

中药干预糖酵解抑制消化道肿瘤增殖作用进展

秦雨 王猛 张云杰*

山东中医药大学

DOI:10.12238/fcmr.v4i3.6138

[摘要] 中药因其显著的抗肿瘤疗效和较低的副作用而在临床上得到广泛使用。本文回顾了中药在干预糖酵解抑制肿瘤增殖中发挥的作用,证实了中药可以通过干预糖酵解催化酶的生成,抑制基因表达,降低通路靶点结合率等多方面干预肿瘤细胞的糖酵解,达到抑制肿瘤细胞增殖的作用,这一结果也表明,中药是治疗消化道肿瘤的一种有前途的治疗方法。

[关键词] 中药; 糖酵解; 消化道肿瘤; 增殖

中图分类号: R28 **文献标识码:** A

Progress in the Intervention of Traditional Chinese Medicine on Glycolysis and Inhibition of Gastrointestinal Tumor Proliferation

Yu Qin Meng Wang Yunjie Zhang*

Shandong University of Traditional Chinese Medicine

[Abstract] Traditional Chinese medicine is widely used in clinical practice due to its significant anti-tumor efficacy and low side effects. This article reviewed the role of traditional Chinese medicine in interfering with Glycolysis and inhibiting tumor proliferation, and confirmed that traditional Chinese medicine can interfere with the Glycolysis of tumor cells by interfering with the production of Glycolysis catalytic enzymes, inhibiting gene expression, reducing the binding rate of pathway targets and other aspects, so as to inhibit the proliferation of tumor cells. This result also shows that traditional Chinese medicine is a promising treatment method for gastrointestinal tumor.

[Key word] TCM; Glycolysis; gastrointestinal tumors; proliferation

消化道肿瘤是有高发性的恶性肿瘤, 约占所有癌症的10%, 其死亡率也高居不下。近几年, 消化道肿瘤的发病率在世界范围内呈上升趋势, 尤其是在发展中国家^[1]。在中国, 估计每年大约有100000例新增病例, 因此, 如何降低消化道肿瘤的发生, 增加消化道肿瘤的治愈率, 成为现在亟待解决的首要问题。瓦博格效应也称有氧糖酵解, 是指在有氧的状态下进行快速葡萄糖获取能量的过程, 是许多肿瘤的共同特征。中药及其提取物对消化道肿瘤的治疗作用不可忽视, 随着研究的深入, 我们认为可能是由于中药有通过各种机制抑制增殖和诱导细胞凋亡的能力, 例如通过抑制丙酮酸脱氢酶复合物活性抑制糖酵解, 抑制抗凋亡蛋白表达, 或通过诱导自噬诱导细胞凋亡来抑制癌细胞增殖等。这些研究结果的发现对于临床中药治疗肿瘤有很大的帮助, 故综述如下:

1 有氧糖酵解在消化道肿瘤中的研究概况

1.1 影响有氧糖酵解的各类因子

在氧气充足的情况下, 仍以糖酵解为主的方式快速产生大量三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)以满足肿瘤细

胞生长所需的能量, 这种代谢途径称为有氧糖酵解或瓦博格效应。糖酵解的活跃程度受到多种因子的调节^[2], 己糖激酶(hexokinase, HK), 磷酸果糖激酶(Phosphofructokinase, PFK), 丙酮酸激酶(pyruvatekinase, PK)等限速酶负责催化。HK催化葡萄糖转变成更加活跃葡萄糖-6-磷酸, 利于后续的分解; PFK将果糖1, 6二磷酸转化为果糖6-磷酸; PK负责催化糖酵解的最后一步, 将丙酮酸转化为乳酸。这些重要的催化酶保证了糖酵解每个步骤顺利进行, 帮助肿瘤细胞获得增殖所需的能量。

TP53、Myc、HIF-1 α 等是人类肿瘤细胞常见的突变基因。癌变后的肿瘤细胞能够抑制TP53的表达, 进而活化葡萄糖转运体(glucose transporters, GLUT), 加快葡萄糖的运输, 提高代谢速率。Myc作为肿瘤细胞中的必要转录因子, 参与了肿瘤细胞的代谢、蛋白合成、凋亡、血管生成和调控细胞周期等, 它已被证明能够上调限速酶的表达情况, 调控肿瘤细胞糖酵解。HIF-1的活化可以激活调控参与糖酵解的因子, 抑制线粒体的有氧呼吸, 调控糖酵解的过程。

癌变后的肿瘤细胞中存在多种信号通路可调节糖酵解, 其

中以PI3K/Akt, 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、AMPK等较为常见, PI3K/Akt 协同上下游靶点, 参与了细胞的凋亡抵抗, 该通路的表达上调, 能够诱导刺激糖酵解催化酶(如GLUTs、PFK)的表达。AMPK作为一种能量感应因子, 是生物能量代谢调节的关键分子, 在AMP/ATP比值下降时被激活, AMPK通过糖酵解途径提供ATP, 参与凋亡促进细胞存活, 增加恶变。mTOR信号激活增强HIF-1 α 基因的表达, 上调PK、PFK, 促进有氧糖酵解。

这些影响因素参与多种细胞活动、代谢调节, 在有氧糖酵解中发挥作用, 加速肿瘤细胞的能量获取。

1.2 有氧糖酵解在消化道肿瘤中的作用

有氧糖酵解广泛存在于各种消化道肿瘤中, 是生物体内产生能量的重要生化过程^[3]。除了作为细胞代谢的能量来源外, 它还在许多其他过程中发挥着至关重要的作用, 例如蛋白质合成、DNA修复和细胞周期调节等。有氧糖酵解有利于消化道肿瘤向周围组织侵袭, 抑制消化道肿瘤细胞的凋亡, 并能够抑制抗肿瘤免疫反应。目前已经证实, 线粒体功能障碍、癌症基因、转绿因子、缺氧微环境和基质细胞都会导致糖酵解催化酶过表达, 将丙酮酸大量转化为乳酸, 形成酸性环境, 为肿瘤的增殖和侵袭转移提供便利, 也有利于肿瘤血管的形成和炎症的发生, 抑制免疫, 使肿瘤易复发, 不利于预后。

因此, 干预糖酵解成为抑制消化道肿瘤细胞增殖的重要途径。

2 中药在消化道肿瘤糖酵解中的抑制作用

2.1 中药干预糖酵解抑制食管癌细胞增殖

食管癌属中医“噎膈”范畴, 是最具侵略性的消化道肿瘤, 预后不佳, 致死率较高, 中医治疗时宜采用扶正祛邪, 调和脾胃的治法, 中药及其提取物抑制食管癌增殖主要以抑制催化酶及信号通路实现的^[4]。重楼、常山等为治疗肿瘤的临床常用中药, 研究发现重楼提取物重楼皂苷可以抑制糖酵解关键蛋白GLUT-1、HK II 和LDHA的表达, 减少葡萄糖摄取, 抑制肿瘤细胞增殖; 常山的水提醇沉物会影响食管癌细胞的能量代谢, 抑制细胞的分裂增殖。六君子汤具有健脾和中的作用, 在食管癌的治疗中也被广泛应用, 它与辣椒素、双氢青蒿素、原青花素都能够通过下调PKM2、HK-2等糖酵解催化酶的生成, 抑制食管癌增殖。姜黄素具有抗炎、抗氧化以及抗肿瘤的作用, 通过细胞实验证实其下调AMPK或乳酸脱氢酶抑制糖酵解, 阻止食管癌细胞的增殖。

2.2 中药干预糖酵解抑制胃癌细胞增殖

胃癌归属中医“胃脘痛”范畴, 其发病率处于逐年上升的情况下, 中医治疗时宜采用益气健脾的治法, 中药及其提取物抑制胃癌增殖多通过干预糖酵解的催化酶及突变基因实现^[5]。左金丸主治肝胃郁热, 其醇提物发现其可以显著降低胃癌细胞内葡萄糖获取、乳酸及ATP含量, 降低糖酵解速率, 达到抑制胃癌细胞增殖的目的。健脾养正消癥方、芒果苷、银杏双黄酮及人参提取物人参皂苷经过实验验证后发现可以影响糖酵解催化酶的表达, 减少胃癌细胞对葡萄糖的消耗及乳酸含量, 有效降低糖酵解

反应, 抑制胃癌增殖。丹参酮是丹参的有效成分, 可以抑制低氧状态下胃癌细胞的HIF-1 α 与c-Myc表达, 降低糖酵解速率, 抑制细胞增殖并诱导凋亡。

2.3 中药干预糖酵解抑制肝癌细胞增殖

肝癌归属于中医“肝积”“积聚”“鼓胀”等范畴, 因其较高的致死率在癌症的治疗中受到重视, 中医治疗时宜采用软肝散结的治法, 中药及其提取物干预糖酵解抑制肝癌增殖可以通过抑制催化酶和突变基因实现^[6]。高良姜素具有抑制癌症的作用, 可以下调PKM2的表达, 增加耗氧量, 抑制糖酵解。雷公藤甲素及芹菜素均可作用于HIF-1 α , 降低结合基因的能力抑制糖酵解, 达到抑制肝癌增殖的目的。双氢青蒿素能影响氧自由基, 损伤线粒体, 抑制肝癌细胞糖酵解, 抑制肝癌增殖。

2.4 中药干预糖酵解抑制胰腺癌细胞增殖

胰腺癌属于中医“腹痛”“黄疸”“积聚”等范畴, 发病位置隐蔽, 多在晚期被发现, 死亡率较高, 中医治疗时宜采用扶正固本, 调理气机的治法, 中药及其提取物干预胰腺癌的研究主要是通过影响催化酶和信号通路实现^[7]。乌梅丸能够消瘤扶正, 调和阴阳, 其通过抑制胰腺癌中HIF-1 α 及限速酶PFKFB3的表达, 限制糖酵解, 抑制肿瘤细胞增殖。伍友春等人研究后发现, 白花蛇舌草醇提取物和半枝莲醇提取物可以抑制PKM的表达, 抑制糖酵解。五没食子酰基葡萄糖可以抑制PI3K-Akt和MEK-ERK1/2的激活并降低下游靶点HIF-1 α 和cav-1的表达, 降低糖酵解催化酶活性, 抑制胰腺癌增殖。

2.5 中药干预糖酵解抑制结直肠癌细胞增殖

结直肠癌属于中医的“肠积”“锁肛痔”等范畴, 是全球第三大常见肿瘤, 较难在早期发现, 中医治疗时宜采用扶正祛邪, 活血化瘀的治法, 中药及其提取物干预糖酵解抑制结直肠癌增殖多通过抑制突变基因和信号通路实现^[8]。消癌解毒方、黄连宁以及白头翁皂苷被证明能够降低HIF-1 α 的表达情况, 下调催化酶的表达, 抑制糖酵解抑制细胞增殖; 白术内酯I(ATL-1)、汉黄芩素及姜黄素都可以作为AKT通路的抑制剂, 抑制通路上下游靶点(例如PI3K、mTOR、HIF-1 α 等)的活化, 减少糖酵解的产能, 抑制直肠癌细胞的增殖。

3 总结

在消化道肿瘤的治疗中, 根据癌症的类型及所处阶段, 西医的放疗或手术仍是主流的治疗方式, 但长期应用化疗药物造成的多重耐药以及术后的存活率较低, 不利于肿瘤患者的预后。随着研究的深入, 有氧糖酵解在消化道肿瘤增殖中的作用得到重视。有氧糖酵解为肿瘤细胞的生长和转移提供了必须的能量, 肿瘤细胞中的突变基因, 固有通路以及催化酶的活性, 影响了糖酵解的各个步骤能否顺利进行。抑制肿瘤细胞的有氧糖酵解或可导致出现副作用, 如恶心、呕吐、腹泻、腹痛和溶血性贫血等, 然而, 与其他类型的癌症治疗相比, 这些副作用相对温和。因此, 干预有氧糖酵解, 成为抑制消化道肿瘤细胞增殖的重要方法。

自古以来, 具有祛邪、扶正、补虚等作用的中药在治疗肿瘤

的过程中被广泛应用,这些药物在治疗疾病的同时还能缓解化疗药物对人体的毒副作用,有利于后续疾病的治疗。虽然,中药干预糖酵解抑制肿瘤增殖的基础研究现已取得了一定的进展,但目前仍缺少动物实验的验证及临床疗效的确认,且由于中药具有多靶点,多效应的作用,可能同时作用于不同的影响因子,也加大了科研人员对具体作用机制研究的难度。

基于糖酵解在消化道肿瘤中的重要作用以及中药优越的治疗效果,本文探讨了不同中药干预糖酵解抑制消化道肿瘤增殖的作用,证明继续发掘对消化道肿瘤的糖酵解有抑制作用的中药是有研究意义的。应用多组学的检测方法,积极探索治疗的潜在机制和靶点,配合临床的治疗,扩大中药在抗肿瘤方面的应用,是未来应做的探索。

[基金项目]

山东省自然科学基金(ZR2021QH046);山东省中医药科技发展计划(2017-061)(2019-0198)(2021Q108)。

[参考文献]

- [1]孙宏斌.以糖代谢干预为基础的新药研究与开发[J].中国药科大学学报,2006,(01):1-8.
- [2]高瑞芳,荀敬,李宁昕,等.6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2,6-二磷酸酶4对癌细胞的增殖及迁移的影响及机制研究[J].中国中西医结合外科杂志,2021,27(03):503-508.
- [3]张凤娟,张红胜,刘洋.肿瘤有氧糖酵解的研究进展[J].生命的化学,2015,35(03):331-336.

[4]Watanabe M, Otake R, Kozuki R, et al. Recent progress in multidisciplinary treatment for patients with esophageal cancer [published correction appears in Surg Today.2020Apr;50(4):425].Surg Today.2020;50(1):12-20.

[5]Liu W,Pan HF,Yang LJ,et al. Panax ginseng C.A. Meyer (Rg3) Ameliorates Gastric Precancerous Lesions in Atp4a-/- Mice via Inhibition of Glycolysis through PI3K/AKT/miRNA-21 Pathway.Evid Based Complement Alternat Med. 2020;2020:2672648.Published 2020Jan31.

[6]宁麟,孙建光.尹常健教授治疗肝癌经验撷英[J].中西医结合肝病杂志,2021,31(11):1035-1037.

[7]王熙,张莹雯.乌梅丸含药血清对胰腺癌细胞增殖及糖酵解的影响[J].中国药师,2021,24(09):1601-1605.

[8]伍谨林,杨柱,龙奉玺,等.基于网络药理学研究白头翁汤治疗结直肠癌的作用机制[J].中成药,2021,43(11):3206-3215.

作者简介:

秦雨(1996--),女,汉族,山东省青岛市胶州市人,硕士研究生在读,学校具体到二级学院,山东中医药大学,第一临床医学院,研究方向:腹部外科疾病研究。

通讯作者:

张云杰(1967--),男,回族,山东省青州市人,博士,学校具体到二级学院,山东省中医药大学附属医院,胃肠与疝外科,研究方向:腹部外科疾病研究。