

## 基于信号转导通路的中药抗肝癌侵袭转移机制的研究进展

贺珊, 廖长秀

贺珊, 廖长秀, 右江民族医学院药学院药理学教研室 广西高校右江流域特色民族药研究重点实验室 广西壮族自治区百色市 533000

贺珊, 在读硕士, 主要从事肝脏疾病的发生机制和防治研究.

基金项目: 广西自然科学基金资助项目, No. 2014GXNSFAA118252; 广西高校科学技术研究基金资助项目, No. KY2015ZD093.

作者贡献分布: 本文综述由贺珊完成; 廖长秀审校.

通讯作者: 廖长秀, 教授, 533000, 广西百色市城乡路98号, 右江民族医学院药学院药理学教研室, 广西高校右江流域特色民族药研究重点实验室. [liao Zhangxiu@163.com](mailto:liao Zhangxiu@163.com)  
电话: 0776-2849483

收稿日期: 2016-03-29  
修回日期: 2016-04-18  
接受日期: 2016-04-23  
在线出版日期: 2016-05-28

### Discussing mechanisms for Chinese medicine to inhibit invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma based on signal transduction pathways

Shan He, Zhang-Xiu Liao

Shan He, Zhang-Xiu Liao, Department of Pharmacology, College of Pharmacy, Youjiang Medical University of Nationalities; Guangxi Colleges and Universities Key Laboratory of Geoherbals of the Youjiang Valley (Ethnic Medicine), Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: Natural Science Foundation of Guangxi, No. 2014GXNSFAA118252; Science and Technology Research Project of Guangxi Colleges and Universities, No. KY2015ZD093.

Correspondence to: Zhang-Xiu Liao, Professor, Department of Pharmacology, College of Pharmacy, Youjiang Medical University of Nationalities; Guangxi Colleges and Universities Key Laboratory of Geoherbals of the Youjiang Valley (Ethnic Medicine), 98 Chengxiang Road, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. [liao Zhangxiu@163.com](mailto:liao Zhangxiu@163.com)

Received: 2016-03-29  
Revised: 2016-04-18  
Accepted: 2016-04-23  
Published online: 2016-05-28

### Abstract

The invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma, as well as their speed and extent, are the important factors affecting curative effects in many patients with hepatocellular carcinoma, and they are also effective indicators for evaluating the prognosis and survival time of patients. Therefore, how to inhibit the metastasis of hepatocellular carcinoma cells is one of the hot research topics in the treatment of liver cancer. Chinese medicine is a group of effective agents for liver cancer treatment by inhibiting invasion and metastasis. They can, directly or indirectly, inhibit the growth of tumor microvessels and regulate the activities of matrix metalloproteinases, the expression of adhesion molecules and tumor microenvironment by modulating signaling pathways associated with the invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma. This article will review the current progress in understanding the mechanisms for traditional Chinese medicine to inhibit the invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma from

### ■背景资料

肝癌是否存在侵袭转移以及侵袭转移速度和范围, 是影响许多肝癌患者治疗效果的重要因素, 也是患者预后和生存期长短的有效评价指标. 目前一些体内外的实验研究均发现, 中药可以通过调控与转移相关的信号通路, 抑制肝癌细胞微血管生成、调控金属基质蛋白酶和黏附分子及肿瘤缺氧微环境, 有效抑制肝癌的侵袭转移.

### ■同行评议者

鲁玉辉, 副教授, 福建中医药大学中医学院

## ■ 研发前沿

目前研究发现中药可通过多条信号通路抑制肝癌细胞的侵袭转移, 而这些信号通路彼此间亦可互相影响, 但目前未能系统的将基因-信号通路-整体之间的相关网络联系在一起, 进一步深入研究以凸显其全面作用机制。

the perspective of signal transduction pathways.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Chinese medicine; Hepatocellular carcinoma; Invasion and metastasis; Mechanisms; Progress

He S, Liao ZX. Discussing mechanisms for Chinese medicine to inhibit invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma based on signal transduction pathways. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(15): 2347-2354 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2347.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i15.2347>

## 摘要

肝癌是否存在侵袭转移以及侵袭转移速度和范围, 是影响许多肝癌患者治疗效果的重要因素, 也是患者预后和生存期长短的有效评价指标。因此如何能抑制肝癌细胞侵袭和转移是肝癌治疗的研究热点之一。许多中药能调控肝癌转移相关信号通路, 直接或间接抑制微血管生成、调控金属基质蛋白酶、黏附分子以及肿瘤缺氧微环境进而抑制肝癌细胞的侵袭和转移, 是目前治疗肝癌的有效措施之一。本文将从信号转导通路角度综述中药抗肝癌侵袭转移的机制研究进展。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 中药; 肝癌; 侵袭转移; 机制; 进展

**核心提示:** 信号转导通路异常是肝癌侵袭转移的重要分子机制, 中药可通过调控这些异常的信号通路而抑制肝癌侵袭转移。本文综合国内外相关研究文献将此机制的研究进展做一综述, 通过研究相关机制, 寻找针对肝癌更为有效的治疗靶点以及提供新的治疗研究思路。

贺珊, 廖长秀. 基于信号转导通路的中药抗肝癌侵袭转移机制的研究进展. *世界华人消化杂志* 2016; 24(15): 2347-2354 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2347.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i15.2347>

## 0 引言

肝癌严重危害人类健康, 是世界上最常见的恶性肿瘤之一。2015年, 据世界癌症研究基金会有关全世界肝癌患者的统计, 仅在2012年就有78.2万新诊断肝癌病例<sup>[1]</sup>。肝癌是一种易转移

复发的肿瘤, 一旦肝癌开始转移到其他器官, 将会引发新的肿瘤, 产生新的症状, 给患者的治疗带来诸多困难, 是导致患者高复发和死亡的重要因素。经研究发现, 许多中药可通过调控肝癌转移相关信号通路, 改变肝癌细胞特性或者是阻断新生血管生成来抑制肝癌细胞的转移(表1)。本文将从信号转导通路方面综述中药抗肝癌侵袭转移的机制进展。

## 1 调控肝癌黏附和肿瘤血管生成信号通路

肝癌在侵袭和转移过程中, 需要脱离与周围细胞的附着, 侵袭细胞外基质而进行转移, 或者是使入血的肝癌细胞黏附于血管内皮细胞而进行转移。细胞黏附分子和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)及基质金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMPs)可调节此过程, 在肝癌细胞的侵袭转移过程中发挥着极其重要作用。此外, 肝癌在侵袭和转移过程中需要依赖新生成的血管提供肿瘤生长必需的营养成分, 抑制肝癌微血管的生成, 切断其营养来源, 可有效阻断肝癌的侵袭和转移。因此, 现有的中药如能直接调控黏附分子、MMPs/TIMPs平衡、抑制肿瘤微血管生成即可抑制肝癌的侵袭转移。

**1.1 调控黏附分子** 常见的与肝癌侵袭与转移密切相关的黏附分子包括钙黏素(钙黏蛋白)、免疫球蛋白超家族、整合素、透明质酸黏素及选择素等。

上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是上皮细胞来源的恶性肿瘤细胞获得迁移和侵袭能力的重要生物学过程, 可使上皮细胞失去细胞极性而失去与基底膜的连接, 获得较高的迁移与侵袭、抗凋亡和降解细胞外基质的能力。其分子标志物主要有E-钙黏蛋白、N-钙黏蛋白、波形蛋白、转录因子Snail、Twist等<sup>[2]</sup>。调控以上黏附分子和蛋白等可有效的抑制上皮细胞的EMT过程进而降低肝癌的侵袭转移能力。研究发现, E-钙黏素在各类上皮细胞中均有表达, 可维持正常上皮细胞形态、细胞极性及组织结构完整性, 同时介导同型细胞之间的黏连, 一旦E-钙黏素表达下降、缺失或失活, 其介导的黏附系统便会遭到破坏, 由此将诱发肿瘤从非浸润性转化为浸润性。N-钙黏素在新生血管成熟及肿瘤细胞与间

表 1 中药抗肝癌侵袭转移机制

机制	具体作用层面	中药
调控肝癌黏附和肿瘤血管生成信号通路	(1)黏附因子;	皂荚提取物; 红景天皂苷; 桑白皮提取物; $\beta$ -榄香烯; 丹参;
	(2)MMPs;	苦参碱; 芍药软肝合剂; 松友饮; 乌骨藤制剂; 健脾柔肝汤;
	(3)VEGF及其受体VEGFR; (4)bFGF	柴胡皂苷等
调控肝癌侵袭转移相关其他信号通路	(1)Ras/Raf/MAPK信号通路;	葫芦巴碱; 人参皂苷Rh2; 雷公藤甲素; 蟾毒灵; 鳖甲煎丸;
	(2)Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路;	姜黄素; 华蟾素; 丹参酮IIA; 黄连素; 白藜芦醇苷; 丹参;
	(3)NF- $\kappa$ B信号通路;	表没食子儿茶素没食子酸酯; 雷公藤红素等
	(4)PTEN/PI3K/Akt通路;	
	(5)JAK/STAT信号通路;	
	(6)肿瘤缺氧微环境	

MMPs: 基质金属蛋白酶; VEGF: 血管内皮生长因子; bFGF: 碱性成纤维细胞生长因子; NF- $\kappa$ B: 核因子- $\kappa$ B; PI3K: 磷脂酰肌醇-3-激酶.

充质细胞如血管内皮及成纤维细胞黏附中具有重要作用, 可促进肝癌细胞侵袭转移. E-钙黏蛋白可通过其抑制因子Snail影响N-钙黏蛋白表达, 二者通常呈负相关. 在EMT过程中, E-钙黏蛋白表达降低. 郭晨旭等<sup>[3]</sup>发现藏药翼首草正丁醇提取物通过上调E-钙黏素的表达, 下调N-钙黏素和纤维连接蛋白的表达, 可抑制肝癌细胞的侵袭转移. 钱亚云等<sup>[4]</sup>发现南蛇藤提取物可明显抑制与肝癌血管生成相关的mTOR信号通路关键分子的表达, 可增强E-钙黏蛋白的表达, 降低波形蛋白的表达, 从而抑制肝癌细胞的侵袭转移.

细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1)又称为CD54, 是最早发现的免疫球蛋白超家族黏附分子之一, 通过与其受体的特异性结合, 介导细胞与细胞间或细胞与基质间的结合, 参与细胞信号转导、免疫反应、血管生成和肿瘤转移等生理病理活动. Zhu等<sup>[5]</sup>研究发现ICAM-1可作为血清学标志物, 为肝癌内部转移和肝外转移提供有效依据. 王金果等<sup>[6]</sup>发现甲乙煎通过杀伤癌细胞、调整机体免疫功能、降低肝癌组织CD54的表达而抑制肝癌的侵袭转移. 刘燕燕等<sup>[7]</sup>发现消癌平体外可抑制小鼠肝癌细胞Hep1-6的增殖及运动能力, 同时降低H22荷瘤小鼠血清中可溶性ICAM-1(soluble ICAM-1, sICAM-1)的表达以达到抑制肝癌细胞侵袭转移的作用.

整合素可介导细胞与细胞、细胞与细胞外基质之间的黏附, 在肝癌的发生发展过程中参与血管生成和侵袭转移. 朱宏波等<sup>[8]</sup>发现

氧化苦参碱处理后的人肝癌细胞QG Y-7703, 整合素 $\beta$ 1的mRNA和蛋白表达水平明显下降, 细胞-基质黏附能力被抑制, 肝癌细胞的转移程度明显降低. Huang等<sup>[9]</sup>在牛樟芝中提取活性成分antcin K能降低整合素 $\beta$ 1、 $\beta$ 3、 $\alpha$ 5和 $\alpha$ V蛋白的表达, 并能抑制黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)、Src、磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidyl inositol 3-kinase, PI3K)、Akt、MEK、细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)和JNK的磷酸化水平, 表明antcin K能够通过抑制整合素介导的黏附, 抑制人肝癌细胞的迁移和侵袭转移. Yao等<sup>[10]</sup>发现虫草素显著抑制整合素 $\alpha$ 3、 $\beta$ 6和 $\beta$ 1的表达, 上皮性标志物的表达增加, FAK磷酸化水平明显降低, 表明虫草素可能是通过整合素/FAK信号通路抑制EMT和肝癌侵袭转移.

CD44蛋白是透明质酸黏素中重要成员, 可介导细胞与细胞间及细胞与细胞外基质间的相互作用, 在肝癌细胞中的表达高于正常肝细胞, 与肝癌细胞侵袭转移密切相关. Gao等<sup>[11]</sup>发现CD44基因敲除可使肝癌细胞的转移降低, CD44的低表达可通过抑制ERK/Snail信号通路逆转MET的表型而抑制肝癌细胞的侵袭能力. 纤维连接蛋白(fibronectin, FN)能促进细胞与基质间的连接, 当FN在肝癌细胞中表达被抑制时, 肝癌的侵袭能力降低. 尹天翔等<sup>[12]</sup>发现人参皂苷Rg3可使肝癌HepG2和QG Y细胞中CD44和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)蛋白

**■ 相关报道**  
李星卓等总结了中药影响肝癌细胞侵袭转移的因素, 如调控转移相关基因、信号通路转导、血管生成和黏附运动等方面的实验性研究成果.



## ■ 创新盘点

通过与肝癌侵袭转移最直接相关的黏附分子、基质金属蛋白酶和肿瘤微血管生成因子, 逐级引出调控这些最基础相关因子或基因的信号通路, 整体概括了目前中药抗肝癌侵袭转移最新研究中相关的信号通路, 使其作用机制有一个清晰明确的关系网络。

表达显著下调, 并可降低肝癌细胞与FN的黏附, 特异性抑制肝癌侵袭转移。同时汪增秀<sup>[13]</sup>发现人参皂苷Rg3通过降低肝癌SMMC-7721细胞中CD44V6及MMP-9表达, 对肝癌细胞与FN和Matrigel(人工基底膜)的黏附抑制随作用时间延长增强, 从而抑制肝癌细胞的侵袭和迁移能力。此外, CD44也受Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路调控(见下文)。

选择素属于 $\text{Ca}^{2+}$ 依赖性的细胞黏附分子, 主要参与白细胞与血管内皮细胞之间的识别与黏着。主要有P-选择素、E-选择素、L-选择素。目前研究发现选择素在肝癌侵袭转移过程中都起着重要作用<sup>[14,15]</sup>, 抑制其表达可降低肝癌侵袭转移水平, 但目前在中药抗肝癌侵袭转移机制中, 对选择素的研究较少。

**1.2 抑制MMPs及增强TIMPs** 蔡岳等<sup>[16]</sup>发现皂荚提取物作用于肝癌小鼠, 通过增强TIMP表达, 抑制MMP-2、MMP-9表达来抑制肝癌的生长和侵袭。吕红梅等<sup>[17]</sup>发现不同浓度的红景天苷均可降低细胞中MMP-1 mRNA的表达而抑制肝癌HepG2细胞与基质的黏附能力, 从而抑制肝癌细胞的侵袭转移。余丽芳等<sup>[18]</sup>发现不同浓度桑白皮提取物在肝癌HepG2细胞划痕实验中, 均可降低HepG2细胞的迁移面积, 而且可下调细胞中MMP-9蛋白的表达, 从而抑制肝癌细胞的侵袭转移。李学农等<sup>[19]</sup>发现 $\beta$ -榄香烯具有抑制肝癌HepG2细胞与基质的黏附、侵袭和转移的能力, 同时发现其机制可能是通过下调MMP-2和MMP-9蛋白的表达, 减少细胞外基质和基底膜的降解。王海生等<sup>[20]</sup>发现丹参1 g/kg作用于肝癌模型小鼠可降低肝癌组织内MMP-9的表达, 抑制细胞基质的降解, 降低微血管密度(microvessel density, MVD), 从而抑制微血管的生成, 抑制肝癌细胞的移行转移。

**1.3 抑制VEGF及其受体** 丹参酮II A<sup>[21]</sup>可以抑制VEGF受体1(VEGF receptor 1, VEGFR1)和血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)的表达, 抑制相关血管的生长, 从而减少肝癌细胞的转移。孙燕等<sup>[22]</sup>发现芍药软肝合剂可减少小鼠肝癌移植瘤VEGF及PCNA的表达, 从而在一定程度上抑制肝癌新生血管生成和肿瘤细胞活性, 抑制肿瘤细胞增殖和迁移, 且以中等剂量组0.4 mL/d效果最为明显。王艳丽等<sup>[23]</sup>发现柴胡皂苷d 1 mg/kg

作用于肝癌荷瘤小鼠18 wk, 可明显降低肝癌组织和血清中促血管生成素-2(angiopoietin-2, Ang-2)和VEGF蛋白表达水平, 抑制肝癌血管再生迁移, 进而抑制荷瘤小鼠中肝癌瘤体的生长。Huang等<sup>[24]</sup>发现中药复方松友饮作用于肝癌MHCC97H细胞, 可降低VEGF的表达进而下调MMP-2表达, 减少MVD从而抑制肿瘤生长和转移, 使肝癌的肺转移程度明显降低。山广志等<sup>[25]</sup>与史国军等<sup>[26]</sup>研究发现健脾柔肝汤通过下调荷瘤小鼠肿瘤组织VEGF和MVD的表达, 抑制肿瘤组织新生血管生成, 实现其抗肿瘤及预防其转移的作用。

**1.4 抑制碱性成纤维细胞生长因子** 碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)具有促进细胞分裂增殖活性和诱导血管生成的作用, 在肝癌细胞的增殖以及侵袭转移的过程中起着重要作用。中药可通过抑制bFGF的活性, 抑制肝癌细胞侵袭转移。

王雅楠等<sup>[27]</sup>发现夏枯草硫酸多糖可抑制肝癌HepG2细胞中bFGF的分泌, 抑制血管内皮细胞生长, 减少肝癌组织中微血管的生成, 降低肝癌细胞侵袭能力。且随夏枯草硫酸多糖浓度升高, 抑制bFGF分泌的作用逐渐增强。华东等<sup>[28]</sup>通过研究发现不同浓度独角莲提取物对H22荷瘤小鼠均有明显抑瘤作用, 同时可使细胞中bFGF的表达明显降低, 肿瘤血管生长被抑制, 从而抑制肿瘤转移发展。左小东等<sup>[29]</sup>发现乌骨藤制剂作用于肝癌Bel-7402细胞后, 细胞中bFGF的表达量随着药物浓度增高而明显降低, 抑制肿瘤血管生成, 降低肝癌的侵袭转移。

## 2 调控肝癌侵袭转移相关其他信号通路

**2.1 调控Ras/Raf/MAPK信号通路** MAPK信号通路在肝癌发生发展以及转移等多方面的进展过程起着重要的作用, 通过调控细胞基质, 细胞运动以及肿瘤微血管等多方面的因素, 调控肝癌的侵袭转移过程。中药通过调控其上游基因表达抑制MAPK信号通路, 进而影响其下游与侵袭转移相关基因和蛋白的表达, 可明显降低肝癌细胞的侵袭转移能力。

*ras*基因在肿瘤的侵袭转移过程中起着重要作用, 当*ras*基因被激活时, 可分别通过Ras/Raf通路和Rho/Rac通路介导调控MAPK信号通路。高建芝等<sup>[30]</sup>发现姜黄素通过调控

miR-21, 使miR-21靶控的信号转导蛋白k-ras表达降低, 抑制肝癌的转移. 黄春龙等<sup>[31]</sup>研究发现槲皮素通过抑制RhoC蛋白的表达来抑制肝癌SMC-7721细胞的侵袭转移, 且具有明显的时间和浓度依赖性. Liao等<sup>[32]</sup>发现葫芦巴碱在75-100  $\mu\text{mol/L}$ 的浓度范围能抑制肝癌细胞的迁移, Raf/ERK/Nrf2信号通路下游蛋白质含量明显减少, 同时葫芦巴碱也调节MMP-7基因的表达, 从而降低肝癌细胞的迁移能力. 冯子强等<sup>[33]</sup>发现人参皂苷Rh2通过降低p-ERK蛋白表达, 升高p38和JNK蛋白的表达, 从而抑制API转录因子, 进而降低MMP3的表达来有效抑制肝癌细胞的侵袭能力. 陈永安等<sup>[34]</sup>发现雷公藤甲素可明显抑制肝癌MHCC97H细胞的迁移, 其作用机制与人参皂苷Rh2作用机制相同.

**2.2 调控Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路** Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路是生物进化中高度保守的信号通路, 通过调控细胞的黏附、细胞基质降解以及微血管新生等因素, 在肝癌的侵袭转移过程中起着重要作用.

Gai等<sup>[35]</sup>发现蟾毒灵通过调节Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路的表达, 抑制糖原合成酶激酶-3 $\beta$  (glycogen synthase kinase-3 $\beta$ , GSK-3 $\beta$ )磷酸化, 降低 $\beta$ -catenin调控的MMP-7和环氧酶2(cyclooxygenase-2, COX-2)的表达, 增加E-钙黏蛋白的表达, 加强对EMT的调控, 逆转EMT的恶性表型, 从而抑制肝癌细胞的侵袭和转移. 层黏连蛋白(laminin, LN)是构成细胞基底膜的重要成分, 在细胞表面形成网络结构并将细胞固定在基膜上. 程旸等<sup>[36]</sup>前期发现鳖甲煎丸含药血清可抑制肝癌HepG2细胞与FN、LN和Matrigel三种基质黏附, 同时明显降低肝癌细胞侵袭能力. 进一步研究其机制发现<sup>[37,38]</sup>经鳖甲煎丸药物作用后的肝癌HepG2细胞Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路中的信号分子 $\beta$ -catenin水平和GSK-3 $\beta$ 磷酸化降低,  $\beta$ -catenin/TCF4复合物的活性被抑制, 并有效降低靶基因CD44v6、VEGF和下游信号分子CyclinD1和MMP-2的基因转录及其所调控蛋白的表达水平, 说明鳖甲煎丸是通过以上作用机制抑制肝癌细胞与基底膜之间的黏附从而抑制肝癌细胞侵袭转移. 赵琳琳等<sup>[39]</sup>发现姜黄素作用后的肝癌Bel-7402细胞、QCY-7703细胞Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路被抑制,  $\beta$ -catenin蛋白的表达明显降低, 同时测得Wnt信号通路下游靶基因*c-myc*、VEGF、

*CyclinD1* mRNA的表达降低, 进而抑制肝癌的增殖和转移.

**2.3 抑制核因子- $\kappa$ B信号通路** 研究表明核因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)在肝癌细胞的侵袭转移过程起着重要作用, 中药通过抑制NF- $\kappa$ B信号通路调控相应的基因和蛋白, 抑制肝癌细胞的转移.

Hu等<sup>[40]</sup>发现姜黄素不仅抑制肝癌细胞株体外增殖和侵袭, 而且还在很大程度上抑制体内肿瘤生长和肺转移. 此外, 姜黄素和索拉非尼协同通过抑制NF- $\kappa$ B/p65信号通路抑制MMP9的表达, 诱导肝癌细胞凋亡、阻滞细胞周期和抑制转移. Yuxian等<sup>[41]</sup>发现丹参酮II A通过阻断NF- $\kappa$ B信号转导通路的激活, 降低MMP2和MMP9的表达, 在体内外均能有效的抑制肝癌细胞的侵袭和转移. 董云巧等<sup>[42]</sup>发现不同浓度华蟾素作用于肝癌HepG2细胞, 均可抑制NF- $\kappa$ B的活性和其亚基蛋白p65的表达, 引起NF- $\kappa$ B下游靶基因*ICAM-1*的表达降低, 从而抑制肝癌细胞的侵袭转移, 抑制肝癌进一步发展. 李井彬等<sup>[43]</sup>发现黄连素可通过抑制NF- $\kappa$ B通路, 下调由TNF- $\alpha$ 诱导而升高的VEGF mRNA和蛋白质表达, 从而抑制肝癌细胞的转移.

**2.4 调控PTEN/PI3K/Akt通路** PTEN是一种抑癌基因, 可与酪氨酸激酶竞争共同的底物, 在肿瘤的发生、发展中起重要作用, 参与细胞生长调节、肿瘤侵袭、血管生成和转移. 同时PTEN可作用于PI3K下游靶分子PIP3, 使其去磷酸化, 阻断PI3K/Akt信号通路, 在抑制肝癌细胞转移和抑制肿瘤血管生成方面起着重要作用. 当PTEN缺乏或PI3K/Akt过度活化, 可促进肝癌进一步发展.

孙海榕等<sup>[44]</sup>发现白藜芦醇作用于肝癌细胞系SMC7721和HepG2, 可使肝癌细胞中miRNA-21表达降低, 其靶基因PTEN表达升高, 细胞增殖及侵袭能力明显下降. 章尤权等<sup>[45]</sup>发现白花蛇舌草6 g/(kg·d)作用于荷瘤小鼠4 wk, 能显著抑制PI3K、Akt和p-Akt的蛋白表达水平, 可能通过调控PI3K/Akt信号通路的转导, 抑制血管内皮生长因子表达水平, 达到抗肝癌血管新生的作用从而抑制肝癌转移. 林跃虹等<sup>[46]</sup>发现大黄素可通过上调PTEN基因和蛋白、下调PI3K/AKT基因和蛋白, 抑制MMP-2和MMP-9基因和蛋白的表达, 显著抑制肝癌细胞SMC-7721的侵袭

#### 应用要点

通过中药调控细胞转移相关信号通路而抑制肝癌细胞侵袭转移的相关机制研究, 为将来寻找更多的有效药物、治疗靶点和治疗方法提供新思路.

## 同行评价

本文综述了中药抗肝癌侵袭转移的部分机制, 有一定参考价值。

转移能力。

**2.5 STAT信号通路** JAK/STAT信号通路是目前研究较多的信号通路之一, 能够调节细胞的增殖、凋亡、侵袭转移和血管生成。研究表明JAK/STAT信号通路可以通过调控MMPs、EMT的表达以及微血管生成等来抑制肝癌细胞的侵袭转移<sup>[47-49]</sup>。

Jiang等<sup>[50]</sup>发现砒霜有效成分三氧化二砷( $As_2O_3$ )可通过DNA去甲基化提高miR-491表达, 降低Smad3表达, 导致NF- $\kappa$ B/IL-6/STAT-3信号通路失活, 抑制VEGF表达和血管生成, 抑制肝癌细胞侵袭转移。叶之华<sup>[51]</sup>研究表明地五养肝胶囊可以调节肝癌大鼠EMT/MET失衡、抑制JAK2/STAT3通路, 抑制VEGF的表达, 明显抑制肝癌的进一步进展和转移。

**2.6 调控肿瘤缺氧微环境相关信号通路** 缺氧是中晚期实体肿瘤的普遍特征。缺氧将激发肿瘤血管新生、增强转移能力等适应性应答反应。缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )是肿瘤在缺氧条件下所形成的核转录因子, 与细胞的增殖、迁移、侵袭及EMT的变化密切相关, 因此降低机体细胞中HIF-1 $\alpha$ 水平, 可有效抑制肝癌细胞的侵袭转移。

Duan等<sup>[52]</sup>与常远鸿等<sup>[53]</sup>研究发现缺氧诱导肝癌细胞HepG2增殖和迁移能力的增强可被姜黄素逆转, 姜黄素通过转录后水平促使缺氧HepG2细胞的HIF-1 $\alpha$ 降解失活, 继而抑制HIF-1 $\alpha$ 下游通路激活造成的EMT转变, 抑制肿瘤增殖和迁移侵袭能力。同时李帅帅等<sup>[54]</sup>研究发现姜黄素抑制肿瘤的血管新生可能是通过COX-2/PGE2/HIF-1 $\alpha$ /VEGF途径来实现。周薇等<sup>[55]</sup>发现表没食子儿茶素没食子酸酯可呈剂量依赖性抑制HIF-1 $\alpha$ 和VEGF的蛋白表达, 从而抑制肝癌中肿瘤的缺氧反应, 进而抑制肿瘤血管的生长。谢永财等<sup>[56]</sup>发现不同剂量丹参干预后, 肝癌大鼠血清和肝癌组织中的HIF-1 $\alpha$ 表达逐渐降低, 肝癌组织MVD亦随着丹参干预逐渐降低。说明丹参是通过降低HIF-1 $\alpha$ 的表达, 抑制微血管的生成, 达到抑制肝癌细胞的生长和转移。

## 3 结论

如今对中药抗肝癌侵袭转移机制已经研究到分子生物学水平, 也已取得较大成就。但中药的有效成分比较复杂, 针对侵袭转移相关方面

的研究相对单一, 未能系统的将基因-信号通路-整体之间的相关网络联系在一起, 进一步深入研究以凸显其全面作用机制。有待进一步利用系统生物学的方法, 从基因组学、蛋白质组学和代谢组学等层面对其进行研究, 构建中药有效成分调控机体各层面联系图谱, 进一步应用到成分更为复杂的中药复方上, 有望为抑制肝癌侵袭转移相关方面研究做出更进一步的发展。

## 4 参考文献

- 1 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]
- 2 王浩, 顾劲扬, 丁义涛. 上皮间质转化的分子标志物研究进展. *中华实验外科杂志* 2013; 30: 1781-1782
- 3 郭晨旭, 吴迎春, 朱元章, 田丽莉, 陆怡, 韩聪, 朱国福. 藏族药翼首草正丁醇部位提取物体外抑制人肝癌Hep3B细胞增殖和侵袭转移. *中国实验方剂学杂志* 2015; 21: 100-105
- 4 钱亚云, 金凤, 曹玲, 史有阳, 陆松花, 姜馨, 吉兰芳, 严妍, 李丹, 雍军, 刘延庆. 南蛇藤提取物对人肝癌细胞HepG2上皮间质转化的影响. *世界科学技术-中医药现代化* 2014; 22: 2647-2651
- 5 Zhu PP, Yuan SG, Liao Y, Qin LL, Liao WJ. High level of intercellular adhesion molecule-1 affects prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7254-7263 [PMID: 26109813 DOI: 10.3748/wjg.v21.i23.7254]
- 6 王金果, 刘亚嫔. 甲乙煎影响H22小鼠肝癌组织黏附分子CD54表达的实验研究. *河北中医* 2009; 31: 756-758
- 7 刘燕燕. 消癌平对肝癌细胞侵袭转移的体内外实验研究. 太原: 山西医科大学, 2011
- 8 朱宏波, 杨伟. 氧化苦参碱对人肝癌细胞QGY-7703粘附能力和整合素 $\beta$ 1表达的影响. *宁夏医科大学学报* 2015; 37: 84-86
- 9 Huang YL, Chu YL, Ho CT, Chung JG, Lai CI, Su YC, Kuo YH, Sheen LY, Antcin K, an Active Triterpenoid from the Fruiting Bodies of Basswood-Cultivated Antrodia cinnamomea, Inhibits Metastasis via Suppression of Integrin-Mediated Adhesion, Migration, and Invasion in Human Hepatoma Cells. *J Agric Food Chem* 2015; 63: 4561-4569 [PMID: 25911944 DOI: 10.1021/jf5059304]
- 10 Yao WL, Ko BS, Liu TA, Liang SM, Liu CC, Lu YJ, Tzean SS, Shen TL, Liou JY. Cordycepin suppresses integrin/FAK signaling and epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma. *Anticancer Agents Med Chem* 2014; 14: 29-34 [PMID: 23855336]
- 11 Gao Y, Ruan B, Liu W, Wang J, Yang X, Zhang Z, Li X, Duan J, Zhang F, Ding R, Tao K, Dou K. Knockdown of CD44 inhibits the invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma both in vitro and in vivo by reversing epithelial-mesenchymal transition. *Oncotarget* 2015; 6: 7828-7837 [PMID: 25797261]



- 12 尹天翔, 王燕燕. 人参皂苷R93对人肝癌细胞增殖、迁移、黏附和凋亡的影响及其作用机制. 基础医学与临床 2015; 35: 303-307
- 13 汪增秀. 人参皂苷Rg3、索拉非尼、奥沙利铂不同联合方案抗人肝癌细胞侵袭与转移的实验研究. 南京: 南京中医药大学, 2012
- 14 Borentain P, Carmona S, Mathieu S, Jouve E, El-Battari A, Gérolami R. Inhibition of E-selectin expression on the surface of endothelial cells inhibits hepatocellular carcinoma growth by preventing tumor angiogenesis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016; 77: 847-856 [PMID: 26988221]
- 15 崔灿. L-选择素及其配体在HepG2细胞中的表达及其介导肿瘤转移作用的研究. 蚌埠: 蚌埠医学院, 2012
- 16 蔡岳, 王晓东, 张赤志, 陆定波, 程良斌, 许汉林. 皂荚提取物对肝癌大鼠基质金属蛋白酶抑制因子/基质金属蛋白酶蛋白的影响. 中西医结合肝病杂志 2015; 25: 224-226
- 17 吕红梅, 张庆江. 红景天苷对人肝癌HepG2细胞MMP-1的表达及粘附能力的影响. 中医药学报 2015; 43: 65-66
- 18 余丽芳, 饶智国, 章必成, 王伟星, 刘健. 桑白皮提取物对HepG2细胞增殖和迁移的抑制作用. 华南国防医学杂志 2014; 28: 1057-1060
- 19 李学农, 庄将协.  $\beta$ -榄香烯对人肝癌细胞侵袭转移及相关机制的实验研究. 福建医药杂志 2012; 34: 70-73
- 20 王海生, 谢永财, 张谷风. 活血化瘀药丹参对大鼠肝癌模型MMP-9及MVD的影响. 山西中医 2011; 27: 46-48
- 21 Wang WQ, Liu L, Sun HC, Fu YL, Xu HX, Chai ZT, Zhang QB, Kong LQ, Zhu XD, Lu L, Ren ZG, Tang ZY. Tanshinone IIA inhibits metastasis after palliative resection of hepatocellular carcinoma and prolongs survival in part via vascular normalization. *J Hematol Oncol* 2012; 5: 69 [PMID: 23137165 DOI: 10.1186/1756-8722-5-69]
- 22 孙燕, 张爱琴, 邵宇宇. 芍药软肝剂对荷H22肝癌小鼠免疫功能及VEGF、PCNA表达的影响. 中国中医急症 2015; 24: 590-592
- 23 王艳丽, 宋涛, 胡雅楠, 卢新兰, 张雅欣, 刘恩岐, 和水祥. 柴胡皂苷d对实验性大鼠肝癌Ang-2及VEGF表达的影响. 西安交通大学学报 2013; 34: 664-668
- 24 Huang XY, Wang L, Huang ZL, Zheng Q, Li QS, Tang ZY. Herbal extract "Songyou Yin" inhibits tumor growth and prolongs survival in nude mice bearing human hepatocellular carcinoma xenograft with high metastatic potential. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135: 1245-1255 [PMID: 19277711 DOI: 10.1007/s00432-009-0566-8]
- 25 山广志, 邱慧颖, 史国军, 叶循雯. 健脾柔肝汤对荷肝癌H22小鼠肿瘤组织VEGF表达的影响. 中华中医药学刊 2014; 32: 2465-2468
- 26 史国军, 山广志, 邱慧颖. 健脾柔肝汤对肝癌小鼠癌组织VEGF及MVD表达影响的研究. 中国中医药科技 2014; 21: 627-629
- 27 王雅楠, 曹蕊, 朱聪, 吴雄志. 夏枯草硫酸多糖对肝癌血管生成的作用及机制研究. 中国肿瘤临床 2014; 41: 758-761
- 28 华东, 客蕊, 刚宏林, 王志国. 独角莲提取物对H22肝癌小鼠移植瘤bFGF表达影响的研究. 中医药信息 2011; 28: 97-100
- 29 左小东, 崔永安, 秦叔逵, 张锐. 乌骨藤制剂对人肝癌细胞株VEGF和bFGF表达的影响. 临床肿瘤学杂志 2010; 15: 1062-1065
- 30 高建芝, 王永玲, 李佳, 姬祥, 韦立新. 姜黄素对miR-21靶控的信号转导蛋白K-ras的影响. 临床与实验病理学杂志 2014; 12: 1409-1411
- 31 黄春龙, 张继红, 毛帅, 邓量, 许峰峰, 韩明. 槲皮素调节RhoC表达抑制肝细胞癌侵袭转移的研究. 中国实验外科杂志 2015; 32: 1888-891
- 32 Liao JC, Lee KT, You BJ, Lee CL, Chang WT, Wu YC, Lee HZ. Raf/ERK/Nrf2 signaling pathway and MMP-7 expression involvement in the trigonelline-mediated inhibition of hepatocarcinoma cell migration. *Food Nutr Res* 2015; 59: 29884 [PMID: 26699938 DOI: 10.3402/fnr.v59.29884]
- 33 冯子强, 左国伟, 石庆强, 赵绿翠, 罗念, 游智梅, 夏菁, 李丹阳, 李静, 陈地龙. 人参皂苷Rh2抑制肝癌HepG2细胞迁移的实验研究. 中国免疫学杂志 2015; 31: 61-65
- 34 陈永安, 程蕾, 苗洁琼, 汪晨, 凌昌全. 雷公藤甲素抑制人肝癌MHCC97H细胞侵袭转移的实验研究. 福建中医药大学学报 2012; 22: 22-24
- 35 Gai JQ, Sheng X, Qin JM, Sun K, Zhao W, Ni L. The effect and mechanism of bufalin on regulating hepatocellular carcinoma cell invasion and metastasis via Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway. *Int J Oncol* 2016; 48: 338-348 [PMID: 26648168 DOI: 10.3892/ijo.2015.3250]
- 36 程旸, 贺松其, 朱云, 范钦, 杨爽, 陈瑞. 鳖甲煎丸抑制肝癌细胞增殖、黏附及侵袭作用的实验研究. 中国中西医结合杂志 2013; 33: 664-667
- 37 孙海涛, 贺松其, 文彬, 贾文燕, 樊尔艳, 郑艳. 鳖甲煎丸对肝癌细胞中Wnt信号分子Wnt/ $\beta$ -catenin、GSK-3 $\beta$ 及靶基因CD44v6、VEGF的影响. 南方医科大学学报 2014; 34: 1454-1458
- 38 文彬, 孙海涛, 贺松其, 程旸, 贾文燕, 樊尔艳, 庞杰. 鳖甲煎丸对Wnt信号通路中 $\beta$ -catenin/TCF4复合物活性及信号分子cyclinD1、MMP-2的影响. 南方医科大学学报 2014; 34: 1758-1762
- 39 赵琳琳, 陈剑群, 徐学军. 姜黄素对肝癌细胞Bel7402、QGY7703增殖凋亡及Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路的影响. 中华临床医师杂志(电子版) 2013; 7: 4902-4906
- 40 Hu B, Sun D, Sun C, Sun YF, Sun HX, Zhu QF, Yang XR, Gao YB, Tang WG, Fan J, Maitra A, Anders RA, Xu Y. A polymeric nanoparticle formulation of curcumin in combination with sorafenib synergistically inhibits tumor growth and metastasis in an orthotopic model of human hepatocellular carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 468: 525-532 [PMID: 26482853 DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.10.031]
- 41 Yuxian X, Feng T, Ren L, Zhengcai L. Tanshinone II-A inhibits invasion and metastasis of human hepatocellular carcinoma cells in vitro and in vivo. *Tumori* 2009; 95: 789-795 [PMID: 20210245]
- 42 董云巧, 马文丽, 顾金保, 郑文岭. 华蟾素注射液对HepG2细胞NF- $\kappa$ B通路的影响. 南方医科大学学报 2010; 30: 137-142
- 43 李井彬, 柯善栋, 胡少明. 黄连素通过NF- $\kappa$ B信号通路对TNF- $\alpha$ 诱导的VEGF表达的影响. 华中科技大学学报 2014; 43: 386-390
- 44 孙海榕, 王璐瑜, 王忠鑫. 白藜芦醇苷通过抑制microRNA-21表达抑制肝癌细胞增殖和迁移. 中国生物化学与分子生物学报 2015; 31: 1220-1226
- 45 章尤权, 王清泰, 陈旭征, 魏建成. 白花蛇舌草对人肝癌HepG2细胞裸鼠皮下移植瘤PI3K/Akt信号通

- 路的影响. 肿瘤基础与临床 2015; 28: 277-280
- 46 林跃虹, 倪建新. 大黄素基于PTEN-PI3K/AKT信号转导通路对SMMC-7721细胞侵袭的影响. 中国中医药科技 2014; 21: 87
- 47 祝普利, 王德盛, 周亮, 苟泽鹏, 张勇, 孙伟, 何勇, 窦科峰. STAT3通过调控基质金属蛋白酶参与肝癌的侵袭. 现代生物医学进展 2013; 13: 2001-2004
- 48 舒宝莲, 郑新平, 王晓洋, 伍友兴, 桂若虎. TGF- $\beta$ 1诱导人肝癌细胞HepG2上皮间质转化及对JAK-STAT3信号通路的影响. 肿瘤药学 2014; 4: 336-340
- 49 庞林宾, 王洪林, 王晔飞, 李洪涛, 宋立文, 刘波. JAK2/STAT3通路在肝癌细胞侵袭及血管生成拟态中的作用. 第三军医大学学报 2012; 34: 1862-1865
- 50 Jiang F, Wang X, Liu Q, Shen J, Li Z, Li Y, Zhang J. Inhibition of TGF- $\beta$ /SMAD3/NF- $\kappa$ B signaling by microRNA-491 is involved in arsenic trioxide-induced anti-angiogenesis in hepatocellular carcinoma cells. *Toxicol Lett* 2014; 231: 55-61 [PMID: 25196641 DOI: 10.1016/j.toxlet.2014.08.024]
- 51 叶之华. 地五养肝胶囊对Solt-Farber二步法肝癌大鼠模型的肝癌发生发展的影响及其机制. 武汉: 湖北中医药大学, 2015
- 52 Duan W, Chang Y, Li R, Xu Q, Lei J, Yin C, Li T, Wu Y, Ma Q, Li X. Curcumin inhibits hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ -induced epithelial-mesenchymal transition in HepG2 hepatocellular carcinoma cells. *Mol Med Rep* 2014; 10: 2505-2510 [PMID: 25216080 DOI: 10.3892/mmr.2014.2551]
- 53 常远鸿, 江梅, 刘凯歌, 李徐奇. 姜黄素对缺氧诱导的人原发性肝癌细胞HepG2上皮细胞间充质转化的影响. 中国中西医结合杂志 2013; 33: 1102-1106
- 54 李帅帅, 孙军. 姜黄素对人肝癌细胞BEL-7402中环氧化酶-2表达影响的研究. 中国医科大学学报 2014; 43: 222-225
- 55 周薇, 戴奇刚, 邓鑫, 荣李君, 王英桂. EGCG对人肝癌SMMC-7721细胞增殖抑制作用及对缺氧反应的影响. 中国医药指南 2013; 15: 92-95
- 56 谢永财, 王海生, 张谷风. 丹参对肝癌大鼠模型缺氧诱导因子-1 $\alpha$ 及微血管密度的影响. 福建中医药大学学报 2012; 22: 14-17

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍







Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
8226 Regency Drive, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079



9 771009 307056