

中药单体及复方调控淋巴瘤相关信号通路分子的研究进展

冯晓卫 胡 琦

摘 要 淋巴瘤是起源于淋巴造血系统常见的恶性肿瘤,约占中国每年新发恶性肿瘤的 4%。研究表明淋巴瘤的发生、发展与诸多信号通路密切相关,随着单克隆抗体及分子靶向药物不断涌现,其治疗预后得到改善。但与众多化疗药物相同,靶向药物最终仍会使机体产生耐药,加上肿瘤本身的异质性以及患者对药物的耐受性不同,使 27%~40% 的患者仍缺乏有效治疗。近年来中药在调控淋巴瘤相关信号通路分子的研究中取得了较大进展,为阐释淋巴瘤的发病和耐药复发机制提供了思路。本文就淋巴瘤发病密切相关的信号通路调节机制,以及中药单体或复方对相关信号通路分子的作用机制研究进展做一综述,进一步探讨中药单体及复方在淋巴瘤治疗中的主要靶点及优势,以期优化淋巴瘤治疗方案提供相关依据。

关键词 淋巴瘤 中药 信号通路分子 研究进展

中图分类号 R2;R5

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.09.006

淋巴瘤是原发于淋巴结、结外淋巴组织或器官的免疫系统恶性肿瘤,在我国恶性肿瘤病死率中排名第 10 位^[1]。分为霍奇金病(Hodgkin's disease,HD)和非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma,NHL)两类,NHL 约占 90%,临床以淋巴结肿大、淋巴结外器官受累,或伴发热、盗汗、瘙痒、消瘦等全身症状为主要表现,现代医学主要采用化疗、放疗、手术、移植、生物免疫和靶向治疗等为主的综合治疗方案。约 10%~60% 患者一线化疗无效或治疗缓解后复发,还有部分患者因高龄或全身合并症而不适合、不耐受此类治疗。中药复方辨治淋巴瘤,具有能延长生存时间、提高生存质量、不良反应少等优势,挖掘中药复方治疗淋巴瘤的临床价值意义重大。

淋巴瘤在中医对应病名有“恶核”、“石疽”等,最主要的病理因素为痰、毒、瘀、虚,主要证型有痰热蕴结、气血两虚、肝肾阴虚、气郁痰结、脾虚痰湿等,治以清热解毒、化痰散结、滋补肝肾、健脾益气,软坚散结等法。现代药理研究发现,中药存在多成分多靶点的特性,可能通过多条信号通路达到较好的治疗效果,改善预后情况。本文拟通过整理近十年中药在调控淋巴瘤相关信号通路分子的研究展开综述,对淋巴瘤细胞增殖、分化、凋亡等相关的通路及关键分子,如

PD-1/PD-L1 信号通路、PI₃K-Akt-mTOR 信号通路、p38-MAPK 信号通路、JAK-STAT 信号通路、经典 Wnt/ β -catenin 信号通路、NF- κ B 信号通路等 6 条信号通路,以期阐明中医药治疗淋巴瘤的作用靶点,探索中西药物协同机制,提高淋巴瘤的疗效提供帮助。

一、PD-1 与 PD-L1 通路

程序性死亡受体-1(programmed cell death-1,PD-1)为 I 型跨膜糖蛋白,是重要的免疫共抑制受体,PD-L1(programmed cell death ligand 1)是 PD-1 的配体之一,当 PD-1 与 PD-L1 通路激活时,通过 PD-L1 介导的抗凋亡信号促进肿瘤细胞存活,抑制识别肿瘤抗原的 T 细胞活化和增殖,最终导致效应 T 细胞和记忆细胞生成减少,进而诱导 T 细胞耗竭,从而实现肿瘤的免疫耐受^[2]。PD-L1 在血液系统恶性肿瘤及各种实体瘤中上调并表达,使用免疫组织化学(IHC)可以检测细胞表面上的 PD-1 和 PD-L1 表达^[3]。PD-1 及 PD-L1 的单克隆抗体可阻断 PD-1 及 PD-L1 在淋巴瘤中的高表达情况,具有抑制肿瘤细胞恶性增殖,改善 T 淋巴细胞功能等作用,在经典型霍奇金淋巴瘤(classical Hodgkin lymphoma,CHL)、弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma,DLBCL)和滤泡性淋巴瘤(follicular lymphoma,FL)中表现出较好的疗效^[4]。

消瘰丸出自《医学心悟》,由玄参、牡蛎、贝母组成,具有软坚散结、清润化痰的功效,其散结之力较

基金项目:上海市科学技术委员会基金资助项目(18401903900);
上海市中医药管理局资助项目(B01B1)

作者单位:200071 上海中医药大学附属市中医医院

通讯作者:胡琦,副主任医师,电子信箱:queenhu_cn@aliyun.com

强,在现代药理学上对于治疗体表肿块、肿瘤、瘰癧、淋巴结肿大等病运用较多。刘群英等^[5]用消瘰丸与 PD-L1 阻断剂对淋巴瘤患者 T 细胞进行干预,发现消瘰丸联合 PD-L1 阻断剂组对 T 细胞的抑制作用高于 PD-L1 阻断剂组,表明消瘰丸可以增强 CD8⁺T 细胞的活性,促进 PD-1 阳性表达。

人参皂苷 Rg3 是人参皂苷中的一种,属于人参中的活性成分,现代药理学研究发现它可以提高机体免疫力,还具有一定的抗肿瘤作用。郭奕维等^[6]用人参皂苷 Rg3 与 PD-1 抑制剂合用,发现人参皂苷 Rg3 可促进 PD-1 抑制剂恢复 T 细胞的增殖作用,减少 T 细胞凋亡,增加细胞因子 IL-2 和 IFN- γ 的分泌,增强 PD-1 抑制剂对弥漫大 B 细胞淋巴瘤的抗肿瘤作用。

二、PI₃K - AKT - mTOR 信号通路

磷脂酰肌醇 3 - 激酶 (phosphatidylin - ositol - 3 - kinase, PI₃K) - 蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB, 又称 AKT) - 雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR), 此信号通路通过 Ser/Thr 蛋白激酶转导,与细胞的增殖、凋亡等过程关系密切,在肿瘤的发生、发展中扮演着重要角色,广泛存在于淋巴瘤、肺癌、乳腺癌等恶性肿瘤中^[7-9]。马涛等^[10]研究发现,此信号通路与细胞生长、蛋白质翻译、细胞周期及血管生成等密切相关,与 DLBCL、套细胞淋巴瘤 (mantle cell lymphoma, MCL) 的发病密切相关。

益气除痰方以党参、白术、云苓补气健脾,半夏、枳实、瓜蒌皮化痰消积,鱼腥草、露蜂房解毒散结,张江召等^[11]用益气除痰方干预小鼠,制备含药血清,用不同分数的含药血清处理 NK-T 淋巴瘤细胞 SNK-6 后,下调了 p-PI₃K、p-AKT、p-mTOR 蛋白的表达,表明益气除痰方对 NK-T 细胞淋巴瘤具有抑制生长的机制与 PI₃K - AKT - mTOR 信号通路有关。

夏枯草有散结消肿、清热泻火、明目之功效,现代研究发现,其散结消肿之功在治疗淋巴结肿大、乳腺增生、甲状腺肿大等时效果较好。刘新奎等^[12]研究发现,夏枯草具有较好的体外抗淋巴瘤增殖和诱导淋巴瘤细胞凋亡的作用,这种抑制作用可能是通过激活 JNK 信号转导通路,抑制 AKT 通路激活实现的。

白花蛇舌草具有清热解毒、清利湿热、消痈等功效,现代在消炎、提高免疫力、抗肿瘤等方面具有良好特性。李华等^[13]研究发现,白花蛇舌草与 PI₃K 通路抑制剂 LY294002 对人淋巴瘤 Raji 细胞增殖的抑制效果相似,而联合 LY294002 对人淋巴瘤 Raji 细胞处

理时,比单用 LY294002 对 Raji 细胞的增殖抑制效果更显著,PI₃K - AKT 信号通路中 p-PI₃K、p-AKT 蛋白含量降低更明显,提示其作用机制可能与抑制此信号通路活化相关。

三、p38 - MAPK 信号通路

丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen - activated protein kinase, MAPK) 是细胞内的一类丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,参与细胞增殖、凋亡及基因表达调控,在多种受体信号传递途径中起着关键作用。p38 - MAPK 信号通路为 MAPK 家族的重要成员,最早因与氧化应激相关而被关注,不仅在炎症、应激反应中具有重要作用,近年研究发现它在淋巴瘤、胃癌、白血病等多种肿瘤细胞中,与凋亡的启动、细胞周期等密切相关^[14-16]。

谢会霞等^[17]研究发现,雷公藤内酯醇可以诱导皮肤 T 细胞淋巴瘤 Hut102 细胞凋亡,在加入 p38MAPK 特异性抑制剂 SB203580 后淋巴瘤细胞的凋亡作用显著减弱,提示雷公藤内酯醇诱导淋巴瘤 Hut102 细胞凋亡可能与激活 p38MAPK 信号通路有关。

傅士龙^[18]研究发现,木蝴蝶苷 B 通过诱导 MKK3 表达升高来激活 p38 - MAPK 这条信号通路,进而激活内质网应激的重要抑瘤基因 DNA 损伤诱导转录因子 DDIT3,从而导致淋巴瘤细胞胀亡和凋亡。并且在小鼠体内实验结果显示木蝴蝶苷 B 能有效地抑制淋巴瘤生长,并且其毒性和不良反应都相对较小。

四、JAK - STAT 信号通路

Janus 激酶/信号转导与转录激活因子 (the janus kinase/signal transducer and activator of transcriptions, JAK/STAT) 信号通路是众多细胞因子信号转导的共同途径,参与细胞增殖、分化、凋亡以及炎症等过程,酪氨酸激酶相关受体、酪氨酸激酶 JAK 和转录因子 STAT 是其通路的主要 3 个成分,此信号通常产生于细胞膜表面的受体,然后传输至细胞核内,STAT 在细胞核内与特异性的 DNA 启动子结合,在多种肿瘤细胞和组织中都有激活,如 NHL、乳腺癌和白血病等各种肿瘤中^[19-21]。

芪贞归脾汤为归脾汤的加减方,张影等^[22]通过高通量组学基因芯片技术探究芪贞归脾汤对淋巴瘤细胞的可能作用靶点,研究发现,芪贞归脾汤在基因水平上显著抑制 JAK - STAT、PI₃K - AKT 这两条信号通路,且实时荧光定量 PCR 验证与基因芯片结果

一致,通过这两条信号通路抑制淋巴瘤细胞的增殖,促进其凋亡,并抑制迁移和侵袭。

夏枯草提取物可以抑制渐变性淋巴瘤 Karpas299 细胞增殖,并诱导淋巴瘤 Karpas299 细胞发生早期凋亡,李伟明^[23]采用 TMT 定量蛋白质组学技术探索夏枯草提取物对淋巴瘤细胞蛋白表达变化,经质谱鉴定上调 164 个蛋白和下调 244 个蛋白的表达,并用免疫组化和 Western blot 法验证,结果显示其作用机制主要是下调 p-JAK3、p-STAT3、p-JAK3、p-AKT、Bcl-2、cyclinD3、mTOR 蛋白的表达,上调 TNF- α 、Bax、caspase-3 蛋白的表达,通过 JAK-STAT、PI₃K-AKT、JNK-cJun 这 3 条信号通路发挥抗肿瘤效果。

白藜芦醇是一种非黄酮类多酚有机化合物,具有抗氧化、抗肿瘤、抗炎等作用。姬颖华等^[24]研究发现,白藜芦醇(resveratrol, RES)在伯基特淋巴瘤细胞株中,对 IL-6/JAK2/STAT3 信号通路的抑制作用可能通过下调由 IL-6 引起的 p-JAK2、p-STAT3 的表达,提高促凋亡因子的表达,降低抗凋亡因子的表达,促进肿瘤细胞的凋亡,发挥抗肿瘤的作用。

五、经典 Wnt/ β -catenin 信号通路

经典 Wnt (canonical Wnt/ β -catenin pathway, Wnt/ β -catenin) 信号通路在正常成熟细胞中呈关闭状态,其异常持续性激活与很多肿瘤的发病有关。Wnt 蛋白与细胞表面受体复合物跨膜蛋白结合后,破坏蛋白酶体复合物形成,使胞质中 β -catenin 逃脱降解,并转位细胞核与 T 细胞因子(TCF)结合形成复合物,再和其他转录辅助因子如 CREB 结合蛋白(CBP)共同启动下游靶基因的活化包括 c-myc、cyclinD1、PPAR、COX2、CD44 和 MMP7 等。张文迪等^[25]研究发现,Wnt/ β -catenin 信号通路的激活能够促进 MCL 细胞的增殖及侵袭性生长。在淋巴瘤的形成和耐药上,Wnt/ β -catenin 信号通路在 T 细胞、B 细胞淋巴瘤上都具有调节作用^[26]。

Kawahara 等^[27]研究发现,含黄酮类中药化合物具有抑制淋巴瘤细胞增殖、调控细胞周期,并有效阻断经典 Wnt 信号通路的作用,经典 Wnt 信号通路可能是导致 NHL 的分子作用机制之一。

六、NF- κ B 信号通路

核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 信号通路是一种广泛存在于真核细胞内的转录因子,它参与机体的炎性反应、免疫应答、肿瘤的发生及发展、调节细胞凋亡、氧化应激反应等。NF- κ B 首先在 B 淋巴细胞中发现,是一种能与 B 淋巴细胞免疫球蛋

白 κ 轻链基因的增强子 κ B 序列特异性相结合的蛋白,在肿瘤的发生和发展过程中起重要作用。

胡施炜等^[28]研究发现,大黄酸可以抑制弥漫大 B 细胞 OCI-LY8 细胞增殖和诱导其凋亡,其作用机制主要下调 Rip2 表达后,减弱 I κ B α 磷酸化和 IKK 复合体的形成,使 I κ B α 降解量减少,最终也相应的减少了游离入核的 p65/p52 二聚体数量,抑制了 NF- κ B 信号通路的持续性活化。

毛萆乙素能显著抑制淋巴瘤细胞的增殖,降低增殖蛋白的表达,上调凋亡蛋白的表达。使磷酸化 NF- κ B 和激活因子 I κ B 激酶表达减少,抑制 NF- κ B 信号通路的转导^[29]。汉黄芩素是唇形科植物黄芩的主要活性成分之一,在多种疾病和实体瘤中表现出高效低毒的抗肿瘤效果。研究发现,汉黄芩可以通过下调 NF- κ B 的表达来抑制淋巴瘤 Raji 细胞的生长,通过 LMP1/NF- κ B/miR-155/PU.1 途径诱导淋巴瘤细胞 Raji 细胞的凋亡^[30]。

七、展 望

本文阐述了近年来包括 PD-1/PD-L1 信号通路、PI₃K-AKT-mTOR 信号通路、p38-MAPK 信号通路、JAK-STAT 信号通路、经典 Wnt/ β -catenin 信号通路、NF- κ B 信号通路等 6 条淋巴瘤信号通路及中药干预的相关研究进展,中药单体及复方制剂对于淋巴瘤的作用机制及实验研究取得了很大的进展。但是,中药复方目前还缺乏可靠的 RCT 支撑,如果能利用网络大数据(网络药理学)、系统生物学基因测序、蛋白组学和代谢组学等研究方法对淋巴瘤多信号转导体系的上下游调控基因以及靶点蛋白进行更系统深入的研究,探索与开发针对不同信号通路的有效药物,更全面揭示中医药治疗淋巴瘤的作用机制并优化组方、提高临床疗效。与此同时,将中药复方的实验研究与临床实践中相融合,可以充分展现中医药的可靠性和科学性,对推动中医药走向世界具有积极意义,对淋巴瘤的发病机制有更多的发现,引导探索与开发针对不同信号通路淋巴瘤治疗的有效药物。

参考文献

- 1 Liu W, Liu J, Song Y, *et al.* Mortality of lymphoma and myeloma in China, 2004-2017: an observational study [J]. *Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 22
- 2 Boger C, Behrens HM, Mathiak M, *et al.* PD-L1 is an independent prognostic prediction oringastric cancer of Western patie NTS[J]. *Onco Target*, 2016, 7(17): 24269-24283
- 3 Sirigotis P, Savani BN, Nagler A. Programmed death-1 immune checkpoint blockade in the treatment of hematological malignancies

- [J]. Ann Med, 2016, 48(6): 428–439
- 4 Xu – Monette ZY, Zhou J, Young KH. PD – 1 expression and clinical PD – 1 blockade in B – cell lymphomas [J]. Blood, 2018, 131(1): 68–83
 - 5 刘群英, 张博, 李海燕, 等. 消瘰丸治疗淋巴瘤基于 PD – 1/PD – L1 信号通路的机制研究[J]. 天津中医药, 2018, 35(5): 370–375
 - 6 郭奕维, 郭秀臣, 张静波, 等. 人参皂苷 Rg3 增强 PD – 1 抑制剂对弥漫大 B 细胞淋巴瘤免疫治疗作用的体外研究[J]. 中医药学报, 2018, 46(5): 24–29
 - 7 Barrett D, Brown VI, Grupp SA, *et al.* Targeting the PI₃K/AKT/mTOR signaling axis in children with hematologic malignancies[J]. Paediatr Drugs, 2012, 14(5): 299–316
 - 8 Fumarola C, Bonelli MA, Petronini PG, *et al.* Targeting PI₃K/AKT/mTOR pathway in non small cell lung cancer [J]. Biochem Pharmacol, 2014, 90(3): 197–207
 - 9 Sharma VR, Gupta GK, Sharma AK, *et al.* PI₃K/Akt/mTOR intracellular pathway and breast cancer: factors, mechanism and regulation [J]. Curr Pharm Des, 2017, 23(11): 1633–1638
 - 10 马涛, 邢宏运, 卞铁荣, 等. PTEN/PI₃K/AKT/mTOR 信号通路在结外 NK/T 细胞淋巴瘤中的表达及临床意义[J]. 重庆医学, 2017, 46(32): 4514–4516, 4519
 - 11 张江召, 张敏, 梁艳, 等. 益气除痰方抑制 NK/T 细胞淋巴瘤及 PI₃K/AKT/mTOR 信号通路的研究[J]. 中药药理与临床, 2020, 36(1): 149–153
 - 12 刘新奎, 王琳, 张明智. JNK 与 Akt 通路在夏枯草抑制人淋巴瘤细胞生长中的作用[J]. 第二军医大学学报, 2010, 31(4): 452–454
 - 13 李华, 周云, 温省初, 等. 白花蛇舌草通过 PI₃K/Akt 信号通路抑制人非霍奇金淋巴瘤 Raji 细胞增殖[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(20): 3495–3499
 - 14 Chen LT, Cheng AL. Novel insights of lymphomagenesis of Helicobacter pylori – dependent gastric mucosa – associated lymphoid tissue lymphoma [J]. Cancers (Basel), 2019, 17(11): 547–581
 - 15 Hou F, Shi DB, Chen YQ, *et al.* Human epidermal growth factor receptor – 2 promotes invasion and metastasis in gastric cancer by activating mitogen – activated protein kinase signaling[J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2019, 27(7): 529–534
 - 16 Gao F, Liu WJ. Advance in the study on p38 MAPK mediated drug resistance in leukemia [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(6): 1064–1070
 - 17 谢会霞, 郝进. 雷公藤内酯醇通过 p38MAPK 信号通路诱导 Hut102 细胞凋亡 [J]. 第三军医大学学报, 2010, 32(19): 2109–2111
 - 18 傅士龙. 中草药单体木蝴蝶苷 B 介导的抗恶性淋巴瘤的新策略和机制探讨[D]. 苏州: 苏州大学, 2014: 1–82
 - 19 Küppers R, Engert A, Hansmann ML. Hodgkin lymphoma [J]. Clin Invest, 2012, 122(10): 3439–3447
 - 20 Butti R, Das S, Gunasekaran VP, *et al.* Receptor tyrosine kinases (RTKs) in breast cancer: signaling, therapeutic implications and challenges [J]. Mol Cancer, 2018, 17(1): 34–49
 - 21 Ghoreschi K, Laurence A, O’Shea JJ. Janus kinases in immune cell signaling[J]. Immunol Rev, 2009, 228(1): 273–287
 - 22 张影, 路莎莎, 蔡佳翌, 等. 芪贞归脾汤对淋巴瘤细胞株生物学行为的影响及其机制探讨[J]. 肿瘤, 2019, 39(5): 346–358
 - 23 李伟明. 夏枯草提取物对间变性大细胞淋巴瘤的作用及分子机制的研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2018: 1–146
 - 24 姬颖华, 杨晓煜, 李伟伟, 等. 白藜芦醇通过抑制 IL – 6 调节 JAK2/STAT3 信号通路诱导伯基特淋巴瘤细胞凋亡[J]. 中药新药与临床药理, 2015, 26(3): 302–306
 - 25 张文迪, 余肖, 蔡在胜. Wnt/β – catenin 信号通路对套细胞淋巴瘤中细胞增殖侵袭性生长的影响[J]. 海南医学院学报, 2018, 24(10): 1045–1048
 - 26 董雷, 孙淦, 陈信义, 等. 淋巴瘤发病机制与相关信号通路研究[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(14): 2757–2761
 - 27 Kawahara T, Kawaguchi – Ihara N, Okuhashi Y, *et al.* Cyclopamine and quercetin suppress the growth of leukemia and lymphoma cells [J]. Anticancer Res, 2009, 29(11): 4629–4632
 - 28 胡施炜, 楼恩哲, 王瑜, 等. 大黄酸通过抑制 NF – κB 通路促进 DLBCL 细胞 OCI – LY8 凋亡[J]. 中国病理生理杂志, 2019, 35(11): 1974–1980
 - 29 雷雯. 毛萆乙素靶向 NF – κB 信号通路抑制非霍奇金淋巴瘤细胞增殖机制研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2014: 1–46
 - 30 吴雪. 汉黄芩素对 LMP1 阳性非霍奇金淋巴瘤生物学行为的影响及其分子机制的研究[D]. 南京: 东南大学, 2017: 1–112

(收稿日期: 2021 – 02 – 20)

(修回日期: 2021 – 04 – 02)

(接第 168 页)

- 2 Liira H, Koskela T, Thulesius H, *et al.* Encouraging primary care research: evaluation of a one – year, doctoral clinical epidemiology research course[J]. Scand J Prim Health Care, 2016, 34(1): 89–96
- 3 张晓方, 杨佳, 徐岩, 等. 临床研究方法学学科人才培养模式的探索与创新[J]. 中华医学教育杂志, 2017, 37(5): 649–656
- 4 陈霞, 刘晓清, 张丽帆, 等. 文献案例教学在八年制医学生临床流行病学教学改革中的应用[J]. 基础医学与临床, 2018, 38(2): 265–268
- 5 Nicklen P, Keating JL, Paynter S, *et al.* Remote – online case – based learning: a comparison of remote – online and face – to – face, case – based learning – a randomized controlled trial[J]. Educ Health (Abingdon), 2016, 29(3): 195–202
- 6 Major CA, Burnham KD, Brown KA, *et al.* Evaluation of an online case – based learning module that integrate basic and clinical sciences [J]. J Chiropr Educ, 2021. online
- 7 傅燕艳, 陈小龙, 胡旺, 等. 基于网络平台的医学本科生循证医学线上/线下相结合的教学实践[J]. 中华医学教育探索杂志, 2020, 19(1): 42–45

(收稿日期: 2021 – 04 – 08)

(修回日期: 2021 – 04 – 23)