

黄连素抗肿瘤作用的研究进展*

付红星^{1,2}, 张志敏¹, 彭文苗², 刘 兰²综述, 饶智国^{1△}审校

(1. 广州军区武汉总医院肿瘤科, 武汉 430070; 2. 湖北中医药大学第一临床学院, 武汉 430065)

[摘要] 黄连素属于季铵型异喹啉类生物碱, 临床上用于治疗由细菌感染引起的胃肠道疾病。近年来, 其抗肿瘤作用得到了广泛的关注和研究。研究表明, 黄连素对多种常见癌症如肺癌、乳腺癌、结肠癌、肝癌、胃癌、白血病、卵巢癌等皆有显著的防治效果。黄连素抗肿瘤的机制主要有: 调节自噬、增敏增效、逆转耐药、抑制肿瘤细胞侵袭及转移、抗血管生成、调控细胞周期、抑制细胞增殖、清除自由基等。该文综述了近年来国内外对黄连素抗肿瘤活性及其机制的研究进展, 以期为黄连素的进一步开发和临床应用提供理论基础和研究思路。

[关键词] 黄连素; 肿瘤; 自噬; 细胞凋亡

[中图分类号] R730.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)29-3804-03

肿瘤是机体的正常细胞在不同的始动因子与促进因子长期作用下所产生的增生与异常分化所形成的新生物。中医认为肿瘤的形成是由于内外因素联合作用机体导致脏腑失调、气血阴阳亏虚、痰湿或邪毒淤积, 发生局部气滞血瘀、痰湿凝滞、邪毒内蕴等一系列变化。《诸病源候论》指出:“积聚者, 乃阴阳不和, 脏腑虚弱, 受于风邪, 搏于脏之气所为也。”黄连具有清热燥湿、泻火解毒之功。而黄连素是黄连中抗肿瘤活性较高的组分。大量研究表明黄连素具有显著的抗肿瘤作用, 可参与肝癌、肺癌、结肠癌、食管癌、膀胱癌、脑部肿瘤、白血病等多种恶性肿瘤的抗肿瘤过程。现将近年来黄连素的抗肿瘤作用机制研究综述如下。

1 调节自噬

自噬在多种肿瘤的发生、发展中发挥重要作用, 适度有效的自噬能够清除肿瘤细胞, 维持机体稳态。通过改善自噬活性已成为抑制肿瘤增殖、侵袭、转移, 控制肿瘤细胞获取能量, 诱导肿瘤凋亡的新思路^[1]。雷帕霉素及其多种类似物即是典型的自噬激活剂。现已发现, 黄连素也是比较好的自噬激活剂^[2]。WANG 等^[3]发现, 黄连素可通过调节自噬减少脑胶质瘤细胞的糖酵解能力, 改变线粒体动力学, 影响细胞能量摄取和物质代谢, 抑制脑胶质瘤细胞的侵袭、增殖并导致细胞凋亡, 其分子机制可能在于黄连素促进了腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)的磷酸化, 活化的 AMPK 进一步抑制了自噬负调控因子哺乳动物雷帕霉素靶蛋白的激酶活性, 从而增强了自噬起始激酶复合体活性; 此外, 活化的 AMPK 也能直接磷酸化修饰自噬基因 beclin1, 最终促使肿瘤自噬的发生。此外, 黄连素在结肠癌等

其他癌种中也具有调节自噬活性的功能, 葡萄糖调节蛋白 78(glucose-regulated protein78, GRP78)是反映自噬活性的重要蛋白, LA 等^[4]发现, 黄连素可以上调 GRP78 的表达, GRP78 结合磷酸肌醇 3-激酶空泡蛋白并最终通过增强自噬诱导结肠癌细胞 HCT-116 凋亡。

2 增敏增效

黄连素与其他抗癌药物或放疗联合治疗具有很好的协同抗肿瘤作用。当黄连素联合他莫昔芬作用乳腺癌细胞时, 对乳腺癌细胞有协同抗癌作用, 其机制可能是通过上调 p21 来促进癌细胞的凋亡^[5]。在裸鼠模型的实验中发现黄连素可以降低乳腺癌细胞 AMPK 和乏氧诱导因子的表达, 使多柔比星的化学敏感性复苏, 增强多柔比星的疗效^[6]。同时黄连素也可以通过抑制 Sp1 的活性和上皮间质化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的发生, 增强鼻咽癌细胞对放疗的敏感性^[7]。此外, 黄连素对于拉帕替尼耐药的 Her2 阳性乳腺癌也具有协同增敏增效作用^[8]。光动力学疗法(photodynamic therapy, PDT)是近年发展起来的治疗恶性肿瘤的新技术, 其治疗肿瘤的疗效主要是依赖光敏剂的特殊药理作用, 研究表明, 黄连素可以作为血浆载体与低密度脂蛋白发生作用, 增强 PDT 的抗肿瘤效应^[9]。

3 逆转耐药

在治疗肿瘤的过程中发现临床化疗失败常与肿瘤细胞对化疗药物产生耐药性有关。研究证明, 黄连素对顺铂在内的多种化疗药物均有逆转耐药作用^[10]。ATP 结合盒转运蛋白超家族(ATP binding cassette transporters super family, ABC)转运体与肿瘤的耐药性有关, 黄连素可以通过抑制 ABC 转运体的表达, 抑

* 基金项目:湖北省卫计委青年人才项目(WJ2017H0036)。 作者简介:付红星(1993-),在读硕士,主要从事肿瘤临床及基础的研究。

△ 通信作者, E-mail: Raozhiguo@hotmail.com。

制乳腺癌细胞的耐药^[11]。黄连素也可通过下调细胞 DNA 拓扑异构酶 II 的表达,增强肿瘤细胞内药物活性,逆转耐药系数。黄连素对胃癌细胞 5-氟尿嘧啶(5-FU)耐药也有逆转作用,机制可能与下调耐药细胞内转录活化因子 3 表达水平相关^[12]。有研究报道,烷基化黄连素可以作为线粒体靶向配体,使阿霉素的吸收增强 15 倍,增加肿瘤细胞中的目标药物分布^[13]。

4 抑制肿瘤细胞侵袭及转移

黏附、侵袭、转移是肿瘤的重要生物学特征,是导致肿瘤患者失去手术机会或病情进展的直接原因,黄连素可通过多种方式对肿瘤细胞的侵袭、转移产生抑制作用。EMT、细胞黏附因子、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)活性及酪氨酸激酶磷酸化、去磷酸化等与肿瘤的黏附、侵袭、转移有着密切关系。EMT 是指上皮细胞在一些因素的作用下,失去细胞极性,丢失细胞间紧密连接和黏附连接的能力,获得了浸润和游走迁移能力,变成了具有间质细胞形态和特性的细胞。转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)的异常表达被认为与 EMT 的产生直接相关,并在癌症浸润中起着重要作用^[14]。黄连素可抑制肺癌 A549 细胞 TGF- β 的表达,以此来抑制肿瘤细胞侵袭与转移,此效应呈剂量与时间依赖性^[15]。细胞黏附因子可黏附肿瘤细胞,减少肿瘤细胞向周周正常组织侵袭。而 MMPs 则能引起肿瘤细胞外基质降解,为肿瘤细胞的侵袭、转移提供条件,这也是肿瘤细胞转移、侵袭的初始步骤^[16]。黄连素能够显著抑制肝癌细胞尿激酶型纤溶酶原激活物和 MMP-9 水平,抑制肿瘤细胞外基质降解,从而抑制肿瘤细胞侵袭、转移能力^[17]。

5 抗肿瘤血管生成

肿瘤血管生成在肿瘤从良性向恶性的转变、癌细胞进入血液循环、转移灶的发展和破裂中起着重要作用,涉及肿瘤从形成到转移的全过程。因此,抗血管生成机制的研究和抗血管生成药物的开发给肿瘤治疗带来了新的希望。研究发现,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、肿瘤坏死因子- α 、环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)、前列腺素 E2(postaglandin E2, PGE2)等与肿瘤血管生成有密切的关系。LI 等^[18]在研究黄连素对结肠炎影响时发现,黄连素能显著降低肿瘤微环境中 VEGF 的水平,这一结果在裸鼠模型也得到了进一步验证。王娟等^[19]发现黄连素对人类肝癌亦有此功效。LIU 等^[20]发现经黄连素处理后的人类结直肠癌细胞中 COX-2/PGE2 基因及其蛋白的表达均下降,肿瘤的生长明显受阻,其作用机制可能与抑制肿瘤血管生成从而影响肿瘤的生长与转移有关。

6 调控细胞周期、诱导细胞凋亡

阻滞细胞周期、诱导细胞凋亡是抗肿瘤化合物发挥抗肿瘤增殖效应的基本机制。凋亡的途径主要有

死亡受体途径和线粒体途径等。XIE 等^[21]发现黄连素可以通过增加活性氧的产生,激活促凋亡 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)信号通路,而磷酸化 JNK 可以通过触发线粒体膜电位去极化和促凋亡蛋白 Bax 的上调、抗凋亡蛋白 Bcl-2 的下调,导致细胞色素 C 和细胞凋亡诱导因子从线粒体释放,最终激活天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶的内在性凋亡途径,发挥阻滞人乳腺癌细胞(MCF-7 和 MDA-MB-231 细胞)周期的作用,且这种效应受黄连素浓度的影响。在肝癌细胞 HepG2、胶质瘤 C6、肺腺癌 A549、卵巢癌 SKOV3 等细胞株中,黄连素具有同样的抑制细胞活力、诱导凋亡的作用,黄连素瘤内注射对上述细胞的动物移植瘤模型的肿瘤灶也具有明显抑制作用,且胃肠、肝肾、血液等不良反应轻微。许多恶性肿瘤事件与 hedgehog-smoothened(Hh-SMO)信号通路的异常激活有关,参与肿瘤细胞增殖、扩散的效应分子(如 VEGF、细胞周期蛋白 D、细胞周期蛋白 E、细胞周期蛋白 B、骨形态发生蛋白等)是 Hh-SMO 信号通路的靶基因或下游分子。此外, Hh-SMO 信号通路与很多已知调控细胞分化增殖的其他信号通路(如 Notch、Wnt 等)还有交叉作用。因此, Hh-SMO 信号通路与肿瘤增殖、凋亡关系密切。ZOU 等^[22]研究认为,黄连素通过特异性结合 SMO 某一靶点,抑制了 Hh-SMO 信号通路的激活,从而发挥抑制肿瘤增殖、扩散的作用。

7 清除、抑制自由基

在生理条件下,自由基可在一定程度上增强机体的免疫功能;而在病理条件下,自由基会对正常组织和细胞产生损伤,从而导致疾病的发生,如肿瘤等^[23]。因此清除体内的自由基是肿瘤预防、治疗的又一重要手段。肿瘤患者体内的自由基清除酶,如过氧化氢酶(catalase, CAT)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)的活性下降,脂质过氧化产物丙二醛(malonydialdehyde, MDA)水平的升高,均预示着机体的抗氧化应激能力的下降。有研究报道,黄连素也具有抗氧化清除、抑制自由基的作用^[24-25]。致癌剂所致大鼠乳腺癌形成过程中,发生了脂质过氧化损伤和抗氧化防御系统的改变,应用黄连素处理后,MDA 的水平显著减少, SOD、CAT 的活性提高,肿瘤发生率降低,说明黄连素可能通过抗氧化阻止了恶性肿瘤的发生,并且随着黄连素浓度的逐渐升高,其抗氧化、清除自由基的能力逐渐增强^[26]。研究发现,黄连素对环磷酸腺苷诱导的肝毒性^[27]、顺铂诱导的肾损伤^[28]均有保护作用,其机制与调节抗氧化状态和炎性细胞因子有关。

8 结 语

综上所述,黄连素抗肿瘤活性明确,可通过调节自噬、增敏增效、逆转耐药、抑制肿瘤细胞侵袭及转移、抗血管生成、调控细胞周期、抑制细胞增殖、清除

自由基等多种机制参与抗肿瘤过程。此外,黄连素也可以通过调节肿瘤微环境^[29]、作为潜在的 PET/CT 肿瘤靶向分子显像剂等方式被应用于肿瘤研究。但目前的研究尚停留在体外研究层面,缺乏足够的临床研究数据,其抗肿瘤活性的稳定性、持久性、安全性等仍需进一步验证。总体而言,黄连素应用前景广泛,有潜在的可开发性。

参考文献

- [1] JACOB J A, SALMANI J M, JIANG Z A, et al. Autophagy: an overview and its roles in cancer and obesity[J]. *Clinica Chimica Acta*, 2017, 468: 85-89.
- [2] HUANG Z Q, HAN Z H, YE B Z, et al. Berberine alleviates cardiac ischemia/reperfusion injury by inhibiting excessive autophagy in cardiomyocytes[J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 762: 1-10.
- [3] WANG J W, QI Q C, FENG Z C, et al. Berberine induces autophagy in glioblastoma by targeting the AMPK/mTOR/ULK1-pathway[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(41): 66944-66958.
- [4] LA X, ZHANG L, LI Z, et al. Berberine-induced autophagic cell death by elevating GRP78 levels in cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(13): 20909-20924.
- [5] WEN C J, WU L X, FU L J, et al. Berberine enhances the anti-tumor activity of tamoxifen in drug-sensitive MCF-7 and drug-resistant MCF-7/TAM cells[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(3): 2250-2256.
- [6] PAN Y E, SHAO D, ZHAO Y W, et al. Berberine reverses hypoxia-induced chemoresistance in breast cancer through the inhibition of AMPK-HIF-1 alpha[J]. *Int J Biol Sci*, 2017, 13(6): 794-803.
- [7] WANG J, KANG M, WEN Q, et al. Berberine sensitizes nasopharyngeal carcinoma cells to radiation through inhibition of Sp1 and EMT[J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(4): 2425-2432.
- [8] ZHANG R H, QIAO H Y, CHEN S, et al. Berberine reverses lapatinib resistance of HER2-positive breast cancer cells by increasing the level of ROS[J]. *Cancer Biol Ther*, 2016, 17(9): 925-934.
- [9] ANDREAZZA N L, VEVERT-BIZET C, BOURG-HECKLY G, et al. Berberine as a photosensitizing agent for antitumoral photodynamic therapy: insights into its association to low density lipoproteins[J]. *Int J Pharm*, 2016, 510(1): 240-249.
- [10] YOU H Y, XIE X M, ZHANG W J, et al. Berberine modulates cisplatin sensitivity of human gastric cancer cells by upregulation of miR-203 [J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2016, 52(8): 857-863.
- [11] MA X, ZHOU J, ZHANG C X, et al. Modulation of drug resistant membrane and apoptosis proteins of breast cancer stem cells by targeting berberine liposomes[J]. *Biomaterials*, 2013, 34(18): 4452-4465.
- [12] PANDEY A, VISHNOI K, MAHATA S, et al. Berberine and curcumin target survivin and STAT3 in gastric cancer cells and synergize actions of standard chemotherapeutic 5-Fluorouracil[J]. *Nutr Cancer Int J*, 2015, 67(8): 1293-1304.
- [13] TUO J, XIE Y Q, SONG J, et al. Development of a novel berberine-mediated mitochondria-targeting nano-platform for drug-resistant cancer therapy[J]. *J Mater Chem B*, 2016, 4(42): 6856-6864.
- [14] CHU S C, YU C C, HSU L S, et al. Berberine reverses epithelial-to-mesenchymal transition and inhibits metastasis and tumor-induced angiogenesis in human cervical cancer cells[J]. *Mol Pharmacol*, 2017, 91(2): 158.
- [15] LIU C H, TANG W C, SIA P, et al. Berberine inhibits the metastatic ability of prostate cancer cells by suppressing epithelial-to-mesenchymal transition (EMT)-associated genes with predictive and prognostic relevance[J]. *Int J Med Sci*, 2015, 12(1): 63-71.
- [16] LIU J, WEN X J, LIU B, et al. Diosmetin inhibits the metastasis of hepatocellular carcinoma cells by downregulating the expression levels of MMP-2 and MMP-9[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(3): 2401-2408.
- [17] WANG X B, WANG N, LI H L, et al. Up-Regulation of PAI-1 and Down-Regulation of uPA are involved in suppression of invasiveness and motility of hepatocellular carcinoma cells by a natural compound berberine[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(4): 577.
- [18] LI D, ZHANG Y, LIU K, et al. Berberine inhibits colitis-associated tumorigenesis via suppressing inflammatory responses and the consequent EGFR signaling-involved tumor cell growth. [J]. *Lab Invest*, 2017, 97(11): 1343-1353.
- [19] 王娟, 谢波, 刘英, 等. 黄连素通过抑制 PLCT 活性阻止肝细胞的侵袭[J]. *湖北医药学院学报*, 2015, 34(1): 23-25.
- [20] LIU X, JI Q, YE N J, et al. Berberine inhibits invasion and metastasis of colorectal cancer cells via COX-2/PGE(2) mediated JAK2/STAT3 signaling pathway [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0123478.
- [21] XIE J, XU Y Y, HUANG X Y, et al. Berberine-induced apoptosis in human breast cancer cells is mediated by reactive Oxygen species Generation and mitochondrial-related apoptotic pathway[J]. *Tumor Biology*, 2015, 36(2): 1279-1288.
- [22] ZOU K, LI Z, ZHANG Y, et al. Advances in the study of berberine and its derivatives: a focus on anti-inflammatory and anti-tumor effects in the digestive system[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2017, 38(2): 157-167.
- [23] 杨楠, 贾晓斌, 张振海, 等. 黄酮类化合物抗肿瘤活性及机制研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(3): 373-381.
- [24] HASANEIN P, GHAFARI-VAHED M, KHODADADI I. Effects of isoquinoline alkaloid berberine on lipid peroxidation, antioxidant defense system, and liver damage induced by Lead acetate in rats[J]. *Redox Report*, 2017, 22(1): 42-50.
- [25] AHMED T, GILANI A, ABDOLLAHI M A, et al. Berberine and neurodegeneration: A review (下转第 3809 页)

清除能力,包括清除致癌物质的能力下降,从而使肺癌的发生率增高^[15]。同时,罹患肺癌后,可阻塞支气管致肺不张,导致通气面积减小,从而引发阻塞性通气下降,进一步影响肺功能。

本研究结果还显示,吸烟患者的咯血发生率高于戒烟及不吸烟患者。相关性分析结果显示,咯血与肺癌的发生呈正相关($r=0.490, P=0.006$),提示吸烟可能会增加咯血的风险,而出现咯血的患者需警惕肺部恶性肿瘤。

综上所述,对于 COPD 患者,吸烟可增加肺癌的危险性。有咯血症状的 COPD 患者需高度警惕,且随着肺功能的下降,肺癌的发生率增高。以上可为 COPD 患者肺癌的早期诊断及治疗拓展思路、提供线索。

参考文献

- [1] 谢高强,程显声,徐希胜,等.慢性支气管炎患者慢性阻塞性肺疾病发病影响因素的研究[J].中华医学杂志,2001,81(22):1356-1359.
- [2] CHAO A, THUN M J, JACOBS E J, et al. Cigarette smoking and colorectal cancer mortality in the cancer prevention study II[J]. J Natl Cancer Inst, 2000, 92(23): 1888-1896.
- [3] YOUNG R P, HOPKINS R J, CHRISTMAS T, et al. COPD prevalence is increased in lung cancer, Independent of age, sex and smoking history[J]. Eur Respir J, 2009, 34(2): 380-386.
- [4] HENLEY S J, THUN M J, CHAO A, et al. Association between exclusive pipe smoking and mortality from cancer and other diseases[J]. J Natl Cancer Inst, 2004, 96(11): 853-861.
- [5] GUPTA D, AGARWAL R, AGGARWAL A N, et al. Guidelines for diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease. Joint ICS/NCCP (I) recommendations[J]. Lung India, 2013, 30(3): 228-267.
- [6] 白璐,郭佑民,段小艺,等.慢性阻塞性肺疾病患者认知障

碍研究进展[J].现代预防医学,2016,43(12):2280-2283.

- [7] KIRBY M, EDDY R L, PIKE D, et al. MRI ventilation abnormalities predict quality-of-life and lung function changes in mild-to-moderate COPD: longitudinal TINCan study[J]. Thorax, 2017, 72(5): 475-477.
- [8] PATTERSON K C, STREK M E. Diagnosis and treatment of pulmonary aspergillosis syndromes[J]. Chest, 2014, 146(5): 1358-1368.
- [9] SUNDAR I K, RAHMAN I. Gene expression profiling of epigenetic chromatin modification enzymes and histone marks by cigarette smoke: implications for COPD and lung cancer[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2016, 311(6): L1245-1258.
- [10] VASSALLO R. Diffuse lung diseases in cigarette smokers [J]. Semin Respir Crit Care Med, 2012, 33(5): 533-542.
- [11] ALDRICH T K, VOSSBRINCK M, ZEIG-OWENS R A, et al. Lung function trajectories in world trade Center-Exposed New York city firefighters over 13 years the roles of smoking and smoking cessation[J]. Chest, 2016, 149(6): 1419-1427.
- [12] NELSON K E, HERSH A L, NKOY FL, et al. Primary care physician smoking screening and counseling for patients with chronic disease[J]. Prev Med, 2015, 71: 77-82.
- [13] PEZZUTO A, STUMBO L, RUSSANO M, et al. "Impact of smoking cessation treatment" on lung function and response rate in EGFR mutated patients: a short-term cohort study[J]. Recent Pat Anticancer Drug Discov, 2015, 10(3): 342-351.
- [14] 贾睿奕,张阳,苏艳娜,等. COPD 稳定期患者肺功能与 DOSE 指数及 CCQ 的相关性研究[J]. 重庆医学, 2016, 45(4): 462-464.
- [15] BINKLEY M S, KING M T, SHRAGER J B, et al. Pulmonary function after lung tumor stereotactic ablative radiotherapy depends on regional ventilation within irradiated lung[J]. Radiother Oncol, 2017, 123(2): 270-275.

(收稿日期:2018-05-26 修回日期:2018-06-28)

(上接第 3806 页)

- of literature[J]. Pharmacological Reports, 2015, 67(5): 970-979.
- [26] KARNAM K C, ELLUTLA M, BODDULURU L N, et al. Preventive effect of berberine against DMBA-induced breast cancer in female Sprague Dawley rats[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 92: 207-214.
- [27] GERMOUSH M O, MAHMOUD A M. Berberine mitigates cyclophosphamide-induced hepatotoxicity by modulating antioxidant status and inflammatory cytokines[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2014, 140(7): 1103-1109.
- [28] DOMITROVIC R, CVIJANOVIC O, PERNJAK-PUGEL

E A, et al. Berberine exerts nephroprotective effect against cisplatin-induced kidney damage through inhibition of oxidative/nitrosative stress, inflammation, autophagy and apoptosis[J]. Food Chem Toxicol, 2013, 62(6): 397-406.

- [29] YU Y N, YU T C, ZHAO H J, et al. Berberine May rescue Fusobacterium nucleatum-induced colorectal tumorigenesis by modulating the tumor microenvironment[J]. Oncotarget, 2015, 6(31): 32013-32026.

(收稿日期:2018-05-12 修回日期:2018-06-16)