

自噬在中医药治疗肿瘤中的作用研究进展

朱静, 尚广彬, 张洁, 孙慧娟, 严小军*

(江西中医药大学 江西省中医病因生物学重点实验室, 南昌 330004)

[摘要] 肿瘤的根治是世界难题,患者的生活质量和生存率不高。因此寻找一个药物靶点抑制肿瘤的发生发展变得就非常有意义。近年来医学研究的热点——自噬为自体的自我吞噬,是细胞清除受损或多余细胞器,并能适应外界环境压力来获得生存,影响肿瘤细胞生存、代谢、分化、衰老和死亡等多个生物行为过程,对细胞重塑及维持细胞生存动态平衡扮演了重要角色,特别是与肿瘤发生发展变化关系密切。自噬也是把双刃剑,对于单个肿瘤细胞和整个肿瘤的效应也可能不尽相同。当肿瘤细胞自噬出现异常时,或者细胞在低氧和营养缺乏条件下,不能及时清除自身细胞内受损的物质,此时自噬有利于肿瘤细胞增殖与存活。反之,适度的自噬作为肿瘤的抑制因子,具有抗肿瘤作用。中医药防治肿瘤历史悠久,具有低毒性和多目标的优点。通过整体和局部治疗效果,在癌症中具有综合治疗效果。随着肿瘤自噬的研究日益深入,不仅西药对肿瘤自噬的研究较多,而且单味中药和中药复方在国内外研究肿瘤自噬也与日俱增,其对自噬分子机制的最新见解导致了潜在药物靶点的发现。同时中医药研究肿瘤自噬取得了一定进展。笔者就中医对自噬的认识以及中医药调节肿瘤自噬的研究进展进行综述,希望为中医药在肿瘤自噬治疗研究中提供有益的借鉴。

[关键词] 自噬; 中药单体; 中药复方; 肿瘤

[中图分类号] R22; R242; R2-031; R285.5; R241.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)21-0220-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20191321

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190306.1105.001.html>

[网络出版时间] 2019-03-07 13:21

Effect of Autophagy in Treatment of Tumors with Traditional Chinese Medicine

ZHU Jing, SHANG Guang-bin, ZHANG Jie, SUN Hui-juan, YAN Xiao-jun*

(Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Key Laboratory of Etiology and Biology of TCM in Jiangxi Province, Nanchang 330004, China)

[Abstract] The cure of tumors is a difficulty in the world, and both the quality of life and the survival rate of patients remain low. Therefore, it is very meaningful to find a drug target to inhibit the occurrence and development of tumors. In recent years, autophagy or self-phagocytosis has become a hotspot of medical research. It can remove damaged or excess organelles from cells, be survived from external environmental pressures, and affect the survival, metabolism, differentiation, aging and death of tumor cells. The biological behavioral process plays important roles in remodeling and maintaining the dynamic balance of cell survival, especially in close relations to tumor development. Autophagy is also a double-edged sword in effect on a single tumor cell and the entire tumor. When the autophagy of the tumor cells is abnormal, or the cells are unable to remove the damaged substances in time under the conditions of hypoxia and nutrient deficiency, autophagy is beneficial to the proliferation and survival of the tumor cells. Contrarily, moderate autophagy acts as an inhibitor of tumors and has

[收稿日期] 20181023(025)

[基金项目] 江西省卫计委项目(2017A281);江西省教育厅科学技术研究项目(GJJ170714)

[第一作者] 朱静,在读硕士,从事中医药防治肿瘤研究, E-mail: zhujing126@126.com

[通信作者] *严小军,博士,副教授,研究生导师,副主任中医师,从事结肠癌癌前病变与中医药防治肿瘤研究, E-mail: nearfarpop@163.com

an anti-tumor effect. Traditional Chinese medicine (TCM) has a long history of controlling tumors, with the advantages of low toxicity and multiple targets. Through overall and local therapies, it has a comprehensive therapeutic effect in cancer. With the deepening of tumor autophagy research, in addition to western medicine researches on tumor autophagy, there are also domestic and foreign researches on the autophagy in single herb and TCM compounds. The latest insights into the molecular mechanism of autophagy have led to the discovery of potential drug targets. At the same time, TCM researches have made some progress in tumor autophagy. The authors review the research progress of autophagy in TCM and the research progress of effect of TCM in regulating tumor autophagy, in the hopes to provide useful reference for effect of TCM in the treatment of autophagy.

[**Key words**] autophagy; traditional Chinese medicine (TCM) monomer; TCM compound; tumor

肿瘤的根治是医学界的难题,患者的总体生存率不高。因此寻找一个药物靶点抑制肿瘤的发生发展变得就非常有意义。自噬被作为细胞保护的关键机制,是近年来医学研究的热点。自噬一词源于希腊语,意为自体的自我吞噬,是细胞清除受损或多余细胞器^[1-2],并能适应外界环境压力来获得生存,影响肿瘤细胞生存、代谢、分化、衰老和死亡等多个生物行为过程^[3],对于细胞重塑及维持细胞生存动态平衡扮演了重要角色^[4]。近年来,随着自噬的研究日益深入,证明自噬生理病理功能失调与肿瘤、免疫性疾病、神经退行性疾病、心血管疾病、衰老及糖尿病等许多疾病相关^[5]。特别是与肿瘤的发生发展关系密切,对于单个肿瘤细胞和整个肿瘤的效应也发挥着不同的作用^[6]。当肿瘤细胞自噬出现异常时,或者细胞在低氧和营养缺乏条件下,不能及时清除自身细胞内受损的物质,此时有利于肿瘤细胞增殖与存活^[7]。反之,适度的自噬作为肿瘤的抑制因子,具有抗肿瘤作用^[8]。中医药防治肿瘤历史悠久,具有低毒性和多目标的优点。通过整体和局部治疗效果,在癌症中具有综合治疗效果。随着肿瘤自噬的研究日益深入,不仅西药对肿瘤自噬的研究较多,而且单味中药和中药复方在国内外研究肿瘤自噬也与日俱增^[9-10],其对自噬分子机制的最新见解导致了潜在药物靶点的发现。同时中医药研究肿瘤自噬取得了一定进展^[11]。现将中医对自噬的认识、中药单味药和中药复方对肿瘤自噬的双重作用的研究进展现状作一综述。

1 中医对自噬的认识

近年来中医对自噬的认识日渐深入,自噬与中医的关系研究较多的集中在自噬与中医气虚痰瘀、阴阳自和平衡、肝主疏泄方面。

1.1 自噬与中医气虚痰瘀的关系 中医基础理论认为气虚推动无力,导致病理产物堆积,痰瘀留结机体。黄贵华等^[12]通过自噬的机制与中医气虚痰瘀

的理论比对研究,认为细胞自噬是在“自我消化”内外环境过程中或者高代谢情况下刺激而产生,为其进行自我修复或者降解清除受损的蛋白质,更新自身细胞器,为维持更久的生存环境提供必要的能量物质,使细胞在低氧、饥饿或者其他外界应激条件下维持自身内环境的稳定。当自噬能力下降或者无法及时更新或者清除受损的错误折叠蛋白时,易使病理产物堆积。郭旭堂等^[13]从实验角度研究发现细胞自噬在帕金森病的作用与中医的气虚痰瘀病机相似,开创了中西医结合研究帕金森病新方法。胡朋言等^[14]从微观辨证思想上总结了自噬与中医气虚痰瘀的关系,自噬过度生物大分子的堆积损伤细胞代谢,无法进行正常的细胞功能。这与中医基础理论气虚痰瘀,“精化气”能力不足导致痰瘀病理产物留结机体,机体无法完成自我免疫功能“正不胜邪”就会发生自身疾病的中医基础阴阳平衡的理论相一致。

1.2 自噬与阴阳自和平衡的关系 阴阳自和是指阴阳从病理上逐渐向正常状态的方向转化的过程,以达到机体的自我调节平衡。在缺氧等应激条件下,细胞自噬会降解或者清除受损的蛋白质等生物大分子以保持细胞的生存。王志丹等^[15]从自噬阴阳自和角度探究细胞自噬与脂质代谢的关系,研究发现肝脏对脂质代谢与机体局部的整体调节与中医的阴阳自和关系相一致,并从此理论进行实验研究中药干预脂代谢损伤模型,取得了初步成果。韦云等^[16]认为细胞自噬可以及时清除并降解细胞代谢过程中受损的细胞器和胞内生物大分子等废旧产物(属“阴”),并且可以重新产生新的可供机体自稳的能量物质(属“阳”),阴阳在此过程中相互制约,互根互用,使机体达到动态平衡,发挥细胞的进行正常的生理功能。细胞自噬为维持细胞的代谢和能量平衡,需要降解细胞内的长寿蛋白质和受损的细胞器,一旦自噬太过或者不及就会造成细胞自身发生

病理性改变,细胞瓦解死亡,这个过程与中医的阴阳自和平衡理论相通^[17]。

1.3 自噬与肝主疏泄的关系 肝主疏泄调畅气机,疏泄功能失调,机体出现气机太过则肝气上逆,或者过犹不及则气机郁滞。周江霞等^[18]认为肝主疏泄太过气机上逆,与自噬过度不能及时清理细胞内多余物质、甚者会损伤正常细胞,肝主疏泄不及,气机郁滞,与自噬不能及时进行细胞代谢导致的废物堆积的理论密切相关。黎颖贤等^[19]等实验研究通过从心理治疗治肝入手来研究细胞自噬与机体内环境稳态关系,认为肝主疏泄功能与细胞自噬相关。

2 中医药调节肿瘤自噬的研究进展

自噬既能促进细胞凋亡,又能抑制细胞凋亡^[20]。一定程度的自噬有利于疾病的转化,过度自噬可能使疾病朝着更加严重程度发展。自噬是一定程度进化上保守的细胞自我分解与代谢过程,对细胞死亡和存活至关重要。中医药能够诱导肿瘤细胞自噬发挥促凋亡的作用、也可以抑制肿瘤细胞自噬,逆转过度的肿瘤自噬发挥抑瘤作用,改善肿瘤的恶变程度,对肿瘤自噬发挥双刃剑作用。

2.1 中医药对肿瘤自噬的诱导作用

2.1.1 单味中药有效成分 白藜芦醇是一类天然多酚类物质,具有抗氧化、抗粥样动脉硬化、抗肿瘤等作用,且是肿瘤的化学预防剂。研究表明,白藜芦醇能通过转录激活因子 3 (STAT3) 灭活诱导卵巢癌细胞自噬而辅助治疗卵巢癌^[21],能使自噬相关基因 (LC-3), B 淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2) 相关 X 蛋白 (Bax) 交互作用因子 (Bif-1) mRNA 和蛋白表达增强,从而抑制人脑胶质瘤 U87 细胞增殖^[22],能有效地对抗腺苷活化蛋白激酶 (AMPK) 磷酸化,血红素加氧酶-1 (HO-1) 下调,诱导的自噬并且使 HepG2 肝癌细胞凋亡的敏感性增强^[23],还刺激口腔癌 CAR 细胞中的自噬蛋白,包括自噬相关基因 (Atg5, Atg12), 自噬相关蛋白 (Beclin-1) 和微管相关蛋白 I 轻链-3 II (LC3-II) 的蛋白水平表达,研究结果表明,白藜芦醇可能会诱导耐药口腔癌细胞的自噬和凋亡性死亡,并可能成为不久的将来用于口腔癌治疗的新方法^[24]。

蟾毒灵 (bufalin) 是蟾蜍皮的提取物,具有抗炎、抗肿瘤、提高人体的免疫力等功能。蟾毒灵能够上调自噬蛋白 Beclin-1 的表达,微管相关蛋白 I 轻链 3 I (LC3-I) 到 LC3-II 与转化,以及自噬相关蛋白 (p62) 表达下调和活化雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 信号,从而诱导肝癌 HepG2 细胞自噬^[25],通过影响肝

癌细胞中 LC3-I, LC3-II, p62, Beclin-1 等自噬相关蛋白的表达,来诱导细胞自噬、并抑制肝癌细胞的增殖促凋亡的作用^[26],通过内质网膜蛋白肌醇酶氨基末端激酶 (IRE1/JNK) 途径形成内质网应激,自噬在内质网应激过程中被激活,阻断自噬加剧了蟾毒灵诱导的胃癌 SGC7901 和 BGC823 细胞的增殖,并以时间和剂量依赖性方式诱导细胞凋亡^[27],诱导自噬与活性氧 (ROS) 的产生。ROS 经过应激活化蛋白激酶氨基末端激酶激活自噬,并增加了 Atg5 和 Beclin-1 的表达,抗氧化剂 *N*-乙酰半胱氨酸和维生素 C,特异性抑制剂减弱蟾毒灵诱导的自噬,在结肠癌细胞中发挥药物作用的新机制,并开辟了通过 ROS 依赖性自噬途径治疗结肠直肠癌的可能性^[28]。

姜黄素 (curcumin) 是姜黄根茎的提取物,具有抗炎、抑瘤等作用。研究表明,姜黄素通过抑制磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (Akt)/雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 途径诱导细胞凋亡和自噬并有效地抑制人非小细胞肺癌人非小细胞肺癌 549 细胞的生长^[29],可以剂量和时间依赖性方式抑制细胞增殖,诱导 G₂/M 期细胞周期阻滞, Bax 和 LC3-II 的蛋白表达上调, Bcl-2 下调使胰腺癌细胞自噬性细胞死亡^[30],通过上调抑癌基因 (p53) 和细胞周期素依赖性激酶抑制因子 (p21) 激活其信号途径,下调 PI3K,来抑制胃癌细胞系 SGC7901 和 BGC823 细胞增殖,并诱导发生自噬和凋亡^[31],降低乳腺癌 MDAMB231 细胞 Akt 蛋白表达,同时激活自噬和抑制泛素-蛋白酶体系统 (UPS) 功能。减少的 Akt 表达,刺激 AMPK 的活性诱导自噬-溶酶体蛋白降解途径的激活,导致 Akt 降解以及随后抑制乳腺癌细胞中的增殖和迁移^[32],通过细胞外调节蛋白激酶 1/2 (ERK1/2) 和 Akt/mTOR/p70 核糖体蛋白 S6 激酶 (p70S6K) 信号通路的上调激活自噬,抑制胶质瘤细胞的增殖^[33]。

苦参碱 (matrine) 是从苦参中提取的天然化合物,对多种癌症有抗肿瘤作用。研究表明苦参通过抑制 Akt, mTOR 及其下游底物磷酸化,诱导急性髓细胞白血病 AML 细胞凋亡和自噬发挥抗肿瘤作用^[34],能显著抑制肝癌 HepG2 肝癌细胞增殖,其中 Bax 和 Beclin-1 基因在自噬过程中起关键作用,使肝癌 HepG2 细胞 G₁ 期的细胞周期受到阻滞,并促进细胞凋亡^[35],能上调自噬相关基因 Beclin-1 的非编码小 RNA 表达水平,自噬被激活,胃癌细胞的增殖能力被显著抑制,具有明显的抗肿瘤活性^[36],体外能抑制人髓母细胞瘤 D341 细胞增殖、促进其

凋亡与自噬^[37]。

大黄素 (emodin) 是蓼科植物虎杖的干燥根茎的提取物。具有抗肿瘤、抗微生物、免疫抑制等作用。研究表明大黄素能导致线粒体功能障碍和活性氧积聚,诱导细胞自噬和抑制细胞活力促进细胞凋亡,从而对结肠癌起到抑制作用^[38],也有研究发现芦荟大黄素介导的光动力治疗诱导 ROS 和磷酸化氨基末端蛋白激酶 K (p-JNK) 的表达,激活 ROS/JNK 信号通路诱导人骨肉瘤 MG63 细胞的自噬和凋亡^[39]。

2.1.2 中药复方 中医药对肿瘤的防治是多靶点、多途径、多效应的发挥作用^[40]。单味药的有效成分可以发挥自噬对肿瘤的诱导作用,中医药复方也能通过自噬来阻止疾病的发生发展。胡新等^[41]研究发现凉血化瘀方能够是调控肝癌细胞中相关蛋白分子的表达,来诱导肝细胞自噬和凋亡。吴坚等^[42]对健脾养正消癥方在裸鼠胃癌皮下移植瘤细胞自噬凋亡机制的研究发现,该方能上调凋亡相关蛋白如前半胱氨酸蛋白酶 (proCaspase)-8,9,下调 Bcl-2 等自噬相关蛋白的表达,抑制胃癌的生长。CHEN 等^[43]研究发现当归补血汤的多糖贫乏部分含有比原始配方更大量的黄芪甲苷 IV 和阿魏酸,在结肠癌细胞系 CT26 细胞中诱导自噬相关细胞死亡,并且可能在结肠癌治疗中具有作为化学疗法或放射疗法致敏剂的潜力。

MA 等^[44]研究了固本抑瘤方 II 及其活血方成分 (BAP) 在一定程度上可通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路诱导自噬,对 MCF-7 人乳腺癌异种移植物的生长发挥抑制作用,进而抑制乳腺癌细胞的生长。YU 等^[45]研究补中益气汤联合顺铂对耐药 A549/DDP 肺癌细胞的作用和耐药逆转机制,其该方及其活性成分能导致 ROS 的产生和积累,并通过氧化应激激活细胞凋亡和诱导自噬,从而抑制细胞死亡。

2.2 中医药对肿瘤自噬的抑制作用

2.2.1 单味中药有效成分 槲皮素 (quercetin) 是中药提取的生物活性黄酮类化合物,具有降血压,扩张冠状动脉等作用。研究表明其通过 Akt/mTOR 途径抑制自噬对细胞迁移和糖酵解发挥作用,抑制乳腺癌的进展,为乳腺癌治疗提供潜在的治疗靶标^[46]。

紫草素 (shikonin) 是从紫草根中提取的,具有抗氧化,抗炎,抗癌和伤口愈合的特性。研究表明紫草素可以下调转化生长因子- β_1 (TGF- β_1) 的表达,

抑制肝星状细胞的活化和细胞外基质的形成,抑制自噬来降低肝星状细胞的能量产生,为肝癌的治疗提供依据^[47]。

藤黄酸 (garcinia hanburyi acid) 是植物藤黄树的提取物。研究表明藤黄酸通过 AMPK/mTOR 信号传导,显著抑制胶质瘤 U87 和 U251 细胞自噬生长,使体内胶质瘤细胞自噬死亡^[48]。

粉防己碱 (tetrandrine) 是防己的提取物,具有抗肿瘤和抗凝等作用。研究发现粉防己碱能上调 LC3-II 和自噬降解底物 p62 蛋白,抑制膀胱癌细胞增殖,增强其细胞凋亡能力,其机制可能与膀胱癌下游自噬流阻断有关^[49]。

18 β -甘草次酸 (GA) 是甘草的有效成分。研究表明其能诱导肝癌细胞中的内质网 (ER) 应激激活转录激活子 4 (ATF4)/肌醇需要酶-1 α (IRE-1 α)/X 盒结合蛋白 (XBP1s)/增强子结合蛋白同源蛋白 (CHOP),减轻 ER 负荷,抑制自噬发挥抗肿瘤作用^[50]。

茜草肽 (rubia yunnanensis) 从传统中分离出来的天然环肽,具有抗癌和抗炎作用。研究表明茜草肽能降低诱导肝癌 HepG2 细胞中的半胱氨酸蛋白酶 (Caspase)-3,8,9 的表达,促进 DNA 修复酶 (PARP) 的裂解,激活 mTOR/p70 核糖体蛋白 S6 激酶 (P70S6K) 通路抑制自噬,有效抑制肝癌 HepG2 细胞增殖^[51]。

2.2.2 中药复方 张瑞娟等^[52]研究发现肠胃清可以调控非编码小 RNA-30a (miR-30a)/Beclin-1 相关蛋白通路,抑制自噬,逆转结肠癌对裸鼠移植瘤奥沙利铂耐药。包晓霞等^[53]发现清热解毒方连花汤正丁醇和水提取物,激活 Akt/mTOR 相关通路,抑制子宫内膜癌细胞自噬、增强细胞凋亡能力,使肿瘤细胞生长受到抑制。仲飞等^[54]研究发现西黄丸含药血清能抑制肝癌细胞增殖,通过抑制自噬 LC3-I, LC3-II 相关蛋白,使肝癌细胞的增殖受到抑制,发挥促凋亡作用。

综上所述,中医药对肿瘤自噬的诱导与抑制作用见表 1。

3 结语

综上所述,自噬发生发展过程与中医的气虚痰瘀、阴阳自和平衡、肝主疏泄等理论相通。研究证明中医药的有效成分和复方对肿瘤自噬的影响是多方面的,对卵巢癌、口腔癌、脑瘤、肝癌、结肠癌、肺癌、胰腺癌、胃癌、乳腺癌等抑制肿瘤增殖和促进细胞凋亡过程中发挥着重要作用。然而中医药对肿瘤自噬的诱导作用研究较多,对抑制肿瘤自噬作用还缺乏

表 1 中医药对肿瘤自噬的调节作用

Table 1 Regulatory effect of traditional Chinese medicine on tumor autophagy

单味药有效成分/复方	靶细胞或者模型	自噬检测靶点	对自噬的效应	参考文献
白藜芦醇	卵巢癌细胞	STAT3	↑ 促凋亡	[21]
	人脑胶质瘤 U87 细胞	LC3, Bif-1 mRNA	↑ 抑制增殖	[22]
	肝癌 HepG2 细胞	AMPK, HO-1	↑ 促凋亡	[23]
	口腔癌 CAR 细胞	Atg5, Atg12, Beclin-1, LC3- II	↑ 促凋亡	[24]
蟾毒灵	肝癌 HepG2 细胞	Beclin-1, LC3- I, LC3- II, p62, mTOR	↑ 抑制增殖, 促凋亡	[25]
	胃癌 SGC790, BGC823 细胞	IRE1/JNK	↑ 促凋亡	[26-27]
	结肠癌细胞	Atg5, Beclin-1, ROS, JNK	↑ 抑制增殖	[28]
姜黄素	人非小细胞肺癌 549 细胞	PI3K, Akt, mTOR	↑ 抑制增殖、促凋亡	[29]
	胰腺癌细胞	Bax, LC3- II, Bcl-2	↑ G2/M 期细胞周期阻滞、促凋亡	[30]
	胃癌 SGC7901, 823 细胞	IRE1/JNK	↑ 抑制增殖、促凋亡	[31]
	乳腺癌 MDA-MB-231 细胞	Akt, UPS, AMPK	↑ 抑制增殖	[32]
	胶质瘤细胞	ERK1, 2; Akt; mTOR; p70S6K	↑ 抑制增殖	[33]
苦参碱	急性髓白血 AML 细胞	Akt, mTOR, p70S6K, 4EBP1	↑ 促凋亡	[34]
	肝癌 HepG2 细胞	Bax, Beclin-1, mRNA	↑ G1 期细胞周期阻滞、促凋亡	[35]
	胃癌细胞	Beclin- I /mRNA	↑ 抑制增殖	[36]
	人髓母瘤 D341 细胞	Beclin- I, LC3- I, LC3- II	↑ 抑制增殖、促凋亡	[37]
大黄素	结肠癌	线粒体功能障碍和 ROS 积聚	↑ 抑制细胞活力促凋亡	[38]
	人骨肉瘤 MG63 细胞	ROS/JNK	↑ 促凋亡	[39]
凉血化瘀方	肝癌细胞	Beclin- I, LC3- I, LC3- II, mTOR, Bax, Bcl-2, Caspase-3	↑ 促凋亡	[41]
健脾养正消癥方	裸鼠胃癌皮下移植瘤细胞	proCaspase-8, proCaspase-9	↑ 抑瘤	[42]
当归补血汤	结肠癌细胞	Beclin-1, mTOR	↑ 促凋亡	[43]
固本抑瘤方 II	乳腺癌移植瘤	PI3K, Akt, mTOR	↑ 抑瘤, 促凋亡	[44]
补中益气汤	肺癌 A549, DDP 细胞	ROS	↑ 逆转耐药、促凋亡	[45]
槲皮素	腺癌细胞	Akt/mTOR	↓ 抑制细胞迁移	[46]
紫草素	肝癌星状细胞	TGF-β ₁	↓ 抑制增殖	[47]
藤黄酸	胶质瘤 U87, U251 细胞	AMPK/mTOR	↓ 抑制增殖	[48]
粉防己碱	膀胱癌 T24 细胞	LC3- II, p62	↓ 抑制增殖、促凋亡	[49]
甘草次酸	肝癌细胞	ATF4, CHOP, IRE-1α, XBP1s	↓ 抗肿瘤	[50]
茜草肽	肝癌细胞	Caspase-3, 8, 9; mTOR; P70S6K	↓ 抑制增殖	[51]
肠胃清	结肠癌对裸鼠移植瘤	miR-30a, Beclin-1	↓ 逆转耐药	[52]
清热解毒方	子宫内膜癌细胞	Akt, mTOR	↓ 促凋亡	[53]
西黄丸含药血清	肝癌 BEL7404 细胞	LC3- I, LC3- II	↓ 抑制增殖、促凋亡	[54]

注: ↑. 诱导肿瘤自噬; ↓. 抑制肿瘤自噬。

做够多的机制研究。目前, 中医药对肿瘤自噬的相关研究进展正日益深入, 成为近年来从生命科学实验室到临床实践的热点, 自噬的双刃剑作用以达到中医药抗肿瘤的目的尚需科研工作者进一步探究。肿瘤根治是世界性的难题, 随着医学领域研究的不断拓展, 借助代谢组学、蛋白质组学、转录组学

等方法, 探究中医药对肿瘤自噬的作用的前景也越发广阔。

[参考文献]

[1] Levine B, Klionsky D J. Development by self-digestion: molecular mechanisms and biological functions of autophagy[J]. Dev Cell, 2004, 6(4):463-477.

- [2] 鲍家宽,潘磊,陈培丰,等. 细胞自噬的发生机制及中医药对其干预作用进展[J]. 上海中医药杂志, 2016,50(10):99-102.
- [3] LI J L, HAN S L, FAN X. Modulating autophagy: a strategy for cancer therapy[J]. Chin J Cancer, 2011, 30(10): 655-668.
- [4] Shintani T, Klionky D J. Autophagy in health and disease: a double-edged sword[J]. Science, 2004,306(5698): 990-995.
- [5] Mizushima N, Levine B, Cuervo A M, et al. Autophagy fights disease through cellular self digestion [J]. Nature, 2008, 451(7182): 1069-1075.
- [6] 李玲,徐小洁,叶棋浓,等. 细胞自噬与肿瘤[J]. 中国生物化学与分子生物学报,2013,29(11):995-1001.
- [7] 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.
- [8] 刘虹,邵荣光. 自噬在肿瘤发生与发展过程中的调节作用[J]. 药学学报,2016,51(1):23-28.
- [9] Wilde L, Tanson K, Curry J, et al. Autophagy in cancer: a complex relationship[J]. Biochem J, 2018, 475(11):1939-1954.
- [10] 李欢,苗明三. 自噬及中医药调控自噬在治疗和防治疾病中的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2018, 24(20):200-207.
- [11] JING S L, GUAN Y D, CHEN X S et al. Tubeimoside-1, a triterpenoid saponin, induces cytoprotective autophagy in human breast cancer cells *in vitro* via Akt-mediated pathway[J]. Acta Pharmacologica Sin, 2018, doi:10.1038/s41401-018-0165-9.
- [12] 黄贵华,纪云西,吴大力,等. 细胞自噬与中医气虚痰瘀关系探讨[J]. 中医杂志,2011,52(20):1717-1719.
- [13] 郭旭堂,梁健芬,张新博. 从痰瘀机制探讨自噬在帕金森病发展中的作用[J]. 中华中医药杂志,2015,30(4):1201-1204.
- [14] 胡朋言,王伟,梁雪,等. 细胞自噬与相关中医辨证体系的研究进展[J]. 中华中医药学刊,2018,36(9):2217-2219.
- [15] 王志丹,贾连群,宋囡,等. 从阴阳自和角度论肝脏脂质代谢与细胞自噬的关系[J]. 时珍国医国药,2017, 28(4):924-925.
- [16] 韦云,刘剑刚,李浩,等. 从中医阴阳理论探讨神经细胞自噬现象对阿尔茨海默病的影响[J]. 中医杂志, 2013,54(13):1085-1087.
- [17] 李秀惠,丁剑波. 细胞自噬与乙型肝炎病毒及中医药关系的研究进展[J]. 中西医结合肝病杂志,2012,22(3):129-132.
- [18] 周江霞,敖海清,高寒. 从慢性心理应激损伤与细胞自噬角度探讨肝主疏泄的功能实质[J]. 新中医, 2014,46(7):1-3.
- [19] 黎颖贤,敖海清. 从微观角度探究细胞自噬与肝主疏泄功能相关性[J]. 辽宁中医药大学学报,2016,18(2):45-47.
- [20] 苗久旺,荆雪宁,高茨,等. 自噬对双去甲氧基姜黄素诱导肝癌 HepG2 细胞凋亡作用的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(17):167-171.
- [21] Oipari A W, TAN L, Boitano A E, et al. Resveratrol-induced autophagocytosis in ovarian cancer cells [J]. Cancer Res, 2004, 64(2): 696-703.
- [22] 胡火军,黄益玲,汪雷,等. 白藜芦醇对人脑胶质瘤 U87 细胞自噬的影响[J]. 重庆医学,2016,45(23): 3190-3192.
- [23] Tomas-Hernandez S, Blanco J, Rojas C, et al. Resveratrol potently counteracts quercetin starvation-Induced autophagy and sensitizes HepG2 cancer cells to apoptosis[J]. Mol Nutr Food Res, 2018, 62(5):1-40.
- [24] CHANG C H, LEE C Y, LU C C, et al. Resveratrol-induced autophagy and apoptosis in cisplatin-resistant human oral cancer CAR cells: a key role of AMPK and Akt/mTOR signaling[J]. Int J Oncol, 2017, 50(3): 873-882.
- [25] MIAO Q, BI L L, LI X, et al. Anticancer effects of bufalin on human hepatocellular carcinoma HepG2 cells: Roles of apoptosis and autophagy [J]. Int J Mol Sci, 2013, 14(1): 1370-1382.
- [26] SHENG X, ZHU P, QIN J, et al. The biological role of autophagy in regulating and controlling the proliferation of liver cancer cells induced by bufalin [J]. Oncol Rep, 2018, 39(6): 2931-2941.
- [27] ZHAO H, LI Q, PANG J, et al. Blocking autophagy enhances the pro-apoptotic effect of bufalin on human gastric cancer cells through endoplasmic reticulum stress [J]. Biol Open, 2017, 6(10): 1416-1422.
- [28] XIE C M, CHAN W Y, YU S, et al. Bufalin induces autophagy-mediated cell death in human colon cancer cells through reactive oxygen species generation and JNK activation[J]. Free Radic Biol Med, 2011, 51(7): 1365-1375.
- [29] LIU F, GAO S, YANG Y, et al. Antitumor activity of curcumin by modulation of apoptosis and autophagy in human lung cancer A549 cells through inhibiting PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. Oncol Rep, 2018, 39(3): 1523-1531.
- [30] ZHU Y, BU S. Curcumin induces autophagy, apoptosis, and cell cycle arrest in human pancreatic cancer cells [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2017, doi:10.1155/2017/5787218.

- [31] FU H, WANG C, YANG D, et al. Curcumin regulates proliferation, autophagy, and apoptosis in gastric cancer cells by affecting PI3K and P53 signaling[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(6): 4634-4642.
- [32] GUAN F, DING Y, ZHANG Y, et al. Curcumin suppresses proliferation and migration of MDA-MB-231 breast cancer cells through autophagy-dependent Akt degradation[J]. *PLoS One*, 2017, 11(1): 1-18.
- [33] CUI B, YU J M C. Autophagy: a new pathway for traditional Chinese medicine[J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2018, 20(1): 14-26.
- [34] WU J, HU G, DONG Y, et al. Matrine induces Akt/mTOR signalling inhibition-mediated autophagy and apoptosis in acute myeloid leukaemia cells[J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(6): 1171-1181.
- [35] ZHANG J Q, LI Y M, LIU T. Antitumor effect of matrine in human hepatoma G2 cells by inducing apoptosis and autophagy[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(34): 4281-4290.
- [36] 张军强. 苦参碱诱导胃癌细胞自噬和凋亡的机制研究[D]. 兰州: 兰州大学, 2013.
- [37] 周开宇, 吉海龙, 毛天明, 等. 苦参碱体外对人髓母细胞瘤 D341 细胞增殖、凋亡和自噬的作用[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2015, 29(2): 240-246.
- [38] WANG Y, LUO Q, HE X, et al. Emodin induces apoptosis of colon cancer cells via induction of autophagy in a ROS-dependent manner[J]. *Oncol Res*, 2017, 8(2): 83-91.
- [39] TU P, HUANG Q, OU Y, et al. Aloe-emodin-mediated photodynamic therapy induces autophagy and apoptosis in human osteosarcoma cell line MG-63 through the ROS/JNK signaling pathway[J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(6): 3209-3215.
- [40] 朱元章, 张贵彪, 朱国福. 中药复方抗肿瘤机制研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(16): 227-234.
- [41] 胡新, 陈卫平, 颜晓静, 等. 凉血化瘀方对肝细胞损伤中自噬与凋亡相关蛋白的影响[J]. *南京中医药大学学报*, 2013, 29(5): 455-458.
- [42] 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.
- [43] CHEN S T, LEE T Y, TAI T H, et al. The traditional Chinese medicine Danggui Buxue Tang sensitizes colorectal cancer cells to chemoradiotherapy[J]. *Molecules*, 2016, 21(12): 1677-1693.
- [44] MA C, WANG X, YU M, et al. Inhibitory effects of Guben Yiliu Formula II (II) and its blood activation prescriptions on the growth of MCF-7 human breast cancer xenografts in nude mice[J]. *Chin J Integr Med*, 2014, doi:10.1007/s11655-014-1992-2.
- [45] YU N, XIONG Y, WANG C, et al. Bu-Zhong-Yi-Qi decoction, the water extract of Chinese traditional herbal medicine, enhances cisplatin cytotoxicity in A549/DDP cells through Induction of apoptosis and autophagy[J]. *Biomed Res Int*, 2017, doi:10.1155/2017/3692797.
- [46] JIA L J, HUANG S, YIN X R, et al. Quercetin suppresses the mobility of breast cancer by suppressing glycolysis through Akt-mTOR pathway mediated autophagy induction[J]. *Life Sci*, 2018, 208(1): 123-130.
- [47] LIU T, XU L, WANG C, et al. Alleviation of hepatic fibrosis and autophagy via inhibition of transforming growth factor- β_1 /Smads pathway through shikonin[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 34(1): 263-276.
- [48] ZHAO W, PENG F, SHU M, et al. Isogambogenic acid inhibits the growth of glioma through activation of the AMPK-mTOR pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44(4): 1381-1395.
- [49] 倪晓辰, 赵志红, 马永良, 等. 粉防己碱对膀胱癌 T24 细胞的凋亡诱导和自噬抑制作用[J]. *肿瘤*, 2014, 34(12): 1109-1114.
- [50] CHEN J, ZHANG Z Q, SONG J, et al. 18 β -Glycyrrhetic acid-mediated unfolded protein response induces autophagy and apoptosis in hepatocellular carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 9365.
- [51] SONG L, WANG Z, WANG Y, et al. Natural cyclopeptide RA-XII, a new autophagy inhibitor, suppresses protective autophagy for enhancing apoptosis through AMPK/mTOR/P70S6K pathways in HepG2 cells[J]. *Molecules*, 2017, 22(11): 1-16.
- [52] 张瑞娟, 许建华, 孙珏, 等. 肠胃清方对人结肠癌 HCT116/L-OHP 裸鼠皮下移植瘤 miR-30a/Beclin1 通路的影响[J]. *世界华人消化杂志*, 2017, 25(12): 1061-1070.
- [53] 包晓霞, 唐瑶, 鲁周南, 等. 清热解毒方连花汤提取物诱导子宫内癌 HEC-1A 及 Ishikawa 细胞自噬的作用及其机制研究[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2018, 19(2): 150-154.
- [54] 仲飞, 戴一, 张锋利, 等. 西黄丸含药血清对人肝癌 BEL-7404 细胞增殖和凋亡及自噬的影响[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2015, 22(22): 1735-1740.

[责任编辑 张丰丰]