

中药活性成分通过调控 PKM2 发挥抗肿瘤作用的研究进展

杨晨宇¹, 尚新悦^{1,2}, 姚国栋^{1,2*}

1. 沈阳药科大学中药学院, 辽宁 沈阳 110016

2. 辽宁省基于计算化学的天然抗肿瘤药物研究与开发重点实验室, 辽宁 沈阳 110016

摘要: 癌症是一种以细胞代谢重编程为特征的全身性疾病, 通过有氧糖酵解的方式消耗葡萄糖并促进肿瘤细胞中生物质的合成。中药作为我国传统药材, 药效广泛并起到整体治疗的作用。随着对中药的进一步研究, 发现部分醌类、酚类、黄酮类、萜类等中药活性成分能够通过靶向糖酵解限速酶丙酮酸激酶 M2 (pyruvate kinase M2, PKM2) 引起不同肿瘤细胞线粒体功能障碍、细胞周期阻滞并干扰糖酵解进程, 抑制肿瘤细胞增殖、转移、侵袭等的能力从而发挥显著的抗肿瘤作用。对靶向调控 PKM2 的紫草素、丹参酮类、白藜芦醇等多种抗肿瘤中药活性成分的作用通路与研究进展进行综述。

关键词: 紫草素; 丹参酮IIA; 大黄素; 白藜芦醇; 齐墩果酸; 丙酮酸激酶 M2; 抗肿瘤; 糖酵解

中图分类号: R282.710.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)02-0590-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.02.029

Research progress on anti-tumor effects of active ingredients from traditional Chinese medicine by regulating PKM2

YANG Chen-yu¹, SHANG Xin-yue^{1,2}, YAO Guo-dong^{1,2}

1. School of Traditional Chinese Materia Medica, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China

2. Liaoning Provincial Key Laboratory of Computational Chemistry-Based Natural Antitumor Drug Research & Development, Shenyang 110016, China

Abstract: Cancer is a systemic disease characterized by cellular metabolic reprogramming, which consumes glucose through aerobic glycolysis and promotes the massive synthesis of biomass in tumor cells. Traditional Chinese medicine is a traditional medicinal material in China, which has a wide range of medicinal effects and has a holistic therapeutic effect. With further research on traditional Chinese medicines, it has been discovered that some active ingredients, such as quinones, phenols, flavonoids, and terpenes could cause mitochondrial dysfunction, cell cycle arrest, glycolysis disorders and down-regulate the ability of tumor cell proliferation, metastasis, invasion, etc. In different tumor cells by targeting the glycolytic rate-limiting enzyme pyruvate kinase M2 (PKM2) to play a significant anti-tumor effect. The pathways and research progress on various anti-tumor Chinese medicine active ingredients such as shikonin, tanshinones, resveratrol, etc., which target and regulate PKM2 are reviewed in this paper.

Key words: shikonin; tanshinone IIA; emodin; resveratrol; oleanolic acid; PKM2; anti-tumor; glycolysis

国际癌症研究机构报告在 2020 年有 1929 万新增癌症病例以及 996 万癌症死亡病例。其中, 肺癌死亡率依然居高不下, 乳腺癌的发病率持续高升并跃居首位。不仅如此, 全球癌症在疾病中的比例也在持续增长, 因此多途径寻找并研发安全有效的抗癌药物显得极为迫切^[1]。通常情况下, 肿瘤细胞需要重新编程代谢途径以满足增殖和生存需求, 许多癌细胞具有在足够的氧气下也能避免进入三羧酸循

环, 显著提高糖酵解速率以快速摄入葡萄糖产生大量能量的特性, 即“Warburg 效应”^[2]。

丙酮酸激酶 (pyruvate kinase, PK) 是糖酵解最终步骤的限速酶, 能够将磷酸烯醇式丙酮酸中的磷酸基团向二磷酸腺苷转移从而生成丙酮酸。在哺乳动物中 PK 有 4 种同工酶: PKM1、PKM2、PKL、PKR。其中, PKM1 与 PKM2 是 PKM 基因选择性剪切形成的不同亚型。与稳定四聚体状态的 PKM1

收稿日期: 2021-05-18

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81973528); 辽宁省教育厅科学研究面上项目 (LJKZ0907); 沈阳市中青年科技创新人才支持计划 (RC210451)

作者简介: 杨晨宇, 女, 在读本科, 研究方向为中药成分的药理作用。Tel: 18341468550 E-mail: 1552411681@qq.com

*通信作者: 姚国栋, 副教授, 硕士生导师, 博士, 研究方向为中药成分的药理作用。Tel: (024)43520793 E-mail: guodong_yao@126.com

不同的是, PKM2 是以低活性二聚体的形式在肿瘤细胞中普遍高表达^[3]。PKM2 作为肿瘤细胞“Warburg 效应”中的关键代谢激酶, 可以调节糖酵解的最终步骤以确保能量的充足供应^[4]。越来越多的研究证明, PKM2 在各种癌症中过表达并促进肿瘤细胞的增殖和转移, 有望将其作为潜在的癌症诊断标志物以及治疗和预后的靶标^[5-6]。中药及其化学成分能够抑制肿瘤的发生、生长和转移, 因其具

有毒性低和有效性高的特点而成为一种重要的癌症治疗策略^[7]。目前, 已有研究证明一些中药成分可以通过靶向肿瘤细胞中糖酵解相关酶, 如 PKM2、乳酸脱氢酶 (lactic dehydrogenase, LDH)、己糖激酶 (hexokinase, HK) 等发挥抗肿瘤作用^[8]。本文主要介绍能够通过调控糖酵解关键限速酶 PKM2 而发挥抗肿瘤作用的中药有效成分的研究进展 (图 1 和表 1)。

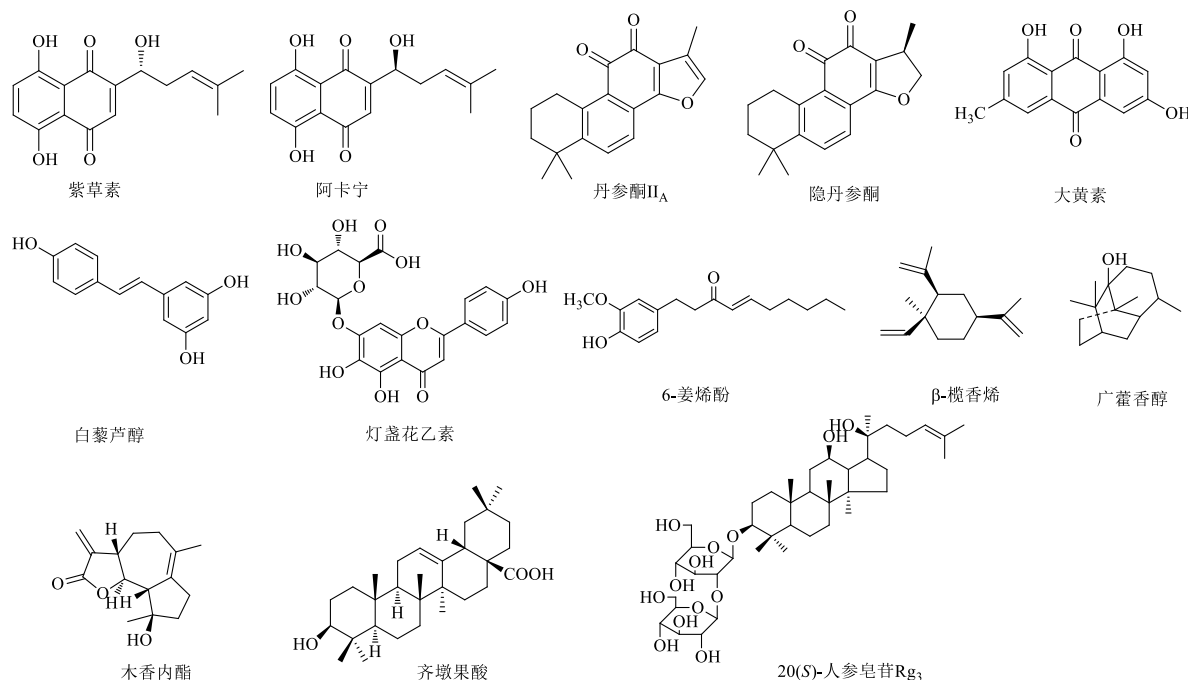


图 1 调控 PKM2 发挥抗肿瘤作用的中药活性成分的化学结构

Fig. 1 Chemical structures of active ingredients from traditional Chinese medicine regulating PKM2 to exert anti-tumor effects

表 1 调控 PKM2 发挥抗肿瘤作用的中药活性成分

Table 1 Active ingredients from traditional Chinese medicine regulating PKM2 to exert anti-tumor effects

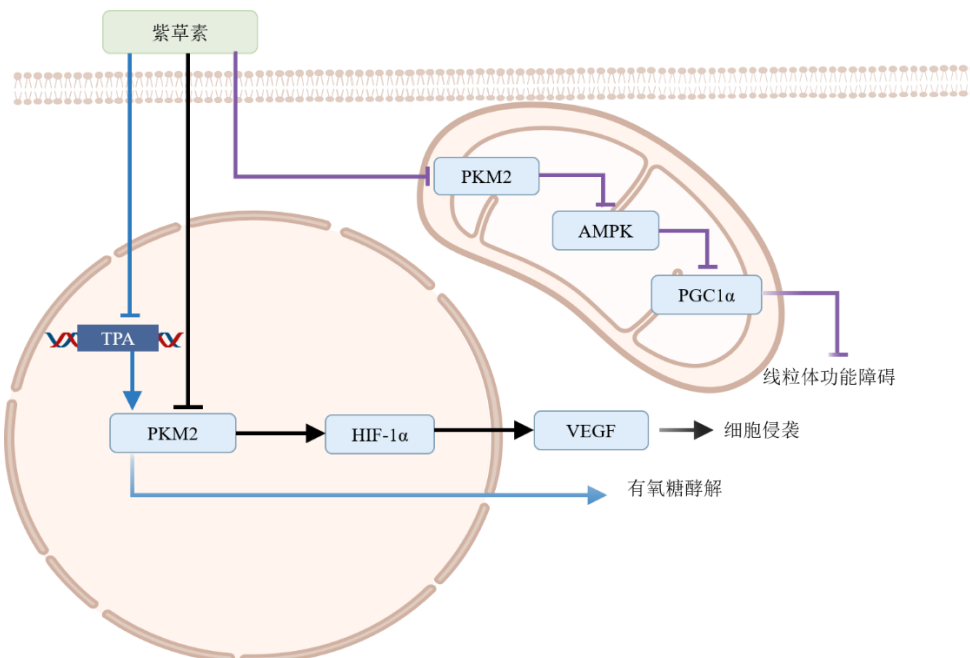
结构类型	化合物名称	中药来源
萘醌类	紫草素 (shikonin)	新疆紫草 <i>Arnebia euchroma</i> (Royle) Johnst. 或内蒙紫草 <i>A. guttata</i> Bunge
	阿卡宁 (alkannin)	新疆紫草
菲醌类	丹参酮II _A (tanshinone II _A)、隐丹参酮 (cryptotanshinone)	丹参 <i>Salvia miltiorrhiza</i> Bge.
蒽醌类	大黄素 (emodin)	掌叶大黄 <i>Rheum palmatum</i> L.、唐古特大黄 <i>R. tanguticum</i> Maxim. ex Balf.、药用大黄 <i>R. officinale</i> Baill.
酚类	白藜芦醇 (resveratrol)	虎杖 <i>Polygonum cuspidatum</i> Sieb. et Zucc.
	姜烯酚 (6-shogaol)	姜 <i>Zingiber officinale</i> Rosc.
黄酮类	灯盏花乙素 (scutellarin)	短萃飞蓬 <i>Erigeron breviscapus</i> (Vant.) Hand. -Mazz.
倍半萜类	β-榄香烯 (β-elemene)	蓬莪术 <i>Curcuma phaeocaulis</i> Val.、广西莪术 <i>C. kwangsiensis</i> S. G. Lee et C. F. Liang、温郁金 <i>C. wenyujin</i> Y. H. Chen et C. Ling
	广藿香醇 (patchouli alcohol)	广藿香 <i>Pogostemon cablin</i> (Blanco) Benth.
	木香内酯 (micheliolide)	小白菊 <i>Tanacetum parthenium</i> L.
五环三萜类	齐墩果酸 (oleanolic acid)	赤芝 <i>Ganoderma lucidum</i> (Leyss. ex Fr.) Karst.、紫芝 <i>G. sinense</i> Zhao, Xu et Zhang、人参 <i>Panax ginseng</i> C. A. Mey.
四环三萜类	20(S)-人参皂苷 Rg ₃ [20(S)-ginsenoside Rg ₃]	人参

1 醌类成分的抗肿瘤作用

1.1 紫草素

紫草素是从紫草科植物新疆紫草或内蒙紫草的根中提取出来的天然萘醌类化合物,紫草素与其衍生物因具有不同程度的抗肿瘤作用而备受关注^[9-10]。研究结果显示,紫草素及其对映异构体阿卡宁可以在不影响 PKM1 与 PKL 活性的情况下选择性抑制

PKM2 来阻碍癌细胞的糖酵解过程^[11]。Zhao 等^[12]研究发现紫草素可通过抑制 PKM2 磷酸化和下调 PKM2 的表达与活性来发挥抗肿瘤作用。由此可见,紫草素是一种 PKM2 的有效抑制剂。PKM2 在癌细胞中的普遍表达决定了对于癌细胞增殖和存活来说至关重要的糖酵解进程,紫草素在未来的肿瘤临床应用中具有巨大的潜力(图 2)。



AMPK-腺苷活化蛋白激酶 PGC1 α -过氧化物酶体增殖物激活受体辅激活因子 1 α VEGF-血管内皮生长因子 TPA-12-*O*-十四烷酰佛波醇-13-醋酸酯 HIF-1 α -缺氧诱导因子 1 α

AMPK-adenosine monophosphate-activated protein kinase PGC1 α -proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 α VEGF-vascular endothelial growth factor TPA-12-*O*-tetradecanoylphorbol 13-acetate HIF-1 α -hypoxia-inducible factor-1 α

图 2 紫草素的抗肿瘤作用机制

Fig. 2 Antitumor mechanism of shikonin

1.1.1 抗肝癌 Liu 等^[13]研究表明,紫草素可以通过抑制 PKM2 来降低人肝癌 LM3、SMMC-7721、Huh-7、HepG2 细胞的增殖和糖酵解,并显著增强索拉非尼在体内外的抗癌作用。但同时,紫草素可以上调人高转移肝癌 HCCLM3 细胞中 PKM2 蛋白水平促进糖酵解,因此紫草素治疗 HCCLM3 细胞的效果明显下降。肝细胞癌对紫草素的差异敏感性表明了紫草素治疗肝癌的局限性^[14]。

还有研究结果表明,紫草素作为 PKM2 抑制剂能够调节线粒体功能,可以降低 HCCLM3 细胞线粒体中 PKM2 的表达,激活 AMPK 信号并上调 PGC1 α 的蛋白表达,最终引起线粒体功能障碍,为治疗肝癌提供新的思路^[15]。邓秋媛等^[16]研究发现,紫草素对抗肝内胆管癌 RBE 细胞的效果呈剂量相

关性。其中,紫草素可能通过调节 PKM2 并抑制信号转导及转录激活因子 3 (signal transducers and activators of transcription 3, STAT3) 的表达从而下调 RBE 细胞转移和侵袭的能力。

1.1.2 抗妇科肿瘤 Chai 等^[17]通过用紫草素处理人乳腺癌 MCF-7、MDA-MB-231 细胞,发现紫草素可以特异性降低 PKM2 活性,从而下调 HIF-1 α 的表达,抑制 VEGF 表达来阻碍乳腺癌细胞的迁移。此外,紫草素也能靶向人卵巢癌 SKOV3、CP70 细胞内 PKM2 以影响癌细胞的增殖和迁移^[18]。

1.1.3 抗皮肤癌 在小鼠皮肤表皮 JB6 Cl-41 (P+) 细胞中,紫草素可以抑制因肿瘤启动子 TPA 诱导所引起的肿瘤细胞转化以及 PKM2 的活化,抑制 TPA 引起的线粒体功能障碍从而对皮肤表皮癌起到化学

预防的作用^[19]。

1.1.4 抗白血病 研究显示,紫草素能够通过靶向抑制 PKM2 影响人急性淋巴细胞性白血病 Reh 细胞糖酵解过程,同时激活凋亡相关蛋白半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(cystein-aspartate protease, Caspase)-8 和 Caspase-3,剪切 DNA 修复酶多聚 ADP 核糖聚合酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP)来诱导细胞凋亡,发挥紫草素对急性淋巴细胞白血病的治疗功效^[20]。

1.2 丹参酮II_A与隐丹参酮

丹参是唇形科植物丹参的干燥根和根茎,是我国传统的活血化瘀药。其中,丹参酮是丹参的主要有效基础物质之一,分别为丹参酮II_A、隐丹参酮、异丹参酮等 15 种成分。目前,已有研究表明以丹参酮II_A为代表的丹参酮类成分具有显著抗肿瘤活性^[21]。

1.2.1 抗食道癌作用 Zhang 等^[22]首次发现丹参酮II_A呈剂量相关性地显著下调人食道癌 Ec109 细胞中 PKM2 蛋白的表达。此外,丹参酮II_A可通过上调 miR-122 调控 PKM2 介导的糖代谢,最终抑制 Ec109 细胞的生长和增殖。

1.2.2 抗慢性髓细胞白血病 研究表明,丹参酮II_A能够通过下调 PKM2 表达而影响红白血病 K562 细胞有氧糖酵解的代偿水平,从而抑制 K562 细胞的增殖并诱导其凋亡^[23]。

1.2.3 抗乳腺癌 研究证明隐丹参酮可以显著降低 MCF-7、MDA-MB-231 细胞中糖酵解相关蛋白以及 PKM2/ β -catenin 信号的表达,抑制体外乳腺癌细胞的增殖与迁移,发挥抗乳腺癌细胞的作用^[24-25]。

1.2.4 抗胃癌 研究表明隐丹参酮通过诱导胃癌 MKN-49P 细胞中 miR-124 的表达,靶向抑制 PKM2 基因的转录翻译,有效抑制癌细胞有氧糖酵解过程,进而抑制胃癌细胞的增殖和转移^[26]。

1.3 大黄素

大黄素是从大黄中提取出来的蒽醌类成分,在抗肿瘤方面具有较高的临床应用前景。韩荣龙等^[27]研究表明大黄素通过下调人胃癌 MGC803 细胞中细胞外信号调节激酶(extracellular-signal-regulated kinases, ERK) 1/2 与 PKM2 的表达,从而诱导凋亡因子 p53 高表达以促进该细胞凋亡。大黄素也可显著下调 HepG2 细胞 PKM2、LDHA、HK2 的基因水平影响糖酵解过程从而抑制癌细胞增殖^[28]。

综上所述,天然醌类成分紫草素及其衍生物阿卡宁、丹参酮II_A、隐丹参酮、大黄素均可以靶向

PKM2 抑制多种癌细胞增殖,包括肝癌、妇科肿瘤、白血病、皮肤癌、食道癌、胃癌等。

2 酚类成分的抗肿瘤作用

2.1 白藜芦醇

白藜芦醇是在虎杖、花生、葡萄等 100 多种植物中存在的天然多酚类化合物,已被证实具有抗肿瘤、抗氧化、保肝等多种药理活性^[29]。研究表明白藜芦醇能够通过调节肿瘤细胞的葡萄糖代谢途径,靶向 PKM2 等多种蛋白,抑制肿瘤细胞生长、侵袭和增殖^[30]。

Iqbal 等^[31]研究发现白藜芦醇通过抑制雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)下调 PKM2 基因和蛋白水平的表达,从而抑制人结肠腺癌上皮 DLD1 细胞、宫颈癌 HeLa 细胞和 MCF-7 细胞中葡萄糖的摄取与乳酸的生成,影响肿瘤细胞代谢发挥抗肿瘤作用。目前,有研究证明白藜芦醇还可以通过 mTOR/PKM2 通路对口腔鳞状癌 CAL-27、SCC-15 细胞表现出明显的抑制作用^[32]。Wu 等^[33]研究表明白藜芦醇可通过上调 miR-326 进而抑制 PKM2 的表达,引起内质网应激和线粒体功能障碍诱导 HeLa、DLD1、MCF-7、HepG2 细胞凋亡。Zhao 等^[34]在证明了白藜芦醇通过上调 p53 诱导黑色素瘤 MV3、A375 细胞凋亡的基础上,发现白藜芦醇通过下调 ERK/PKM2/B 淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)轴实现抗黑色素瘤的作用。此外,刘晓明等^[35]研究发现白藜芦醇能够靶向 PKM2,使其表达下调,抑制肿瘤细胞的 Warburg 效应以显著增强顺铂对膀胱癌 T24 细胞的细胞毒作用。白藜芦醇的抗肿瘤作用机制见图 3。

2.2 6-姜烯酚

6-姜烯酚是从生姜和干姜中分离得到的,具有抗肿瘤、抑菌、止吐等药理活性^[36]。陈晨^[37]研究发现 6-姜烯酚能够下调 PKM2 的表达,同时抑制 PKM2 的核转位并影响 STAT3 的活化,从而抑制黑色素瘤 B16F10、A375 细胞的增殖与迁移。也有研究表明 6-姜烯酚可以调控人胃癌 BGC-823 细胞中 PKM2 磷酸化干扰癌细胞能量代谢过程以发挥抗胃癌功效^[38]。

2.3 沙棘结合态多酚

沙棘结合态多酚是从胡颓子科沙棘属植物沙棘 *Hippophae rhamnoides* L. 的果实、种子和叶中提取获得的。其中,用碱水法在沙棘果中提取得到的沙棘果结合态多酚对 HeLa、HepG2、MCF-7 细胞以及人结

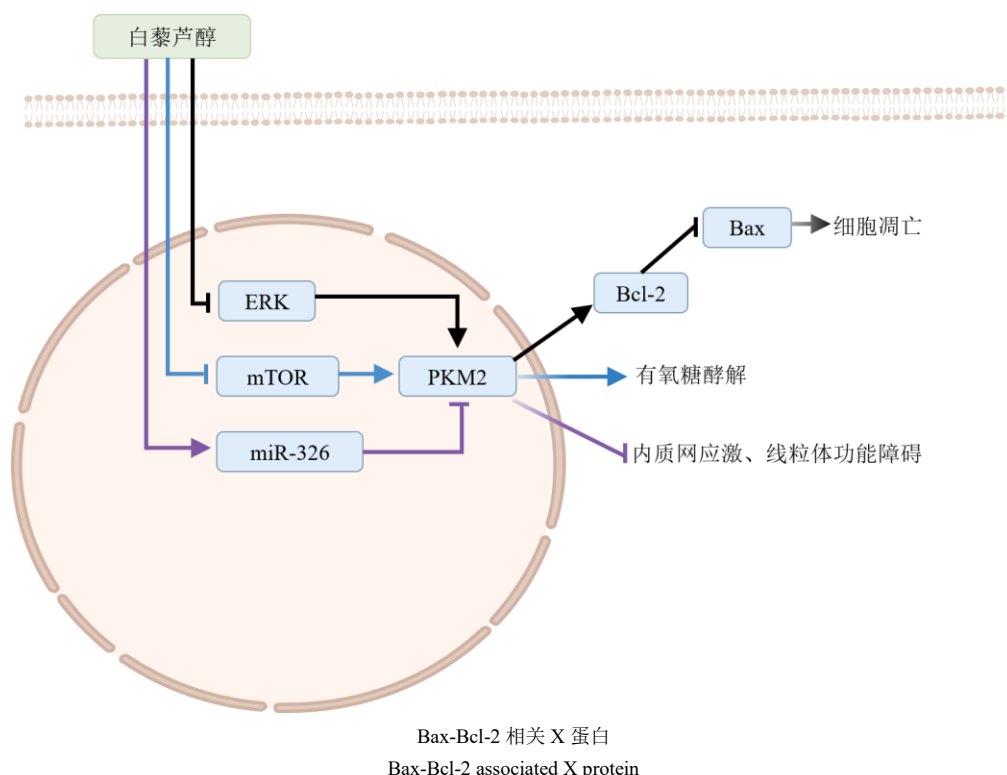


图 3 白藜芦醇的抗肿瘤作用机制

Fig. 3 Antitumor mechanism of resveratrol

直肠癌 HCT116 细胞表现出明显的抑制效果^[39-40]。崔米米^[41]研究表明沙棘果结合态多酚可以通过上调抑癌因子 miR-339-5p 从而靶向抑制多嘧啶结合蛋白 1, 进而逆转 PKM2 的选择性剪切水平并下调其蛋白表达, 从而使 HCT116 细胞的生长受到限制。也有研究显示沙棘叶结合多酚同样能够通过下调 PKM2 的表达抑制 HCT116 细胞的发生与生长^[42]。

综上所述, 中药来源的天然酚类成分白藜芦醇、6-姜烯酚、沙棘结合态多酚可以靶向 PKM2 对结直肠癌、宫颈癌、口腔鳞状细胞癌、黑色素瘤、膀胱癌、胃癌、妇科肿瘤等产生抑制作用。

3 黄酮类成分的抗肿瘤作用

灯盏花乙素又称野黄芩苷, 是从中药灯盏花中提取得到的黄酮类化合物, 具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤等药理作用。已有研究证明灯盏花乙素可以作为 PKM2 的选择性抑制剂来降低 PKM2 的表达, 但同时灯盏花乙素还可以激活丝裂原活化的细胞外信号调节激酶 (mitogen-activated protein kinase, MEK) /ERK/脯氨酸顺反异构酶 1 (peptidyl-prolyl cis-trans isomerase NIMA-interacting 1, PIN1) 信号通路促进 PKM2 入核, 引起 HeLa 细胞的 G₂/M 期

细胞周期阻滞与细胞凋亡^[43]。灯盏花乙素抗肿瘤的作用机制见图 4。

综上所述, 天然黄酮类成分灯盏花乙素可以靶向 PKM2 发挥抗卵巢癌作用。

4 萜类成分的抗肿瘤作用

4.1 β-榄香烯

β-榄香烯是中药莪术挥发油中分离得到的倍半萜烯类化合物, 为莪术的主要抗癌活性成分^[44]。Pan 等^[45]研究表明 β-榄香烯虽然不影响 PKM2 的表达, 但可以通过抑制 PKM2 二聚体与四聚体之间的转换, 降低 PK 的活性以及 PKM2 的核转位, 进而显著降低糖酵解转运体葡萄糖转运蛋白 1 (glucose transporter 1, GLUT1)、单羧酸转运蛋白 (monocarboxylate transporter 1, MCT1)、MCT4 以及 LDHA 的表达, 最终抑制 MCF-7 细胞和 MDA-MB-231 细胞的转移。

4.2 广藿香醇

广藿香醇为中药广藿香中挥发油的主要药效基础物质之一, 为三环倍半萜类成分, 具有抗炎、抗胃溃疡、抗肿瘤等多种活性^[46]。有研究表明, 广藿香醇可以通过下调磷酸化 PKM2 和核因子-κB 蛋白的表达, 从而激活 Caspase-3 诱导白血病 MV4-11 细胞的凋亡^[47]。

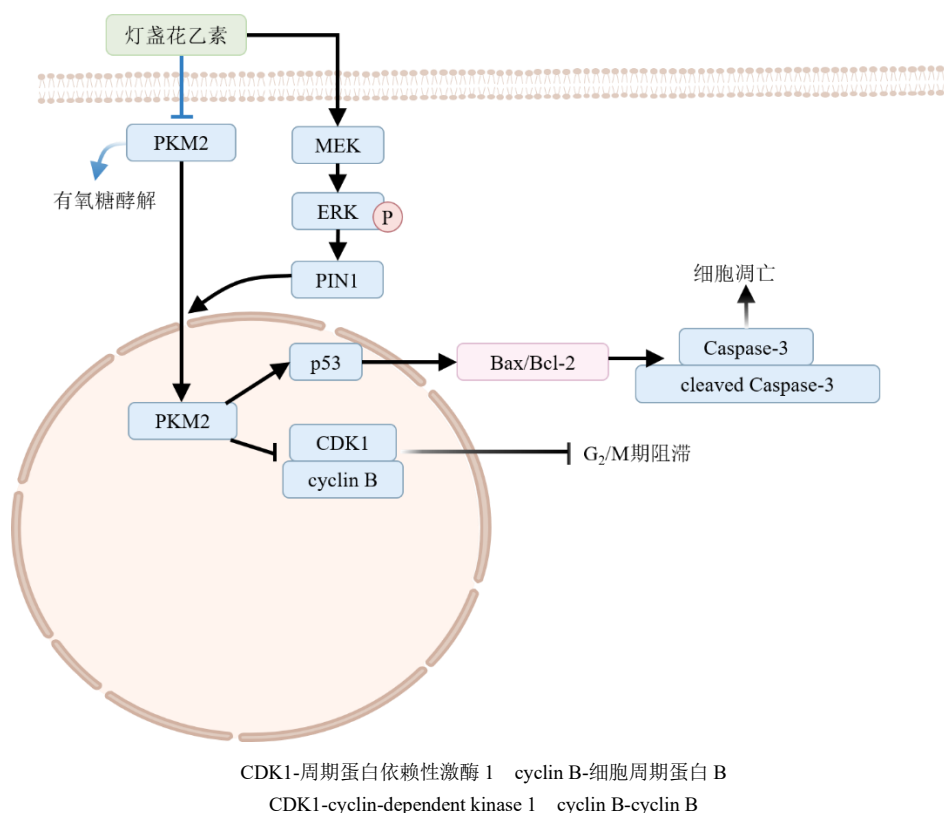


图 4 灯盏花乙素抗肿瘤的作用机制

Fig. 4 Antitumor mechanism of scutellarin

4.3 木香内酯

木香内酯是药用植物小白菊中发现的天然愈创木酚内酯小白菊内酯的倍半萜内酯衍生物。研究表明木香内酯通过与 PKM2 的半胱氨酸 424 位残基共价结合,从而促进 PKM2 四聚体的形成,提高丙酮酸活性并减少 PKM2 的核易位。进而抑制白血病 HL-60 细胞中核酸等大分子物质的合成,引起细胞核内增殖信号的传导阻滞以抑制 HL-60 细胞的生长与增殖^[48]。

4.4 齐墩果酸

齐墩果酸作为高等植物中广泛存在的五环三萜类成分,能够降低人前列腺癌 PC-3 细胞与 MCF-7 细胞中 PKM2 的表达,其机制是通过影响 mTOR 通路以降低核不均一核糖核蛋白 A 型 1(heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1, hnRNPA1 和 hnRNPA2 的转录表达,进而增加 PKM2 向 PKM1 的转变^[49]。

4.5 20(S)-人参皂苷 Rg₃

20(S)-人参皂苷 Rg₃ 是由日本研究员北川勋在朝鲜红参中首次分离得到的,为人参中的主要成分之一,具有明显的抗肿瘤功效^[50]。Zheng 等^[51]研究表明 20(S)-人参皂苷 Rg₃ 能够下调 SKOV3 细胞中

H19 基因为主的 67 个长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA),从而阻断 H19 基因对 miR-324-5p 的竞争性抑制作用。同时,miR-324-5p 能够直接靶向 PKM2,最终抑制 SKOV3 细胞的糖酵解进程与肿瘤的发生。

综上所述,中药中萜类成分 β-榄香烯、广藿香醇、木香内酯、齐墩果酸、20(S)-人参皂苷 Rg₃ 可以作用于 PKM2 抑制乳腺癌、白血病、前列腺癌、卵巢癌等多种癌症。

5 其他中药成分的抗肿瘤作用

除上述中药成分外,白头翁皂苷^[52]、红景天苷^[53]、氧化苦参碱^[54]、雷公藤红素^[55]、穿心莲有效部位^[56]以及蟾毒灵^[57]等均能够靶向抑制 PKM2 的蛋白表达影响不同种癌细胞的糖酵解过程而产生抑癌效果。Song 等^[58]研究发现葫芦科植物栝楼 *Trichosanthes kirilowii* Maxim.果实中存在的一种抗肿瘤活性蛋白(active protein of *T. kirilowii*, TKP)能够通过抑制 DLD1 细胞与 HCT116 细胞中 PKM2 和其核转位调控 STAT3/Snail1 信号通路,从而上调 E-钙黏蛋白(E-cadherin)、下调 N-cadherin 和波形纤维蛋白的蛋白表达,最终抑制大肠癌细胞上皮间

充质转化。不仅如此, TKP 还可以通过阻断 β -catenin/c-Myc/hnRNPA1 信号级联抑制 PKM2 的表达, 显著抑制人肝癌 Bel-7402 细胞和 HepG2 细胞

的有氧糖酵解^[59] (图 5)。此外, 天南星水提物也能浓度相关性地下调 PKM2 与 mTOR 相对表达量来调控胃癌 SGC-7901 细胞的增殖和生长^[60]。

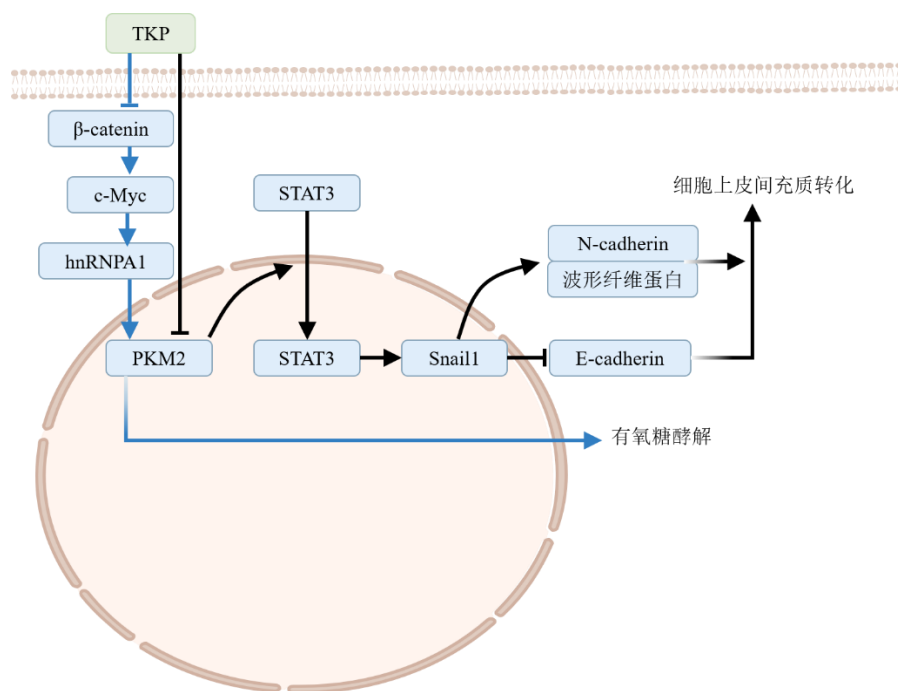


图 5 TKP 抗肿瘤的作用机制

Fig. 5 Antitumor mechanism of TKP

6 结语与展望

癌症需要通过代谢重编程来实现自身的生长和增殖, 其中 PKM2 作为肿瘤细胞糖酵解链中最终步骤的限速酶能够在癌细胞中高表达, 促进葡萄糖的消耗和乳酸的释放, 对肿瘤细胞的发生与发展具有重要调节作用^[61]。选择性调控 PKM2 也已成为肿瘤治疗的热门和关键靶点。研究证实了部分中药单体化合物能够靶向 PKM2, 从而发挥不同程度的抗肿瘤活性。这有利于从中药中寻找并研发出具有明确针对性和有效性的抗癌药物, 为肿瘤治疗提供新的资源和途径。如紫草素作为 PKM2 的新型抑制剂, 对 PKM2 表现出高度选择性, 在肝癌、乳腺癌、卵巢癌、皮肤癌、急性淋巴细胞白血病等多种不同的肿瘤细胞系展现出凋亡与抑制迁移与侵袭的能力。因此, 将 PKM2 作为紫草素的有效作用靶点, 成功开发紫草素成为肿瘤临床应用和治疗中的天然植物源药物指日可待。

目前大多数中药成分抗肿瘤的研究都停留在体外细胞水平, 来自动物以及临床的实验数据甚少且不能证实其临床有效性和安全性。因此, 继续深入

研究中药成分与抗肿瘤活性间的构效关系, 降低其对正常细胞的毒副作用并提高对肿瘤细胞的靶向选择性, 进一步评估中药成分对人类肿瘤治疗的临床效果将是未来的发展方向。

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 Rebecca L, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *Cancer J Clin*, 2021, 71: 209-249.
- [2] Urbano A M. Otto Warburg: The journey towards the seminal discovery of tumor cell bioenergetic reprogramming [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2021, 1867(1): 165965.
- [3] Dayton T L, Jacks T, Vander Heiden M G. PKM2, cancer metabolism, and the road ahead [J]. *EMBO Rep*, 2016, 17(12): 1721-1730.
- [4] Zhang Z, Deng X, Liu Y, *et al.* PKM2, function and expression and regulation [J]. *Cell Biosci*, 2019, 9: 52.
- [5] Zhu S, Guo Y, Zhang X, *et al.* Pyruvate kinase M2 (PKM2) in cancer and cancer therapeutics [J]. *Cancer Lett*, 2021, 503: 240-248.

- [6] Zahra K, Dey T, Mishra S P, *et al.* Pyruvate kinase M2 and cancer: The role of PKM2 in promoting tumorigenesis [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 159.
- [7] Huang W J, Ruan S, Wen F, *et al.* Multidrug resistance of gastric cancer: The mechanisms and Chinese medicine reversal agents [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 12385-12394.
- [8] 陈亚, 江圆, 杨浩, 等. 调控有氧糖酵解途径关键酶的抗肿瘤中药成分的研究进展 [J]. 中国癌症防治杂志, 2020, 12(6): 705-709.
- [9] 杲飞莹, 卢丹. 紫草素抑制卵巢癌作用机制的研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(23): 7358-7363.
- [10] 陈静, 侯尧, 伍春莲. 紫草素及其衍生物抗妇科肿瘤作用研究进展 [J]. 中草药, 2020, 51(14): 3814-3820.
- [11] Chen J, Xie J, Jiang Z, *et al.* Shikonin and its analogs inhibit cancer cell glycolysis by targeting tumor pyruvate kinase-M2 [J]. *Oncogene*, 2011, 30(42): 4297-4306.
- [12] Zhao X, Zhu Y, Hu J, *et al.* Shikonin inhibits tumor growth in mice by suppressing pyruvate kinase M2-mediated aerobic glycolysis [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 14517.
- [13] Liu T, Li S, Wu L, *et al.* Experimental study of hepatocellular carcinoma treatment by shikonin through regulating PKM2 [J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2020, 7: 19-31.
- [14] Yang W, Liu J, Hou L, *et al.* Shikonin differentially regulates glucose metabolism via PKM2 and HIF1 α to overcome apoptosis in a refractory HCC cell line [J]. *Life Sci*, 2021, 265: 118796.
- [15] Liu B, Jin J, Zhang Z, *et al.* Shikonin exerts antitumor activity by causing mitochondrial dysfunction in hepatocellular carcinoma through PKM2-AMPK-PGC1 α signaling pathway [J]. *Biochem Cell Biol*, 2019, 97(4): 397-405.
- [16] 邓秋媛, 刘志坤, 乔静. 紫草素调控 PKM2/STAT3 信号通路抑制 RBE 细胞转移的研究 [J]. 毒理学杂志, 2020, 34(5): 385-388.
- [17] Chai X X, Le Y F, Wang J C, *et al.* *Carpesium abrotanoides* (L.) root as a potential source of natural anticancer compounds: Targeting glucose metabolism and PKM2/HIF-1 α axis of breast cancer cells [J]. *J Food Sci*, 2019, 84(12): 3825-3832.
- [18] Chao T K, Huang T S, Liao Y P, *et al.* Pyruvate kinase M2 is a poor prognostic marker of and a therapeutic target in ovarian cancer [J]. *PLoS One*, 2017, 12(7): e0182166.
- [19] Li W, Liu J, Zhao Y. PKM2 inhibitor shikonin suppresses TPA-induced mitochondrial malfunction and proliferation of skin epidermal JB6 cells [J]. *Mol Carcinog*, 2014, 53(5): 403-412.
- [20] 马秀娟, 朱婷, 范洋. 紫草素调节有氧糖酵解代谢诱导急性淋巴细胞白血病细胞凋亡 [J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(10): 1620-1624.
- [21] 袁淑兰, 王修杰. 丹参酮抗肿瘤作用及其机理的研究 [J]. 癌症, 2003, 22(12): 1363-1366.
- [22] Zhang H S, Zhang F J, Li H, *et al.* Tanshinone II_A inhibits human esophageal cancer cell growth through miR-122-mediated PKM2 down-regulation [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2016, 598: 50-56.
- [23] 聂子元, 周静, 杨高山, 等. 丹参酮 II_A 通过下调 PKM2 表达促进慢性髓细胞白血病细胞凋亡 [J]. 河北医科大学学报, 2018, 39(12): 1389-1393.
- [24] Zhou J F, Su C M, Chen H A, *et al.* Cryptanshinone inhibits the glycolysis and inhibits cell migration through PKM2/ β -catenin axis in breast cancer [J]. *Oncotargets Ther*, 2020, 13: 8629-8639.
- [25] 宁玉明, 潘一帆, 李范珠. 丹参酮 II_A 对阿霉素耐药人乳腺癌细胞的多药耐药逆转作用及机制研究 [J]. 中草药, 2021, 52(22): 6890-6896.
- [26] 马丽娟, 王锡恩, 张武广, 等. 隐丹参酮通过 miR-124 靶向调控 PKM2 基因表达抑制胃癌细胞的增殖和转移 [J]. 中药材, 2020, 43(8): 1976-1979.
- [27] 韩荣龙, 刘晨璐. 大黄素对胃癌细胞增殖、凋亡及 ERK1/2-PKM2/P53 通路的影响 [J]. 中国药师, 2019, 22(12): 2208-2213.
- [28] 邢月晓. 基于核磁共振代谢组学的大黄素对 HepG2 细胞抗癌活性研究 [D]. 南京: 南京理工大学, 2018.
- [29] 李先宽, 李赫宇, 李帅, 等. 白藜芦醇研究进展 [J]. 中草药, 2016, 47(14): 2568-2578.
- [30] Brockmueller A, Sameri S, Liskova A, *et al.* Resveratrol's anti-cancer effects through the modulation of tumor glucose metabolism [J]. *Cancers*, 2021, 13(2): 188.
- [31] Iqbal M A, Bamezai R N. Resveratrol inhibits cancer cell metabolism by down regulating pyruvate kinase M2 via inhibition of mammalian target of rapamycin [J]. *PLoS One*, 2012, 7(5): e36764.
- [32] 熊璟, 何元春, 刘杰, 等. 白藜芦醇通过调控雷帕霉素靶蛋白/M2 型丙酮酸激酶轴抑制口腔鳞状细胞癌细胞的糖酵解作用 [J]. 口腔医学研究, 2019, 35(6): 573-577.
- [33] Wu H L, Wang Y Y, Wu C X, *et al.* Resveratrol induces cancer cell apoptosis through MiR-326/PKM2-mediated ER stress and mitochondrial fission [J]. *J Agric Food Chem*, 2016, 64(49): 9356-9367.
- [34] Zhao H L, Han L M, Jian Y, *et al.* Resveratrol induces apoptosis in human melanoma cell through negatively regulating Erk/PKM2/Bcl-2 axis [J]. *Oncotargets Ther*, 2018, 11: 8995-9006.

- [35] 刘晓明, 朱智伟, 王刚, 等. 白藜芦醇通过抑制膀胱癌细胞的糖代谢增强顺铂的抗肿瘤活性 [J]. 中国现代应用药学, 2016, 33(10): 1262-1267.
- [36] 王宇峰, 杨春, 王勇, 等. 6-姜烯酚药理作用研究进展 [J]. 宁夏医科大学学报, 2017, 39(6): 731-733.
- [37] 陈晨. 6-姜烯酚通过下调 PKM2 的表达抑制黑色素瘤细胞的增殖与转移 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2015.
- [38] 赵行宇, 侯以森, 刘雅范, 等. 6-姜烯酚对胃癌 BGC-823 细胞糖酵解的影响 [J]. 营养学报, 2019, 41(4): 411-413.
- [39] 金怡, 姚敏. 沙棘的研究概况 [J]. 中医药信息, 2003, 20(3): 21-22.
- [40] 崔米米, 武海丽, 李汉卿, 等. 沙棘源多酚的提取及其抗肿瘤活性测定 [J]. 山西大学学报: 自然科学版, 2020, 43(3): 621-627.
- [41] 崔米米. 沙棘果结合态多酚抗结肠癌效应的活性成分及分子机制 [D]. 太原: 山西大学, 2020.
- [42] 路洋洋. 沙棘叶结合态多酚中抗肿瘤活性成分的分离纯化及成分分析 [D]. 太原: 山西大学, 2020.
- [43] You L, Zhu H, Wang C, *et al.* Scutellarin inhibits HeLa cell growth and glycolysis by inhibiting the activity of pyruvate kinase M2 [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2017, 27(24): 5404-5408.
- [44] 方仁杏, 汪波, 周蔚翔, 等. β -榄香烯对实验动物的抑瘤作用及机理研究 [J]. 中医药学刊, 2005, 23(6): 1102-1103.
- [45] Pan Y, Wang W, Huang S, *et al.* Beta-elemene inhibits breast cancer metastasis through blocking pyruvate kinase M2 dimerization and nuclear translocation [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(10): 6846-6858.
- [46] 黄晓舞, 刘睿婷, 吕秋军. 广藿香醇对东莨菪碱致记忆障碍小鼠学习记忆功能的影响 [J]. 中草药, 2009, 40(9): 1431-1433.
- [47] 杨雨婷. 广藿香醇和广藿香酮治疗急性髓性白血病的药效研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2016.
- [48] Li J, Li S, Guo J, *et al.* Natural product micheliolide (MCL) irreversibly activates pyruvate kinase M2 and suppresses leukemia [J]. *J Med Chem*, 2018, 61(9): 4155-4164.
- [49] Liu J, Wu N, Ma L, *et al.* Oleanolic acid suppresses aerobic glycolysis in cancer cells by switching pyruvate kinase type M isoforms [J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e91606.
- [50] 程慧, 宋新波, 张丽娟. 人参皂苷 Rg₃ 与 Rh₂ 的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2010, 33(4): 307-311.
- [51] Zheng X, Zhou Y Y, Chen W, *et al.* Ginsenoside 20(S)-Rg₃ prevents PKM2-targeting miR-324-5p from H19 sponging to antagonize the Warburg effect in ovarian cancer cells [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51(3): 1340-1353.
- [52] 崔亚茹, 王慧玲, 陈兰英, 等. 白头翁皂苷 PSA 对 SW480 人结直肠癌细胞糖酵解途径关键蛋白及调节因子 HIF-1 α 的影响 [J]. 中成药, 2019, 41(12): 2887-2892.
- [53] 戴滋瀛. 红景天苷对胃癌细胞抑瘤机制及化疗增敏作用的研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2019.
- [54] Li X P, Sun J, Xu Q H, *et al.* Oxymatrine inhibits colorectal cancer metastasis via attenuating PKM2-mediated aerobic glycolysis [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 9503-9513.
- [55] 丁成国. 雷公藤红素增强多柔比星抑制肝癌细胞系 Huh7 细胞活性的实验研究 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2015, 25(11): 999-1002.
- [56] 赵军利. 穿心莲有效部位抑制 MCF-7/ADM 细胞的机制研究 [D]. 开封: 河南大学, 2016.
- [57] 石婷, 张雯, 周群, 等. 蟾毒灵通过下调 PKM2 抑制黑色素瘤细胞增殖、迁移与侵袭的实验研究 [J]. 药学与临床研究, 2019, 27(5): 327-331.
- [58] Song L, Xu X B, Li Z Y. A serine protease extracted from *Trichosanthes kirilowii* inhibits epithelial-mesenchymal transition via antagonizing PKM2-mediated STAT3/Snail pathway in human colorectal adenocarcinoma cells [J]. *J Funct Foods*, 2018, 40: 639-647.
- [59] 赵宏. 栝楼抗肿瘤活性蛋白 TKP 对肝癌细胞增殖的影响及机制研究 [D]. 太原: 山西大学, 2020.
- [60] 李凤, 孔建飞. 天南星水提取物对胃癌大鼠细胞中 PKM2、mTOR 基因表达的影响 [J]. 现代食品科技, 2019, 35(12): 41-46.
- [61] Yang W, Lu Z. Pyruvate kinase M2 at a glance [J]. *J Cell Sci*, 2015, 128(9): 1655-1660.

[责任编辑 崔艳丽]