到降低和抑制。Western blot 结果显示,TMP 能显著抑制 mPTP 切割半胱氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)的活性,从而抑制细胞凋亡。Western blot 结果显示,TMP 能够明显的增加转录因子 E₂ 相关因子 2(Nrf2)的表达,因 Nrf2 具有促进一系列抗氧化应激蛋白表达的能力,因此可以推断 TMP 抑制 mPTP 氧化应激主要是通过促进 Nrf2 的表达来得以实现的^[51-52]。

4.3 亨廷顿病(HD) 白藜芦醇在激活 SIRT1-mTOR-自噬途径的同时,使突变亨廷顿蛋白(mHTT)得到降解,降低了其对神经细胞的毒性;在活化 SIRT1 的同时,使叉头框蛋白 O(FoxO)去乙酰化,调控细胞自噬。SIRT1/FoxO/自噬途径,减少 polyQ 蛋白聚集,从而减轻其聚集物的毒性。SIRT1 可上调 PGC-1 α 活性,增强自噬功能,在 HD 中保护神经元^[52]。

5 结论与展望

自噬广泛存在于真核细胞,参与细胞的正常生

长和发育、维护细胞的正常状态,在细胞的自我更新代谢和细胞的生存能力方面有着非常重大的促进意义。除此以外,自噬还参与调理肿瘤的发生、发展,神经退行性疾病调控,自身免疫病等多种疾病的调控。近些年,研究工作者发现多种中药单体对肿瘤细胞、神经细胞、心肌细胞、内皮细胞等多种靶细胞自噬具有调节作用。报道的有地肤子皂苷,原花青素白,黄连素,槲皮素,丹参酮II A,土槿乙酸B,芦荟大黄素等可诱导肿瘤细胞自噬;同时还有白藜芦醇、乙酰胆碱、隐丹参酮、姜黄素、拉莫三嗪等可激活神经退行性疾病细胞发生自噬,其中白藜芦醇对多种神经细胞自噬作用更为广泛。目前与中药单调节细胞自噬有关的通路主要包括 mTOR 信号通路, PI3K/Akt 信号转导通路, ROS 信号通路, NF- κ B 信号通路等,其中涉及最多的是 NF- κ B 信号通路。研究人员对自噬调控机制的深入,揭示了诸多参与细胞自噬的信号分子、信号通路,并从分子机制方面详细全面的介绍了自噬是受控于那些信号分子,通过怎样的途径完成的。但关于自噬的研究还不全面、还有很多分子机制尚不明确,特别是中药单体参与的自噬调节机制仍需要大量的基础工作。

中医药是以整体观为指导,辨证论治,系统治疗,通过多途径、多靶点整合起效。随着分子生物学技术的进步,自噬的探索将会更加深入。未来可以通过探索自噬作用的不同过程,而针对细胞生长的不同周期指导治疗。自噬的领域等待着更深入更广泛的开拓,自噬在肿瘤和神经退行性疾病中扮演的角色将会日益明了,从而为肿瘤和神经退行性疾病提供合理依据和新的方向。中药单体在调节细胞自噬方面的研究取得的进展,将为防治肿瘤、神经退行性疾病等重大疾病,提供可能的治疗策略。

综上所述,中药单体用于治疗 and 预防肿瘤、神经退行性疾病的研究,是通过信号分子、信号通路调控细胞自噬,为中医药研究工作者在探索中医药调控自噬的作用靶点研究中提供基础理论支撑。为发现中药调节自噬的新靶点、新的信号通路提供研究基础,同时开拓中药在分子机制方面治疗疾病的探索、为中医药的精细化治疗提供了研究方向,同时新靶点、新通路的发现也将对中医药靶向治疗、中医药现代化产生重要的影响。本文期待为更多的中药及单体化合物通过调节自噬治疗肿瘤和神经退行性疾病等多种疾病提供思路,为中药单体对自噬信号通路的活化和诱导为肿瘤和神经退行性疾病的研发提供研究方向。

[参考文献]

- [1] 马泰,孙国平,李家斌. 细胞自噬的研究方法[J]. 生物化学与生物物理进展, 2012, 39(3): 204-209.
- [2] Lee J, Giordano S, ZHANG J. Autophagy, mitochondria and oxidative stress: cross-talk and redox signaling[J]. Biochem J, 2012, 441(2): 523-540.
- [3] 林超,刘兆国,钱星,等. 自噬在心血管疾病中的作用研究进展[J]. 中国药理学通报, 2014, 30(1): 1347-1349.
- [4] Marzetti E, Csiszar A, Dutta D, et al. Role of mitochondrial dysfunction and altered autophagy in cardiovascular aging and disease: from mechanisms to therapeutics[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2013, 305(4): 459-476.
- [5] 杜云广,王书华. 细胞自噬及其与肿瘤发生关系的研究进展[J]. 河北北方学院学报:自然科学版, 2018, 34(2): 49-55.
- [6] 赵英迪,刘克辛. 肿瘤多药耐药与自噬的研究进展[J]. 药物评价研究, 2018, 41(1): 5-13.
- [7] 李伟. 多聚谷氨酰胺链调控 beclin 1 依赖性自噬[J]. 中国病理生理杂志, 2018, 34(1): 46-46.
- [8] HE L W, HAN J J, LI B W, et al. Identification of a new cyathane diterpene that induces mitochondrial and autophagy-dependent apoptosis and shows a potent *in vivo* anti-colorectal cancer activity [J]. Eur J Med Chem, 2016, 111(1): 183-192.
- [9] 张洪,陆皓,朱伟嵘. 中药复方调控自噬的作用与机制研究进展[J]. 中成药, 2018, 40(1): 152-158.
- [10] Nemchenko A, Chiong M, Turer A, et al. Autophagy as a therapeutic target in cardiovascular disease [J]. J Mol Cell Cardiol, 2011, 51(4): 5845-5893.
- [11] GUO J Y, XIA B, White E. Autophagy-mediated tumor promotion [J]. Cell, 2013, 155(6): 1216-1219.
- [12] QIAN H R, YANG Y, WANG X F. Curcumin enhanced adriamycin-induced human liver-derived hepatoma G2 cell death through activation of mitochondria-mediated apoptosis and autophagy [J]. Eur J Pharm Sci, 2011, 43(3): 125-131.
- [13] Glick D, Barth S, Macleod K F. Autophagy: cellular and molecular mechanisms [J]. J Pathol, 2010, 221(1): 3-12.
- [14] Jung C H, Ro S H, CAO J, et al. mTOR regulation of autophagy [J]. FEBS Letters, 2010, 584(7): 1287-1295.
- [15] Laplante M, Sabatini D M. mTOR signaling in growth control and disease [J]. Cell, 2012, 149(2): 274-293.
- [16] Saxton R A, Sabatini D M. mTOR signaling in growth,

- metabolism, and disease [J]. *Cell*, 2017, 168 (6): 960-976.
- [17] Schick V, Majores M, Engels G, et al. Activation of Akt independent of PTEN and CTMP tumor-suppressor gene mutations in epilepsy-associated Taylor-type focal cortical dysplasias [J]. *Acta Neuropathol*, 2006, 112 (6):715-725.
- [18] Poduri A, Evrony G D, CAI X, et al. Somatic activation of AKT3 causes hemispheric developmental brain malformations[J]. *Neuron*,2012,74(1):41-48.
- [19] Lee J H, Huynh M, Silhavy J L, et al. De novo somatic mutations in components of the PI3K-AKT3-mTOR pathway cause hemimegalencephaly [J]. *Nat Genet*, 2012,44(8):941-945.
- [20] Conti V, Pantaleo M, Barba C, et al. Focal dysplasia of the cerebral cortex and infantile spasms associated with somatic 1q21.1-q44 duplication including the AKT3 gene [J]. *Clin Genet*,2015,88(3):241-247.
- [21] Nakashima M, Saitsu H, Takei N, et al. Somatic mutations in the MTOR gene cause focal cortical dysplasia type II b [J]. *Ann Neurol*, 2015, 78 (3): 375-386.
- [22] Jansen L A, Mirzaa G M, Ishak G E, et al. PI3K/AKT pathway mutations cause a spectrum of brain malformations from megalencephaly to focal cortical dysplasia[J]. *Brain*,2015,138(6):1613-1628.
- [23] XIAO J, ZHU X Y, KANG B, et al. Hydrogen sulfide attenuates myocardial hypoxia-reoxygenation injury by inhibiting autophagy via mTOR activation [J]. *Cell Physiol Biochem*,2015,37(6):2444-2453.
- [24] Aisiku I P, Yamal J M, Doshi P, et al. The incidence of ARDS and associated mortality in severe TBI using the Berlin definition [J]. *J Trauma Acute Care*, 2016, 80 (2):308-312.
- [25] TIAN Y, B Salsbery, WANG M, et al. Brain-derived microparticles induce systemic coagulation in a murine model of traumatic brain injury [J]. *Blood*, 2015, 125 (13):2151-2159.
- [26] XU X, ZHI T, CHAO H, et al. ERK1/2/mTOR/Stat3 pathway-mediated autophagy alleviates traumatic brain injury-induced acute lung injury [J]. *Biochim Biophys Acta*,2018,1864(5):1663-1674.
- [27] ZHANG D M, LIU J S, DENG L J, et al. Aernobufagin, a natural bufadienolide from toad venom, induces apoptosis and autophagy in human hepatocellular carcinoma cells through inhibition of PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. *Carcinogenesis*,2013,34(6):1331-1342.
- [28] SHAN H Y, CHU Y, CHANG P, et al. Neuroprotective effects of hydrogen sulfide on sodium azide-induced autophagic cell death in PC12 cells [J]. *Mol Med Rep*, 2017,16(5):5938-5946.
- [29] XU K, WU F, XU K, et al. NaHS restores mitochondrial function and inhibits autophagy by activating the PI3K/Akt/mTOR signalling pathway to improve functional recovery after traumatic brain injury [J]. *Chemico Biol Int*,2018,286:96-105.
- [30] ZHUANG P, ZHANG J, WANG Y, et al. Reversal of muscle atrophy by Zhimu and Huangbai herb pair via activation of IGF-1/Akt and autophagy signal in cancer cachexia [J]. *Support Care Cancer*, 2016, 24 (3): 1189-1198.
- [31] XUE L, ZHANG W J, FAN Q X, et al. Licochalcone A inhibits PI3K/Akt/mTOR signaling pathway activation and promotes autophagy in breast cancer cells [J]. *Oncol Lett*,2018,15(2):1869-1873.
- [32] LIU D, XU J, QIAN G, et al. Selenizing astragalus polysaccharide attenuates PCV2 replication promotion caused by oxidative stress through autophagy inhibition via PI3K/AKT activation [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018,108:350-359.
- [33] 杨鹏,张松,郭舜,等.苦参碱抑制 Akt 信号通路诱导结肠癌 SW480 细胞凋亡 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017,23(7):109-113.
- [34] 徐昌君,王鹏飞,刘杨,等.黄芩甲苷对特发性肺纤维化自噬活性作用及 PI3K/Akt/mTOR 信号调控的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*,2017,23(18):75-82.
- [35] TAN C, LAI S, WU S, et al. Nuclear permeable ruthenium II carboline complexes induce autophagy to antagonize mitochondrial-mediated apoptosis [J]. *J Med Chem*,2010,53(21):7613-7624.
- [36] NIE Z, DAI X, WANG B, et al. Natural Bcl-2 inhibitor-gossypol induces protective autophagy via reactive oxygen species-high mobility group box1 pathway in Burkitt lymphoma [J]. *Leukemia Lymphoma*,2013,54 (10):2263-2268.
- [37] Hsieh C J, KUO P L, Hsu Y C, et al. Arctigenin, a dietary phytoestrogen, induces apoptosis of estrogen receptor-negative breast cancer cells through the ROS/p38 MAPK pathway and epigenetic regulation [J]. *Free Radical Bio Med*,2014,67(2):159-170.
- [38] Lee J H, Won Y S, Park K H, et al. Celastrol inhibits growth induces apoptotic cell death in melanoma cells via the activation ROS-dependent mitochondrial pathway and the suppression of PI3K/AKT signaling [J]. *Apoptosis*,2012,17(12):1275-1286.
- [39] LIANG Z H, WAN D, YI Q Y, et al. A cyclometalated

- iridium(Ⅲ) complex induces apoptosis and autophagy through inhibition of the PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. *Transit Metal Chem*, 2018, 43(3):243-257.
- [40] Cho H D, Lee J H, Moon K D, et al. Auriculasin-induced ROS causes prostate cancer cell death via induction of apoptosis [J]. *Food Chem Toxicol*, 2018, 111:660-669.
- [41] WANG B, ZHOU T Y, NIE C H, et al. Bigelovin, a sesquiterpene lactone, suppresses tumor growth through inducing apoptosis and autophagy via the inhibition of mTOR pathway regulated by ROS generation in liver cancer [J]. *Biochem Bioph Res Co*, 2018, 499(2):156-163.
- [42] LI H, LIANG C Z, CHEN Q X. Regulatory role of hypoxia inducible factor in the biological behavior of nucleus pulposus [J]. *Yonsei Med J*, 2013, 54(4):807-812.
- [43] 王菁雯,沈克平,胡兵. 中医药对大肠癌信号通路的调控作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(1):227-234.
- [44] MI Y S, XIAO C X, DU Q W, et al. Momordin Icouples apoptosis with autophagy in human hepatoblastoma cancer cells by reactive oxygen species (ROS)-mediated PI3K/Akt and MAPK signaling pathways [J]. *Free Radical Bio Med*, 2016, 90(1):230-242.
- [45] DUAN Y Q, XU H, LUO X P, et al. Procyanidins from *Nelumbo nucifera Gaertn.* Seedpod induce autophagy mediated by reactive oxygen species generation in human hepatoma G2 cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 79(1):135-152.
- [46] ZHANG Q C, BIAN H M, ZHU H X, et al. Pharmacologic preconditioning with berberine attenuating ischemia-induced apoptosis and promoting autophagy in neuron [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(2):1197-1207.
- [47] BI Y K, SHEN C, LI C G, et al. Inhibition of autophagy induced by quercetin at a late stage enhances cytotoxic effects on glioma cells [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(3):3549-3560.
- [48] LI C L, HAN X C, ZHANG H, et al. The interplay between autophagy and apoptosis induced by tanshinone II A in prostate cancer cells [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(6):7667-7674.
- [49] YU J H, CHEN C H, XU T Y, et al. Pseudolaric acid B activates autophagy in MCF-7 human breast cancer cells to prevent cell death [J]. *Oncol Lett*, 2016, 11(3):1731-1737.
- [50] TU P H, HUANG Q, OU Y S, et al. Aloe-emodin-mediated photodynamic therapy induces autophagy and apoptosis in human osteosarcoma cell line MG63 through the ROS/JNK signaling pathway [J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(6):3209-3215.
- [51] 王景方,伊红丽,袁晓玲,等. 白藜芦醇对AD大鼠学习记忆能力和海马P-tau表达的影响[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2014, 31(1):22-25.
- [52] 董雯,王蓉. 白藜芦醇诱导细胞自噬在神经退行性疾病进展中的作用[J]. *药科学报*, 2016, 51(1):18-22.
- [53] 仇淑君,王忠良,李广意,等. 丹参对AD模型小鼠学习记忆及脑内和血清内乙酰胆碱酯酶含量的影响[J]. *长沙医学院学报*, 2015, 13(1):4-6.
- [54] ZHANG M Y, ZHENG C Y, ZOU M M, et al. Lamotrigine attenuates deficits in synaptic plasticity and accumulation of amyloid plaques in APP/PS1 transgenic mice [J]. *Neurobiol Aging*, 2014, 35(12):2713-2725.
- [55] Seok S, FU T, Choi S E, et al. Transcriptional regulation of autophagy by an FXR-CREB axis [J]. *Nature*, 2014, 516(7529):108-274.

[责任编辑 周冰冰]