

黄芪及其活性成分治疗胃癌的作用机制研究进展

彭剑岚¹ 朱永苹¹ 林寿宁¹ 廖冬燕² 尹静雯¹

(1. 广西中医药大学附属瑞康医院 广西 南宁 530000; 2. 广西中医药大学 广西 南宁 530200)

摘要: 中药黄芪在经过现代药理学研究后,已被证明在治疗胃癌(gastric cancer, GC)方面具有一定疗效,然而目前该领域的研究较为零散,大部分仅局限于单个活性成分与单方面的调控机制之间的联系。通过查阅并总结近年来黄芪抗GC的相关性研究,对其调控机制进行整体性的阐述。通过归纳总结发现,黄芪抗GC的活性成分研究多为黄芪多糖、黄芪皂苷、黄芪甲苷以及一些黄酮类物质,它们主要通过介导磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)、核转录因子(nuclear factor- κ -gene binding, NF- κ B)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路以及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)/金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase 9, MMP9)信号轴等传导途径,从而抑制胃癌细胞增殖并诱导其凋亡、抑制胃癌细胞侵袭和转移、增强机体免疫功能、预防癌变和抑制胃癌细胞耐药性等。此外,通过总结还发现,该领域的研究仍存在如下几个问题:①黄芪抗GC的机制研究多集中于细胞实验,缺乏动物实验和临床观察;②黄酮类在该领域的研究仅局限于芒柄花黄素、山奈酚、毛蕊异黄酮等;③黄芪及其活性成分在预防癌变和抑制胃癌细胞耐药性方面的研究较少。系统性阐述了目前黄芪抗GC的相关性研究,以期能为黄芪治疗GC的临床应用和有效成分提取提供一些帮助。

关键词: 黄芪; 胃癌; 活性成分; 机制; 通路

中图分类号: R273.352

文献标志码: A

文章编号: 1673-7717(2023)04-0196-06

Research Progress on Mechanism of Huangqi(Astragali Radix) and Its Active Ingredients Treating Gastric Cancer

PENG Jianlan¹ ZHU Yongping¹ LIN Shouning¹ LIAO Dongyan² YIN Jingwen¹

(1. Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530000, Guangxi, China;

2. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, Guangxi, China)

Abstract: After modern pharmacological research, Huangqi(Astragali Radix) has been proved to be effective in treating gastric cancer(GC). However, the current research in this field is relatively scattered, most of which are limited to the relationship between a single active ingredient and a unilateral regulatory mechanism. Therefore, this article would like to review and summarize the recent studies on the correlation of Huangqi(Astragali Radix) treating GC, so as to give an overall description of its regulatory mechanism. Through summary, this study has found that most of the active ingredients of Huangqi(Astragali Radix) treating GC were astragalus polysaccharides, astragalus saponins, astragaloside A and some flavonoids, which mainly mediated phosphatidylinositol-3-kinase(PI3K)/protein kinase B(Akt), nuclear factor- κ -gene binding(NF- κ B), mitogen activated protein kinase(MAPK) signal pathway and vascular endothelial growth factor(VEGF)/metalloproteinase 9(MMP9) signal axis to inhibit the proliferation of gastric cancer cells and induce their apoptosis, inhibit the invasion and metastasis of gastric cancer cells, enhance the immune function of the body, prevent canceration and inhibit drug resistance of gastric cancer cells. In addition, this study also has found that there are still several problems in this field. First, the research on the mechanism of Huangqi(Astragali Radix) treating GC mainly focuses on cell experiments, lacking animal experiments and clinical observation. Second, the research of flavonoids in this field is limited to the emodin, kaempferol and pistil isoflavones. Third, there are few studies on Huangqi(Astragali Radix) and its active ingredients preventing canceration and inhibiting drug resistance of gastric cancer cells.

基金项目: 广西壮族自治区中医药管理局中医壮瑶医治疗优势病种研究项目(GZBZ21-4)

作者简介: 彭剑岚(1995-), 女, 湖北襄阳人, 硕士在读, 研究方向: 消化系统疾病的中西医结合诊治。

通讯作者: 朱永苹(1972-), 女, 广西合浦人, 主任医师, 硕士研究生导师, 学士, 研究方向: 消化系统疾病的中西医结合诊治。E-mail: 529090217@qq.com。

This article systematically elaborated the current research on the correlation of Huangqi(Astragali Radix) treating GC hoping to provide some help for the clinical application of Huangqi(Astragali Radix) treating GC and the extraction of effective components.

Keywords: Huangqi(Astragali Radix) ; gastric cancer; active ingredients; mechanism; pathway

胃癌(gastric cancer, GC)是目前临床中常见的一种恶性肿瘤,被列为是第五大常见肿瘤^[1]。根据相关流行病学显示,GC发病率是癌症总体发病率的7%,其致死率是总体的9%^[2]。因GC早期通常不会出现明显的临床症状,而当症状出现后,癌细胞已进行转移,故导致其致死率居高不下。尽管目前GC治疗手段多样化,如手术、放化疗以及靶向治疗等,但治疗效果和预后往往不佳,尤其是针对晚期患者。因此,针对保守治疗的GC晚期患者,寻求一种较为安全可靠的药物治疗就显得尤为重要。

黄芪是中药学中历史悠久的补虚药物之一,经药理学研究后发现,其具有延迟衰老、抗病毒和增强机体免疫功能的作用^[3]。在临床及基础研究中,也有相关研究证明,黄芪在治疗胃癌方面具有一定疗效。杨晓岚研究^[4]显示,通过黄芪多糖注射液联合化疗药物治疗GC,发现GC患者免疫功能低下以及白细胞减少情况得以改善。尹波等^[5]则通过细胞实验发现,黄芪提取物可抑制胃癌细胞SGC-7901增殖并诱导其凋亡。然而目前黄芪在该领域的研究较为零散,而中医治疗讲究多靶点、多通路、多机制。因此,本文通过整理查阅近年来黄芪在该领域的相关研究,总结其作用机制,以期为黄芪治疗GC的临床应用提供一些帮助。

1 黄芪及其活性成分治疗胃癌的相关性研究

相关药理学研究显示,目前黄芪的活性成分主要归为多糖类、皂苷类以及黄酮类三大类^[6]。而目前黄芪治疗GC的作用成分多集中于黄芪多糖、黄芪皂苷以及一些黄酮类物质,因此,本文就目前黄芪治疗GC的研究现状及作用机制作一总结,希望为后续黄芪抗肿瘤的药物治疗提取提供一些参考。

1.1 黄芪多糖 黄芪多糖是黄芪中的主要活性成分之一,其中多以葡聚糖和杂多糖为主^[7]。根据目前已有的相关研究显示,其在增强GC患者机体免疫力、抗炎作用等方面具有不错的治疗效果。贾铭丽等^[8]通过腹腔灌注顺铂并联合注射用黄芪多糖治疗GC合并恶性腹腔积液患者发现,患者的免疫水平得到一定程度提高,并且其机体内炎症反应有所降低。另外,相关基础研究显示,黄芪多糖在抑制胃癌细胞增殖并诱导其凋亡、减轻胃癌细胞耐药性等方面也具有一定疗效。巢蕾等^[9]研究发现,黄芪多糖可将胃癌细胞MKN45阻滞于G₀/G₁期,从而抑制其增殖。桂壮等^[10]则通过实验同样发现,黄芪多糖可干扰胃癌细胞MKN45、MGC-803的细胞周期,并诱导其凋亡。除此之外,唐有为等^[11]还发现,黄芪多糖可抑制血管内皮细胞诱导的SGC7901细胞中Snail1和赖氨酰氧化酶(lysyl oxidase, LOX)蛋白表达,从而抑制后者上皮间质转化,进而阻止其转移。由此可见,黄芪多糖可通过多方面对GC患者的抗癌治疗发挥作用,具有良好的应用前景。

1.2 黄芪皂苷及黄芪甲苷 黄芪皂苷同样也是黄芪中较为重

要的成分之一,现已提取的三萜皂苷类就多达40余种,其中以黄芪皂苷、大豆皂苷、异黄芪皂苷以及乙酰基黄芪皂等为主^[12]。近些年来相关研究表明,黄芪皂苷可促进肿瘤细胞凋亡或是逆转细胞耐药性^[13-14],但其在GC领域的相关性研究较少。其中,AUYEUNG K K等^[15]研究表明,黄芪皂苷可减少胃癌细胞基质胶侵入膜数目,下调VEGF和金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)的表达,从而抑制肿瘤的转移和侵袭。王湘华等^[16]离体实验表明,黄芪皂苷可抑制MKN-74增殖。而黄芪甲苷则是黄芪皂苷中四环三萜皂苷的一种,被视为是目前黄芪定性定量的标准^[17],具有调节免疫活性、抗氧化、抗炎抗病毒、抗肿瘤、清除自由基等功效^[18]。而在GC领域当中,蔡甜甜等^[19]通过实验发现,黄芪甲苷可通过调控Kirsten大鼠肉瘤病毒癌基因同源物(kirsten ratsarcoma viral oncogene homolog, Kras)/p53信号通路,诱导细胞凋亡以及抑制其自噬,从而延缓胃癌黏膜组织的恶性病变。曹艳等^[20]实验结果则显示,黄芪甲苷可以通过抑制胃癌细胞SGC7901中MMP-2、MMP-9的蛋白表达,从而发挥抗肿瘤侵袭作用。除此之外,叶青^[21]研究发现,在体外实验中,无毒浓度的黄芪甲苷可通过下调多药耐药基因(multi drug resistance 1, MDR1)基因及其蛋白的表达,进而逆转SGC7901/DDP细胞的多药耐药性,尽管效果不如维拉帕米,但其不良反应要低于维拉帕米,可视为安全可靠的逆转调节剂,应用于GC多药耐药。由此可见,黄芪皂苷及黄芪甲苷在抑制肿瘤侵袭转移、抑制癌细胞增殖、预防癌变以及逆转调节剂方面都具备一定的应用前景,值得进一步深入探索。

1.3 黄酮类 黄酮类衍生物主要包括黄酮、黄酮醇、异黄酮以及紫檀素型黄酮等,其主要存在于黄芪根部^[22]。而目前在胃癌领域中,则多见于芒柄花黄素、山柰酚、毛蕊异黄酮等。根据现代药理学研究显示,芒柄花黄素具有一定的抗癌药理活性,目前已有相关研究表明,其在前列腺癌、膀胱癌以及结直肠癌等方面具有不错的疗效^[23-24]。而在GC领域当中,目前研究多集中于抑制胃癌细胞增殖并诱导其凋亡。其中,刘红兵等^[25]通过细胞实验发现,在胃癌细胞MGC-803中,芒柄花黄素可通过下调B细胞淋巴瘤/白血病-2(B-cell lymphoma/leukemia-2, BCL-2)表达和上调BCL2关联X蛋白质(BCL-2-Associated X, BAX)表达,从而抑制MGC-803细胞增殖以及促进其凋亡。董陈诚等^[26]研究则表明,芒柄花黄素可通过激活胃癌细胞MKN-45内MAPK信号通路从而诱导细胞凋亡。在山柰酚、毛蕊异黄酮研究当中,赵飞^[27]研究证实,山柰酚可通过抑制端粒酶活性从而促进胃癌细胞MGC-803凋亡并抑制其增殖。余苏云等^[28]研究则发现,山柰酚可抑制胃癌细胞中转化受体电位阳离子通道亚家族C成员5(transient receptor potential cation channel subfamily C member 5, TRPC5)高

表达,进而抑制磷酸化肌球蛋白轻链(phosphorylated myosin regulatory light chain, p-MLC)/腺嘌呤核苷三磷酸(adenosine-triphosphate, ATP)/磷酸化皮层肌动蛋白(phosphorylated cortactin, p-cortactin)信号轴来调控胃癌丝状伪足的形成,最终抑制胃癌细胞转移。周立霞等^[29]研究则表明,毛蕊异黄酮可显著提高顺铂对胃癌细胞 BGC823 增殖的抑制率,并诱导其凋亡。由此可见,黄芪中的黄酮类化合物在抑制胃癌细胞增殖、转移,以及联合辅助化疗药物等方面均具有不错的疗效,可对其具体成分、具体机制以及相关通路进行深入挖掘。

2 黄芪及其活性成分治疗胃癌的相关机制

2.1 抑制胃癌细胞增殖 无限增殖是癌细胞的一个重要特点,因此,如何抑制胃癌细胞增殖则成为对抗 GC 的一种重要途径。根据目前相关研究表明,黄芪的多种活性化合物均具有抑制胃癌细胞增殖的作用^[9,16,25,30-31]。巢蕾等^[9]通过 MTT 实验和细胞周期分析发现,黄芪多糖可将胃癌细胞 MKN45 阻滞于 G₀/G₁ 期,从而抑制其增殖,并发现其效应与浓度和时间呈正比。而郭英^[30]通过流式细胞检测分析发现,在不同浓度给予黄芪甲苷之后,胃癌细胞 MGC-803 均出现不同程度的活性抑制,其主要表现为 G₁ 期阻滞和剂量依赖性。另外,杜标炎等^[31]研究亦表明,胃癌细胞 MGC-803 在被山柰酚干预后,其周期被阻滞于 S 期和 G₂/M 期,从而导致其分裂增殖被抑制,并且同样发现,其效应会随着浓度的增加而增强。

2.2 诱导胃癌细胞凋亡 诱导细胞凋亡是目前治疗癌症的一个重要机制,其通路主要分为 2 种,即内质网通路和线粒体通路,其中后者在整个细胞凋亡过程中占据主导地位^[32]。而 BCL-2 家族成员调控着线粒体凋亡途径,其发挥着抗凋亡作用,而 BAX 基因则起着相反作用,因此, BCL-2 和 BAX 的 mRNA、蛋白表达水平的高低影响着细胞凋亡的进展。陈自泓等^[33]研究表明,半仿生提取的黄芪多糖对于大鼠损伤胃黏膜具有明显修复作用,其主要通过上调 BCL-2 表达,抑制 BAX 表达来实现。郭英^[30]研究同样显示,黄芪甲苷可通过降低胃癌细胞 MGC-803 内 BCL-2/BAX 比例,促进半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶 3 (cysteine aspartate-specific protease 3, Caspase-3) 活化,从而诱导其凋亡。另外, p53 蛋白作为 NF- κ B 信号通路中的重要组成部分,其在胃癌细胞凋亡过程中也起着关键作用。NF- κ B 通路激活后,促使 p53 核移位至细胞核内,从而导致 NF- κ B 蛋白激活异常,并进一步影响抑凋亡蛋白和促凋亡蛋白表达。王丽君等^[34]通过用 200 μ mol/L 山柰酚处理胃癌细胞后发现,与对照组相比,细胞内 P53 蛋白的表达量显著增加,由此可见,山柰酚可通过上调凋亡因子 p53 蛋白的表达,从而发挥促胃癌细胞凋亡的作用。

2.3 抑制胃癌细胞侵袭和转移 由于国内缺乏 GC 早期筛查,导致 GC 诊断时多处于中晚期^[35],根据有关研究显示,癌细胞转移是导致癌症患者死亡的主要原因之一^[36]。因此,如何有效延缓或抑制胃癌细胞转移,对于延长 GC 患者的生存时间就显得尤为重要。WANG T 等^[37]用 20~80 μ g/mL 的黄芪皂苷干预胃癌细胞 BGC-823,发现后者迁移率出现不同程度的降低,当浓度为 80 μ g/mL 时,其抑制效果最为明显。另外,

AUYEUNG K K 等^[15]研究发现,黄芪甲苷可通过抑制侵袭相关基因 MMP-2 和 MMP-9 的表达,从而抑制胃癌细胞的转移,表明黄芪甲苷具有不错的抗肿瘤入侵作用。除此之外,唐有为等^[11]研究表明,胃癌细胞 SGC7901 在与血管内皮细胞进行非接触共培养后,SGC7901 细胞中波形蛋白(vimentin)、Snail1 表达显著增加,抑制上皮性钙黏蛋白(E-cadherin)表达,从而促进上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),给予黄芪多糖干预后, Vimentin、Snail1 表达下调, E-cadherin 表达上调,并同时抑制 EMT 的发展。根据相关研究表明^[38],胃癌细胞转移与 EMT 有着千丝万缕的关系, EMT 可使上皮性肿瘤细胞具备间质表型,从而增强其转移和侵袭的能力。在肿瘤细胞以及非肿瘤细胞(如血管内皮细胞)的相互作用下,共同推动肿瘤的发展^[39]。EMT 进程中,激活的转录因子 Snail 识别并结合 E-cadherin 基因上的 E-box 序列,抑制 E-cadherin 的表达,从而促进 vimentin 的表达,导致细胞丧失细胞间连接,最终造成癌细胞的转移^[40]。

2.4 增强机体免疫功能 GC 的发病机制较为复杂,其中机体的免疫情况与其发展进程密不可分。相关研究表明,调节性 T 细胞(regulatory T cells, Tregs)在免疫抑制方面发挥着重要作用,特别是在 GC 患者体内,已被证实机体免疫低下与 Tregs 增高呈正相关^[41]。吕彩霞等^[42]研究显示,黄芪多糖可通过降低 Tregs、CD₄⁺、CD₂₅⁺的表达,从而提高患者的免疫功能来延缓 GC 的进一步恶化。另外,相关研究表明,作为抗原提呈细胞的树突状细胞(dendritic cell, DC)可有效激活初始细胞活化,从而引起机体的免疫应答。胃癌组织通过分泌如 VEGF 等细胞因子,从而使抗原递呈受阻,造成 GC 免疫逃逸^[43]。除此之外, MHC 类 I 肽相关顺序 A(MHC class I related chain A, MICA)分子介导的免疫功能同样参与了肿瘤监视和肿瘤逃逸作用。MI-CA 过表达后,易从肿瘤细胞膜表面脱落形成 sMICA,造成自然杀伤细胞的 NKG2D 和 CD₈⁺ T 细胞的表达受到抑制,从而逃避免疫系统的监视^[44]。王艳^[45]研究则显示,山柰酚可降低胃癌细胞 SGC-7901 中 VEGF 的表达,并抑制 SGC-7901 细胞表面 MICA 表达,且对 GC 患者中的 DC 成熟有着抑制作用。除了上述以外,杨晓岚^[4]通过研究证实,黄芪多糖注射液可显著改善 GC 患者放疗后白细胞减少、免疫功能低下的情况。张明明等^[46]研究同样证实,黄芪多糖可显著提高 GC 患者化疗后免疫球蛋白、白细胞水平。

2.5 预防癌变和抑制胃癌细胞耐药性 胃癌前病变是正常胃黏膜向 GC 转变的一个重要阶段,其是在慢性萎缩性胃炎基础上出现异型增生和重度不完全性结肠型肠上皮化生。相关研究表明^[19],黄芪甲苷可通过调节 Kras/p53 信号通路,延缓胃黏膜组织的恶性病变,减轻胃癌前病变大鼠胃黏膜损伤。在抑制胃癌细胞耐药性方面,张明明等^[47]通过实验发现,黄芪多糖可抑制耐药相关基因 MDR1、生存素(Survivin)和 X 连锁凋亡抑制蛋白(X-linked inhibitor of apoptosis protein, XIAP)的表达,进而减轻胃癌细胞耐药性。而作为经典的肿瘤耐药基因,MDR1 主要通过将药物主动转运至细胞外,从而产生耐药性^[48]。Survivin 和 XIAP 则均为抑制蛋白家族中的一员,其通过

表1 黄芪及其活性成分治疗胃癌的调控机制

活性成分	作者	发表年限	干预对象	机制
黄芪多糖	杨晓岚等 ^[4]	2017	GC 患者	改善患者白细胞减少、免疫功能低下的情况
	巢蕾等 ^[9]	2012	MKN45 细胞 MKN45 细胞	阻滞于 G ₀ /G ₁ 期 抑制其增殖
	桂壮等 ^[10]	2018	MGC - 803 细胞	诱导凋亡 下调 Vimentin、Snail 表达 上调 E - cadherin 表达 制上皮间质转化 进而
	唐有为等 ^[11]	2020	SGC7901 细胞	阻止细胞转移
	吕彩霞等 ^[42]	2021	GC 患者	降低 Tregs、CD ₄ ⁺ 、CD ₂₅ ⁺ 的表达 提高患者的免疫功能
	张明明等 ^[46]	2018	GC 患者	提高患者化疗后免疫球蛋白、白细胞水平
	张明明等 ^[47]	2019	SGC7901 细胞	抑制耐药相关基因 MDR1、Survivin 和 xIAP 的表达 抑制细胞耐药性
黄芪皂苷	聂超等 ^[54]	2014	SGC - 7901 细胞	通过调节 NF - κB 信号通路诱导细胞凋亡
	AUYEUNG K K 等 ^[15]	2012	人胃胰癌细胞	下调 VEGF 和 MMPs 的表达 从而抑制肿瘤的转移和侵袭
	王湘华等 ^[16]	2012	MKN - 74 细胞	抑制细胞增殖
	WANG T 等 ^[37]	2013	BGC - 823 细胞	抑制细胞迁移
黄芪甲苷	蔡甜甜等 ^[19]	2018	胃癌前病变大鼠	通过 Kras/p53 信号通路 延缓胃黏膜组织的恶性病变
	曹艳等 ^[20]	2015	SGC7901 细胞	抑制 MMP - 2、MMP - 9 的表达 从而发挥抗肿瘤侵袭作用
	叶青等 ^[21]	2017	SGC7901 细胞	下调 MDR1 基因和 P - gp 蛋白表达 逆转细胞多药耐药性
	郭英 ^[30]	2018	MGC - 803 细胞	G ₁ 期阻滞 抑制细胞增殖
芒柄花黄素	刘红兵等 ^[25]	2020	MGC - 803 细胞	下调 BCL - 2 表达、上调 BAX 表达 抑制细胞增殖并诱导其凋亡
	董陈诚等 ^[26]	2016	MKN - 45 细胞	激活 MAPK 信号通路来诱导细胞凋亡
山柰酚	赵飞等 ^[27]	2012	MGC - 803 细胞	抑制细胞增殖并诱导其凋亡 抑制 TRPC5 高表达 进而抑制 p - MLC/ATP/p - cortactin 信号轴 调控胃
	余苏云等 ^[28]	2021	胃癌细胞	癌丝状伪足的形成 最终抑制胃癌细胞转移
	杜标炎等 ^[31]	2010	MGC - 803 细胞	阻滞于 S 期和 G ₂ /M 期 抑制细胞增殖
	王丽君等 ^[34]	2020	SGC7901 细胞	提高凋亡因子 P53 蛋白表达 从而促使胃癌细胞凋亡
				下调 VEGF 表达 抑制 SGC - 7901 细胞表面 MICA 表达 且对 GC 患者中
	王艳等 ^[45]	2013	SGC - 7901 细胞	的 DC 成熟有着抑制作用
	毛蕊异黄酮 周立霞等 ^[29]	2017	BGC823 细胞	提高顺铂对胃癌细胞 BGC823 增殖的抑制率 并诱导其凋亡

抑制 Caspase - 3、7、9 来发挥凋亡抵抗作用^[49]。

3 黄芪及其活性成分治疗胃癌的相关通路

3.1 PI3K/Akt 信号通路 PI3K/Akt 信号转导途径已被证实多种生物学过程中发挥着重要作用^[50]。PI3K 在受到上游激活信号后 其胞膜上的磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸 (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate,PIP2) 会转化成第二信使磷脂酰肌醇 3,4,5-三磷酸 (phosphatidylinositol-3,4,5-bisphosphate,PIP3) 并作用于靶基因 Akt。PIP3 与 Akt 相结合 活化 Akt 传递信号至下游效应分子 进而调节下游多种激酶 影响细胞的分化和代谢效果。而目前已有研究表明^[51] 阿帕替尼可抑制 p - Akt 表达 在联合黄芪多糖治疗后 抑制作用更为显著 从而证实了黄芪多糖联合阿帕替尼可通过调控 PI3K/Akt 信号通路发挥抗胃癌细胞作用。除此之外 郭英^[30] 研究证实 黄芪甲苷可通过抑制 Akt 蛋白表达 通过抑制 PI3K/Akt 信号通路降低 BCL - 2/BAX 比例 从而诱导胃癌细胞凋亡。而刘红兵等^[25] 研究则证实 芒柄花黄素可通过下调 p - Akt、BCL - 2 的表达 上调 BAX 的表达 从而诱导胃癌 MGC - 803 细胞的凋亡。

3.2 NF - κB 信号通路 与 PI3K/Akt 通路一样 NF - κB 信号通路同样也是肿瘤增殖中一条重要的信号传导途径。静息状态下 p50 或者 p65 与核因子 κB 抑制因子 A (recombinant inhibitory subunit of NF Kappa B Alpha IκBα) 形成共聚体存在于胞质内 而在外界相关信号刺激下 IκBα 磷酸化并进行降解 使得 p50 或者 p65 进入细胞核内 导致 NF - κB 通路的异常激

活 从而抑制胃癌细胞凋亡^[52]。相关研究表明^[53] GC 患者胃黏膜组织中 p65 的表达要高于正常人群。而董陈诚等^[26] 通过实验发现芒柄花黄素干预胃癌 MKN - 45 细胞株后 p - IκB、p65 和 NF - κB 蛋白的表达水平明显上调 从而证实了芒柄花黄素可通过调节 NF - κB 信号通路来诱导胃癌细胞凋亡。聂超^[54] 研究同样发现 黄芪多糖干预胃癌细胞 SGC - 7901 后 细胞内 NF - κB (p65)、BCL - 2/BAX 表达下调 Fax/FasL 表达上调 这提示黄芪多糖可通过调节 NF - κB 信号通路诱导胃癌细胞凋亡。

3.3 MAPK 信号通路 MAPK 是一类丝裂原活化蛋白激酶 可将细胞外的刺激信号转导至细胞内 从而引起不同的细胞反应。相关研究表明 哺乳动物中 该通路主要由细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK)、ERK5、c - Jun 氨基末端激酶 (c - Jun N - terminal kinase, JNK) 及 p38/MAPK 4 条分支组成^[55]。作为一个大型激酶网络 MAPK 信号通路调节着机体的各种生理过程 如细胞凋亡等。而在黄芪治疗 GC 研究当中 赵彩萍等^[56] 研究表明 黄芪甲苷可抑制 MAPK 信号通路磷酸化 (ERK、JNK 和 p38/MAPK 信号通路) 下调环氧合酶 2 (cyclooxygenase - 2, COX2)、诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 的 mRNA 表达 从而降低人胃黏膜上皮细胞炎症因子表达。董陈诚等^[26] 研究则证实了芒柄花黄素可通过上调 p38 - MAPK 表达 激活 MAPK 信号通路 进而抑制细胞周期蛋白表达 最终介导细胞凋亡。

3.4 VEGF/MMP9 信号轴 相关研究表明,在促进肿瘤组织血管生成过程中,血管内皮生长因子(VEGF)发挥着重要的作用^[57]。VEGF 作用于血管内皮生长因子受体-2(VEGFR2),调控肿瘤血管生成。此外,VEGF 结合 VEGFR2 还会进一步调控 MMP-9 相关信号通路,使得 MMP-9 进入内皮细胞中参与肿瘤血管生成^[58]。细胞外基质降解与重组是新生血管形成过程中的重要一环,并有利于癌细胞的转移和侵袭,前者则由金属基质蛋白酶负责,因此,MMP-2 和 MMP-9 在促进肿瘤组织侵袭和新陈代谢等方面,发挥着重要作用。曹艳等^[20]通过体外实验证实黄芪甲苷对胃癌细胞系 SGC7901 侵袭能力的影响,部分是通过抑制细胞 MMP-2 和 MMP-9 的分泌来实现的。AUYEUNG K K 等^[15]研究则发现,在胃癌细胞中 MMP-2、MMP-9 蛋白表达量与 VEGF 类似,并随着黄芪皂苷干预时间以及浓度的增加而下调,由此得出,黄芪皂苷可通过 VEGF/MMP-9 信号轴抑制胃癌细胞的侵袭以及新陈代谢。

4 讨论

目前黄芪多以复方的形式在脾胃系统疾病的治疗进展中发挥着作用。尽管具有一定的疗效,但却因中医药多靶点、多途径、多方面的治疗特点,从而无法探究其具体的作用机制。另外,相关研究亦表明^[59],不同地区的黄芪中其各类活性成分的占比有所不同,这可能也在一定程度上影响其治疗效果。因此,阐明黄芪中活性成分的调控情况,可为胃癌的系统化精确治疗提供一些参考。而目前有关黄芪及其活性单体治疗 GC 的研究较为零散,大部分仅局限于单个活性成分与单方面的调控机制之间的联系。基于此,本文通过查阅并总结近年来黄芪及其活性成分在治疗 GC 方面的相关性研究,发现黄芪在该领域的活性成分研究多集中于黄芪多糖、黄芪皂苷、黄芪甲苷以及一些黄酮类物质(芒柄花黄素、山柰酚、毛蕊异黄酮);机制通路方面,则主要通过介导 PI3K/Akt、NF- κ B、MAPK 信号通路以及 VEGF/MMP9 信号轴等传导途径,从而抑制胃癌细胞增殖并诱导其凋亡、抑制胃癌细胞侵袭和转移、增强机体免疫功能、预防癌变和抑制胃癌细胞耐药性等。另外,目前该领域的相关研究仍存在以下一些问题:①机制研究多集中于细胞实验,缺乏动物实验和临床观察;②黄酮类在该领域的研究仅限于芒柄花黄素、山柰酚、毛蕊异黄酮等;③在预防癌变和抑制胃癌细胞耐药性方面的研究较少。因此,如何克服上述问题以及如何进一步阐明黄芪中各类活性成分之间的调控网络关系,将是今后研究工作的重点。

参考文献

- [1] AFZAL H, YOUSAF S, RAHMAN F, et al. PARP1: A potential biomarker for gastric cancer [J]. *Pathol Res Pract*, 2019, 215 (8): 152472.
- [2] FERLAY J, SOERJOMATARAM I, DIKSHIT R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 [J]. *Int J Cancer*, 2015, 136 (5): 359-386.
- [3] 王玲, 张建果, 陈兵, 等. 黄芪联合丹参注射液促进异环磷酸胺治疗老年宫颈癌患者增效减毒的机制[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37 (5): 1162-1164.
- [4] 杨晓岚. 黄芪多糖注射液联合放疗对胃癌患者的疗效观察[J]. *中国微生态学杂志*, 2017, 29 (1): 66-70.
- [5] 尹波, 侯续伟, 李迪诺, 等. 黄芪提取物诱导人胃癌 SGC-7901 细胞凋亡的机制研究[J]. *中药药理与临床*, 2014, 30 (6): 112-114.
- [6] 戴瑜婷, 张雪燕, 王艺璇, 等. 黄芪的现代研究进展及其质量标志物的预测分析[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47 (7): 1754-1764.
- [7] 曹宇欣, 李科, 秦雪梅, 等. 基于糖特征图谱及免疫细胞活性研究的不同产地黄芪的质量评价[J]. *药学学报*, 2019, 54 (7): 1277-1287.
- [8] 贾铭丽, 金世柱, 韩明子. 顺铂腹腔灌注联合注射用黄芪多糖在胃癌合并恶性腹腔积液患者中的治疗效果观察[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2016, 24 (12): 929-932.
- [9] 巢蕾, 周杰, 朱萱萱, 等. 黄芪多糖对人胃癌细胞系 MKN45 的生长抑制作用及细胞周期的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2012, 30 (11): 2474-2477.
- [10] 桂壮, 邵治国, 金笛. 黄芪多糖抑制人胃癌 MKN45、MGC-803 细胞生长的作用机制[J]. *中医学报*, 2018, 33 (4): 525-528.
- [11] 唐有为, 李烨婷. 黄芪多糖体外对非接触共培养 HUVECs 细胞诱导 SGC7901 细胞转移的影响[J]. *中成药*, 2020, 42 (4): 887-892.
- [12] 郭怡祯, 庞文静, 孙素琴, 等. 黄芪及其提取物的红外光谱鉴别[J]. *国际中医中药杂志*, 2015, 37 (5): 431-434.
- [13] WANG T, XUAN X, LI M, et al. Retraction Note: Astragalus saponins affect proliferation, invasion and apoptosis of gastric cancer BGC-823 cells [J]. *Diagn Pathol*, 2017, 12 (1): 67.
- [14] HUANG C, XU D, XIA Q, et al. Reversal of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance of human hepatic cancer cells by Astragaloside II [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2012, 64 (12): 1741-1750.
- [15] AUYEUNG KK, WOO PK, LAW PC, et al. Astragalus saponins modulate cell invasiveness and angiogenesis in human gastric adenocarcinoma cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 141 (2): 635-641.
- [16] 王湘华, 刘小军, 蒋艳. 黄芪皂苷对人胃癌细胞系 MKN-74 增殖与侵袭的影响[J]. *肿瘤药学*, 2012, 2 (1): 31-33.
- [17] 龙白坚, 夏国汉, 黄东, 等. HPLC-ELSD 法测定肾康宁颗粒中黄芪甲苷含量[J]. *药品评价*, 2021, 18 (19): 1176-1178.
- [18] 马鹏飞, 阮柏, 王德盛, 等. 黄芪甲苷对肝癌细胞增殖和侵袭能力的影响及其机制研究[J]. *现代肿瘤医学*, 2014, 22 (5): 1012-1015.
- [19] 蔡甜甜, 潘华峰, 张成哲, 等. 黄芪甲苷保护胃癌前病变大鼠胃黏膜损伤研究[J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33 (9): 4066-4070.
- [20] 曹艳, 何利红, 孙赞, 等. 黄芪甲苷对胃癌细胞 SGC7901 侵袭能力的影响及其机制探讨[J]. *陕西医学杂志*, 2015, 44 (6): 656-659.
- [21] 叶青. 黄芪甲苷对胃癌 SGC7901/DDP 细胞多药耐药性的逆转作用及其机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- [22] 张弘弛, 刘瑞, 巴德方, 等. 恒山黄芪¹H-NMR 指纹图谱的研究[J]. *食品工业科技*, 2022, 43 (1): 47-55.
- [23] 柳青, 梁梅花, 张幸, 等. 芒柄花黄素对人膀胱癌细胞 T739 增殖、凋亡的影响及机制探讨[J]. *中国医药导报*, 2017, 14 (25): 4-7.
- [24] JIN Y M, XU T M, ZHAO Y H, et al. In vitro and in vivo anti-

- cancer activity of formononetin on human cervical cancer cell line HeLa [J]. *Tumour Biol* 2014, 35(3): 2279–2284.
- [25] 刘红兵,徐成飞,张皓渝,等. 芒柄花黄素诱导胃癌细胞株 MGC-803 凋亡机制研究[J]. *中国现代普通外科进展* 2020, 23(8): 589–593.
- [26] 董陈诚,钟漓,张广钰,等. 芒柄花黄素对人胃癌细胞 MKN-45 荷瘤裸鼠模型的抑制作用及机制研究[J]. *重庆医学* 2016, 45(32): 4482–4483, 4486.
- [27] 赵飞. 山柰酚、鹤草酚 B 对胃癌细胞株 MGC-803 增殖作用及 Caspase-9、端粒酶活性的影响[D]. 南京: 南京中医药大学 2012.
- [28] 余苏云,邓蕊,王爱云,等. 基于 TRPC5 探讨山柰酚抗胃癌转移的作用及机制[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2021, 35(10): 753.
- [29] 周立霞,吴月明,李娜,等. 毛蕊异黄酮增强顺铂对胃癌细胞增殖的抑制作用[J]. *中国医科大学学报* 2017, 46(1): 50–54.
- [30] 郭英. 黄芪甲苷通过抑制 AKT 和 NF- κ B 通路诱导胃癌 MGC-803 细胞凋亡[J]. *国际检验医学杂志*, 2018, 39(19): 2341–2344.
- [31] 杜标炎,周瑶,谭宇蕙,等. 山柰酚对人胃癌 MGC-803 细胞的生长抑制及诱导凋亡作用[J]. *肿瘤* 2010, 30(6): 477–480.
- [32] 顾万,赵新阁,张幸. 芒柄花黄素通过调节 Bax 和 Bcl-2 蛋白表达诱导 SKOV3 细胞凋亡[J]. *四川生理科学杂志* 2014, 36(2): 60–62.
- [33] 陈自泓,黄可儿. 黄芪多糖对乙醇诱导的大鼠胃黏膜损伤的修复机制[J]. *广州中医药大学学报* 2021, 38(12): 2750–2756.
- [34] 王丽君,戴志升. 山柰酚对胃癌细胞 PARP1 以及 P53 基因表达的影响研究[J]. *基因组学与应用生物学*, 2020, 39(3): 1270–1274.
- [35] 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]. *中华消化杂志*, 2018, 38(2): 87–92.
- [36] WAGNER AD, LORDICK F, GRABSCH HI, et al. Multidisciplinary management of stage II–III gastric and gastro-oesophageal junction cancer [J]. *Eur J Cancer* 2020, 124(C): 67–76.
- [37] WANG T, XUAN X, LI M, et al. Astragalus saponins affect proliferation, invasion and apoptosis of gastric cancer BGC-823 cells [J]. *Diagn Pathol* 2013, 8(1): 179.
- [38] 周洲,高采平,邱春华,等. 上皮间质转化相关因子在胃癌转移中的表达变化[J]. *国际消化病杂志*, 2018, 38(2): 126–129, 150.
- [39] 李璘,邱蓉丽,乐巍,等. 肿瘤微环境中的非肿瘤细胞[J]. *中国药理学通报* 2012, 28(4): 455–457.
- [40] MOLINA-ORTIZ P, VILLAREJO A, MACPHERSON M, et al. Characterization of the SNAG and SLUG domains of Snail2 in the repression of E-cadherin and EMT induction: modulation by serine 4 phosphorylation [J]. *PLoS One* 2012, 7(5): e36132.
- [41] MESALI H, AJAMI A, HUSSEIN-NATTAJ H, et al. Regulatory T cells and myeloid-derived suppressor cells in patients with peptic ulcer and gastric cancer [J]. *Iran J Immunol*, 2016, 13(3): 167–177.
- [42] 吕彩霞,苑晓烨,邵伟华,等. 黄芪多糖对老年晚期胃癌病人外周血中调节性 T 细胞的影响[J]. *实用老年医学* 2021, 35(6): 564–567.
- [43] WCULEK S K, CUETO F J, MUJAL A M, et al. Dendritic cells in cancer immunology and immunotherapy [J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(1): 7–24.
- [44] GROH V, WU J, YEE C, et al. Tumour-derived soluble MIC ligands impair expression of NKG2D and T-cell activation [J]. *Nature* 2002, 419(6908): 734–738.
- [45] 王艳. 山柰酚抗胃癌及调节树突状细胞功能的实验研究[D]. 扬州: 扬州大学 2013.
- [46] 张明明,李伟皓,赵培,等. 黄芪多糖对术后辅助化疗胃癌患者免疫功能的影响[J]. *广东医学* 2018, 39(23): 3543–3547.
- [47] 张明明,高伟,崔佳,等. 黄芪多糖联合洛铂对胃癌细胞的作用效果及分子机制[J]. *医学动物防制*, 2019, 35(12): 1150–1154.
- [48] SHI Y, LIN X, CHEN G, et al. Galectin-3 rs4652 A>C polymorphism is associated with the risk of gastric carcinoma and P-glycoprotein expression level [J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(6): 8144–8149.
- [49] ZHANG Z, KONG Y, YANG W, et al. MicroRNA-218 enhances gastric cancer cell cisplatin sensitivity by targeting survivin [J]. *Exp Ther Med* 2018, 16(6): 4796–4802.
- [50] YANG L, LIU Y, WANG, et al. *Celastrus orbiculatus* extract triggers apoptosis and autophagy via PI3K/Akt/mTOR inhibition in human colorectal cancer cells [J]. *Oncol Lett* 2016, 12(5): 3771–3778.
- [51] 吴军,张俊玲,王婧德,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.
- [52] FOX L C, YANNAKOU C K, RYLAND G, et al. Molecular mechanisms of disease progression in primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type during ibrutinib therapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(6): 1758.
- [53] MANIKANDAN P, VINOTHINI G, VIDYA P R, et al. Eugenol inhibits cell proliferation via NF- κ B suppression in a rat model of gastric carcinogenesis induced by MNNG [J]. *Invest New Drugs*, 2011, 29(1): 110–117.
- [54] 聂超. 黄芪多糖对 P53 基因介导的信号传导与胃癌发生发展的相关性研究[D]. 南京: 南京中医药大学 2014.
- [55] SAMATAR AA, POULIKAKOS PI. Targeting RAS-ERK signalling in cancer: promises and challenges [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 13(12): 928–942.
- [56] 赵彩萍,刘翠玲,梁爽,等. 黄芪甲苷对脂多糖诱导人胃黏膜上皮细胞 GES-1 的抗炎作用及机制研究[J]. *中药新药与临床药理* 2020, 31(8): 918–923.
- [57] SELVARAJ D, GANGADHARAN V, MICHALSKI C W, et al. A functional Role for VEGFR1 expressed in peripheral sensory neurons in cancer pain [J]. *Cancer Cell* 2015, 27(6): 780–796.
- [58] GOEL H L, MERCURIO A M. VEGF targets the tumour cell [J]. *Nat Rev Cancer* 2013, 13(12): 871–882.
- [59] LI S, BIAN F, YUE L, et al. Selenium-dependent antitumor immunomodulating activity of polysaccharides from roots of *A. membranaceus* [J]. *Int J Biol Macromol* 2014, 69: 64–72.