

# 花青素对肺癌细胞相关炎性因子信号转导通路作用的研究进展

刘思远<sup>1</sup>, 李志鹏<sup>2</sup>, 彭召云<sup>1</sup>, 张丰燕<sup>1</sup>, 韩群<sup>1</sup>, 郑心<sup>3\*</sup>

(1. 山东中医药大学, 济南 250355; 2. 山东大学附属省立医院, 济南 250022;  
3. 山东中医药大学第二附属医院, 济南 250001)

**[摘要]** 花青素 (anthocyanin) 是一类广泛存在于植物中的水溶性天然色素。目前研究发现, 花青素具有抗炎、抗氧化、抗衰老、抗增殖功效, 能够选择性的抑制癌细胞的生长, 降低心血管疾病等。花青素可通过抑制白细胞介素 (IL), 环氧酶-2 (COX-2), 核转录因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 等的表达实现其生物功能。肺癌作为我国恶性肿瘤中发病率和死亡率最高的疾病, 其发生发展在一定程度上与局部的持续炎症状态有关。目前, 在肺癌的综合治疗模式中, 中医药能够明显增强整体的治疗疗效。炎症又被称为“癌症的第 7 大特征”, 在炎症和肿瘤中发挥重要作用。IL-6, COX-2, 肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 等炎性因子与肺癌的发生发展密切相关。在炎症与肺癌的关系中, 存在着多种信号转导通路, 其中与肺癌发展较为密切的主要是 NF- $\kappa$ B 和两面神激酶 (Janus kinase, JAK)/信号传导及转录激活因子 (STAT) 通路。IL-6 是一种多效性细胞因子, 在信号传递过程中, 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK), STAT 以及磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K) 等信号途径中的多种蛋白参与了 IL-6 在靶细胞中的信号转导, 形成癌蛋白 (Ras)/MAPK 途径, JAK/STAT 途径, PI3K 等介导的信号通路而发挥其生物学功能。某些细胞内外刺激因子可使 COX-2 表达急剧增加, 产生前列腺素类物质如前列腺素 E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) 等。肿瘤细胞内 PGE<sub>2</sub> 合成分泌增加后, 可促进细胞增殖、迁移及抑制肿瘤细胞凋亡。近年来诸多研究认为, IL-6 和 COX-2 与花青素的功能实现有关, 且 IL-6 和 COX-2 的信号传导相互影响, 而这些细胞因子的详细作用机制可能为肺癌的治疗提供新方法。本文主要介绍花青素对肺癌细胞相关炎性因子信号转导通路作用的目前的研究状况。

**[关键词]** 花青素; 白细胞介素-6; 环氧酶-2; 肺癌; 研究进展

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)14-0219-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2017140219

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170420.1114.052.html>

**[网络出版时间]** 2017-04-20 11:14

## Effect of Anthocyanins on Signal Transduction Pathway of Inflammatory Cytokines in Lung Cancer Cell

LIU Si-yuan<sup>1</sup>, LI Zhi-peng<sup>2</sup>, PENG Zhao-yun<sup>1</sup>, ZHANG Feng-yan<sup>1</sup>, HAN Qun<sup>1</sup>, ZHENG Xin<sup>3\*</sup>

(1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Ji'nan 250355, China;

2. Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Ji'nan 250022, China;

3. The Second Clinical Medical College, Shandong University of TCM, Ji'nan 250001, China)

**[Abstract]** Anthocyanin is a type of soluble natural pigments that widely exists in plants. The current study shows that anthocyanin has anti-inflammatory, antioxidant, anti-aging and anti-proliferation effects, and can selectively inhibit the growth of cancer cells and reduce cardiovascular disease. Anthocyanin can realize its biological functions by inhibiting expressions of interleukin (IL), cyclooxygenase-2 (COX-2) and nuclear factor-

**[收稿日期]** 20161215(015)

**[基金项目]** 山东省科技发展计划项目(2014GSF119015)

**[第一作者]** 刘思远, 在读博士, 从事中医内科的诊治工作, Tel:15165416905, E-mail:happysiyuan1@163.com

**[通讯作者]** \* 郑心, 博士, 主任医师, 从事中医呼吸内科的诊治工作, Tel:13515347767, E-mail:675357159@qq.com

$\kappa$ B (NF- $\kappa$ B). Lung cancer has the highest incidence and mortality among malignant tumors in our country. The occurrence and development of lung cancer is correlated with the persistent inflammation to some extent. At present, traditional Chinese medicine (TCM) could enhance the overall efficacy in treating lung cancer. Inflammation, which is also called 'the seven main characteristics of cancer', plays an important role in the development of cancer. IL-6, COX-2, tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) are closely related to the occurrence and development of lung cancer. In the relationship between inflammation and lung cancer, there are many signal transduction pathways, and the development of lung cancer is closely correlated with NF- $\kappa$ B and Janus kinase (JAK) /STAT pathway. IL-6 is a pleiotropic cytokine in the signal transmission process. A variety of proteins, like MAPK, STAT and phosphatidylinositol-3-kinases (PI3K), involve in the signal transduction of IL-6 and the formation of Ras/MAPK pathway, JAK/STAT pathway and PI3K-mediated pathway. Some cell stimulating factors can increase dramatically the expression of COX-2, and produce prostaglandins, such as prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>). PGE<sub>2</sub> can promote cell proliferation and migration, and inhibit apoptosis of tumor cells. Many studies in recent years have shown that IL-6 and COX-2 are correlated with the realization of anthocyanin's effect, and there are interactions between IL-6 and COX-2 signal transduction. The detailed mechanism of action of these cytokines may provide a new method for the treatment of lung cancer. This paper introduces some of recent studies on the effect of anthocyanins on inflammatory factor signal transduction pathways related to lung cancer cells.

[Key words] anthocyanins; interleukin-6 (IL-6); cyclooxygenase-2 (COX-2); lung cancer; advance of studies

花青素首先于 1947 年,由马斯魁勒博士在花生仁的包衣中以原花青素形式发现,后者在酸性条件下加热可转化为花青素<sup>[1]</sup>。花青素具有抗炎<sup>[2-3]</sup>,抗氧化<sup>[4-6]</sup>,抗增殖<sup>[7]</sup>,提高记忆力<sup>[8]</sup>,抗衰老<sup>[9]</sup>等多种生物功能。其可通过细胞内多种信号通路影响一系列肿瘤相关基因的表达,从而预防癌前细胞的恶变,并很少或几乎不引起细胞的毒性反应,花青素或可以成为一种理想的肿瘤化学预防因子<sup>[10]</sup>。正因如此,目前对花青素的研究引起越来越多的学者注意。花青素作用于细胞后,对肿瘤细胞的增殖抑制率为 30% ~ 70%;之所以花青素对肿瘤的抑制率达不到 100%,或许是因为花青素没有完全充分吸收或由于细胞内的细胞信号交叉级联,没有对细胞内的某一种特定的关键癌基因完全抑制相关<sup>[10]</sup>。Stoner<sup>[10]</sup>发现,花青素在发挥其对肿瘤细胞的相关作用时,对细胞内的磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt),两面神激酶(Janus kinase, JAK),丝分裂原活化蛋白激酶(MAPK),环氧酶-2(COX-2),核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B),增殖细胞核抗原(PCNA)等多种因子产生明显影响。白细胞介素(IL)-6 是一种多效细胞因子,作为 PI3K/Akt, JAK, MAPK 等的上游通路因子,不但能诱导肿瘤细胞生长,还有抗凋亡的作用<sup>[11]</sup>。COX 在细胞内表达上调后,可产生大量前列腺素类(PGs)物质,在肿瘤组织的生长中发挥着重要作用。肺癌占据肿瘤中发病率和死亡

率的首位<sup>[12-13]</sup>。其发生、发展是一个多因素共同作用的结果,与肺部的炎性疾病具有明显相关性<sup>[14]</sup>, IL-6 和 COX-2 等多种炎性因子及相关通道在其中起着重要的作用<sup>[15]</sup>。因而推测 IL-6 和 COX-2 参与了花青素对肺癌生物活性的影响。本文主要对花青素作用肺癌细胞相关炎性因子信号转导通路及可能的细胞内信号级联进行综述。

## 1 花青素

花青素,又称花色苷、花色素,是一类广泛存在于植物中的水溶性天然色素,在自然界中,花青素分子糖基种类、位置及羟基数目是区别不同花青素的主要依据<sup>[16-17]</sup>。目前已知最普遍存在的为天竺葵色素、锦葵色素、芍药色素、矢车菊色素和牵牛花色素等<sup>[18]</sup>,可随着细胞液成分和季节的变化呈现出多种色彩<sup>[19]</sup>。自然条件下,花青素主要以糖苷与单糖结合形式形成花色苷。目前研究发现,花青素具有抗炎、降低癌症及心血管疾病等多种生物功能<sup>[2]</sup>。Rossi 等<sup>[3]</sup>实验表明,花青素能抑制急性肺炎模型中炎症物质渗出,下调炎症因子的表达;消除活性氧<sup>[4]</sup>,降低由过氧化物引起的损伤<sup>[5]</sup>,抑制其脂质过氧化<sup>[6]</sup>等。Hakimuddin 等<sup>[7]</sup>发现,花青素能选择性的抑制癌细胞的生长,而对正常细胞影响较小。此外,花青素还具有提高记忆力<sup>[8]</sup>及抗衰老作用<sup>[9]</sup>。

## 2 肺癌

肺癌是指发生于支气管黏膜上皮的恶性肿瘤,亦称支气管癌。其分为非小细胞肺癌(NSCLC)和小细胞肺癌(SCLC)两大类,其中主要为 NSCLC(约占 80%~85%)。肺癌在全球范围内发病率居高不下,占据肿瘤中发病率和死亡率的首位<sup>[12-13]</sup>。我国肺癌发病率也呈持续上升趋势,城市高于农村,是我国恶性肿瘤中发病率和死亡率最高的疾病<sup>[20-21]</sup>。肺癌的发生和发展是一个多因素、多基因与环境共同作用的结果,多种细胞因子及通道在其中起着重要的作用。肺癌与肺部的炎性疾病(如肺炎、肺结核等)具有相关性,且肺癌的发生在一定程度上与局部的持续炎症状态有关<sup>[14]</sup>。肺癌的治疗从细胞本身逐渐向微环境发展,将为肺癌的预防及诊治提供很大帮助<sup>[15]</sup>。肺癌的治疗目前主要包括手术、化疗、放疗和生物靶向治疗等多种治疗。但西医学的治疗存在诸多问题,如当前的治疗对象主要是一些早期肺癌,临床上大多数肺癌患者确诊时已失去手术治疗机会,且相当一部分中晚期患者因不能耐受放疗、化疗的毒副反应或耐药以及复发转移等严重影响治疗效果。目前,在肺癌的综合治疗模式中,中医药对整体的疗效起到了明显的增强作用。

## 3 花青素与肺癌

**3.1 花青素对肺癌的影响** 实验发现,花青素可通过抑制多种 IL mRNA, COX-2 进而抑制前列腺素 E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) 的生成及 NF- $\kappa$ B 的表达;降低 C-反应蛋白及轻微的降低脂质氧化等作用,进而实现其抗炎等多种生物功能<sup>[22-24]</sup>。相关研究发现癌症组织中存在大量的白细胞浸润,并推测其与伤口愈合的慢性炎症相似<sup>[25]</sup>。目前,Min 等<sup>[26]</sup>提出,在炎症的机制中,花青素通过影响 NF- $\kappa$ B 和 MAPK 等的表达,表现出极强的抗炎作用。炎症作为肿瘤的一大特征,可促进肺癌的发生发展,并且肿瘤内中性粒细胞数量与 NSCLC 的预后不良相关<sup>[27]</sup>。多种实验证实,花青素除可抑制肺癌<sup>[16]</sup>外,还可抑制胃癌<sup>[18,28]</sup>、皮肤癌<sup>[29]</sup>、宫颈癌<sup>[30]</sup>等多种恶性肿瘤细胞的发生发展。花青素通过调节 NF- $\kappa$ B, MAPK 通路抑制癌细胞的转移和侵袭,促进癌细胞的凋亡,进而抑制肿瘤的发展<sup>[31-34]</sup>。Satpathy 等<sup>[27]</sup>发现,用花青素处理肺癌细胞后,花青素可抑制肺癌细胞中 NF- $\kappa$ B, IL-6 等炎性因子的激活。

Pal 等<sup>[35]</sup>证实,应用花青素作用于肺癌细胞 48 h 后,明显抑制肺癌细胞中 PI3K, Akt, MAPK, NF- $\kappa$ B 等因子表达,可明显抑制肺癌细胞的增殖,并

具有浓度依赖性。体内实验表明,每只肺癌模型小鼠分别用花青素 1, 2 mg 饲养 20 d 后,与空白组比较肿瘤增殖抑制率分别为 26.34%, 46.01%。

**3.2 肺癌细胞内炎性信号通路** 目前认为,炎症与多种类型的癌症密切相关<sup>[36-37]</sup>。因此,炎症又被称为“癌症的第 7 大特征”<sup>[38]</sup>。炎性因子在炎症和肿瘤中发挥重要作用。其中,IL-6, COX-2, TNF- $\alpha$  等炎性因子与肺癌的发生发展密切相关<sup>[15,39]</sup>。炎症引发的信号通路活性的改变, NF- $\kappa$ B 的异常激活以及 DNA 损伤和基因不稳定等,很可能是肿瘤细胞转化、转移的机制。在炎症与肺癌的关系中,存在着多种信号转导通路,其中与肺癌发展较为密切的主要是 NF- $\kappa$ B 和 JAK/STAT 通路<sup>[15,40]</sup>。Kleemann 等<sup>[41]</sup>体外研究表明,给予治疗癌细胞的相关药物后,可通过降低 NF- $\kappa$ B 的活性进而抑制肿瘤。WU 等<sup>[42]</sup>研究发现 TNF- $\alpha$  可通过 NF- $\kappa$ B 通路促进肿瘤细胞的迁移及侵袭。TNF- $\alpha$  表达后,不仅可以抑制癌细胞迁移和侵袭,还阻止了体内脂多糖介导的转移。张喜平等<sup>[43]</sup>发现肺癌患者的血清中,IL-6 含量明显高于正常组,提示 IL-6 的大量释放对肺癌患者是一种危险信号。IL-6 是一种多效性细胞因子,可由 T, B 细胞及肿瘤细胞等多种细胞分泌,与受体结合后发挥其生物活性<sup>[44]</sup>。近年研究表明 IL-6 信号通路途径活化后,可诱导肺癌细胞 STAT3 的表达增加,进而促进肺癌血管的形成、增加其侵袭性,抑制细胞的凋亡,增强肺癌细胞增殖能力<sup>[45-46]</sup>;在相关实验中又进一步证实,约半数的 NSCLC 细胞的生长与 JAK/转录激活因子(STAT)3 信号通路的持续活化呈正相关性,应用相关抑制剂后可对细胞的增殖起到明显抑制作用,提示高表达 STAT3 的 NSCLC 患者应用 STAT3 抑制剂后,或许可起到一定的肿瘤治疗效果。细胞内 IL-6 信号通路下游可能存在 MAPK, STAT 及 PI3K 等多种细胞因子,并可形成 Ras/MAPK 途径, JAK/STAT 途径, PI3K 等信号通路,从而控制细胞的生物学功能<sup>[47]</sup>。此外,IL-6 信号通路活化后,可通过上调癌细胞 NF- $\kappa$ B 的表达,进而促进肿瘤细胞的增殖<sup>[48]</sup>。SONG 等<sup>[49]</sup>证实,利用 20 nmol·L<sup>-1</sup> IL-6 中和抗体作用于 NSCLC 72 h 后,不仅可以抑制细胞中 IL-6 信号通路的传导,而且对 JAK/STAT 信号转导通路相关因子的表达也起到明显的抑制作用;并在体内实验中进一步证实,利用 10 mg·kg<sup>-1</sup> IL-6 中和抗体,连续 10 d 作用于小鼠肿瘤模型后,可显著抑制 STAT 的活化以及肿瘤的生长。COX-2 是 COX 的一种同工酶。某些细胞内

外刺激因子可使其表达急剧增加,产生前列腺素类物质如 PGE<sub>2</sub>,血栓烷素 A<sub>2</sub> 等。大量研究证实,多种肿瘤细胞内 PGE<sub>2</sub> 合成分泌增加后,可促进细胞增殖,迁移及抑制肿瘤细胞凋亡<sup>[50]</sup>。目前已在肺癌以及胃、肝、胰腺等癌症中观察到 COX-2 上调<sup>[51]</sup>。Hida 等<sup>[52]</sup>首先证实,肺癌尤其是 NSCLC 中 COX-2 持续高表达。Mascaux 等<sup>[53]</sup>进而提出,COX-2 可作为肺癌患者早期生存的独立预测因子。在体外培养中,COX-2 的过表达可以促进肺癌细胞中 PGE<sub>2</sub> 的生成,与肿瘤活性呈一定的正相关<sup>[54-58]</sup>。有研究发现,COX-2 抑制剂降低肿瘤的发生率和病死率的作用机制与其抑制 COX-2 的活性,进而减少前列腺素的生成有关<sup>[59-60]</sup>。过表达的 PGE<sub>2</sub> 具有促进肿瘤细胞增殖、肿瘤血管生成以及抑制肿瘤细胞凋亡的能力。PGE<sub>2</sub> 受体介导的活化机制包括通过 Akt 信号级联的磷酸化,高浓度钙离子促使表皮生长因子受体(EGFR)磷酸化,激活 Akt 信号转导通路<sup>[61-62]</sup>等。

**3.3 花青素与细胞内炎症因子** 花青素可抑制 IL-6, NF- $\kappa$ B, COX-2 的表达<sup>[22-24,63]</sup>,并通过抑制 NF- $\kappa$ B, STAT3, PI3K, MAPK 等通路抑制肿瘤的发展,诱导癌细胞的凋亡。在体外实验中,蛋白免疫印迹分析证实,分别在相关因子作用于细胞之前,将石榴果中提取的花青素类物质作用于细胞 24 h 后,可剂量依赖性的对 IL-6, COX-2, NF- $\kappa$ B, MAPK 等蛋白呈现出明显的表达抑制,当浓度为 20 mg·L<sup>-1</sup>时,花青素类物质对细胞内 MAPK 蛋白等的表达抑制呈现明显的时间依赖性<sup>[64]</sup>。

Stoner<sup>[10]</sup>发现,花青素作用于肿瘤细胞后,其抗肿瘤效应呈现出明显的时间依赖性及剂量依赖性;在体内实验中,用富含花青素的黑莓饲养小鼠后,肿瘤的发生率降低。在治疗前的肿瘤患者中,每天预先食用富含花青素的黑莓,持续 2~4 周后,可发现其可明显抑制肿瘤的增殖并促进肿瘤凋亡。花青素在发挥其以上对肿瘤细胞的作用时,对细胞内的 PI3K/Akt, JAK, MAPK, COX-2, NF- $\kappa$ B 等多种因子产生明显影响。

文献报道,IL-6 可通过促使 MAPK 的活性增加,导致 COX-2 的作用底物细胞内磷脂酶 A2 (cPLA2)介导的花生四烯酸合成增多;与此同时,COX-2 介导的 PGE<sub>2</sub> 正反馈途径刺激 IL-6<sup>[11,51]</sup>。此外,IL-6 还可通过促进肿瘤细胞表达 NF- $\kappa$ B,进而促进肿瘤细胞的增殖<sup>[48]</sup>。

综上所述,花青素通过抑制肺癌细胞中多种信号通路,且相互之间紧密联系,很可能花青素通过

直接或间接途径抑制 IL-6, COX-2, NF- $\kappa$ B, IL-6 又与二者及下游受抑制通路形成交叉级联。见图 1。

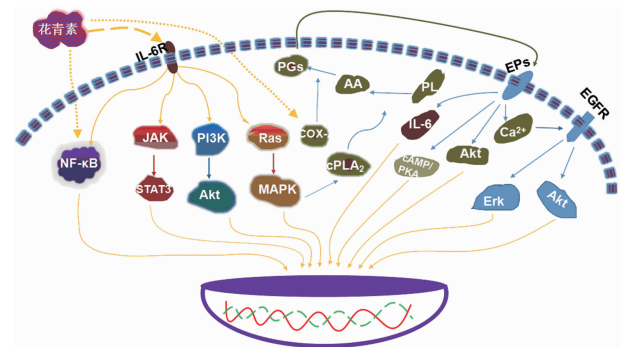


图 1 花青素对肺癌细胞信号传导通路的作用  
Fig.1 Effect of anthocyanin in lung cancer cellular signaling

#### 4 小结与讨论

原花青素首先是在花生仁的包衣中发现,其在酸性条件下加热可转化为花青素<sup>[1]</sup>,后者又称花色苷、花色素。其属于类黄酮物质,在自然界中,根据花青素分子的不同可分为多种类型<sup>[16-17]</sup>。目前研究发现,花青素可通过抑制包括 IL-6 在内的多种 IL mRNA, COX-2, 进而抑制 PGE<sub>2</sub> 的生成及 NF- $\kappa$ B 的表达<sup>[63-64]</sup>,具有抗炎、抗氧化、抗增殖等多种生物功能。肺癌发生于支气管黏膜上皮,亦称支气管癌。其在全球范围内占据肿瘤发病率和死亡率的首位<sup>[12-13]</sup>。在肺癌的综合治疗模式中,中医药治疗对整体疗效起到了明显的增强作用。

多种实验证实,花青素可抑制包括肺癌<sup>[22]</sup>在内的多种恶性肿瘤细胞<sup>[10,18,28-30]</sup>的发生发展。其可通过抑制肺癌细胞中 NF- $\kappa$ B 和 STAT3 的激活;调节 PI3K, MAPK 信号通路,进而抑制恶性肿瘤的发生发展及促进凋亡<sup>[27,31]</sup>。一般认为,肺癌与肺部的炎症疾病具有相关性,且在一定程度上与局部的持续炎症状态有关<sup>[14]</sup>。在炎症因子中,IL-6, COX-2, TNF- $\alpha$  等炎症因子与肺癌的发生发展密切相关<sup>[15,39]</sup>。通过调节 NF- $\kappa$ B 和 MAPK 的表达,可表现出极强的抗炎作用<sup>[26]</sup>。TNF- $\alpha$  可通过 NF- $\kappa$ B 通路促进肿瘤细胞的迁移及侵袭<sup>[42]</sup>。正常情况下,血清中 IL-6 及 sIL-6R 不能测出。研究表明,IL-6 的含量与肺癌的肿瘤负荷量呈正相关<sup>[43]</sup>。抑制 IL-6 的表达及作用后,可以不同程度的抑制肺癌的生长<sup>[48]</sup>。

在信号传递过程中,MAPK, STAT, PI3K 信号途径中的各种蛋白都参与了 IL-6R 在靶细胞中的信号转导,形成了 Ras/MAPK 途径, JAK/STAT 途径, PI3K 等介导的信号通路,发挥其生物学功能<sup>[47]</sup>。此外,IL-6 还可通过促进肿瘤细胞表达 NF- $\kappa$ B,进而

促进肿瘤细胞的增殖<sup>[49]</sup>。目前认为,COX-2 的高表达与肿瘤细胞增殖、凋亡抑制、恶性转化等相关。而此前研究显示,多种肿瘤细胞能在体内外使 PGE<sub>2</sub> 合成分泌增加,促进肿瘤细胞增殖、迁移及抑制肿瘤细胞凋亡<sup>[11]</sup>。实验表明,COX-2 及其产物 PGE<sub>2</sub> 的表达量与肺癌的发生发展呈现出一定的剂量正相关性<sup>[54-59]</sup>。

多种证据显示,花青素在抑制肺癌生物作用时,主要通过对 IL-6 和 COX-2 的影响而参与肿瘤的发生发展。IL-6 和 COX-2 的信号传导相互影响,IL-6 促使 MAPK 的活性增加,导致 COX-2 的作用底物 cPLA2 介导的花生四烯酸合成增多,介导 PGE<sub>2</sub> 的高表达,进而通过 Akt, cAMP/PKA 信号,高浓度钙离子促使 EGFR 磷酸化,激活 Erk 和 Akt 信号转导通路<sup>[61-62]</sup>等。而 COX-2 介导的 PGE<sub>2</sub> 生成,还可正反馈途径刺激 IL-6 通路<sup>[51]</sup>。因此,对于花青素对肺癌的生物作用来说,其可抑制肺癌细胞中多种交叉级联的细胞因子,起到一种联合阻断肿瘤细胞相关分子靶点,减少细胞内信号通路间的互补代偿效应,从而有效的减弱癌细胞增殖、抗凋亡之间的作用。目前,西医治疗中的靶向治疗是抗肿瘤研究的热点,但其仅对部分患者有效、且疗效短暂,易产生耐药性。其机制尚未明确,可能与信号通路之间的交叉级联有关。因此,花青素对肺癌细胞的这种多效联合阻断效应显得尤为重要。

综上所述,花青素可同时影响到肺癌细胞中多种细胞因子,其主要是与 IL-6 信号通路所级联的相关通路有关,并可能存在阻断细胞内多重分子靶点的可能,这无疑是对肺癌等恶性肿瘤综合治疗模式的新突破。因而,花青素或许是一种理想的多肿瘤基因预防因子。花青素对恶性肿瘤细胞分子靶点的单一或多重阻断的具体机制、防治作用的效应以及剂量的选择等,还需后续的进一步研究。

#### [参考文献]

[1] 李皓雲,段俊丽,王一尘. 原花青素的功能与研究进展[J]. 国际老年医学杂志,2013,34(2):73-76.  
[2] Prior R L, WU X. Anthocyanins: structural characteristics that result in unique metabolic patterns and biological activities[J]. Free Radic Res,2006,40(10):1014-1028.  
[3] Rossi A, Serraino I, Dugo P, et al. Protective effects of anthocyanins from blackberry in a rat model acute lung inflammation [J]. Free Radic Res, 2003, 37(8): 891-900.  
[4] WANG S Y, JIAO K. Scavenging capacity of berry crops

on superoxide radicals, hydrogen, hydroxyl radicals, and singlet oxygen[J]. Agric Food Chem,2000,48(11):5677-5684.  
[5] 陈智力,王秋红,匡海学. 蓝靛果不同提取部位花青素、多酚类的含量测定及体外抗氧化活性[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(1):48-52.  
[6] 蔡花真,王霞. 紫甘薯花色苷组分抑制小鼠肝、肾、心、脾脂质过氧化的研究[J]. 食品工业,2009(4):6-8.  
[7] Hakimuddin F, Paliyath G, Meckling K. Selective cytotoxicity of a red grape wine flavonoid fraction against MCF-7 cells [J]. Breast Cancer Res Treat, 2004, 85(1):65-79.  
[8] 孙晓,王正,阮杰,等. 紫甘薯花青素对 LPS 致炎小鼠学习记忆能力的保护作用[J]. 医学研究杂志,2011(11):111-113.  
[9] Joseph J A, Carey A, Brewer G J, et al. Dopamine and Abeta-induced stress signaling and decrements in Ca<sup>2+</sup> buffering in primary neonatal hippocampal cells are antagonized by blueberry extract[J]. J Alzheimers Dis, 2007,11(4):433-446.  
[10] Stoner G D. Foodstuffs for preventing cancer: the preclinical and clinical development of berries [J]. Cancer Prev Res:Phila,2009,2(3):187-194.  
[11] 李志鹏,曾兆林. 肝门胆管癌中 IL-6 与 COX-2 作用的研究进展 [J]. 世界华人消化杂志,2014(22):3225-3231.  
[12] Jemal A, Bray F, Center M M, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin,2011,61(2):69-90.  
[13] Machtay M C. Controversial issues in locally advanced non-small cell lung carcinoma [J]. Semin Surg Oncol, 2003,21(2):128-137.  
[14] Engels E A. Inflammation in the development of lung cancer: epidemiological evidence [J]. Expert Rev Anticancer Ther,2008,8(4):605-615.  
[15] 陈赐慧. 炎症和炎性微环境在肺癌发生、发展及转移中的作用[J]. 医学综述,2012,18(23):3953-3956.  
[16] 杨畅,文利新. 花青素的生理活性及作用[J]. 湖南农业科学,2011(20):27-28.  
[17] Ovando A, MA L P, Elena P H, et al. Chemical studies of anthocyanins: a review [J]. Food Chem, 2009, 113(4):859-871.  
[18] Kong J M, Chia L S, Goh N K, et al. Analysis and biological activities of anthocyanins [J]. Phytochemistry,2003,64(5):923-933.  
[19] Cooper-Driver G A. Contributions of jeffrey harbore and co-workers to the study of anthocyanins [J]. Phytochemistry,2001,56(3):229-236.

- [20] CHEN W Q, ZHANG S W, ZOU X N. Evaluation on the incidence, mortality and tendency of lung cancer in China [J]. *Thoracic Cancer*, 2010, 1(1):35-40.
- [21] 郑荣寿, 张思维, 吴良有, 等. 中国肿瘤登记地区 2008 年恶性肿瘤发病和死亡分析 [J]. *中国肿瘤*, 2012, 21(1):1-12.
- [22] WANG L S. Anthocyanins and their role in cancer prevention [J]. *Cancer Lett*, 2008, 269(2):281-290.
- [23] Awika J M. Anthocyanins from black sorghum and their antioxidant properties [J]. *Food Chemistry*, 2004, 90(1/2):293-301.
- [24] Costa A G V, Garcia-Diaz D F, Jimenez P, et al. Bioactive compounds and health benefits of exotic tropical red-black berries [J]. *J Funct Foods*, 2013, 5(2):539-549.
- [25] Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer; back to virchow? [J]. *Lancet*, 2001, 357(9255):539-545.
- [26] Min S W, Ryu S N, Kim D H. Antiinflammatory effects of black rice, cyanidin-3-O-beta-D-glycoside, and its metabolites, cyanidin and protocatechuic acid [J]. *Int Immunopharmacol*, 2010, 10(8):959-966.
- [27] Satpathy S R, Jala V R, Bodduluri S R, et al. Crystalline silica-induced leukotriene B4-dependent inflammation promotes lung tumor growth [J]. *Nat Commun*, 2015. doi:10.1038/ncomms8064.
- [28] Shih P H, Yeh C T, Yen G C. Effects of anthocyanidin on the inhibition of proliferation and induction of apoptosis in human gastric adenocarcinoma cells [J]. *Food Chem Toxicol*, 2005, 43(10):1557-1566.
- [29] Bomer J A, Singletary K W, Walling M A, et al. *In vitro* anticancer activity of fruit extracts from *Vaccinium species* [J]. *Cancer Lett*, 1999, 135(2):151.
- [30] Kay C D, Mazza G J, Holub B J. Anthocyanins exist in the circulation primarily as metabolites in adult men [J]. *J Nutr*, 2005, 135(11):2582-2588.
- [31] 李泓焯. 紫甘薯花青素对酒精性肝损伤和对肝癌的影响及其机制的研究 [D]. 成都:西南交通大学, 2015.
- [32] Matchett M D, MacKinnon S L, Sweeney M I, et al. Blueberry flavonoids inhibit matrix metalloproteinase activity in DU145 human prostate cancer cells [J]. *Bioch Cell Biol*, 2005, 83(5):637-643.
- [33] MacLean, M A. North American cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) stimulates apoptotic pathways in DU145 human prostate cancer cells *in vitro* [J]. *Nutr Cancer*, 2011, 63(1):109-120.
- [34] Déziel B A, Patel K, Gottschall-Pass K, et al. Proanthocyanidins from the American Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) inhibit matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 activity in human prostate cancer cells *via* alterations in multiple cellular signalling pathways [J]. *J Cell Biochem*, 2010, 111(3):742-754.
- [35] Pal H C, Sharma S, Strickland L R, et al. Delphinidin reduces cell proliferation and induces apoptosis of non-small-cell lung cancer cells by targeting EGFR/VEGFR2 signaling pathways [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10):e77270.
- [36] Kwon J Y, Lee K W, Hur H J, et al. Peonidin inhibits phorbol ester-induced COX-2 expression and transformation in JB6P<sup>+</sup> cells by blocking phosphorylation of ER K-1 and -2 [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2007, 1095:513-520.
- [37] Coussens M, Werb Z. Inflammation and cancer [J]. *Nature*, 2002, 420(6917):860-867.
- [38] Mantovani A, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation [J]. *Nature*, 2008, 454(7203):436-444.
- [39] 孙园园. 花青素与癌症预防 [J]. *轻工科技*, 2012, 158(1):22-23.
- [40] Kundu J K, Surh Y J. Inflammation: gearing the journey to cancer [J]. *Mutat Res*, 2008, 659(1/2):15-30.
- [41] Kleemann R, Verschuren L, de Rooij B J, et al. Evidence for antiinflammatory activity of statins and PPARalpha activators in human C-reactive protein transgenic mice *in vivo* and in cultured human hepatocytes *in vitro* [J]. *Blood*, 2004, 103(11):4188-4194.
- [42] WU Y, DENG J, Rychahou P G, et al. Stabilization of snail by NF-κB is required for inflammation-induced cell migration and invasion [J]. *Cancer Cell*, 2009, 15(5):416-428.
- [43] 张喜平, 李宗芳, 程琪辉, 等. 恶性肿瘤、创伤及炎症患者血清 TNF-α、IL-6 和 sIL-2R 含量的比较 [J]. *陕西医学杂志*, 2002, 31(1):19-21.
- [44] Nishimoto N, Kishimoto T. Interleukin 6: from bench to bedside [J]. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2006, 2(11):619-626.
- [45] Gao S P, Mark K G, Leslie K, et al. Mutations in the EGFR kinase domain mediate STAT3 activation *via* IL-6 production in human lung adenocarcinomas [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(12):3846-3856.
- [46] Politi K, Zakowski M F, Fan P D, et al. Lung adenocarcinomas induced in mice by mutant EGF receptors found in human lung cancers respond to a tyrosine kinase inhibitor or to down-regulation of the receptors [J]. *Genes Dev*, 2006, 20(11):1496-1510.

- [47] 刘徽,朱波,林治华. IL-6 信号通路与肿瘤[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2011,27(3):353-355.
- [48] 冯果,武静,陈继婷,等. 健脾温胃散对脾气虚胃炎大鼠血清 TNF- $\alpha$ ,IL-6 及胃组织 IRAK-4 mRNA 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(14):145-150.
- [49] SONG L, Rawal B, Nemeth J A, et al. JAK1 activates STAT3 activity in non-small-cell lung cancer cells and IL-6 neutralizing antibodies can suppress JAK1-STAT3 signaling [J]. Mol Cancer Ther, 2011, 10(3):481-494.
- [50] Rozic J G, Chakraborty C, Lala P K. Cyclooxygenase inhibitors retard murine mammary tumor progression by reducing tumor cell migration, invasiveness and angiogenesis [J]. Int J Cancer,2001,93(4):497-506.
- [51] WU T. Cyclooxygenase-2 and prostaglandin signaling in cholangiocarcinoma [J]. Biochim Biophys Acta,2005,1755(2):135-150.
- [52] Hida T, Yatabe Y, Achiwa H, et al. Increased expression of cyclooxygenase 2 occurs frequently in human lung cancers, specifically in adenocarcinomas [J]. Cancer Res,1998,58(17):3761-3764.
- [53] Mascoux C, Martin B, Paesmans M, et al. Has Cox-2 a prognostic role in non-small-cell lung cancer? A systematic review of the literature with meta-analysis of the survival results [J]. Br J Cancer,2006,95(2):139-145.
- [54] 陈丽昆,何友兼,黄河,等. 选择性 COX-2 抑制剂对非小细胞肺癌细胞株毒性及分子机制的研究[J]. 中华肿瘤防治杂志,2007,14(12):901-904.
- [55] Khuri F R, WU H, Lee J J, et al. Cyclooxygenase-2 overexpression is a marker of poor prognosis in stage I non-small cell lung cancer[J]. Clin Cancer Res,2001,7(4):861-867.
- [56] Hida T, Kozaki K, Muramatsu H, et al. Cyclooxygenase-2 inhibitor induces apoptosis and enhances cytotoxicity of various anticancer agents in non-small cell lung cancer cell lines [J]. Clin Cancer Res, 2000, 6(5):2006-2011.
- [57] Laga A C, Zander D S, Cagle P T. Prognostic significance of cy-clooxygenase-2 expression in 259 cases of non-small cell lung cancer [J]. Arch Pathol Lab Med,2005,129(9):1113-7.
- [58] Tsubouchi Y, Mukai S, Kawahito Y, et al. Meloxicam inhibits the growth of non-small cell lung cancer [J]. Anticancer Res, 2000,20(5A):2867-72.
- [59] 诸兰艳,陈平. 塞来昔布对肺癌 A549 细胞前列腺素 E<sub>2</sub> 和血管内皮生长因子表达的影响[J]. 中国实用内科杂志,2007,27(4):282-284.
- [60] 俞万钧. 环氧合酶 2 与肺癌的关系及其选择性抑制剂对肺癌作用的实验研究 [D]. 上海:第二军医大学,2005.
- [61] 张丽. 前列腺素 E<sub>2</sub> 调控胆管癌细胞生长的信号转导通路研究 [D]. 南京:南京医科大学,2007.
- [62] HAN C, WU T. Cyclooxygenase-2-derived prostaglandin E<sub>2</sub> promotes human cholangiocarcinoma cell growth and invasion through EP<sub>1</sub> receptor-mediated activation of the epidermal growth factor receptor and Akt [J]. J Biol Chem,2005,280(25):24053-24063.
- [63] Rasheed Z, Akhtar N, Anbazhagan A N, et al. Polyphenol-rich pomegranate fruit extract (POMx) suppresses PMACI-induced expression of pro-inflammatory cytokines by inhibiting the activation of MAP Kinases and NF- $\kappa$ B in human KU812 cells [J]. J Inflamm;Lond,2009. doi: 10.1186/1476-9255-6-1.
- [64] Afaq F, Malik A, Syed D, et al. Pomegranate fruit extract modulates UV-B-mediated phosphorylation of mitogen-activated protein kinases and activation of nuclear factor kappa B in normal human epidermal keratinocytes paragraph sign [J]. Photochem Photobiol,2005,81(1):38-45.

[责任编辑 张丰丰]