

蒲公英抗膀胱癌潜在机制的研究进展

左明顺¹, 董志诚¹, 左玉¹, 陈洪川¹, 蔡宏佳¹, 吴丛丛², 艾小渝¹, 张能^{1*}

(1. 遵义医科大学附属医院, 贵州 遵义 563000;

2. 济南历下区人民医院, 济南 250013)

[摘要] 膀胱癌(BCa)是泌尿系统最常见的恶性肿瘤,其发病率逐年上升。目前对所有可切除的非转移性肌层浸润性膀胱癌患者,强烈建议行根治性膀胱切除术+双侧盆腔淋巴结清扫,但其术后仍面临着复发、转移、死亡的风险。近年来,晚期和转移性BCa患者在新诊断BCa患者中的比例不断升高。虽然目前的治疗模式多样,但由于其有效性低及不良反应较大,往往难以取得显著疗效,导致晚期和转移性BCa患者生存率仍然较低。因此BCa的治疗仍然面临巨大挑战,迫切需要发现一种有效的新型抗肿瘤药物。随着医疗水平的提升,中药药物在BCa患者治疗中显示出极大优势。中药温和,易接受,可通过多途径、多方式、多靶点抑制肿瘤进展,从而发挥抗癌作用。蒲公英是一种药食同源植物,具有抗菌、抗炎、抗氧化、抗肿瘤、保肝利胆、降糖和增强免疫力等多种生物活性,其已在乳腺癌、肝癌、胃癌、舌癌和肺癌等癌症中显示出明确的抗癌作用。通过回顾既往国内外研究,该文对蒲公英提取物通过诱导细胞发生自噬、诱导细胞凋亡、抑制细胞迁移与侵袭、调节细胞的周期和增殖、调节细胞代谢、抑制肿瘤血管生成、联合化疗药物的作用、调控相关信号通路的转导的机制进行总结,系统阐述蒲公英抗BCa的潜在作用机制,以期为BCa的研究和治疗提供一定的理论依据。

[关键词] 蒲公英; 膀胱癌; 泌尿系统; 抗癌作用; 作用机制

[中图分类号] R2-0;R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2024)07-0290-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20231124 **[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.20230412.1116.003>

[网络出版日期] 2023-04-12 15:39:01

Potential Mechanism of Taraxaci Herba Against Bladder Cancer: A Review

ZUO Mingshun¹, DONG Zhicheng¹, ZUO Yu¹, CHEN Hongchuan¹, CAI Hongjia¹, WU Congcong²,

AI Xiaoyu¹, ZHANG Neng^{1*}

(1. *Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China;*

2. *People's Hospital of Lixia District of Jinan, Jinan 250013, China*)

[Abstract] Bladder cancer (BCa) is the most common malignant tumor of the urinary system, and its incidence is increasing year by year. At present, for all patients with resectable non-metastatic muscle-invasive BCa, radical cystectomy + bilateral pelvic lymph node dissection is strongly recommended, but they still face the risk of recurrence, metastasis and death. In recent years, the proportion of patients with advanced and metastatic BCa is increasing among patients with newly diagnosed BCa. Although current treatment models are diverse, they often struggle to achieve significant efficacy due to their low effectiveness and adverse effects, resulting in low survival rates for patients with advanced and metastatic BCa. Therefore, the treatment of BCa still faces great challenges, and there is an urgent need to discover an effective new antitumor drug. With the improvement of medical standards, traditional Chinese medicine has shown great advantages in the treatment of BCa. Traditional Chinese medicine is mild and easy to accept, and can inhibit tumor progression through a multi-

[收稿日期] 2023-02-19

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81860524)

[第一作者] 左明顺, 硕士, 从事泌尿系肿瘤研究, E-mail: 1019392137@qq.com

[通信作者] * 张能, 博士, 教授, 博士生导师, 从事泌尿系肿瘤相关研究, E-mail: energy20170118@hotmail.com

pathway, multi-way and multi-target manner, so as to exert its anticancer effect. Taraxaci Herba is a medicinal and food homologous plant, which has many biological activities, such as antibacterial, anti-inflammatory, anti-oxidation, anti-tumor, protecting liver and gallbladder, reducing blood sugar and enhancing immunity, and it has shown a clear anticancer effect in breast cancer, liver cancer, gastric cancer, tongue cancer and lung cancer. By reviewing previous studies worldwide, this article summarizes the mechanism of Taraxaci Herba extract in inducing autophagy and apoptosis, inhibiting cell migration and invasion, regulating cell cycle and proliferation, regulating cell metabolism, inhibiting tumor angiogenesis, combining the effects of chemotherapeutic drugs, and regulating the transduction of related signal pathways. On this basis, this study systematically elaborates on the potential mechanism of Taraxaci Herba against BCa, in order to provide a theoretical basis for the research and treatment of BCa.

[**Keywords**] Taraxaci Herba; bladder cancer; urinary system; anticancer effect; mechanism of action

膀胱癌(BCa)在所有癌症中排名第9位,是泌尿系统最常见的恶性肿瘤,其90%为尿路上皮癌,具有较高的发病率及术后复发率^[1-2]。BCa根据肿瘤浸润深度和分期,可以分为非肌层浸润性BCa(NMIBC, 70%~75%, Ta, T1和Tis)和肌层浸润性BCa(MIBC, 25%~30%, T2-T4)^[3]。NMIBC首次手术后的复发率为70%,其中10%~20%可发展为MIBC^[4]。目前对所有可切除的非转移性MIBC患者,强烈建议行根治性膀胱切除术+双侧盆腔淋巴结清扫,但MIBC患者仍面临着术后复发、转移、死亡的风险^[5]。而晚期和转移性BCa患者仅能行姑息性治疗或免疫治疗,其总体预后较差。因此BCa的治疗仍然面临巨大挑战,迫切需要发现一种有效的新型抗肿瘤药物。

蒲公英是菊科多年生草本植物,是药食两用的植物之一,其性味苦、甘、寒,归肝、胃经,具有清热解毒、消肿散结、清肝明目等功效^[6]。在现代药理中,蒲公英具有抗菌、抗炎、抗氧化、抗肿瘤、保肝利胆、降糖和增强免疫力等多种生物活性,被广泛应用于消化系统疾病及肝脏疾病^[7],目前已被国家卫健委明确归为药食同源植物。蒲公英化学成分较为复杂,包括黄酮类、三萜类、倍半萜类、植物甾醇类、多糖类、有机酸类、挥发油类等活性成分^[8]。目前研究证实蒲公英的主要抗肿瘤成分为多糖、黄酮类、三萜类、醇类、有机酸等活性成分^[9-14]。因此本综述就蒲公英抗BCa的潜在机制进行综述,期望为BCa的研究和治疗提供一定的理论依据。

1 蒲公英与BCa

张智慧等^[15]在体外实验中,通过不同浓度蒲公英萜醇处理人BCa细胞系T24,发现蒲公英萜醇可降低T24细胞中磷酸化磷脂酰肌醇3-激酶(p-PI3K)和磷酸化蛋白激酶B(p-Akt)蛋白水平,证实了蒲公

英萜醇可抑制T24细胞增殖并诱导细胞凋亡,其作用机制可能与抑制PI3K/Akt信号通路的活化有关。孟然等^[16]研究表明,经蒲公英萜醇处理后,BCa EJ细胞ABHD11-AS1水平、侵袭细胞数、细胞迁移率均降低,EJ细胞增殖抑制率升高。蒲公英萜醇可能通过抑制ABHD11-AS1介导的上皮间质转化,从而抑制BCa细胞侵袭及迁移。陈翔等^[17]在体外实验中通过不同浓度蒲公英甾醇处理人BCa细胞系T24,证实蒲公英甾醇通过干扰基质细胞衍生因子-1/CXC趋化因子受体4(SDF-1/CXCR4)信号通路,下调Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)的传导,削弱了细胞分泌基质金属蛋白酶(MMP)-2及MMP-9的能力,从而有效抑制BCaT24细胞的迁移与侵袭。蒲公英主要抗肿瘤成分总结见增强出版附加材料。

2 蒲公英抑制BCa的机制

2.1 诱导BCa细胞自噬 自噬是一种重要的细胞内自我降解机制,通过降解受损的细胞器和过量的生物大分子从而实现细胞自我消化、维持内环境稳定等。目前研究认为,大多数肿瘤中自噬具有保护或杀死癌细胞的双重作用,一方面,自噬能够为癌细胞提供营养物质维持其存活;另一方面,自噬的过度激活可导致癌细胞发生自噬性死亡,从而为肿瘤治疗提供新的途径^[18-19]。mTOR信号通路在BCa增殖、侵袭及迁移中具有重要作用。研究表明, lncRNA ADAMTS9-AS1通过PI3K/Akt/mTOR信号通路促进BCa细胞侵袭和迁移,并负向调节BCa细胞凋亡和自噬^[20]。朱坤等^[21]研究表明,与空白组比较,经蒲公英萜醇处理后,乳腺癌细胞内p-mTOR和磷酸化真核细胞翻译起始因子4E结合蛋白1(p-4EBP1)的表达明显下降,说明蒲公英萜醇可通过PI3K/Akt/mTOR信号通路诱导癌细胞发生自噬,

从而抑制细胞增殖。他莫昔芬是一种可诱导存活期细胞发生自噬的自噬诱导剂,因此常被用作阳性对照^[22]。当诱导细胞自噬时,微管相关蛋白1轻链3 I (LC3 I)通常定位在胞浆中,与磷脂酰乙醇胺偶联。这种结合导致脂化蛋白LC3 II被募集到自噬体膜上,并可作为检测自噬的另一种标记^[23]。OVADJE等^[24]研究表明,2.5 g·L⁻¹蒲公英根提取物和他莫昔芬处理胰腺癌BxPC-3与PANC-1细胞的结果相似,对LC3 I转化为LC3 II的作用相似,且处理后的抗LC3 II抗体的阳性结果也相似,这说明蒲公英根提取物可诱导癌细胞发生自噬。因此,蒲公英可能通过PI3K/Akt/mTOR信号通路及微管相关蛋白LC3 I转化为脂化蛋白LC3 II途径,诱导BCa细胞发生自噬,从而抑制BCa的发生与发展。

2.2 抑制BCa细胞迁移与侵袭 肿瘤细胞迁移与侵袭是一个动态、复杂的过程,其有助于许多疾病的进展。肿瘤细胞迁移与侵袭的能力使其能够在组织内改变位置并脱离原发肿瘤,从而使疾病扩散。还允许肿瘤细胞进入淋巴和血管,以传播到血液循环中,从而使肿瘤在远处器官定植^[25]。目前临床上大部分肿瘤患者的病情发展并不是由于原发灶的影响,而是未能有效控制肿瘤细胞全身广泛转移。因此,有效控制肿瘤细胞的迁移与侵袭是肿瘤治疗的重中之重。

研究表明,蒲公英可通过多种途径抑制BCa细胞迁移与侵袭:①抑制ABHD11-AS1介导的上皮间质转化(EMT),从而抑制BCa细胞侵袭及迁移^[16,26];②通过干扰SDF-1/CXCR4信号通路,下调Akt/mTOR的传导,削弱细胞分泌MMP-2及MMP-9的能力^[17];③下调MMP-2基因表达^[27];④上调上皮标志物E-钙黏着蛋白(E-cadherin),下调间质标志物N-钙黏着蛋白(N-cadherin)、锌指蛋白-1(Snail-1)、紧密连接蛋白-1(ZO-1)和MMP-9表达,从而有效抑制癌细胞EMT^[28-29];⑤下调单丝氨酸蛋白激酶1(LIMK1)、MMP-9、黏着斑激酶(FAK)的表达^[30];⑥抑制信号转导分子FAK和酪氨酸激酶(SRC)活性,从而抑制MMP-2和MMP-9的分泌^[31]。因此,蒲公英可通过以上途径对BCa细胞侵袭与迁移产生抑制作用,从而发挥抗BCa的作用。

2.3 调节BCa细胞的周期和增殖 细胞周期进程是一个严格依赖于细胞周期蛋白和细胞周期蛋白依赖激酶调控的过程,通过这个过程完成DNA复制和细胞繁殖。当细胞周期蛋白异常表达时,细胞出现异常增殖,最终导致肿瘤发生^[32]。越来越多的证

据表明,蒲公英可能在阻滞BCa细胞周期进程和抑制BCa细胞异常增殖方面发挥重要作用。

研究表明,蒲公英可显著抑制人BCa细胞^[15]、人舌癌细胞^[33]、人肝癌细胞^[34-35]、人肺癌细胞^[36]、人乳腺癌细胞^[37-39]增殖,且呈量效关系。有研究表明,不同浓度的蒲公英提取物羽扇豆醇处理小鼠黑色素细胞瘤B162F2细胞后,5 μmol·L⁻¹羽扇豆醇可诱导黑色素的生物合成,而羽扇豆醇浓度达20 μmol·L⁻¹以上时,可抑制癌细胞增殖^[40-41]。谭宝等^[42]研究表明,通过不同浓度蒲公英萜醇处理胃癌AGS细胞,证实蒲公英萜醇可显著抑制癌细胞生长,且阻滞癌细胞周期于G₂/M期。其中110 μmol·L⁻¹蒲公英萜醇可显著增加处于G₂/M期的细胞数,减少处于S期的细胞数。研究表明,蒲公英提取物处理人肝癌HepG2细胞、肺癌SPC-A1细胞和Lewis肺癌细胞后,其可明显抑制癌细胞增殖。且均可阻滞癌细胞周期于S期^[29,43]。ZHU等^[44]的研究表明,蒲公英可显著降低胃癌细胞LncRNA结肠癌相关转录1(CCAT1)表达水平,从而抑制胃癌细胞的增殖和迁移。进一步实验证实蒲公英根提取物通过靶向LncRNA-CCAT1抑制胃癌细胞增殖和转移。REN等^[45]的研究表明,蒲公英甾醇可显著抑制癌细胞增殖,且可抑制细胞周期蛋白D₁的表达,诱导肝癌HepG2细胞的G₁期停滞,从而使G₁期细胞比例增多,G₂期细胞比例下降。一些研究表明,蒲公英提取物可显著抑制肝癌Hep3B细胞、乳腺癌MDA-MB-231细胞生长,且阻滞细胞周期于G₂/M期^[46-47]。

2.4 诱导BCa细胞凋亡 细胞凋亡是最著名的程序性细胞死亡形式,是限制细胞群扩增的关键生理机制,也是肿瘤细胞死亡的关键机制,对维持组织稳态具有重要意义^[48]。研究显示凋亡途径主要有两种:外源性(死亡受体)途径和内源性(线粒体)途径^[49]。目前临床上肿瘤的治疗大都通过诱导肿瘤细胞凋亡的发生而抑制肿瘤进展,因此临床上常将细胞凋亡途径作为作用靶点研发抗肿瘤药物、开发新的生物标志物。

研究表明,蒲公英可能通过多种途径抑制BCa细胞凋亡:①下调抗凋亡蛋白(Bcl-2和Bcl-xl)的表达,诱导促凋亡相关蛋白Bax的表达,使Bcl-2/Bax下降,从而促进癌细胞凋亡^[35,38,50-52];②诱导胱天蛋白酶(Caspase)相关蛋白的表达和激活,启动Caspase级联反应,从而诱导细胞凋亡^[24,33,38,50];③下调抗凋亡蛋白Bcl-2的表达,促进促凋亡蛋白Caspase-3和Caspase-9的表达和激活,促进细胞色

素C从线粒体释放到细胞质中,通过内源性线粒体途径诱导癌细胞凋亡^[29,33,35,38,45,51,53];④上调磷酸化蛋白激酶R样内质网激酶(p-PERK)、磷酸化真核细胞起始因子2 α (p-eIF2 α)、磷酸化肌醇需求酶1(p-IRE1)、内质网应激标志物C/EBP同源蛋白(CHOP)和葡萄糖调节蛋白78(GRP78)的蛋白表达,以及上调活化转录因子4(ATF4)、活化转录因子6(ATF6)和剪切型X-box结合蛋白1(XBP1s)mRNA的表达,从而通过激活内质网应激途径诱导细胞凋亡^[47,53];⑤通过诱导癌细胞分泌肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-1 α (IL-1 α),进而诱导癌细胞凋亡^[54];⑥诱导Fas/Fas配体表达,促进Caspase-8的表达和激活,从而激活外源性死亡受体介导途径诱导细胞凋亡^[55]。

2.5 调控BCa细胞微环境 肿瘤微环境(TME)是肿瘤或肿瘤干细胞生存的环境,其由肿瘤细胞与周围基质细胞,骨髓细胞与免疫细胞相互作用形成的复杂综合系统^[56],其在BCa的发生、进展、转移、免疫抑制过程和疾病预后中发挥重要作用。因此,调控BCa细胞的TME,对BCa的治疗、预后具有重义。研究表明,Treg细胞浸润和肿瘤预后不良相关,CD107a是NK细胞活化和毒性脱颗粒的标志物^[57-58]。LU等^[29]的研究表明高剂量的蒲公英提取物可显著降低非小细胞肺癌SPC-A1细胞中Treg细胞的比例,显著增加CD107a+NK细胞的比例,表明蒲公英提取物可能促进NK细胞介导的脱颗粒并增强NK细胞的杀伤功能,从而抑制癌细胞的进展。

2.6 调节BCa细胞代谢

2.6.1 调节BCa细胞糖代谢 肿瘤细胞糖代谢与其疾病的发生、进展、侵袭、转移及治疗密切相关,代谢重编程是肿瘤细胞持续增长的潜在标志。即使在氧气充足的条件下,癌细胞依旧可以通过高速糖酵解生成三磷酸腺苷(ATP)和乳酸,这种效应称为Warburg效应^[59]。通过Warburg效应产生大量ATP和原料,从而有助于肿瘤细胞增殖、进展。因此,抑制糖代谢重编程对BCa具有重要意义。研究表明,蒲公英可呈浓度依赖性降低H1266、A549肺癌细胞的葡萄糖消耗量和乳酸含量,影响肺癌的糖酵解水平,并显著降低肺癌细胞中ATP含量,升高NAD⁺/NADH比例,减少能量供应,从而抑制癌细胞的增殖、迁移及进展^[36]。ZHAO等^[52]的研究表明,蒲公英甾醇可显著降低胃癌HGC-27细胞的葡萄糖摄取、乳酸生成、LDH活性和ATP水平,并降低有氧糖酵解中3-磷酸甘油脱氢酶的水平。

2.6.2 调节BCa细胞铁代谢 铁是人体必需的微量元素,参与人体生长发育的各个过程,人体中铁代谢异常和癌症的发生相关。在癌症中,铁代谢重编程影响铁的吸收、积累、储存和调节等各方面,从而诱导肿瘤细胞分裂和存活失调^[60]。蒲公英可通过调节铁代谢而发挥抗肿瘤作用,对BCa的治疗具有重要意义。研究表明,在体外实验中200 mg·kg⁻¹蒲公英多糖可显著降低人肝癌HepG2和Huh7细胞中铁负荷、铁调素、铁转运蛋白的表达水平;在体内实验中200 mg·kg⁻¹蒲公英多糖可显著降低小鼠肝癌Hepal-6和H22细胞的铁调素蛋白水平^[61]。

2.6.3 调节脂代谢和嘌呤代谢 脂代谢失调是癌症最突出的代谢改变之一。通过脂代谢,肿瘤细胞可以获得增殖、存活、侵袭、转移和治疗的所需能量、生物膜成分和信号分子等^[62]。因此,调控BCa细胞的脂代谢异常,可抑制BCa进展。LIU等^[63]的研究表明,蒲公英可显著降低肝癌HepG2细胞内脂质的含量,抑制脂质蓄积,且增加了AMP依赖的蛋白激酶(AMPK)苏氨酸172的磷酸化,从而激活AMPK途径,抑制脂肪酸合成酶。一项研究显示,蒲公英处理三阴性乳腺癌细胞后,一方面,可降低胆碱激酶 α (CHKA)水平,同时降低其下游产物磷酸胆碱(PCho)、磷脂酰胆碱(PC)和磷脂酰乙醇胺(PE)水平,且鞘磷脂(SM)和神经酰胺(Cer)水平也降低,其PC/SM降低,从而阻碍细胞膜形成、降低细胞膜流动性等方式抑制甘油磷脂代谢;另一方面,可降低脂肪酸去饱和酶2(FADS2)表达,增加油酸、亚油酸的含量,从而抑制不饱和脂肪酸代谢^[64]。MAN等^[65]的研究表明,25 g·L⁻¹蒲公英提取物可降低肺癌A549细胞中PC和嘌呤的合成,从而干扰癌细胞甘油磷脂代谢和嘌呤代谢,抑制癌细胞增长。

2.7 联合化疗药物的作用 化疗是治疗BCa的有效手段之一,然而化疗药物在发挥治疗作用的同时也会产生相应不良反应。中药联合化疗既可改善患者生活质量,也可减轻化疗带来的不良反应,从而提高患者的耐受性。QU等^[66]报道,蒲公英处理三阴性乳腺癌后,可激活多柔比星外排转运体P-糖蛋白,促进多柔比星从细胞外排并减少多柔比星在细胞内的积聚,从而降低了多柔比星的抗肿瘤活性。且蒲公英可通过改善心肌细胞形态,减少乳酸脱氢酶(LDH)和肌酸激酶同工酶(CK-MB)释放及调节代谢生物标志物水平来缓解多柔比星诱导的心脏损伤。TSAI等^[67]研究表明,蒲公英提取物木犀草素和紫杉醇组合处理乳腺癌MDA-MB-231细

胞后,可降低干性相关蛋白,抗氧化蛋白核因子E₂相关因子2(Nrf2)、血红素加氧酶-1(HO-1)、去乙酰化酶3(Sirt3)和畸胎瘤衍生长因子-1(Cripto-1)表达,可通过下调Nrf2介导的表达显著减弱乳腺癌干性特征,从而减弱应激适应和化学抵抗,增强其化学敏感性。研究表明,4 g·L⁻¹蒲公英根提取物联合1 nmol·L⁻¹米托蒽醌与20 nmol·L⁻¹米托蒽醌单药治疗具有相似的诱导作用,可显著增加前列腺癌细胞凋亡的诱导,并可提高化疗疗效,减少相应不良反应^[68]。KANG等^[69]报道,100、200 mg·L⁻¹蒲公英提取物总黄酮抑制肿瘤生长的作用比环磷酰胺温和,其可显著增加Lewis肺癌小鼠分泌免疫细胞因子,通过提高宿主的保护性免疫反应增强癌细胞对化疗药物环磷酰胺的敏感性。

2.8 抑制BCa肿瘤血管生成 血管生成是肿瘤进展所需的关键过程,其与BCa的发生与发展密不可分。新生的血管为BCa提供营养和氧气,有助于BCa的生长和转移^[70]。目前蒲公英在抑制肿瘤血管生成作用方面表现出积极作用。REN等^[71]报道,200 mg·L⁻¹蒲公英多糖在体内实验和体外实验中均可显著降低肝癌血管内皮生长因子(VEGF)、缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)水平,并抑制PI3K/Akt通路的激活,从而抑制肿瘤血管生成。

2.9 调节BCa细胞相关信号转导通路

2.9.1 调节PI3K/Akt信号通路 PI3K/Akt通路是细胞内最重要的信号通路之一,该通路调节异常常与癌症的发生有关,参与肿瘤细胞增殖、血管生成、多药耐药、侵袭和转移等过程。一些研究表明,蒲公英提取物处理癌细胞后,其可通过下调PI3K/Akt通路相关蛋白p-PI3K、p-Akt的表达水平,抑制PI3K/Akt途径,从而促进癌细胞凋亡,发挥抗癌作用^[15,48,72-74]。CHEN等^[75]报道,蒲公英可显著降低胃癌表皮生长因子受体(EGFR)和Akt1水平,抑制EGFR/PI3K/Akt通路,从而抑制癌细胞生长。

2.9.2 调节Hippo/Yap信号通路 Hippo/Yap信号通路在干细胞和癌细胞中起着关键作用,由Yes关联蛋白(YAP)、具有PDZ结合序列的转录共激活剂(TAZ)和TEA结构域家族成员-1(TAD-1)组成。YAP在BCa的发生、发展、化学耐药性和BCa干细胞样细胞,多种机制参与了BCa的YAP上调^[76]。因此抑制YAP上调,阻滞Hippo/Yap信号通路是治疗BCa的一个前途方向。孙玉成等^[77]的实验表明,蒲公英萜醇可呈浓度依赖性下调胃癌细胞YAP1蛋白表达,抑制Hippo/Yap信号通路,从而抑制癌细胞的

增殖及转移。

2.9.3 调节分泌型糖蛋白/ β -连环蛋白(Wnt/ β -catenin)信号通路 Wnt/ β -catenin信号通路级联反应失调常促进肿瘤干细胞更新、细胞增殖和分化,从而在肿瘤的发生、进展中发挥关键作用。 β -catenin是Wnt信号通路的核心转录共激活因子。孙玉成等^[77]报道,蒲公英萜醇可显著下调胃癌细胞 β -catenin蛋白表达,从而抑制Wnt信号通路。ZHU等^[78]的研究表明,蒲公英甾醇可呈浓度依赖性抑制转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)的调节作用,降低癌细胞Wnt3 α 和 β -catenin表达水平,从而抑制Wnt/ β -catenin途径。

2.9.4 调节Janus激酶/信号转导与转录激活子3(JAK/STAT3)信号通路 JAK/STAT3是癌症最重要的通路之一,其异常激活常与肿瘤侵袭和迁移的能力增加、肿瘤干细胞转化及不良的预后相关。蒲公英可显著下调肝癌基因STAT3及其上游基因IL-6的翻译,从而降低IL-6/STAT3通路相关蛋白的表达,抑制IL-6/JAK/STAT3信号通路,研究显示,蒲公英多糖可显著降低肝癌p-JAK和p-STAT3的表达,从而抑制JAK/STAT3信号通路^[61]。DENG等^[79]的研究表明,蒲公英提取物可显著降低三阴性乳腺癌IL-10、p-STAT3和PD-L1蛋白的表达,还显著降低了PD-L1和STAT3基因表达,从而抑制IL-10/STAT3/PD-L1通路,抑制癌细胞的增殖、迁移和侵袭。

2.9.5 调节核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路 NF- κ B是一种关键转录因子,在正常生理和BCa中具有关键作用。目前在各种癌症中发现NF- κ B信号通路异常激活,因此靶向作用NF- κ B通路对BCa的治疗具有巨大潜力。BHOSALE等^[46]报道,蒲公英提取物可呈浓度依赖性上调TNF- α 表达,下调NF- κ B通路相关蛋白p-p65、I κ B表达,从而抑制NF- κ B通路,促进TNF- α 诱导的细胞凋亡。

2.9.6 调节丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路 MAPK通路是调节多种细胞增殖、分化、凋亡等过程的关键信号通路。MAPK通路主要有4种分支路线,包括ERK、JNK、p38/MAPK和ERK5。DUAN等^[74]报道,蒲公英根提取物可呈浓度依赖性降低Ras、Raf和pERK1/2蛋白,抑制Ras/Raf/ERK通路,从而发挥抗癌作用。

2.9.7 调节腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)信号通路 AMPK是维持能量稳态的中枢守护者,参与人体各种生理和病理下的新陈代谢、细胞周期进展等

活动,靶向 AMPK 通路是目前癌症治疗的新途径。研究表明,蒲公英提取物可增加肝癌 HepG2 细胞 AMPK 苏氨酸的磷酸化,抑制乙酰辅酶 A 羧化酶 (ACC) 和脂肪酸合酶,从而激活 AMPK 通路,降低癌细胞总脂含量^[63]。REHMAN 等^[80]的研究表明,蒲公英可抑制癌细胞 ACC 活性,呈浓度和时间依赖方式激活 AMPK,从而抑制癌细胞增殖。

3 结论与展望

综上所述,蒲公英作为药食两用植物,可在诱导 BCa 细胞发生自噬、诱导癌细胞凋亡、抑制 BCa 细胞迁移与侵袭、调节 BCa 细胞的周期和增殖、调节细胞代谢、抑制肿瘤血管生成、联合化疗药物的作用、调控相关信号通路的转导等方面发生抗癌作用。蒲公英在多途径、多方式、多靶点表现出的积极抗癌作用,使其有望成为 BCa 治疗的潜在新型药物。

然而,目前蒲公英抗癌实验大多仍停留在体外实验和动物实验,现仍需后期实验反复验证其抗 BCa 的作用机制。虽然蒲公英对 BCa 的治疗充满希望,但接下来仍会有许多工作难题亟待去解决,包括:①蒲公英的特殊抗癌成分提取;②蒲公英各种成分之间是否具有协同抗癌作用;③蒲公英各抗癌成分发挥抗癌作用的具体剂量;④蒲公英作为中草药,仍需明确其不良反应与服用禁忌。

[参考文献]

- [1] LENIS A T, LEC P M, CHAMIE K, et al. Bladder cancer: A review [J]. JAMA, 2020, 324 (19): 1980-1991.
- [2] 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.
- [3] SEIDL C. Targets for therapy of bladder cancer [J]. Semin Nucl Med, 2020, 50(2):162-170.
- [4] KAUFMAN D S, SHIPLEY W U, FELDMAN A S. Bladder cancer [J]. Lancet, 2009, 374 (9685): 239-249.
- [5] SLOVACEK H, ZHOU J, TAYLOR J M. Approaches to non - muscle - invasive bladder cancer [J]. Curr Oncol Rep, 2021, 23 (9):105.
- [6] 张茹. 蒲公英的现代应用 [J]. 河南中医, 2020, 40 (5):802-806
- [7] SCHUTZ K, CARLE R, SCHIEBER A. Taraxacum: A review on its phytochemical and pharmacological

profile [J]. J. Ethnopharmacol, 2006, 107 (3): 313-323.

- [8] 聂文佳,徐帅师,张咏梅. 蒲公英有效成分及其药理作用研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22 (7):140-145.
- [9] GAO J Y, ZHU L, HUANG J, et al. Effect of dandelion root polysaccharide on the pasting, gelatinization, rheology, structural properties and in vitro digestibility of corn starch [J]. Food Funct, 2021, 12(15): 7029-7039.
- [10] 张振华,马青,王艳艳,等. 蒲公英药效物质基础研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2022, 1(11):1673-7717.
- [11] GONZALEZ-CASTEJON M, VISIOLI F, RODRIGUEZ-CASADO A. Diverse biological activities of dandelion [J]. Nutr Rev, 2012, 70 (9): 534-547.
- [12] DIAS I M, BARROS L, ALVES C R, et al. Nutritional composition, antioxidant activity and phenolic compounds of wild taraxacum sect. ruderalia [J]. Food Res Internat, 2014, doi: 10.1016/j. foodres. 2014. 01. 003.
- [13] LIN C J, LIU S T, YANG R C, et al. Anticancer effects of Taraxacum via cell cycle arrest, necrosis, apoptosis, and endoplasmic reticulum stress [J]. Am J Chin Med, 2022, 50(2): 569-587.
- [14] 任汉书,朱文卿,郑媛媛,等. 蒲公英的功能性成分及生物活性研究进展 [J]. 食品与药品, 2022, 24(2): 193-201.
- [15] 张智慧,邸彦橙,闫本纯,等. 蒲公英萜醇对膀胱癌 T24 细胞增殖和凋亡的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(17):2682-2685.
- [16] 孟然,郑秀霞,朱磊,等. 蒲公英萜醇调控 ABHD11-AS1 介导上皮间质转化对膀胱癌细胞侵袭转移的作用 [J]. 肿瘤学杂志, 2022, 28(1):53-57.
- [17] 陈翔,郑雷,陈大可,等. 蒲公英甾醇调控膀胱癌 T24 细胞迁移与侵袭能力的作用及机制研究 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2020, 26(2):217-221.
- [18] SHAO L N, ZHU B S, XING C G, et al. Effects of autophagy regulation of tumor-associated macrophages on radiosensitivity of colorectal cancer cells [J]. Mol Med Rep, 2016, 13(3):2661-2670.
- [19] XU H M, HU F. The role of autophagy and mitophagy in cancers [J]. Arch Physiol Biochem, 2022, 128(2): 281-289.
- [20] YANG G, LI Z, DONG L, et al. lncRNA ADAMTS9-AS1 promotes bladder cancer cell invasion, migration, and inhibits apoptosis and autophagy through PI3K/Akt/mTOR signaling pathway

- [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2021, doi: 10.1016/j.biocel.2021.106069.
- [21] 朱坤,丁米娜,李月,等. 蒲公英萜醇通过mTOR信号通路诱导乳腺癌细胞自噬[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(21): 32-37.
- [22] QADIR M A, KWOK B, DRAGOWSKA W H, et al. Macroautophagy inhibition sensitizes tamoxifen-resistant breast cancer cells and enhances mitochondrial depolarization[J]. Breast Cancer Res Treat, 2008, 112(3): 389-403.
- [23] MA D, TREMBLAY P, MAHNGAR K, et al. A novel synthetic C-1 analogue of 7-deoxypancratistatin induces apoptosis in p53 positive and negative human colorectal cancer cells by targeting the mitochondria: Enhancement of activity by tamoxifen[J]. Invest New Drugs, 2012, 30(3): 1012-1027.
- [24] OVADJE P, CHOCHKEH M, AKBARI-ASL P, et al. Selective induction of apoptosis and autophagy through treatment with dandelion root extract in human pancreatic cancer cells[J]. Pancreas, 2012, 41(7): 1039-1047.
- [25] DUFF D, LONG A. Roles for RACK1 in cancer cell migration and invasion[J]. Cell Signal, 2017, 35: 250-255.
- [26] 桑利升,吴杰,曹雅杰,等. 蒲公英黄酮类醇提物对食管鳞癌细胞增殖和侵袭的影响[J]. 食品工业科技, 2020, 41(12): 291-295, 301.
- [27] 郭钦钰,陈逸轩,杨剑,等. 蒲公英对胃癌BGC823细胞迁移、侵袭作用的影响[J]. 卫生职业教育, 2015(9): 142-144.
- [28] 桑利升,吴杰,曹雅杰,等. 蒲公英黄酮类醇提物对食管鳞癌细胞增殖和侵袭的影响[J]. 食品工业科技, 2020, 41(12): 291-295, 301.
- [29] LU J, SHUAI B, SHOU Z, et al. Taraxasterol inhibits tumor growth by inducing apoptosis and modulating the tumor microenvironment in non-small cell lung cancer[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(19): 4645.
- [30] 孙玉成,朴松山. 蒲公英提取物抑制人胃癌细胞侵袭迁移能力的实验研究[J]. 中国临床研究, 2019, 32(4): 477-481.
- [31] SIGSTEDT S C, HOOTEN C J, CALLEWAERT M C, et al. Evaluation of aqueous extracts of *Taraxacum officinale* on growth and invasion of breast and prostate cancer cells[J]. Int J Oncol, 2008, 32(5): 1085-1090.
- [32] DANG F, NIE L, WEI W. Ubiquitin signaling in cell cycle control and tumorigenesis[J]. Cell Death Differ, 2021, 28(2): 427-438.
- [33] 刘学超,关键,张国梁,等. 蒲公英甾醇对人舌癌CAL-27细胞增殖的影响及机制[J]. 微量元素与健康研究, 2020, 37(2): 39-41.
- [34] 母慧娟,母珍珍,张淑娜,等. 蒲公英含药血清对人肝癌SMMC-7721细胞增殖、黏附和运动的影响[J]. 中国药师, 2019, 22(9): 1583-1586.
- [35] 郭君宾,叶海虹,陈剑峰. 蒲公英提取物抗人肝癌细胞HepG2增殖的作用及机制研究[J]. 中药材, 2015, 38(10): 2129-2133.
- [36] 刘冬,赵鹏,王磊,等. 蒲公英萜醇对肺癌细胞的增殖及糖酵解的影响[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(3): 465-471.
- [37] 朱坤,丁米娜,李月,等. 蒲公英萜醇对乳腺癌细胞增殖及发生氧化应激反应的影响[J]. 当代医药论丛, 2017, 15(19): 10-12.
- [38] 朱坤,丁米娜,杨洋,等. 蒲公英萜醇对人乳腺癌细胞MCF-7增殖及凋亡的影响[J]. 食品科学, 2018, 39(17): 140-144.
- [39] 田苗苗,刘扬,修海楠,等. 蒲公英提取物对SK-BR-3、T47D乳腺癌细胞增殖的影响[J]. 吉林中医药, 2020, 40(10): 1343-1347.
- [40] 龚苏晓. 中国蒲公英中的羽扇豆醇对小鼠黑素瘤细胞的诱导分化活性[J]. 国外医学: 中医中药分册, 2002, 24(1): 44.
- [41] HATA K, ISHIKAWA K, HORI K, et al. Differentiation-inducing activity of lupeol, a lupane-type triterpene from Chinese dandelion root (Hokoueikon), on a mouse melanoma cell line[J]. Biol Pharm Bull, 2000, 23(8): 962-967.
- [42] 谭宝,石海莲,季光,等. 蒲公英萜醇和乙酰蒲公英萜醇对胃癌细胞株AGS细胞周期和凋亡的影响[J]. 中西医结合学报, 2011, 9(6): 638-642.
- [43] CHEN P, DING S, YAN Z, et al. Structural characteristic and *in-vitro* anticancer activities of dandelion leaf polysaccharides from pressurized hot water extraction[J]. Nutrients, 2022, 15(1): 80.
- [44] ZHU H, ZHAO H, ZHANG L, et al. Dandelion root extract suppressed gastric cancer cells proliferation and migration through targeting lncRNA-CCAT1 [J]. Biomed Pharmacother, 2017, 93: 1010-1017.
- [45] REN F, ZHANG Y, QIN Y, et al. Taraxasterol prompted the anti-tumor effect in mice burden hepatocellular carcinoma by regulating T lymphocytes [J]. Cell Death Discov, 2022, 8(1): 264.
- [46] BHOSALE P B, ABUSALIYA A, KIM H H, et al. Apigenin promotes TNF α -induced apoptosis, necroptosis, G₂/M phase cell cycle arrest, and ROS

- generation through inhibition of NF- κ B pathway in Hep3B liver cancer cells[J]. Cells, 2022, 11(17): 2734.
- [47] LI X H, HE X R, ZHOU Y Y, et al. Taraxacum mongolicum extract induced endoplasmic reticulum stress associated-apoptosis in triple-negative breast cancer cells[J]. J Ethnopharmacol, 2017, 206: 55-64.
- [48] MORANA O, WOOD W, GREGORY CD. The apoptosis paradox in cancer[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(3):1328.
- [49] SINGH P, LIM B. Targeting apoptosis in cancer[J]. Curr Oncol Rep, 2022, 24(3): 273-284.
- [50] 陈子涵, 蒋继宏, 鞠秀云, 等. 蒲公英根水提物诱导MDA-MB-231细胞凋亡及其作用机制研究[J]. 中国药理学通报, 2019, 35(3): 353-358.
- [51] CHEN Q, WANG M, SHEN C. Bauerane induces S-phase cell cycle arrest, apoptosis, and inhibition of proliferation of A549 human lung cancer cells through the phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/Akt and signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) signaling pathway [J]. Med Sci Monit, 2020, doi: 10.12659/MSM.919558.
- [52] ZHAO Y, ZHANG L, GUO M, et al. Taraxasterol suppresses cell proliferation and boosts cell apoptosis via inhibiting GPD2-mediated glycolysis in gastric cancer[J]. Cytotechnology, 2021, 73(6): 815-825.
- [53] 赵利娟, 高文雅, 顾欣如, 等. 蒲地蓝消炎口服液化学成分鉴定及归属研究[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(8): 1573-1587.
- [54] KOO H N, HONG S H, SONG B K, et al. Taraxacum officinale induces cytotoxicity through TNF- α and IL-1 α secretion in HepG2 cells[J]. Life Sci, 2004, 74(9): 1149-1157.
- [55] CHATTERJEE S J, OVADJE P, MOUSA M, et al. The efficacy of dandelion root extract in inducing apoptosis in drug-resistant human melanoma cells[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2011, doi: 10.1155/2011/129045.
- [56] MAO X, XU J, WANG W, et al. Crosstalk between cancer-associated fibroblasts and immune cells in the tumor microenvironment: New findings and future perspectives[J]. Mol, Cancer, 2021, 20(1): 131.
- [57] TOGASHI Y, SHITARA K, NISHIKAWA H. Regulatory T cells in cancer immunosuppression - implications for anticancer therapy[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2019, 16(6): 356-371.
- [58] AKTAS E, KUCUKSEZER U C, BILGIC S, et al. Relationship between CD107a expression and cytotoxic activity [J]. Cell Immunol, 2009, 254(2): 149-154.
- [59] WARBURG O. On the origin of cancer cells [J]. Science, 1956, 123(3191): 309-314.
- [60] SONG X, XIN S, ZHANG Y, et al. Identification and quantification of iron metabolism landscape on therapy and prognosis in bladder cancer[J]. Front Cell Dev Biol, 2022, doi: 10.3389/fcell.2022.810272.
- [61] REN F, YANG Y, WU K, et al. The effects of dandelion polysaccharides on iron metabolism by regulating hepcidin via JAK/STAT signaling pathway [J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, doi: 10.1155/2021/7184760.
- [62] BIAN X, LIU R, MENG Y, et al. Lipid metabolism and cancer[J]. J Exp Med, 2021, 218(1): e20201606.
- [63] LIU Y J, SHIEH P C, LEE J C, et al. Hypolipidemic activity of *Taraxacum mongolicum* associated with the activation of AMP-activated protein kinase in human HepG2 cells[J]. Food Funct, 2014, 5(8): 1755-1762.
- [64] WANG S, HAO H F, JIAO Y N, et al. Dandelion extract inhibits triple-negative breast cancer cell proliferation by interfering with glycerophospholipids and unsaturated fatty acids metabolism [J]. Front Pharmacol, 2022, doi: 10.3389/fphar.2022.942996.
- [65] MAN J, WU L, HAN P, et al. Revealing the metabolic mechanism of dandelion extract against A549 cells using UPLC-QTOF MS [J]. Biomed Chromatogr, 2022, 36(3): e5272.
- [66] QU J, KE F, YANG X, et al. Induction of P-glycoprotein expression by dandelion in tumor and heart tissues: Impact on the anti-tumor activity and cardiotoxicity of doxorubicin [J]. Phytomedicine, 2022, doi: 10.1016/j.phymed.2022.154275.
- [67] TSAI K J, TSAI H Y, TSAI C C, et al. Luteolin inhibits breast cancer stemness and enhances chemosensitivity through the Nrf2-mediated pathway [J]. Molecules, 2021, 26(21): 6452.
- [68] NGUYEN C, MEHAIDLI A, BASKARAN K, et al. Dandelion root and lemongrass extracts induce apoptosis, enhance chemotherapeutic efficacy, and reduce tumour xenograft growth *in vivo* in prostate cancer [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019, doi: 10.1155/2019/2951428.
- [69] KANG L, MIAO M S, SONG Y G, et al. Total flavonoids of *Taraxacum mongolicum* inhibit non-small cell lung cancer by regulating immune function [J]. J Ethnopharmacol, 2021, doi: 10.1016/j.jep.2021.114514.

- [70] YANG F, LIU X Q, HE J Z, et al. Occludin facilitates tumour angiogenesis in bladder cancer by regulating IL8/STAT3 through STAT4[J]. J Cell Mol Med, 2022, 26(8): 2363-2376.
- [71] REN F, WU K, YANG Y, et al. Dandelion polysaccharide exerts anti-angiogenesis effect on hepatocellular carcinoma by regulating VEGF/HIF-1 α expression[J]. Front Pharmacol, 2020, doi: 10.3389/fphar. 2020. 00460.
- [72] 常红梅, 张栋, 郭国英, 等. 蒲公英根水提物通过磷脂酰肌醇-3-激酶-蛋白激酶B途径调控人舌癌细胞 Tca-8113 凋亡 迁移[J]. 中国药物与临床, 2020, 20(14): 2301-2304.
- [73] LIU W, YU Q, WANG F, et al. Taraxasterol attenuates melanoma progression via inactivation of reactive oxygen species-mediated PI3K/Akt signaling pathway[J]. Hum Exp Toxicol, 2022, doi: 10.1177/09603271211069034.
- [74] DUAN X, PAN L, DENG Y, et al. Dandelion root extract affects ESCC progression via regulating multiple signal pathways[J]. Food Funct, 2021, 12(19): 9486-9502.
- [75] CHEN W, LI J, LI C, et al. Network pharmacology-based identification of the antitumor effects of taraxasterol in gastric cancer[J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2020, doi: 10.1177/2058738420933107.
- [76] CHENG X, LOU K, DING L, et al. Clinical potential of the Hippo-YAP pathway in bladder cancer[J]. Front Oncol, 2022, doi: 10.3389/fonc. 2022. 925278.
- [77] 孙玉成, 刘晓巍, 片光哲. 蒲公英萜醇通过 Hippo 及 Wnt 通路影响胃癌细胞增殖及转移的研究[J]. 延边大学医学学报, 2021, 44(1): 9-12.
- [78] ZHU J, LI X, ZHANG S, et al. Taraxasterol inhibits TGF- β 1-induced epithelial-to-mesenchymal transition in papillary thyroid cancer cells through regulating the Wnt/ β -catenin signaling[J]. Hum Exp Toxicol, 2021, 40(12_suppl): S87-S95.
- [79] DENG X X, JIAO Y N, HAO H F, et al. *Taraxacum mongolicum* extract inhibited malignant phenotype of triple-negative breast cancer cells in tumor-associated macrophages microenvironment through suppressing IL-10/STAT3/PD-L1 signaling pathways [J]. J Ethnopharmacol, 2021, doi: 10.1016/j. jep. 2021. 113978.
- [80] REHMAN G, HAMAYUN M, IQBAL A, et al. Effect of methanolic extract of dandelion roots on cancer cell lines and AMP-activated protein kinase pathway[J]. Front Pharmacol, 2017, doi: 10.3389/fphar. 2017. 00875.

[责任编辑 张丰丰]