

靶向 PI3K/Akt 信号通路中医药治疗胃癌的研究进展

陈小霞^{1,2}, 陈国忠², 梁毅锋^{1,2}, 谢彩杏^{1,2}, 杨昕¹, 郑日辉¹

(1. 广西中医药大学, 广西南宁 530001; 2. 广西中医药大学第一附属医院, 广西南宁 530001)

摘要: 胃癌是一种具有强烈侵袭性和高度异质性的肿瘤,常涉及多条信号通路的活化。磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt) 信号通路作为经典的癌症信号转导通路之一,因能诱导多种细胞因子表达,近年来正成为胃癌的研究热点。与此同时,中医药是历史悠久的经验医学,具有独特的整体协调能力干预胃癌的发生发展。因此,以 PI3K/Akt 信号通路为基点,系统分析近年来学者们运用中医药治疗胃癌的研究,涉及胃癌细胞增殖、凋亡、侵袭转移、生长周期、自噬和耐药性等多个生物学途径,有利于明确中医药通过 PI3K/Akt 信号通路干预胃癌的过程,为胃癌的治疗提供新的方向。

关键词: 中医药; PI3K/Akt 信号通路; 胃癌; 研究进展; 作用机制

中图分类号: R273.352

文献标志码: A

文章编号: 1673-7717(2022)03-0125-06

Targeted Intervention of PI3K/Akt Signaling Pathway in Treatment of Gastric Cancer with Traditional Chinese Medicine

CHEN Xiaoxia^{1,2}, CHEN Guozhong², LIANG Yifeng^{1,2}, XIE Caixing^{1,2}, YANG Xin¹, ZHENG Rihui¹

(1. Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530001, Guangxi, China;

2. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530001, Guangxi, China)

Abstract: Gastric cancer is a highly aggressive and highly heterogeneous tumor, often involving the activation of multiple signaling pathways. Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt) signaling pathway, as one of the classical cancer signal transduction pathways, has become a research hotspot in gastric cancer in recent years because it can induce the expressions of a variety of cytokines. At the same time, traditional Chinese medicine has a long history of empirical medicine, with a unique overall coordination ability to interfere with the occurrence and development of gastric cancer. Therefore, based on the PI3K/Akt signaling pathway, this article systematically analyzes the research on the use of traditional Chinese medicine in the treatment of gastric cancer by scholars in recent years, involving multiple organisms such as gastric cancer cell proliferation, apoptosis, invasion and metastasis, growth cycle, autophagy and drug resistance. The scientific approach is conducive to clarifying the process of traditional Chinese medicine intervening in gastric cancer through the PI3K/Akt signaling pathway, and provides a new direction for the treatment of gastric cancer.

Keywords: traditional Chinese medicine; PI3K/Akt signaling pathway; gastric cancer; mechanism of action

胃癌是我国发病率最高的消化道恶性肿瘤,死亡率远高于世界平均水平^[1]。据全球最新的流行病学统计报道,我国胃癌每年死亡病例超过全球同期胃癌总死亡数的 8.2%^[2]。尽管当前西医的手术和化疗方式已提高了胃癌的临床疗效,但是胃癌的发生发展是一个由多基因、多信号通路交叉作用的复杂过程,化疗的单一靶点作用关系已然不能满足医疗的需求^[3]。随着中医药事业的发展,较多研究发现,中医药具有多成分、多靶点的药效作用,能整体调节机体的异常活动,且不良反应少,正契合胃癌复杂的病情特点^[4]。考虑磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt) 信号通路是癌症分子生物学标志

物和靶向治疗的热点^[5],能够影响多种肿瘤形成过程,包括乳腺癌^[6]、结肠癌^[7]、肝癌^[8]等。在此背景下,将中医宏观的调控与西医微观的实验相结合进行综述,可阐明中医药治疗胃癌与 PI3K/Akt 信号通路的关系,为将来运用中医药进行综合的靶向研究提供科学依据,充分发挥中医药治疗胃癌的优势。

1 PI3K/Akt 信号通路与胃癌的关系

随着医学技术的发展,目前临床中积累了大量胃癌基因表达谱,通过干预细胞因子和信号通路来防控胃癌,已成为近年来的研究方向。PI3K 是脂质激酶家族的成员之一,能磷酸化肌醇磷脂中 3-OH 基团的肌醇环,为含 PH 结构域的信号蛋白提供停靠位点,例如丝氨酸/苏氨酸(ser/thr) 激酶,PKB 激酶(通常称为 Akt 的 PKB)和依赖磷酸肌醇的蛋白激酶-1(PDK1)。根据信号通路和结构的调节,PI3K 可分为 I、II、III 三类,与癌症更相关的 I 类分为 IA 和 IB 类。其中,IA 类 PI3K 的催化亚基 p110 具有 4 个同工型(α 、 β 、 γ 和 δ),分别由 PIK3CA、PIK3CB、PIK3CG 和 PIK3CD 基因编码。PI3K 的调节

基金项目: 国家自然科学基金(81560758)

作者简介: 陈小霞(1996-),女,广西桂平人,硕士研究生,研究方向: 中医药防治脾胃病。

通讯作者: 陈国忠(1970-),男,江西丰城人,博士,主任医师,博士研究生导师,研究方向: 中医药防治脾胃病。E-mail: cheninj@163.com。

亚基变体又进一步分为 p85 α 、p85 β 和 p55 γ , 具有调节和催化亚基的异二聚体激酶^[9]。Akt 则由激酶区、调节区及尾端三部分构成, 其中激酶区可结合于三磷酸腺苷(ATP), 调节区则发挥丝氨酸/苏氨酸激酶(ser/thr)磷酸化的功能。正常情况下, PI3K/Akt 信号通路容易被多种刺激因子激活, 发挥调节细胞生长、细胞凋亡、细胞周期、蛋白质翻译和代谢等多种生理功能^[10]。例如胰岛素生长因子(IGF)、表皮生长因子(EGF)等刺激细胞后, 常通过自身的酪氨酸残基磷酸化受体酪氨酸激酶(RTK)。PI3K 作为脂质激酶则与这些磷酸化的酪氨酸残基结合, 激活自身的催化亚基, 使磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸磷酸酯(PIP2)磷酸化, 生成磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸酯(PIP3)。并通过二级信使(例如 PIP3)使 Akt 转运到质膜, 将 PDK1 募集到质膜上与 PKB 紧密接近。此时, Akt 则分别被 PDK1 和雷帕霉素多蛋白复合物 2(mTORC2)磷酸化其 Ser473 和 Thr308 残基而完全激活, 协同 mTORC1 在细胞蛋白质合成、转录等过程中发挥丰富的生物学效应^[11]。另外, 磷酸酶和张力蛋白同源物(PTEN)可充当 PIP3 磷酸酶, 通过维持该通路正常激活的稳态充当调节剂。因此, 当 PTEN 基因发生突变, PI3K/Akt 信号通路的关键部分信号传导失调是胃癌发生的主要原因之一^[12]。

在既往的研究中, MENG C 等^[13]对 GEO 数据库中 4 个胃癌的基因表达数据集进行差异分析, 发现 PI3K/Akt 信号通路上显著富集了胃癌的差异基因, 涉及细胞增殖、凋亡和磷酸化等多个生物过程。而 RIQUELMI 等^[14]通过 qPCR 评估来自晚期胃癌患者的 23 个肿瘤和 23 个非肿瘤的胃黏膜样品以及人胃癌 AGS、MKN-28 和 MKN-45 细胞系的基因表达, 发现相对于正常样品, 肿瘤样品和不同的人胃癌细胞系中 PIK3CA、PIK3CB、Akt、mTOR、RPS6KB1 和 EIF4E 的蛋白显著高表达, 而 PTEN 显著低表达。类似结果的是, 国内研究人员^[15-16]在胃癌患者的胃癌和癌旁组织中也发现 p-Akt(Akt 磷酸化水平)、p-mTOR(mTOR 磷酸化水平)的过度表达, PTEN 过度抑制。尤其在低分化、TNM 分期为 III+IV 期的胃癌组织中蛋白表达差异更明显。表明 PI3K/Akt 信号通路的靶基因和上下游因子, 如 PTEN、Akt、mTOR、p-Akt 和 p-mTOR 等积极参与到胃癌细胞分化、增殖凋亡等生物学行为中^[17]。可见靶向干预 PI3K/Akt 信号通路治疗胃癌存在切实可靠性。

2 中医对胃癌的认识及经验积累

中医古籍中没有胃癌的病名, 关于胃癌的论述主要见于“噎膈”“积聚”“胃痛”“反胃”等疾病中。中医证型主要见于瘀毒内阻、脾胃气虚证。有学者总结各地名老专家辨治胃癌的经验^[18], 认为胃癌发病是源于素体脾胃亏虚, 复加外感六淫, 饮食失调、情志紊乱等多种因素, 导致气血痰湿毒等多种病理产物夹杂的结果。正所谓“夫众病积聚, 皆起于虚”“正气虚则成岩”。正是胃癌细胞侵袭人体正常组织, 破坏机体功能而发生恶变的过程。刘沈林教授作为知名的中医肿瘤专家, 所提“脾虚毒蕴”之论^[19], 也揭示了癌症毒根深藏, 耗损正气, 纠缠难清, 广泛侵袭的核心病机。在治疗上, 他认为, 人体是一个统一的整体, 中医药能协调机体内阴阳平衡, 纠正肿瘤紊乱的气机, 达到驱逐邪气癌毒、抑制甚至杀死癌细胞的目的。同时, 中医药具有“同病异治”“异病同治”的特色理论, 在改善胃癌细胞生存的微环境, 调节各类细胞和细胞外基质等的异常表达上

具有明显优势, 能多环节地影响胃癌细胞生长过程^[20]。临床上通过中医药调理胃癌患者体质、填充后天气血精髓, 提高胃癌患者生存周期、维持患者生活质量的情况也不在少数^[21]。但是, 区别于西医个体实验的直接结果, 中医药讲究四诊合参、脏腑阴阳的整体观, 在治疗胃癌中发挥的具体作用机制尚不完全清晰, 临床应用缺乏认可和支撑。因此, 借助分子生物学和 PI3K/Akt 癌症信号通路的热点, 明确中医药治疗胃癌的作用方向, 将有利于中医药的开发与应用。

3 靶向干预 PI3K/Akt 信号通路中医药治疗胃癌的过程

3.1 中医药干预胃癌细胞的增殖、凋亡

胃癌的形成源于细胞增殖和细胞死亡之间的不平衡, 逃避凋亡和无限增殖是癌症的主要特征。PI3K/Akt 信号通路的异常活化与过度表达, 对胃癌的发生、发展起着推动的作用。中医药靶向干预 PI3K/Akt 信号通路, 诱导胃癌细胞凋亡、抑制胃癌细胞增殖是最基础的作用^[22]。在前期报道中, 研究人员们发现姜黄素^[23]、二氢丹参酮^[24]、复方蜥蜴散^[25]均能下调 PI3K、p-PI3K、Akt、p-Akt 的蛋白表达水平。与对照组相比, 在相同时间内, 中药组中胃癌细胞存活率最低, 凋亡率最高, 增殖显著受到抑制, 并且呈浓度依赖性。表明中医药能在 PI3K/Akt 信号通路中发挥抗胃癌作用。类似地, 樊玉祥等^[26-27]重视对新疆道地药材骆驼蓬提取物 β - 咪啉类生物碱的研究, 他们认为骆驼蓬味辛苦, 性凉, 有毒, 具有消肿毒之功效。曾在中药组中检测到人胃癌 SGC-7901 细胞的 PTEN 的 mRNA 和蛋白表达增加, PI3K、p-PI3K、Akt、p-Akt 的 mRNA 和蛋白低表达。与空白对照组和阳性对照组相比, 差异有统计学意义。并且在裸鼠移植瘤组织中, 高剂量的中药组胃癌细胞凋亡率、组织抑瘤率最高, 提示 β - 咪啉类生物碱诱导胃癌细胞凋亡、抑制增殖与干预了 PTEN/PI3K/Akt 信号通路有关。另一方面, 游莉等^[28]使用 PI3K/Akt 信号通路的激动剂 IGF-1 预处理人胃癌 AGS 细胞, 明显明显抵消了红景天苷单用时, 抗凋亡蛋白 Bcl-2 下调, 促凋亡蛋白 Bax、cleaved-Caspase-3、cleaved-Caspase-9、cleaved-PARP 上调, p-PI3K 和 p-Akt 活性下降的作用机制。同时, 导致胃癌细胞增殖。这从侧面验证了红景天苷通过抑制 PI3K/Akt 信号通路, 激活其下游与细胞凋亡相关的蛋白, 抑制胃癌的形成。与此同时, 冯旻璐等^[29-30]认为木瓜总三萜的抗胃癌作用与 PI3K/Akt 信号通路密切相关。进一步将 PI3K 抑制剂、mTOR 抑制剂、同转染 miR-10a mimic(miRNA 的高水平表达)单独及分别联合木瓜总三萜作用于人胃癌 HGC-27 细胞, 进行多组别间比较。最终发现木瓜总三萜联合诸类试剂的抗胃癌作用比单用更明显。通过上调 miR-10a mRNA 水平, 下调 PI3K、Akt、mTOR、p70S6K 的蛋白表达, 木瓜总三萜在降低胃癌细胞和线粒体活性, 促进细胞凋亡上发挥了显著效应。可见木瓜总三萜在治疗胃癌上有较大的临床应用价值。通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的靶基因和上下游效应因子发挥了主要作用。另外, 舍雅莉等^[31]发现, 敦煌平胃丸及其拆方(活血解毒方)对小鼠 SCG-7901 胃癌皮下荷瘤的有明显的抑制作用。并且检测到 PI3K、Akt、mTOR 的 mRNA 和蛋白表达均下降。提示中药复方也可抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路, 从而抑制瘤体的生长。详见表 1。

3.2 中医药干预胃癌细胞的侵袭转移

与许多原发肿瘤相比, PI3K/Akt 信号通路在胃癌远处转移和淋巴结转移中存在

表1 胃癌细胞增殖、凋亡过程中相关因子的变化

研究人员	研究用药	研究对象	表达水平	参考文献
王彩艳	姜黄素	人胃癌 MGC - 803 细胞	下调: p - PI3K、p - Akt 的蛋白表达; 呈浓度依赖性	[23]
钟广俊	二氢丹参酮	人胃癌 MKN - 45 细胞	下调: PI3K、p - Akt 的 mRNA 和蛋白表达; 胃癌细胞存活率; 呈浓度依赖性 上调: 胃癌细胞凋亡率	[24]
艾梦环	复方蜥蜴散	人胃癌 MGC - 803 细胞	下调: Akt、p - Akt 的蛋白表达	[25]
樊玉祥	β - 咔啉类生物碱	人胃癌 SGC - 7901 细胞及裸鼠异体移植瘤	下调: PI3K、p - PI3K、Akt、p - Akt 的 mRNA 和蛋白表达; 呈剂量依赖性 上调: PTEN 的 mRNA 和蛋白表达	[26 - 27]
游莉	红景天苷	人胃癌 AGS 细胞	下调: Bcl - 2、p - PI3K、p - Akt 的蛋白表达 上调: Bax、cleaved - Caspase - 3、cleaved - Caspase - 9、cleaved - PARP 的蛋白表达 IGF - 1 处理后: 蛋白表达水平与上面相反	[28]
冯昱璐	木瓜总三萜	人胃癌 HGC - 27 细胞	下调: PI3K、Akt、mTOR、p70S6K 的蛋白表达及其磷酸化 上调: miR - 10a 的 mRNA 表达	[29 - 30]
舍雅莉	敦煌平胃丸及其拆方	小鼠皮下移植瘤	下调: PI3K、Akt、mTOR 的 mRNA 和蛋白表达 上调: 抑瘤率	[31]

表2 胃癌细胞侵袭转移相关因子的变化

研究人员	研究用药	研究对象	表达水平	参考文献
李沐涵	没食子酸	人胃癌 MGC - 803 细胞	下调: p - PI3K、p - Akt、MMP2、MMP9 的蛋白表达 使用 PI3K 抑制剂: 增强上述蛋白表达	[33]
Song	斑蝥素	人胃癌 MGC - 803、BGC - 823 细胞	下调: CCAT1、MDM2、MMP - 9、MMP - 2、PI3K、p - PI3K、Akt、p - Akt; 呈浓度依赖性 上调: PTEN、E - cadherin	[35]
Wu	芥子内酯	人胃癌 AGS、NCI - N87 细胞	下调: N - cadherin、Snail、MMP - 2、MMP - 9、uPA、FAK、RhoA、p - PI3K、p - Akt、p - mTOR; 呈浓度依赖性 上调: E - cadherin、TIMP - 1、TIMP - 2	[37]

明显高表达,具备下游细胞因子活性,如作为癌症负调控因子的小鼠双分子2同源物(MDM2)、能水解外膜蛋白的基质金属蛋白酶(MMP)等,增加肿瘤细胞侵袭转移的能力^[32]。如国内人员发现^[33],牡丹皮和芍药中含有的没食子酸通过抑制PI3K、Akt蛋白的磷酸化水平,抑制MMP2、MMP9的活性,降解细胞外基质,抑制胃癌的侵袭转移。使用PI3K抑制剂作用于人胃癌MGC - 803细胞后,以上细胞蛋白表达结果更明显。另外,E - 钙黏蛋白(E - cadherin)的缺失和n - 钙黏素(N - cadherin)、波形蛋白(Vimentin)、锌脂蛋白(Snail)的上调关系胃癌细胞上皮 - 间质转化(epithelial - mesenchymal transition, EMT)过程。通过EMT,上皮细胞失去自身特性,获得某些间充质细

胞的表型,具备侵袭、转移等特性,从而增加了癌症扩散的机率^[34]。因此,减弱肿瘤细胞间黏附能力和增强运动能力,是中医药阻止胃癌侵袭转移的方向。国外人员^[35]用不同浓度的斑蝥素分别作用于人胃癌MGC - 803、BGC - 823细胞,检测到胃癌细胞中CCAT1、PI3K、p - PI3K、Akt、p - Akt、MDM2、MMP - 9、MMP - 2的蛋白下调和PTEN、E - cadherin的蛋白上调。其中,CCAT1是一种致癌增强子RNA(eRNA),在胃癌中处于高表达,与肿瘤直径、静脉/淋巴管浸润转移水平明显相关^[5]。其通过调节转录可激活PTEN/PI3K/Akt信号通路。反之,如研究所示,斑蝥素通过下调CCAT1即可抑制PTEN/PI3K/Akt信号通路,干预MDM2、MMP表达,增强细胞间黏附能力,一定程度上减缓胃癌细胞迁移过程^[36]。对此,WU Y J等^[37]提出相似的观点。在观察用芥子内酯处理过的人胃癌AGS、NCI - N87细胞时,可见细胞胞浆和细胞核中E - cadherin、N - cadherin和Snail的蛋白表达明显发生改变,胃癌细胞的侵袭转移作用随芥子内酯浓度的增加而增强。免疫组化显示,芥子内酯抑制了尿激酶纤维蛋白溶酶原激活物(uPA)、MMP - 2、MMP - 9、FAK、RhoA、p - PI3K、p - Akt、p - mTOR的蛋白表达,上调了MMP组织抑制剂(TIMP - 1/-2)的表达。考虑芥子内酯具有多重功效,通过抑制FAK/PI3K/Akt/mTOR信号通路,影响下游的uPA、RhoA,从而激活MMP - 2、MMP - 9,阻止胃癌细胞的EMT和侵袭转移^[38]。这充分体现了中医药在PI3K/Akt信号通路多靶向的效应关系^[39]。详见表2。

3.3 中医药干预胃癌细胞周期 哺乳动物的细胞周期调控着人体正常组织的生长、凋亡。PI3K/Akt信号通路能促进细胞蛋白合成及有丝分裂、加速细胞周期进程,当其异常活动时,通过诱导细胞周期蛋白依赖性激酶(CDKs)、调节亚基 - 细胞周期蛋白(Cyclin)等关键蛋白的过度表达,可导致胃癌的发生。因此,中医药调控此通路相关蛋白的表达,相当于间接恢复细胞内环境的稳定^[40]。YU J等^[41]从“肿瘤 - 微环境”的中医药理论出发,自拟滋阴化痰汤(百合、半夏、白花蛇舌草),对人胃癌HGC - 27、MGC - 803、HGC - 27细胞和裸鼠皮下移植瘤进行实验,发现中药组的胃癌细胞停滞在G0/G1期,肿瘤生长受到抑制,PI3K/Akt信号通路中的PI3K、Akt活性下降,细胞周期的靶基因CyclinD1水平下调。表明中医药能通过PI3K/Akt信号通路影响胃癌细胞周期蛋白的表达,具备恢复细胞正常生理功能的潜力。另外,中药莲心碱是一种具有抗癌活性的生物碱,其产生的活性氧类(ROS)可以影响胃癌的细胞周期,促进凋亡^[42]。其机制可能是通过抑制PI3K/Akt信号通路的活化,下调CyclinD1、CDK4、Bcl - 2表达,上调Bax、Caspase - 3、Caspase - 9表达,增加早期和晚期细胞凋亡。当使用ROS清除剂NAC时,以上细胞因子的表达则显著逆转,裸鼠异体移植瘤生长加速^[43]。由此可知,莲心碱具有级联放大效应,通过ROS/PI3K/Akt信号通路,在阻止胃癌恶性进展中发挥着重要作用。详见表3。

3.4 中医药干预胃癌细胞自噬 近几年,关于细胞自噬的研究一直位于自然生命科学领域的热点^[44]。甘草是药之国老,《本草纲目》谓其入脾胃,能解百毒。ZHANG X R等^[45]则在甘草中提取主要成分:异甘草素(ISL),在人胃癌MKN - 28细胞中检测与自噬相关的微管相关蛋白1轻链3(LC3)、酵母ATG6同源物(Beclin 1)、泛素结合蛋白 - 1(p62)的表达水平。结果

与空白组相比, ISL组 LC3II/LC3I 比值和 Beclin 1 表达明显上调, 而 p62、p-Akt、p-mTOR 表达明显下调。提示 ISL 可抑制 PI3K/Akt 信号通路, 引起胃癌细胞的自噬反应。这和芹菜素的作用相一致^[46], 并且孙悦采用自噬抑制剂氯喹或 3-甲基腺苷联合芹菜素(联合组)预处理人胃癌 SGC-7901 细胞后, LC3 II、Beclin 1 为正常表达水平。但是, 联合组中胃癌细胞凋亡率和 PARP 凋亡蛋白的表达却明显高于芹菜素组。这可能与抑制剂抑制芹菜素诱导的细胞自噬, 但不影响芹菜素诱导胃癌细胞凋亡有关。为进一步明确中医药的自噬机制, 陈伟妍等^[47]将熊果酸作用于人胃癌 MGC-803 细胞, 拓展检验水平。发现治疗组中 Bax、LC3B 和 ULK1 自噬蛋白的表达显著上调, Bcl-2 及 I 型的 PI3K、p-Akt、p-mTOR 蛋白的水平显著下调。考虑与熊果酸抑制 PI3K/Akt 信号通路, 激活自噬因子, 诱导胃癌细胞凋亡有关。另外, 最新的研究显示^[10], 大蓟的果胶苷元成分(PEC)能显著降低人胃癌 AGS、MKN-28 细胞中 p-PI3K、p-Akt 的表达水平, 引起关键蛋白 p-mTOR 异常表达, 从而导致其下游因子磷酸化水平急性下降, 如 p-p70S6K、4E-BP1、p-eIF4E 等。同时, PEC 通过降低 PI3K/Akt 信号通路活性, 诱导 LC3-II 转化, 促进 Beclin 1、Caspase-3、Caspase-7 上调, procaspase-8 和 procaspase-3 下调及 PARP 裂解, 多途径地增强胃癌细胞的自噬和凋亡作用。因此, 以上结果表明, 中医药通过 PI3K/Akt 信号通路可激活细胞自噬和凋亡双重过程, 降低胃癌的发生率^[48]。详见表 4。

表 3 胃癌细胞周期相关因子的变化

研究人员	研究用药	研究对象	表达水平	参考文献
YU J	滋阴化痰汤	人胃癌 HGC-27、MGC-803、HGC-27 细胞和裸鼠皮下移植瘤	下调: PI3K、Akt、CyclinD1	[41]
YANG JH	莲心碱	人胃癌 BGC-823、SGC-7901 细胞和裸鼠异体移植瘤	下调: p-PI3K、p-Akt、CyclinD1、CDK4、Bcl-2 上调: ROS、Bax、Caspase 3、Caspase 9; 凋亡率 NAC 处理后: 蛋白表达水平与上面相反	[43]

3.5 中医药干预胃癌的其他作用机制 关于中医药介入治疗胃癌的研究有很多, 对于新兴方向我们仍可进一步深入挖掘。PI3K/Akt 信号通路作为人类癌症中最频繁被激活的信号转导通路之一, 不可避免地涉及临床用药敏感性和耐药性的问题^[49]。而中医药有丰富的药效作用, 在治疗胃癌的同时也可调和西药的耐药性, 协同增强抗癌效应。据调查, 曲妥珠单抗在治疗胃癌过程中 1 年内容易发生细胞逃逸, 与癌症信号通路改变相关^[50]。王亚坤等^[51]将红豆杉提取物与曲妥珠单抗联合使用在接种了人 HER2 阳性耐药胃癌 NCI-N87 细胞的荷瘤裸鼠, 检测到裸鼠移植瘤中 PI3K、Akt、mTOR 的 mRNA 和蛋白水平较单用曲妥珠单抗的下降更明显, 细胞凋亡率更高。因此, 可认为含有抗癌活性的红豆杉提取物通过干预 PI3K/Akt 信号通路, 抑制 HER2 表达, 能改善曲妥珠单抗的耐药性。而王丽君等^[52]以人顺铂(cDDP)耐药胃癌 SGC-7901 细胞为研究对象, 发现汉黄芩苷与 PI3K 抑制剂均可抑制 PI3K/Akt 信号

通路的 Akt 磷酸化, 增加 ROS、cleaved Caspase-3 含量, 下调 Nr2 蛋白水平。相应地, 使用 NAC 减轻 ROS 含量后, 细胞表达明显改变。表明汉黄芩苷通过诱导 ROS 在细胞内积累, 抑制 PI3K/Akt/Nrf2 信号通路, 可触发 cDDP 的氧化应激损伤, 增加胃癌细胞凋亡。而这将有利于 cDDP 在临床上发挥更大的作用。另外, 刘宁宁等^[53]将健脾解毒方作用于幽门螺杆菌感染的人胃癌 MKN-45 细胞, 发现与血管生成密切相关的 VEGF 蛋白表达明显下调, 同时降低了 PTEN、p-PTEN、Akt、p-Akt 的表达。暗示这可能是中医药从 PTEN/PI3K/Akt 信号通路影响胃癌血管生成的新方向。

表 4 胃癌细胞自噬相关因子的变化

研究人员	研究用药	研究对象	表达水平	参考文献
ZHANG XR	异甘草素	人胃癌 MKN-28 细胞	下调: p-Akt、p-mTOR、p62 上调: LC3II/LC3I、Beclin 1	[45]
孙悦	芹菜素	人胃癌 SGC-7901 细胞	下调: p-Akt、p-mTOR 上调: LC3 II、Beclin-1; 自噬率 自噬抑制剂处理后芹菜素组上调: PARP; 凋亡率	[46]
陈伟妍	熊果酸	人胃癌 MGC-803 细胞	下调: Bcl-2、I 型的 PI3K、p-Akt、p-mTOR 上调: Bax、LC3B、ULK1	[47]
LEE H J	大蓟的果胶苷元	人胃癌 AGS、MKN-28 细胞	下调: p-PI3K、p-Akt、p-mTOR、p-p70S6K、4E-BP1、p-eIF4E、procaspase-8、procaspase-3 上调: Beclin 1、LC3-I、LC3-II、PARP、cleaved Caspase-3、cleaved Caspase-7	[10]

4 展望

胃癌根于脾胃、损及脾胃, 复加手术、放化疗对机体的不良反应, 常导致机体正虚邪恋, 缠绵难愈。中药治疗胃癌具有扶正祛邪、标本兼治的多维度作用关系, 对人体损伤较少, 同时可提高患者免疫力, 恢复胃肠道正常功能, 具有明显的发展潜力^[54]。本文遵从多角度、多层次的研究原则, 对不同药物引起不同胃癌细胞株的变化进行分析, 证实中医药可靶向干预 PI3K/Akt 信号通路, 影响胃癌细胞增殖、凋亡、侵袭转移、生长周期、自噬和耐药性等多个生物过程。但是, PI3K/Akt 信号通路涉及的面较广, 作用于细胞分裂、增殖、转录和翻译等多个重要环节, 部分作用机制尚不清晰。因此, 仍需在今后的研究中逐步丰富并完善研究层次, 深入挖掘中医药潜在的疗效机制。这将有利于开发具有抗癌活性且靶点丰富的新型中药, 对开辟中医药综合治疗方法上具有重要的临床参考价值。

参考文献

- [1] GOETZE O T, AL-BATRAN S E, CHEVALLAY M, et al. Multimodal treatment in locally advanced gastric cancer [J]. Updates Surg, 2018, 70(2): 173-179.
- [2] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA: a cancer journal for clinicians, 2018, 68(6): 394-424.
- [3] LI L, ZHANG S, XIE D, et al. Dual inhibitor of PI3K and mTOR (NVP-BEZ235) augments the efficacy of fluorouracil on gastric cancer chemotherapy [J]. OncoTargets and therapy, 2018, 11:

- 6111-6118.
- [4] 郑琦,侯炜.基于网络药理学探讨黄连-吴茱萸治疗胃癌的作用机制[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(7):204-210.
- [5] OSCAR T, ISMAEL R, PAMELA L, et al. The PI3K/AKT/mTOR pathway is activated in gastric cancer with potential prognostic and predictive significance[J]. Virchows Arch, 2014, 465(1):25-33.
- [6] QIN H J, LIU L L, SUN S, et al. The impact of PI3K inhibitors on breast cancer cell and its tumor microenvironment[J]. PeerJ, 2018, 6: e5092.
- [7] NARAYANANKUTTY A. PI3K/Akt/mTOR Pathway as a therapeutic target for colorectal cancer: A review of preclinical and clinical evidence[J]. Current Drug Targets, 2019, 20(12):1217-1226.
- [8] GOLOB-SCHWARZL N, KRASSNIG S, TOEGLHOFER A M, et al. New liver cancer biomarkers: PI3K/AKT/mTOR pathway members and eukaryotic translation initiation factors[J]. European Journal of Cancer, 2017, 83:56-70.
- [9] YUAN T L, CANTLEY L C. PI3K pathway alterations in cancer: variations on a theme[J]. Oncogene, 2008, 27(41):5497-5510.
- [10] LEE H J, VENKATARAMA G S V, KIM S M, et al. Pectolarigenin induced cell cycle arrest, autophagy and apoptosis in gastric cancer cell via PI3K/AKT/mTOR signaling pathway[J]. Nutrients, 2018, 10(8).
- [11] SINGH S S, YAP W N, ARFUSO F, et al. Targeting the PI3K/Akt signaling pathway in gastric carcinoma: A reality for personalized medicine? [J]. World journal of gastroenterology, 2015, 21(43):12261-12273.
- [12] HU M, ZHU S, XIONG S, et al. MicroRNAs and the PTEN/PI3K/Akt pathway in gastric cancer(Review) [J]. Oncol Rep, 2019, 41(3):1439-1454.
- [13] MENG C, XIA S, HE Y, et al. Discovery of Prognostic Signature Genes for Overall Survival Prediction in Gastric Cancer[J]. Computational and mathematical methods in medicine, 2020, 2020:5479279.
- [14] RIQUELME I, TAPIA O, ESPINOZA J A, et al. The Gene Expression Status of the PI3K/AKT/mTOR Pathway in Gastric Cancer Tissues and Cell Lines [J]. Pathol Oncol Res, 2016, 22(4):797-805.
- [15] 孙海翔,徐余超,陈晓伟,等. PI3K/AKT/mTOR 信号通路相关蛋白在胃癌中表达[J]. 中国公共卫生, 2017(10):1455-1458.
- [16] 刘东刚,白春华,张旭东. PI3K/AKT/MTOR 信号通路关键信号分子在胃癌组织中的表达及与临床特征的关系[J]. 癌症进展, 2018, 16(12):1506-1510.
- [17] FATTAHI S, AMJADI-MOHEB F, TABARIPOUR R, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling in gastric cancer: Epigenetics and beyond [J]. Life Sci, 2020:118513.
- [18] 杨晓慧,李雁.基于专家经验的胃癌辨治探讨[J]. 中医学报, 2018(3):360-362.
- [19] 朱超林,薛维伟,潘宇,等.刘沈林教授胃癌“脾虚毒蕴”学说临床实践[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2013(5):932-934.
- [20] 陈婉珍,胡莹,邵长乐,等.中医药调节胃癌炎症微环境的机制研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(10):2484-2487.
- [21] 王瑾,陈烨文,徐珊,等.四君子汤联合肠内营养支持对胃癌术后生长激素、肿瘤标志物及免疫功能的影响[J]. 中药材, 2017, 40(4):967-969.
- [22] GENG W, ZHANG H Y. Research on the mechanism of HP mediated PI3K/AKT/GSK3 β pathways in gastric cancer [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(3 Suppl):33-37.
- [23] 王彩艳,曲恒怡,尹雯.姜黄素通过磷酸肌醇3-激酶/蛋白激酶B信号通路对胃癌细胞的调控研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(11):1521-1523.
- [24] 钟广俊,王兆军,王道荣,等.二氢丹参酮对人胃癌细胞 MKN-45 增殖和凋亡的影响研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(22):2872-2874.
- [25] 艾梦环,关芳,王骄,等.复方蜥蜴散含药大鼠血清对人 MGC-803 胃癌细胞 TGF- β 及 PI3K/AKT 的影响[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(7):1561-1563.
- [26] 曾凡业,樊玉祥,张洪亮. β -唑啉类生物碱对人胃癌 SGC-7901 细胞增殖、凋亡及 PTEN/Akt 表达的影响[J]. 临床肿瘤学杂志, 2016(2):126-129.
- [27] 樊玉祥,曾凡业,马丽丽,等.骆驼蓬提取物 β -唑啉类生物碱对 SGC-7901 及裸鼠移植瘤组织 PI3K 和 AKT 表达影响[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2020, 27(2):99-105, 113.
- [28] 游莉,黄薇,池祥波,等.红景天武通过抑制 PI3K/AKT 通路促进人胃癌 AGS 细胞凋亡[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(12):1462-1465.
- [29] 李小妹,冯昱璐,张媛媛,等.木瓜总三萜诱导人胃癌细胞 HGC-27 凋亡的作用及机制研究[J]. 中药材, 2019, 42(3):661-665.
- [30] 冯昱璐,许海燕,贺海波,等.木瓜总三萜通过调节 miR-10a 和 PI3K/Akt/mTOR/p70S6K 信号通路诱导胃癌细胞凋亡[J]. 中药材, 2019, 42(12):2929-2935.
- [31] 舍雅莉,赵晓文,李俊杰,等.敦煌平胃丸及其拆方对 SGC-7901 胃癌荷瘤小鼠的抑瘤作用及对 PI3K/Akt/mTOR 信号通路分子表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(5):7.
- [32] XIE F, LING L, VAN DAM H, et al. TGF- β signaling in cancer metastasis [J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2018, 50(1):121-132.
- [33] 李沐涵,程海波,李黎,等.没食子酸通过 PI3K/AKT 信号通路抑制胃癌 MGC-803 细胞侵袭性的研究[J]. 中药新药与临床药理, 2017(1):23-27.
- [34] MITRA A, MISHRA L, LI S. EMT, CTCs and CSCs in tumor relapse and drug-resistance [J]. Oncotarget, 2015, 6(13):10697-10711.
- [35] SONG M, WANG X, LUO Y, et al. Cantharidin suppresses gastric cancer cell migration/invasion by inhibiting the PI3K/Akt signaling pathway via CCAT1 [J]. Chem Biol Interact, 2020, 317:108939.
- [36] OLINER J D, SAIKI A Y, CAENEPEEL S. The Role of MDM2 Amplification and Overexpression in Tumorigenesis [J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2016, 6(6):a026336.
- [37] WU Y J, LIN S H, DIN Z H, et al. Simulariolide Inhibits Gastric Cancer Cell Migration and Invasion through Downregulation of the EMT Process and Suppression of FAK/PI3K/AKT/mTOR and MAPKs Signaling Pathways [J]. Mar Drugs, 2019, 17(12):668.
- [38] ZHAO L, NIU H, LIU Y, et al. LOX inhibition downregulates MMP-2 and MMP-9 in gastric cancer tissues and cells [J]. J Cancer, 2019, 10(26):6481-6490.
- [39] SHIMOBAYASHI M, HALL M N. Making new contacts: the mTOR network in metabolism and signalling crosstalk [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2014, 15(3):155-162.

基于 fMRI 技术探讨针刺治疗脑卒中阴阳经选穴脑效应差异

张元^{1,2}, 李香淑^{1,2}, 鲁海^{1,2}, 赵晓峰^{1,2,3}, 张春红^{1,2,3}

(1. 天津中医药大学第一附属医院针灸临床部, 天津 300193; 2. 天津中医药大学研究生院, 天津 300193;
3. 国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300193)

摘要: 脑卒中是目前人类死亡和致残的主要原因之一, 极大地增加了个人及社会的负担。基于功能磁共振成像技术 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) 从阴阳经选穴方案切入, 以期通过分析近 10 年针刺治疗脑卒中过程中阴阳经穴位、阴经穴位和阴阳经穴位共选在静息态 fMRI (resting-state fMRI, rsfMRI) 和任务态 fMRI (task-based fMRI, tbfMRI) 中所影响脑区的异同, 进而优化临床针刺治疗脑卒中选穴方案, 并对未来针刺治疗脑卒中 fMRI 研究范式提出合理建议。

关键词: 脑卒中; 针刺; fMRI; 阴阳经; 脑效应; 综述

中图分类号: R245.2; R277.743.3

文献标志码: A

文章编号: 1673-7717(2022)03-0130-04

Exploration on Differences of Acupuncture-induced Brain Effects of Stroke by Selection of Acupoints in Yin and Yang Meridians Based on fMRI

ZHANG Yuan^{1,2}, LI Xiangshu^{1,2}, LU Hai^{1,2}, ZHAO Xiaofeng^{1,2,3}, ZHANG Chunhong^{1,2,3}

(1. Clinical Acupuncture Department, First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China;
2. Graduate College, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China;
3. National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300193, China)

Abstract: Stroke is one of the major causes of human death and disability, which greatly increases the burden on individuals and society. This review regarded the meridian-based acupoints selection plan as the basis, and then analyzed the similarities

基金项目: 国家重点研发计划政府间国际科技创新合作重点专项项目(2018YFE0181700)

作者简介: 张元(1996-), 女, 河南洛阳人, 硕士研究生, 研究方向: 针刺治疗脑血管病。

通讯作者: 张春红(1964-), 女, 河北张家口人, 主任医师, 博士, 研究方向: 针刺治疗脑血管病。E-mail: drzch1113@tjtcmm.edu.cn。

- [40] LLOYD K A, MOORE A R, PARSONS B N, et al. Gastrin-induced miR-222 promotes gastric tumor development by suppressing p27kip1[J]. *Oncotarget* 2016, 7(29): 45462-45478.
- [41] YU J, SONG S, JIAO J, et al. ZiYinHuaTan Recipe Inhibits Cell Proliferation and Promotes Apoptosis in Gastric Cancer by Suppressing PI3K/AKT Pathway[J]. *Biomed Res Int* 2020; 2018162.
- [42] HUANG J R, QIN W M, WANG K, et al. Cyclin-dependent kinase 7 inhibitor THZ2 inhibits the growth of human gastric cancer in vitro and in vivo[J]. *Am J Transl Res* 2018, 10(11): 3664-3676.
- [43] YANG J H, YU K, SI X K, et al. Liensinine inhibited gastric cancer cell growth through ROS generation and the PI3K/AKT pathway[J]. *J Cancer* 2019, 10(25): 6431-6438.
- [44] CAO Y, LUO Y, ZOU J, et al. Autophagy and its role in gastric cancer[J]. *Clin Chim Acta* 2019, 489: 10-20.
- [45] ZHANG X R, WANG S Y, SUN W, et al. Isoliquiritigenin inhibits proliferation and metastasis of MKN28 gastric cancer cells by suppressing the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway[J]. *Mol Med Rep* 2018, 18(3): 3429-3436.
- [46] 孙悦, 余洋, 吴坤. 芹菜素诱导胃癌 SGC-7901 细胞自噬及其对凋亡的影响[J]. *癌变·畸变·突变* 2017, 29(4): 289-294, 299.
- [47] 陈伟妍, 刘春英. 熊果酸对胃癌细胞株 MGC-803 凋亡和自噬的调控及其作用机制[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志* 2019, 26(6): 638-643.
- [48] GEWIRTZ D A. The four faces of autophagy: implications for cancer therapy[J]. *Cancer Res* 2014, 74(3): 647-651.
- [49] LI J F, LI W H, XUE L L, et al. Long non-coding RNA PICART1 inhibits cell proliferation by regulating the PI3K/AKT and MAPK/ERK signaling pathways in gastric cancer[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019, 23(2): 588-597.
- [50] 常晋霞, 李兴妍, 刘文虎. 曲妥珠单抗获得性耐药机制及应对策略[J]. *中国肿瘤* 2018(4): 299-305.
- [51] 王亚坤, 邹媛媛, 裴静波. 南方红豆杉水提取物逆转胃癌细胞 NCI-N87 荷瘤裸鼠曲妥珠单抗耐药实验研究[J]. *中医学报*, 2019, 34(8): 1700-1704.
- [52] 王丽君, 王世广, 邓同兴. 汉黄芩苷通过抑制 PI3K/Akt/Nrf2/ARE 通路逆转 SGC7901/cDDP 细胞耐药性[J]. *生理学报*, 2018, 70(4): 397-405.
- [53] 刘宁宁, 周利红, 孙筱婷, 等. 健脾解毒方通过 PTEN/PI3K/AKT 信号通路抑制幽门螺杆菌诱导胃癌血管新生的研究[J]. *中华中医药杂志* 2018, 33(3): 1052-1056.
- [54] 丁霞, 魏玮, 沈洪, 等. 从中医视角看慢性胃炎“炎-癌转化”[J]. *北京中医药大学学报* 2018(11): 885-889.