

中医药调控细胞衰老发挥抗癌作用的研究进展

赵爽, 王栋, 时浩洋, 王方园, 孟静岩*
(天津中医药大学, 天津 301617)

[摘要] 近年来,癌症的发生率和死亡率不断增加,严重威胁着人类健康。西医主要运用手术切除、化疗、免疫治疗、靶向治疗等治疗手段,但易引发并发症、耐药性及不良反应。越来越多的研究表明,中医药治疗癌症方面有明显优势,可降低癌症的复发率,提高患者的生存质量。细胞衰老是指细胞经过有限次的分裂后不再增殖,进入不可逆的细胞周期停滞状态,导致细胞增殖、分化能力和生理功能衰退,同时伴随细胞形态学改变,如扁平化、多核形态等。在分子水平表现为DNA损伤相关基因表达增多、细胞周期相关因子表达减少及显著的分泌活性等。癌症的恶性发展与细胞衰老密切相关,随着癌细胞增殖次数的不断增加,癌症相关基因发生持续突变,摆脱细胞衰老的束缚,从而实现无限增殖。通过近年来的文献研究发现,诱导肿瘤细胞衰老,可能通过调控细胞的DNA损伤、细胞周期阻滞及衰老相关分泌表型(SASP)等,使抑制性免疫肿瘤微环境向免疫肿瘤微环境激活转化,从而逆转肿瘤细胞衰老的逃逸,是一种颇具前景的癌症治疗策略。然而,细胞衰老在癌症进展中的机制还不完全明确,尤其是中医药调控细胞衰老发挥的抗癌作用。该文从调控细胞衰老的角度,对细胞衰老的具体分子机制、细胞衰老在癌症进展中的作用、基于细胞衰老的中医药抗癌作用机制进行归纳和总结,以期为中医药抗癌作用及新药的研发提供思路与方法。

[关键词] 细胞衰老; 癌症; 中医药; 肿瘤微环境; 细胞因子

[中图分类号] R2-0;R22;R242;R2-031;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2024)07-0265-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20231321 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20230529.1402.005>

[网络出版日期] 2023-05-30 10:23:47

Anti-cancer Effect of Traditional Chinese Medicine in Regulating Cellular Senescence: A Review

ZHAO Shuang, WANG Dong, SHI Haoyang, WANG Fangyuan, MENG Jingyan*
(Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China)

[Abstract] In recent years, the incidence and mortality rates of cancer have been increasing, posing a serious threat to human health. Western medicine mainly uses treatments such as surgical resection, chemotherapy, immunotherapy and targeted therapy, but they are prone to complications, drug resistance and adverse reactions. A growing number of studies have shown that traditional Chinese medicine has obvious advantages in the treatment of cancer, reducing the recurrence rate of cancer and improving the quality of survival of patients. Cellular senescence refers to a state of irreversible cell cycle growth arrest when cells cease to proliferate after a limited number of divisions, resulting in a decline in cell proliferation and differentiation capacities and physiological functions, accompanied by morphological changes such as flattening and multinuclear morphology. At the molecular level, it shows increased expression of DNA damage-related genes, reduced expression of cell cycle-related factors and significant secretory activity. The malignant development of cancer is closely related to cellular senescence. With the increasing number of cancer cell proliferation, cancer-

[收稿日期] 2023-02-13

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82274396,81973728);天津市自然科学基金项目(18JCZDJC36600)

[第一作者] 赵爽,在读硕士,从事中医药治疗肿瘤疾病的研究,E-mail:zhaoshuang2023@163.com

[通信作者] * 孟静岩,博士,教授,博士生导师,从事中医药治疗肿瘤疾病的研究,E-mail:mengjy@163.com

related genes undergo continuous mutations, freeing them from cellular senescence and thus achieving unlimited proliferation. Through recent studies, it has been found that induction of tumor cell senescence, possibly through modulation of cellular DNA damage, cell cycle arrest and senescence-associated secretory phenotype (SASP), which converts the suppressive immune tumor microenvironment to an activated immune tumor microenvironment and thus reverses the escape of tumor cell senescence, is a promising strategy for cancer therapy. However, the mechanism of cellular senescence in cancer progression is not fully understood, especially the anti-cancer role played by traditional Chinese medicine in regulating cellular senescence. This article summarized and concluded the specific molecular mechanisms of cellular senescence, the role of cellular senescence in cancer progression, and the mechanism of anti-cancer effects of traditional Chinese medicine based on cellular senescence from the perspective of regulating cellular senescence, with a view to providing ideas and methods for the anti-cancer effects of traditional Chinese medicine and the development of new drugs.

[Keywords] cell senescence; cancer; traditional Chinese medicine; tumor microenvironment; cell factor

随着人口老龄化的加剧,全球癌症的发病率和死亡率不断攀升,预计2040年全球癌症患者达到2 840万,比2020年增加47%,严重威胁了人类的健康^[1]。目前,癌症的西医治疗手段主要包括手术根治术、放射疗法、化学疗法、免疫疗法、靶向治疗及多手段联合疗法等^[2],但这些疗法易引发癌症并发症、不良反应及耐药性等问题,严重影响患者的预后和生活质量。因此,积极寻找和研发高效、低毒的药物和治疗手段迫在眉睫。中医药是我国传统文化的瑰宝,中药具有多成分、多靶点、多途径和多通路抗肿瘤的特点^[3],且中药资源丰富,大多数为天然药物,不良反应较少,应深入挖掘中医药的治疗价值,充分探索中医药抑制肿瘤进展的分子机制,有助于提升中医药的国际认可度。

近年来多项研究表明,中药及其活性成分可诱导肿瘤细胞衰老发挥抗癌的作用,防止肿瘤细胞发生分裂、增殖和转移。20世纪60年代, Hayflick团队在实验过程中发现成纤维细胞经过有限次数的分裂后则不再增殖这一现象,首次提出“细胞衰老”的概念^[4]。衰老的细胞不仅会丧失复制能力,还会影响细胞形态、基因表达、细胞因子水平及分泌表型等,使细胞处于一种衰退状态^[5]。细胞衰老参与胚胎正常发育和机体组织重塑,还能阻止受损细胞增殖及抑制肿瘤的发展^[6]。最新的研究表明,细胞衰老对于动脉粥样硬化^[7]、白血病^[8]、阿尔茨海默病^[9]、乳腺癌^[10]、膀胱癌^[11]、肝癌^[12]、宫颈癌^[13]、结直肠癌^[14]等多种疾病的发生与进展起到重要的调控作用,尤其是调控恶性肿瘤进展方面。本文从细胞衰老的角度,介绍细胞衰老的具体分子机制,阐述细胞衰老在癌症进展中的作用,并总结近年来中药复方及中药生物活性成分调控细胞衰老干预肿瘤

进展的实验研究,对其具体调控机制进行详细归纳,旨在为中医药发挥抗癌作用提供参考依据。

1 细胞衰老的分子特征及其作用机制

细胞衰老可由多种因素触发,细胞自身端粒缩短可诱发复制性衰老,DNA损伤、氧化应激、致癌基因激活等外界刺激可导致应激性衰老^[15-16]。细胞衰老是一种不可逆的细胞周期停滞状态,与正常增殖的细胞相比,衰老的细胞会出现特异性的形态和结构变化,包括形态明显扩大、多核形态、扁平状态、质膜组成改变及细胞核结构增大等^[17],这一过程伴随着异染色质病灶、脂褐素积聚、层粘连蛋白B1丢失及DNA损伤病灶等的形成及大量细胞因子的分泌^[5]。目前,细胞衰老被认为是肿瘤进展的先天屏障,诱导肿瘤细胞衰老,导致其生长停滞,是抗癌研究领域的一个新思路。药物干预诱导的细胞衰老属于应激性刺激触发的,其具体分子特征及作用机制可归纳概括为DNA损伤、细胞周期阻滞和细胞衰老相关分泌表型(SASP)^[18]。

1.1 DNA损伤 DNA损伤通常被报道为细胞衰老的一个常见的潜在原因,通常以DNA双链断裂(DSBs)激活DNA损伤反应(DDR)^[19]。当DDR发生时,激活DNA损伤检控蛋白激酶,包括共济失调毛细血管扩张突变(ATM)及ATM和Rad3相关(ATR)激酶,使细胞周期检查点激酶(CHK)1和CHK2发生磷酸化^[20],进而增强了DNA损伤信号,激活抑癌基因p53,刺激下游的细胞周期依赖性蛋白激酶抑制因子1A(p21,CDKN1A)的表达,进行损伤DNA的修复。另外,一些DDR影响因子在DNA损伤部位累积,形成可检测到的损伤灶,如磷酸化的组蛋白(p-H2AX)^[21]。当DNA损伤一直存在,不能被完全修复时,细胞中损伤的DNA积聚过

多,就可能进入不可逆的生长停滞状态,也就是所谓的细胞衰老^[22]。p53/p21 通途径中的 p53 是一种经典的肿瘤抑制因子,在多数肿瘤中会发生突变,其主要依赖翻译后修饰水平。而 p21 可以拮抗细胞周期蛋白(Cyclins)-周期蛋白依赖性激酶 2(CDK2)复合物的活性,是 p53 下游的一个重要靶点,还参与细胞周期阻滞^[23]。从遗传学角度说,癌细胞不同于正常细胞的衰老反应是由于抑癌基因(如 p53)等因素发生了持续性突变,癌细胞才得以摆脱衰老的束缚,从而实现无限增殖^[24]。在一些常见肿瘤中存在过表达的泛素蛋白连接酶,如双微体同源基因 2(MDM2)可以促进有关蛋白酶降解 p53,或直接结合 p53 蛋白,以抑制其活性^[25]。尽管恶性肿瘤有能力逃避衰老,但传统的放疗或化疗会导致癌细胞进入衰老状态^[26]。其具体的机制是这些疗法通过 ATM-CHK2 和 ATR-CHK1 激酶介导的 p53 相关途径导致癌细胞的 DNA 损伤^[27-28]。因此,可通过干预 p53/p21 途径诱导 DNA 损伤以实现肿瘤细胞衰老,发挥抗癌的作用。

1.2 细胞周期阻滞 细胞周期可以调控细胞衰老,不可逆的细胞周期阻滞是细胞衰老的特征之一,这可能是由异常增殖或刺激引起的应激反应,且不同于静止状态和终末分化状态^[29]。细胞周期依赖性蛋白激酶抑制因子 2A(p16^{INK4a},CDKN2A),与视网膜母细胞瘤抑制蛋白(RB)共同参与细胞衰老,且二者呈高表达状态^[30],被称为 p16^{INK4a}/RB 途径。细胞受到应激时可使 p16^{INK4a} 表达增高,抑制了 CDK4 和 CDK6 主要底物 RB 的磷酸化,而处于非磷酸化具有活性状态的 RB 与下游转录因子(E2F)相结合,抑制了 E2F 的转录活性,细胞周期的进程被阻滞,诱导细胞衰老^[31]。随着 p16^{INK4a} 逐渐积累,导致 RB 蛋白的持续激活,随着时间的推移,生长停滞不能通过 p16^{INK4a} 沉默或 p-RB 失活来逆转。由此可见, p16^{INK4a}/RB 通路对于调控衰老细胞的周期停滞在本质上是不可逆的,且有助于加深对衰老细胞具有显著稳定性的认识^[23]。与衰老细胞不同,癌细胞的 CDK 水平经常上调,以促进细胞周期的进展^[32]。研究表明,CDK4/6 是细胞周期从 G₁ 期进展到 S 期的重要调控因子,在许多癌症类型中过表达^[33-34]。临床研究表明,CDK4/6 抑制剂有类似于 p16^{INK4a} 的作用,能够诱导癌细胞发生衰老,实现抗癌的作用^[35-36]。因此,通过干预 p16^{INK4a}/RB 途径实现细胞周期阻滞,使肿瘤细胞进入衰老状态,达到抗癌的作用。

1.3 细胞衰老相关分泌表型 数十种因子会随着细胞的衰老而源源不断的向细胞外分泌,以维持细胞动态平衡,这些因子还会对周围的细胞造成影响,命名为 SASP。SASP 包括炎症细胞因子,如白细胞介素(IL)-6、IL-8、IL-1 α 等;趋化因子,如胰岛素样生长因子结合蛋白 7(IGFBP7)等;生长调节因子如肿瘤生长相关因子 α (GRO α)和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF);血管内皮生成因子(VEGF)和基质金属蛋白酶(MMPs)等。SASP 受增强子重塑和转录因子激活的控制,主要通过核转录因子- κ B(NF- κ B)、转录因子 CCAAT/增强子结合蛋白 β (C/EBP β)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)和 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)等信号传导^[37-38]。SASP 成分可通过触发免疫系统作用于部分衰老细胞,特别是分泌受 NF- κ B 通路调控的促炎细胞因子,这些炎症因子可募集免疫细胞消除受损细胞或癌前细胞,以防止肿瘤进展^[39-40]。目前,大多数抗癌治疗都以细胞本身为靶点,研究干预 SASP 途径改变周围微环境的较少,衰老细胞分泌的 SASP 成分可通过自分泌或旁分泌的形式调节免疫系统来影响肿瘤细胞。因此,通过调控 SASP 成分实现肿瘤细胞衰老,达到重塑肿瘤微环境以控制肿瘤进展的作用。

因此,了解细胞衰老的分子特征并分析其具体的作用机制十分重要,对细胞衰老的调控可能是干预癌症进展的重要靶点。通过调控 DNA 损伤、细胞周期阻滞和 SASP 相关途径诱导癌细胞的衰老,实现治疗癌症的作用,具有重要的临床意义。

2 细胞衰老在癌症进展中的作用

细胞衰老被认为是癌细胞增殖的一道重要屏障,越来越多的研究显示,诱导癌细胞进入衰老阶段,是一种有效的抗癌方法。但随着衰老细胞的增多,聚集于肿瘤微环境中,也会促进癌症的进展。而在这些过程中,SASP 起到了主要的调节作用。在细胞衰老发生的早期,SASP 可以促进组织修复、激活免疫系统,有助于预防和抑制肿瘤的发生和进展。随着时间推移,SASP 能够重塑组织微环境,导致慢性炎症进而促进癌症的进展^[41]。

2.1 SASP 可以抑制肿瘤的发展 在肿瘤发生早期,衰老细胞在自分泌作用下产生 SASP 成分,启动机体免疫系统,有助于预防和抑制肿瘤^[42]。SASP 成分中的炎性细胞因子可招募免疫细胞如巨噬细胞、中性粒细胞、自然杀伤细胞(NK),作用于衰老的肿瘤细胞,激活免疫微环境,抑制癌症的进展^[43]。

另外, SASP 成分中的 IGFBP7、转化生长因子- β (TGF- β) 可通过旁分泌效应将衰老信号传递给周围其他细胞, 达到抑制周围细胞增殖的作用, 降低其转化为恶性肿瘤的能力^[44]。由此可见, 在某些情况下, 部分 SASP 因子可有效抑制肿瘤细胞的生长。因此, 诱导细胞衰老可调动免疫系统监视能力, 实现抑制癌细胞增殖转化的目的, 是当前癌症治疗中颇具前景的治疗方法。

2.2 SASP 可以促进肿瘤的发展 在肿瘤发展后期, 衰老细胞不断增多, 产生大量的生长因子、炎症因子等 SASP 成分, 当衰老细胞处于 SASP 过表达的微环境时, 此时细胞会向恶性转化方向发展, 进而增强癌细胞的增殖能力和侵袭性^[45]。衰老细胞分泌的 IL-6、GM-CSF、趋化因子配体 (CXCL) 1、CXCL2 等细胞因子可募集抑制性细胞, 抑制 T 淋巴细胞、NK 等免疫细胞介导的肿瘤杀伤作用, 建立起免疫抑制微环境^[46]。于是, 炎性微环境可诱导癌细胞的上皮-间质转化 (EMT), 促进癌细胞的增殖和转移; 另外, 衰老的细胞还可分泌 VEGF, 驱动肿瘤血管生成和促进癌细胞增殖^[47]。SASP 还包括多种蛋白酶, 其中 MMPs 可导致细胞外基质的降解, 促进癌细胞的侵袭, 从而促进癌症的进展^[46]。

由此可见, 细胞衰老分泌的 SASP 成分对癌症的进展具有双向调节作用, 临床治疗主要是通过诱导细胞衰老发挥 SASP 成分对肿瘤的抑制作用, 抑制癌症的进展。但长期累积的 SASP 成分产生的促癌效果不容忽视, 细胞衰老清除剂是目前完善癌症治疗的关键。多项研究表明, 肿瘤免疫微环境与细胞衰老密切相关, 通过调节微环境中的 SASP 成分诱导细胞衰老可能是癌症治疗的有效策略。

3 基于细胞衰老的中医药抗癌作用机制研究

中医药已经广泛应用于癌症患者的临床治疗, 被越来越多的患者接受, 且取得了满意的疗效。随着中医药现代化的发展, 国内外学者针对中药的多靶点、多成分的优势, 开展对中医药具体作用机制的探索。中医药调控细胞衰老被认为是治疗癌症的有效途径之一, 与其他抗肿瘤策略相比, 中药复方和中药活性成分诱导细胞衰老的过程相对较慢, 但不良反应较小, 不会对周围组织造成广泛损伤。中医药疗法可通过多种途径诱导肿瘤细胞衰老, 增强免疫系统的功能, 并选择性地清除衰老细胞, 从而减轻炎症, 延缓癌症的进展, 改善患者生活质量。

3.1 中药复方调控细胞衰老的抗肿瘤机制 随着中药复方的不断研发及诸多学者对细胞衰老的不

断深入探索, 中药调控细胞衰老治疗肿瘤将会迎来新的进展。中药复方可调控癌细胞发生 DNA 损伤或阻止 DNA 损伤的修复, 导致细胞复制或转录失调, 发生细胞衰老, 起到抑制肿瘤增殖的效果。浙贝黄芩汤能够降低野生型 p53 诱导的磷酸酶 (wip1) 表达、恢复抑癌基因 p53 的活性, 对小鼠移植瘤细胞增殖产生抑制作用^[48]。消岩汤处理肺腺癌 A549 细胞后, 降低了端锚聚合酶 (TNKS) 的表达, 而 γ -H2AX 荧光强度增强, 加重细胞 DNA 损伤, 同时抑制同源重组 DNA 修复能力, 诱导癌细胞衰老以抑制其增殖、侵袭和迁移^[49]。

部分中药复方干预肿瘤细胞的周期阻滞也可实现肿瘤细胞的衰老。金复康通过增加 p16 和 p21 蛋白表达, 降低 p-RB 蛋白水平以调控 p16/RB 信号通路诱导非小细胞肺癌患者循环肿瘤细胞 (CTCs) 发生衰老, 抑制癌细胞的增殖, 预防肺癌的转移和稳定病灶^[50]。中药复方藤龙补中汤通过增加结肠癌 RKO 细胞的 CDKN1A 和 CDKN2A 表达, 减少 Cyclin A₂、Cyclin E₁ 和 CDK2 表达, 抑制 RB1 的磷酸化, 使细胞周期发生阻滞, 从而诱导癌细胞衰老, 实现抑制肿瘤生长的作用^[51]。

某些中药复方可同时调控癌细胞的 DNA 损伤、细胞周期阻滞或 SASP 成分, 诱导肿瘤细胞的衰老。黄连汤可显著增加肝癌 HCC 细胞的 p53、p21 的表达, 降低 CDK1、Cyclin B₁ 和 Cyclin B₁/CDK1 的水平, 使细胞周期阻滞于 G₂/M 期^[52]。白蒲黄颗粒可使三阴性乳腺癌细胞的 γ -H2AX 表达增加, 降低 p-CHK1、p-ATR 的表达, 抑制 DNA 损伤的修复导致损伤积累; 也可以将细胞周期阻滞于 S 期, 进而抑制癌细胞的增殖^[53]。养阴解毒汤抑制肺癌细胞增殖并使 DNA 损伤相关蛋白 γ -H2AX、p-ATM、p53 和 p21 显著增加; 使细胞周期调控因子 14-3-3 σ 上调, CDK1 下调, 诱导细胞周期阻滞在 G₂/M 期; 炎症因子 IL-6 和 IL-8 水平显著增加, 改变组织微环境, 加速癌细胞的衰老, 抑制肿瘤的增殖^[54]。中药复方调控细胞衰老发挥抗肿瘤作用机制总结见增强出版附加材料。

3.2 中药生物活性成分调控细胞衰老的抗肿瘤机制 每味中药都可以看作是天然的分子库, 其可通过多靶点的优势发挥抗肿瘤作用, 且耐药性低、副作用小。中药提取物及生物活性成分可调控 DNA 损伤或细胞周期阻滞来诱导癌细胞衰老。灵芝提取物可诱导癌细胞发生细胞周期阻滞, 降低细胞周期相关基因 E2F-1、CDK2、CDK4、CDK6、Cyclin A₂、

Cyclin B₁及Cyclin E₁的表达,提高p21的表达,实现对癌细胞的抑制作用^[55]。莪术醇能够在体外诱导肝癌细胞衰老,其机制可能为活化抑癌基因p53,上调p21、p16等分子的表达,以诱导细胞周期G₀/G₁期阻滞^[56]。紫草素可以增加非小细胞肺癌细胞的 γ -H2AX、p53及p21蛋白水平,激活p53/p21通途径,导致DNA损伤,使细胞周期阻滞于G₀/G₁期,诱导肿瘤细胞衰老^[57]。木犀草素可以通过介导MAPK途径抑制结直肠癌细胞增殖,增加了 γ -H2AX的数量,降低了DNA修复蛋白,包括高迁移率族蛋白B1(HMGB1)、ATP依赖性DNA连接酶(LIG)和X射线交错互补修复基因1(XRCC1)的蛋白水平,但以剂量依赖性的方式增加了DNA切除修复蛋白,包括核苷酸修复交叉互补基因-3(ERCC-3)的表达,诱导CRC细胞的DNA损伤;还可以通过降低Cyclin B₁和细胞分裂周期2(CDC2)蛋白表达,增加p-CHK1的水平,使细胞周期阻滞于G₂/M期^[58]。

细胞衰老分泌的SASP成分可促进肿瘤的迁移,因此,抑制SASP的分泌或清除衰老的细胞成为关键。人参皂苷F₁通过抑制p38 MAPK依赖的NF- κ B激活来减少SASP成分(IL-6、IL-8)的分泌,进而抑制了胶质瘤U373-MG细胞的迁移^[59]。槲皮素可清除移植小鼠模型中的衰老细胞,减少衰老相关- β -半乳糖苷酶(SA- β -gal)、p16和端粒相关病灶(TAF)的表达并改善小鼠的衰老情况,降低衰老移植组织中IL-6、IL-8、GM-CSF等SASP成分的水平,并延长了衰老细胞移植小鼠的寿命^[60]。中药生物活性成分调控细胞衰老发挥抗肿瘤作用机制总结见增强出版附加材料。

由此可见,中医药可参与肺癌、肝癌、乳腺癌、结肠癌、宫颈癌等多种恶性肿瘤的治疗,主要通过诱导癌细胞的衰老,其机制可能与NF- κ B、p38 MAPK信号通路及上调p53、p21、p16的表达,下调CHK1/2、p-RB、Cyclins、CDKs、IL-6、IL-8的表达相关。近年来的研究表明,中药复方及中药生物活性成分可调控DNA损伤、细胞周期阻滞和SASP成分,以诱导癌细胞衰老,发挥抗癌的作用。中医药调控癌细胞衰老以实现抗癌作用是颇具前景的研究方向,进一步深入研究中药的具体作用机制,为靶向抗肿瘤新药的开发奠定科学的理论基础。

4 总结与展望

本文从细胞衰老的角度出发,总结归纳了其典型的特征及分子机制(DNA损伤、细胞周期阻滞及SASP),对肿瘤生长的双向调节作用及传统中药调

控上述分子机制的途径以诱导细胞衰老,发挥抗癌的作用。癌细胞的无限增殖与衰老细胞的周期阻滞相互制约,在一定条件下可被诱导而进入衰老状态,达到抑制肿瘤增殖的目的。研究结果发现,多条信号通路和细胞因子等途径诱导的细胞衰老参与肿瘤的发生、发展,细胞衰老过程中还会分泌SASP成分,调控其成分以激活肿瘤免疫微环境,从而发挥抗肿瘤或抑制促肿瘤发展的作用。因此,细胞衰老可能成为肿瘤的临床治疗、预防转移等的重要靶点。中药复方和中药活性成分可通过细胞DNA损伤、细胞周期阻滞及SASP成分的途径诱导癌细胞衰老,还可消除衰老的肿瘤细胞,减轻其对肿瘤微环境的不利影响。而本文分析已报道的具有诱导细胞衰老发挥抗肿瘤作用的中药,选取的实验研究以检测细胞衰老标志物和细胞衰老分子特征为依据,实现肿瘤的生长抑制,对寻找抗肿瘤的靶点和开发新的抗肿瘤药物具有重要意义。

中药通过诱导癌细胞衰老干预肿瘤治疗的相关研究仍存在不足和局限性。一方面,诱导细胞衰老后,长期存在于肿瘤微环境的SASP成分造成的慢性炎症可能会引起免疫抑制,可能对肿瘤增殖起促进作用,这种炎症可能导致机体组织的损伤。因此,寻找合适的药物清除衰老的肿瘤细胞值得更深入的研究。另一方面,大部分中药研究停留在癌症细胞的体外实验层面上,相关的动物实验研究很少,需要进一步进行体内评估和临床试验来验证其可靠性。另外,尽管中药抗肿瘤效果较好,但也不可避免地因其成分复杂、缺少科研领域发展的支撑等因素的限制,使大众对恶性肿瘤的中医药治疗缺乏全面的认知。未来,我国医疗体系必将持续推进中医学科与肿瘤研究的有效结合,充分发挥中医药治疗肿瘤的优势,探索中药及其活性成分调控细胞衰老干预肿瘤进展的分子作用机制,并应用于临床,为更多患者减轻痛苦,延长生命。

【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] 向磊. 姜黄素对结肠癌细胞增殖、凋亡与转移的影响及机制研究[D]. 武汉:湖北中医药大学, 2021.
- [3] 谷文超,陈聪,宋咏梅,等. 网络药理学在中医复方研究中的应用现状[J]. 山东中医杂志, 2021, 40(6):

- 662-667.
- [4] HAYFLICK L, MOORHEAD P S. The serial cultivation of human diploid cell strains[J]. Exp Cell Res, 1961, 25(3):585-621.
- [5] 宗贝歌. HORMAD1对三阴性乳腺癌多西他赛耐药的影响及其机制研究[D]. 重庆:重庆医科大学, 2021.
- [6] CALCINOTTO A, KOHLI J, ZAGATO E, et al. Cellular senescence: Aging, cancer, and injury[J]. Physiol Rev, 2019, 99(2):1047-1078.
- [7] XIANG Q, TIAN F, XU J, et al. New insight into dyslipidemia-induced cellular senescence in atherosclerosis[J]. Biol Rev Camb Philos Soc, 2022, 97(5):1844-1867.
- [8] SALAZAR-TERREROS M J, VERNOT J P. *In vitro* and *in vivo* modeling of normal and leukemic bone marrow niches: Cellular senescence contribution to leukemia induction and progression[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(13):7350-7373.
- [9] LIU R M. Aging, cellular senescence, and Alzheimer's disease[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(4):1989-2004.
- [10] MORALES-VALENCIA J, LAU L, MARTÍ-NIN T, et al. Therapy-induced senescence promotes breast cancer cells plasticity by inducing lipocalin-2 expression[J]. Oncogene, 2022, 41(38):4361-4370.
- [11] TAMAI M, TATARANO S, OKAMURA S, et al. microRNA-99a-5p induces cellular senescence in gemcitabine-resistant bladder cancer by targeting SMARCD1[J]. Mol Oncol, 2022, 16(6):1329-1346.
- [12] KARABICICI M, ALPTEKIN S, FIRTINA KARAGONLAR Z, et al. Doxorubicin-induced senescence promotes stemness and tumorigenicity in EpCAM-/CD133- nonstem cell population in hepatocellular carcinoma cell line, HuH-7 [J]. Mol Oncol, 2021, 15(8):2185-2202.
- [13] PUROHIT S, ZHI W, FERRIS D G, et al. Senescence-associated secretory phenotype determines survival and therapeutic response in cervical cancer [J]. Cancers (Basel), 2020, 12(10):2899-2918.
- [14] WANG R, SUN L, XIA S, et al. B7-H3 suppresses doxorubicin-induced senescence-like growth arrest in colorectal cancer through the Akt/TM4SF1/SIRT1 pathway[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(5):453-469.
- [15] 修成奎,雷燕,王强,等. 人参三七川芎提取物对复制性衰老血管平滑肌细胞SM22 α 蛋白的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(11):102-106.
- [16] 祁均梅,杨凯业,林豪杰,等. 靶向老化细胞的延衰新策略[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(19):4428-4431.
- [17] 沈干,戴朦,王静,等. 细胞衰老及干预策略[J]. 中国临床保健杂志, 2022, 25(4):446-449.
- [18] GORGOLIS V, ADAMS P D, ALIMONTI A, et al. Cellular senescence: Defining a path forward[J]. Cell, 2019, 179(4):813-827.
- [19] OVADYA Y, LANDSBERGER T, LEINS H, et al. Impaired immune surveillance accelerates accumulation of senescent cells and aging [J]. Nat Commun, 2018, 9(1):5435.
- [20] 朴美娜,马晓婷,王建平,等. 胶质母细胞瘤放射抵抗机制的研究进展[J]. 延边大学医学学报, 2022, 45(1):68-72.
- [21] 张新军. 老年医学研究进展述评[J]. 西部医学, 2021, 33(11):1561-1564.
- [22] 应乐倩,余晖,王雨婷,等. 端粒DNA损伤与细胞衰老的研究进展[J]. 中国细胞生物学学报, 2018, 40(3):403-411.
- [23] 崔晓东,邹娇娇,王转花. 细胞衰老与癌症治疗[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2020, 36(2):119-126.
- [24] FANE M, WEERARATNA A T. How the ageing microenvironment influences tumour progression [J]. Nat Rev Cancer, 2020, 20(2):89-106.
- [25] 赵欢,周斌. 细胞衰老研究现状[J]. 中国细胞生物学学报, 2017, 39(6):687-694.
- [26] PRASANNA P G, CITRIN D E, HILDESHEIM J, et al. Therapy-induced senescence: Opportunities to improve anticancer therapy [J]. J Natl Cancer Inst, 2021, 113(10):1285-1298.
- [27] HUANG R X, ZHOU P K. DNA damage response signaling pathways and targets for radiotherapy sensitization in cancer [J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5(1):60-86.
- [28] VADDAVALLI P L, SCHUMACHER B. The p53 network: Cellular and systemic DNA damage responses in cancer and aging [J]. Trends Genet, 2022, 38(6):598-612.
- [29] 孟兴华. D-gal诱导的衰老细胞增多对小鼠心脏纤维化作用的研究[D]. 哈尔滨:东北农业大学, 2020.
- [30] 张宝霞,张金生,惠小珊,等. 补肾化痰生新方改善缺血缺氧性微环境延缓骨髓间充质干细胞衰老的作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(16):87-92.
- [31] 刘瑞红,谢刚,肖智雄,等. Pin1的细胞定位调控Rb蛋白的磷酸化状态[J]. 四川大学学报:自然科学版, 2016, 53(2):419-423.
- [32] ZHANG J, SU G, LIN Y, et al. Targeting cyclin-dependent kinases in gastrointestinal cancer therapy

- [J]. *Discov Med*, 2019, 27(146):27-36.
- [33] DING L, CAO J, LIN W, et al. The roles of cyclin-dependent kinases in cell-cycle progression and therapeutic strategies in human breast cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(6):1960-1987.
- [34] VADDAVALLI P L, SCHUMACHER B. The p53 network: cellular and systemic DNA damage responses in cancer and aging [J]. *Trends Genet*, 2022, 38(6):598-612.
- [35] YOSHIDA A, LEE E K, DIEHL J A. Induction of therapeutic senescence in vemurafenib-resistant melanoma by extended inhibition of CDK4/6 [J]. *Cancer Res*, 2016, 76(10):2990-3002.
- [36] TAO Y F, WANG N N, XU L X, et al. Molecular mechanism of G₁ arrest and cellular senescence induced by LEE011, a novel CDK4/CDK6 inhibitor, in leukemia cells [J]. *Cancer Cell Int*, 2017, 17: 35-51.
- [37] VAN VLIET T, VARELA-EIRIN M, WANG B, et al. Physiological hypoxia restrains the senescence-associated secretory phenotype via AMPK-mediated mTOR suppression[J]. *Mol Cell*, 2021, 81(9):2041-2052.
- [38] 王晓玲. $\text{A}\beta$ 沉积诱导星形胶质细胞衰老在阿尔茨海默氏病发病机制中的作用及干预研究[D]. 贵阳:贵州医科大学, 2021.
- [39] ANTONANGELI F, ZINGONI A, SORIANI A, et al. Senescent cells: Living or dying is a matter of NK cells[J]. *J Leukoc Biol*, 2019, 105(6):1275-1283.
- [40] SHAO AW, SUN H, GENG Y, et al. Bclaf1 is an important NF- κ B signaling transducer and C/EBP β regulator in DNA damage-induced senescence [J]. *Cell Death Differ*, 2016, 23(5):865-875.
- [41] 费彦亢,黄晨玮. 细胞衰老在肿瘤治疗应用中的研究进展[J]. *医学研究生学报*, 2022, 35(3):312-317.
- [42] LIU X, MO W, YE J, et al. Regulatory T cells trigger effector T cell DNA damage and senescence caused by metabolic competition [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):249-264.
- [43] 马凯. YAP在细胞衰老中的作用机制研究[D]. 北京:北京协和医学院, 2016.
- [44] 褚玉新,胡钦勇,宋启斌. 衰老相关分泌表型在乳腺癌进展中的作用[J]. *中国肿瘤*, 2018, 27(5): 364-368.
- [45] 梁宁娟,肖芳. 衰老相关分泌表型对恶性肿瘤促进作用的研究进展[J]. *肿瘤*, 2020, 40(8):572-581.
- [46] 刘聪,王梦茹,许世霖,等. 基于肿瘤细胞衰老的癌症治疗策略[J]. *药物生物技术*, 2020, 27(6):570-573.
- [47] 李苑,王宇彤,徐越,等. 细胞衰老与肿瘤发生[J]. *同济大学学报:医学版*, 2019, 40(3):388-391,396.
- [48] 杨亮,李雅竹,高三惠,等. 浙贝黄芩汤调控 wip1-p53 抑制 kasumi-1 荷瘤小鼠皮下移植瘤增殖机制研究 [J]. *北京中医药*, 2021, 40(10):1083-1087.
- [49] 韩燕燕,郑旭,兰福,等. 消岩汤介导 TNKS 抑制肺腺癌细胞生长的初步探讨[J]. *天津中医药*, 2022, 39(11):1432-1438.
- [50] 阙祖俊,罗斌,钱芳芳,等. 金复康通过 p16/RB 信号通路诱导肺癌循环肿瘤细胞衰老[J]. *肿瘤*, 2018, 38(3):215-221.
- [51] 胡兵,安红梅,郑佳露,等. 藤龙补中汤促人结肠癌 RKO 细胞衰老及其可能的作用机制 [J]. *肿瘤*, 2016, 36(12):1307-1311.
- [52] LI M, SHANG H, WANG T, et al. Huanglian decoction suppresses the growth of hepatocellular carcinoma cells by reducing CCNB1 expression [J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(10):939-958.
- [53] MI S, LIU X, ZHANG L, et al. Chinese medicine formula 'Baipuhuang Keli' inhibits triple-negative breast cancer by hindering DNA damage repair via MAPK/ERK pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, doi:10.1016/j.jep.2022.116077.
- [54] ZHENG T, QUE Z, JIAO L, et al. Herbal formula YYJD inhibits tumor growth by inducing cell cycle arrest and senescence in lung cancer [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):4984-4992.
- [55] 刘星含,许玉君,厉怡,等. 灵芝提取物对4种人肿瘤细胞生长的抑制作用及机制研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(24):2976-2980.
- [56] 黄岚珍,杨飞城,阳晶,等. 莪术醇诱导人肝癌 HepG2 细胞衰老及其机制研究[J]. *广西植物*, 2018, 38(7):894-902.
- [57] 郑宏明. 紫草素诱导非小细胞肺癌衰老及分子机制 [D]. 广州:广州中医药大学, 2017.
- [58] SONG Y, YU J, LI L, et al. Luteolin impacts deoxyribonucleic acid repair by modulating the mitogen-activated protein kinase pathway in colorectal cancer [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(4): 10998-11011.
- [59] HOU J, CUI C, KIM S, et al. Ginsenoside F1 suppresses astrocytic senescence-associated secretory phenotype[J]. *Chem Biol Interact*, 2018, 283:75-83.
- [60] XU M, PIRTSKHALAVA T, FARR J N, et al. Senolytics improve physical function and increase lifespan in old age[J]. *Nat Med*, 2018, 24(8):1246-1256.

[责任编辑 张丰丰]