

中药调控蛋白质磷酸化水平对肿瘤发生发展的影响

江始源, 司富春*, 王文彬, 刘子提, 张漂, 赵欣杰
(河南中医药大学 中医药科学研究院, 河南省中医方证信号传导重点实验室,
河南省中医方证信号传导国际联合重点实验室, 郑州 450046)

[摘要] 蛋白质磷酸化修饰是激活蛋白质生物活性参与细胞生命活动的主要途径之一,研究发现,人体内大约30%的蛋白质会经过不同程度、不同位点的磷酸化修饰。若蛋白质磷酸化修饰水平或位点出现异常,则会引起恶性肿瘤的发生与发展。恶性肿瘤一直是危害人类生命健康的疾病,据统计,全球每年有多达1 800多万的恶性肿瘤发生以及960多万的死亡病例。随着对蛋白质磷酸化修饰异常在肿瘤发生发展过程中的不断认知,针对蛋白质磷酸化修饰异常的药物治疗已经成为肿瘤治疗领域的研究热点。每味中药均可看作一个天然的分子库,其通过多成分、多靶点的优势,参与调控蛋白质磷酸化修饰水平,且副作用小,耐药性低,是目前调控蛋白质磷酸化修饰水平药物研发的主要来源之一。通过对国内外多个数据库的检索发现,从中药中提取的某些单体、部位及单味中药和中药复方均能通过调控蛋白质磷酸化水平影响肿瘤进展,发挥抗肿瘤效果,且效果较好。基于当前国内外中药对蛋白质磷酸化调节的研究现状,笔者整理相关资料发现,中药能通过调节蛋白质磷酸化水平抑制肿瘤细胞增殖、侵袭转移、血管新生及干细胞干性的维持,且通过促进凋亡等方式发挥抗肿瘤效果。为了明晰中药调节蛋白质磷酸化水平发挥抗肿瘤作用的分子机制,为中药抗肿瘤药物的研发及临床应用提供参考,此文对中药调节蛋白质磷酸化水平从不同途径发挥抗肿瘤作用的机制进行了综述。

[关键词] 肿瘤; 蛋白质磷酸化; 中药; 增殖; 凋亡; 肿瘤干细胞

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)20-0191-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20201965

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200723.1134.015.html>

[网络出版日期] 2020-7-23 13:22

Effect of Chinese Medicine Regulating Protein Phosphorylation on Tumorigenesis and Development

JIANG Shi-yuan, SI Fu-chun*, WANG Wen-bin, LIU Zi-ti, ZHANG Piao, ZHAO Xin-jie
(Henan Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine (TCM) Syndrome and Prescription in Signaling,
Henan International Joint Laboratory of TCM Syndrome and Prescription in Signaling, Academy of Chinese
Medical Sciences, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

[Abstract] Protein phosphorylation is one of the main ways to activate protein bioactivity and make it participate in cell life activities. Researches have shown that approximately 30% of proteins in the human body are modified by phosphorylation at different levels and at different sites. If the protein phosphorylation modification level or site is abnormal, it will cause the occurrence and development of malignant tumors. Malignant tumors have always been a kind of diseases that endanger human life and health. According to statistics, as many as 18 million malignant tumors and more than 9.6 million deaths occur every year worldwide. With the continuous recognition on the abnormality of protein phosphorylation modification in tumorigenesis and

[收稿日期] 20200223(018)

[基金项目] 河南省自然科学基金项目(162300410185);中国博士后科学基金面上项目(2015M582189);中国博士后科学基金特别资助项目(2016T90669)

[第一作者] 江始源,在读硕士,从事肿瘤中医方证研究,E-mail:18337173012@126.com

[通信作者] * 司富春,教授,博士生导师,博士,从事肿瘤中医方证研究,Tel:0371-65676778,E-mail:sifc2000@hotmail.com

development, the research and development of drugs for abnormality of protein phosphorylation modification has become a focus in the field of tumor therapy at present. Each traditional Chinese medicine (TCM) can be regarded as a natural molecular library, and it participates in the regulation of protein phosphorylation modification level with the advantages of multiple components and multiple targets, with slight side effect and low drug resistance, so TCM is one of the main sources of drug development for regulating protein phosphorylation modification levels. Through the search of multiple databases at home and abroad, it was found that certain monomers, parts extracted from TCM, single-TCM and TCM compounds can affect the tumor progression by regulating the level of protein phosphorylation and exert better anti-tumor effect. Based on the current research status of protein phosphorylation regulation by TCM at home and abroad, we found that TCM can inhibit tumor cell proliferation, invasion and metastasis, angiogenesis, and maintenance of stem cell stemness by regulating protein phosphorylation levels, and exert antitumor effects by promoting apoptosis. In order to clarify the molecular mechanism of TCM in regulating protein phosphorylation level and exerting antitumor effect, and provide evidences for the development and clinical application of antitumor TCM, the authors reviewed the mechanism of TCM in regulating protein phosphorylation level and exerting their antitumor effect from different ways in this paper.

[Key words] tumor; protein phosphorylation; traditional Chinese medicine; proliferation; apoptosis; tumor stem cells

蛋白质的磷酸化修饰是最为常见的翻译后修饰之一,通过磷酸化修饰可以使蛋白质构象发生改变,从而激活蛋白质生物活性,参与细胞生物过程。若蛋白质磷酸化途径异常,则会引起恶性肿瘤的发生^[1]。如Rb蛋白为经典的抑癌蛋白,正常情况下能将细胞周期阻滞在G₁期,而诸多细胞周期相关因子可通过磷酸化Rb蛋白使其失活而推动细胞周期的进行,增强细胞的增殖能力^[2]。B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)相关蛋白(Bad)为常见的促凋亡蛋白,正常情况下可通过与抗凋亡蛋白结合发挥促凋亡作用,当被磷酸化后,其与抗凋亡蛋白解离失去促凋亡作用,反而使细胞对凋亡有了更强的抵抗性^[3]。

调控蛋白质磷酸化水平是防治恶性肿瘤的重要途径之一,针对蛋白质磷酸化异常的药物研发已成为防治恶性肿瘤的研究热点^[4]。中药具有多成分、多靶点的特点且不易引起肿瘤细胞的耐药性,因此,其在治疗蛋白质磷酸化异常防治恶性肿瘤方面疗效显著。通过对中国知网(CNKI),万方,维普, Pubmed, Web of Science等国内外数据库检索发现,中药单体、单味中药及中药复方均能通过调控蛋白质磷酸化水平影响肿瘤细胞的增殖、凋亡、侵袭转移和血管新生及干细胞干性维持等生命活动,进而发挥抗肿瘤效果,为中药治疗恶性肿瘤提供了新的切入点。为了明确中药调控蛋白质磷酸化水平对肿瘤发生发展的影响机制以及为肿瘤靶向药物的研发提供参考,现综述如下。

1 中药调控蛋白质磷酸化抑制肿瘤细胞增殖

磷脂酰肌醇-3激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路在肿瘤细胞的信号传导中起着重要的作用,可以影响肿瘤细胞的增殖、存活、代谢重编程、侵袭/转移、以及抑制自噬和衰老等过程^[5]。当PI3K被磷酸化激活后,通过信号通路级联反应依次磷酸化Akt和mTOR,并诱导下游底物S6K和eIF4E结合蛋白1(4E-BP1)的磷酸化,释放eIF4E增强细胞mRNAs亚群的mRNA翻译,进而引起细胞的增殖与存活^[5-6]。研究发现,抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路相关蛋白的磷酸化激活可以达到抑制肿瘤细胞增殖的效果。姜黄素主要来源于中药姜黄的根茎,能通过剂量和时间依赖性显著降低食管癌细胞EC9706的磷酸化PI3K(p-PI3K),磷酸化Akt(p-Akt)蛋白表达水平,从而抑制食管癌细胞的增殖^[7]。白藜芦醇是从中药虎杖根茎提取的非黄酮类多酚化合物,在一定浓度范围内通过降低磷酸化-mTOR(p-mTOR)的表达水平,将肝癌细胞SMMC-7721阻滞于G₁期,抑制肝癌细胞的增殖^[8]。肺岩宁方由黄芪、白术、黄精、丹参、蜂房等多味中药组成,作用于肺腺癌细胞A549移植的裸鼠模型可以降低p-Akt的表达水平,进而影响缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)蛋白的表达,达到抑制肿瘤生长的目的,并且与顺铂有协同作用^[9]。

细胞外信号调节激酶1/2(ERK1/2)信号通路在细胞的增殖与凋亡等过程中发挥着重要作用。

ERK被磷酸化激活后,其进入核内激活下游转录因子参与癌细胞的增殖、分化、凋亡等^[10-11]。研究发现,抑制ERK通路可有效抑制癌细胞的增殖。红景天苷是中药红景天提取物的主要有效成分,可通过抑制丝裂原活化的细胞外信号调节激酶(MEK)的活性并下调磷酸化-ERK(p-ERK)表达,从而通过MEK/ERK信号通路抑制生长因子诱导的肺腺癌细胞A549的增殖^[12]。马铃薯属于药食同源的一种粮食作物,具有和胃健中、解毒消肿的功效,其提取液

可通过下调卵巢癌细胞HO-8910内的p-ERK1/2蛋白表达水平从而抑制卵巢癌的增殖^[13]。白桦脂酸是一类五环羽扇烷类三萜化合物,可以从蒲桃树叶、白桦树皮及酸枣仁中提取得到,其可通过磷酸化ERK而激活ERK信号通路促进自然杀伤细胞(NK)的表达,使NK细胞释放出颗粒酶B,穿孔素和干扰素(INF)- γ 等,从而杀伤胰腺癌细胞SW1990,抑制胰腺癌细胞的增殖^[14]。中药及其提取物还可以通过多种途径影响肿瘤细胞的增殖,见表1。

表1 中药调控蛋白质磷酸化水平抑制肿瘤细胞增殖

Table 1 Chinese medicines inhibit tumor cell proliferation by regulating protein phosphorylation

药物	肿瘤细胞系	作用机制
大黄酸	乳腺癌 MCF-7, SKBR-3, MDA-MB-231	大黄酸通过抑制EGFR和HER-2的酪氨酸激酶磷酸化,从而抑制丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)信号通路的磷酸化激活,达到抑制乳腺癌细胞增殖的作用 ^[15]
黄芪多糖	胃癌 SGC-7901	黄芪多糖通过抑制p-Akt蛋白表达,进而抑制下游多种激酶和转录因子的表达,发挥对胃癌细胞的增殖抑制作用 ^[16]
雪胆素甲	肺癌 NCI-H460, A549	雪胆素甲通过抑制STAT3的磷酸化以及与细胞周期相关的Aurora A蛋白磷酸化,诱导细胞周期G ₂ /M期发生阻滞,从而抑制肺癌细胞的增殖 ^[17]
长梗秦艽酮	肝癌 BEL-7402	长梗秦艽酮通过激活ERK1/2和Akt磷酸化,从而诱导S期细胞周期阻滞,抑制肝癌细胞增殖 ^[18]
灵芝	肺癌 A549, A427	灵芝提取物通过mTORC1通路抑制4E-BP1和S6K磷酸化激活,并通过抑制IGFR/P13K/Akt通路的激活,从而抑制肺癌细胞蛋白的合成,达到抑制肺癌增殖的目的 ^[19]

2 中药调控蛋白质磷酸化诱导肿瘤细胞凋亡

STAT1和STAT3属于信号转导和转录活化蛋白(STAT)家族重要成员,可参与调控与肿瘤发生发展相关的多个靶基因的转录,二者在肿瘤的发生发展中起着相反的作用^[20]。异常激活的STAT3通过与下游靶基因结合后可以引起与增殖、分化、周期和凋亡等相关蛋白的异常表达,从而引起肿瘤细胞的抗凋亡,促进细胞增殖^[21]。因此,通过抑制磷酸化STAT3(p-STAT3)的表达,可促进肿瘤细胞的凋亡。扶肺煎由生晒参、北沙参、黄芪、麦冬等多味中药组成,经多年临床验证对肺癌有确切疗效。作用于肺癌小鼠后可以下调p-STAT3的表达,并抑制Bcl-2, G₁/S-特异性周期蛋白-D₁(CyclinD₁), CDK4的表达,从而发挥抗肿瘤效果^[22]。消癌解毒方由白花蛇舌草、半枝莲、太子参、麦冬等多味中药组成,全方攻补兼施,共奏“抗癌祛毒、扶正祛邪”之功,临床上多用于癌症的治疗。石文静等^[23]将消癌解毒方应用于CT26荷瘤小鼠后,发现小鼠瘤组织中CT26细胞的p-STAT3及白细胞介素-6(IL-6)表达随着剂量的增高而逐渐降低,细胞凋亡率增加,说明消癌解毒方可以通过IL-6/STAT3信号通路诱导肿瘤细胞凋亡。

STAT1磷酸化激活后可通过抑制抗凋亡蛋白Bcl-2和Bax,激活凋亡相关蛋白如肿瘤坏死因子- α (TNF- α),半胱氨酸天冬蛋白酶(Caspases)等发挥促凋亡作用^[24]。一贯煎由生地黄、沙参、川楝子、当归等组成,治疗肝癌效果显著。谢斌等^[25]将其作用于肝癌小鼠模型后发现磷酸化两面神激酶1(p-JAK1)水平明显降低,p-STAT1蛋白水平明显升高,且STAT1下游癌基因可易位基因(C-myc),抗凋亡基因Bcl-2的表达受到了抑制,p53蛋白表达升高,细胞增殖受到抑制,凋亡明显增加。说明一贯煎可以通过磷酸化调控JAK1/STAT1信号通路,发挥促凋亡作用。中药及其提取物还可通过多种途径诱导肿瘤细胞凋亡,见表2。

3 中药调控蛋白质磷酸化抑制肿瘤细胞的侵袭与转移

肿瘤的侵袭与转移是导致肿瘤患者死亡的主要原因,抑制肿瘤细胞的侵袭和转移可有效改善患者生存状况。核转录因子- κ B(NF- κ B)通路广泛存在于人体多种组织细胞中,当NF- κ B通路被磷酸化激活后,可通过启动相关基因的转录,进而上调或者下调相关蛋白的功能来影响肿瘤细胞的侵袭转移活性^[31]。延龄草具有活血镇痛、祛风湿的功效,

表2 中药调控蛋白质磷酸化水平诱导肿瘤细胞凋亡

Table 2 Chinese medicines induce tumor cells apoptosis by regulating protein phosphorylation

药物	肿瘤细胞系	作用机制
川芎嗪	宫颈癌Hela	未磷酸化的Bad发挥促凋亡作用,磷酸化的Bad(p-Bad)发挥抗凋亡作用。川芎嗪通过降低p-Bad和Survivin的表达,诱导宫颈癌细胞凋亡 ^[26]
叶黄素	鼻咽癌C666-1	叶黄素通过磷酸化AMPK,负向调控mTOR的活性,抑制其下游底物S6K,S6蛋白的磷酸化激活,抑制鼻咽癌细胞蛋白合成,诱导凋亡 ^[27]
葫芦素B	淋巴瘤	葫芦素B通过抑制STAT3的磷酸化,进而下调抗凋亡蛋白Bcl-2和促凋亡蛋白Bax的表达,诱导淋巴瘤细胞凋亡 ^[28]
白花蛇舌草	肝癌HepG2	白花蛇舌草通过IL-6/STAT3信号通路抑制STAT3的磷酸化激活,从而下调抗凋亡基因Bcl-2 mRNA的表达,上调促凋亡基因Bax,Caspase-9 mRNA的表达,促进HepG2细胞凋亡 ^[29]
解毒化浊方	乳腺癌SK-BR-3	解毒化浊方通过抑制磷酸化人表皮生长因子受体2(p-HER-2)的表达,进而抑制其下游PI3K/Akt信号通路的激活,并调控凋亡相关蛋白Bad蛋白的磷酸化水平,诱导乳腺癌细胞凋亡 ^[30]

从延龄草中提取的延龄草皂苷可以明显抑制IKK的磷酸化水平,进而下调p-I κ B和p-p65的表达,阻滞NF- κ B信号通路。NF- κ B信号通路被抑制后,其下游的基质金属蛋白酶MMP-1, MMP-2和MMP-9的表达也相应下调,从而抑制骨肉瘤细胞的转移和侵袭能力^[32]。半边旗清热解毒、利水消肿,其提取物5F可以通过NF- κ B信号通路下调下游黏着斑激酶(FAK)蛋白磷酸化水平,明显下调p-FAK/FAK,抑制卵巢癌细胞HO-8910PM的侵袭转移能力^[33]。

上皮间质转化(EMT)是上皮细胞转化为间质细胞的过程,在肿瘤侵袭转移等过程中起着重要的

作用。其中,转化生长因子- β (TGF- β)在诱导EMT中发挥关键作用^[34]。白藜芦醇可通过TGF- β /Smad信号通路抑制p-Smads的表达,进一步抑制下游Snail基因表达,减弱其对E-钙黏蛋白的抑制作用,从而抑制结肠癌细胞LoVo的EMT,抑制其侵袭转移^[35]。养肝解毒散结方可通过抑制肝癌细胞Bel-7402中TGF- β_1 上调引起的Smad3磷酸化,进一步抑制Snail基因表达,从而增加E-钙黏蛋白的表达并抑制N-钙黏蛋白的表达,抑制EMT,达到抑制其侵袭转移的效果^[36]。中药及其提取物还可以通过多种途径抑制肿瘤细胞的侵袭与转移,见表3。

表3 中药调控蛋白质磷酸化水平抑制肿瘤细胞的侵袭与转移

Table 3 Chinese medicines inhibit tumor cells invasion and metastasis by regulating protein phosphorylation

药物	肿瘤细胞系	作用机制
大黄酸	卵巢癌SKOV3-PM4	大黄酸抑制Rac1/LIMK1/cofilin信号通路上相关蛋白的磷酸化水平,调控微丝肌动蛋白应力纤维和黏着斑形成,抑制卵巢癌细胞侵袭与转移 ^[37]
隐丹参酮	乳腺癌MDA-MB-231	隐丹参酮通过抑制c-Crs和FAK磷酸化水平,降低黏着斑翻转和肌动蛋白重塑,抑制MDA-MB-231细胞侵袭与转移 ^[38]
黄连素	鼻咽癌5-8F	黄连素通过抑制Ezrin蛋白的磷酸化激活,降低5-8F细胞的黏附和迁移能力,从而抑制鼻咽癌细胞的侵袭与转移 ^[39]
槲果藤	肾癌786-0	槲果藤下调p-mTOR蛋白的表达水平,抑制Akt/mTOR通路的活化,从而抑制肾癌细胞786-0的侵袭与转移 ^[40]
血府逐瘀汤	神经胶质瘤U251	血府逐瘀汤通过抑制JAK2/STAT3信号通路的磷酸化激活,降低下游靶基因MMP-2, MMP-9的表达,从而抑制神经胶质瘤细胞的侵袭与转移 ^[41]
健脾化痰汤	肝癌SMMC7221	健脾化痰汤通过降低p-Smad3表达水平,抑制N-钙黏蛋白和波形蛋白表达,并增加E-钙黏蛋白表达,抑制SMMC7221细胞中的EMT,从而抑制肝癌细胞的侵袭与转移 ^[42]

4 中药调控蛋白质磷酸化抑制肿瘤新血管生成

新血管生成是肿瘤生长和转移的重要组成部分。肿瘤细胞可通过新血管向远处进行扩散并获得营养,从而引起肿瘤的扩散与生长。因此,通过抑制肿瘤新血管的生成可有效治疗肿瘤。在肿瘤新血管生成的过程中,血管内皮生成因子(VEGF)起着重要作用^[43]。目前,PI3K/Akt信号通路在肿瘤

血管生成过程中的作用是研究较为深入的通路之一。PI3K/Akt信号通路被激活后可通过下游靶基因上调HIF-1 α 的表达,而HIF-1 α 又能够促进VEGF的表达,VEGF作为一种十分重要的血管生成诱导剂,其可以通过自身的活化以及活化PI3K/Akt信号通路2种方式,增加肿瘤血管的通透性,进而促进肿瘤新血管生成^[44]。

白花蛇舌草清热解毒、消痛散结,能显著抑制 p-Akt 蛋白的表达水平,调控 PI3K/Akt 信号通路抑制下游 VEGF 和 HIF-1 α 的表达,从而抑制肝癌 HepG2 细胞裸鼠皮下移植瘤模型的血管新生^[45]。大戟泻水逐饮、消肿散结,其根部提取物可通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的磷酸化激活抑制 VEGF 和 HIF-1 α 的表达,抑制肝癌细胞 MCF-7 血管

新生^[46]。全蝎息风止痉、解毒散结,其提取物蝎毒多肽可上调人第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因(PTEN)的表达,并通过抑制 p-Akt 蛋白的表达,调控 PI3K/Akt 信号通路,抑制下游 HIF-1 α 表达,从而抑制 H22 肝癌皮下荷瘤模型小鼠血管生成^[47]。中药及其提取物还可以通过多种途径抑制肿瘤新血管生成,见表 4。

表 4 中药调控蛋白质磷酸化水平抑制肿瘤新血管生成

Table 4 Chinese medicines inhibit tumor angiogenesis by regulating protein phosphorylation

药物	肿瘤细胞系	作用机制
去甲斑蝥素	结肠癌 LOVO	去甲斑蝥素通过抑制 VEGFR2/MEK/ERK 通路的磷酸化激活,抑制内皮细胞增殖和内皮细胞的运动而抑制新血管生成 ^[48]
白花丹素	结肠癌 HCT116 前列腺癌 PC-3	白花丹素通过抑制 Ras/Rac/cofilin 信号通路的磷酸化激活,抑制 VEGF 诱导的肿瘤新血管的生成以及肿瘤生长 ^[49]
人参皂苷 Rg ₃	肺癌 Lewis	人参皂苷 Rg ₃ 通过抑制 p-ERK 蛋白的表达,从而抑制 ERK 通路的活化,进而调节体内 VEGF 和碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)的表达来抑制肺癌新血管的生成 ^[50]
二陈汤	肺癌 Lewis	二陈汤加沙参、麦冬可以通过显著降低肿瘤组织 p-JNK 蛋白的表达,抑制 JNK 磷酸化这一途径进而降低 VEGFR-2 蛋白的表达,发挥抗肿瘤新血管生成的作用 ^[51]

5 中药调控蛋白质磷酸化抑制肿瘤细胞成球能力

肿瘤内存在一小部分具有干细胞特征的细胞,这部分细胞被称为肿瘤干细胞。肿瘤干细胞具有自我更新能力、多向分化潜能和高致瘤性的特性,这使得肿瘤干细胞具有能够重构原发性肿瘤组织的细胞异质性,是维持肿瘤发生、生长、转移和复发的根源,也是肿瘤对化疗药物产生耐药性的根源^[52]。因此,抑制肿瘤干细胞干性的维持能有效抵抗抗肿瘤耐药性的产生,增大肿瘤治愈的机会。

紫草素能够通过降低 p-PI3K, p-Akt 蛋白的表达抑制 PI3K/Akt 信号通路的激活,抑制脑胶质瘤中肿瘤干细胞的干性维持,减少其二代肿瘤细胞球形成数量^[53]。紫花牡荆素能够通过 PI3K/Akt 通路降低 p-Akt 蛋白的表达,抑制小细胞肺癌 H446 细胞系干样细胞的自我更新能力,进而抑制肿瘤球形成^[54]。蔓荆子总黄酮具有靶向抑制肿瘤干细胞的作用,可上调 p-MAPK,下调 p-Akt 蛋白的表达水平,通过 MAPK/Akt 信号通路抑制肝癌细胞 SMMC-7221 和 MHCC97H 的自我更新作用^[55]。芹菜素能够通过上调 Scr 同源结构域 2 磷酸酶-1 (SHP-1) 蛋白的表达,进而降低 STAT3 蛋白磷酸化水平,参与抑制 MHCC97 肝癌细胞球形成,发挥靶向肝癌干细胞作用^[56]。

6 小结与展望

恶性肿瘤的防治一直是医学界研究的重点难点,随着对恶性肿瘤发生发展过程中分子机制的认

识不断深入,从蛋白质磷酸化途径进行抗癌药物的研发已经成为了肿瘤治疗领域的研究热点。由于肿瘤发生发展过程中多因素及多基因的参与,单一靶向药物往往不能取得满意的效果,而中药在防治肿瘤过程中多成分、多靶点的优势逐渐凸显。中药单体、中药以及中药复方能通过调节异常磷酸化蛋白质的表达水平从而调控多条与肿瘤发生发展相关的信号通路,通过增殖、凋亡、侵袭转移、血管新生和抑制肿瘤干细胞干性等多种途径抑制肿瘤的进展,表现出了巨大的潜力。

虽然中药在通过调控蛋白质磷酸化途径而发挥抗肿瘤效果方面效果显著,但由于其成分复杂,以及现今中医药理论发展制约,目前的研究报道主要集中在中药单体上,从中药及中药复方整体来探讨其抗肿瘤机制的研究尚且不足。如何将中医药理论与肿瘤发生发展的分子机制相结合,充分发挥中医药抗肿瘤的优势,依旧需要进行不断地探索。

[参考文献]

[1] SINGH V, RAM M, KUMAR R, et al. Phosphorylation: implications in cancer [J]. Protein J, 2017,36(1):1-6.
[2] BARNOUD T, DONNINGER H, CLARK G J. Ras regulates Rb via NORE1A [J]. J Biol Chem, 2016, 291(6):3114-3123.
[3] PAREJA F, MACLEOD D, SHU C, et al. PI3K and Bcl-2 inhibition primes glioblastoma cells to apoptosis

- through downregulation of Mcl-1 and Phospho-Bad [J]. *Mol Cancer Res*, 2014, 12(7):987-1001.
- [4] TANG H, DAI Z, QIN X, et al. Proteomic identification of protein tyrosine phosphatase and substrate interactions in living mammalian cells by genetic encoding of irreversible enzyme inhibitors[J]. *J Am Chem Soc*, 2018, 140(41):13253-13259.
- [5] AOKI M, FUJISHITA T. Oncogenic roles of the PI3K/AKT/mTOR Axis[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2017, 407:153-189.
- [6] HSIEH A C, COSTA M, ZOLLO O, et al. Genetic dissection of the oncogenic mTOR pathway reveals druggable addiction to translational control via 4EBP-eIF4E[J]. *Cancer Cell*, 2010, 17(3):249-261.
- [7] 涂启敏, 黄宏灵. PI3K/Akt/mTOR在姜黄素抑制食管癌细胞增殖中的作用[J]. *解剖学研究*, 2018, 40(3):174-177.
- [8] 王坦, 张艳群, 曾永联, 等. 白藜芦醇抑制人肝癌 SMMC-7721 细胞增殖并降低 mTOR 蛋白磷酸化水平[J]. *中国药理学通报*, 2017, 33(9):1309-1314.
- [9] 张铭, 徐振晔, 白冰, 等. 肺岩宁方下调裸鼠人肺腺癌细胞移植瘤中磷酸化 Akt 和缺氧诱导因子 1 α 蛋白表达[J]. *中西医结合学报*, 2008, 6(6):616-620.
- [10] ELUKA-OKOLUDOH E, EWUNKEM A J, THORPE S, et al. Diepoxybutane-induced apoptosis is mediated through the ERK1/2 pathway [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2018, 37(10):1080-1091.
- [11] PARK H, AHN S H, JUNG Y, et al. Leptin suppresses glutamate-induced apoptosis through regulation of ERK1/2 signaling pathways in rat primary astrocytes [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44(6):2117-2128.
- [12] 明拂晓, 靳彩玲, 赵树鹏, 等. 红景天苷通过下调 ERK1/2 信号通路抑制肺癌 A549 细胞的增殖作用 [J]. *中药新药与临床药理*, 2016, 27(2):225-230.
- [13] 何金英, 赵鹏伟, 姚星宇, 等. 马铃薯提取液对人卵巢癌细胞株 HO-8910 增殖及磷酸化 ERK1/2 蛋白表达的影响 [J]. *山东医药*, 2016, 56(19):28-30.
- [14] 姚义荣, 王营, 刘军权, 等. 白桦脂酸对人 NK 细胞杀伤 SW1990 胰腺癌细胞影响及机制探讨 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2015, 22(1):34-38.
- [15] 林雅军, 甄永苏. 大黄酸对肿瘤细胞 EGFR 和 HER-2 靶点的作用及其作用机制 [J]. *癌症进展*, 2008, 6(3):338.
- [16] 吴军, 张俊玲, 王婧, 等. 黄芪多糖通过抑制磷酸化蛋白激酶 B 表达增强阿帕替尼抗胃癌细胞作用的研究 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2017, 17(6):731-734.
- [17] 陈育林, 咸婧, 肖翠, 等. 雪胆素甲诱导非小细胞肺癌系 NCI-H460 和 A549 的凋亡效应及其作用机制初探 [J]. *中国药理学通报*, 2017, 33(7):922-927.
- [18] 章漳, 段朝辉, 丁佩, 等. 长梗秦艽酮通过调节 Akt 和 ERK1/2 通路抑制人肝癌 BEL-7402 细胞生长 [J]. *中国中药杂志*, 2009, 34(24):3277-3280.
- [19] SOHRETOGLU D, ZHANG C, LUO J, et al. ReishiMax inhibits mTORC1/2 by activating AMPK and inhibiting IGFR/PI3K/Rheb in tumor cells [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2019, 4:21.
- [20] AVALLE L, PENSA S, REGIS G, et al. STAT1 and STAT3 in tumorigenesis: a matter of balance [J]. *JAKSTAT*, 2012, 1(2):65-72.
- [21] FATHI N, RASHIDI G, KHODADADI A, et al. STAT3 and apoptosis challenges in cancer [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 117:993-1001.
- [22] 陈观平, 王刚, 汪一帆, 等. 扶肺煎对 Lewis 肺癌移植瘤的抑制作用及机制研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2016, 34(12):2935-2937.
- [23] 石文静, 谭佳妮, 沈卫星, 等. 消癌解毒方对 CT26 荷瘤小鼠 IL-6/STAT3 信号通路的影响 [J]. *辽宁中医杂志*, 2018, 45(6):1289-1292, 1345.
- [24] 妥少勇, 窦长武, 王宏伟, 等. STAT1 基因与肿瘤及其放疗关系的研究进展 [J]. *临床神经外科杂志*, 2015, 12(5):392-395.
- [25] 谢斌, 谢雄, 饶斌, 等. 一贯煎对肝癌 JAK1/STAT1 信号通路及其下游凋亡相关蛋白表达的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(18):100-104.
- [26] 张涛, 宋庆娇, 荣光影, 等. 川芎嗪对宫颈癌 Hela 细胞磷酸化 Bad 蛋白和 Survivin 蛋白表达的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(11):2605-2607.
- [27] 沈敏, 刘辉, 万俐佳. 叶黄素对鼻咽癌 C666-1 细胞的抑制作用及其机制 [J]. *中国药房*, 2016, 27(1):53-55.
- [28] DING X, CHI J, YANG X, et al. Cucurbitacin B synergistically enhances the apoptosis-inducing effect of arsenic trioxide by inhibiting STAT3 phosphorylation in lymphoma Ramos cells [J]. *Leuk Lymphoma*, 2017, 58(10):2439-2451.
- [29] 孙超, 吴铭杰, 江泽群, 等. 白花蛇舌草有效成分 2-羟基-3-甲基蒽醌通过 IL-6/STAT3 信号通路诱导肝癌细胞凋亡作用机制 [J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(12):5346-5350.
- [30] 胡升芳, 谷焕鹏, 凌云, 等. 解毒化浊方对 HER-2 阳性乳腺癌细胞 PI3K/Akt 信号通路相关蛋白表达的影响 [J]. *上海中医药杂志*, 2018, 52(3):77-80.
- [31] 杨子恒, 张英, 刘海京, 等. NF- κ B 在原发性肝细胞癌侵袭转移中的作用研究进展 [J]. *临床医学研究与与*

- 实践, 2018, 3(31):197-198.
- [32] 李文军, 康红兵, 杨立, 等. 延龄草皂苷通过NF- κ B/MAPK信号通路调控MMPs表达并抑制骨肉瘤Saos-2细胞的迁移和侵袭[J]. 肿瘤, 2016, 36(9): 968-976.
- [33] 何太平, 莫丽儿, 梁念慈. 半边旗提取物5F对HO-8910PM细胞中NF- κ B和FAK蛋白表达的影响[J]. 肿瘤防治杂志, 2005, 12(8):565-568.
- [34] DONGRE A, WEINBERG R A. New insights into the mechanisms of epithelial-mesenchymal transition and implications for cancer [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(2):69-84.
- [35] JI Q, LIU X, HAN Z, et al. Resveratrol suppresses epithelial-to-mesenchymal transition in colorectal cancer through TGF-beta1/Smads signaling pathway mediated Snail/E-cadherin expression [J]. *BMC Cancer*, 2015, doi:org/10.1186/s12885-015-1119-y.
- [36] HU B, AN H M, YAN X, et al. Traditional Chinese medicine formulation Yanggan Jiedu Sanjie inhibits TGF-beta1-induced epithelial-mesenchymal transition and metastatic potential in human hepatocarcinoma Bel-7402 cells [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2019, 19(1):1-8.
- [37] 唐敏, 李鸿, 周国梅, 等. 大黄酸调控Rac1/LIMK1/cofilin信号通路抑制卵巢癌细胞运动与侵袭[J]. 中国药理学通报, 2016, 32(3):366-372.
- [38] 周南阳, 赵虹. 隐丹参酮对乳腺癌MDA-MB-231细胞迁移、侵袭的影响及其机制[J]. 中国现代医生, 2017, 55(35):16-20.
- [39] HUANG D, WANG W, FENG Z, et al. Berberine inhibits the invasion and metastasis of nasopharyngeal carcinoma cells through Ezrin phosphorylation [J]. *J Cent S Univ Med Sci*, 2011, 36(7):616-623.
- [40] 林海, 严杰, 应旭旻. 中药槲果藤下调p-mTOR抑制肾癌细胞侵袭和迁移[J]. 云南中医学院学报, 2015, 38(1):27-30.
- [41] 刘建民, 黄良文, 朱旭红, 等. 3种活血化瘀中药复方含药血清对神经胶质瘤U251细胞JAK/STAT信号通路的影响[J]. 中国药房, 2017, 28(16):2176-2179.
- [42] ZHONG C, ZHANG Y F, HUANG J H, et al. The Chinese medicine, Jianpi Huayu decoction, inhibits the epithelial mesenchymal transition via the regulation of the Smad3/Smad7 cascade [J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(6):2694-2711.
- [43] CARMELIET P, JAIN R K. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis [J]. *Nature*, 2011, 473(7347):298-307.
- [44] 黄娅娟, 翟淑娟, 刘洋, 等. 与肿瘤血管生成相关的信号通路的研究进展 [J]. 重庆医学, 2018, 47(A01):66-68.
- [45] 章尤权, 王清泰, 陈旭征, 等. 白花蛇舌草对人肝癌HepG2细胞裸鼠皮下移植瘤PI3K/Akt信号通路的影响 [J]. 肿瘤基础与临床, 2015, 28(4):277-280.
- [46] YANG Y, CONG H, HAN C, et al. 12-Deoxyphorbol 13-palmitate inhibits the expression of VEGF and HIF-1alpha in MCF-7 cells by blocking the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Oncol Rep*, 2015, 34(4):1755-1760.
- [47] 隋文文, 张维东, 武利存, 等. 蝎毒多肽促进5-氟尿嘧啶抑制H₂₂肝癌血管生成的作用机制研究 [J]. 中草药, 2014, 45(3):392-397.
- [48] ZHANG L, JI Q, LIU X, et al. Norcantharidin inhibits tumor angiogenesis via blocking VEGFR2/MEK/ERK signaling pathways [J]. *Cancer Sci*, 2013, 104(5):604-610.
- [49] LAI L, LIU J, ZHAI D, et al. Plumbagin inhibits tumour angiogenesis and tumour growth through the Ras signalling pathway following activation of the VEGF receptor-2 [J]. *Br J Pharmacol Chemother*, 2012, 165(4b):1084-1096.
- [50] 许霞辉, 贺兼斌, 张平. 人参皂苷Rg₃联合苏拉明对小鼠肺癌生长影响及其机制的探讨 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2013, 20(2):97-101.
- [51] 王子卿, 李燕, 王芬, 等. 二陈汤加沙参、麦冬对Lewis肺癌小鼠免疫功能及肿瘤血管生成的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2019, 26(8):40-45.
- [52] DAWOOD S, AUSTIN L, CRISTOFANILLI M. Cancer stem cells: implications for cancer therapy [J]. *Oncology: Williston Park*, 2014, 28(12):1101-1107, 1110.
- [53] 刘静, 笄祖科, 李振, 等. 紫草素对脑胶质瘤干细胞干性维持的相关研究 [J]. 中国药理学通报, 2016, 32(1):49-54.
- [54] 易恒仲, 龙灵芝, 周源, 等. 紫花牡荆素对H446细胞系肺癌干样细胞球形形成能力和p-Akt蛋白表达的影响 [J]. 湖南师范大学学报:医学版, 2015, 12(3):3-6.
- [55] 李辉, 陈碧, 邹辉, 等. 蔓荆子总黄酮抑制肝细胞癌球形形成与激活AMPK抑制AKT相关 [J]. 湖南师范大学学报:医学版, 2016, 13(3):5-7.
- [56] 崔迎红, 陈阿, 许畅, 等. 芹菜素上调SHP-1蛋白表达抑制肝癌MHCC97H细胞STAT3磷酸化及球形形成 [J]. 湖南师范大学学报:医学版, 2018, 15(5):1-4.

[责任编辑 张丰丰]