中药调控肿瘤干细胞作用机制研究进展

余 华, 丁桂清, 马金响, 王元花, 程晓东*

(上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院临床免疫研究所, 上海 200437)

摘要: 肿瘤干细胞具有自我更新与多向分化的潜能, 其致瘤性、耐药性及迁移侵袭能力较强, 是诱导恶性肿瘤发生发展、复发转移的根本原因。机体正气亏虚, 形成痰湿、癌毒、伏邪的病证, 影响气血津液运行, 气滞血瘀, 邪实壅滞, 最终形成积聚, 因此, 正虚邪实是恶性肿瘤发生的病因病机。根据传统中医理论, 痰湿、癌毒、伏邪的致病特点与肿瘤干细胞的特性、致病机制非常相似。实验研究发现, 中药对肿瘤干细胞特性有一定的抑制作用, 进而控制恶性肿瘤发生发展。本文对近年来中药调控肿瘤干细胞的药理作用机制及其相关信号通路的研究现状, 进行文献分析和综述, 以期中药临床治疗恶性肿瘤提供科学理论基础。

关键词: 中医药; 肿瘤干细胞; 自我更新; 耐药; 迁移侵袭

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2024)09-3013-07

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.09.027

恶性肿瘤是一类异质性疾病, 根据 Global Cancer Statistics 的数据分析, 肿瘤发病率和死亡率逐年增加, 已成为死亡的主要原因^[1]。目前, 针对肿瘤的治疗方法主要有手术切除、放化疗、靶向治疗、免疫治疗, 然而多数肿瘤患者在治疗后仍有复发、转移、预后不良的情况。肿瘤组织中存在一小部分肿瘤干细胞 (cancer stem cells, CSCs), 是肿瘤患者对药物产生抵抗导致治疗失败, 是引起恶性肿瘤复发、转移的根本原因。因此, 调控肿瘤干细胞特性是抑制肿瘤生长的有效治疗手段之一。目前中药已广泛应用于肿瘤治疗, 其可提高化疗药物的疗效, 延长肿瘤患者的生存期。已有研究表明中药通过多种信号途径抑制肿瘤干细胞的自我更新、耐药性及迁移侵袭能力, 促进其凋亡, 从而抑制肿瘤生长。本文将从肿瘤干细胞的中医理论出发, 结合现代医学研究, 对中药调控肿瘤干细胞的药理作用及其分子机制进行系统阐述。

1 肿瘤干细胞概述

1997年 Bonnet 等^[2]首次证实肿瘤干细胞的存在, 他们发现从白血病患者体内分离出的 CD34⁺CD38⁻细胞移植于 NOD/SCID 小鼠体内可重新形成白血病。此后在肺癌、乳腺癌、结直肠癌、黑色素瘤等多种肿瘤组织中均发现了肿瘤干细胞。对于肿瘤干细胞的起源有 2 种学说, 一种认为肿瘤干细胞来源于去分化的肿瘤细胞, 另一种认为组织内驻留干细胞发生基因突变后, 其自我更新能力失调, 从而形成肿瘤干细胞^[3]。肿瘤干细胞有着与干细胞相似的特性, 具有自我更新、无限增殖、多向分化的潜能^[4-5], 其通

过对称与不对称分裂 2 种方式, 生成与亲代细胞功能、性质完全相同的子代肿瘤干细胞, 以及分化等级不同的肿瘤细胞, 这些肿瘤干细胞不断增殖分化, 最终形成实体肿瘤组织。肿瘤干细胞的致瘤性与异质性较高, 在免疫缺陷小鼠体内使肿瘤再生, 可促进血管生成及上皮间质转化 (epithelial mesenchymal transformation, EMT), 增强肿瘤干细胞的迁移侵袭能力。肿瘤干细胞表面高表达多药耐药蛋白, 不能被化疗药物清除, 并通过多种方式逃避免疫系统的监视、杀伤, 是驱动肿瘤发生的根源^[6]。

2 中医对肿瘤干细胞的理论认识

肿瘤属于中医“癌病”“积聚”“癥瘕”等范畴, 情志失调、饮食不节、外感六淫导致机体气机不利、脾胃受损, 形成气滞血瘀、痰浊内生之证, 痰瘀壅塞成块则成积聚。根据肿瘤干细胞的特性及致瘤特点, 中医医家认为肿瘤干细胞驱动肿瘤发生发展与癌毒、伏邪、痰湿、正虚相关。

2.1 痰毒互结, 聚而成积

痰毒互结, 聚而成积是肿瘤干细胞导致肿瘤耐药、复发及转移的主要原因。临床研究表明中医的“痰”与肿瘤有着密切关系, 痰邪易聚集, 病性黏腻, 难以祛除, 且随气血行至脏腑经络, 蓄积日久化热可形成肿瘤的痰热痰毒之证, 叶敏等^[7]认为中医痰的病理特性与肿瘤干细胞的自我更新、耐药性及迁移侵袭能力非常相似。周仲瑛教授提出“癌毒”学术思想, 认为癌毒是导致恶性肿瘤发生发展的一种特异性致病因子^[8], 程海波等^[9]总结癌毒的致病机制, 认为癌毒留结是肿瘤发病的基础, 癌毒自养为肿瘤发病的来源, 癌毒流注引起肿瘤转移,

收稿日期: 2023-06-22

基金项目: 国家自然科学基金 (81673669, 81973543); 上海中医药大学科创项目 (YYKC-2021-01-154); 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院面上特别基金 (2021yygm02)

作者简介: 余 华 (1997—), 女, 硕士生, 从事中医药调控肿瘤免疫研究。E-mail: yu15002115757@163.com

* 通信作者: 程晓东 (1965—), 男, 博士, 教授, 从事神经免疫学、肿瘤免疫学、中医临床免疫学研究。E-mail: xdcheng_8@yeah.net

癌毒残留导致肿瘤复发。基于癌毒的致病特性，廖勉勉等^[10]认为癌毒是肿瘤干细胞致瘤的关键病机。此外，“伏邪”致病也体现了肿瘤干细胞诱导肿瘤发生的特性，伏邪潜藏于体内，与肿瘤的复发、转移密切相关^[11-12]。《中医药学名词》解释“伏邪”为“感而不随即发病，而伏藏于体内的病邪”，描述了伏邪具有隐匿性的特点，邪气留于机体，持续损伤留着部位脏腑的功能，导致人体气血运行、津液代谢失常，邪气与病理产物相互搏结从而产生积聚^[13]。痰湿、癌毒、伏邪都具有隐匿性、毒性较强、病性缠绵难愈的临床特征，并兼夹风、热、瘀等实邪，瘀毒互结，日久成积。而残存于体内的肿瘤干细胞通过自我更新与不断增殖，产生多药耐药，促进其迁移侵袭，诱导肿瘤复发与转移。可见，痰湿、癌毒、伏邪是肿瘤干细胞导致肿瘤发生及复发转移的主要原因。

2.2 正气亏虚，无力祛邪 《素问·评热病论》曰：“邪之所凑，其气必虚”，说明正气亏虚是邪实发病形成积聚的基本病机。如《活机要法》所说“壮人无积，虚人则有之”，痰的形成与人体脏腑损伤有关，由于肺、脾、肾虚损，水液运输受阻，炼液为痰，痰浊与气血相搏，聚而成积。“正盛则伏而不发，正虚则出而为病”，正邪相搏决定疾病发生，潜藏于体内的癌毒、伏邪，待正气不足之时，邪气鼓动外发。同时，遗留在体内的癌毒、伏邪进一步损伤机体正气，使正气无力祛邪，导致气血运行失常，不能濡养五脏六腑，引起痰瘀毒邪复生，最终致肿瘤进一步恶化^[14-15]，这体现了肿瘤干细胞的免疫抑制性，说明机体正气不足，无力祛邪是肿瘤干细胞驱动肿瘤发生发展的关键病机。

3 中药调控肿瘤干细胞的辨证论治

中药是传统中医治疗中不可或缺的一部分，在中医学的整体观念和辨证论治的理论指导下，中药联合现代医学手段治疗恶性肿瘤患者能有效提高临床疗效。正气亏虚，邪实壅积是肿瘤干细胞致瘤的病因病机，因此，中医治疗肿瘤以扶正益气、祛瘀散结为主要治则。研究显示，具有扶正固本、清热解毒、祛瘀散结功效的中药对肿瘤干细胞具有调节作用，能延长恶性肿瘤患者的生存期，提高患者生存质量。

3.1 祛瘀解毒，化痰散结 动物实验研究表明，清热解毒、化痰祛瘀的中药可减小肿瘤干细胞形成的肿瘤体积。八宝丹含有三七、麝香、牛蒡子等中药，具有清热解毒、祛瘀止痛的功效，已作为治疗肿瘤的临床药物，Xie等^[16]使用具有干细胞样的肝母细胞瘤细胞 HepG2 构建异种移植瘤小鼠模型，给予八宝丹后发现其对小鼠肿瘤生长具有抑制作用。癌毒清常被用于肿瘤治疗，由白花蛇舌草、莪术、黄芪、甘草4味中药组成，Liao等^[17]研究表明，癌毒清联合紫杉醇能抑制乳腺癌生长，并减少肿瘤组织中肿瘤干细胞亚群的比例。慢性心理应激增加乳腺癌小鼠中干细胞样亚群和干性基因的表达，四逆散有疏肝理气、散结止痛的功效，可抑制乳腺癌小鼠体内干细胞样亚群的形成，进而

抑制乳腺癌的生长^[18]。蟾毒灵是蟾酥的主要活性单体之一，有解毒止痛的作用，对多种肿瘤均有疗效^[19]，Zhan等^[20]发现蟾毒灵联合化疗药物缩小结肠癌小鼠的肿瘤体积，并抑制 CD133⁺结肠癌干细胞形成的肿瘤生长。苦参碱是从苦参中提取出的主要生物碱之一，其增加了非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer cell, NSCLC) 干细胞对 5-FU 的敏感性，从而减少 5-FU 诱导形成的肿瘤干细胞表型^[21]。此外，具有清热利湿、解毒抗癌的多种中药复方及活性成分，如清胰化积方^[22]、消痰散结方^[23]、西黄丸^[24]、雷公藤甲素^[25]、去甲斑蝥素^[26]、姜黄素^[27-29]等对肿瘤干细胞也有抑制作用。

3.2 扶正益气，兼祛邪实 具有扶正固本、攻补兼施作用的中药亦能抑制肿瘤干细胞诱导的肿瘤生长。益气解毒方由黄芪、党参、天花粉等中药组成，是在临床经验和研究基础上研发的抗鼻咽癌制剂，周芳亮等^[30]发现益气解毒方水提物可诱导鼻咽癌干细胞 (nasopharyngeal carcinoma stem cells, NPC-SCs) 凋亡，抑制细胞的增殖。扶正解毒方药具有益气养阴、抗癌解毒的功效，刘浩等^[31]研究发现，扶正解毒方药联合吉非替尼可延缓 CD133⁺肺癌干细胞获得性耐药的发生时间，并抑制肺癌干细胞荷瘤小鼠的肿瘤生长。增免抑瘤方由保真汤加减化裁而来，以益气养阴、清热解毒辅助治疗卵巢癌，临床疗效明显，张婕等^[32]证实增免抑瘤方及有效组分抑制卵巢癌干细胞裸鼠移植瘤的生长。理冲生髓饮组方是基于“温煦肾阳，搜剔络脉瘀滞”的治则所提出的，付杨等^[33]提取理冲生髓饮有效组分干预卵巢癌小鼠后，发现肿瘤组织中卵巢癌干细胞的数量减少。固本清源方由苦参、姜黄、人参、黄精、灵芝组成，被用于防治去势抵抗性前列腺癌，陈浩然等^[34]研究表明固本清源方联合雄激素剥夺治疗能够抑制前列腺癌干细胞荷瘤小鼠的肿瘤生长。白首乌是补益肝肾的药物，其成分告达亭苷元抑制非小细胞肺癌小鼠肿瘤组织中干性基因 *SOX2*、*OCT4*、*Nanog* 表达^[35]。黄芪多糖是黄芪的主要活性成分，能抑制黑色素瘤干细胞、结肠癌干细胞的增殖，并减少顺铂耐药的黑色素瘤小鼠肿瘤组织中干性基因表达^[36-38]。人参皂苷 Rg3 是补益药人参的主要活性成分，可通过多种途径调控肿瘤干细胞特性，从而发挥抗肿瘤作用^[39-41]。

4 中药对肿瘤干细胞致病性的调控作用及机制

基于正虚邪实的证候特点与肿瘤干细胞特性的相似性，现代研究表明中药复方或中药活性成分通过多种作用机制调控肿瘤干细胞的致病特性，如肿瘤干细胞的自我更新、迁移侵袭能力及耐药性，从而控制肿瘤发生、发展。

4.1 中药抑制肿瘤干细胞自我更新 从肿瘤组织中分离获得的肿瘤干细胞能在免疫缺陷小鼠体内使肿瘤再生，非肿瘤干细胞的肿瘤细胞却不能使肿瘤重新生长，这是肿瘤干细胞自我更新能力的体现^[42]。具有干细胞样的肝母细胞瘤细胞 HepG2 有较强的球体形成能力，八宝丹通过降低 Wnt 靶基因 *Axin2*、*C-Myc*、*cyclin D1* 表达，抑制其自我更新^[16]。片仔癀由牛黄、麝香、三七、蛇胆等组成，被广泛

用于治疗各种肿瘤，陈友琴团队研究发现，片仔癀可抑制肿瘤干细胞特性，从人结直肠癌 SW480 细胞系中分离出干细胞样的侧群 (side population, SP) 细胞，片仔癀处理后导致结肠癌干细胞的数量减少，其肿瘤球形成能力和体内成瘤能力被抑制^[43-44]。

蟾毒灵通过 miR-148a 降低其下游基因 *DNMT1* 表达，抑制骨肉瘤干细胞的自我更新能力，减少 *ALDH1*、*CD133*、*BMI1* 等干性基因的表达^[45]，或通过抑制 *SOX2*、*OCT4* 表达诱导细胞凋亡，抑制细胞增殖及乳腺癌移植瘤的生长^[46]。姜黄素提取自姜黄根，是一种生物活性多酚^[47]，Mirza 等^[48] 研究发现，姜黄素可通过引起 DNA 损伤或抑制其 DNA 修复机制靶向肺癌干细胞，影响其自我更新能力，姜黄素对前列腺癌干细胞、肝癌细胞系 HepG2 的成球能力及干细胞维持也有抑制作用^[27-28]。董梁等^[49] 发现川芎内酯减小结肠癌细胞成球的直径大小，并抑制干性分子 *Nanog*、*OCT4*、*SOX2* mRNA 表达，其主要通过诱导氧化应激、破坏线粒体功能诱导细胞凋亡，从而抑制结肠癌细胞的生长。Oh 等^[50] 研究高丽红参提取物和人参皂苷 Rg3 对 CD44^{high}/CD24^{low} 乳腺癌干细胞亚群的影响，结果表明高丽红参提取物和人参皂苷 Rg3 均降低了细胞活性，减少了 CD44^{high}/CD24^{low} 细胞数量，并抑制乳腺癌干细胞的自我更新能力。此外，具有抗肿瘤作用的益母草提取物水苏碱^[51]、去甲斑蝥素^[26]、黄芪多糖^[36-37]、黄芩素^[52]、丹参酮 II_A^[53]、吴茱萸碱^[54] 也能抑制肿瘤干细胞的体内外自我更新能力，从而消除肿瘤干细胞，抑制肿瘤质量和体积。

4.2 中药逆转肿瘤干细胞耐药 肿瘤干细胞对化疗和放疗有耐药性，治疗后残留的部分肿瘤干细胞可以存活并促进肿瘤复发和对治疗的抵抗^[55]。癌毒清可以抑制乳腺肿瘤干细胞自噬诱导的化疗耐药，降低内质网伴侣蛋白 GRP78 表达，通过泛素化激活 Akt 介导的 β -catenin 蛋白酶体降解，增强乳腺肿瘤干细胞对紫杉醇的化学敏感性^[17]。理冲生髓饮有效组分通过降低药物转运蛋白分子 *ABCC1* 的 mRNA 表达，逆转卵巢癌干细胞对顺铂的耐药性^[33]。清胰化积方以清热解毒、理气化湿为治则，在胰腺癌的治疗中可稳定瘤灶、延长生存期，研究表明清胰化积方可增强吉西他滨的抗肿瘤作用，减少胰腺癌组织中 CD133⁺ 胰腺癌干细胞的数量，逆转胰腺癌干细胞对吉西他滨的耐药，其主要通过调控 lncRNA *AB209630* 及其下游分子 *miR-373* 的表达或调控 Notch 信号增强吉西他滨的治疗作用^[22,56]。西黄丸联合 TP 化疗在治疗晚期乳腺癌方面具有显著的临床效果，Zhang 等^[24] 使用网络药理学及 TCGA 数据库分析，通过体外实验验证西黄丸的关键活性成分柚皮素通过调节 *NR3C2* 基因来降低三阴性乳腺癌细胞干性，从而与紫杉醇协同发挥抗肿瘤作用。

蟾毒灵调控 CD133⁺ 结直肠癌耐药细胞，Zhan 等^[20] 发现，CD133 和多药耐药基因 *MDR1* 是蟾毒灵调控结直肠癌耐药细胞的靶点，蟾毒灵通过 CD133/NF- κ B/*MDR1* 信号轴逆转结直肠癌的多药耐药，增加结直肠癌耐药细胞对化疗

药的敏感性，从而改善结直肠癌患者的治疗效果。李尤玲等^[29] 建立耐 5-FU 和奥沙利铂的结直肠癌细胞，给予姜黄素处理后，发现这 2 种耐药结肠癌细胞的增殖和干细胞相关基因被抑制。黄芪多糖通过抑制 PD-L1 的表达，降低顺铂耐药黑色素瘤细胞中干性基因的表达，增强耐药黑色素瘤细胞对顺铂的敏感性，从而抑制耐药黑色素瘤小鼠的生长^[38]。Su 等^[57] 发现，艾叶提取物对耐药肺癌细胞有抑制作用，艾叶提取物通过诱导细胞凋亡，抑制耐药肺癌细胞的球体形成、迁移及 EMT，并增强耐药肺癌细胞对化疗药物的敏感性。

4.3 中药抑制肿瘤干细胞迁移侵袭 肿瘤干细胞可塑性较强，通过促进血管生成，增强 EMT 相关分子的表达，从而促进肿瘤干细胞在其他部位的浸润和增殖^[58]。祛瘀解毒汤由具有活血祛瘀功效的土鳖虫、莪术、桃仁等药物组成，是治疗结直肠癌的经验方，体外实验观察到祛瘀解毒汤可能通过调控 Hippo 信号通路核心蛋白 YAP 的表达抑制结肠癌干细胞的迁移、侵袭能力及干细胞标志物 CD44、CD133 表达，从而发挥治疗肿瘤的作用^[59]。具有消痰散结、化瘀止痛功效的消痰散结方能抑制结肠癌干细胞 HCT116 细胞球增殖及迁移^[23]。以五子衍宗丸加减变化而来的补肾疏肝方能抑制人肺癌细胞 A549 的 EMT，影响 EMT 相关蛋白的表达，诱导细胞凋亡，抑制细胞的球体形成及迁移、侵袭能力^[60]。

从雷公藤中所提取的雷公藤甲素，对肿瘤细胞迁移有抑制作用，Acikgoz 等^[25] 研究证实，雷公藤甲素通过降低 EMT 相关蛋白 Snail、Slug、Twist 表达，抑制 EMT 过程，从而抑制 CD133⁺、CD44⁺ 结肠癌干细胞的生长和迁移能力。Ding 等^[61] 使用结肠癌患者来源的类器官探讨蟾毒灵对结肠癌干细胞的作用，结果表明蟾毒灵通过阻断 C-kit 与 Slug 的反馈回路，降低干性标记物 CD133、C-Myc 表达，进而抑制结肠癌干细胞的迁移和球体形成能力。人参皂苷 Rg3 通过降低结肠癌干细胞血管生成相关基因的表达，抑制结肠癌干细胞的迁移和生长，从而增强 5-FU 和奥沙利铂对原位异种移植瘤的毒性作用^[39]。

4.4 中药调控肿瘤干细胞特性的信号通路 研究发现，肿瘤干细胞利用与正常干细胞相同的信号通路进行细胞分裂和增殖，Wnt/ β -catenin、Notch、SHH、PI3K/Akt 等多个信号通路的激活可促进肿瘤干细胞的自我更新能力，在肿瘤干细胞的耐药性、迁移及 EMT 中发挥重要作用^[6,62]，中药可通过这些信号通路调控肿瘤干细胞的致病特性。

4.4.1 Wnt/ β -catenin 体外实验研究显示，鳖甲煎丸含药血清、鳖甲煎丸联合骨髓间充质干细胞通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号传导，促进肝癌干细胞的凋亡^[63-64]。贝伐单抗通过激活 Wnt/ β -catenin 信号途径促进三阴性乳腺癌的侵袭和转移，诱导乳腺癌干细胞的形成，氧化苦参碱靶向该信号传导，抑制贝伐单抗的致癌作用，减少乳腺癌干细胞亚群的数量，降低了复发和转移的风险^[65]。八宝丹^[16]、固本清源方^[34]、辣椒素^[66] 通过诱导 Wnt/ β -catenin 信号通路

失活,抑制肿瘤干细胞的自我更新能力,并逆转肿瘤干细胞耐药,从而控制肿瘤的发生、发展。

4.4.2 Notch Ye等^[23]利用结肠癌干细胞 HCT116 肿瘤球为体外实验模型,结果显示消痰散结方降低 Jagged1/Notch3/Snail 信号相关分子的表达,促进细胞凋亡。Kim等^[54]对结直肠癌干细胞相关基因进行分析,发现吴茱萸碱通过抑制 Notch 信号通路的基因表达抑制肿瘤干细胞的自我更新能力。Xu等^[22]研究证实清胰化积方降低 Notch4/Jagged1 信号传导,增加了吉西他滨治疗胰腺癌的疗效。

4.4.3 SHH SMO、Gli1 是 SHH 通路的级联分子, Gli1 介导姜黄素抑制乳腺癌干细胞的迁移、侵袭^[67],黄芩提取物直接与非小细胞肺癌干细胞中的核转录因子 SOX2 结合,干扰 SOX2/SMO/Gli1 循环,进而抑制非小细胞肺癌干细胞的增殖及干性表达^[68]。黄芩素降低 SHH 信号相关分子 SHH、SMO、Gli-2 表达,抑制乳腺癌干细胞的自我更新能力^[52]。从半枝莲中提取出的半枝莲醇^[69]、野黄芩苷^[70]通过降低非经典 Hedgehog 信号通路活性,并降低干性标志物的表达,抑制结肠癌干细胞的成球能力和分化。

4.4.4 PI3K/Akt 白术内酯 I 通过降低与 Akt/mTOR 途径相关的蛋白质的磷酸化,并抑制干细胞特性,减少结直肠癌的肿瘤质量和体积^[71]。β-榄香烯是从莪术根茎中分离出的倍半萜类化合物, Cheng等^[72]观察了 β-榄香烯对顺铂耐药肺癌细胞的调控作用,研究表明 β-榄香烯通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号激活,促进细胞凋亡,靶向干细胞维持,增强了顺铂的抗肿瘤作用。癌毒清^[17]、补肾舒肝方^[60]、蟾毒灵^[20]、黄芪多糖^[38]、艾叶提取物^[57]通过调控 PI3K/Akt 信号途径,降低其下游信号分子的表达,抑制肿瘤干细胞的耐药性、迁移侵袭能力,进而抑制肿瘤生长。

4.4.5 NF-κB CD133 增加了结直肠癌中 NF-κB 信号的活化,蟾毒灵调控 CD133/NF-κB 的信号传导,增加了常规化疗药物的治疗效果^[20]。缺氧环境诱导肺癌细胞 NF-κB 信号的激活,促进肺癌干细胞的形成,人参皂苷 Rg3 通过抑制 NF-κB 信号阻断缺氧诱导的肺癌干细胞耐药,促进顺铂的治疗作用^[40]。硬鹿茸提取物减弱 NF-κB 的信号传导,减少干细胞样乳腺癌细胞形成的乳腺球数量和大小,并抑制其迁移、侵袭的能力^[73]。

4.4.6 其他 祛瘀解毒汤通过降低 Hippo 信号通路中核心蛋白 YAP 的表达,发挥抑制结肠癌干细胞的迁移能力^[59]。Hou等^[35]通过体外实验研究发现,告达亭苷元能降低 Raf/MEK/ERK 通路相关蛋白的表达,抑制非小细胞肺癌干细胞的自我更新能力,并降低干性基因表达。人参皂苷 Rg3 通过抑制 Hippo 通路下游的 YAP/TAZ 的表达,逆转非小细胞肺癌干细胞对奥司替尼的耐药性^[41]。和厚朴酚通过 JAK/STAT3 信号通路,降低 STAT3 的磷酸化水平,促进胶质瘤干细胞的凋亡,抑制肿瘤生长和转移^[74]。

5 结语与展望

肿瘤组织中肿瘤干细胞的存在是肿瘤无法治愈、难以根除的关键。中医理论认为,肿瘤干细胞的自我更新能力、

耐药性、迁移侵袭及致瘤性,与中医“痰湿、癌毒、伏邪”的发病特点极其相似。现代医学研究表明,临床用于治疗肿瘤的中药复方以及提取的中药活性成分对肿瘤干细胞有调控作用,这些中药通过调控 Wnt/β-catenin、PI3K/Akt、Notch 等多条信号通路抑制肿瘤干细胞的自我更新与增殖分化,逆转其耐药性及迁移侵袭能力,促进细胞凋亡,有效抑制肿瘤发生发展。

然而中药调控肿瘤干细胞的药理作用研究仍有许多不足。第一,中医以辨证论治为理论指导,基于传统中医对肿瘤干细胞致癌特性的理论认识,以扶正祛邪为主要治则,因此,探讨扶正祛邪的中药复方及有效成分对肿瘤干细胞的靶向调控作用,有助于研发更多抗肿瘤干细胞的新型抑制剂,为临床提供治疗肿瘤的新药。第二,中药成分极其复杂,其调控靶点丰富,目前中药对肿瘤干细胞的调控作用机制尚未有确切且全面的分析,这些中药主要是集中于单一信号通路上某一特异性蛋白而进行的机制研究,缺乏同时对其他信号通路功能完整性以及多条信号通路之间相互联系的研究,因此,可通过信号通路芯片、mRNA 芯片、单细胞测序等技术,或网络药理学、TCGA 数据库等方法研究中药及其有效成分调控肿瘤干细胞的作用机制,使中药治疗恶性肿瘤的药理机制更加全面。第三,中医学者大多通过细胞实验与动物实验来探讨中药调控肿瘤干细胞的作用靶点及其分子机制,缺乏多中心、大样本、随机性的临床研究设计,可将中药调控肿瘤干细胞的靶点分子作为临床观察的检测指标,进一步揭示中药治疗恶性肿瘤的作用,为中药治疗肿瘤提供可靠的研究理论与科学依据。

中医治疗肿瘤已有较好的临床疗效,实验研究已观察到中药对肿瘤干细胞有调控作用,研究人员还需从多角度研究中药对肿瘤干细胞的调控作用机制,并加强临床与基础研究相结合的研究,更好地发挥中医药治疗肿瘤的优势。

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] Bonnet D, Dick J E. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell[J]. *Nat Med*, 1997, 3(7): 730-737.
- [3] Troso J E. On the potential origin and characteristics of cancer stem cells[J]. *Carcinogenesis*, 2021, 42(7): 905-912.
- [4] Ward R J, Dirks P B. Cancer stem cells: at the headwaters of tumor development[J]. *Annu Rev Pathol*, 2007, 2: 175-189.
- [5] Lobo N A, Shimono Y, Qian D, et al. The biology of cancer stem cells[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2007, 23: 675-699.
- [6] Reya T, Morrison S J, Clarke M F, et al. Stem cells, cancer, and cancer stem cells [J]. *Nature*, 2001, 414(6859): 105-111.
- [7] 叶敏, 施俊. 从古典文献看中医痰与肿瘤干细胞“干

- 性”的关系[J]. 中国医药导报, 2016, 13(28): 80-82.
- [8] 程海波. 癌毒病机理论探讨[J]. 中医杂志, 2014, 55(20): 1711-1715.
- [9] 程海波, 李 柳, 沈卫星, 等. 癌毒病机辨治体系的构建[J]. 南京中医药大学学报, 2022, 38(7): 559-564.
- [10] 廖勉勉, 王志宇, 张奉学, 等. 基于肿瘤干细胞探讨中医癌毒病机学说[J]. 世界中医药, 2021, 16(20): 3058-3062.
- [11] 谢丽琼, 王培术, 何正秋, 等. “肿瘤干细胞”视角下论伏邪与肿瘤发生学[J]. 四川中医, 2020, 38(5): 44-47.
- [12] 田建辉, 罗 斌. 肺癌“正虚伏毒”病机的生物学基础(二)——基于隐匿性肿瘤细胞之肺癌“伏毒”病机探要[J]. 上海中医药杂志, 2018, 52(2): 6-10.
- [13] 狄舒男, 桑希生, 于 森, 等. 《黄帝内经》伏邪理论探析[J]. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28(7): 1020-1021; 1045.
- [14] 李克雄, 曾普华, 郜文辉, 等. 基于“癌毒致虚”理论探讨肿瘤恶病质的中医药治疗[J]. 亚太传统医药, 2019, 15(10): 90-92.
- [15] 朱广辉, 李 杰. 基于“遗邪内伏”探讨中医药防治恶性肿瘤术后复发转移[J]. 中医杂志, 2020, 61(6): 497-501.
- [16] Xie X X, Chen J X, Wo D, et al. Babao Dan is a robust anti-tumor agent via inhibiting wnt/ β -catenin activation and cancer cell stemness[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 280: 114449.
- [17] Liao M M, Wang C W, Yang B W, et al. Autophagy blockade by Ai Du Qing formula promotes chemosensitivity of breast cancer stem cells via GRP78/ β -Catenin/ABCG2 axis[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 659297.
- [18] Zheng Y F, Zhang J P, Huang W Q, et al. Sini San inhibits chronic psychological stress-induced breast cancer stemness by suppressing cortisol-mediated GRP78 activation [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 714163.
- [19] 毛发江, 黄海燕, 左 玲. 蟾毒灵抗肿瘤作用机制的研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2022, 56(2): 87-90.
- [20] Zhan Y P, Qiu Y Y, Wang H J, et al. Bufalin reverses multidrug resistance by regulating stemness through the CD133/nuclear factor- κ B/MDR1 pathway in colorectal cancer [J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(5): 1619-1630.
- [21] Li X, Wang M, Du N, et al. Matrine inhibitory effect on self-renewal and re-sensitization of 5-FU resistant NSCLC stem cells were through Let-7b dependent downregulation of CCND1[J]. *Cell Cycle*, 2020, 19(23): 3249-3259.
- [22] Xu Y L, Zhu F Y, Xu S, et al. Anti-tumor effect of the extract from Qingyihuaji formula on pan-creatic cancer by down-regulating Notch-4 and Jagged-1 [J]. *J Tradit Chin Med*, 2015, 35(1): 77-83.
- [23] Ye M, Du J Q, Wang X W, et al. Xiaotansanjiefang inhibits the viability of colorectal cancer cells via Jagged 1/Notch 3/Snail signaling pathway[J]. *Environ Toxicol*, 2022, 37(12): 2957-2964.
- [24] Zhang Y Z, Yang J Y, Wu R X, et al. Network pharmacology-based identification of key mechanisms of Xihuang pill in the treatment of triple-negative breast cancer stem cells [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 714628-714644.
- [25] Acikgoz E, Tatar C, Oktem G. Triptolide inhibits CD133⁺/CD44⁺ colon cancer stem cell growth and migration through triggering apoptosis and represses epithelial-mesenchymal transition via downregulating expressions of snail, slug, and twist[J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(5-6): 3313-3324.
- [26] 钱俏红, 陈瑞芳, 李 晶, 等. 去甲斑蝥素通过调节 Hedgehog 信号通路对卵巢癌耐药细胞株肿瘤干细胞活性的影响[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(5): 2926-2930.
- [27] 李雯博, 蒋乐章, 樊 旭, 等. 姜黄素抑制肝癌细胞 HepG2 增殖及干细胞标志物表达[J]. 湖北医药学院学报, 2019, 38(6): 539-543.
- [28] 程 耿, 周 舰, 张朝阳, 等. 姜黄素对前列腺癌干细胞维持及细胞糖代谢的影响[J]. 沈阳药科大学学报, 2022, 39(6): 690-694; 716.
- [29] 李尤玲, 雷飞飞, 樊 旭, 等. 姜黄素对结肠癌细胞化疗耐药的抑制作用研究[J]. 湖北医药学院学报, 2021, 40(4): 338-341; 348.
- [30] 周芳亮, 何 兰, 何 丹, 等. 益气解毒方水提物通过线粒体途径诱导鼻咽癌干细胞凋亡[J]. 数字中医药, 2019, 2(4): 219-226.
- [31] 刘 浩, 方素萍, 陈浩然. 从肺癌干细胞角度探讨扶正解毒方药改善 EGFR-TKIs 获得性耐药[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(4): 14-17; 265-265.
- [32] 张 婕, 梁程程, 杨爱仲, 等. 增免抑瘤方及有效组分对卵巢癌干细胞裸鼠移植瘤 Notch/Jagged1 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(15): 46-53.
- [33] 付 杨, 夏 霁, 韩凤娟. 理冲生髓饮有效组分对卵巢癌干细胞调控相关基因及顺铂耐药性的影响及其作用机制研究[J]. 中国全科医学, 2019, 22(9): 1078-1083.
- [34] 陈浩然, 方素萍, 张 迪, 等. 从肿瘤干细胞 Wnt 通路探讨固本清源方药联合雄激素剥夺治疗控制去势抵抗性前列腺癌[J]. 中华中医药学刊, 2023, 42(3): 111-115; 275.
- [35] Hou J, Chen Q, Huang Y F, et al. Caudatin blocks the proliferation, stemness and glycolysis of non-small cell lung cancer cells through the Raf/MEK/ERK pathway [J]. *Pharm Biol*, 2022, 60(1): 764-773.
- [36] 杨 敏, 王元花, 程晓东. 黄芪多糖抑制黑色素瘤干细胞自我更新的实验研究[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(3): 96-101; 263-264.
- [37] 李成军, 沈光辉. 黄芪多糖通过诱导自噬作用促进结肠癌干细胞凋亡的机制[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(4): 2274-2279.
- [38] Gong Q Y, Yu H, Ding G Q, et al. Suppression of stemness and enhancement of chemosensitivity in the resistant melanoma were induced by *Astragalus* polysaccharide through PD-L1 downregulation[J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 916: 174726.
- [39] Tang Y C, Zhang Y, Zhou J, et al. Ginsenoside Rg3 targets cancer stem cells and tumor angiogenesis to inhibit colorectal cancer progression in vivo [J]. *Int J Oncol*, 2018, 52(1):

- 127-138.
- [40] Wang J J, Tian L L, Khan M N, *et al.* Ginsenoside Rg3 sensitizes hypoxic lung cancer cells to cisplatin *via* blocking of NF- κ B mediated epithelial-mesenchymal transition and stemness [J]. *Cancer Lett*, 2018, 415: 73-85.
- [41] Tan Q Q, Lin S H, Zeng Y H, *et al.* Ginsenoside Rg3 attenuates the osimertinib resistance by reducing the stemness of non-small cell lung cancer cells [J]. *Environ Toxicol*, 2020, 35(6): 643-651.
- [42] O'Brien C A, Kreso A, Jamieson C H M. Cancer stem cells and self-renewal [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(12): 3113-3120.
- [43] 魏丽慧, 方翌, 沈阿灵, 等. 片仔癀对大肠癌干细胞自我更新及致瘤能力的抑制作用[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(1): 465-468.
- [44] Qi F, Wei L H, Shen A L, *et al.* Pien Tze Huang inhibits the proliferation, and induces the apoptosis and differentiation of colorectal cancer stem cells *via* suppression of the Notch1 pathway[J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(1): 511-517.
- [45] Chang Y W, Zhao Y F, Gu W, *et al.* Bufalin inhibits the differentiation and proliferation of cancer stem cells derived from primary osteosarcoma cells through Mir-148a [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 36(3): 1186-1196.
- [46] Chen F, Zhu L, Hu J Y, *et al.* Bufalin attenuates triple-negative breast cancer cell stemness by inhibiting the expression of SOX2/OCT4 [J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(5): 171.
- [47] 王海英, 张宇琪, 孙昊天, 等. 姜黄素及其衍生物的作用及机制[J]. *生理科学进展*, 2022, 53(4): 271-275.
- [48] Mirza S, Vasaiya A, Vora H, *et al.* Curcumin targets circulating cancer stem cells by inhibiting self-renewal efficacy in non-small cell lung carcinoma [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2017, 17(6): 859-864.
- [49] 董梁, 张敬, 缪柯. 川芎内酯抑制结肠癌细胞的生长和肿瘤干细胞样特性[J]. *广州中医药大学学报*, 2021, 38(12): 2742-2750.
- [50] Oh J, Yoon H, Jang J, *et al.* The standardized Korean Red Ginseng extract and its ingredient ginsenoside Rg3 inhibit manifestation of breast cancer stem cell-like properties through modulation of self-renewal signaling [J]. *J Ginseng Res*, 2019, 43(3): 421-430.
- [51] Gu R X, Zhang W, Xu D D. Stachydrine is effective and selective against blast phase chronic myeloid leukaemia through inhibition of multiple receptor tyrosine kinases [J]. *Pharm Biol*, 2022, 60(1): 700-707.
- [52] Song L B, Chen X Y, Wang P, *et al.* Effects of baicalein on pancreatic cancer stem cells *via* modulation of sonic Hedgehog pathway [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2018, 50(6): 586-596.
- [53] Li X M, Jia Q, Zhou Y Y, *et al.* Tanshinone IIA attenuates the stemness of breast cancer cells *via* targeting the miR-125b/STARD13 axis [J]. *Experimental Hematol Oncol*, 2022, 11(1): 2.
- [54] Kim H, Yu Y, Choi S, *et al.* Evodiamine eliminates colon cancer stem cells *via* suppressing Notch and Wnt signaling [J]. *Molecules*, 2019, 24(24): 4520-4533.
- [55] Makena M R, Ranjan A, Thirumala V, *et al.* Cancer stem cells: road to therapeutic resistance and strategies to overcome resistance [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(4): 165339.
- [56] Chen P, Wang M Y, Wang C P. Qingyihuaji formula reverses gemcitabine resistant human pancreatic cancer through regulate lncRNA AB209630/miR-373/EphB2-NANOG signals [J]. *Bioscience Rep*, 2019, 39(6): BSR20190610.
- [57] Su S H, Sundhar N, Kuo W W, *et al.* Artemisia argyi extract induces apoptosis in human gemcitabine-resistant lung cancer cells *via* the PI3K/MAPK signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 299: 115658.
- [58] Steinbichler T B, Savic D, Dudas J, *et al.* Cancer stem cells and their unique role in metastatic spread [J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 60: 148-156.
- [59] 韩甜甜, 李丹华, 林丽珠, 等. 祛瘀解毒汤对结肠癌 HCT116 干细胞的抑制作用研究 [J]. *中药材*, 2020, 43(3): 694-698.
- [60] Fan Z R, Xue W H, Dou M M, *et al.* Bushenshugan formula attenuates the development of lung cancer by inhibiting epithelial-mesenchymal transition [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(5): 1977-1988.
- [61] Ding L, Yang Y N, Lu Q, *et al.* Bufalin inhibits tumorigenesis, stemness, and epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer through a C-Kit/Slug signaling axis [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21): 13354.
- [62] Karami F M, Ebrahimi M, Nourbakhsh E, *et al.* PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in cancer stem cells [J]. *Pathol Res Pract*, 2022, 237: 154010.
- [63] 谢杨益, 林洪升, 孔茵芝, 等. 鳖甲煎丸含药血清对肝癌干细胞的抑制作用及潜在调控机制研究 [J]. *吉林中医药*, 2022, 42(5): 574-578.
- [64] Huang J J, Huang H N, Zhang W F, *et al.* Bie Jia Jian pill combined with bone mesenchymal stem cells regulates microRNA-140 to suppress hepatocellular carcinoma stem cells [J]. *Int J Stem Cells*, 2021, 14(3): 275-285.
- [65] Xie W, Zhang Y, Zhang S W, *et al.* Oxymatrine enhanced anti-tumor effects of Bevacizumab against triple-negative breast cancer *via* abating Wnt/ β -Catenin signaling pathway [J]. *Am J Cancer Res*, 2019, 9(8): 1796-1814.
- [66] Zhu M M, Yu X, Zheng Z M, *et al.* Capsaicin suppressed activity of prostate cancer stem cells by inhibition of Wnt/ β -catenin pathway [J]. *Phytother Res*, 2020, 34(4): 817-824.
- [67] Li M J, Guo T T, Lin J Y, *et al.* Curcumin inhibits the invasion and metastasis of triple negative breast cancer *via* Hedgehog/Gli1 signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 283: 114689.
- [68] Chen W W, Gong K K, Yang L J, *et al.* *Scutellaria barbata* D. Don extraction selectively targets stemness-prone NSCLC

- cells by attenuating SOX2/SMO/GLI1 network loop [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 265: 113295.
- [69] 谭 溧, 万 莎, 雷 楠, 等. 半枝莲通过 Hedgehog 非经典信号通路抑制结肠肿瘤干细胞自我更新和分化[J]. 中药材, 2020, 43(3): 687-693.
- [70] 雷 楠, 熊思会, 谭 溧, 等. 野黄芩苷通过 hedgehog 信号通路抑制结肠肿瘤干细胞分化的研究[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(7): 1676-1683.
- [71] Wang K L, Huang W, Sang X N, et al. Atractylenolide I inhibits colorectal cancer cell proliferation by affecting metabolism and stemness via Akt/mTOR signaling [J]. *Phytomedicine*, 2020, 68: 153191.
- [72] Cheng G Y, Li L, Li Q J, et al. β -elemene suppresses tumor metabolism and stem cell-like properties of non-small cell lung cancer cells by regulating PI3K/Akt/mTOR signaling[J]. *Am J Cancer Res*, 2022, 12(4): 1535-1555.
- [73] Xu G G, Zhao H P, Xu J D, et al. Hard antler extract inhibits invasion and epithelial-mesenchymal transition of triple-negative and Her-2⁺ breast cancer cells by attenuating nuclear factor- κ B signaling [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 269: 113705.
- [74] Fan Y P, Xue W K, Schachner M, et al. Honokiol eliminates glioma/glioblastoma stem cell-like cells via JAK-STAT3 signaling and inhibits tumor progression by targeting epidermal growth factor receptor [J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 11(1): 22.

中药有效成分及有效部位通过调节巨噬细胞防治骨关节炎的研究进展

杨 波^{1,2}, 李盛华^{3*}

(1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000; 2. 甘肃中医药大学甘肃省中医方药挖掘与创新转化重点实验室, 甘肃 兰州 730000; 3. 甘肃省中医院, 甘肃 兰州 730000)

摘要: 骨关节炎是严重影响全球中老年人生活质量的常见疾病之一。骨关节炎的发病机制复杂多样, 但随着研究的深入, 巨噬细胞在骨关节组织损伤和修复中扮演重要的角色, 调节巨噬细胞是骨关节炎治疗的一个重要方向。目前, 关于中药调节巨噬细胞维护免疫微环境稳态和防治骨关节炎的研究较多。中药有效成分可抑制巨噬细胞释放炎症因子, 调节巨噬细胞极化态, 减少巨噬细胞粘附, 通过巨噬细胞减少血管新生, 抑制破骨细胞形成来治疗骨关节炎。但现有研究较少, 所用中药有效成分较少, 而中药种类繁多, 有效成分多种多样, 潜在挖掘价值大, 临床应用广, 巨噬细胞的分子调节机制研究也在不断深入。本文对中药调节巨噬细胞防治骨关节炎的现有有关文献进行综述, 以期为其进一步研究提供参考。

关键词: 中药; 有效成分; 有效部位; 骨关节炎; 巨噬细胞

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2024)09-3019-08

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.09.028

骨关节炎是以滑膜炎和关节软骨退变为主要病理表现的退行性关节疾病, 影响中老年人生活质量, 给医疗和社会系统带来了巨大的负担的^[1]。而骨关节炎的滑膜炎和关节软骨退变与巨噬细胞有关^[2]。巨噬细胞是关节中的重要免疫细胞^[3-4], 它在调节关节免疫微环境和修复关节组织起着关键作用^[5-6]。关节损伤后, 滑膜中巨噬细胞向促炎 M1 型巨噬细胞极化, 从而驱动促炎因子白细胞介素 1 (interleukin 1, IL-1)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis

factor- α , TNF- α)、一氧化氮 (nitric oxide, NO)、前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂) 等水平升高, 加重骨关节炎滑膜炎, 增加滑膜成纤维细胞中基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 的产生, 加速软骨基质降解^[7-14]。而 M2 型巨噬细胞标志物 CD163、精氨酸酶-1 (Arginase-1, Arg1)、甘露糖受体 (Mannose receptor, Mr) 表达升高能够促进抗炎细胞因子白细胞介素 4 (IL-4)、白细胞介素 10 (IL-10)、转化生长因子- β (transforming

收稿日期: 2022-11-06

基金项目: 全国中医学流派传承工作室第二轮建设项目 (国中医人教函 [2019] 62 号); 中医药传承与创新“百千万”人才工程 (岐黄工程) 岐黄学者 (国中医人教函 [2018] 284 号)

作者简介: 杨 波 (1991—), 男, 博士生, 从事中医药防治骨关节炎研究。Tel: 15619505912, E-mail: 413893835@qq.com

* **通信作者:** 李盛华 (1959—), 男, 主任医师, 博士生导师, 从事中医药防治骨关节炎研究。Tel: 13993122066, E-mail: lshgsszyy@163.com

网络出版日期: 2023-04-19

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kems/detail/31.1368.R.20230418.1656.004.html>