

# 基于EGFR介导的信号通路探讨中药活性成分 抗肿瘤研究进展

徐琼<sup>1,2</sup>, 张恒<sup>2</sup>, 王辉<sup>2\*</sup>

(1. 天津中医药大学, 天津 301617;

2. 天津市人民医院 中西医结合肿瘤研究所, 南开大学附属人民医院, 天津 300121)

**[摘要]** 在我国恶性肿瘤已经成为最主要的死亡原因,近年来,恶性肿瘤发病率和死亡率逐年增高,严重威胁人民的生命健康,癌症负担不断增加。恶性肿瘤的治疗,目前主要是以手术为主的外科治疗、放射治疗和以细胞增殖抑制药物为代表的内科治疗,但有很多治疗局限性且治疗相关不良反应较大。而随着生物科学技术的发展,随着人们对肿瘤微环境、免疫学、细胞生物学和分子生物学等领域的研究,抗肿瘤治疗的热点已经转向高效低毒、目标明确的靶向治疗。表皮生长因子受体(EGFR)在细胞增殖、存活、分化、迁移、炎症和基质稳态等许多细胞过程中发挥着重要作用。EGFR通过多种方式促进肿瘤的生长、增殖及转移。中医药在恶性肿瘤的综合治疗中具有独特疗效,中药抗肿瘤具有多成分、多靶点、多途径的特点,能够发挥增效减毒、延长生命、提高生存质量的作用。目前发现的许多中药及其有效成分具有抗肿瘤作用,其机制与抑制EGFR信号传导通路有关。中药靶向抑制EGFR可以促进肿瘤细胞的凋亡和自噬,抑制肿瘤细胞的增殖和转移,延缓肿瘤的进展,是抑制肿瘤的潜在靶点。该文总结了EGFR信号传导通路和肿瘤发生发展的关系,并分析中药及其有效成分通过调节EGFR信号通路抗肿瘤的作用方式及可能机制,以为临床提供参考。

**[关键词]** 表皮生长因子受体(EGFR)信号通路; 中药活性成分; 抗肿瘤; 综述

**[中图分类号]** R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)06-0246-08

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20221730

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220630.1423.003.html>

**[网络出版日期]** 2022-07-01 10:57:18

## Anti-tumor Activity of Chinese Medicine Based on EGFR Signaling Pathway: A Review

XU Qiong<sup>1,2</sup>, ZHANG Heng<sup>2</sup>, WANG Hui<sup>2\*</sup>

(1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China;

2. Institute of Integrative Oncology, Tianjin Union Medical Center, Tianjin Union Medical Center of Nankai University, Tianjin 300121, China)

**[Abstract]** In China, malignant tumors have become the main cause of death. In the past half century, the incidence and mortality of malignant tumors have been on the rise, posing a threat to health of patients, and the burden of cancer has been increasing. At the moment, malignant tumors are mainly treated by surgery, radiotherapy, and cytotoxic drugs, which, however, have limitations and induce great adverse reactions. As biological technology and the research on tumor microenvironment, immunology, cell biology, and molecular biology advance, high-efficiency low-toxicity targeted therapy has attracted wide attention in the treatment of tumors. Epidermal growth factor receptor (EGFR) plays an important role in many cellular processes such as cell proliferation, survival, differentiation, migration, inflammation, and stromal homeostasis. EGFR promotes

**[收稿日期]** 2022-03-22

**[基金项目]** 国家自然科学基金面上项目(81972847,81573089)

**[第一作者]** 徐琼,在读博士,从事中西医结合防治肿瘤研究,E-mail:1150377712@qq.com

**[通信作者]** \*王辉,博士,博士生导师,主任医师,从事中西医结合防治肿瘤研究,E-mail:ezxwanghui@163.com

tumor growth, proliferation, and metastasis in a variety of ways. Chinese medicine has unique efficacy in the comprehensive treatment of malignant tumors. Through multiple components, multiple targets, and multiple pathways, it enhances the efficacy, reduces toxicity, prolongs life, and improves life quality in the treatment of tumors. Many Chinese medicines and their active components exert anti-tumor effect by inhibiting the EGFR signal transduction pathway. Through targeted inhibition of EGFR, Chinese medicine can promote the apoptosis and autophagy of tumor cells, suppress the proliferation and metastasis of tumor cells, and delay the progression of tumors. Thus, EGFR is a potential target for suppressing tumor. This paper summarizes the relationship between EGFR signal transduction pathway and tumor occurrence and development and analyzes the anti-tumor action mode and possible mechanisms of Chinese medicine and the active components by regulating EGFR signaling pathway, which is expected to provide a reference for clinical practice.

**[Keywords]** epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling pathway; active components of Chinese medicine; anti-tumor; review

恶性肿瘤是当今世界范围内导致死亡的最主要原因,其患病率和死亡率正在逐年上升,严重威胁人类健康<sup>[1]</sup>。根据国际癌症研究机构2020年最新发布的全球癌症统计报告,2020年全球新增癌症病例达1 930万例,癌症死亡人数近1 000万例,因此寻找和研发安全有效的抗癌药物成为迫切需要<sup>[2]</sup>。在我国,中医药多参与恶性肿瘤的治疗,目前认为中医药联合放化疗和靶向治疗能提高疗效,降低恶性肿瘤治疗的不良反应,可以延长患者的生存时间,提高其生存质量,达到长期带瘤生存的作用。

1962年,Cohen博士在研究神经生长因子(NGF)时发现了表皮生长因子(EGF),之后人们意识到EGF是激活表皮生长因子受体(EGFR)肽生长因子家族的原型成员,并且EGF/EGFR信号通路在多种细胞类型的增殖、分化和迁移中起着重要作用<sup>[3]</sup>。对EGF进行分离和纯化,发现是一种由53个氨基酸组成的单链多肽,来自于一个大的表皮生长因子前体蛋白(prepro-EGF)的裂解。在功能上,这些生长因子具有结合相同受体EGFR的能力,激活其内在的酪氨酸激酶活性,并将受体耦合到控制细胞增殖、分化的下游信号通路<sup>[4]</sup>。EGF与EGFR的表达水平与肿瘤生长和转移相关。由于EGFR能够激活调节肿瘤形成和进展的信号通路,因此针对EGFR的靶向治疗成为继手术、放疗、化疗后新的治疗方法。目前已经开发了EGFR靶向药物,例如小分子酪氨酸激酶抑制剂(TKI)和单克隆抗体用于临床<sup>[5]</sup>。但是由于肿瘤的异质性、压力选择性、免疫逃逸与肿瘤微环境等因素,激酶抑制剂耐药问题已成为临床治疗的巨大挑战<sup>[6]</sup>。因此急需开发新的靶向抑制剂,但由于其开发周期长、成本大、联合用药药效差等缺点,致使药物靶向抑制剂的开发已无法满

足临床需求。然而中药具有多成分、多途径、多靶点的特点<sup>[7]</sup>,并能逆转多药耐药,能够促进细胞的凋亡,抑制肿瘤细胞的侵袭和转移,已经成为研究的热点<sup>[8]</sup>,并且近年来多项研究表明中药活性成分可通过该通路发挥抗肿瘤作用<sup>[9-11]</sup>。因此本文将对EGFR信号通路与肿瘤的关系进行综述,并对基于EGFR信号通路作用于肿瘤的中药活性成分进行综述,以期临床药物的研发提供参考。

## 1 EGFR信号通路促进肿瘤的生长与转移

异常EGFR信号通过多种机制发生,包括由于基因扩增、基因突变、突变型和野生型EGFR之间的串扰、激活配体或自分泌信号传导水平过高及EGFR细胞定位改变而导致的过度表达<sup>[12]</sup>。EGFR的活化可激活多条信号传导通路,目前研究较为明确的主要有3条途径:Ras/Raf/丝裂原活化蛋白激酶(Ras/Raf/MAPK)信号通路,磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)信号通路,蛋白酪氨酸激酶/信号传导及转录活化因子(JAK/STAT)信号通路。

**1.1 EGFR-Ras/Raf/MAPK 通路** Ras/Raf/MAPK通路的功能是将信号从细胞外环境传导到细胞核,在那里特定基因被激活以进行细胞生长、分裂和分化。此外,该通路可通过直接参与新生血管形成基因的表达的变化,刺激血管生成<sup>[13]</sup>,因此这个信号通路调节导致肿瘤发生的多种细胞功能。该途径失调在癌症中很常见,因为Ras是人类癌症中最常见的突变致癌基因。K-ras突变存在于15%~50%的肺癌和72%~90%的胰腺癌中<sup>[14]</sup>。即使没有激活突变,K-ras仍然通过Ras基因扩增、过表达或通路上游激活在肿瘤发生中发挥作用。这些潜在的细胞改变会增加Ras效应子的激活,从而促进肿瘤的发展。当信号与蛋白质酪氨酸激酶受体(PTK)结合

时,通路的激活就开始了。Raf是表征最好的Ras效应器,Raf蛋白是Ras/Raf/MEK/ERK信号级联的关键成分,包括3种亚型:CRaf、BRaf和ARaf,其中BRaf在癌症中广为人知,因为其为肿瘤发生基因突变的主要目标,在3种同种型中具有最高的活性,这可能是由于其组成性磷酸化的NTA基序<sup>[15]</sup>。实践中对CRaf研究较多,CRaf最重要的作用就是参与调节细胞凋亡<sup>[16]</sup>。研究表明通过CRaf ROK- $\alpha$ 抑制是Ras诱导的细胞转化的前提条件<sup>[17-18]</sup>,并且已经表明CRaf在病原体介导的巨噬细胞凋亡和细胞分化中发挥作用<sup>[19]</sup>。有研究发现,卵巢癌细胞中Raf 3种亚型都被证实与生长因子诱发的信号转导有关,但CRaf对激发细胞增殖、促进肿瘤血管生成的作用最突出<sup>[20]</sup>。因此在Ras/Raf/MEK/ERK信号级联的成员中,Raf是致癌Ras突变体的关键效应物,也是致癌突变的重要靶点。作为该途径中的第一个激酶,Raf被认为是开发抗癌药物的理想靶点。

**1.2 EGFR-PI3K/Akt通路** EGFR由胞外配体结合域、跨膜域和胞内酪氨酸激酶域组成。在与各种配体结合后,EGFR通过细胞表面的同二聚化或异二聚化被激活,随后导致其胞内酪氨酸激酶结构域的磷酸化<sup>[21]</sup>。EGFR激活导致多个下游信号转导通路如PI3K/Akt/mTOR通路的激活。PI3K家族的成员是参与多种细胞过程的脂质激酶,包括增殖、分化、迁移、代谢和存活<sup>[22]</sup>。PI3K通常根据其底物特异性和亚序列同源性分为3类,其中I类对肿瘤发生最为重要。I类由催化亚基p110( $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ )和调节亚基p85组成,第4个p110亚型与IB类PI3K中的p101调节亚基配对。配体结合后,位于活化RTK中的磷酸化酪氨酸将与p85结合。随后的构象变化将释放催化亚基p110,其中激活的p110将磷脂酰肌醇二磷酸(PIP<sub>2</sub>)磷酸化为第二信使磷脂酰肌醇三磷酸(PIP<sub>3</sub>)<sup>[23]</sup>。随后,PIP<sub>3</sub>将下游Akt募集到内膜在其位点上磷酸化Akt<sup>[24-25]</sup>,活化的Akt参与下游雷帕霉素靶蛋白复合物1(mTORC1)介导的对蛋白质和核糖体生物发生的反应。活化的Akt还参与细胞周期的调节和促凋亡和抗凋亡因子介导的细胞凋亡和存活的选择。

**1.3 EGFR-JAK/STAT信号通路** JAK/STAT通路是细胞因子和生长因子的主要信号转导通路,调节细胞增殖、分化、迁移和存活等多种细胞过程。JAK/STAT信号通路主要由3个成分组成,即酪氨酸激酶相关受体、JAK和STAT。第1个描述STAT3为致癌基因的报告发表于10多年前<sup>[26]</sup>,在酪氨酸同源

体2(SH2)结构域的C-末端环中,通过用2个半胱氨酸残基分别取代丙氨酸和天冬酰胺而产生的组成型活性STAT3,被证明具有转化成永久的成纤维细胞和诱导裸鼠肿瘤的能力。这个研究为探索STAT3在多种人类癌症中的致癌基因作用奠定了基础。随后研究将失调的JAK/STAT信号与多种实体瘤和造血系统恶性肿瘤的起始和进展联系起来<sup>[27-29]</sup>。STAT3已被证明可通过增加B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)家族抗凋亡蛋白的表达水平来防止细胞凋亡<sup>[30]</sup>。研究还表明,STAT3控制上皮-间充质转录调节因子的表达,从而促进了癌症的转移过程<sup>[31]</sup>。该基因的正常表达被证明通过促进细胞运动和侵袭促进肿瘤进展<sup>[32]</sup>。

## 2 中药通过调节EGFR抑制肿瘤细胞增殖与转移

EGFR在大多数恶性肿瘤中过度表达或突变,因此靶向EGFR可能是一种效果更好的治疗方式。目前,关于中药有效成分抑制EGFR信号通路的研究较多,根据结构的不同可分为黄酮类、生物碱类、萜类、醌类、皂苷类、多糖类、类固醇类等。

**2.1 黄酮类** 黄酮广泛存在于自然界豆科、芸香科、菊科等双子叶植物和部分裸子植物中,分布尤以植物的花、果、叶等部位为多。天然黄酮类化合物具有多种药理特性<sup>[33]</sup>。花青素是水果和蔬菜中最丰富的类黄酮成分。CHEN等<sup>[34]</sup>通过研究确定了花青素通过抑制Ras/Raf/MAPK信号传导抑制乳腺癌细胞侵袭,并且受JNK调节的基质金属蛋白酶-2(MMP-2)和基质金属蛋白酶-9(MMP-9)可能参与了乳腺癌易感基因(BRAC)的抗转移活性。课题组前期还发现花青素下调人乳腺导管癌细胞(MDA-MB-453)细胞中K-Ras的表达。在这些实验中花青素被证明可以降低MDA-MB-453细胞的侵袭性、raf1磷酸化和raf1基因表达。异甘草素(ILQ)是一种从甘草根中提取的黄酮类化合物。有研究显示ILQ抑制食管鳞状细胞癌(ESCC)中的EGFR激活,随着EGFR的失活,两个关键的下游分子ERK和Akt被抑制。在ILQ处理的肿瘤组织中,EGFR的磷酸化显著降低。另外,ILQ还通过介导AP-1的转录活性对细胞周期蛋白D<sub>1</sub>(Cyclin D<sub>1</sub>)的表达产生较强的抑制作用。随着细胞Cyclin D<sub>1</sub>的减少,ILQ处理后的ESCC细胞被诱导G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期阻滞<sup>[35]</sup>。

黄酮苷是从中药七里香中分离出的黄酮类化合物,主要存在于芸香科植物九里香和千里香的干燥叶和带叶嫩枝中。SHI等<sup>[9]</sup>研究表明黄酮苷通过靶向MMP-2、MMP-9和环氧合酶-2(COX-2),共同

阻断核转录因子- $\kappa$ B/信号传导及转录活化因子3 (NF- $\kappa$ B/STAT3)和EGFR/PI3K/Akt信号通路,从而中断靶向癌细胞的侵袭和迁移,并下调其上皮间质转化(EMT)表型。此外,黄酮苷通过调节细胞微环境抑制癌细胞对异常内皮细胞的黏附。黄芩素是从黄芩根部提取的生物活性成分,已被证明具有抗肿瘤、抗炎、抗心血管疾病和抗菌活性。大量研究表明黄芩素在体外和体内的多种类型的人类癌细胞中的抗肿瘤特性<sup>[36-39]</sup>。在一项乳腺癌相关研究中,黄芩素显著降低了人乳腺癌细胞(MCF-7)和MDA-MB-231中p-Akt、p-mTOR、NF- $\kappa$ B和磷酸化核转录因子- $\kappa$ B抑制因子(p-I $\kappa$ B)的表达,同时在蛋白质水平上增加了I $\kappa$ B的表达细胞<sup>[10]</sup>。此外p-Akt/Akt和p-mTOR/mTOR也以剂量和时间依赖性方式降低<sup>[10]</sup>。这初步表明黄芩素诱导细胞凋亡和自噬是通过抑制PI3K/Akt通路介导的。YU等<sup>[11]</sup>研究表明黄芩素通过抑制EMT和通过PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B通路减弱细胞凋亡,逆转人A549肺腺癌细胞对顺铂的耐药性。淫羊藿苷(ICA)是淫羊藿的主要活性成分,是一种类黄酮化合物。证实淫羊藿苷诱导了活性氧的产生,降低宫颈癌细胞MMP水平,阻断mTOR/PI3K/Akt信号级联,此外淫羊藿苷还促进宫颈癌细胞的自噬,并且浓度依赖性地增强自噬相关蛋白(LC3 II)的表达,这表明了淫羊藿苷有效的抗癌活性<sup>[40]</sup>。

**2.2 生物碱类** 小檗碱是从黄连根中分离的一种天然产物生物碱,具有抗癌活性。ZHANG等<sup>[41]</sup>通过研究表明小檗碱可以体外和体内诱导细胞自噬来抑制胃癌。3-甲基腺嘌呤(3-MA)、CQ、Baf-A1和Beclin1基因(Beclin1)抑制自噬小干扰核糖核酸(siRNA)明显增加了小檗碱暴露的胃癌细胞的细胞活力,证实了小檗碱诱导的自噬具有抗癌作用,进一步的研究证实小檗碱抑制mTOR、Akt和MAPK(ERK、JNK和p38)通路,从而诱导自噬。苦参碱(OMT)是从苦参中提取的主要成分,具有多种药理活性。在一项报道中首次提出OMT通过抑制非小细胞肺癌(NSCLC)细胞中的STAT5信号通路表现出有效的抗癌活性。该研究证明OMT抑制了A549和H1299细胞中STAT5的组成型和IL-6诱导的磷酸化,同时抑制了JAK和非受体酪氨酸(C-Src)激酶。这进一步说明OMT介导的STAT5信号轴调节与抑制NSCLC细胞增殖和诱导凋亡<sup>[42]</sup>。在一项人骨肉瘤的研究中,ZHANG等<sup>[43]</sup>证实氧化苦参碱通过抑制PI3K/Akt通路诱导人骨肉瘤细胞

(MNNG/HOS细胞)线粒体依赖性细胞凋亡。这些研究进一步说明了氧化苦参碱的抗癌作用突出,未来可以会更多的应用到癌症的预防和治疗。木兰花碱(Mag)是从厚朴或马兜铃中分离的生物碱,具有抗炎、抗癌、抗焦虑等多种生物活性。在一项Mag对乳腺癌细胞对多柔比星(DOX)敏感性影响的研究中,DOX和Mag联合治疗显著抑制了PI3K/Akt/mTOR信号的激活,并抑制了MAPK通路<sup>[44]</sup>。

**2.3 萜类** 萜类化合物在自然界中广泛存在,是一大类与萜类相似天然存在的有机化学物质,主要包括二萜类、三萜烯、倍半萜烯等,许多研究证实了萜类的抗肿瘤特性,成为中药中研究热点。穿心莲内酯是一种二萜类化合物,是从穿心莲中提取和分离出来的。穿心莲内酯及其衍生物表现出广泛的生物学特性,抗炎和抗癌活性突出。穿心莲内酯通过抑制NF- $\kappa$ B、PI3K/Akt和其他激酶途径及通过诱导细胞凋亡来抑制癌细胞的生长,从而显示出作为化学预防剂的潜力<sup>[45]</sup>。另外该活性成分通过表达不同的抗凋亡蛋白在不同的癌细胞中诱导内在和外来的凋亡途径。LI等<sup>[46]</sup>在穿心莲内酯对结肠癌细胞(HCT116)的放射敏感性的研究中,用穿心莲内酯联合放疗治疗结直肠癌,结果显示细胞中PI3K/Akt/mTOR信号通路相关蛋白的表达、糖酵解活性、细胞存活率和侵袭率均降低,证实了穿心莲内酯通过抑制HCT116细胞中PI3K/Akt/mTOR信号通路下调糖酵解来增强放射敏感性。灵芝酸(GA)是从灵芝中提取的三萜类化合物。研究证实灵芝酸DM(GA-DM)通过灭活PI3K/Akt/mTOR通路诱导自噬凋亡<sup>[47]</sup>。另一项研究表明GA诱导促凋亡蛋白Bcl-2相关X蛋白(Bax)和胱天蛋白酶-3(Caspase-3)水平增加和抗凋亡蛋白Bcl-2水平降低。此外,PI3K/Akt通路中磷酸化Akt、mTOR、p-P70S6K和cyclin D<sub>1</sub>的表达水平降低,这证实GA可能通过失活人胶质母细胞瘤中的PI3K/Akt信号通路,来促进U251细胞生长和侵袭/迁移抑制、细胞凋亡和自噬<sup>[48]</sup>。 $\beta$ -榄香烯是从姜黄中提取的天然物质,是一种具有广谱抗癌活性的新型植物来源的药物。DENG等<sup>[49]</sup>研究表明 $\beta$ -榄香烯具有在体内和体外抑制胃癌细胞的转移能力,主要是通过 $\beta$ -榄香烯可上调Cbl-b蛋白(Cbl-b)的表达,从而抑制调节MMP-2/9的EGFR-ERK/Akt通路。

**2.4 醌类** 大黄素是从虎杖中提取的天然蒽醌类成分,具有抗癌和消炎作用。YAN等<sup>[50]</sup>研究证明在人类表皮生长因子2(Her2/neu)过表达的癌细胞中,

用大黄素处理抑制MAPK和PI3K/Akt依赖性途径,从而抑制细胞生长并诱导细胞凋亡。另外一项研究表明大黄素抑制IL-6诱导的JAK2的激活及信号转导和STAT3的磷酸化,随后骨髓细胞白血病基因-1(Mcl-1)的表达降低。Caspase-3和Caspase-9的激活由大黄素触发,进一步说明了大黄素选择性抑制IL-6诱导的JAK2/STAT3通路,并通过下调Mcl-1诱导骨髓瘤细胞凋亡,是治疗骨髓瘤的良好靶点<sup>[51]</sup>。紫草素是从紫草中提取的天然产物,作为一种传统中药已经被广泛使用了数千年。研究发现紫草素使细胞PI3K和Akt的表达及p-PI3K和p-Akt的水平降低。这些发现表明紫草素通过抑制PI3K和Akt的表达和磷酸化及通过抑制原位胰腺腺癌细胞(BXPC-3)细胞的活力来促进自噬<sup>[52]</sup>。

**2.5 皂苷类** 薯蓣皂苷是从黄精中分离的天然甾体皂苷,最近的研究显示了其强大的抗肿瘤特性。在骨髓母细胞白血病HL-60细胞中,薯蓣皂苷通过依赖Caspase的线粒体信号通路,激活p38 MAPK和JNK,诱导癌细胞凋亡<sup>[53]</sup>。CUI等<sup>[54]</sup>研究证实薯蓣素可以通过JNK和STAT3通路抑制巨噬细胞M2极化来抑制小鼠肺癌细胞(3LL)的肺转移,证明了薯蓣皂苷的新型抗肿瘤作用。麦冬素B是麦冬的主要生物活性物质,在抗肿瘤中医治疗中麦冬应用广泛。许秋菊等<sup>[55]</sup>研究表明,麦冬皂苷B可抑制细胞增殖,但抑制增殖与凋亡无关,而是通过抑制Akt/mTOR信号通路诱导其发生自噬。柴胡皂苷作为柴胡的主要生物活性化合物,具有抗炎、抗肿瘤、抗病毒作用。一项研究表明其通过下调STAT3信号通路和抑制血管扩张刺激磷蛋白(VASP)、MMP-2和MMP-9的表达来抑制增殖和迁移而发挥抗肿瘤作用,结论柴胡皂苷可能是一种潜在的治疗乳腺癌的抗肿瘤药物<sup>[56]</sup>。重楼皂苷I是从中药重楼的生物活性成分,具有很强的抗肿瘤活性。重楼皂苷I增强了黑色素瘤细胞的自噬和凋亡,并通过抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路阻断了黑色素瘤细胞周期。同时该成分抑制了体内黑色素瘤的发展<sup>[57]</sup>。

**2.6 多糖类** 姬松茸多糖是从姬松茸中分离出的多糖类化合物,姬松茸具有较高的食用和药用价值。姬松茸多糖通过免疫激活表现出间接的肿瘤抑制作用。在一项研究中用姬松茸多糖的RAW 264.7细胞中,JNK、ERK和p38的蛋白质表达水平降低,磷酸化JNK、ERK和p38的水平也降低。这些结果表明,姬松茸多糖调节RAW 264.7细胞介导的免疫调节的机制是通过抑制MAPK信号转导

通路<sup>[58]</sup>。

海藻多糖主要包括褐藻胶、褐藻糖胶和褐藻淀粉。褐藻糖胶是一种在不同种类的褐藻和一些动物中发现的天然衍生物,因其抗癌特性而受到关注。在结肠癌细胞中,经褐藻糖胶处理后,体外磷酸化Akt蛋白水平降低,导致细胞凋亡<sup>[59]</sup>。在膀胱癌细胞中,岩藻多糖在体外抑制PI3K/Akt通路的磷酸化,导致细胞凋亡和端粒酶活性受到抑制<sup>[60]</sup>。

**2.7 类固醇类** 蟾毒灵是从蟾蜍的皮肤和腮腺中提取的中药蟾毒灵的主要生物活性成分,诱导靶细胞凋亡是大多数抗肿瘤治疗的关键机制。蟾毒灵是一种强心类固醇,具有诱导肿瘤细胞分化和凋亡的潜力。研究表明其通过PI3K/Akt通路诱导肺癌细胞凋亡,并以时间和浓度依赖性方式抑制NSCLCA549细胞系增殖<sup>[61]</sup>。蟾毒灵可通过抑制Met/PI3K/Akt通路和诱导死亡信号传导,逆转EGFR突变肺癌细胞对外源性高糖血症因子(HGF)诱导的可逆和不可逆EGFR-TKI耐药性<sup>[62]</sup>。葫芦素E是一种从甜瓜茎蔓中提取的天然化合物,具有抗氧化和抗肿瘤活性。在PC3和HUVEC细胞中,葫芦素E通过抑制血管内皮生长因子受体-2(VEGF-2)介导的JAK/STAT3和MAPK信号通路抑制肿瘤血管生成<sup>[63]</sup>。

### 3 总结

人类多种恶性肿瘤组织和肿瘤细胞株中存在着EGFR的表达和功能失常,EGFR介导的信号通路失调是肿瘤发生、增殖和转移的重要因素,因此该通路一直是研究热点。目前研究较为明确的主要有3条通路,所以基于EGFR信号通路的抑制剂成为药物研发的热点。调节EGFR过表达,阻断信号通路的传递,成为靶向治疗的重点。中药靶向抑制EGFR的传导,可以抑制肿瘤细胞增殖、侵袭和转移,促进肿瘤细胞的凋亡,抑制肿瘤血管的生成,逆转多药耐药等,是抑制肿瘤的潜在靶点。

中药有效成分抑制肿瘤细胞的增殖,不仅仅通过抑制一条通路,在同一个研究中还可以发挥其他的作用,如抑制新生血管生成的作用,这就体现了中药的多靶点的优势。在多项研究中,将中药成分与现有化疗药物联合使用,如灵芝酸与顺铂、 $\beta$ -榄香烯与顺铂、紫草素与吉西他滨、槲皮素与曲古菌素a等,均能发挥较好的抗肿瘤作用。在众多的研究中,不同的化学成分常常对应不同的信号通路。其中,生物碱类、二萜类、葱醌类、小檗碱类等是凋亡相关途径的研究热点。而涉及增殖、侵袭和转移相

关途径的中药活性成分,主要有如三萜、倍半萜、多糖类。其他中药活性成分如苯醌、黄酮类化合物、皂苷和类固醇,而能同时发挥上述两种作用。这些化学成分靶向性更准确可能效果更好,某些特定的化学成分和肿瘤的信号通路有特定的关系。

但是中药活性成分尚未广泛应用于临床,主要存在以下几个方面的问题:①中药多靶点,意味着中药抗肿瘤机制复杂,药物具体作用机制难以明确;②中药成分与化疗药物结合,难以解释发挥的具体作用;③某些中药活性成分在体内发挥药效的物质形式尚不十分清楚,因此接下来将应对这些药物继续进行更深入的研究,明确中药活性成分作用靶点的机制,使中药靶向EGFR更加精准,以期尽早应用到临床。

[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 ] 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 ] COHEN S. Isolation of a mouse submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in the new-born animal [J]. Biol Chem, 1962, 237(5):1555-1562.

[ 4 ] ZENG F, HARRIS R C. Epidermal growth factor, from gene organization to bedside [J]. Semin Cell Dev Biol, 2014, doi:10.1016/j.semcdb.2014.01.011.

[ 5 ] CARPENTER G. Receptors for epidermal growth factor and other polypeptide mitogens [J]. Annu Rev Biochem, 1987, doi: 10.1146/annurev.bi.56.070187.004313.

[ 6 ] 王梓灵,郭瑜婕,朱芸芸,等. 金花茶有效部位抑制表皮生长因子受体(EGFR)抗非小细胞肺癌的作用机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46 (20) : 5362-5371.

[ 7 ] 王忠,陈寅莹,张盈颖,等. 多组分多靶点中药药理作用机制研究中的问题和解决策略 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(5):1-6.

[ 8 ] 李小江,邬明歆,孔凡铭,等. 中药有效成分抗肿瘤活性及作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2020, 51(9) : 2587-2592.

[ 9 ] SHI Q, JIANG Z, YANG J, et al. A flavonoid glycoside compound from *Murraya paniculata* (L.) interrupts metastatic characteristics of A549 cells by regulating STAT3/NF- $\kappa$ B/COX-2 and EGFR signaling pathways [J]. AAPS J, 2017, 19(6):1779-1790.

[ 10 ] YAN W, MA X, ZHAO X, et al. Baicalein induces apoptosis and autophagy of breast cancer cells via inhibiting PI3K/Akt pathway *in vivo* and *in vitro* [J]. Drug Des Devel Ther, 2018, doi:10.21479/DDDT.

[ 11 ] YU M, QI B, WU X, et al. Baicalein increases cisplatin sensitivity of A549 lung adenocarcinoma cells via PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B pathway [J]. Biomed Pharmacother, 2017, doi: 10.1016/j.biopha.2017.04.001.

[ 12 ] DERGHAM S T, DUGAN M C, KUCWAY R, et al. Prevalence and clinical significance of combined K-ras mutation and p53 aberration in pancreatic adenocarcinoma [J]. Int J Pancreatol, 1997, 21 (2) : 127-143.

[ 13 ] KRANENBURG O, GEBBINK M F, VOEST E E. Stimulation of angiogenesis by Ras proteins [J]. Biochim Biophys Acta, 2004, 1654(1):23-37.

[ 14 ] MASCAUX C, IANNINO N, MARTIN B, et al. The role of RAS oncogene in survival of patients with lung cancer: A systematic review of the literature with Meta-analysis [J]. Br J Cancer, 2005, 92 (1) : 131-139.

[ 15 ] MASON C S, SPRINGER C J, COOPER R G, et al. Serine and tyrosine phosphorylations cooperate in Raf-1, but not B-Raf activation [J]. EMBO J, 1999, 18 (8):2137-2148.

[ 16 ] 金玲燕,陈琦. EGFR介导的下游信号通路与卵巢癌关系的研究进展 [J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(35) : 6403-6406.

[ 17 ] BLASCO R B, FRANCOZ S, SANTAMARIA D, et al. c-Raf, but not B-Raf, is essential for development of K-Ras oncogene-driven non-small cell lung carcinoma [J]. Cancer Cell, 2011, 19(5):652-663.

[ 18 ] KARRETH F A, FRESE K K, DENICOLA G M, et al. C-Raf is required for the initiation of lung cancer by K-Ras (G12D) [J]. Cancer Discov, 2011, 1 (2) : 128-136.

[ 19 ] RUBIOLO C, PIAZZOLLA D, MEISSL K, et al. A balance between Raf-1 and Fas expression sets the pace of erythroid differentiation [J]. Blood, 2006, 108 (1):152-159.

[ 20 ] MCPHILLIPS F, MULLEN P, MACLEOD K G, et al. Raf-1 is the predominant Raf isoform that mediates

- growth factor-stimulated growth in ovarian cancer cells [J]. *Carcinogenesis*, 2006, 27(4):729-739.
- [21] ZHANG H, BEREZOV A, WANG Q, et al. ErbB receptors: From oncogenes to targeted cancer therapies [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(8):2051-2058.
- [22] ENGELMAN J A, LUO J, CANTLEY L C. The evolution of phosphatidylinositol 3-kinases as regulators of growth and metabolism [J]. *Nat Rev Genet*, 2006, 7(8):606-619.
- [23] IEHLE R D, CORNEA S, DEGTEREV A. Role of phosphatidylinositol 3, 4, 5-trisphosphate in cell signaling [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2013, doi: 10.1007/978-94-007-6331-9\_7.
- [24] SARBASSOV D D, GUERTIN D A, ALI S M, et al. Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex [J]. *Science*, 2005, 307(5712): 1098-1101.
- [25] HAY N. Interplay between FOXO, TOR, and Akt [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1813(11): 1965-1970.
- [26] BROMBERG J F, WRZESZCZYNSKA M H, DEVGAN G, et al. STAT3 as an oncogene [J]. *Cell*, 1999, 98(3):295-303.
- [27] SCOTT L M. The JAK2 exon 12 mutations: A comprehensive review [J]. *Am J Hematol*, 2011, 86(8):668-676.
- [28] KRALOVICS R, PASSAMONTI F, BUSER A S, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(17):1779-1790.
- [29] LEE H, DENG J, KUJAWSKI M, et al. STAT3-induced S1PR1 expression is crucial for persistent STAT3 activation in tumors [J]. *Nat Med*, 2010, 16(12):1421-1428.
- [30] STEPHANOU A, BRAR B K, KNIGHT R A, et al. Opposing actions of STAT-1 and STAT-3 on the Bcl-2 and Bcl-x promoters [J]. *Cell Death Differ*, 2000, 7(3):329-330.
- [31] WENDT M K, BALANIS N, CARLIN C R, et al. STAT3 and epithelial-mesenchymal transitions in carcinomas [J]. *Jakstat*, 2014, 3(1):e28975.
- [32] TENG Y, ROSS J L, COWELL J K. The involvement of JAK-STAT3 in cell motility, invasion, and metastasis [J]. *Jakstat*, 2014, 3(1):e28086.
- [33] NIJVELDT R J, VAN NOOD E, VAN HOORN D E, et al. Flavonoids: A review of probable mechanisms of action and potential applications [J]. *Am J Clin Nutr*, 2001, 74(4):418-425.
- [34] CHEN X Y, ZHOU J, LUO L P, et al. Black rice anthocyanins suppress metastasis of breast cancer cells by targeting RAS/RAF/MAPK pathway [J]. *Biomed Res Int*, 2015, doi: 10.1155/2015/414250.
- [35] YE L, ZHANG J, ZHANG Y, et al. Isoliquiritigenin suppressed esophageal squamous carcinoma growth by blocking EGFR activation and inducing cell cycle arrest [J]. *Biomed Res Int*, 2020, doi: 10.1155/2020/9259852.
- [36] CHEN C, HUANG L, HUANG C, et al. Baicalein, a novel apoptotic agent for hepatoma cell lines: A potential medicine for hepatoma [J]. *Nutr Cancer*, 2000, 38(2):287-295.
- [37] LEE H Z, LEUNG H W, LAI M Y, et al. Baicalein induced cell cycle arrest and apoptosis in human lung squamous carcinoma CH27 cells [J]. *Anticancer Res*, 2005, 25(2A):959-964.
- [38] MA Z, OTSUYAMA K, LIU S, et al. Baicalein, a component of *Scutellaria Radix* from Huang-Lian-Jie-Du-Tang (HLJDT), leads to suppression of proliferation and induction of apoptosis in human myeloma cells [J]. *Blood*, 2005, 105(8):3312-3318.
- [39] MARTINEZ M E, UNKART J T, TAO L, et al. Prognostic significance of marital status in breast cancer survival: A population-based study [J]. *PLoS One*, 2017, 12(5):e0175515.
- [40] HUANG S, XIE T, LIU W. Icarin inhibits the growth of human cervical cancer cells by inducing apoptosis and autophagy by targeting mTOR/PI3K/Akt signalling pathway [J]. *J Buon*, 2019, 24(3): 990-996.
- [41] ZHANG Q, WANG X, 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 Pharmacother*, 2020, doi: 10.1016/j.biopha.2020.110245.
- [42] JUNG Y Y, SHANMUGAM M K, NARULA A S, et al. Oxymatrine attenuates tumor growth and deactivates STAT5 signaling in a lung cancer xenograft model [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(1):49.
- [43] ZHANG Y, SUN S, CHEN J, et al. Oxymatrine induces mitochondria dependent apoptosis in human osteosarcoma MNNG/HOS cells through inhibition of PI3K/Akt pathway [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(2): 1619-1625.
- [44] WEI T, XIE X, CAO P. Magnoflorine improves sensitivity to doxorubicin (DOX) of breast cancer

- cells via inducing apoptosis and autophagy through AKT/mTOR and p38 signaling pathways[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, doi: 10.1016/j.biopha.2019.109139.
- [45] MISHRA S K, TRIPATHI S, SHUKLA A, et al. Andrographolide and analogues in cancer prevention [J]. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2015, 7(2):255-266.
- [46] LI X, TIAN R, LIU L, et al. Andrographolide enhanced radiosensitivity by downregulating glycolysis via the inhibition of the PI3K-Akt-mTOR signaling pathway in HCT116 colorectal cancer cells [J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(8):300060520946169.
- [47] XIA J, DAI L, WANG L, et al. Ganoderic acid DM induces autophagic apoptosis in non-small cell lung cancer cells by inhibiting the PI3K/Akt/mTOR activity [J]. *Chem Biol Interact*, 2020, doi: 10.1016/j.cbi.2019.108932.
- [48] CHENG Y, XIE P. Ganoderic acid A holds promising cytotoxicity on human glioblastoma mediated by incurring apoptosis and autophagy and inactivating PI3K/Akt signaling pathway [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2019, 33(11):e22392.
- [49] DENG M, LIU B, SONG H, et al.  $\beta$ -Elemene inhibits the metastasis of multidrug-resistant gastric cancer cells through miR-1323/Cbl-b/EGFR pathway [J]. *Phytomedicine*, 2020, doi: 10.1016/j.phymed.2020.153184.
- [50] YAN Y, ZHENG L, ZHANG X, et al. Blockade of Her2/neu binding to Hsp90 by emodin azide methyl anthraquinone derivative induces proteasomal degradation of Her2/neu [J]. *Mol Pharm*, 2011, 8(5):1687-1697.
- [51] MUTO A, HORI M, SASAKI Y, et al. Emodin has a cytotoxic activity against human multiple myeloma as a Janus-activated kinase 2 inhibitor [J]. *Mol Cancer Ther*, 2007, 6(3):987-994.
- [52] SHI S, CAO H. Shikonin promotes autophagy in BXP-3 human pancreatic cancer cells through the PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Oncol Lett*, 2014, 8(3):1087-1089.
- [53] WANG Y, HE Q, CHIU J. Dioscin induced activation of p38 MAPK and JNK via mitochondrial pathway in HL-60 cell line [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, doi:10.1016/j.ejphar.2014.04.018.
- [54] CUI L, YANG G, YE J, et al. Dioscin elicits anti-tumour immunity by inhibiting macrophage M2 polarization via JNK and STAT3 pathways in lung cancer [J]. *Cell Mol Med*, 2020, 24(16):9217-9230.
- [55] 许秋菊, 侯莉莉, 胡国强, 等. 麦冬皂苷B诱导人宫颈癌HeLa细胞自噬的机制 [J]. *药学报*, 2013, 48(6):855-859.
- [56] MA Q, GAO F, HE X, et al. Antitumor effects of saikosaponin b2 on breast cancer cell proliferation and migration [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(2):1943-1951.
- [57] LONG J, PI X. Polyphyllin I promoted melanoma cells autophagy and apoptosis via PI3K/Akt/mTOR signaling pathway Polyphyllin I promoted melanoma cells autophagy and apoptosis via PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Biomed Res Int*, 2020, doi: 10.1155/2020/5149417.
- [58] CHENG F, YAN X, ZHANG M, et al. Regulation of RAW 264.7 cell-mediated immunity by polysaccharides from *Agaricus blazei* Murill via the MAPK signal transduction pathway [J]. *Food Funct*, 2017, 8(4):1475-1480.
- [59] HYUN J H, KIM S C, KANG J I, et al. Apoptosis inducing activity of fucoidan in HCT-15 colon carcinoma cells [J]. *Biol Pharm Bull*, 2009, 32(10):1760-1764.
- [60] HAN M H, LEE D S, JEONG J W, et al. Fucoidan induces ROS-dependent apoptosis in 5637 human bladder cancer cells by downregulating telomerase activity via inactivation of the PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Drug Dev Res*, 2017, 78(1):37-48.
- [61] YIN P, LIU X, QIU Y, et al. Anti-tumor activity and apoptosis-regulation mechanisms of bufalin in various cancers: New hope for cancer patients [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(11):5339-5343.
- [62] KANG X, XU Z, GONG Y, et al. Bufalin reverses HGF-induced resistance to EGFR-TKIs in EGFR mutant lung cancer cells via blockage of Met/PI3k/Akt pathway and induction of apoptosis [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, doi:10.1155/2013/243859.
- [63] DONG Y, LU B, ZHANG X, et al. Cucurbitacin E, a tetracyclic triterpenes compound from Chinese medicine, inhibits tumor angiogenesis through VEGFR2-mediated JAK2-STAT3 signaling pathway [J]. *Carcinogenesis*, 2010, 31(12):2097-2104.

[责任编辑 张丰丰]