

中医药通过调控自噬治疗胃癌及癌前病变的研究现状

马佳乐¹, 李慧臻^{2*}, 赵双梅², 杨岩², 李苗苗¹, 马德斌¹

(1. 天津中医药大学, 天津 301617; 2. 天津中医药大学第二附属医院, 天津 300250)

[摘要] 胃癌是消化系统最常见的恶性肿瘤之一,胃癌前病变则是正常胃黏膜恶性发展成胃癌过程里的一个长期阶段,胃癌及癌前病变临床难以治愈,预后较差,且对患者的日常生活质量有着严重消极影响。近几年,对于细胞自噬的相关研究一直位于自然生命科学领域的前沿,通过调控细胞自噬以治疗胃癌前病变,预防胃癌已成为了时下研究热点。自噬是细胞在将部分多余或受损的胞质、蛋白及细胞器包裹,形成自噬体,并与溶酶体相结合,将内容进行降解的过程。自噬对不同细胞及同一细胞的不同阶段具有双向作用,较低水平的自噬对癌细胞具有杀伤作用,而在缺氧、饥饿、感染等应激条件下,或自噬清除胞内受损蛋白质,细胞器功能异常时,自噬对癌细胞的生长和增殖会起到促进作用。中医药对胃癌及癌前病变的治疗具有较好的疗效,且毒性较低,患者易于接受。在现阶段,以细胞自噬为切入点,探讨中医药防治胃癌及癌前病变的研究已经深入开展,越来越多的实验研究结果证实,中医药可通过干预多种自噬相关基因、信号通路及细胞器,对胃癌细胞自噬过程进行调控,发挥抗肿瘤的作用。现对中医药调控细胞自噬以治疗胃癌及癌前病变的相关研究进行综述,旨在未来中医药在调节自噬相关研究中提供一定参考。

[关键词] 自噬; 中医药; 胃癌; 胃癌前病变; 研究进展

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)04-0233-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20202228

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200903.0824.004.html>

[网络出版日期] 2020-9-3 10:33

Research Status of Traditional Chinese Medicine in Treating Gastric Cancer and Precancerous Lesion of Gastric Cancer by Regulating Autophagy

MA Jia-le¹, LI Hui-zhen^{2*}, ZHAO Shuang-mei², YANG Yan², LI Miao-miao¹, MA De-bin¹

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

2. The Second Affiliated Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300250, China)

[Abstract] Gastric cancer is one of the most common malignant tumors in the digestive system, and precancerous lesion of gastric cancer (PLGC) represents a long-term stage in the process of malignant development of normal gastric mucosa into gastric cancer. Gastric cancer and precancerous lesions are difficult to cure clinically, leaving poor prognosis and a serious negative impact on the quality of daily life of patients. In recent years, studies on cell autophagy have been at the forefront of the natural life science. Regulating autophagy to treat precancerous lesions and prevent gastric cancer has become nowadays a hot topic. Autophagy is a process in which cells enclose some redundant or damaged cytoplasm, proteins and organelles to form autophagosomes, and bind to lysosomes to degrade the contents. Autophagy has bidirectional effect on different cells and different stages of the same cell. Autophagy at a lower level can kill cancer cells, while autophagy can promote the growth and proliferation of cancer cells under stress conditions such as hypoxia, hunger and infection, or when autophagy clears damaged proteins in cells and organelle function is abnormal. Traditional

[收稿日期] 20200614(022)

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81573889)

[第一作者] 马佳乐,在读硕士,从事中医药防治消化系统疾病的研究,E-mail:1061503698@qq.com

[通信作者] *李慧臻,博士,教授,主任医师,从事中西医结合治疗消化系统疾病的研究,E-mail:ctjenny@126.com

Chinese medicine (TCM), which has low toxicity and easy acceptance by patients, has a positive effect on the treatment of gastric cancer and PLGC. At present, studies on the prevention and treatment of gastric cancer and PLGC by TCM have been carried out in depth with cell autophagy as the breakthrough point. More and more research results have confirmed that TCM can regulate the autophagy process of gastric cancer cells and play an anti-tumor role by interfering with various autophagy related genes, signal pathways and organelles. This paper summarizes the studies on the regulation of cell autophagy by TCM in the treatment of gastric cancer and precancerous lesions, so as to provide references for future studies on the regulation of autophagy by TCM.

[Key words] autophagy; traditional Chinese medicine; gastric cancer; precancerous lesion of gastric cancer; research progress

2018年癌症统计表明,全球胃癌发病数已达103.4万之多^[1]。流行病学显示,我国是胃癌高发地区,发病数及死亡数各占全球总数的42.6%,45.0%^[2]。正常胃黏膜细胞并不是“一跃”形成癌细胞的,而是需要经过多阶段的癌变过程,即CORREA^[3]提出的“正常胃黏膜-慢性浅表性胃炎-慢性萎缩性胃炎-肠上皮化生-异型增生-胃癌”模式。随着我国人口老龄化情况加剧,消化道恶性肿瘤的发病率逐步上升,如何治疗胃癌前病变(PLGC),预防胃癌已成为全社会关注、重视的焦点问题^[4]。关于细胞自噬防治胃癌的相关研究一直处于前沿科学领域,自噬广泛参与了PLGC的发生、发展过程,调控细胞的自噬可能成为防治胃癌及癌前病变的重要靶点之一。自噬即为机体进行的自我吞噬机制,正常情况下,自噬将细胞中错误变形、衰老蛋白质及多余的细胞器传递到溶酶体进行降解,降解的产物再重复循环利用以供给新的生物合成,从而使正常细胞维持稳定状态^[5]。若机体出现饥饿、感染、缺氧等应激反应时,自噬可清除具有促癌性的蛋白质及细胞器,防止正常细胞出现癌变;但已癌变的细胞则可通过自噬机制获取营养,并抑制促凋亡因子从而逃避凋亡,加快了癌细胞的增殖、转移^[6]。自噬发挥着“双刃剑”的效果,对胃癌及癌前病变的发生、发展有促进和抑制两方面的作用。中药具有多靶点、整体调治及不良反应少等突出优点,可通过干预机体免疫反应及炎性因子的释放,达到延阻PLGC进程的作用,并可调控血管内皮生长因子、原癌基因和抑癌基因,以防止胃肿瘤细胞生长、增殖^[7]。近几年,中医药以自噬为切入点防治胃癌及前病变的研究日益增多,现将与中医药干预胃癌及癌前病变自噬的研究现状进行综述。

1 自噬相关基因(ATG)

ATG的协同干预对细胞自噬有着至关重要的作用,目前人类发现的自噬形成或特异性调控的

相关基因已在30种以上^[8]。目前,中医药主要围绕ATG1,ATG6,ATG8及其同系物对胃癌及癌前病变影响进行研究。

1.1 自噬相关基因在胃癌及癌前病变中的机制

1.1.1 ATG1/Unc-51样激酶1(ULK1) ATG1及其同系物Unc-51样激酶1是自噬中最上游的因子,接收中枢自噬启动信号,并将他们传送到下游因子,干预自噬^[9]。ULK1与自噬相关蛋白ATG13,ATG101等结合形成ULK1复合体,腺苷单磷酸依赖型蛋白激酶(AMPK),哺乳动物雷帕霉素激酶复合体1(TORC1)是ULK1的主要调节激酶。正常情况下TORC1可抑制ULK1活性,但在“饥饿”诱导下,AMPK可抑制mTORC1,激活ULK1^[10-11]。CHEN等^[12]发现,在胃癌组织中ULK1 mRNA和蛋白明显增高,而在周围正常组织中却相对较低,ULK1被siRNA敲减后,胃癌细胞的生长、增殖水平降低。ULK1与胃癌分期及预后有一定的联系。

1.1.2 ATG6/Beclin-1 ATG6的同系物Beclin-1又称BECN1基因,是上述ULK1的下游靶点,可通过进化保守区(ECD)与Ⅲ型P13K形成复合物,调动相关蛋白质参与自噬,并对其他ATG的定位发挥引导作用^[13]。其复合体有3种,Beclin1-PI3K-Atg14复合体对Vps34进行激活与结合,在自噬体早期发挥重要作用,而根据不同分子的作用,该复合物对自噬会起到诱导或抑制双向影响;Beclin1-PI3K-UVRAG复合体有助于自噬体成熟;Beclin1-PI3K-UVRAG-Rubicon复合体则对自噬体形成有负性调控作用^[14]。在胃癌及癌前病变的发展过程中,Beclin1升高可能与肿瘤细胞的逃逸自噬性机制有一定相关^[15]。

1.1.3 ATG8/微管相关蛋白1轻链3(MAPLC3)

ATG8的同系物微管相关蛋白1轻链3是人类发现的首个自噬小体膜蛋白,该蛋白包括LC3A,LC3B,LC3B2及LC3C,各类型均可表现为LC3-I,

LC3-II^[16]。在自噬过程中,由Atg4B半胱氨酸蛋白酶催化裂解而成的LC3-I具有细胞浆可溶性,其被暴露的末端甘氨酸与磷脂酰乙醇胺(PE)发生作用,形成膜结合形式的LC3-II,并持续定位于自噬泡膜表面上;当自噬体与溶酶体结合后开始水解时,Atg4B通过去脂化,使LC3-II转化回LC3-I以重新“可回收”利用^[17]。因此,LC3-II的表达水平与自噬呈正相关关系,是检测细胞自噬的关键标志物。

1.1.4 p62蛋白 p62蛋白的氨基酸序列中含有多个结构域,各结构域可与相关蛋白质结合产生作用。位于321与342氨基酸残基间的LIR结构域可介导p62与LC3进行结合^[18];p62蛋白也可通过PB1结构域与LC3结合^[19];UBA结构域可使p62与自噬的底物蛋白质发生作用,将自噬的底物以p62寡聚体的形式,经传递至溶酶体后被降解,此即选择性自噬^[20]。因此,p62与细胞自噬呈负向关系。

1.2 中医药调控自噬相关基因研究

1.2.1 中医药防治胃癌前病变的相关研究 胡平等^[21]构建大鼠PLGC模型发现,模型组模LC3-II/LC3-I,LC3及Beclin-1表达水平较低,p62表达水平则较高,提示细胞自噬被抑制;而化痰消瘀方各组的LC3-II/LC3-I升高,LC3及Beclin-1明显增加,p62降低,表明化痰消瘀方可恢复被抑制的自噬。朱飞叶等^[22]实验中,乐胃饮通过上调PLGC大鼠胃黏膜中Beclin1表达,促进细胞自噬以防治PLGC。陈末等^[23]建立幽门螺杆菌(Hp)相关性胃炎小鼠模型后发现,灭幽汤可下调胃黏膜中哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)表达,调控自噬,抑制胃黏膜炎症,治疗中焦湿热型Hp相关性胃炎。

1.2.2 中医药防治胃癌的相关研究 龚永昌等^[24]发现,姜黄素在促进LC3-II表达的同时,LC3-I表达并没有降低,p62也出现升高,认为姜黄素使细胞自噬体降解受到阻碍,导致LC3-II堆积,表明姜黄素可抑制自噬流,增加自噬体数量,以发挥抑癌作用。李湛全等^[25]发现,白芍总苷联合天冬酰胺酶后可提高LC3-II和p62表达,从而诱导细胞自噬以抑制胃癌SGC-7901,AGS细胞增殖;而白芍总苷联合自噬诱导剂海藻糖可增高LC3-I的表达水平,抑制LC3-I向LC3-II转化,起到抑制自噬的作用。李朝燕等^[26]发现,胃肠安可增加自噬小体及囊泡含量逐增加,上调LC3-II,Beclin1,ATG5及ATG7表达水平,减低p62表达水平,并促使LC3-I向LC3-II转化,从而诱导细胞自噬,防止癌细胞增殖。王霞等^[27]实验中,猫人参可上调自噬标记蛋白LC3B的

表达,下调p62表达,其抑癌作用与调控自噬有关。此外,重楼皂苷I^[28]、槐耳清膏^[29]、桑葚花色苷^[30]、健脾养正消癥方^[31]、白藜芦醇^[32]、小檗碱^[33]等均可通过调控自噬相关基因,诱导癌细胞自噬,起到抗恶性肿瘤的效果。

在自噬整个过程中基因发挥影响的详细理论机制尚未阐明,还需继续探索、验证。同时,在PLGC及胃癌不同发展阶段的中医药对于基因的调控作用也需要进一步深入研究。

2 自噬相关信号通路

2.1 自噬相关信号通路在胃癌及癌前病变中的作用机制

2.1.1 磷脂肌醇3-激酶/蛋白激酶B/mTOR(PI3K/Akt/mTOR)信号通路 PI3K是细胞质中p85和p110构成的异源性二聚体,Akt则是该通路的中心分子,Akt被激活后可将其底物磷酸化,影响体内癌细胞的增殖、凋亡。mTOR则是Akt的下游效应分子之一,mTOR对细胞自噬有负性调控作用,Akt可直接使mTOR发生磷酸化而激活,从而影响mTOR上游基因的表达^[34]。在营养充足时,PI3K与Akt使mTOR激活,并形成mTORC1复合体,抑制ULK1激活,导致自噬受阻;在营养不足时,mTORC1受到抑制,mTORC1复合体形成受到阻碍,ULK1得以活化,从而诱导自噬^[35]。此外,Akt与Beclin-1结合可促使自噬膜修饰,诱导胃黏膜细胞发生自噬^[36]。

2.1.2 p53蛋白/AMPK/mTOR信号通路 AMPK是细胞中调控细胞能量代谢的传感器,p53则是细胞自噬和凋亡的“交叉点”,既可导致细胞凋亡,又可引导细胞自噬^[37]。p53作为自噬重要的调控因子,可促使Sestrin1/2与AMPK的Thr172发生磷酸化或激活 β_1 、 β_2 亚基,以激活AMPK,活化后的AMPK可磷酸化TOR1调节相关蛋白Raptor,抑制mTORC1活性,或直接磷酸化ULK1,从而调节细胞自噬^[38]。

2.1.3 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路

MAPK是具有干预肿瘤细胞的生长、凋亡的作用。具有高度保守性的MAPK通路,有多条并行通路,其中p38 MAPK通路是诱导自噬的关键^[39]。炎症因子、应激状态等因素可刺激p38蛋白酪氨酸和苏氨酸发生双磷酸化,激活后的p38 MAPK传递至细胞核,通过调控相关转录因子,诱导自噬^[40]。

2.1.4 Janus激酶/信号转导及转录激活因子3(JAK/STAT3)信号通路 JAK/STAT3通路由上游JAKs家族和下游STATs家族构成,多种炎症因子与JAK

发生磷酸化,激活的JAK会与STAT蛋白相结合,使STAT蛋白发生磷酸化而激活^[41]。STAT3是STATs家族的成员之一,参与多种生物过程的转录,具有调控细胞自噬的作用。STAT3蛋白被激活后,可通过调控其下游BECN1基因的表达,从而影响胃组织细胞增殖、凋亡^[42]。

2.2 中医药调控自噬相关信号通路的研究 田丽等^[43]发现,天名精提取物萜类化合物Telekin可明显抑制胃癌细胞HGC-27中p-PI3K, p-Akt, p-mTOR, p62, LC3- I表达水平,而促进p-ULK1, p-Beclin1, LC3- II表达,使PI3K/Akt/mTOR通路传导障碍,以起到诱导自噬,杀伤胃癌细胞的作用。许文彬等^[44]建立Hp感染胃癌小鼠模型,以清热化湿方干预后发现胃黏膜中Akt, Beclin-1水平减低,证实清热化湿法方具有抑制PI3K/Akt信号,促进自噬的作用。王娟娟等^[45]发现重楼醇提物单体pp-10可上调LC3,下调p62, p-Akt蛋白表达水平,也使Akt下游分子p-mTOR, p-p70S6K降低,从而抑制PI3K/Akt/mTOR通路诱导自噬。孙悦等^[46]发现,芹菜素也可通过抑制p-Akt, p-mTOR活性以调控PI3K/Akt/mTOR通路,增强细胞自噬。陈伟妍等^[47]证实,熊果酸可抑制PI3K/Akt/mTOR通路以促进自噬。刘豪杰等^[48]发现,芦荟大黄素可增加胃癌细胞中细胞p53, AMPK, Beclin-1的表达,下调mTOR及LC3- I/LC3- II,激活p53/AMPK/mTOR通路,促进细胞自噬。滕钰浩等^[49]发现,竹节香附素A可使MAPK通路中p38蛋白水平明显升高,促进LC3- I向LC3- II转化,增加自噬小体数量,发挥抗肿瘤的作用。聂国青等^[50]发现,中药毓玉红衍生物可抑制JAK1/STAT3通路传导,增加LC3- II, Beclin-1表达,诱导胃癌细胞自噬。

信号通路之间相互介导,并非单一发挥作用,相比西药单靶点、单通路,中药同时对多条信号通路进行干预的特点更具优势,中医药通过调控自噬相关信号通路治疗PLGC,胃癌是一个研究方向。

3 线粒体自噬

线粒体是合成ATP的主要场所。PLGC炎症反应使细胞耗氧量增多,引起细胞氧含量减低。而缺氧使线粒体氧化磷酸化等作用受到抑制,导致活性氧簇(ROS)产生,并不断蓄积,ROS可抑制三羧酸循环,ATP生产减少,糖酵解代谢途径发挥作用^[51]。此外,ROS又可使线粒体中的细胞色素C传递至胞质,激活天冬氨酸蛋白水解酶(Caspase)家族中,执行细胞凋亡指令^[52]。线粒体自噬通过选择性自噬

降解功能受损的线粒体,减少ROS,维持细胞稳定状态,若线粒体自噬受阻,损伤线粒体产生的过多ROS,糖酵解代谢生成过量乳酸,既破坏正常细胞,又促进癌细胞的生长,加速了PLGC向胃癌的发展^[53]。

杜军等^[54]研究发现,积雪草酸能提高胃癌细胞BGC-823, HGC-27中ROS, LC3- II及Caspase-3, Caspase-9表达水平,降低p62表达水平,通过调控癌细胞线粒体自噬及凋亡机制,抑制肿瘤细胞活性。范燕燕等^[55]发现,经白花蛇舌草、半枝莲处理后的胃癌SGC-7901细胞中的Beclin-1, Caspase-8, Caspase-9及Caspase-3表达水平提高,而LC3- I/LC3- II反方向下降,表明白花蛇舌草-半枝莲药对可清除癌细胞线粒体,诱导线粒体自噬,又可调节线粒体凋亡途径,促进胃癌细胞凋亡。

4 内质网自噬

当细胞出现缺氧、感染等应激情况时,内质网中的未折叠与错误折叠蛋白会发生堆聚,促使内质网应激(ERS),ERS可诱导自噬从而清除受损及多余细胞,持续过激的ERS则可促进癌细胞凋亡^[56]。内质网自噬是一种选择性细胞自噬,在胃癌的发展过程中起到双向作用,其可通过降解未折叠、错误折叠蛋白质,防止正常细胞癌变;而在机体出现应激情况时,内质网自噬则为癌细胞提供营养^[57]。当内质网自噬被抑制时,ERS则反向增强,发挥抗肿瘤的功能^[58]。

研究发现,Sec61蛋白具有调控内质网应激反应的作用,大蒜素可下调Beclin-1表达,增高LC3- I/LC3- II, ATG8, Sec61蛋白与大蒜素剂量呈反比,表明大蒜素可通过抑制内质网自噬,提高内质网应激反应,促使癌细胞凋亡,起到抑癌作用^[59]。中医药对自噬的调控见表1。

5 结语与展望

综上所述,通过干预自噬机制,发挥中草药的积极作用,对胃癌进行防治是现阶段及未来的主要研究点。由于中医药对PLGC及胃癌自噬的调控机制较为复杂,现阶段还存在一定局限性,①中医药在胃癌细胞自噬的分子生物学及基因水平研究较为局限,近年来miRNAs干预胃癌细胞自噬机制不断被研究,中医药是否可通过干预更深层次的生物分子机制来影响胃癌细胞自噬,是未来需要深入研究的问题。②中医药多集中于对热点通路PI3K/Akt/mTOR的研究,对p53/AMPK/mTOR, MAPK, JAK/STAT3等通路的研究较为薄弱。此外,Wnt通

表1 中医药对自噬的调控

Table1 Regulation of Autophagy by traditional Chinese medicine

相关方剂或化合物	靶点细胞或疾病	研究靶点	机制
化痰消痰方	PLGC	LC3- I ,LC3- II ,Beclin-1 ,p62	诱导细胞自噬
乐胃饮	PLGC	Beclin-1	诱导细胞自噬
灭幽汤	Hp 相关性胃炎	mTOR ,Caspase-1	诱导细胞自噬与凋亡机制
姜黄素	胃癌细胞 AGS	LC3- II ,LC3- I ,5号染色体基因 (SQSTM1)/p62	抑制自噬流,增加自噬体,促进自噬
白芍总苷联合天冬酰胺酶	胃癌细胞 SGC7901 ,AGS	LC3- II ,LC3- I ,p62	“饥饿”诱导细胞自噬
胃肠安	胃癌细胞 MKN45	LC3- II ,Beclin-1 ,ATG5 ,ATG7 ,p62	诱导细胞自噬
猫人参	胃癌细胞 SGC-7901	LC3B ,p62 ,mTOR	诱导细胞自噬
重楼皂苷 I	胃癌细胞 HGC-27	Atg5 ,LC3- II ,Beclin-1 ,MMP-9	诱导细胞自噬
槐耳清膏	胃癌细胞 NCI-N87	Beclin-1 ,LC3- II ,PTEN	诱导细胞自噬与凋亡机制
桑葚花色苷	胃癌细胞 SGC-7901	LC3- I ,LC3- II ,Beclin-1 ,Caspase-8	诱导细胞自噬与凋亡机制
健脾养正消瘕方	胃癌细胞 MFC-803	Beclin-1 ,LC3B ,Caspase-3 ,Caspase-8 ,Caspase-9	诱导细胞自噬与凋亡机制
白藜芦醇	胃癌细胞 SGC-7901	LC3- I ,LC3- II	诱导细胞自噬
萜类化合物 Telekin	胃癌细胞 HGC-27	p62 ,ULK1 ,Beclin-1 ,LC3- II	抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路
清热化湿方	胃癌细胞 SGC-7901	p-Akt ,Beclin-1	抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路
重楼活性单体 PP-10	胃癌细胞 BGC-823	LC3 ,p62 ,Akt ,p-Akt ,mTOR ,p-p70S6K	抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路
芹菜素	胃癌细胞 SGC-7901	p-Akt ,p-mTOR ,LC3- II ,Beclin-1	抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路
熊果酸	胃癌细胞 MGC-803	PI3K ,p-Akt ,p-mTOR ,ULK1 ,LC3- II	抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路
芦荟大黄素	胃癌细胞 SGC-7901	p53 ,AMPK ,Beclin-1 ,mTOR ,LC3- I ,LC3- II	激活 p53/AMPK/mTOR 信号通路
竹节香附素 A	胃癌细胞 SGC-7901	LC3- I ,LC3- II ,p-p38	激活 MAPK 信号通路
中药璇玉红衍生物	胃癌细胞 MGC-803 ,MKN-45	LC3- II ,Beclin-1	抑制 Jak/Stat3 信号通路
积雪草酸	胃癌细胞 BGC-823 ,HGC-27	ROS ,LC3- II ,Caspase-3 ,Caspase-9 ,p62	激活线粒体自噬
白花蛇舌草-半枝莲	胃癌细胞 SGC-7901	Beclin-1 ,Caspase-8 ,Caspase-9 ,Caspase-3	激活线粒体自噬
大蒜素	胃癌细胞 SGC-7901	Beclin-1 ,LC3- I ,LC3- II ,ATG8 ,Sec61	抑制内质网自噬

路,核转录因子- κ B 通路,转化生长因子- β 通路也可调控自噬以治疗 Hp 感染性胃癌,中医药是否可对这 3 条通路进行干预以诱导自噬需进一步验证^[60]。③中医药对于线粒体及内质网自噬的研究较少,且目前研究多以中药单体为主,很少涉及中药复方。④中医药如何在辨证论治的体系下展开对自噬的研究,如何建立中医证候学动物模型,如何将辨证与自噬的相关靶点相联系进行实验,是下一步中医药研究人员需要解决的问题。⑤目前中医药对于细胞自噬的研究多以胃癌细胞为主,缺少对慢性萎缩性胃炎等 PLGC 的研究。⑥目前中药单体调控自噬的研究较多,但中药单体多与临床辨证理念相分离,难以应用于临床,这也是今后研究所需要思考和提高的。以上问题表明,中医药在调控胃癌及 PLGC 自噬的研究在未来仍有广阔发展空间,将中医辨证理念与现代医学理论机制相结合,以自噬为

研究点,为中医药事业开辟新道路。

[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 36cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68 (6) : 394-424.
- [2] 杜奕奇,蔡全才,廖专,等. 中国早期胃癌筛查流程专家共识意见(草案 2017 年,上海)[J]. 中华消化内镜杂志,2018,35(2):77-83.
- [3] CORREA P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process—First American cancer Society award lecture on cancer epidemiology and prevention[J]. Cancer Res, 1992, 52 (24) : 6735-6740.
- [4] 许欢,李科,梁颖茹,等. 2004-2016 年广州市胃癌流

- 行情况及发病趋势[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2020, 27(11):835-839.
- [5] 朱静,尚广彬,张洁,等. 自噬在中医药治疗肿瘤中的作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(21):220-226.
- [6] YAN L, VATNER D E, KIM S J, et al. Autophagy in chronically ischemic myocardium [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(39): 13807-13812.
- [7] 陈婉珍,胡莹,邵长乐,等. 中医药调节胃癌炎症微环境的机制研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(10):2484-2487.
- [8] MOCHIDA K, OIKAWA Y, KIMURAL Y, et al. Receptor-mediated selective autophagy degrades the endoplasmic reticulum and the nucleus [J]. *Nature*, 2015, 522(7556):359-362.
- [9] NODA N N, FUJIOKA Y. Atg1 family kinases in autophagy initiation [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2015, 72(16):3083-3096.
- [10] JUNG C H, SEO M, OTTO N M, et al. ULK1 inhibits the kinase activity of mTORC1 and cell proliferation [J]. *Autophagy*, 2011, 7(10): 1212-1221.
- [11] DUNLOP E A, TEE A R. The kinase triad, AMPK, mTORC1 and ULK1, maintains energy and nutrient homeostasis [J]. *Biochem Soc Trans*, 2013, 41(4): 939-943.
- [12] CHEN M B, JI X Z, LIU Y Y, et al. Ulk1 over-expression in human gastric cancer is correlated with patients' T classification and cancer relapse [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(20):33704-33712.
- [13] 陈品珍,杨丁丁,陈兴宇,等. 自噬基因 Beclin1 对乳腺癌作用的研究进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2019, 24(1):87-91.
- [14] MORRIS D H, YIP C K, SHI Y, et al. Beclin 1-Vps34 complex architecture: understanding the nuts and bolts of therapeutic targets [J]. *Front Biol (Beijing)*, 2015, 10(5):398-426.
- [15] 刘畅,张涛,马媛萍,等. Beclin1 诱导自噬在胃癌发生发展过程的机制研究[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(4):888-889.
- [16] SHPILKA T, WEIDBERG H, PIETROKOVSKI S, et al. ATG8: an autophagy-related ubiquitin-like protein family [J]. *Genome Biol*, 2011, 12(7):226.
- [17] KABEYA Y, MIZUSHIMA N, UENO T, et al. LC3, a mammalian homologue of yeast APG8p, is localized in autophagosome membranes after processing [J]. *EMBO J*, 2000, 19(21):5720-5728.
- [18] 邹金桃,周红,蔡永青,等. ATG8 族蛋白与含 LIR motif 受体相互作用在选择性自噬中的作用 [J]. 四川生理科学杂志, 2015, 37(2):79-81.
- [19] 刘诗濛,董越娟,刘彬. p62 与蛋白降解途径的研究进展 [J]. 生理学报, 2015, 67(1):48-58.
- [20] APARICIO R, HANSEN M, WALKER D W, et al. The selective autophagy receptor SQSTM1/p62 improves lifespan and proteostasis in an evolutionarily conserved manner [J]. *Autophagy*, 2020, 16(4): 772-774.
- [21] 胡平,吴娟,田薇,等. 化痰消癥方对大鼠胃癌前病变的疗效及对自噬相关基因的影响 [J]. 中药材, 2019, 42(11):2688-2692.
- [22] 朱飞叶,谢冠群,徐珊. 乐胃饮对胃癌前病变大鼠模型自噬基因 Beclin1 的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(1):282-284.
- [23] 陈末,喻斌,徐寅,等. 灭幽汤对幽门螺杆菌相关性胃炎脾胃湿热证模型小鼠 NLRP3, Caspase-1 和 mTOR 蛋白的影响 [J]. 河南中医, 2019, 39(3):354-358.
- [24] 龚永昌,陈圣敏,楚敏,等. 姜黄素对人胃癌 AGS 细胞自噬流的作用 [J]. 中成药, 2018, 40(3):699-702.
- [25] 李湛全,许子涵,姚香草,等. 白芍总苷联合天冬酰胺酶对癌细胞的增殖抑制作用 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(10):1295-1298.
- [26] 李朝燕,陈伟霞,秦梦梦,等. 胃肠安诱导胃癌 MKN45 细胞自噬的机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(1):71-77.
- [27] 王霞,董孟佳. 猫人参含药血清对胃癌细胞 SGC7901 增殖和自噬的影响 [J]. 中医学报, 2019, 34(7):1450-1453.
- [28] 刘燕群,周中银,谭诗云. 重楼皂苷 I 通过调节细胞自噬抑制胃癌细胞侵袭能力 [J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2019, 28(1):44-47.
- [29] 廖传文,李洁兰,殷俊翔,等. 槐耳清膏对胃癌细胞 NCI-N87 自噬的影响 [J]. 江西医药, 2018, 53(11): 1232-1235, 1258.
- [30] 张蕾,周杰,骆俊,等. 桑葚花色苷诱导人胃癌 SGC-7901 细胞自噬凋亡的研究 [J]. 中药材, 2016, 39(5): 1134-1138.
- [31] 吴坚,刘沈林,张星星,等. 健脾养正消癥方对裸鼠胃癌皮下移植瘤细胞凋亡的影响及自噬机制的实验研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(9): 1113-1118.
- [32] 才明洁,庞晓阳,朱丹,等. 白藜芦醇对胃癌 SGC7901 细胞自噬的影响及其机制探讨 [J]. 山东医药, 2014, 54(32):20-22, 2.
- [33] 张强,曹世杰,康宁. 小檗碱通过诱导细胞抑制性自噬发挥抗胃癌作用 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(9):730-731.

- [34] RIQUELME I, TAPIA O, ESPINOZA J A, et al. The gene expression status of the PI3K/Akt/mTOR pathway in gastric cancer tissues and cell lines [J]. *Pathol Oncol Res*, 2016, 22(4): 797-805.
- [35] ZHANG H W, HU J J, FU R Q, et al. Flavonoids inhibit cell proliferation and induce apoptosis and autophagy through downregulation of PI3K mediated PI3K/Akt/mTOR/p70S6K/ULK signaling pathway in human breast cancer cells [J]. *Sci Rep*, 2018, (1): 11255.
- [36] PAN G, ZHU Z, HUANG J, et al. Semaphorin 5A promotes gastric cancer invasion/metastasis via urokinase-type plasminogen activator/phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B [J]. *Dig Dis Sci*, 2013, 58(8): 2197-2204.
- [37] 邢玉, 刘欣, 刘杰, 等. 通过 p53/AMPK 信号通路研究归术益坤方对多囊卵巢综合征大鼠颗粒细胞自噬的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(11): 5074-5077.
- [38] MORSCH A L B C, WISNIEWSKI E, LUCIANO T F, et al. Cigarette smoke exposure induces ROS-mediated autophagy by regulating sestrin, AMPK, and mTOR level in mice [J]. *Redox Rep*, 2019, 24(1): 27-33.
- [39] 周琦, 刘晓瑜, 刘树民. 中药调控 MAPK 信号通路在疾病治疗中的研究进展 [J]. *中药药理与临床*, 2019, 35(6): 176-180.
- [40] 熊婉媛, 侯怀晶, 于晓辉, 等. 肝细胞癌的发生, 发展与 p38MAPK 信号通路关系的研究进展 [J]. *肝脏*, 2018, 23(8): 736-739.
- [41] CAI B, CAI J P, LUO Y L, et al. The specific roles of JAK/STAT signaling pathway in sepsis [J]. *Inflammation*. 2015; 38(4): 1599-1608.
- [42] 张慧蓉, 申东翔, 罗敏, 等. STAT3 对宫颈癌 HeLa 细胞的增殖、凋亡及自噬的影响 [J]. *实用医学杂志*, 2018, 34(16): 2653-2658.
- [43] 田丽, 向卫, 汪蕾, 等. 萜类化合物 Telekin 通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路诱导 HGC-27 细胞自噬 [J]. *中药药理与临床*, 2019, 35(1): 67-71.
- [44] 许文彬, 陈远能, 张涛, 等. 清热化湿方调节 PI3K-Akt 信号诱导自噬维持胃黏膜稳态防治幽门螺杆菌感染相关胃癌的机制 [J]. *中华中医药学刊*, 2016, 34(10): 2335-2338, 后插 2.
- [45] 王娟娟, 张鹏, 黄志宏, 等. 重楼活性单体 pp-10 通过抑制 PI3K/Akt 通路诱导人胃癌细胞 BGC-823 凋亡和自噬 [J]. *中国生物工程杂志*, 2015, 35(2): 31-37.
- [46] 孙悦, 余洋, 吴坤. 芹菜素诱导胃癌 SGC-7901 细胞自噬及其对凋亡的影响 [J]. *癌变·畸变·突变*, 2017, 29(4): 289-294, 299.
- [47] 陈伟妍, 刘春英. 熊果酸对胃癌细胞株 MGC-803 凋亡和自噬的调控及其作用机制 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(6): 638-643.
- [48] 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.
- [49] 滕钰浩, 刘沈林, 邹玺, 等. 竹节香附素 A 对胃癌 SGC-7901 细胞凋亡、自噬的影响 [J]. *中药新药与临床药理*, 2015, 26(6): 796-799.
- [50] 聂国青, 王新强, 杨明英. 中药砒玉红衍生物通过信号转导子和转录激活子 3 途径促进胃癌细胞自噬 [J]. *世界华人消化杂志*, 2017, 25(36): 3184-3190.
- [51] 陈林波, 马凯丽, 陈隼, 等. 线粒体自噬的分子机制 [J]. *中国科学: 生命科学*, 2019, 49(9): 1045-1053.
- [52] BOCK F J, TAIT S W G. Mitochondria as multifaceted regulators of cell death [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(2): 85-100.
- [53] 辛辰, 笄俊, 王忠琼. 线粒体自噬与消化系统肿瘤发生发展关系的研究进展 [J]. *山东医药*, 2017, 57(41): 102-105.
- [54] 杜军, 陈玉忠, 李雷, 等. 积雪草酸通过 ROS 介导的细胞凋亡抑制胃癌细胞增殖并诱导保护性自噬 [J]. *山西医科大学学报*, 2020, 51(4): 288-295.
- [55] 范燕燕, 陈有志, 卢英恺, 等. 白花蛇舌草-半枝莲药对组分对胃癌 SGC-7901 细胞增殖、线粒体自噬及凋亡的影响 [J]. *中医学报*, 2020, 35(1): 130-135.
- [56] FUJII J, HOMMA T, KOBAYASHI S, et al. Mutual interaction between oxidative stress and endoplasmic reticulum stress in the pathogenesis of diseases specifically focusing on non-alcoholic fatty liver disease [J]. *World J Biol Chem*, 2018, 9(1): 1-15.
- [57] 黄丽娟, 王海峰, 王剑松. 内质网应激诱导的自噬在肿瘤中的研究进展 [J]. *医学研究生学报*, 2017, 30(9): 973-976.
- [58] ZHENG X, JIN X, LIU X, et al. Inhibition of endoplasmic reticulum stress-induced autophagy promotes the killing effect of X-rays on sarcoma in mice [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 522(3): 612-617.
- [59] 吴淑芬, 李志晋. 大蒜素抑制内质网自噬影响胃癌 SGC-7901 细胞增殖和凋亡的研究 [J]. *肿瘤药学*, 2019, 9(2): 226-230.
- [60] 黄李冰雪, 张涛, 钟婵, 等. 自噬介导幽门螺杆菌感染相关胃癌信号通路的研究进展 [J]. *医学综述*, 2019, 25(17): 3394-3399.

[责任编辑 张丰丰]