

川芎嗪防治肺癌的作用机制研究进展

朱桃燕¹, 曹雪^{2*}, 潘伟³, 唐敏⁴, 谢加舒⁵

1. 中国人民解放军联勤保障部队第九〇四医院（无锡市太湖医院） 手术室, 江苏 无锡 214000
2. 中国人民解放军联勤保障部队第九〇四医院（无锡市太湖医院） 口腔科, 江苏 无锡 214000
3. 中国人民解放军联勤保障部队第九〇四医院（无锡市太湖医院） 胸外科, 江苏 无锡 214000
4. 中国人民解放军联勤保障部队第九〇四医院（无锡市太湖医院） 呼吸内科, 江苏 无锡 214000
5. 中国人民解放军联勤保障部队第九〇四医院（无锡市太湖医院） 麻醉科, 江苏 无锡 214000

摘要: 肺癌是全球恶性肿瘤相关死亡的主要原因之一, 手术、化疗、放疗等传统癌症治疗方法是临床治疗肺癌的主要手段, 但患者中位生存期未发生明显提高。川芎嗪是川芎中主要活性成分, 具有多种药理作用。川芎嗪可诱导肿瘤细胞凋亡, 抑制肿瘤血管形成, 抑制肿瘤细胞增殖、侵袭和转移, 提高化疗药物敏感性, 调节细胞免疫功能, 通过多途径、多机制对肺癌细胞增殖、转移、侵袭、细胞凋亡发挥防治作用。因此综述了川芎嗪防治肺癌的作用机制, 为肺癌的临床治疗提供参考。
关键词: 川芎嗪; 肺癌; 肿瘤细胞凋亡; 肿瘤血管形成; 肿瘤细胞增殖; 化疗药物敏感性; 细胞免疫功能

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 5515(2023)03 - 0744 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.03.045

Research progress on mechanism of tetramethylpyrazine in prevention and treatment of lung cancer

ZHU Tao-yan¹, CAO Xue², PAN Wei³, TANG Min⁴, XIE Jia-shu⁵

1. Operating Room, The 904th Hospital of the Joint Service Support Force of the Chinese People's Liberation Army (Wuxi Taihu Hospital), Wuxi 214000, China
2. Department of Stomatology, The 904th Hospital of the Joint Service Support Force of the Chinese People's Liberation Army (Wuxi Taihu Hospital), Wuxi 214000, China
3. Department of Thoracic Surgery, The 904th Hospital of the Joint Service Support Force of the Chinese People's Liberation Army (Wuxi Taihu Hospital), Wuxi 214000, China
4. Department of Respiration, The 904th Hospital of the Joint Service Support Force of the Chinese People's Liberation Army (Wuxi Taihu Hospital), Wuxi 214000, China
5. Department of Anesthesiology, The 904th Hospital of the Joint Service Support Force of the Chinese People's Liberation Army (Wuxi Taihu Hospital), Wuxi 214000, China

Abstract: Lung cancer is one of the main causes of global malignancy related death. Surgery, radiotherapy, and chemotherapy are the main means of clinical treatment of lung cancer, but the median survival time of patients has not been significantly improved. Ligustrazine is the main active ingredient in *Chuanxiong Rhizoma*, which has a variety of pharmacological effects. Ligustrazine could induce tumor cell apoptosis, inhibit tumor angiogenesis, inhibit tumor cell proliferation, invasion, and metastasis, improve chemotherapeutic drug sensitivity, and regulate cellular immune function. Ligustrazine plays a preventive and therapeutic role in the proliferation, metastasis, invasion, and apoptosis of lung cancer through multiple pathways and mechanisms. This article reviews the mechanism of ligustrazine in prevention and treatment of lung cancer and provides reference for clinical treatment of lung cancer.

Key words: ligustrazine; lung cancer; tumor cell apoptosis; tumor angiogenesis; tumor cell proliferation; chemotherapeutic drug sensitivity; cellular immune function

收稿日期: 2022-12-30

作者简介: 朱桃燕 (1982—), 女, 江苏宜兴人, 主管护师, 本科, 研究方向为手术室护理。E-mail: hkjh1230@163.com

*通信作者: 曹雪 (1983—), 男, 江苏宜兴人, 副主任医师, 本科, 研究方向为口腔疾病诊疗。E-mail: wxcaoxue@sina.cn

肺癌是全球恶性肿瘤相关死亡的主要原因之一，手术、化疗、放疗等传统癌症治疗方法是临床治疗肺癌的主要手段，但患者中位生存期未发生明显提高，由于肺癌细胞的高侵袭、转移率，仅 15% 的患者在确诊后 5 年仍能存活^[1]。随着生物医学研究的发展，研究者们越来越重视中药的抗癌特性，通过寻找具有抗癌活性的天然成分来开发肺癌的新治疗方法是很有前景的^[2]。川芎是典型的活血祛瘀中药，能活血行气、调经活络、祛风止痛。川芎嗪是川芎中主要活性成分，具有抗抑郁、抗炎、抗氧化活性、心脏保护、抗血小板聚集、神经保护等多种药理作用，临床广泛用于心脑血管、神经系统、呼吸系统、肝肾等疾病的治疗^[3]，并且川芎嗪已被报道对多种癌症（乳腺癌、卵巢癌、肺癌、肝癌、胶质瘤、白血病、黑色素瘤等）具有抗癌作用，有助于抑制肿瘤细胞增殖和促进肿瘤细胞凋亡^[4]。川芎嗪可诱导肿瘤细胞凋亡，抑制肿瘤血管形成，抑制肿瘤细胞增殖、侵袭和转移，提高化疗药物敏感性，调节细胞免疫功能，通过多途径、多机制对肺癌细胞增殖、转移、侵袭、凋亡发挥防治作用。因此本文综述了川芎嗪防治肺癌的作用机制，为肺癌的临床治疗提供参考。

1 诱导肿瘤细胞凋亡

线粒体凋亡通路是防治恶性肿瘤的关键路径，B 细胞淋巴瘤 2 (Bcl-2) 是抗凋亡效应因子，在恶性肿瘤细胞中呈高表达，人细胞凋亡调节因子 (Bax) 是促凋亡效应因子，能通过线粒体膜进入细胞质，促使半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (caspase) 的激活，从而促使肿瘤细胞凋亡^[5]。Huang 等^[6]在川芎嗪 (20、40、80、160 $\mu\text{mol/L}$) 用于人肺泡基底上皮细胞 A549 和人肺巨细胞癌 95D 的实验中发现，川芎嗪能呈时间相关性和剂量相关性抑制 A549、95D 细胞的生长，显著抑制细胞集落的形成，大部分细胞阻滞于 S 期，较少阻滞于 G₀/G₁ 期，进一步促进细胞凋亡，上调细胞中 Caspase-3、Bax/Bcl-2 的表达，其机制与川芎嗪调控凋亡基因促肺癌细胞凋亡有关。

2 抑制肿瘤血管形成

血管生成是非小细胞肺癌进展的重要介质，可为肿瘤的生长和转移提供所需的充足氧气和营养物质，抗血管生成已被证明对非小细胞肺癌患者有益，并成为研究热点^[7]。缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 在肺癌肿瘤组织中呈过表达，能够刺激肿瘤干

细胞自我更新，促使肿瘤细胞侵袭和转移，加快上皮间质转化，诱导多种血管生长因子分泌，刺激肿瘤血管形成^[8]。血管内皮生长因子 (VEGF) 是目前促血管生长最强的细胞因子，参与血管形成、肿瘤生长和浸润等多个环境，阻断 VEGF 信号可发挥抑制肿瘤生长的作用^[9]。

郭秀伟等^[10]在川芎嗪 (166.67 mg/kg) 治疗肺癌荷瘤小鼠的实验中发现，川芎嗪能进一步降低原发瘤肿瘤，与顺铂联用可进一步提高抑瘤率，还能降低复发率和复发瘤质量，抑制原发瘤组织中 HIF-1 α 的表达，以发挥抗肺癌作用。杨栋等^[11]发现，川芎嗪 (100、300、500 $\mu\text{g/mL}$) 呈剂量相关性抑制高转移性人巨细胞肺癌细胞 PG-BE1 中 VEGF、HIF-1 α 蛋白的表达，其机制可能通过抑制 HIF-1 α 基因下调 VEGF 的表达有关。Tang 等^[12]在川芎嗪 (100 mg/kg) 治疗皮下注射 Lewis 肺癌细胞建立的肺癌小鼠的实验中发现，川芎嗪能显著抑制移植瘤生长，提高抑瘤率，限制肿瘤生长，提高肿瘤坏死率，降低细胞中 VEGF 的表达，提高 KLF4 和 ADAMTS1 的表达，降低微血管密度，从而有效抑制肿瘤新生血管的形成，发挥抗肿瘤活性。朱亚芳等^[13]发现，川芎嗪 (100 mg/kg) 能显著降低 Lewis 肺癌小鼠肿瘤组织的生长，抑制血管生成抑制因子 (arresten)、VEGF、整合素 $\alpha\text{1}\beta\text{1}$ 的水平，有助于抑制肿瘤血管生成。

骨形态发生蛋白 (BMP) 是转化生长因子 β (TGF- β) 家族分泌的细胞外信号配体，通过与内皮和平滑肌细胞上的相关受体结合，促进血管生成，BMP/Smad/Id-1 信号通路是肺癌血管生成重要的治疗靶点^[14]。Jia 等^[15]在川芎嗪 (40、80 mg/kg) 预处理人微血管内皮细胞系 (HMEC-1)、A549 肿瘤移植瘤裸鼠的实验中发现，川芎嗪能抑制 HMEC-1 细胞增殖、迁移和管形成，呈剂量相关性破坏毛血管网数量，降低裸鼠的肿瘤体积和微血管密度，提示川芎嗪通过抑制 BMP/Smad/Id-1 信号通路抗肿瘤血管生成。

综上所述，川芎嗪能够通过下调 VEGF、HIF-1 α 蛋白的表达，抑制 BMP/Smad/Id-1 信号通路以限制肿瘤血管的形成，发挥有效的抗肺癌作用。

3 抑制肿瘤细胞增殖、侵袭和转移

侵袭、转移是肺癌患者治疗失败的主要原因，环氧化酶-2 (COX-2) 在促进肺癌恶性表型方面具有多方面的作用，参与细胞凋亡、血管生成、宿主

免疫、侵袭和转移等，是肺癌侵袭和转移过程中的核心元素^[16]。COX-2 参与基质金属蛋白酶 (MMP) 的产生和分泌，促使 MMP-2/基质金属蛋白酶抑制剂-2 (TIMP-2) 水平升高，增强肿瘤侵袭和转移能力^[17]。Zheng 等^[18]在川芎嗪 (200、400、800 μg/mL) 预处理人非小细胞肺癌 A549 细胞的实验中发现，川芎嗪能够呈剂量相关性地降低 A549 细胞活性，抑制细胞增殖，显著抑制 MMP-2/TIMP-2 活性，降低 COX-2 的表达以发挥抗肿瘤细胞的转移和侵袭作用。

磷酸酶和张力素同系物 (PTEN) 是一种新发现的肿瘤抑制基因，在肿瘤的发展和通过去磷酸化的进程中发挥重要作用^[19]。Wnt/β-连环蛋白信号通路是一种规范的 Wnt 信号通路，参与肺癌细胞周期以及增殖、侵袭、迁移、细胞凋亡和血管生成^[20]。Dong 等^[21]在川芎嗪 (20、40、60、80、100、120 mg/kg) 预处理人肺成纤维细胞 (MRC-5) 和人肺癌细胞 (H1650、A549、H1299 和 PC-9) 的实验中发现，川芎嗪能够促进肺癌细胞中 PTEN 的表达，显著抑制 H1299 细胞的侵袭和增殖，显著降低 Wnt、β-连环蛋白的水平，提高糖原合成酶激酶-3β (GSK-3β) 的水平，表明川芎嗪可通过增加 PTEN 水平和阻断体内 Wnt/β-连环蛋白途径来抑制肿瘤形成。李高兵等^[22]发现，川芎嗪 (1.21 μg/mL) 能显著抑制人肺癌 A549 细胞增殖，将癌细胞阻滞于 S 期，降低细胞侵袭、迁移力，显著抑制 MMP-9、增殖细胞核抗原 (PCNA)、c-myc、β-连环蛋白的表达，川芎嗪可通过抑制 Wnt 信号通路下调 MMP-9、PCNA 的表达，发挥抗肿瘤细胞增殖、侵袭、迁移作用。

磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K) / 蛋白激酶 (Akt) / 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 是肺癌细胞糖酵解中的关键信号通路，能调节细胞能量代谢模式，增强癌细胞对缺氧环境的适应性，改善线粒体功能，增强恶性肿瘤细胞侵袭和迁移能力^[23]。庞皓玥等^[24]在川芎嗪 (0.5、1、2 mmol/L) 用于人肺腺癌 A549 细胞的实验中发现，川芎嗪能显著抑制肺癌细胞增殖、迁移、侵袭，改变线粒体结构和膜电位，显著抑制 PI3K、Akt、mTOR、p-mTOR 蛋白的表达，其机制为川芎嗪通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路抗肿瘤细胞增殖、侵袭作用。

综上所述，川芎嗪可通过降低 COX-2 的表达，阻断 Wnt/β-连环蛋白信号通路，抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路，以阻止肿瘤细胞增殖、侵袭、转移。

4 提高化疗药物敏感性

钙拮抗剂具有化疗增敏效应，而川芎嗪具有钙离子通道阻滞活性，能阻止钙离子跨膜内流，降低细胞内钙离子浓度，妨碍钙与钙受体蛋白结合，发挥化疗增敏效果^[25]。

张会军等^[26]发现，川芎嗪 (175.76 μg/mL) 对依托泊苷具有增敏作用，能增强抗肿瘤能力，进一步促进细胞凋亡，将 H446 肺癌细胞阻滞于 S 期，显著降低细胞的转移力，增强化疗药物的凋亡诱导。王布等^[27]在川芎嗪 (100 mg/kg) 与顺铂用于 Lewis 肺腺癌小鼠的实验中发现，川芎嗪能抑制肿瘤生长，促进 ADAMTSI 的表达，降低 VEGF 的表达，抗肿瘤血管生成，提高顺铂的敏感性。

综上所述，川芎嗪与顺铂、依托泊苷等肺癌化疗药物联合使用，有助于提高化疗的敏感性，从而提高化疗的抗肿瘤效果。

5 调节细胞免疫功能

细胞免疫参与机体抗肿瘤免疫应答，Th2 状态强势可导致宿主抗肿瘤免疫反应发生偏离，抑制多路径免疫应答，造成肿瘤细胞免疫特异性细胞毒性 T 淋巴细胞损伤，从而导致肿瘤细胞免疫逃逸^[28]。

张春玲等^[29]研究发现，川芎嗪 (100 μg/mL) 能显著抑制肺癌外周血单个核细胞中 IL-4、IL-6 表达，能促进 Th1/Th2 逆转，调节细胞免疫功能，以提高抗肿瘤作用。肖伟等^[30]发现，川芎嗪 (40 mg/mL) 能显著抑制 IL-4、IL-6 表达，促使 Th1/Th2 状态逆转，通过调节细胞免疫功能发挥抗肿瘤作用。

综上所述，川芎嗪能调节细胞免疫功能，促使 Th1/Th2 状态逆转，从而提高机体对肿瘤细胞免疫应答水平，增强机体抗肿瘤作用。

6 结语

川芎嗪能通过调控凋亡基因表达，促进肺癌细胞凋亡；通过下调 VEGF、HIF-1α 蛋白的表达，抑制 BMP/Smad/Id-1 信号通路，限制肿瘤血管的形成；通过降低 COX-2 的表达，阻断 Wnt/β-连环蛋白信号通路，抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路，以阻止肿瘤细胞增殖、侵袭、转移；提高化疗药物的敏感性；调节细胞免疫功能，促使 Th1/Th2 状态逆转，发挥防治肺癌的作用。目前大部分研究未进行川芎嗪药理作用的直接靶点验证，其作用是直接或间接的具体环节仍有待验证。因缺乏用于人体的多中心、多样本的临床研究，川芎嗪的药理作用与机制是否发挥预期疗效仍存疑。因此，在现有的研究基础上应充

分利用分子水平靶点、信息学技术、基因技术进行直接靶点探讨,对川芎嗪的临床研究和关联机制研究具有重要临床意义。同时关于川芎嗪的药物毒性尚不明确,其量-效-毒关系研究仍存在空缺,有待进一步研究探讨。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Krist A H, Davidson K W, Mangione C M, *et al.* Screening for lung cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement [J]. *JAMA*, 2021, 325(10): 962-970.
- [2] Reck M, Carbone D P, Garassino M, *et al.* Targeting KRAS in non-small-cell lung cancer: Recent progress and new approaches [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(9): 1101-1110.
- [3] Chen H, Zhao Y, Qin G, *et al.* Antifungal effects and active components of *Ligusticum chuansiong* [J]. *Molecules*, 2022, 27(14): 4589.
- [4] 李华, 卞尧尧, 杨丽丽, 等. 川芎嗪抗消化系统肿瘤机制的研究进展 [J]. 南京中医药大学学报, 2020, 36(3): 424-427.
- [5] Alam M, Alam S, Shamsi A, *et al.* Bax/Bcl-2 cascade is regulated by EGFR pathway: Therapeutic targeting of non-small cell lung cancer [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 869672.
- [6] Huang H H, Liu F B, Ruan Z, *et al.* Tetramethylpyrazine (TMPZ) triggers S-phase arrest and mitochondria-dependent apoptosis in lung cancer cells [J]. *Neoplasma*, 2018, 65(3): 367-375.
- [7] Ma Z, Wei K, Yang F, *et al.* Tumor-derived exosomal miR-3157-3p promotes angiogenesis, vascular permeability and metastasis by targeting TIMP/KLF2 in non-small cell lung cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(9): 1-13.
- [8] Zhang Y, Bian Y, Wang Y, *et al.* HIF-1 α is necessary for activation and tumour-promotion effect of cancer-associated fibroblasts in lung cancer [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(12): 5457-5469.
- [9] Xu C, Zou J, Li L, *et al.* Elevated serum Cripto-1 and VEGF levels in patients with non-small cell lung cancer [J]. *FASEB Bioadv*, 2022, 4(8): 539-546.
- [10] 郭秀伟, 张培彤, 王耀焱, 等. 川芎对肺癌干细胞样 PG 细胞荷瘤裸鼠手术前后 HIF-1 α 表达的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(5): 1070-1074.
- [11] 杨栋, 张培彤, 王耀焱, 等. 川芎嗪对 PG 干细胞样细胞 VEGF、HIF-1 α 蛋白表达的影响 [J]. 中国肿瘤, 2015, 24(3): 234-240.
- [12] Tang J H, Zhang H M, Zhang Z H, *et al.* Effect of tetramethylpyrazine combined with cisplatin on VEGF, KLF4 and ADAMTS1 in Lewis lung cancer mice [J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2017, 10(8): 813-818.
- [13] 朱亚芳, 张志华, 张志林, 等. 川芎嗪联合顺铂对 Lewis 肺癌中 Arresten 和整合素 $\alpha 1\beta 1$ 及 VEGF 表达的影响 [J]. 医药导报, 2016, 35(6): 583-587.
- [14] Zhang L, Ye Y, Long X, *et al.* BMP signaling and its paradoxical effects in tumorigenesis and dissemination [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(47): 78206.
- [15] Jia Y C, Wang Z G, Zang A M, *et al.* Tetramethylpyrazine inhibits tumor growth of lung cancer through disrupting angiogenesis via BMP/Smad/Id-1 signaling [J]. *Int J Oncol*, 2016, 48(5): 2079-2086.
- [16] Cadassou O, Raza M Z, Machon C, *et al.* Enhanced migration of breast and lung cancer cells deficient for cN-II and CD73 via COX-2/PGE2/AKT axis regulation [J]. *Cell Oncol*, 2021, 44(1): 151-165.
- [17] Chi F, Wu R, Jin X, *et al.* HER2 induces cell proliferation and invasion of non-small-cell lung cancer by upregulating COX-2 expression via MEK/ERK signaling pathway [J]. *Oncotargets Ther*, 2016, 9: 2709.
- [18] Zheng C Y, Xiao W, Zhu M X, *et al.* Inhibition of cyclooxygenase-2 by tetramethylpyrazine and its effects on A549 cell invasion and metastasis [J]. *Int J Oncol*, 2012, 40(6): 2029-2037.
- [19] Pérez-Ramírez C, Cañadas-Garre M, Molina M Á, *et al.* PTEN and PI3K/AKT in non-small-cell lung cancer [J]. *Pharmacogenomics*, 2015, 16(16): 1843-1862.
- [20] Kim N Y, Mohan C D, Chinnathambi A, *et al.* Euphorbiasteroid abrogates EGFR and Wnt/ β -catenin signaling in non-small-cell lung cancer cells to impart anticancer activity [J]. *Molecules*, 2022, 27(12): 3824.
- [21] Dong Y H, Yang Y J, Wei Y L, *et al.* Ligustrazine eases lung cancer by regulating PTEN and Wnt/ β -catenin pathway [J]. *Transl Cancer Res*, 2020, 9(3): 1742-1751.
- [22] 李高兵, 蔡东平, 毛张凡. 川芎嗪通过调控 Wnt 信号通路抑制肺癌细胞增殖、侵袭和迁移的机制研究 [J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(12): 2035-2040.
- [23] Tan A C. Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway in non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Thoracic Cancer*, 2020, 11(3): 511-518.
- [24] 庞皓玥, 胡凯文, 孙满强, 等. 川芎嗪联合顺铂通过调控 PI3K/AKT/mTOR 通路对人肺癌 A549 细胞侵袭能力及线粒体功能的影响 [J]. 肿瘤预防与治疗, 2021, 34(3): 199-206.
- [25] Kumari N, Giri P S, Rath S N. Adjuvant role of a T-type calcium channel blocker, TTA-A2, in lung cancer treatment with paclitaxel [J]. *Cancer Drug Resistance*, 2021, 4(4): 996.
- [26] 张会军, 阎蕴力, 阴梅云, 等. 川芎嗪对依托泊苷诱导

- 小细胞肺癌细胞凋亡的增敏作用 [J]. 实用肿瘤杂志, 2004, 19(3): 229-232.
- [27] 王布, 张志林, 张志华, 等. 川芎嗪联合顺铂抗肿瘤血管生成的作用机制研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(11): 946-949.
- [28] Benvenuto M, Focaccetti C, Ciuffa S, *et al.* Polyphenols affect the humoral response in cancer, infectious and allergic diseases and autoimmunity by modulating the activity of TH1 and TH2 cells [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2021, 60: 315-330.
- [29] 张春玲, 肖伟. 川芎嗪对肺癌患者外周血单个核细胞分泌 IL-4、IL-6 的影响 [J]. 山东医药, 2000, 40(18): 35.
- [30] 肖伟, 郑春燕, 孙继平, 等. 肺癌患者 Th1/Th2 状态及川芎嗪的调节作用 [J]. 上海免疫学杂志, 2001, 21(4): 242-245.

[责任编辑 解学星]