

中药活性成分诱导细胞衰老抗肿瘤机制研究<sup>\*</sup>

姬佳琦<sup>1</sup>, 王子璇<sup>1</sup>, 胡校庆<sup>1</sup>, 魏丹丹<sup>2</sup>, 裴俊文<sup>3</sup>, 赵艺涵<sup>1</sup>, 蒋士卿<sup>2</sup>

1. 河南中医药大学, 河南 郑州 450046; 2. 河南中医药大学第一附属医院, 河南 郑州 450000;  
3. 河南省肿瘤医院, 河南 郑州 450003

**摘要:** 中药活性成分能够通过抑制端粒酶活性, 调节细胞周期蛋白依赖性激酶的活性, 激活抑癌基因 p53 和 Rb, 激活 CDK 抑制剂, 从而诱导肿瘤细胞衰老, 发挥抗肿瘤作用。中药活性成分具有多靶点作用, 可以同时作用于多个细胞衰老通路, 增强抗癌效果, 有效抑制肿瘤细胞的增殖和生存能力。然而, 中药活性成分在调节细胞衰老对抗肿瘤方面存在一些局限性: (1) 部分活性成分水溶性较差, 生物利用度较低, 限制了其临床应用; (2) 对端粒酶活性的抑制可能对生殖细胞和造血干细胞产生不利影响; (3) 慢性衰老诱导的炎症可能导致免疫抑制; (4) 研究仅限于有限数量的癌症细胞系的体外研究, 有待加强体内评估和临床试验以验证其可靠性。未来可结合中药多靶点、多通路的优势探讨细胞衰老的发生机制, 进一步加强大样本、多中心的临床试验研究, 为癌症的临床治疗提供更多新的思路。

**关键词:** 细胞衰老; 中药活性成分; 肿瘤

**DOI:** 10.16368/j.issn.1674-8999.2023.12.415

**中图分类号:** R285      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1674-8999(2023)12-2598-08

Anti-tumor Mechanism of Cellular Aging Induced by Active Ingredients of Traditional Chinese Medicine

Ji Jiaqi<sup>1</sup>, Wang Zixuan<sup>1</sup>, Hu Xiaoqing<sup>1</sup>, Wei Dandan<sup>2</sup>, Pei Junwen<sup>3</sup>, Zhao Yihan<sup>1</sup>, Jiang Shiqing<sup>2</sup>

1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou Henan China 450046; 2. The First Affiliated Hospital to Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou Henan China 450000; 3. Henan Cancer Hospital, Zhengzhou Henan China 450003

**Abstract:** The active ingredients of traditional Chinese medicine can induce tumor cell aging and exert anti-tumor effects by inhibiting telomerase activity, regulating the activity of cyclin dependent kinases, activating tumor suppressor genes p53 and Rb, and activating CDK inhibitors. The active ingredients of traditional Chinese medicine have multi target effects, which can simultaneously act on multiple cellular aging pathways, enhance anticancer effects, and effectively inhibit the proliferation and survival ability of tumor cells. However, the active ingredients of traditional Chinese medicine have some limitations in regulating cell aging and combating tumors: (1) Some active ingredients have poor water solubility and low bioavailability, which limits their clinical application; (2) Inhibition of telomerase activity may have adverse effects on germ cells and hematopoietic stem cells; (3) Chronic aging induced inflammation may lead to immune suppression; (4) The research is limited to in vitro studies on a limited number of cancer cell lines, and it is necessary to strengthen in vivo evaluation and clinical trials to verify its reliability. In the future, the advantages of multiple targets and pathways in traditional Chinese medicine can be combined to explore the mechanism of cellular aging, and further strengthen clinical trials with large samples and multiple centers, providing more new ideas for the clinical treatment of cancer.

**Key words:** cellular aging; active ingredients of traditional Chinese medicine; tumour

<sup>\*</sup> **基金项目:** 河南省科技攻关计划项目(212102311125); 河南省中医药科学研究专项课题项目(2019ZYZD06); 张仲景传承与创新专项项目(GZY-KJS-2022-038-02)

肿瘤是临床常见病、高发病,严重影响人类的生命健康,其发病率、病死率在全球范围内呈上升趋势。据世界卫生组织统计,全球每年约1 930万人被确诊为癌症,其中约1 000万人死亡<sup>[1]</sup>。肿瘤不仅对个人和家庭造成了巨大的心理压力和经济负担,也给整个社会和国家的公共卫生系统带来前所未有的挑战<sup>[2]</sup>。目前,常见的治疗手段主要包括手术、化疗、放疗、免疫疗法和靶向治疗等,这些治疗手段虽可短期延缓或阻止癌症细胞的生长、扩散,但随着耐药和不良反应的出现,肿瘤仍会发生迁延扩散,进而严重威胁生命。中医药作为我国传统文化瑰宝,具有多成分、多靶点的特性,进入体内后可发挥“药辅合一”的作用<sup>[3]</sup>,在抗肿瘤增殖、逆转肿瘤耐药性和改善患者生存质量方面发挥着巨大的作用<sup>[4-5]</sup>。近年来,研究发现中药有效成分可以通过诱导细胞衰老发挥抗癌作用,现已成为备受关注的研究领域。细胞衰老是生物体的普遍规律,细胞作为生物有机体的基本单位,在不断地新生和衰老死亡。衰老细胞通常会丧失复制能力,且其细胞形态、基因表达、细胞因子水平及分泌表型等都会导致细胞处于一种衰退状态<sup>[6]</sup>。正常细胞在经历一定的有限分裂次数后会进入细胞衰老状态<sup>[7]</sup>。然而,某些肿瘤细胞可以通过各种机制逃避细胞衰老,从而获得无限增殖和侵袭的能力<sup>[8]</sup>。中药对细胞衰老具有调节作用,文献已经证实,中药及其有效成分能够促进肿瘤细胞的衰老,达到抗肿瘤的目的。深入研究中药单体的抗肿瘤机制有利于筛选新的药物靶点,促进新药的研发。本研究对中药有效成分诱导肿瘤细胞衰老发挥抗肿瘤的作用机制进行综述,为肿瘤治疗提供新的思路与方法。

# 1 细胞衰老与抗肿瘤

细胞衰老是一种不可逆的细胞周期停滞状态,在这种状态下,衰老细胞永久失去增殖能力。衰老细胞的特征是形态和代谢变化、染色质重塑、基因表达变化以及被称为衰老相关分泌表型(senescent associated secretory phenotype,SASP)的促炎表型的出现<sup>[9]</sup>。1961年,Hayflick团队<sup>[10]</sup>首次在体外培养的人成纤维细胞中发现,二倍体细胞经过连续培养后,由于其端粒的缩短,细胞丧失增殖能力,进入生长停滞状态,这种生物现象被称为复制性衰老。后续研究发现,除了复制性衰老以外,DNA损伤、细胞周期阻滞、癌基因激活等均可导致细胞衰老。尽管导致细胞衰老的上游信号传导存在差异,但其分子机制通常都涉及端粒酶活性抑制、细胞周期蛋白阻滞、

p53/p21及p16/pRb通路等<sup>[11]</sup>。

**1.1 端粒缩短** 端粒由端粒酶RNA(human telomerase RNA,hTR)和端粒酶相关蛋白组成,能够在端粒酶逆转录酶(human telomerase reverse transcriptase,hTERT)的作用下合成端粒DNA序列,末端的端粒序列由于DNA复制的限制无法完全复制,导致端粒长度逐渐减少<sup>[12]</sup>。端粒的缩短会触发细胞的DNA损伤应答,导致细胞周期停滞和细胞功能的下降,细胞进入衰老状态<sup>[13]</sup>。研究发现,在恶性肿瘤中,端粒酶活性较高,而在大多数正常组织和良性肿瘤中,端粒酶活性较低<sup>[14]</sup>。hTERT作为端粒酶的催化亚单位,是端粒酶活性和端粒长度的主要调节因子。在超过90%的肿瘤细胞中,hTERT被过度表达,诱导细胞的持续增殖,促进肿瘤的发展<sup>[15]</sup>。因此,可以通过抑制端粒酶的活性和缩短端粒长度,加速诱导肿瘤细胞的衰亡,从而发挥抗肿瘤的特性。

**1.2 细胞周期阻滞** 细胞周期阻滞是细胞衰老的一个主要特征。当细胞受到DNA损伤、端粒缩短或其他信号的刺激时,细胞周期调控分子会被激活,导致细胞周期停滞,以便进行DNA修复或其他细胞功能的调整<sup>[16]</sup>。其中,细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinase,CDK)是细胞周期进程的关键调节因子,它与细胞周期蛋白(cyclin)结合形成复合物,通过对pRb的磷酸化,促进细胞周期通过G1期,保证细胞周期的正常进行<sup>[17]</sup>。研究表明,激活CDK抑制剂,阻止细胞周期进展,从而诱导肿瘤细胞衰老,已成为一种新的治疗手段<sup>[18-19]</sup>。目前已知的CDK抑制剂有两类<sup>[20]</sup>,一类为INK4(p16家族),包括p16、p15、p18和p19等蛋白,这些蛋白能够特异性抑制cyclinD-CDK4/6-RB的磷酸化过程。另一类则是CIP/KIP(p21家族),包括p21、p27和p57等蛋白,这些蛋白能够广泛抑制CDK活性,并在不同阶段阻滞细胞周期的进行。因此,可以通过干扰细胞周期的进程,诱导肿瘤细胞进入衰老状态,以抑制肿瘤细胞增殖,达到抗肿瘤的治疗目的。

**1.3 p53/p21通路** 作为一个重要的抑癌基因,p53可通过调控p21等基因的表达来抑制肿瘤细胞的无限增殖<sup>[21]</sup>。当细胞受到DNA损伤、端粒缩短或其他应激信号时,p53蛋白的稳定性会增加,从而激活p53的转录活性。激活的p53会促进p21基因的表达,p21蛋白通过抑制Cyclin E-CDK2和Cyclin A-CDK2复合物的活性阻止细胞进入有潜在风险的细胞周期阶段,保持Rb的低磷酸化和活性,从而抑制细胞的增殖<sup>[22]</sup>。然而,很多肿瘤细胞中p53基因出现突变或失活,导致p53功能的丧失<sup>[23]</sup>,使

得 p53 无法正常调控 p21 等基因的表达,故使肿瘤细胞逃避细胞周期的控制,从而进一步增殖。因此,通过上调 p53 和 p21 的表达,恢复 p53/p21 通路的功能对于抑制肿瘤细胞的增殖、促使其进入细胞周期停滞状态,甚至引发肿瘤细胞的衰老和凋亡具有重要意义。

**1.4 p16/pRb 通路** p16 是细胞周期蛋白依赖性激酶的抑制剂,当细胞受到 DNA 损伤、氧化应激时,p16 表达水平增高,并通过 pRb 途径介导细胞衰老,导致 G1 细胞周期停滞<sup>[24]</sup>。其与 cyclin D1 蛋白竞争性结合 CDK4/6,抑制 cyclin D1 - CDK4/6 复合物的活性,使 pRb 保持去磷酸化状态,减少细胞转录因子 E2F 的释放激活,从而使细胞周期停滞在 G1 期<sup>[25]</sup>。因此,通过干预肿瘤细胞中的 p16/pRb 通路,抑制肿瘤细胞周期进行,诱导肿瘤细胞衰老,可以抑制肿瘤细胞的发生发展。

## 2 中药有效成分诱导细胞衰老发挥抗癌的作用机制

中药活性成分具有逆转肿瘤细胞衰老束缚的能力,能够抑制肿瘤的增殖和转移,近年来在抗肿瘤研究中得到广泛应用,具有广阔的应用前景。相比传统药物,中药活性成分来源于天然植物,毒副作用较小、安全性和耐受性较高,在提高肿瘤患者生活质量和延长患者生存时间方面具有显著优势。

**2.1 表没食子儿茶素没食子酸盐 (Epigallocatechin gallate, EGCG)** EGCG 是绿茶中的主要类黄酮化合物,其可以通过多种途径发挥抗肿瘤作用,包括调控氧化应激、阻滞肿瘤细胞周期、抑制肿瘤血管形成和诱导肿瘤细胞凋亡等<sup>[26]</sup>。Berletch 等<sup>[27]</sup>研究发现,EGCG 可通过降低 hTERT 的转录从而诱导 MCF - 7 乳腺癌细胞衰老死亡,从而抑制肿瘤细胞的生长。此外,Mittal 等<sup>[28]</sup>研究发现,EGCG 可以抑制端粒酶活性,并降低端粒酶催化亚基 hTERT 的 mRNA 表达,从而限制肿瘤细胞的增殖。Liang 等<sup>[29]</sup>将 MCF - 7 乳腺癌细胞暴露于 EGCG 中发现,Rb 蛋白从高磷酸化转变为低磷酸化,并发现细胞周期 G1 期阻滞。EGCG 还可以通过上调 p53、p21、p27 基因表达,抑制 CDK2 和 CDK4 的活性,促使乳腺癌细胞增殖受限。Thangapazham 等<sup>[30]</sup>研究表明,EGCG 可以下调 cyclin D 和 cyclin E 的表达,诱导 CDK 抑制剂 p21 和 p27 的表达,并抑制乳腺癌 CDK2 和 CDK4 的活性。这些研究结果表明,EGCG 可以通过抑制端粒酶和 CKD 活性,上调 p53、p21、p27 的表达等途径诱导肿瘤细胞衰老,发挥抗癌作用。

**2.2 姜黄素** 姜黄素是一种小分子多酚类化合物,来源于姜科和天南星科植物的根茎。它具有多种药理活性,包括抗氧化、抗炎、抗癌和抗菌等特性<sup>[31 - 32]</sup>。研究表明,姜黄素对乳腺癌细胞的端粒酶活性有调控作用。在乳腺癌 MCF - 7 细胞中,姜黄素的浓度增加可以降低端粒酶活性,抑制肿瘤细胞增殖,而在正常细胞中并没有引起变化<sup>[33]</sup>。实时 PCR 检测姜黄素处理后癌症细胞株中 hTERT 的表达,hTERT 在乳腺癌细胞 T47D 细胞系中的表达以剂量和时间依赖的方式降低<sup>[34]</sup>。此外,一项动物实验观察到,给予移植有肿瘤细胞的裸鼠口服姜黄素后,细胞提取物中的端粒酶活性受到抑制,肿瘤生长亦得到抑制<sup>[35]</sup>。Mukherjee 等<sup>[36]</sup>将经姜黄素处理后的 HL - 60 细胞的端粒酶活性与未处理的细胞比较,端粒酶活性同样以剂量依赖的方式被显著抑制。Khaw 等<sup>[37]</sup>研究发现,姜黄素可通过下调 hTERT 的 mRNA 表达来抑制端粒酶活性,从而导致端粒缩短。其他研究还发现,姜黄素可以通过过表达 p53 基因和低表达 ki - 67 水平来抑制乳腺肿瘤<sup>[38]</sup>。在结直肠癌患者组织中,姜黄素治疗可以增加 p53 和 Bax 的表达,并抑制 Bcl - 2 的表达<sup>[39]</sup>。在宫颈癌患者组织中,姜黄素可以增加宫颈癌细胞的 p53、p21 蛋白水平,激活 p53/p21 通路,触发不可逆的细胞周期停滞,从而促进细胞衰老<sup>[40]</sup>。此外,姜黄素还可以通过调节多个基因的表达,如下调 CCNE1、E2F1、CDK2,上调 PTEN,从而抑制胶质母细胞瘤和髓母细胞瘤细胞的增殖<sup>[37]</sup>。综上所述,姜黄素可以通过多种途径诱导细胞衰老,包括抑制端粒酶活性、上调 p53 和 PTEN 基因的表达以及下调 CCNE1、E2F1 和 CDK 等基因的表达,从而抑制肿瘤细胞的异常增殖。

**2.3 水飞蓟宾** 水飞蓟宾是从菊科植物水飞蓟种子中提取的一种黄酮类化合物,已被证明具有保肝、抗氧化、细胞保护和抗肿瘤作用<sup>[41]</sup>。一项研究发现,水飞蓟宾可以降低前列腺癌细胞端粒酶催化亚基 hTERT 的 mRNA 和端粒酶活性,而二氢睾酮 (DHT)则可以上调端粒酶活性<sup>[42]</sup>。此外,在乳腺癌细胞中,水飞蓟宾和姜黄素的处理都可以显著降低 hTERT 的表达,达到抗肿瘤目的。当这两种药物混合使用时,对癌症细胞的生长和 hTERT 基因表达的抑制作用比单独使用任何一种药物都更强<sup>[34]</sup>。Chatran 等<sup>[43]</sup>研究发现,当二甲双胍和水飞蓟宾联合使用时,可显著下调 hTERT 和 Cyclin D1 的表达水平,对 T47D 乳腺癌细胞具有协同生长抑制作用。Provinciali 等<sup>[44]</sup>首次发现了水飞蓟宾和磷脂酰胆碱

的复合物 (IdB 1016) 可以通过下调 HER-2/neu 基因表达、上调 p53 表达,诱导肿瘤细胞衰老样生长停滞,并延缓乳腺肿瘤的发展,减少肿块和肺转移的数量。综上所述,水飞蓟宾可以通过抑制端粒酶活性、下调细胞周期蛋白表达和上调 p53 基因来诱导肿瘤细胞衰老,从而抑制其增殖。

**2.4 白藜芦醇** 白藜芦醇是一种非黄酮类多酚化合物,存在于虎杖、桑葚、决明子、何首乌等植物中,具有抗肿瘤、抗炎、神经保护和治疗糖尿病等药理作用<sup>[45-46]</sup>。研究表明,白藜芦醇主要通过诱导程序性细胞死亡和调节基因表达发挥抗癌活性<sup>[47]</sup>。白藜芦醇可以通过下调 hTERT 的表达抑制端粒酶活性,从而诱导癌症细胞衰老,并减弱去甲肾上腺素诱导的卵巢癌症侵袭性<sup>[48]</sup>。在 MCF-7 乳腺癌细胞中,白藜芦醇可以抑制端粒酶活性和 hTERT 蛋白表达水平,从而诱导 MCF-7 细胞阻滞于 S 期,延缓肿瘤细胞的生长<sup>[49]</sup>。综上所述,白藜芦醇可以通过下调 hTERT 蛋白的表达诱导癌症细胞的衰老。

**2.5 雷公藤甲素** 雷公藤甲素是从雷公藤中提取的一种天然二萜类化合物,其在癌症预防中具有巨大的潜在作用<sup>[50]</sup>。研究发现,雷公藤甲素可激活一些肿瘤抑制剂,并使部分致癌因子失活,从而导致细胞增殖抑制或细胞衰老死亡<sup>[51]</sup>。Li 等<sup>[52]</sup> 研究发现,雷公藤甲素可通过调节 p53/p21 通路抑制 HepG2 细胞增殖,加速细胞衰老和凋亡。此外,还可以通过调节蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 途径促进 HepG2 细胞的衰老。雷公藤甲素还可通过负调控 hTERT 信号通路增强细胞衰老和抑制肿瘤生长。这些发现揭示了雷公藤甲素对细胞衰老的调节机制,表明雷公藤甲素可同时通过 AKT 途径和 hTERT 途径促进 HepG2 细胞衰老。另有研究表明,雷公藤内酯醇可以提高衰老标志物如 p16 和 pRb 的蛋白质水平,抑制肿瘤生长<sup>[53]</sup>。综上所述,雷公藤甲素可以通过调节 p53/p21 信号通路、AKT 信号通路、抑制端粒酶活性和上调抑癌基因的表达促进细胞衰老并抑制癌症细胞的生长。

**2.6 姜酚** 姜酚是生姜中的一种具有生物活性的酚类化合物,其中 6-姜酚是最主要且生物活性最强的成分。现代药理研究表明,姜酚具有多种药理作用,包括止吐、抑菌、抗肿瘤、抗炎镇痛、抗氧化、抗糖尿病、治疗心脑血管系统疾病和免疫系统疾病等<sup>[54]</sup>。一项研究发现,生姜提取物通过抑制 A549 肺癌细胞中 hTERT 的表达和端粒酶活性,促使 A549 细胞中的端粒缩短,从而诱导癌症细胞衰老<sup>[55]</sup>。另有研究表明,6-姜酚通过降低 cyclin A

和 CDK 的表达,导致 pRb 磷酸化减少,从而阻断细胞进入 S 期<sup>[56]</sup>。Lin 等<sup>[57]</sup> 研究发现在 6-姜酚的作用下,人结肠癌细胞 LoVo 内的 p53、p21 和 p27 水平上调,进而导致 CDK1、cyclin A 和 cyclin B1 的降低,从而促使细胞周期阻滞,诱导肿瘤细胞的衰老。因此,姜酚可以通过抑制端粒酶活性、CDK 和上调 p53、p21、p27 基因表达,促使细胞周期不可逆阻滞,诱导肿瘤细胞衰老。

**2.7 黄连素** 黄连素亦名小檗碱,是我国传统毛茛科植物黄连主要生物活性成分,常用于治疗肠道细菌性感染和腹泻,并具有降糖、抗肿瘤、抗菌、抗氧化等多种生物活性<sup>[58]</sup>。研究发现,黄连素具有抗肿瘤功效,其机制之一是诱导细胞衰老<sup>[59]</sup>。黄连素可以抑制 EGFR-MEK-ERK 信号通路,从而诱导胶质母细胞瘤这种特定类型的人脑癌细胞衰老<sup>[60]</sup>。除此途径外,黄连素及其类似物还被证明通过两种途径在 HER-2/neu 过表达的乳腺癌中发挥抗癌作用,一种途径是诱导细胞凋亡,另一种途径则是通过 p16、p21、p53 的过度表达,诱导肿瘤细胞衰老发挥抗肿瘤活性<sup>[61]</sup>。Xia 等<sup>[62]</sup> 研究发现,黄连素在 p53 缺乏的细胞中诱导凋亡,在 p53 过度表达的膀胱癌症中诱导衰老。此外,黄连素还可以通过下调 cyclin D1 和下调 CDK4 诱导 G0/G1 阻滞。另外,其还可以通过下调 hTERT 水平降低结直肠癌中的端粒酶活性,并诱导端粒长度缩短<sup>[63]</sup>。综上,黄连素可能通过肿瘤细胞中 p16、p21、p53 的过度表达、端粒酶活性的抑制以及 CDK 的下调,诱导肿瘤细胞周期阻滞,进而抑制癌症细胞的增殖。

**2.8 青蒿素** 青蒿素是屠呦呦首次从黄花蒿植物中分离得到的倍半萜内酯类化合物,其不仅仅具有抗疟疾的作用,还有抗肿瘤、抗炎、抗真菌、抗纤维化等药理作用<sup>[64-65]</sup>。有研究表明,青蒿琥酯已经成为一种强大的衰老和自噬诱导剂,可以诱导肿瘤细胞衰老和凋亡,从而抑制结直肠癌中的肿瘤细胞增殖<sup>[66]</sup>。青蒿素可以通过下调 cyclin D1、CDK4 的表达,上调 p21 的表达,诱导 G1 期细胞周期阻滞。还可以通过抑制端粒酶蛋白 hTERT 表达,直接抑制宫颈癌细胞的生长<sup>[67]</sup>。青蒿琥酯影响固醇调节元件结合蛋白 2 和 p53 之间的相互作用,并在表达野生型 p53 的细胞中恢复 p21 的表达,从而在细胞衰老诱导中发挥关键作用<sup>[68]</sup>。此外,低浓度的蒿甲醚可以诱导 DNA 双链断裂 (DSBs),并通过上调 p16 的 mRNA 和蛋白水平促进非小细胞肺癌细胞的衰老<sup>[69]</sup>。综上,青蒿素可以抑制端粒酶活性、上调 p53、p21、p16 的表达和下调 CDK,从而诱导肿瘤细

胞衰老,发挥其抗癌作用。

表 1 靶向细胞衰老的抗癌中药活性成分作用机制

| 中药活性成分           | 作用对象                           | 调控途径                                        | 作用靶点                                                                                   | 文献              |
|------------------|--------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 表没食子儿茶素<br>没食子酸盐 | 乳腺癌                            | 端粒酶活性<br>细胞周期阻滞<br>p53/p21 通路<br>p16/pRb 通路 | hTERT ↓ , pRb ↑ , p53 ↑ , p21 ↑ , p27 ↑ ,<br>CDK2 ↓ , CDK4 ↓ , cyclin D ↓ , cyclin E ↓ | [ 27 – 30 ]     |
| 姜黄素              | 乳腺癌、肝癌、白血病、胃癌、宫颈癌、胶质母细胞瘤、髓母细胞瘤 | 端粒酶活性<br>p53/p21 通路<br>细胞周期阻滞               | hTERT ↓ , p53 ↑ , Bax ↑ , CCNE1 ↓ ,<br>CDK2 ↓ , PTEN ↑                                 | [ 33 – 40 ]     |
| 水飞蓟宾             | 前列腺癌、乳腺癌                       | 端粒酶活性<br>p53/p21 通路<br>细胞周期阻滞               | hTERT ↓ , cyclin D1 ↓ , p53 ↑                                                          | [ 34, 42 – 44 ] |
| 白藜芦醇             | 卵巢癌、乳腺癌                        | 端粒酶活性                                       | hTERT ↓                                                                                | [ 48 – 49 ]     |
| 雷公藤甲素            | 肝癌                             | 端粒酶活性<br>p16/pRb 通路<br>p53/p21 通路           | hTERT ↓ , p53 ↑ , p21 ↑ , p16 ↑ , pRb ↑                                                | [ 52 – 53 ]     |
| 姜酚               | 乳腺癌、结肠癌                        | 端粒酶活性<br>p16/pRb 通路<br>p53/p21 通路<br>细胞周期阻滞 | hTERT ↓ , cyclin A ↓ , CDK1 ↓ , pRb ↑ ,<br>p53 ↑ , p21 ↑ , p27 ↑ , cyclin B1 ↓         | [ 55 – 57 ]     |
| 黄连素              | 乳腺癌、膀胱癌、结直肠癌                   | 端粒酶活性<br>p16/pRb 通路<br>p53/p21 通路<br>细胞周期阻滞 | hTERT ↓ , p53 ↑ , p21 ↑ , p16 ↑ , cyclin<br>D1 ↑ , CDK4 ↓                              | [ 61 – 63 ]     |
| 青蒿素              | 结肠癌、宫颈癌、人胶质瘤细胞、非小细胞肺癌          | 端粒酶活性<br>p16/pRb 通路<br>p53/p21 通路<br>细胞周期阻滞 | hTERT ↓ , p21 ↑ , p16 ↑ , CDK4 ↓                                                       | [ 66 – 69 ]     |

由表 1 可见,中药活性成分可诱导乳腺癌、肝癌、胃癌、前列腺癌、非小细胞肺癌、结肠癌、宫颈癌、膀胱癌、卵巢癌、白血病、胶质瘤等多种恶性肿瘤细胞的衰老,发挥抗肿瘤作用,其主要机制可能是上调 p53、p21、p16、pRb、PTEN、p27、Bax 的表达,下调 hTERT、CDK2/4、cyclins 的表达,调控端粒酶活性、癌基因激活和细胞周期阻滞。

3 小结

本研究总结归纳了中药活性成分诱导细胞衰老的主要途径及通路:(1)端粒酶活性的抑制:通过抑制端粒酶活性,可以导致端粒缩短,从而触发细胞衰老;(2)抑癌基因 p53 和 Rb 的激活:p53 和 Rb 是两个重要的抑癌基因,它们的激活可以抑制细胞增殖,并诱导细胞衰老;(3)CDK 抑制剂的激活:通过上调 INK4 家族中 p16 和 CIP/KIP 家族中 p21、p27 的表

达,可以阻滞肿瘤细胞的细胞周期,从而诱导肿瘤细胞衰老。研究结果发现,中药活性成分具有多靶点作用,可以同时作用于多个细胞衰老通路,增强抗癌效果,有效抑制肿瘤细胞的增殖和生存能力。

然而,中药活性成分在调节细胞衰老抗肿瘤方面有其局限性:(1)部分活性成分的水溶性较差,生物利用度较低,限制了其应用;(2)对端粒酶活性的抑制可能对生殖细胞和造血干细胞产生不利影响;(3)慢性衰老诱导的炎症可能导致免疫抑制,进一步促进肿瘤发展;(4)研究仅限于有限数量的癌症细胞系的体外研究,需要进一步的体内评估和临床试验验证其可靠性。因此,进一步研究中药活性成分诱导细胞衰老的机制是必然的趋势。今后可加强对中药或天然药物活性成分诱导肿瘤细胞衰老作用机制的探索,以利于新药研发,为癌症的临床治疗提供更多新的思路。

参考文献:

[1] CAO W, CHEN H D, YU Y W, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. Chin Med J, 2021, 134(7): 783 – 791.

[2] XIA C F, DONG X S, LI H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. Chin Med J, 2022, 135(5): 584 – 590.

[3] 乔雪, 张亚群, 果德安, 等. 中药药效物质研究方法及其进展[J]. 中国科学: 生命科学, 2022, 52(6): 908 – 919.

QIAO X, ZHANG Y Q, GUO D A, et al. Research methods and progress of effective components in traditional Chinese medicines[J]. Sci Sin Vitae, 2022, 52(6): 908 – 919.

[4] 熊慧, 张明霞, 杨明, 等. 中药抗肿瘤侵袭、转移及逆转肿瘤耐药性的作用机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(22): 224 – 230.

XIONG H, ZHANG M X, YANG M, et al. Mechanisms of Chinese medicine in inhibiting tumor invasion and metastasis and reversing drug resistance: a review[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2022, 28(22): 224 – 230.

[5] 梁欣奕, 马佳乐, 赵双梅, 等. 铜死亡的作用机制及抗肿瘤研究进展[J/OL]. 中医学报, 1 – 9[2023 – 11 – 09]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/41.1411.R.20230921.1917.004.html>.

LIANG X Y, MA J L, ZHAO S M, et al. Research progress on the mechanism of copper death and its anti – tumor effects[J/OL]. Acta Chin Med, 1 – 9[2023 – 11 – 09]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/41.1411.R.20230921.1917.004.html>.

[6] 杨倩, 孙圣荣. 细胞衰老与肿瘤生物学行为关系的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(7): 1359 – 1361.

YANG Q, SUN S R. Research progress of the relationship between senescence and the biological behavior of tumor[J]. J Mod Oncol, 2023, 31(7): 1359 – 1361.

[7] 王学, 任丽君, 张英为, 等. 细胞衰老分子机制的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(1): 250 – 253.

WANG X, REN L J, ZHANG Y W, et al. Research progress on molecular mechanism of cell aging[J]. Chin J Gerontol, 2023, 43(1): 250 – 253.

[8] CALCINOTTO A, KOHLI J, ZAGATO E, et al. Cellular senescence: aging, cancer, and injury[J]. Physiol Rev, 2019, 99(2): 1047 – 1078.

[9] HERNANDEZ – SEGURA A, NEHME J, DEMARIA M. Hallmarks of cellular senescence[J]. Trends Cell Biol, 2018, 28(6): 436 – 453.

[10] HAYFLICK L, MOORHEAD P S. The serial cultivation of human diploid cell strains[J]. Exp Cell Res, 1961, 25: 585 – 621.

[11] YASWEN P, MACKENZIE K L, KEITH W N, et al. Therapeutic targeting of replicative immortality[J]. Semin Cancer Biol, 2015, 35(Suppl): S104 – S128.

[12] VERTECCHI E, RIZZO A, SALVATI E. Telomere targeting approaches in cancer: beyond length maintenance[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(7): 3784.

[13] LÓPEZ – OTÍN C, BLASCO M A, PARTRIDGE L, et al. Hallmarks of aging: an expanding universe[J]. Cell, 2023, 186(2): 243 – 278.

[14] SHAY J W. Role of telomeres and telomerase in aging and cancer[J]. Cancer Discov, 2016, 6(6): 584 – 593.

[15] SHARMA S, CHOWDHURY S. Emerging mechanisms of telomerase reactivation in cancer[J]. Trends Cancer, 2022, 8(8): 632 – 641.

[16] OGRODNIK M. Cellular aging beyond cellular senescence: markers of senescence prior to cell cycle arrest in vitro and in vivo[J]. Aging Cell, 2021, 20(4): e13338.

[17] GONG X Q, LITCHFIELD L M, WEBSTER Y, et al. Genomic aberrations that activate D – type cyclins are associated with enhanced sensitivity to the CDK4 and CDK6 inhibitor abemaciclib[J]. Cancer Cell, 2017, 32(6): 761 – 776.

[18] ZHANG J M, XU D Y, ZHOU Y, et al. Mechanisms and implications of CDK4/6 inhibitors for the treatment of NSCLC[J]. Front Oncol, 2021, 11: 676041.

[19] 费彦亢, 黄晨玮, 于兵. 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.

FEI Y K, HUANG C W, YU B. Advances in the application of cell senescence in tumor therapy[J]. J Med Postgrad, 2022, 35(3): 312 – 317.

[20] ZHANG M N, ZHANG L X, HEI R X, et al. CDK inhibitors in cancer therapy, an overview of recent development[J]. Am J Cancer Res, 2021, 11(5): 1913 – 1935.

[21] CHOI O R, RYU M S, LIM I K. Shifting p53 – induced senescence to cell death by TIS21 (BTG2/Pc3) gene through posttranslational modification of p53 protein[J]. Cell Signal, 2016, 28(9): 1172 – 1185.

[22] SHEEKEY E, NARITA M. p53 in senescence – it’s a marathon, not a sprint[J]. FEBS J, 2023, 290(5): 1212 – 1220.

[23] HU J H, CAO J S, TOPATANA W, et al. Targeting mutant p53 for cancer therapy: direct and indirect strategies[J]. J Hematol Oncol, 2021, 14(1): 157.

[24] MUSS H B, SMITHERMAN A, WOOD W A, et al. p16 a biomarker of aging and tolerance for cancer therapy[J]. Transl Cancer Res, 2020, 9(9): 5732 – 5742.

[25] KUMARI R, JAT P. Mechanisms of cellular senescence: cell cycle arrest and senescence associated secretory phenotype[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 645593.

[26] 余岳, 葛洁, 曹旭晨. 表没食子儿茶素没食子酸酯抗乳

腺癌作用机制的研究进展[J]. 现代药物与临床,2019,34(8):2567-2571.

YU Y,GE J,CAO X C. Research progress on mechanism of epigallocatechin gallate in breast cancer[J]. *Drugs Clin*, 2019,34(8):2567-2571.

[27]BERLETTCH J B,LIU C H,LOVE W K,et al. Epigenetic and genetic mechanisms contribute to telomerase inhibition by EGCG[J]. *J Cell Biochem*,2008,103(2):509-519.

[28]MITTAL A,PATE M S,WYLIE R C,et al. EGCG down-regulates telomerase in human breast carcinoma MCF-7 cells,leading to suppression of cell viability and induction of apoptosis[J]. *Int J Oncol*,2004,24(3):703-710.

[29]LIANG Y C,LIN-SHIAU S Y,CHEN C F,et al. Inhibition of cyclin-dependent kinases 2 and 4 activities as well as induction of Cdk inhibitors p21 and p27 during growth arrest of human breast carcinoma cells by (-)-epigallocatechin-3-gallate[J]. *J Cell Biochem*,1999,75(1):1-12.

[30]THANGAPAZHAM R L,SINGH A K,SHARMA A,et al. Green tea polyphenols and its constituent epigallocatechin gallate inhibits proliferation of human breast cancer cells in vitro and in vivo[J]. *Cancer Lett*,2007,245(1/2):232-241.

[31]刘婷,高飞云,张转红,等. 姜黄素抗结肠癌作用机制的研究进展[J]. *中草药*,2022,53(24):7933-7940.

LIU T,GAO F Y,ZHANG Z H,et al. Research progress on mechanism of curcumin against colon cancer[J]. *Chin Tradit Herb Drugs*,2022,53(24):7933-7940.

[32]崔明花,付二花,林贞花,等. 姜黄素抗肿瘤药理作用的研究进展[J]. *中国临床药理学杂志*,2021,37(2):186-188,196.

CUI M H,FU E H,LIN Z H,et al. Research progress of pharmacological functions on tumor suppression by curcumin[J]. *Chin J Clin Pharmacol*,2021,37(2):186-188,196.

[33]RAMACHANDRAN C,FONSECA H B,JHABVALA P,et al. Curcumin inhibits telomerase activity through human telomerase reverse transcriptase in MCF-7 breast cancer cell line[J]. *Cancer Lett*,2002,184(1):1-6.

[34]NASIRI M,ZARGHAMI N,KOSHKI K N,et al. Curcumin and silibinin inhibit telomerase expression in T47D human breast cancer cells[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*,2013,14(6):3449-3453.

[35]CUI S X,QU X J,XIE Y Y,et al. Curcumin inhibits telomerase activity in human cancer cell lines[J]. *Int J Mol Med*,2006,18(2):227-231.

[36]MUKHERJEE NEE CHAKRABORTY S,GHOSH U,BHATTACHARYYA N P,et al. Curcumin-induced apoptosis in human leukemia cell HL-60 is associated with inhibition of telomerase activity[J]. *Mol Cell Biochem*,2007,297(1/2):31-39.

[37]KHAW A K,HANDE M P,KALTHUR G,et al. Curcumin inhibits telomerase and induces telomere shortening and apoptosis in brain tumour cells[J]. *J Cell Biochem*,2013,114(6):1257-1270.

[38]MOGHTADERI H,SEPEHRI H,ATTARI F. Combination of Arabinogalactan and curcumin induces apoptosis in breast cancer cells in vitro and inhibits tumor growth via overexpression of p53 level in vivo[J]. *Biomedecine Pharmacother*,2017,88:582-594.

[39]HE Z Y,SHI C B,WEN H,et al. Upregulation of p53 expression in patients with colorectal cancer by administration of curcumin[J]. *Cancer Invest*,2011,29(3):208-213.

[40]WANG T,WU X,RUDAI SAT M A,et al. Curcumin induces G2/M arrest and triggers autophagy,ROS generation and cell senescence in cervical cancer cells[J]. *J Cancer*,2020,11(22):6704-6715.

[41]BIJAK M. Flavonolignans-compounds not only for liver treatment[J]. *Pol Merkur Lekarski*,2017,42(247):34-37.

[42]THELEN P,WUTTKE W,JARRY H,et al. Inhibition of telomerase activity and secretion of prostate specific antigen by silibinin in prostate cancer cells[J]. *J Urol*,2004,171(5):1934-1938.

[43]CHATRAN M,PILEHVAR-SOLTANA HMADI Y,DADASHPOUR M,et al. Synergistic anti-proliferative effects of metformin and silibinin combination on T47D breast cancer cells via hTERT and cyclin D1 inhibition[J]. *Drug Res*,2018,68(12):710-716.

[44]PROVINCIALI M,PAPALINI F,ORLANDO F,et al. Effect of the silybin-phosphatidylcholine complex (IdB 1016) on the development of mammary tumors in HER-2/neu transgenic mice[J]. *Cancer Res*,2007,67(5):2022-2029.

[45]陈小林,张子龙,高天慧,等. 白藜芦醇药理作用及机制研究进展[J]. *中国野生植物资源*,2022,41(12):67-76.

CHEN X L,ZHANG Z L,GAO T H,et al. Research progress on pharmacological action and mechanism of resveratrol[J]. *Chin Wild Plant Resour*,2022,41(12):67-76.

[46]李研. 白藜芦醇对人上皮性卵巢癌细胞增殖和凋亡的影响[J]. *中医学报*,2017,32(2):166-170.

LI Y. Effect of resveratrol on proliferation and apoptosis of human epithelial ovarian cancer cells[J]. *Acta Chin Med*,2017,32(2):166-170.

[47]UDENIGWE C C,RAMPRASATH V R,ALUKO R E,et al. Potential of resveratrol in anticancer and anti-inflammatory therapy[J]. *Nutr Rev*,2008,66(8):445-454.

[48]KIM S H,CHO K H,KIM Y N,et al. Correction to: Resveratrol attenuates norepinephrine-induced ovarian cancer

invasiveness through downregulating hTERT expression [J]. Arch Pharm Res,2018,41(9):938-940.

[49] LANZILLI G,FUGGETTA M P,TRICARICO M,et al. Res-veratrol down-regulates the growth and telomerase activity of breast cancer cells in vitro[J]. Int J Oncol,2006,28(3):641-648.

[50] 李恬,黄钢,宋少莉. 雷公藤甲素抗肿瘤机制及其新型给药系统[J]. 中医学报,2021,36(7):1452-1456.

LI T,HUANG G,SONG S L. Anti-tumor mechanism of triptolide and its new drug delivery system[J]. Acta Chin Med,2021,36(7):1452-1456.

[51] ABDULHUSSEIN A H,AL-TAE M M,RADI H Z A,et al. Mechanisms of cancer cell death induction by triptolide [J]. Biofactors,2023,49(4):718-735.

[52] LI R D,ZHANG X F,TIAN X Y,et al. Triptolide inhibits tumor growth by induction of cellular senescence[J]. Oncol Rep,2017,37(1):442-448.

[53] TAMGUE O,LEI M. Triptolide promotes senescence of prostate cancer cells through histone methylation and heterochromatin formation[J]. Asian Pac J Cancer Prev,2017,18(9):2519-2526.

[54] 谭玉梅,江洪波,高梦祥,等. 生姜现代药理学特性研究进展[J]. 食品安全质量检测学报,2022,13(15):4908-4916.

TAN Y M,JIANG H B,GAO M X,et al. Research progress on modern pharmacological characteristics of Zingiber officinale Rose[J]. J Food Saf Qual,2022,13(15):4908-4916.

[55] KAEWTUNJAI N,WONGPOOMCHAI R,IMSUMRAN A,et al. Ginger extract promotes telomere shortening and cellular senescence in A549 lung cancer cells[J]. ACS Omega,2018,3(12):18572-18581.

[56] PARK Y J,WEN J,BANG S,et al. 6-gingerol induces cell cycle arrest and cell death of mutant p53-expressing pancreatic cancer cells[J]. Yonsei Med J,2006,47(5):688-697.

[57] LIN C B,LIN C C,TSAY G J. 6-gingerol inhibits growth of colon cancer cell LoVo via induction of G2/M arrest [J]. Evid Based Complement Alternat Med,2012,2012:326096.

[58] 盖晓红,刘素香,任涛,等. 黄连的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中草药,2018,49(20):4919-4927.

GAI X H,LIU S X,REN T,et al. Research progress on chemical constituents of Coptidis Rhizoma and its pharmacological activities[J]. Chin Tradit Herb Drugs,2018,49(20):4919-4927.

[59] ZHAO H,HALICKA H D,LI J W,et al. Berberine suppresses gero-conversion from cell cycle arrest to senescence[J]. Aging,2013,5(8):623-636.

[60] LIU Q,XU X H,ZHAO M N,et al. Berberine induces senescence of human glioblastoma cells by downregulating the EGFR-MEK-ERK signaling pathway[J]. Mol Cancer Ther,2015,14(2):355-363.

[61] PIERPAOLI E,ARCAMONE A G,BUZZETTI F,et al. Antitumor effect of novel berberine derivatives in breast cancer cells[J]. Biofactors,2013,39(6):672-679.

[62] XIA Y Y,CHEN S Z,CUI J F,et al. Berberine suppresses bladder cancer cell proliferation by inhibiting JAK1-STAT3 signaling via upregulation of miR-17-5p[J]. Biochem Pharmacol,2021,188:114575.

[63] SAMAD M A,SAIMAN M Z,ABDUL MAJID N,et al. Berberine inhibits telomerase activity and induces cell cycle arrest and telomere erosion in colorectal cancer cell line, HCT 116[J]. Molecules,2021,26(2):376.

[64] 蒋沅岐,董玉洁,周福军,等. 青蒿素及其衍生物的研究进展[J]. 中草药,2022,53(2):599-608.

JIANG Y Q,DONG Y J,ZHOU F J,et al. Research progress on artemisinin and its derivatives[J]. Chin Tradit Herb Drugs,2022,53(2):599-608.

[65] 张晓红. 青蒿素类药物抗肿瘤作用机制研究概况[J]. 中医学报,2014,29(1):15-16.

ZHANG X H. Research progress of anticancer action mechanism of Artemisinin type drug[J]. Acta Chin Med,2014,29(1):15-16.

[66] HUANG Z Y,GAN S,ZHUANG X R,et al. Artesunate inhibits the cell growth in colorectal cancer by promoting ROS-dependent cell senescence and autophagy [J]. Cells,2022,11(16):2472.

[67] MONDAL A,CHATTERJI U. Artemisinin represses telomerase subunits and induces apoptosis in HPV-39 infected human cervical cancer cells[J]. J Cell Biochem,2015,116(9):1968-1981.

[68] WEI S P,LIU L L,CHEN Z Y,et al. Artesunate inhibits the mevalonate pathway and promotes glioma cell senescence[J]. J Cell Mol Med,2020,24(1):276-284.

[69] CHEN J,HUANG X F,TAO C,et al. Artemether attenuates the progression of non-small cell lung cancer by inducing apoptosis,cell cycle arrest and promoting cellular senescence[J]. Biol Pharm Bull,2019,42(10):1720-1725.

收稿日期:2023-06-27

作者简介:姬佳琦(1998-),男,河南辉县人,硕士研究生,主要从事中西医结合防治恶性肿瘤研究。

通信作者:蒋士卿,医学博士,教授,博士研究生导师,主要从事中西医结合防治恶性肿瘤研究。E-mail:jiangshiqing66@126.com

编辑:吴楠

• 2605 •