

综 述

甘草查尔酮 A 抗肿瘤作用研究进展

刘代婷 徐 巍

(哈尔滨医科大学附属第一医院中西医结合科, 哈尔滨, 150000)

摘要 甘草查尔酮 A 是从甘草根中提取出来的黄酮类化合物, 具有多种药理学活性, 目前最受关注的是其抗肿瘤活性, 本文将对近年来国内外关于甘草查尔酮 A 抗肿瘤活性及其机制的研究进展进行综述。

关键词 甘草查尔酮 A; 抗肿瘤活性; 细胞凋亡与增殖

Research Progress of Anti-tumor effects of Licochalcone A

Liu Daiting, Xu Wei

(Department of integrated traditional Chinese and Western medicine, First Affiliated Hospital
of Harbin Medical University, Harbin 150000, China)

Abstract Licochalcone A (LCA) is a flavonoid extracted from licorice root and has a variety of pharmacological activity. Recently, more attention has been focused on the application of LCA in cancer chemopreventive therapy. This article summarized the antitumor activity of LCA and its mechanism combining with domestic and foreign literatures.

Key Words Licochalcone A; Antitumor activity; Cell proliferation and apoptosis

中图分类号: R273; R285.6 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2016.10.069

甘草查尔酮 A 是从甘草根中提取出来一种黄酮类化合物, 目前研究证实其具有广泛的药理学活性, 包括抗肿瘤、抗炎、抗氧化、抗菌、抗寄生虫及成骨活性、免疫调节、解痉等多种药理活性, 其中尤以抗肿瘤活性的研究最受关注^[1]。为深入研究甘草查尔酮 A 的抗肿瘤作用机制, 促进其进一步开发和利用, 本文将对现有国内外研究甘草查尔酮 A 抗肿瘤作用的文献进行综述。

1 诱导肿瘤细胞凋亡

细胞凋亡存在于多细胞生物整个生命过程当中, 可及时清除机体内多余和受损伤的细胞, 维持组织器官的稳定性^[2]。综合目前文献报道, 甘草查尔酮 A 可能通过以下途径诱导肿瘤细胞凋亡的发生。

1.1 激活线粒体凋亡途径 线粒体凋亡途径是细胞凋亡的主要途径之一, 主要是由于线粒体细胞色素 C 通过线粒体 PT 孔释放至细胞质中, 发生 Caspase 级联反应, 从而导致细胞凋亡。在线粒体凋亡途径中最为关键的控制因素为 Bcl-2 家族蛋白, 它们主要定位于线粒体外膜, 能控制 PT 孔的开放和闭合, 其中促凋亡蛋白 Bax、Bid 等能促 PT 孔开放, 促

进线粒体凋亡途径的活化; 而抗凋亡蛋白 Bcl-2、Bcl-x 等则促 PT 孔关闭, 抑制线粒体凋亡途径。最近研究表明甘草查尔酮 A 对 Bcl-2 家族蛋白表达具有显著的调节作用, 能通过调节 Bcl-2 家族蛋白的表达而诱导细胞凋亡。多项研究证实, 在胃癌、乳腺癌等肿瘤细胞中, 甘草查尔酮 A 能上调 Bax 的表达, 使 Bcl-2 的表达下调, 诱导细胞凋亡^[3-5]; Chung 等^[6]报道甘草查尔酮 A 能诱导人卵巢癌 OVCAR-3 和 SK-OV-3 细胞中 Bid, Bcl-2, Bcl-xL 和 survivin 等抗凋亡蛋白水平下降, 同时使细胞线粒体膜电位缺失, 促进细胞色素 C 的释放而激活线粒体凋亡途径。

甘草查尔酮 A 除了通过调控 Bcl-2 家族蛋白表达诱导凋亡外, 还能通过其他方式激活线粒体凋亡途径。Yuan X 等^[7]研究发现在膀胱癌 T24 细胞中, 甘草查尔酮 A 不仅能使线粒体膜电位去极化, 线粒体受损而诱导细胞凋亡, 同时还能使线粒体内活性氧 (ROS) 生成增加, 产生氧化应激反应, 激活线粒体凋亡途径, 从而诱导细胞凋亡; Ka Hwi 等^[8]研究发现甘草查尔酮 A 还能通过下调 Sp1 蛋白表达, 继而激活线粒体凋亡途径, 导致恶性间皮瘤细胞的凋亡。

基金项目: 哈尔滨领军人才科研基金项目 (编号: 2011RFXYS079)

作者简介: 刘代婷 (1989.11—), 女, 硕士研究生在读, 研究方向: 中西医结合治疗肿瘤, E-mail: favoritelu@163.com

通信作者: 徐巍 (1966.01—), 女, 医学博士, 教授, 主任医师, 硕士、博士研究生导师, 研究方向: 中西医结合治疗肿瘤, E-mail: 13796059990@163.com

1.2 协同 TRAIL 介导的细胞凋亡途径 TRAIL 是新发现的 TNF 超家族成员,它能与死亡受体结合诱导细胞凋亡,在死亡受体凋亡途径中发挥着重要作用。TRAIL 家族中 TRAIL-R1 和 TRAIL-R2 主要在肿瘤细胞表面表达,能激活肿瘤细胞凋亡途径,在肿瘤细胞的凋亡中发挥着重要的作用。Ewelina 等^[9]研究证实前列腺癌细胞能够抵抗 TRAIL 诱导的细胞凋亡,但将甘草查尔酮 A 作用于前列腺癌细胞后,由 TRAIL 介导的细胞凋亡显著增加,说明甘草查尔酮 A 能加强前列腺癌细胞对 TRAIL 的敏感性,加强 TRAIL 凋亡通路的活性,促进细胞凋亡;随后,Ewelina 等^[10]又在甘草查尔酮 A 对宫颈癌细胞 Hela 细胞作用的研究中发现甘草查尔酮 A 能使 Hela 细胞表面的 TRAIL-R1 和 TRAIL-R2 表达显著上调,从而促使 TRAIL 介导的细胞凋亡增加;Yang 等^[11]研究发现甘草查尔酮 A 能与 TRAIL 协同作用,促进食管癌细胞 Eca109 和 TE1 的凋亡。Mi-Ra Park 等^[12]研究证实甘草查尔酮 A 通过活化 ERK1/2 和 p38 的磷酸化反应,从而上调 TRAIL 的表达,使头颈部鳞癌细胞 FaDu 细胞的凋亡显著增加。

1.3 启动内质网凋亡途径 内质网 (Endoplasmic Reticulum, ER) 是真核细胞中蛋白质翻译合成和细胞内钙离子的储存场所,对细胞应激反应起调节作用。近年来研究发现一旦发生过度内质网应激后会启动细胞凋亡程序,这条新近发现的细胞凋亡通路称为内质网凋亡途径。A-Young 等^[13]研究发现甘草查尔酮 A 能诱导肝癌细胞 HepG2 细胞中内质网应激相关蛋白 CHOP 表达、PLC γ 1 发生磷酸化反应以及胞质中 Ca^{2+} 和活性氧 (ROS) 的堆积而发生过度的内质网应激反应,从而启动内质网凋亡途径导致 HepG2 细胞凋亡。Yuan X 等^[7]甘草查尔酮 A 可能通过上调 GRP78 和 CHOP 的表达水平、激活 Caspase-12 而启动内质网凋亡途径,诱导膀胱癌 T24 细胞凋亡。

1.4 其他促肿瘤细胞凋亡机制 除了上述凋亡途径外,甘草查尔酮 A 还能对其他凋亡相关因子产生影响而诱导肿瘤细胞的凋亡。Jae-Sung 等^[14]将甘草查尔酮 A 作用于人口腔癌 KB 细胞后发现细胞内 FasL 表达显著增加,FasL 信号通路中的下游蛋白 Caspase-3 和 Caspase-8 的表达也相应地增加,KB 细胞凋亡率显著增加;MAPK 信号通路也是参与细胞凋亡的重要通路,Hao 等^[15]研究发现甘草查尔酮 A 可能通过激活胃癌 BGC-823 细胞内 ERK、JNK、p38 蛋白,活化 MAPK 信号通路而诱导 BGC-823 细胞凋

亡。

2 抑制肿瘤细胞增殖

肿瘤细胞的主要生物学特点是能给自己提供充足的生长信号,具有无限的增殖能力^[16],所以抑制肿瘤细胞增殖对于肿瘤的治疗具有重要意义。大量研究显示甘草查尔酮 A 能抑制多种肿瘤细胞的增殖,其抑制肿瘤细胞增殖可能与阻滞肿瘤细胞周期和调节细胞增殖相关信号通路有关。

2.1 阻滞肿瘤细胞周期 肿瘤细胞的恶性增殖与细胞周期的运转之间存在着密切的联系,阻遏细胞周期能有效遏制肿瘤细胞增殖。细胞周期的调节由多种细胞内外因素控制,其中细胞周期蛋白家族 (cyclin) 和周期蛋白依赖激酶家族 (Cdk) 发挥着至关重要作用。Yao 等^[17]报道甘草查尔酮 A 不仅能诱导结肠癌细胞 HCT116 凋亡,还能通过上调 P53 和 P21 蛋白的表达,下调 c-Jun 活性而使细胞周期阻滞在 G1 期;Fu 等^[18]发现甘草查尔酮 A 能抑制前列腺癌 PC-3 细胞中 cyclin B1、cdc2、CDKs4、CDKs6 表达,使 cyclinE 的表达增加,将细胞周期阻滞在 G2/M 期;其次甘草查尔酮 A 还能降低 PC-3 细胞中过磷酸化 Rb 蛋白水平,其与转录因子 E2F 结合后可以促进细胞增殖,过磷酸化 Rb 蛋白水平下降直接抑制了 PC-3 细胞的增殖;Zeng 等报道^[19]甘草查尔酮 A 能将口腔鳞癌细胞 SCC-25 细胞周期阻滞在 G2/M 期,显著抑制细胞增殖。

2.2 下调 PI3K/AKT 信号通路活性 PI3K/AKT 信号通路在细胞增殖中发挥着重要的作用。Hao 等^[15]的研究表明甘草查尔酮 A 使胃癌细胞 BGC-823 中 PI3K、AKT 活性降低,阻碍 PI3K/AKT 通路信号传导,抑制 BGC-823 细胞的增殖。

3 抑制肿瘤细胞转移和侵袭

侵袭与转移是恶性肿瘤的主要生物学特征,是指原发部位的肿瘤细胞脱离原发病灶,侵袭、转移至周围组织或远处靶器官,持续增殖而形成转移灶的过程。肿瘤侵袭与转移过程十分复杂,主要受细胞外基质 (ECM) 降解、细胞黏附分子、肿瘤血管形成及肿瘤微环境等多重因素影响^[20]。目前已有体内、外实验证实甘草查尔酮 A 能抑制肿瘤细胞侵袭和转移。Kim 等^[21]通过小鼠结肠腺癌 CT26 细胞肝转移模型及体外证实,甘草查尔酮 A 能显著抑制结肠腺癌 CT26 细胞肝转移。

研究表明基质金属蛋白酶 (MMPs) 和尿激酶型纤溶酶原激活因子 (uPA) 等对细胞外基质均具有广泛的降解作用,能促进细胞侵袭和转移。NF- κ B、Akt

等信号通路能调节 MMPs、TIMPs、细胞黏附分子及 uPA 等蛋白的表达,因而在细胞的侵袭和转移中起着重要的作用。Shen 等^[22]研究发现甘草查尔酮 A 能抑制口腔癌细胞 SCC-25 中 NF- κ B 的活性,使 MMP-2、N-钙黏素水平降低,TIMP-2、E-钙黏素水平升高,从而抑制 SCC-25 的侵袭与转移。Tsai 等^[23]发现甘草查尔酮 A 能通过下调 MKK4、JNK 蛋白的活性,阻碍 MKK4/JNK 信号通路,抑制 uPA 活性,最终达到抑制肝癌细胞 SK-Hep-1 和 HA22T/VGH 的迁移和侵袭结果。Huang 等^[24]的研究表明甘草查尔酮 A 可能通过使 Akt 信号通路失活,MMP1 和 MMP3 的表达下调而抑制肺癌细胞 A549 和 H460 的转移和侵袭。

4 抑制肿瘤血管生成

肿瘤血管可以为肿瘤细胞提供生长、侵袭与转移所必需的氧气、营养成分及肿瘤生长因子等,在肿瘤的发生、发展中发挥着重要作用。VEGFR-2 是转导 VEGF 血管新生信号的关键受体,含有多个酪氨酸磷酸化位点,参与调控 VEGF 通路的细胞增殖、细胞存活、迁移和血管形成^[25]。Kim 等^[26]的体内、外实验表明甘草查尔酮 A 能抑制新生血管生成,可能与其抑制血管生成因子 IL-6、IL-8 的释放及 VEGFR-2 信号通路有关;Jin-Hee 等^[27]研究发现甘草查尔酮 A 可能通过抑制血小板源性生长因子(PDGF)介导的 ERK1/2 信号通路和 Rb 蛋白磷酸化过程而抑制血管平滑肌细胞的增殖。

5 其他抗肿瘤机制

甘草查尔酮 A 还能诱导肿瘤细胞自噬,促进肿瘤细胞死亡。Yo 等^[28]研究发现用甘草查尔酮 A 处理人前列腺癌细胞 LNCaP 后,出现一系列细胞自噬的形态学表现,与此同时还发现甘草查尔酮 A 能使 Bcl-2 的表达下调,对 mTOR 信号通路产生抑制作用;甘草查尔酮 A 还能与抗肿瘤药物协同作用,Kim 等^[29]发现甘草查尔酮 A 还能显著增强格尔德霉素对人卵巢癌细胞的促凋亡作用,可能与其激活 Caspase-8/Bid 依赖性信号通路和线粒体凋亡通路有关。

6 讨论

肿瘤细胞的无限增殖、侵袭与转移是恶性肿瘤最显著的生物学特征之一,肿瘤微环境又被认为是肿瘤增殖、侵袭迁移、黏附、及新生血管形成的重要原因。当前研究表明运用中医药对肿瘤微环境进行调控,抑制肿瘤进展与恶化,延长肿瘤患者生存时间,提高患者生活质量。甘草查尔酮 A 是从常用中

药甘草中提取出来的具有多重药理活性的黄酮类化合物,近年来研究证实它能够通过调节相关蛋白表达及信号通路而诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞增殖、抑制肿瘤侵袭和转移以及肿瘤血管的生成等多种机制而发挥抗肿瘤作用。肿瘤的发生发展是一个极其复杂的过程,目前关于甘草查尔酮 A 抗肿瘤机制的研究仍有许多不明确的部分,需要进行更多的实验研究为阐明其抗肿瘤机制提供实验依据,为研发甘草查尔酮 A 作为高效低毒的抗肿瘤药物提供进一步的理论基础。

参考文献

- [1] 赵虹,蒋江涛,郑秋生. 甘草查耳酮 A 药理作用研究进展[J]. 中国药杂志,2013,38(22):3814-3818.
- [2] 李敏,林俊. 细胞凋亡途径及其机制[J]. 国际妇产科学杂志,2014,40(2):103-107.
- [3] Xiao XY, Hao M, Yang XY, et al. Licochalcone A inhibits growth of gastric cancer cells by arresting cell cycle progression and inducing apoptosis[J]. Cancer Lett, 2011, 302(1):69-75.
- [4] Rafi MM, Rosen RT, Vassil A, et al. Modulation of bcl-2 and cytotoxicity by licochalcone-A, a novel estrogenic flavonoid[J]. Anticancer Res, 2000, 20(4):2653-2658.
- [5] Jo EH, Hong HD, Ahn NC, et al. Modulations of the Bcl-2/Bax family were involved in the chemopreventive effects of licorice root (Glycyrrhiza uralensis Fisch) in MCF-7 human breast cancer cell[J]. J Agric Food Chem, 2004, 52(6):1715-1719.
- [6] Lee CS, Kwak SW, Kim YJ, et al. Guanylate cyclase activator YC-1 potentiates apoptotic effect of licochalcone A on human epithelial ovarian carcinoma cells via activation of death receptor and mitochondrial pathways[J]. Eur J Pharmacol, 2012, 683(1-3):54-62.
- [7] Yuan X, Li D, Zhao H, et al. Licochalcone A-induced human bladder cancer T24 cells apoptosis triggered by mitochondria dysfunction and endoplasmic reticulum stress[J]. Biomed Res Int, 2013, 2013:474272.
- [8] Kim KH, Yoon G, Cho JJ, et al. Licochalcone A induces apoptosis in malignant pleural mesothelioma through downregulation of Sp1 and subsequent activation of mitochondria-related apoptotic pathway[J]. Int J Oncol, 2015, 46(3):1385-1392.
- [9] Szliszka E, Czuba ZP, Mazur B, et al. Chalcones enhance TRAIL-induced apoptosis in prostate cancer cells[J]. Int J Mol Sci, 2009, 11(1):1-13.
- [10] Szliszka E, Jaworska D, Ksek M, et al. Targeting death receptor TRAIL-R2 by chalcones for TRAIL-induced apoptosis in cancer cells[J]. Int J Mol Sci, 2012, 13(11):15343-15359.
- [11] Yang P, Tuo L, Wu Q, et al. Licochalcone-A sensitizes human esophageal carcinoma cells to TRAIL-mediated apoptosis by proteasomal degradation of XIAP[J]. Hepatogastroenterology, 2014, 61(133):1229-1234.

- [7] 周燕丽, 裴琳琳, 陈毅芳, 等. 便通胶囊与芪蓉润肠口服液治疗精神类药物所致便秘效果比较[J]. 临床合理用药杂志, 2013, 6(5): 45-46.
- [8] 曹延筠. 便通胶囊治疗抗精神病药物所致便秘临床观察[A]. 中国中西医结合学会精神疾病专业委员会第十届学术会议[C]. 厦门: 2010.
- [9] 任开明. 便通胶囊治疗便秘 70 例[J]. 中国中西医结合脾胃杂志, 1999, 7(1): 60.
- [10] 赵娟, 童昌珍, 胡振波. 便通胶囊治疗虚证便秘 120 例[J]. 医药导报, 2012, 31(7): 896-898.
- (2016-08-31 收稿 责任编辑: 王明)
- (上接第 2196 页)
- [12] Park MR, Kim SG, Cho IA, et al. Licochalcone-A induces intrinsic and extrinsic apoptosis via ERK1/2 and p38 phosphorylation-mediated TRAIL expression in head and neck squamous carcinoma FaDu cells[J]. Food Chem Toxicol, 2015, 77: 34-43.
- [13] A-Young Choi; Ji Hyun Choi. ; Keun-Young Hwang Licochalcone A induces apoptosis through endoplasmic reticulum stress via a phospholipase C γ 1-, Ca $^{2+}$ -, and reactive oxygen species-dependent pathway in HepG2 human hepatocellular carcinoma cells. Apoptosis[J]. 2014, 19(4): 682-697.
- [14] Kim JS, Park MR, Lee SY, et al. Licochalcone A induces apoptosis in KB human oral cancer cells via a caspase-dependent FasL signaling pathway[J]. Oncol Rep, 2014, 31(2): 755-762.
- [15] Hao W, Yuan X, Yu L, et al. Licochalcone A-induced human gastric cancer BGC-823 cells apoptosis by regulating ROS-mediated MAPKs and PI3K/AKT signaling pathways[J]. Sci Rep, 2015, 5: 10336.
- [16] Hainaut P, Plymoth A. Targeting the hallmarks of cancer: towards a rational approach to next-generation cancer therapy[J]. Curr Opin Oncol, 2013, 25(1): 50-51.
- [17] Yao K, Chen H, Lee MH, et al. Licochalcone A, a natural inhibitor of c-Jun N-terminal kinase 1[J]. Cancer Prev Res(Phila), 2014, 7(1): 139-149.
- [18] Fu Y, Hsieh TC, Guo J, et al. Licochalcone-A, a novel flavonoid isolated from licorice root(Glycyrrhiza glabra), causes G2 and late-G1 arrests in androgen-independent PC-3 prostate cancer cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 322(1): 263-270.
- [19] Zeng G, Shen H, Yang Y, et al. Licochalcone A as a potent antitumor agent suppresses growth of human oral cancer SCC-25 cells in vitro via caspase-3 dependent pathways[J]. Tumour Biol, 2014, 35(7): 6549-6555.
- [20] 伊日贵. 肿瘤侵袭转移机制研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2014, 28(10): 937-939.
- [21] Kim JK, Shin EK, Park JH, et al. Antitumor and antimetastatic effects of licochalcone A in mouse models[J]. J Mol Med(Berl), 2010, 88(8): 829-838.
- [22] Shen H, Zeng G, Tang G, et al. Antimetastatic effects of licochalcone A on oral cancer via regulating metastasis-associated proteases[J]. Tumour Biol, 2014, 35(8): 7467-7474.
- [23] Tsai JP, Hsiao PC, Yang SF, et al. Licochalcone A suppresses migration and invasion of human hepatocellular carcinoma cells through downregulation of MKK4/JNK via NF- κ B mediated urokinase plasminogen activator expression[J]. PLoS One, 2014, 9(1): e86537.
- [24] Huang HC, Tsai LL, Tsai JP, et al. Licochalcone A inhibits the migration and invasion of human lung cancer cells via inactivation of the Akt signaling pathway with downregulation of MMP-1/-3 expression[J]. Tumour Biol, 2014, 35(12): 12139-12149.
- [25] 宣自学, 袁守军, 李晓雯. 靶向肿瘤血管形成的抗肿瘤作用及药物研究进展[J]. 中国新药杂志, 2014, 23(3): 282-288.
- [26] Kim YH, Shin EK, Kim DH, et al. Antiangiogenic effect of licochalcone A[J]. Biochem Pharmacol, 2010, 80(8): 1152-1159.
- [27] Park JH, Lim HJ, Lee KS, et al. Anti-proliferative effect of licochalcone A on vascular smooth muscle cells[J]. Biol Pharm Bull, 2008, 31(11): 1996-2000.
- [28] Yo YT, Shieh GS, Hsu KF, et al. Licorice and licochalcone-A induce autophagy in LNCaP prostate cancer cells by suppression of Bcl-2 expression and the mTOR pathway[J]. J Agric Food Chem, 2009, 57(18): 8266-8273.
- [29] Kim YJ, Jung EB, Myung SC, et al. Licochalcone A enhances geldanamycin-induced apoptosis through reactive oxygen species-mediated caspase activation[J]. Pharmacology, 2013, 92(1-2): 49-59.
- (2016-01-26 收稿 责任编辑: 王明)