

中药活性成分逆转结直肠癌耐药的药理作用机制研究进展

殷涛涛¹, 方奕雄¹, 惠菁华¹, 雷 霆^{2*}

1. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712000

2. 陕西中医药大学附属医院, 陕西 咸阳 712000

摘要: 结直肠癌是我国第3大常见癌症, 发病率、死亡率逐年上升。由于耐药导致结直肠癌化疗失败的报道不断增多, 迫切需要寻找新的药物作为化疗药物的增敏剂。以中药活性成分为研究重点, 发现姜黄素、白藜芦醇、人参皂苷等中药活性成分可以通过调控相关蛋白表达、自噬、上皮间充质转化、癌症干细胞、有氧糖酵解等途径逆转结直肠癌耐药性。对逆转结直肠癌耐药性的中药活性成分及其药理作用机制加以总结, 以期对结直肠癌治疗提供更多选择。

关键词: 结直肠癌; 肿瘤耐药性; 姜黄素; 白藜芦醇; 人参皂苷

中图分类号: R285.5; R286.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2022) 11-2357-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.11.025

Research progress on pharmacological mechanism of active components of traditional Chinese medicine in reversing drug resistance of colorectal cancer

YIN Taotao¹, FANG Yixiong¹, HUI Jinghua¹, LEI Ting²

1. Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712000, China

2. Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712000, China

Abstract: Colorectal cancer is the third most common cancer in China. Its morbidity and mortality are increasing year by year. Due to the increasing reports of chemotherapy failure of colorectal cancer caused by drug resistance, it is urgent to find new drugs to improve the efficacy of chemotherapy drugs. More and more scholars began to focus on the active components of traditional Chinese medicine. Curcumin, resveratrol, ginsenosides and other active ingredients of traditional Chinese medicine can reverse the drug resistance of colorectal cancer by regulating the expression of related proteins, autophagy, epithelial-mesenchymal transformation, cancer stem cells and aerobic glycolysis. The active components of traditional Chinese medicine that reverse drug resistance of colorectal cancer and their pharmacological mechanism were reviewed, in order to provide more theoretical reference for colorectal cancer chemotherapy.

Key words: colorectal cancer; tumor resistance; curcumin; resveratrol; ginsenosides

2020年全球癌症流行病学调查显示, 结直肠癌是全球第3大常见癌症, 发病率高达10.0%^[1]。在中国, 结直肠癌2020年新增病例高达55.5万例, 仅次于肺癌和胃癌, 为我国第3大常见癌症^[2]。目前, 手术治疗和化疗仍是结直肠癌最重要的治疗方式。化疗药物在早期治疗中显示出显著的疗效, 后期疗效往往不尽人意。耐药则是导致化疗失败的重要原因^[3]。

近年来, 越来越多的学者发现中药活性成分在增强化疗药物疗效, 逆转结直肠癌耐药性方面展现

出了良好的作用效果^[4]。姜黄素、白藜芦醇、人参皂苷等中药活性成分可以通过调控相关蛋白表达^[5-6]、自噬^[7]、上皮间充质转化^[8]、癌症干细胞^[9]、有氧糖酵解^[10]等途径逆转结直肠癌耐药性。为了发挥中医药特色, 解决肿瘤耐药性的难题, 本文对逆转结直肠癌耐药性的中药活性成分及其药理作用机制进行综述, 以期对治疗结直肠癌的中药研发提供理论参考, 为临床治疗提供更多选择。

1 调控相关蛋白表达

B淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2) 和 Bcl-2 相关 X 蛋

收稿日期: 2022-06-24

基金项目: 陕西省自然科学基金面上项目(2021JM-474); 咸阳市中青年科技领军人才项目(2020K04-01)

第一作者: 殷涛涛(1998—), 男, 硕士在读, 研究方向为普通外科疾病的基础与临床研究。E-mail: 1163825731@qq.com

*通信作者: 雷 霆, 教授, 硕士生导师, 研究方向为普通外科疾病的基础与临床研究。E-mail: 554631847@qq.com

白(Bax)同属Bcl-2家族,Bcl-2是典型的抗凋亡基因,Bax则为促凋亡基因,p53是肿瘤抑制基因,可以与Bcl-2和Bax发挥协同作用,促进细胞凋亡^[11];存活蛋白(Survivin)属于抗凋亡蛋白家族,可以调控细胞增殖;凋亡抑制蛋白1(c-IAP1)和凋亡抑制蛋白2(c-IAP2)属于凋亡抑制因子,主要通过核转录因子- κ B(NF- κ B)和半胱氨酸蛋白酶(Caspase)途径发挥抗凋亡作用^[12]。P-糖蛋白(P-gp)和多耐药相关蛋白(MRP)同属ATP结合盒转运蛋白超家族成员,可以促进化疗药物外排,导致耐药产生^[13]。

1.1 姜黄素

姜黄素是从姜黄、郁金等姜黄属植物根茎中提取出的有效成分。Han等^[14]通过浓度梯度法构建奥沙利铂结直肠癌耐药细胞HCT-116/L-OHP,使用低($10\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)、中($20\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)、高($30\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)浓度姜黄素作用于耐药细胞48 h后,发现与未用药的HCT-116/L-OHP细胞比较,姜黄素处理后的细胞切除修复交叉互补基因1(ERCC1)、Bcl-2、谷胱甘肽S-转移酶 π (GST- π)、MRP、P-gp、Survivin的mRNA和蛋白表达水平均显著下降。

Fan等^[15]使用 $5.5\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 姜黄素培养结直肠癌5-氟尿嘧啶(5-FU)5-FU耐药细胞HCT-8/5-FU,与单独使用姜黄素或者5-FU比较,姜黄素联合5-FU可以明显促进结直肠癌细胞的凋亡,进一步的实时荧光定量反转录-聚合酶链反应(qRT-PCR)和免疫印迹实验(Western blotting)检测表明,姜黄素联合5-FU可以下调Bcl-2、Survivin、P-gp、热休克蛋白-27(HSP-27)表达水平。He等^[16]构建了HCT-8/5-FU耐药细胞,经姜黄素和5-FU联合处理,使用qRT-PCR和Western blotting检测P-gp、HSP-27表达水平,也得到了相同的结论。说明姜黄素可以通过调节凋亡蛋白和转运蛋白逆转结直肠癌耐药。

1.2 人参皂苷

人参皂苷是人参的主要化学成分。王娇娇^[5]构建了5-FU与奥沙利铂交叉耐药细胞HCT-15/5-FU,使用 $34.1\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 人参皂苷处理耐药细胞,发现人参皂苷联合5-FU可以促进HCT-15/5-FU的凋亡,抑制HCT-15/5-FU的增殖、迁移、侵袭,经Western blotting检测发现,与5-FU组、人参皂苷组比较,人参皂苷+5-FU组细胞中的p53、半胱氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)显著上调,铜离子转运蛋白A(ATP7A)、铜离子转运蛋白B(ATP7B)显著下降。说明人参皂苷可以通过上调p53、Caspase-3,抑制ATP7A、ATP7B逆转结直肠癌细胞对5-FU的耐药性。

1.3 白藜芦醇

白藜芦醇主要来源于虎杖、葡萄等植物。Wang等^[17]使用不同浓度的白藜芦醇以及不同的作用时长处理HCT-116/L-OHP耐药细胞,发现白藜芦醇能够以浓度和时间相关的形式抑制多耐药基因1(MDR1)的表达;进一步的Rh123积累测定实验也同样表明,与未经白藜芦醇处理的HCT-116/L-OHP细胞比较,白藜芦醇可以增加Rh123的积累。这一系列实验表明,白藜芦醇可以通过抑制MDR1的表达,减少化疗药外排,逆转结直肠癌细胞的耐药性。

1.4 槲皮素

槲皮素属于黄酮醇类化合物,是柴胡、槐花等中药的有效化学成分。Zhou等^[18]构建了P-gp过表达的阿霉素耐药细胞SW620/Ad300,使用 $33\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 槲皮素培养细胞48 h,经流式细胞术检测发现,SW620/Ad300细胞中阿霉素的药物浓度明显增加;进一步的代谢组学分析显示,与单独使用阿霉素比较,槲皮素联合阿霉素可以显著抑制谷氨酰胺转运蛋白(SLC1A5)、谷氨酰胺酶(GLS)的表达和ATP的水平。这表明槲皮素可以作为SLC1A5抑制剂,增加化疗药物在细胞内的积累,逆转P-gp介导的结直肠癌耐药。

1.5 小檗碱

小檗碱又称黄连素,是中药黄连的主要有效成分。Yu等^[12]使用小檗碱 $10\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 和(或)伊利替康 $20\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 分别处理结直肠癌HCT-116细胞12、24 h,经Western blotting检测发现,与单独使用伊利替康的细胞比较,小檗碱联合伊利替康可以显著降低凋亡抑制蛋白1(c-IAP1)、凋亡抑制蛋白1(c-IAP2)、Survivin和B淋巴细胞瘤-xL(Bcl-xL)的蛋白表达水平。因此认为小檗碱可以增加伊利替康对结直肠癌的敏感性。

1.6 藤黄酸

藤黄酸是中药藤黄的主要成分之一。Wang等^[19]通过浓度梯度法构建结LoVo/L-OHP细胞,使用 $5\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 藤黄酸培养LoVo/L-OHP细胞2周,得到藤黄酸逆转奥沙利铂耐药性的LoVo/L-OHP/GA细胞,与LoVo/L-OHP细胞比较,LoVo/L-OHP/GA细胞存活率和抗凋亡速率均显著降低;Western blotting检测显示,LoVo/L-OHP/GA细胞中铜离子转运蛋白1(hCTR1)表达上升,ATP7A和ATP7B表达下降。

Wei等^[20]使用藤黄酸 $1\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 处理结直肠癌HCT-116细胞、 $0.75\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 处理SW480细胞,对照

药 5-FU ($18.43 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 处理 HCT-116 细胞、 $122.14 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 处理 SW480 细胞), 与单独使用藤黄酸或 5-FU 比较, 藤黄酸联合 5-FU 可以明显促进细胞凋亡; 经 qRT-PCR 和 Western blotting 检测发现, 藤黄酸联合 5-FU 对 p53、Survivin、胸苷酸合酶(TS)的抑制作用更加显著。

上述实验结果说明藤黄酸可以通过调节转运、凋亡蛋白恢复化疗药对结直肠癌细胞的敏感性。

1.7 丹参酮

丹参酮来源于传统中药丹参。Zhang 等^[21]构建了奥沙利铂耐药细胞 SW480/OXA 和 HT-29/OXA, 将耐药细胞分为丹参酮组($9 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)、奥沙利铂组($8 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)、丹参酮+奥沙利铂组, 经集落形成测定、Ki67 免疫荧光染色法、流式细胞术检测, 丹参酮+奥沙利铂组对细胞的抑制作用更加明显; 并且与对照组比较, 联合用药显著抑制了 Bcl-2、磷酸化蛋白激酶 B (p-Akt) 和磷酸化细胞外信号调节激酶(p-ERK)的表达水平, 提高了 Bax、Caspase-3 的表达水平; 进一步的体内异种瘤移植裸鼠模型也证明, 丹参酮联合奥沙利铂可以显著抑制肿瘤的生长, 并对小鼠体质量没有明显影响, 表明丹参酮可以诱导肿瘤细胞凋亡, 从而逆转结直肠癌对奥沙利铂的耐药。

1.8 粉防己碱

粉防己碱提取自中药粉防己的块根。王开雷^[22]通过浓度梯度法构建肿瘤耐药的 LoVo/5-FU 细胞, 使用 $1 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 粉防己碱作用于细胞, 与正常 LoVo 细胞比较, 粉防己碱可以增强 LoVo/5-FU 细胞的凋亡率, 抑制细胞进入分裂期; 进一步的实验证明粉防己碱可以抑制 MDR1、P-gp 的表达水平, 提高磷酸化氨基末端激酶(p-c-Jun)、磷酸化 c-Jun 氨基末端激酶(p-JNK)的表达水平。说明粉防己碱可以通过 JNK 信号通路调控转运蛋白, 从而逆转结直肠癌对 5-FU 的耐药。

1.9 白头翁皂苷

白头翁皂苷是从中药白头翁中提取的皂苷类化合物。李敏等^[23]构建了 LoVo/L-OHP 耐药细胞株, 使用 $0.71 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 白头翁皂苷处理后发现, 与未用药的对照组比较, 白头翁皂苷抑制了结直肠癌细胞的凋亡及细胞周期进展; 反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)和 Western blotting 结果显示, 白头翁皂苷显著抑制了 P-gp 表达水平, 但含锌指 DHHC 结构域蛋白 9(zDHHC9)、Smad 蛋白 4(Smad4)的表达无明显变化。这表明白头翁皂苷逆转结直肠癌耐药

的作用机制可能与 P-gp 的表达水平相关。

1.10 蟾蜍灵

蟾蜍灵是中药蟾酥的主要成分之一。Yuan 等^[24]使用不同浓度的蟾蜍灵(5 、 10 、 $20 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)处理耐药细胞 LoVo/ADR、HCT-8/ADR 和 HCT-8/ABCB1, 结果显示蟾蜍灵可以增加耐药细胞中阿霉素和 Rh123 的积累; Western blotting 和免疫荧光检测表明, 蟾蜍灵可以呈浓度相关地抑制 P-gp 的表达水平; 小鼠异种瘤移植实验则证明, 与单独使用相同剂量的蟾蜍灵或阿霉素比较, 蟾蜍灵 $0.1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 联合阿霉素 $0.1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 在体内可以抑制肿瘤生长, 降低 P-gp 的表达水平。这表明蟾蜍灵在体内、外可以通过调节转运蛋白, 抑制药物外排来逆转结直肠癌耐药。

1.11 安石榴苷

安石榴苷是石榴皮提取的鞣质类化合物。陈喆等^[25]构建了 LoVo/OXA 细胞, 使用 0 、 100 、 $200 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 安石榴苷处理耐药细胞, Western blotting 结果表明, 与未用药组比较, $200 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 安石榴苷可以显著提高磷酸酶及张力蛋白同源物(PTEN)的表达水平, 抑制 P-gp、MDR1、MRP1 的表达; 为了明确 PTEN 的重要性, 使用 PTEN 过表达质粒转染 LoVo/OXA, 经 5-乙炔基-2'-脱氧尿苷(EdU)实验和 Western blotting 检测显示, 与 PTEN 组比较, PTEN+安石榴苷可以明显抑制耐药细胞增殖, 且 P-gp、MDR1、MRP1 的表达下降, PTEN 表达上升, 说明安石榴苷可以通过增强 PTEN 表达水平来调节转运蛋白, 逆转结直肠癌耐药性。

2 调节自噬

自噬是细胞内保守的进化过程, 可以降解功能失调的细胞器, 为细胞提供能量, 促进肿瘤的生长和对治疗的抵抗^[26]。中药活性成分则可以通过调节微管相关蛋白轻链 3I(LC3I)、微管相关蛋白轻链 3II(LC3II)、p62 等自噬相关蛋白逆转结直肠癌耐药。

2.1 槲皮素

林增海等^[7]构建了 SW480/5-FU 细胞, 经免疫荧光检测显示, 与未用药的对照组比较, 中、高浓度槲皮素(20 、 $40 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)可以激活 SW480/5-FU 的自噬活性, 提高自 LC3II/LC3I 表达水平, 抑制 p62、p-Akt/Akt、磷酸化雷帕霉素靶蛋白/雷帕霉素靶蛋白(p-mTOR/mTOR)表达水平, 且这种上升或下降呈浓度相关。表明槲皮素以浓度相关形式激活自噬逆转结直肠癌对 5-FU 的耐药。

2.2 隐丹参酮

隐丹参酮是中药丹参的主要活性成分。Xu等^[27]探讨了隐丹参酮在SW620/Ad300耐药细胞中的自噬作用,与对照组比较,隐丹参酮 $10\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 可以显著抑制SW620/Ad300细胞活性,诱导自噬过程中酸性囊泡细胞器的生成;Western blotting检测显示,隐丹参酮可以促进LC3II的表达,降低p62的表达;在加入自噬抑制剂后,p62表达水平则被逆转,细胞活性得到恢复。Hu^[28]等发现隐丹参酮处理SW620/Ad300细胞可以上调微管相关蛋白1轻链3B-II(LC3B-II)的表达并增加自噬通量,当自噬相关蛋白5(ATG5)和自噬相关蛋白7(ATG7)被敲除,隐丹参酮诱导的LC3B-II上调被逆转,SW620/Ad300细胞活力增加。因此,隐丹参酮可以通过诱导自噬逆转结直肠癌耐药。

2.3 β -榄香烯

β -榄香烯来源于传统中药温郁金。Zhang等^[29]使用 β -榄香烯 $40\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和(或)5-FU $20\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 处理HCT-116/p53耐药细胞,与单独使用1种药物比较, β -榄香烯联合5-FU能够显著促进LCB3、Beclin-1的表达;免疫荧光结果显示, β -榄香烯联合5-FU可以促进自噬的产生;透射电子显微镜也观察到, β -榄香烯联合5-FU促进了自噬溶酶体的增加。这些结果表明 β -榄香烯可以通过自噬逆来转结直肠癌对5-FU耐药。

2.4 雷公藤甲素

雷公藤甲素是中药雷公藤的主要提取物。白利平等^[30]使用雷公藤甲素处理SW480耐药细胞发现,与单独使用雷公藤甲素 $20\text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 或西妥昔单抗 $100\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 比较,联合用药可以显著抑制耐药细胞的生长;进一步的Western blotting检测显示,雷公藤甲素可以以时间和浓度相关的形式提高LC3II的蛋白表达水平,抑制p62的蛋白表达水平,可以以时间相关形式提高p-mTOR的蛋白表达水平。这说明mTOR信号通路诱导的自噬可能是雷公藤甲素逆转西妥昔单抗耐药的作用机制。

3 抑制上皮间充质转化

上皮间充质转化是肿瘤细胞获得迁移和侵袭能力的重要途径,是肿瘤产生耐药的重要机制之一^[31]。波形蛋白(Vimentin)、N-钙黏蛋白(N-cadherin)、E-钙黏蛋白(E-cadherin)等蛋白是上皮间充质转化过程中的关键蛋白,中药活性成分可以通过上调E-钙黏蛋白,抑制波形蛋白和N-钙黏蛋白逆转上皮间充质转化,使癌细胞重新对化疗药物敏感。

3.1 姜黄素

Yin等^[32]构建了结直肠癌耐药细胞HCT-116/OXA,将其分为奥沙利铂 $4\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 组、姜黄素 $8\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 组、姜黄素+奥沙利铂组,经Western blotting检测显示,与对照组比较,姜黄素+奥沙利铂组磷酸化Smad蛋白2(p-Smad2)、磷酸化Smad蛋白3(p-Smad3)、N-钙黏蛋白表达降低、E-钙黏蛋白表达上升;进一步的异种瘤移植实验也表明,与单独使用奥沙利铂或姜黄素比较,姜黄素+奥沙利铂可以抑制肿瘤生长,且肿瘤组织中的p-Smad2、p-Smad3表达降低,E-钙黏蛋白表达上升。因此认为姜黄素可以通过抑制上皮间充质转化来逆转结肠对奥沙利铂的耐药。

3.2 人参皂苷

Liu等^[33]使用不同浓度的人参皂苷(5、10、20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)处理HCT-8/5-FU、LoVo/5-FU细胞,结果显示10、20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 人参皂苷可以上调E-钙黏蛋白的蛋白表达水平,降低波形蛋白、N-钙黏蛋白和基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的蛋白表达水平。因此认为人参皂苷可以通过抑制上皮间充质转化来逆转结直肠癌对5-FU的耐药。

3.3 白藜芦醇

Buhrmann等^[8]构建了5-FU结直肠癌耐药细胞HCT-116R、SW480R,使用白藜芦醇 $5\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 或(和)不同浓度的5-FU处理细胞,结果显示单独使用5-FU处理细胞可以抑制E-钙黏蛋白表达,促进波形蛋白表达;而加入白藜芦醇后E-钙黏蛋白表达上升,波形蛋白表达下降。白藜芦醇可以通过抑制上皮间充质转化,逆转结直肠癌耐药。

3.4 β -榄香烯

Chen等^[34]使用西妥昔单抗处理KRAS突变型结直肠癌细胞HCT-116、LoVo和KRAS野生型结直肠癌细胞CaCO2,细胞计数试剂法检测显示HCT-116、LoVo对西妥昔单抗耐药;加入 β -榄香烯后则发现与单纯使用 β -榄香烯 $125\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 或西妥昔单抗 $25\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 比较, β -榄香烯联合西妥昔单抗可以显著抑制细胞活力;进一步Western blotting检测显示, β -榄香烯联合西妥昔单抗可以显著抑制波形蛋白、N-钙黏蛋白、锌指转录因子(Slug)、MMP-9的表达,提高E-钙黏蛋白的表达水平。 β -榄香烯可以通过抑制上皮间充质转化恢复西妥昔单抗对结直肠癌细胞敏感性。

4 诱导癌症干细胞凋亡

癌症干细胞是具有自我复制、治疗抵抗特性的

一类癌细胞^[35]。癌症干细胞驱动肿瘤的发生、侵袭和转移,有助于耐药性的产生,促使肿瘤不受限制的发展^[9]。

4.1 姜黄素

Su等^[9]使用浓度梯度法构建了伊利替康耐药细胞LoVo/CPT-11,使用0、2.5、5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 姜黄素处理LoVo/CPT-11细胞,发现姜黄素能够降低CD133的蛋白表达水平,降低CD44、上皮细胞黏附分子(EpCAM)、CD24的mRNA和蛋白表达水平,且呈浓度相关,而不同浓度的伊利替康并没有影响这些标志物的表达情况;干细胞成球实验证明,较单独使用5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 姜黄素或100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 伊利替康,姜黄素联合伊利替康可以显著抑制肿瘤球的体积和形成率,且肿瘤球的CD44、EpCAM、CD24的表达水平均显著下降。因此认为姜黄素能够诱导癌症干细胞凋亡,逆转结直肠癌耐药性。

4.2 白头翁皂苷

He等^[36]构建了HCT-116/5-FU细胞,使用不同浓度的白头翁皂苷(5、25、50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)处理细胞,结果表明白头翁皂苷能够抑制HCT-116/5-FU细胞的成球率、体积和富含亮氨酸重复序列的G蛋白偶联受体5(LGR5)的表达;进一步的PCR分析表明,与20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 5-FU比较,25 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 白头翁皂苷能够显著抑制LGR5、CD133、CD24和POU结构域5类转录因子1B基因(POU5F1)的表达水平。这些实验结果表明人参皂苷可以通过抑制癌症干细胞而逆转结直肠癌耐药。

4.3 蟾蜍灵

Sun等^[37]使用蟾蜍灵和(或)顺铂处理HCT-116和LoVo细胞,发现低浓度顺铂(0~5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)可以提高细胞的成球率,提高CD133、CD44、转录因子Nanog、八聚体结合转录因子4(OCT4)、性别决定区Y框蛋白2(SOX2)、ATP结合膜转运蛋白超家族G成员2(ABCG2)的表达水平;加入5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 蟾蜍灵后,干细胞球的体积和数量显著降低;CD133、CD44、NANOG、OCT4、SOX2、ABCG2的表达水平显著下降。因此认为蟾蜍灵可以逆转癌细胞的顺铂耐药。

5 抑制有氧糖酵解

有氧糖酵解与肿瘤耐药关系密切,越来越多的研究表明抑制有氧糖酵解可以促进耐药癌细胞的死亡^[38]。M2-型丙酮酸激酶(PKM2)则是有氧糖酵解中重要的调节因子。

山柰酚是来源于山柰根茎的黄酮类化合物。

Wu等^[10]使用50、100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 山柰酚处理结直肠癌5-FU耐药细胞HCT-8R。结果显示与正常的HCT-8细胞比较,HCT-8R细胞中的葡萄糖含量提高,乳酸含量降低;进一步Western blotting检测证明,山柰酚可以抑制HCT-8R细胞中PKM2的表达水平,提高miR-326的表达水平。因此认为山柰酚可以通过miR-326抑制PKM2介导的有氧糖酵解,逆转结直肠癌对5-FU的耐药。

6 结语

近年来中国结直肠癌发病率和死亡率越来越高,药物耐药愈演愈烈,化疗效果差强人意。随着中医药的不断发展,越来越多的研究表明中药活性成分可以促进耐药细胞的死亡,增加化疗药对癌细胞的敏感性。姜黄素、白藜芦醇、人参皂苷等中药活性成分已经被证实可以通过调控相关蛋白表达、自噬、上皮间充质转化、癌症干细胞、有氧糖酵解等途径逆转化疗药的耐药。

虽然已有大量的中药活性成分被证实具有逆转结直肠癌耐药作用,但药理研究大多不够深入,仍有以下4方面的问题亟待解决。(1)当前中药活性成分抗结直肠癌耐药的研究以生物过程为主,其分子信号通路和具体作用靶点仍有待深入研究。因此需要进一步研究中药活性成分逆转结直肠癌耐药性的具体靶点,推动中药活性成分向靶向药物的转化。(2)部分中药活性成分最佳剂量、不良反应、生物利用度、代谢速率等尚不清楚。如:姜黄素、白藜芦醇、人参皂苷等部分中药活性成分均存在生物利用率低、溶解性差的缺点。因此如何提高中药活性成分的生物利用度,延缓半衰期、降低不良反应将是未来研究的重中之重。(3)中药活性成分逆转结直肠癌耐药性的研究仍停留在细胞实验阶段,急需进入动物在体、或人体的临床转化阶段。大部分中药活性成分逆转结直肠癌耐药性的疗效在人体尚无定论,急需大量的临床队列研究确认其逆转结直肠癌耐药性的临床疗效。(4)中药活性成分大多是直接作用于细胞培养基中产生功效,通过生物工程技术应用纳米颗粒、胶束、脂质体等新型给药方式的研究进展鲜有报道。

因此,以中药活性成分为突破口逆转结直肠癌耐药性具有广阔的应用前景,其中姜黄素^[39-40]、白藜芦醇^[41]已经被证实具有良好的安全性和耐受性,且已经进入了临床试验I期、II期的研究阶段。由人参皂苷单一成分组成的中成药参一胶囊则已被临床上用于辅助治疗非小细胞肺癌和肝癌,在结直肠癌

治疗方面也展现出了一定的疗效^[42]。若将姜黄素、白藜芦醇、人参皂苷等中药活性成分与纳米颗粒、胶束等新型给药系统相结合,增加中药活性成分的靶向性和生物利用度,降低不良反应,将加速临床转化进程,为结直肠癌化疗提供更多治疗方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Cao W, Chen H D, Yu Y W, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: A secondary analysis of the global cancer statistics 2020 [J]. *Chin Med J*, 2021, 134(7): 783-791.
- [3] Zhang G, Luo X, Wang Z, et al. TIMP-2 regulates 5-Fu resistance via the ERK/MAPK signaling pathway in colorectal cancer [J]. *Aging*, 2022, 14(1): 297-315.
- [4] Lee G Y, Lee J S, Son C G, et al. Combating drug resistance in colorectal cancer using herbal medicines [J]. *Chin J Integr Med*, 2021, 27(7): 551-560.
- [5] 王娇娇. 人参皂苷 Rh2 对结直肠癌细胞 HCT15/5-FU 耐药敏感性影响的实验研究 [D]. 咸阳: 陕西中医药大学, 2020.
Wang J J. Experimental study on the effect of ginsenoside Rh2 on drug resistance of colorectal cancer cell HCT15/5-FU [D]. Xi'an: Shaanxi University of Chinese Medicine, 2019.
- [6] Xavier C P, Lima C F, Rohde M, et al. Quercetin enhances 5-fluorouracil-induced apoptosis in MSI colorectal cancer cells through p53 modulation [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2011, 68(6): 1449-1457.
- [7] 林增海, 陆军, 王凯松. 槲皮素对 5-FU 诱导的结直肠癌 SW480 细胞耐药及自噬调控机制研究 [J]. *陕西中医*, 2021, 42(10): 1338-1343.
Lin Z H, Lu J, Wang K S. Regulatory mechanism of quercetin on resistance and autophagy of 5-FU induced colorectal cancer SW480 cells [J]. *Shaanxi J Tradit Chin Med*, 2021, 42(10): 1338-1343.
- [8] Buhrmann C, Shayan P, Kraehe P, et al. Resveratrol induces chemosensitization to 5-fluorouracil through up-regulation of intercellular junctions, epithelial-to-mesenchymal transition and apoptosis in colorectal cancer [J]. *Biochem Pharmacol*, 2015, 98(1): 51-68.
- [9] Su P, Yang Y, Wang G, et al. Curcumin attenuates resistance to irinotecan via induction of apoptosis of cancer stem cells in chemoresistant colon cancer cells [J]. *Int J Oncol*, 2018, 53(3): 1343-1353.
- [10] Wu H, Du J, Li C, et al. Kaempferol can reverse the 5-fu resistance of colorectal cancer cells by inhibiting PKM2-mediated glycolysis [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7): 3544.
- [11] 胡善明, 王亚楠, 许正茂, 等. Bcl-2 家族分子在细胞凋亡中的作用研究进展 [J]. *动物医学进展*, 2021, 42(10): 85-89.
Hu S M, Wang Y N, Xu Z M, et al. Progress on Bcl-2 family molecular function in apoptosis [J]. *Progr Veter Med*, 2021, 42(10): 85-89.
- [12] Yu M, Tong X, Qi B, et al. Berberine enhances chemosensitivity to irinotecan in colon cancer via inhibition of NF-kappa B [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 9(1): 249-254.
- [13] 马好, 孔德松, 倪敏, 等. 姜黄素逆转人结肠癌耐奥沙利铂细胞株 HCT-116/L-OHP 的耐药性 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(20): 63-69.
Ma H, Kong D S, Ni M, et al. Effect curcumin in reversing resistance of human colon carcinoma against oxaliplatin cell line HCT-116/L-OHP [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2019, 25(20): 63-69.
- [14] Han W, Yin H, Ma H, et al. Curcumin regulates ERCC1 Expression and enhances oxaliplatin sensitivity in resistant colorectal cancer cells through its effects on miR-409-3p [J]. *Evid Based Comp Alter Med*, 2020, doi: 10.1155/2020/8394574.
- [15] Fan Y X, Abulimiti P, Zhang H L, et al. Mechanism of reversal of multidrug resistance by curcumin in human colorectal cancer cell line HCT-8/5-FU [J]. *Genet Mol Res*, 2017, doi: 10.4238/gmr16029414.
- [16] He W T, Zhu Y H, Zhang T, et al. Curcumin reverses 5-fluorouracil resistance by promoting human colon cancer HCT-8/5-FU cell apoptosis and down-regulating heat shock protein 27 and P-glycoprotein [J]. *Chin J Integr Med*, 2019, 25(6): 416-424.
- [17] Wang Z, Zhang L, Ni Z, et al. Resveratrol induces AMPK-dependent MDR1 inhibition in colorectal cancer HCT116/L-OHP cells by preventing activation of NF-kappa B signaling and suppressing cAMP-responsive element transcriptional activity [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(12): 9499-9510.
- [18] Zhou Y, Zhang J, Wang K, et al. Quercetin overcomes colon cancer cells resistance to chemotherapy by inhibiting solute carrier family 1, member 5 transporter [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 881: 173185.
- [19] Wang Q, Wei J, Wang C, et al. Gambogic acid reverses oxaliplatin resistance in colorectal cancer by increasing intracellular platinum levels [J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(2): 2366-2372.
- [20] Wei J, Yang P, Li W, et al. Gambogic acid potentiates the chemosensitivity of colorectal cancer cells to 5-fluorouracil by inhibiting proliferation and inducing apoptosis [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(2): 662-668.
- [21] Zhang Y, Ge T, Xiang P, et al. Tanshinone IIA reverses oxaliplatin resistance in human colorectal cancer via inhibition of ERK/Akt signaling pathway [J]. *Oncotargets Ther*, 2019, 12: 9725-9734.

- [22] 王开雷. 粉防己碱逆转大肠癌 LOVO/5-Fu 多药耐药性的研究 [D]. 济南: 山东大学, 2020.
Wang K L. Reversal of multidrug resistance in human colon carcinoma LOVO/5-Fu cells by tetrandrine [D]. Jinan: Shandong University, 2020.
- [23] 李 敏, 方明治. 白头翁皂苷 B4、粉防己碱对奥沙利铂耐药的结肠癌细胞的耐药逆转作用及其机制 [J]. 中国癌症杂志, 2015, 25(1): 38-44.
Li M, Fang M Z. Resistance reverse effect of anemoside B4 and tetrandrine on oxaliplatin-resistant human colon cancer cells and the mechanism [J]. Chin Oncol, 2015, 25(1): 38-44.
- [24] Yuan Z T, Shi X J, Yuan Y X, et al. Bufalin reverses ABCB1-mediated drug resistance in colorectal cancer [J]. Oncotarget, 2017, 8(29): 48012-48026.
- [25] 陈 喆, 邵继华, 何 潜. 安石榴苷通过上调磷酸酶及张力蛋白同源物(PTEN)基因的表达逆转结直肠癌细胞对奥沙利铂的耐药性 [J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(14): 1802-1805.
Chen Z, Shao J H, He Q. Punicalidin reverses the resistance of colorectal cancer cells to oxaliplatin by up-regulating the expression of phosphate and tension homology deleted on chromosome ten (PTEN) [J]. Chin Clin Pharmacol, 2021, 37(14): 1802-1805.
- [26] Blondy S, David V, Verdier M, et al. 5-Fluorouracil resistance mechanisms in colorectal cancer: From classical pathways to promising processes [J]. Cancer Sci, 2020, 111(9): 3142-3154.
- [27] Xu Z, Jiang H, Zhu Y, et al. Cryptotanshinone induces ROS-dependent autophagy in multidrug-resistant colon cancer cells [J]. Chemico-Biol Interact, 2017, 273: 48-55.
- [28] Hu T, Wang L, Zhang L, et al. Sensitivity of apoptosis-resistant colon cancer cells to tanshinones is mediated by autophagic cell death and p53-independent cytotoxicity [J]. Phytomedicine, 2015, 22(5): 536-544.
- [29] Zhang R, Pan T, Xiang Y, et al. beta-Elemene reverses the resistance of p53-deficient colorectal cancer cells to 5-fluorouracil by inducing pro-death autophagy and cyclin D3-dependent cycle arrest [J]. Front Bioeng Biotechnol, 2020, doi: 10.3389/fbioe.2020.00378.
- [30] 白利平, 康向鹏, 林 立, 等. 自噬介导的雷公藤甲素提高西妥昔单抗对 SW480 细胞治疗效果的实验研究 [J]. 中国药理学通报, 2019, 35(3): 396-402.
Bai L P, Kang X P, Lin L, et al. Autophagy induced synergistic inhibitory effect of cetuximab in combination with triptolide on proliferation and metastasis of colorectal SW480 cells [J]. Chin Pharmacol Bull, 2019, 35(3): 396-402.
- [31] Costea T, Vlad O C, Miclea L, et al. Alleviation of multidrug resistance by flavonoid and non-flavonoid compounds in breast, lung, colorectal and prostate cancer [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(2): 401.
- [32] Yin J, Wang L, Wang Y, et al. Curcumin reverses oxaliplatin resistance in human colorectal cancer via regulation of TGF-beta/Smad2/3 signaling pathway [J]. Onco Targets Ther, 2019, 12: 3893-3903.
- [33] Liu G W, Liu Y H, Jiang G S, et al. The reversal effect of ginsenoside Rh₂ on drug resistance in human colorectal carcinoma cells and its mechanism [J]. Hum Cell, 2018, 31(3): 189-198.
- [34] Chen P, Li X, Zhang R, et al. Combinative treatment of beta-elemene and cetuximab is sensitive to KRAS mutant colorectal cancer cells by inducing ferroptosis and inhibiting epithelial-mesenchymal transformation [J]. Theranostics, 2020, 10(11): 5107-5119.
- [35] 吴安琪, 曙 光, 王 晶, 等. 癌症干细胞特性及靶向治疗进展 [J]. 转化医学电子杂志, 2017, 4(9): 1-8.
Wu A Q, Shu G, Wang J, et al. Progress on cancer stem cell features and targeted treatment [J]. E-J Trans Med, 2017, 4(9): 1-8.
- [36] He X, Tang J, Yan H Z, et al. Anemoside B4 sensitizes human colorectal cancer to fluorouracil-based chemotherapy through src-mediated cell apoptosis [J]. Aging, 2021, 13(23): 25365-25376.
- [37] Sun J, Xu K, Qiu Y, et al. Bufalin reverses acquired drug resistance by inhibiting stemness in colorectal cancer cells [J]. Oncol Rep, 2017, 38(3): 1420-1430.
- [38] Bhattacharya B, Mohd O M, Soong R. The Warburg effect and drug resistance [J]. Br J Pharmacol, 2016, 173(6): 970-979.
- [39] Howells L M, Iwuji C, Irving G, et al. Curcumin combined with FOLFOX chemotherapy is safe and tolerable in patients with metastatic colorectal cancer in a randomized phase IIa trial [J]. J Nutr, 2019, 149(7): 1133-1139.
- [40] 陈雅彤, 范 妮, 胡蕊蕊, 等. 姜黄素的免疫调节作用及其肿瘤免疫治疗的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2022, 37(6): 1414-1419.
Chen Y T, Fan N, Hu R R, et al. Research advances on immunomodulatory effect of curcumin and its tumor immunotherapy [J]. Drugs Clin, 2022, 37(6): 1414-1419.
- [41] Patel K R, Brown V A, Jones D J, et al. Clinical pharmacology of resveratrol and its metabolites in colorectal cancer patients [J]. Cancer Res, 2010, 70(19): 7392-7399.
- [42] 刘金林, 易汪洋, 何韵彬, 等. 参一胶囊联合 FL 化疗方案对结直肠癌患者的影响 [J]. 实用肿瘤杂志, 2015, 30(6): 557-560.
Liu J L, Yi W Y, He Y B, et al. Chemotherapy combined with Chinese medicine Shenyi Capsule for patients with colorectal cancer [J]. J Pract Oncol, 2015, 30(6): 557-560.