

# 中药有效成分抗胆囊癌的实验研究进展

朱治法<sup>1</sup>, 苏丽<sup>1</sup>, 夏霖<sup>2</sup>, 张兴龙<sup>2</sup>, 张梅<sup>1</sup>, 李平<sup>1\*</sup>

(1. 安徽医科大学第一附属医院, 合肥 230022; 2. 安徽中医药大学, 合肥 230038)

**[摘要]** 胆囊癌恶性程度高,有效的治疗药物少。中药因其多靶点、多环节、多途径且毒副作用较小的优势受到诸多研究者关注。近年来,中药有效成分在胆囊癌基础研究方面取得了一定的成果,相关的实验研究已走向细胞、分子及基因水平,实验研究的机制可概括为抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、转移和迁徙、影响信号传导通路、增强化疗药物的敏感性以及抑制肿瘤血管生成等方面。现有的实验研究表明中药有效成分抗胆囊癌具有一定的疗效,但依然存在诸多问题,如中药有效成分虽然显示出抗肿瘤活性,但具体化学分子结构不甚明确;目前大多数研究集中在体外细胞实验水平,动物体内实验研究较少,未来需要更深入的研究;当前,中药抗胆囊癌的机制大部分为经典的信号通路,下一步可寻找新的信号通路及新的作用靶点。另外,在以后的研究中,可增加在中医理论指导下中药复方的研究,进一步发挥传统中医药抗肿瘤的优势。该文根据现有的实验研究作一综述,有利于研究者了解中药有效成分在胆囊癌实验研究的现状以便对其进行更深入的研究,进而可以为临床治疗提供理论依据。

**[关键词]** 胆囊癌; 中药有效成分; 实验; 机制

**[中图分类号]** R22;R242;R2-031;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)23-0222-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20191626

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190505.0919.013.html>

**[网络出版时间]** 2019-05-07 17:14

## Effect of Active Components of Traditional Chinese Medicine in Resisting Gallbladder Carcinoma

ZHU Zhi-fa<sup>1</sup>, SU Li<sup>1</sup>, XIA Lin<sup>2</sup>, ZHANG Xing-long<sup>2</sup>, ZHANG Mei<sup>1</sup>, LI Ping<sup>1\*</sup>

(1. *The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China;*

*2. Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230038, China)*

**[Abstract]** Allbladder cancer is highly malignant and has few effective therapeutic drugs. Traditional Chinese medicine (TCM) has attracted the attention from researchers because of its multi-target, multi-link, multi-channel and less toxic side effect. In recent years, the basic studies of gallbladder cancer have made certain achievements in active components of TCM. Relevant experimental studies have extended to the lever of cells, molecules and genes. The main mechanism of experimental research include inhibiting tumor cell proliferation, inducing tumor cell apoptosis, inhibiting cell metastasis, inhibiting cell migration, influencing signal transduction pathway, enhancing sensitivity of chemotherapeutic drugs, and inhibiting tumor angiogenesis. The existing experimental studies have showed that active components of TCM have certain curative effect on gallbladder cancer, but with many problems. For example, although the extract of active components of TCM shows an anti-tumor activity, the specific composition and chemical molecular structure are still unclear. Most studies focus on the level of *in vitro* cell experiments, but only a few *in vivo* experimental studies have been carried out in animals. Therefore, more in-depth studies need to be carried out in the future. Currently, most of the mechanisms of anti-

**[收稿日期]** 20190121(022)

**[基金项目]** 国家自然科学基金面上项目(81673908)

**[第一作者]** 朱治法, 硕士, 住院医师, 从事中西医结合防治肿瘤的临床及基础研究, E-mail: zhuzf0927@163.com

**[通信作者]** \*李平, 博士, 主任医师, 教授, 博士生导师, 从事中西医结合临床及基础研究, E-mail: liping64@sina.com

gallbladder cancer of active components of TCM are classical signaling pathways. The next step is to find new signaling pathways and new targets. In addition, under the guidance of TCM theory, the future studies of TCM compound can bring advantages of TCM against tumor into full play. The experimental study on the mechanism of action of active components of TCM in the treatment of gallbladder cancer is summarized as follows, which is helpful for researchers to understand the current experimental studies on active components of TCM in gallbladder cancer, in order to conduct more in-depth studies. Basic experimental studies on gallbladder cancer can provide theoretical basis for clinical treatment.

[Key words] gallbladder cancer; active components of traditional Chinese medicine (TCM); experimental study; mechanism

胆囊癌指原发于胆囊(包含胆囊管、胆囊颈部、胆囊体部、胆囊底部)的恶性肿瘤。胆囊癌发病率相对较低,我国胆囊癌发病率位列消化道肿瘤的第 6 位,仅占同期胆道疾病的 0.4%~3.8%<sup>[1-2]</sup>。胆囊癌发病隐匿,患者就诊时多处于中晚期,中位生存时间不足 6 个月,5 年生存率仅为 5%,胆囊癌的治疗已成为当今世界的一个难题<sup>[3]</sup>。胆囊癌早期缺乏敏感的影像学特征及特异性的临床表现,且肿瘤的侵袭性较强,极易发生淋巴结转移及远处转移<sup>[4]</sup>。根治性手术是胆囊癌患者唯一可能获得治愈的方法,但临床上仅有 10% 的患者有手术的指征<sup>[5-6]</sup>。术后辅助化疗常选择吉西他滨、氟尿嘧啶和铂类药物,但临床上缺乏标准的一线化疗方案,最佳的辅助化疗方案仍在探索中<sup>[7]</sup>。胆囊癌对放疗的敏感度较低,辅助放疗的疗效不确切,且可以引起周围组织损伤及肠梗阻、肠穿孔等并发症,从而限制放疗在临床上的使用<sup>[8]</sup>。近年来,靶向治疗是肿瘤研究的热点,但遗憾的是目前仍然没有发现针对胆囊癌有确切疗效的靶向药物,胆囊癌的治疗研究进展极其缓慢<sup>[9]</sup>。中药是中华民族瑰宝,中药和其有效成分可以通过调节细胞自噬和抑制细胞增殖周期时达到抗肿瘤的目的<sup>[10-11]</sup>。近年来,中药有效成分在抗胆囊癌实验研究方面取得一定的进展,在基础研究取得一定的成果,相关的实验研究已经走向细胞、分子和基因水平。本文首次总结了中药有效成分抗胆囊癌的实验研究,并根据抗肿瘤机制的不同进行分类,有助于研究者了解中药有效成分在胆囊癌实验研究的现状以便对其进行更深入的研究。

### 1 抑制肿瘤细胞增殖

胆囊癌细胞增殖机制较为复杂,其中胆囊癌细胞周期调控机制紊乱和增殖存在重要关系。凌跃新等<sup>[12-13]</sup>研究发现三氧化二砷( $As_2O_3$ )可以抑制体内、外的胆囊癌细胞的生长,其机制可能和  $As_2O_3$  能将细胞周期阻滞在脱氧核糖核酸合成前期( $G_1$  期)

有关。进一步研究发现  $As_2O_3$  同样可以抑制人胆囊癌裸鼠移植瘤的生长,其抑瘤的机制可能是通过下调细胞周期蛋白  $D_1$  (Cyclin  $D_1$ ) 来实现的<sup>[14-15]</sup>。吴瑶诗等<sup>[16]</sup>发现广藿香酮可以抑制胆囊癌 SGC-996 细胞的增殖,将肿瘤细胞阻滞在细胞周期的脱氧核糖核酸合成期(S 期),这一途径可能和广藿香酮调控细胞周期相关蛋白及线粒体凋亡相关蛋白的表达有关。LI 等<sup>[17]</sup>首次报道了厚朴酚对胆囊癌细胞的生长具有抑制作用,其机制是通过下调 Cyclin  $D_1$ , 细胞周期分裂因子 25A (CDC25A), 细胞周期依赖性蛋白激酶 2 (Cdk2) 的水平及上调细胞增殖周期抑制因子(p53)和细胞周期调控蛋白(p21)蛋白的水平诱导线粒体相关细胞凋亡和阻滞细胞周期在暂时停止分裂期( $G_0$  期),  $G_1$  期。边睿等<sup>[18]</sup>用细胞增殖毒性检测(CCK-8)方法检测和厚朴酚在体外对胆囊癌 SGC-996 细胞有抑制作用,且呈明显的浓度依赖趋势,和厚朴酚处理的 SGC-996 细胞促凋亡蛋白表达升高, B 淋巴瘤-2 (Bcl-2), Bcl-2/Bcl-相关 X 蛋白(Bax)与细胞周期相关蛋白表达降低,细胞凋亡率与  $G_0/G_1$  期细胞增加。WU 等<sup>[19]</sup>发现氧化苦参碱同样可以抑制人胆囊癌细胞 GBC SD 和 SGC-996 细胞的增殖。LIU 等<sup>[20]</sup>首次发现黄芩素通过下调 X 染色体蛋白的表达水平来抑制胆囊癌细胞株 GBC-SD 和 SGC996 细胞的增殖和转移。陈虹<sup>[21]</sup>进一步证实中药黄芩素具有较好的抗胆囊癌细胞活性,其机制可能和抑制 X 染色体蛋白(ZFX)的表达相关。贾建光等<sup>[22]</sup>通过蛋白免疫印迹法,发现青蒿素对体外胆囊癌细胞株 GBC-SD 和 NOZ 细胞有明显的抑制作用,可以将 GBC-SD 和 NOZ 细胞更多的阻滞在  $G_1$  期。董骞等<sup>[23]</sup>同样发现青蒿素能明显抑制胆囊癌 GBC-SD 细胞的生长,诱导肿瘤细胞凋亡,并呈一定的时间-效应,量-效应关系。范跃祖等<sup>[24]</sup>证实去甲斑蝥素可明显抑制胆囊癌 GBC-SD 细胞的生长和增殖,并随着时间的延长和浓度的增加,呈时间剂量

效应关系,其机制可能和去甲斑蝥素干扰 GBC-SD 细胞增殖相关蛋白(ki67)和增殖细胞核抗原(PCNA)及细胞机制相关溶解蛋白(TIMP2),基质金属蛋白酶-2(MMP-2)表达相关。随后进一步证实去甲斑蝥素可干扰荷瘤裸鼠胆囊癌移植瘤细胞周期,抑制细胞增殖和诱导细胞凋亡,阻止细胞迁徙运动,从而抑制荷瘤裸鼠胆囊癌移植瘤增殖,侵袭和转移<sup>[25]</sup>。黄捷等<sup>[26]</sup>通过对荷瘤裸鼠进行灌胃,发现人参皂苷 Rg<sub>3</sub> 可以激活胆囊癌细胞内质网激酶(PERK)通路,进而抑制胆囊癌荷瘤裸鼠移植瘤的生长。

## 2 诱导肿瘤细胞凋亡

细胞凋亡又称为细胞程序性死亡,是机体维护内环境稳定、调控机体发育,由基因调控下细胞自动死亡的过程,在肿瘤的治疗及肿瘤的发生发展过程中起着重要的作用。冬凌草甲素通过调节线粒体的途径,诱导胆囊癌细胞的凋亡<sup>[27-28]</sup>。史继荣等<sup>[29]</sup>发现雷公藤内酯醇可以诱导胆囊癌 GBC-SD 细胞凋亡和抑制增殖,其作用随着雷公藤内酯醇浓度的提高和作用时间的延长而增强。HU 等<sup>[30]</sup>进一步证实雷公藤内酯醇是通过调节细胞凋亡相关蛋白诱导胆囊癌细胞的凋亡,其机制可能是激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(Caspase-3),半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-9(Caspase-9),聚腺苷酸二磷酸核糖聚合酶(PARP)和 Bcl-2 介导的细胞凋亡有关。池小斌等<sup>[31]</sup>发现雷公藤红素同样可以促进人胆囊癌 NOZ 细胞的凋亡,其机制可能是增强癌细胞线粒体膜的通透性进而诱导细胞的凋亡。艾志龙<sup>[32]</sup>发现 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 不仅可以抑制胆囊癌细胞的增殖,同样可以促进胆囊癌细胞的凋亡,其作用主要是通过下调 Bcl-2 基因的表达来实现的。JIA 等<sup>[33]</sup>研究发现青蒿素在体内、体外均能抑制胆囊癌细胞的增殖,使细胞周期阻滞在 G<sub>1</sub> 期,从而促进活性氧(ROC)的产生,最终促进激活 Caspase-3 介导的细胞凋亡。连超群等<sup>[34]</sup>发现茶多酚同样可以促进活 ROC 的产生,增强 Caspase-3 活性,从而诱导胆囊癌 GBC-SD 细胞发生凋亡。SHU 等<sup>[35]</sup>观察到黄芩苷在体外以剂量依赖性的方式诱导细胞的凋亡、抑制细胞的增殖,经黄芩苷处理的胆囊癌细胞可以抑制核转录因子(NF)- $\kappa$ B 核转位,上调 Bax 和下调 Bcl-2,同时可以增加 Caspase-3, Caspase-9 的表达,这表明通过线粒体的途径参与细胞凋亡。ZHU<sup>[36]</sup>发现汉防己甲素可以调节 Bcl-2/Bax,激活 Caspase-3 的表达,诱导胆囊癌 SGC-996 细胞的凋亡。虫草素同样可以诱导胆囊癌细胞 NOZ 和 GBC-SD 的凋亡,阻滞胆囊癌细胞在 S 期<sup>[37]</sup>。

ZHAI 等<sup>[38]</sup>发现紫草素通过应激活化蛋白激酶(JNK)信号传导诱导线粒体相关的凋亡,另外紫草素还可以抑制携带胆囊癌细胞异体移植小鼠肿瘤的增殖。氧化苦参碱<sup>[19]</sup>和 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>[39]</sup>不仅可以抑制人胆囊癌细胞的增殖,同时也可以促进胆囊癌细胞的凋亡。周琳等<sup>[40]</sup>发现姜黄素可以明显的促进人胆囊癌细胞株 QBC939 的凋亡,研究表明姜黄素可以显著促进细胞凋亡相关蛋白 Caspase-3 的表达,这种变化可能是促进胆囊癌细胞凋亡的重要机制。

## 3 抑制肿瘤细胞转移和迁徙

转移和迁徙是恶性肿瘤的生长特点之一,同时也是恶性肿瘤治疗难度大、预后差的主要原因。在胆囊癌的实验研究中,发现有些中药可以抑制肿瘤细胞的转移及迁徙。陈虹<sup>[21]</sup>证实黄芩素不仅具有较好的抗胆囊癌 SGC996 细胞活性,同时还能显著降低 SGC996 细胞的转移能力。DONG 等<sup>[41]</sup>发现汉黄芩素同样具有抗胆囊癌细胞转移的作用,其抗转移是通过上调转移抑制因子(Maspin)来实现的。秦一雨等<sup>[42]</sup>发现青蒿素可以抑制人胆囊癌细胞 GBC-SD 的侵袭和转移,其机制可能与抑制锌指转录因子(Slug)基因的表达,进而逆转上皮间质的转化,降低 MMP-2,基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的表达有关。ZHANG 等<sup>[43]</sup>研究发现双氢青蒿素通过抑制肿瘤相关蛋白(TPCP)的表达,从而抑制 TPCP 依赖性细胞的侵袭和转移。同时在异种移植的小鼠中,通过使用双氢青蒿素减少了胆囊癌细胞的转移,并且提高了小鼠的存活率。赵泽明等<sup>[44]</sup>研究表明,去甲斑蝥素(NCTD)可以明显抑制人胆囊癌 GBC-SD 细胞的侵袭运动能力,同时进一步在小鼠体内研究表明,NCTD 不仅能抑制胆囊癌移植瘤的增殖,且对胆囊癌移植瘤周侵袭及远处的肺转移也具有抑制作用,NCTD 联合 5-氟尿嘧啶(5-FU)具有协同抗肿瘤作用。范跃祖等<sup>[45-46]</sup>进一步对 NCTD 抑制胆囊癌侵袭及转移进行研究,结果表明其机制可能和 MMP2 蛋白表达下降,TIMP2 的表达增加有关。刘小庆<sup>[47]</sup>通过细胞划痕实验表明,虫草素可以抑制胆囊癌细胞迁移运动,其机制可能和抑制上皮间质转化(EMT)相关。发现虫草素可作用在细胞外调节蛋白激酶(ERK1/2),蛋白激酶 B(Akt)和埃兹蛋白(Ezrin)信号通路,抑制其磷酸化,从而抑制胆囊癌细胞的增殖和转移<sup>[48]</sup>。

## 4 增强化疗药物的敏感性

胆囊癌发现时往往处于肿瘤的晚期,化疗是

重要的治疗手段,但化疗的疗效较差,如何逆转化疗药物的耐药是研究的热点。WANG 等<sup>[49]</sup>研究发现大黄素可以通过活性氧(ROC)相关机制,增强铂类药物在抗胆囊癌细胞的作用。随后作者进一步证实大黄素通过下调凋亡抑制基因(Survivin)的表达增强顺铂对胆囊癌细胞的抑制作用,而不会对正常组织产生可检测的毒副作用<sup>[50]</sup>。吉西他滨、氟尿嘧啶是治疗胆囊癌的一线化疗药物,YU 等<sup>[51]</sup>在无胸腺裸鼠中建立胆囊癌细胞异种移植瘤模型,证实山楂酸通过抑制 NF- $\kappa$ B 及其下游基因产物的活化,进而增强吉西他滨在人胆囊癌细胞中的抗肿瘤作用。ZHANG 等<sup>[52]</sup>证实淫羊藿苷同样通过抑制 NF- $\kappa$ B 的活化,增强吉西他滨抗人胆囊癌 SGC-996 及 GBC-SD 细胞的活性。付振贺等<sup>[53]</sup>证实雷公藤甲素可以显著增强氟尿嘧啶抑制人胆囊癌细胞的增殖和诱导凋亡的作用。WU 等<sup>[54]</sup>发现经虫草素处理的人胆囊癌细胞对吉西他滨及 5-FU 的敏感性增加,虫草素可能是潜在的胆囊癌化疗增敏剂。

## 5 抗肿瘤血管生成

肿瘤血管生成为肿瘤细胞提供大量的营养

物质,是恶性肿瘤生长和增殖的物质基础。在中药治疗胆囊癌的实验研究中,作用机制为抗血管生成的中药极少,NCTD 是该研究的热点。孙伟等<sup>[55]</sup>研究发现 NCTD 可以抑制人胆囊癌细胞在体外形成血管生成拟态。范跃祖等<sup>[56]</sup>通过建立荷瘤裸鼠胆囊癌模型和胆囊癌 GBC-SD 细胞模型,证实 NCTD 可以抑制和破坏胆囊癌肿瘤血管生成,进而抑制胆囊癌细胞的生长,其机制可能和 NCTD 诱导血管内皮细胞凋亡、破坏血管内皮细胞相关。ZHANG 等<sup>[57]</sup>进一步证实 NCTD 可以在小鼠体内抑制异种移植瘤的生长,延长异种移植瘤小鼠的存活时间,其原因可能是 NCTD 能减少移植瘤血流灌注及微血管密度。随后作者进一步研究发现 NCTD 通过抑制磷脂酰肌醇 3 激酶/基质金属蛋白酶/层黏连蛋白 5 $\gamma_2$ (PI3-K/MMPs/Ln-5 $\gamma_2$ )信号传导途径抑制胆囊癌细胞的生长和血管拟态的生成<sup>[58]</sup>。中药有效成分抗胆囊癌的实验研究总结详见表 1。

## 6 总结与展望

当前胆囊癌的治疗进入一个瓶颈期,西医治疗手段及药物有限,且疗效极差。这使得中医中药

表 1 中药有效成分抗胆囊癌

Table 1 Anti-gallbladder cancer effect of active components of traditional Chinese medicine

药物	细胞株或模型	作用	机制	参考文献
As <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	GBC 细胞	抑制增殖	下调 Cyclin D <sub>1</sub> 的表达	[12-13]
	移植瘤裸鼠	抑制增殖	下调 Cyclin D <sub>1</sub> 的表达	[14-15]
	GBC 细胞	促进凋亡	下调 Bcl-2 基因的表达	[32]
	GBC 细胞	促进凋亡	抑制干细胞标志物 CD133 表达	[39]
	GBC-SD 细胞	放射增敏	机制不明	[59]
广藜香酮	SGC-996 细胞	抑制增殖	活化 Caspase-3, Caspase-9, 剪切型 PARP-1 蛋白的表达, 上调 Bax, Bcl-2 均显著, 下调 Cyclin D <sub>1</sub> , Cyclin A 和 Cyclin B <sub>1</sub> 表达	[16]
厚朴酚	GBC 细胞	抑制增殖	上调 p53, p21 蛋白水平, 下调 Cyclin D <sub>1</sub> , CDC25A, CDK2 表达	[17]
和厚朴酚	SGC-996 细胞	抑制增殖	促凋亡蛋白 Bax, cleaved-Caspase-9, cleaved-Caspase-3, cleaved-PARP 表达升高, 下调 Cyclin D <sub>1</sub> , CDK6, CDK4 的表达	[18]
氧化苦参碱	GBC-SD, SGC-996 细胞	抑制增殖	活化 Caspase-3, Bax, 下调 Bcl1, NF- $\kappa$ B	[19]
黄芩素	GBC-SD, SGC-996 细胞	抑制增殖和转移	下调 X 染色体蛋白	[20-21]
汉黄芩素	GBC-SD 细胞	抑制转移	上调转移抑制因子 Maspin	[41]
黄芩苷	移植瘤裸鼠	诱导凋亡	激活 Capase-3, Bax, 下调 Bcl-2, NF- $\kappa$ B	[35]
青蒿素	GBC-SD, NOZ 细胞	抑制增殖	上调 p16 蛋白的表达, 下调 CDK4, Cyclin D <sub>1</sub> 蛋白表达	[22]
	GBC-SD 细胞	抑制增殖, 诱导凋亡	机制不明	[23]
	GBC-SD, NOZ 细胞	抑制增殖、诱导凋亡	促进活性氧(ROC)的产生, 激活 Capase-3 表达	[33]
	GBC-SD 细胞	抑制转移和侵袭	抑制 Slug 的表达, 降低 MMP-2, MMP-9 表达	[42]
双氢青蒿素	转移瘤小鼠	抑制转移和侵袭	抑制肿瘤相关蛋白 TPCP 的表达	[43]
去甲斑蝥素	GBC-SD 细胞	抑制增殖	干扰增殖蛋白 ki67, PCNK 及溶解蛋白 TIMP2, MMP-2 的表达	[24]
	移植瘤裸鼠	诱导凋亡、抑制迁移	下调 PCNK, ki67, Cyclin D <sub>1</sub> , Bcl-2, MMP-2 的表达, 上调 p27 蛋白的表达	[25]

续表 1

药物	细胞株或模型	作用	机制	参考文献
	GBC-SD 细胞、移植瘤裸鼠	抑制侵袭、增强化疗药物的敏感性	机制不明	[44]
	移植瘤裸鼠	抑制转移和侵袭	下调 MMP2 的表达,上调 TIMP2 的表达	[45]
	GBC-SD,SGC-996 细胞	抗血管拟态生成	机制不明	[55]
	GBC-SD 细胞、移植瘤裸鼠	抗血管生成	破坏血管内皮细胞、诱导血管内皮细胞凋亡	[56]
	GBC-SD 细胞、移植瘤裸鼠	抗血管生成	减少移植瘤血流灌注及微血管密度,抑制 PI3-K/MMPs/Ln-5 $\gamma$ 2 信号传导	[57-58]
人参皂苷 R <sub>g3</sub>	移植瘤裸鼠	抑制增殖	激活胆囊癌细胞内质网激酶 PERK 通路	[26]
冬凌草甲素	SGC-996,NOZ 细胞	诱导凋亡	活化 Capase-3,增加 Bax/Bal-2,抑制 NF- $\kappa$ B	[27]
	GBC-SD 细胞	诱导凋亡	激活 Capase-3	[28]
雷公藤内酯醇	GBC-SD 细胞	抑制增殖、诱导凋亡	机制不明	[29]
	GBC-SD,SGC-996 细胞	诱导凋亡	激活 Capase-3, Capase-9, PARP, Bcl-2	[30]
雷公藤红素	NOZ 细胞	诱导凋亡	上调 Bax, Bcl-2	[31]
雷公藤甲素	NOZ 细胞	增强化疗药物的敏感性	抑制转录因子 NF- $\kappa$ B 的活化	[53]
茶多酚	GBC-SD 细胞	诱导凋亡	促进活性氧 ROC 的产生,激活 Caspase-3	[34]
汉防己甲素	SGC-996 细胞	诱导凋亡	激活 Capase-3, Capase-9,抑制转录因子 NF- $\kappa$ B 的活化	[36]
虫草素	GBC-SD,NOZ 细胞	诱导凋亡	激活 Capase-3, Capase-9, PARP, Bcl-2	[37]
	SNU-308 细胞	抑制增殖和迁移	调控 ERK1/2, E2rin 和 Akt 信号通路	[48]
	SNU-308 细胞	抑制增殖和迁移	上调 Beclin1, Bax,抑制上皮间质 EMT 转化	[47]
	QBC939, GBC-SD, M2-chA-1 细胞	增强化疗药物的敏感性	AMPK 的活化,MDR 降解	[54]
紫草素	GBC 细胞,移植瘤小鼠	诱导凋亡,抑制增殖	JNK 信号传导	[38]
姜黄素	QBC939	诱导凋亡	激活 Capase-3	[40]
大黄素	SGC996	增强化疗药物的敏感性	通过活性氧 ROC 相关机制,下调 survivin 表达	[49-50]
山楂酸	移植瘤裸鼠	增强化疗药物的敏感性	抑制 NF- $\kappa$ B 及其下游基因产物的活化	[51]
淫羊藿	SGC-996, GBC-SD 细胞	增强化疗药物的敏感性	抑制 NF- $\kappa$ B 的活化	[52]
葡萄籽多酚	GBC-SD 细胞	逆转多药耐药性	下调多药耐药基因 1(MDR1)信使 RNA 及 P 糖蛋白(P-gp)表达	

成为一个很好的切入点,现有的实验研究表明中药有效成分治疗胆囊癌具有一定的优势,中药有效成分在抑制癌细胞的增殖、促进癌细胞的凋亡、抑制转移及迁徙、提高化疗药物的敏感性及抗血管生成方面等方面的作用已得到证实。同时也有个别文献报道,中药有效成分还可以增强人胆囊癌细胞对放射治疗的敏感性,逆转胆囊癌细胞对化疗药物的多药耐药性<sup>[59-60]</sup>。中药有效成分抗胆囊癌的实验研究相对较少,后续研究者可以根据本文了解中药有效成分抗胆囊癌的现状,以便进行更深入的研究,为中药有效成分走向临床打下基础。

近年来,虽然中药有效成分在抗胆囊癌取得较大进展,但依然存在诸多不足,①中药有效成分虽然显示出抗肿瘤活性,但具体化学分子结构不甚明确,需要进一步研究。②目前大多数研究集中在体外细胞实验水平,动物体内实验研究较少,未来需要更多动物研究进行支撑。③当前,中药有效成分抗胆囊癌的机制大部分为经典的信号通路,下一步可寻找新的信号通路及新的作用靶点,进一步丰富抗胆囊癌的靶点及通路。④目前中药有效成分抗胆囊癌未能形成系统性的研究,后续研究者可以在当前研究的基础上继续深入。⑤目前的实验研究药物主要是

中药提取物,未来可增加在中医理论指导下中药复方的研究。相信在中医药研究者的共同努力下,中药有效成分治疗胆囊癌能迎来重大突破,造福更多的胆囊癌患者。

[参考文献]

[1] Hundal R, Shaffer E A. Gallbladder cancer epidemiology and outcome [J]. *Clin Epidemiol*, 2014, 6(1):99-109.

[2] Hueman M T, Jr V C, Pawlik T M. Evolving treatment strategies for gallbladder cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16(8):2101-2115.

[3] 董家鸿,王剑明,曾建平. 胆囊癌诊断和治疗指南(2015版) [J]. *临床肝胆病杂志*, 2016, 32(3):411-419.

[4] Rani K, Jenna-Lynn S, Shahid A, et al. Gallbladder cancer in the 21<sup>st</sup> century [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 2015:1-26.

[5] Wernberg J A, Lucarelli D D. Gallbladder cancer [J]. *Surg Clin North Am*, 2014, 94(2):343-360.

[6] Hundal R, Shaffer E A. Gallbladder cancer; epidemiology and outcome [J]. *Clin Epidemiol*, 2014, 6(1):99-109.

[7] 侯海鹏,苏洋. 胆囊癌诊疗现状及进展 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2018, 27(7):832-835.

[8] 冯世杰,万百顺,贺涛,等. 胆囊癌根治术后辅助放射治疗对患者预后的影响 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2018, 27(6):703-705.

[9] 徐晗,孙强,殷保兵. 胆囊癌的靶向治疗进展 [J]. *中华肝脏外科手术学电子杂志*, 2018, 7(3):244-247.

[10] 焦延娜,韩淑燕. 抗癌中药单体对肿瘤细胞自噬的调控 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(7):206-214.

[11] 高畅,杨美春,莫新欣,等. 中药及其活性成分在抗肿瘤中对细胞周期影响的研究进展 [J]. *中国医疗前沿*, 2012, 7(5):12-13.

[12] 凌跃新,艾志龙,锁涛,等. 三氧化二砷抑制人胆囊癌细胞生长及对细胞周期的影响 [J]. *中国临床医学*, 2007, 14(6):820-821.

[13] 凌跃新,艾志龙,锁涛,等. 三氧化二砷抑制人胆囊癌细胞生长及对细胞周期蛋白 D<sub>1</sub> 表达的影响 [J]. *中国癌症杂志*, 2007, 17(11):867-870.

[14] 陆维祺,陆佳昕,艾志龙,等. 三氧化二砷对人胆囊癌裸鼠移植瘤生长的抑制作用 [J]. *中国临床医学*, 2008, 15(1):56-57.

[15] 潘洪涛,艾志龙,刘厚宝,等. 三氧化二砷对人胆囊癌裸鼠移植瘤生长的抑制作用及其机制 [J]. *中国临床医学*, 2010, 17(5):635-637.

[16] 吴瑶诗,黄缘,董家鸿. 广藜香酮抑制人胆囊癌 SGC-996 细胞的增殖 [J]. *肿瘤*, 2017, 37(1):50-57.

[17] LI M, ZHANG F, WANG X A, et al. Magnolol inhibits growth of gallbladder cancer cells through the p53

pathway [J]. *Cancer Sci*, 2015, 106(10):1341-1350.

[18] 边睿,相闪闪,江翰,等. 和厚朴酚体外抗胆囊癌作用及机制研究 [J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(2):231-237.

[19] WU X S, YANG T, GU J, et al. Effects of oxymatrine on the apoptosis and proliferation of gallbladder cancer cells [J]. *Anticancer Drugs*, 2014, 25(9):1007-1015.

[20] LIU T Y, GONG W, TAN Z J, et al. Baicalein inhibits progression of gallbladder cancer cells by downregulating ZFX [J]. *PLoS One*, 2015, doi:10.1371/journal.pone.0114851.

[21] 陈虹. 黄芩素对人胆囊癌细胞系 SGC996 细胞活力及细胞锌指 X 染色体蛋白表达的干预作用 [J]. *浙江中西医结合杂志*, 2015, 25(7):640-643.

[22] 贾建光,张立功,郭晨旭,等. 青蒿素诱导胆囊癌细胞的细胞周期阻滞和抑制细胞凋亡的体外实验研究 [J]. *中华外科杂志*, 2016, 54(3):222-227.

[23] 董戡,贺强,赵浩亮. 青蒿素体外抑制胆囊癌细胞生长作用的研究 [J]. *中国医疗前沿*, 2010, 5(23):1-2.

[24] 范跃祖,傅锦业,赵泽明,等. 去甲斑蝥素对人胆囊癌 GBC-SD 细胞系增殖及侵袭的影响 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2004, 26(5):271-274.

[25] 范跃祖,赵泽明,傅锦业,等. 去甲斑蝥素对荷瘤裸鼠胆囊癌移植瘤的抗癌作用机制 [J]. *中华外科杂志*, 2006, 44(9):618-622.

[26] 黄捷,吴可人,徐涛,等. 人参皂苷 Rg<sub>3</sub> 通过内质网应激 PERK 通路抑制人胆囊癌裸鼠移植瘤生长的研究 [J]. *浙江医学*, 2018, 40(22):2415-2418.

[27] BAO R F, SHU Y J, WU X S, et al. Oridonin induces apoptosis and cell cycle arrest of gallbladder cancer cells via the mitochondrial pathway [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14(1):217-221.

[28] 丁笑笑,罗文达,张佳,等. 冬凌草甲素通过线粒体途径诱导人胆囊癌 GBC-SD 细胞凋亡 [J]. *医学研究杂志*, 2013, 42(3):111-114.

[29] 史继荣,赵建勋,张寰,等. 雷公藤内酯醇对胆囊癌 GBC-SD 细胞株增殖与凋亡的影响 [J]. *解放军医学杂志*, 2010, 35(12):1462-1464.

[30] HU Y P, TAN Z J, WU X S, et al. Triptolide induces s phase arrest and apoptosis in gallbladder cancer cells [J]. *Molecules*, 2014, 19(2):2612-2628.

[31] 池小斌,吕立志,张小进,等. 雷公藤红素抑制人胆囊癌 NOZ 细胞增殖及诱导凋亡的研究 [J]. *中华肝胆外科杂志*, 2016, 22(5):340-343.

[32] 艾志龙. 三氧化二砷抑制人胆囊癌细胞生长及促凋亡的作用机制研究 [D]. 上海:复旦大学, 2008.

[33] JIA J, QIN Y, ZHANG L. Artemisinin inhibits gallbladder cancer cell lines through triggering cell cycle arrest and apoptosis. [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(5):4461-4468.

[34] 连超群,夏俊,高琴,等. 茶多酚诱导人胆囊癌细胞系

- GBC-SD 细胞凋亡的机制[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(10): 2077-2080.
- [35] SHU Y J, BAO R F, WU X S, et al. Baicalin induces apoptosis of gallbladder carcinoma cells *in vitro* via a mitochondrial-mediated pathway and suppresses tumor growth *in vivo* [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2014, 14(8): 1136-1145.
- [36] ZHU R. Tetrandrine induces apoptosis in gallbladder carcinoma *in vitro* [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2014, 52(10): 900-905.
- [37] WANG X A, XIANG S S, LI H F, et al. Cordycepin induces S phase arrest and apoptosis in human gallbladder cancer cells[J]. *Molecules*, 2014, 19(8): 11350-11365.
- [38] ZHAI T, HEI Z, MA Q, et al. Shikonin induces apoptosis and G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> phase arrest of gallbladder cancer cells via the JNK signaling pathway [J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(6): 3473-3480.
- [39] 潘洪涛, 艾志龙, 沈盛, 等. 三氧化二砷诱导胆囊癌细胞凋亡涉及 CD133 表达下调机制的细胞研究[J]. 外科理论与实践, 2011, 16(6): 553-556.
- [40] 周琳, 张长和. 姜黄素对人胆囊癌细胞株 QBC939 增殖和凋亡的影响[J]. 现代医药卫生, 2012, 28(18): 2731-2732.
- [41] DONG P, ZHANG Y, GU J, et al. Wogonin, an active ingredient of Chinese herb medicine *Scutellaria baicalensis*, inhibits the mobility and invasion of human gallbladder carcinoma GBC-SD cells by inducing the expression of maspin [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 137(3): 1373-1380.
- [42] 秦一雨, 靳龙洋, 葛安兴, 等. 青蒿素抑制胆囊癌细胞的迁移侵袭及其机制[J]. 中华肝脏外科手术学电子杂志, 2018, 7(5): 420-425.
- [43] ZHANG F, MA Q, XU Z, et al. Dihydroartemisinin inhibits TCTP-dependent metastasis in gallbladder cancer [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1): 68-72.
- [44] 赵泽明, 范跃祖, 傅锦业, 等. 去甲斑蝥素对人胆囊癌侵袭转移的体内外抑制实验研究[J]. 中华肿瘤杂志, 2005, 27(4): 221-221.
- [45] 范跃祖, 赵泽明, 傅锦业, 等. 去甲斑蝥素对荷瘤裸鼠胆囊癌移植瘤的抗癌作用机制[J]. 中华外科杂志, 2006, 44(9): 618-622.
- [46] FAN Y Z, FU J Y, ZHAO Z M, et al. Effect of norcantharidin on proliferation and invasion of human gallbladder carcinoma GBC-SD cells [J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(16): 2431-2437.
- [47] 刘小庆. 虫草素对胆囊癌细胞增殖及迁移的影响[D]. 延吉: 延边大学, 2016.
- [48] 刘特思, 吕游, 闫文帝, 等. 虫草素通过 ERK1/2、Ezrin 和 Akt 信号通路抑制胆囊癌细胞 SNU-308 的增殖和迁移 [J]. 中国病理生理杂志, 2018, 34(8): 1434-1442.
- [49] WANG W, SUN P Y, HUANG Z X, et al. Emodin enhances sensitivity of gallbladder cancer cells to platinum drugs via glutathion depletion and MRP1 downregulation [J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, 79(8): 1134-1140.
- [50] WANG W, SUN Y P, LI X X, et al. Emodin potentiates the anticancer effect of cisplatin on gallbladder cancer cells through the generation of reactive oxygen species and the inhibition of survivin expression [J]. *Oncol Rep*, 2011, 26(5): 1143-1148.
- [51] YU Y, WANG J, XIA N, et al. Maslinic acid potentiates the antitumor activities of gemcitabine *in vitro* and *in vivo* by inhibiting NF- $\kappa$ B-mediated survival signaling pathways in human gallbladder cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(4): 1683-1690.
- [52] ZHANG D C, LIU J L, DING Y B, et al. Icaritin potentiates the antitumor activity of gemcitabine in gallbladder cancer by suppressing NF- $\kappa$ B [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2013, 34(2): 301-308.
- [53] 付振贺, 黄超君, 谢从景, 等. 雷公藤甲素体外增强氟尿嘧啶诱导人胆囊癌细胞 NOZ 凋亡作用的研究[J]. 药学服务与研究, 2018, 18(4): 252-255.
- [54] WU W D, HU Z M, SHANG M J, et al. Cordycepin down-regulates multiple drug resistant (MDR)/HIF-1 $\alpha$  through regulating AMPK/mTORC1 signaling in GBC-SD gallbladder cancer cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(7): 12778-12790.
- [55] 孙伟, 范跃祖, 张文忠, 等. 去甲斑蝥素对胆囊癌细胞体外模拟血管生成拟态的抑制作用[J]. 外科研究与新技术, 2012, 1(2): 42-48.
- [56] 范跃祖, 陈春球, 赵泽明, 等. 去甲斑蝥素对胆囊癌肿瘤血管生成的作用及机制研究[J]. 中华医学杂志, 2006, 86(10): 693-699.
- [57] ZHANG J T, FAN Y Z, CHEN C Q, et al. Norcantharidin: a potential antiangiogenic agent for gallbladder cancers *in vitro* and *in vivo* [J]. *Int J Oncol* 2012, 40(5): 1501-1504.
- [58] ZHANG J T, SUN W, ZHANG W Z, et al. Norcantharidin inhibits tumor growth and vasculogenic mimicry of human gallbladder carcinomas by suppression of the PI3-K/MMPs/Ln-5 $\gamma_2$  signaling pathway [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14(1): 193-197.
- [59] 潘洪涛, 艾志龙, 刘厚宝, 等. 三氧化二砷对离体人胆囊癌细胞的放射增敏作用[J]. 中国临床医学, 2009, 16(4): 540-541.
- [60] 杨凤辉, 王占民, 乌新林. 葡萄籽多酚体外逆转胆囊癌细胞株 GBC-SD 多药耐药作用的研究[J]. 中国现代普通外科进展, 2005, 8(6): 355-357.

[责任编辑 张丰丰]