·综 述·

青藤碱用于乳腺癌治疗的机制研究进展

饶应颖[1]，李恒宇[2*]
（1. 海军军医大学研究生院，上海 200433；2. 海军军医大学第一附属医院甲状腺乳腺外科，上海 200433）

摘要：青藤碱是从中药青风藤（*Caulis Sinomenii*）中提取出的生物碱单体，最初因抗炎、免疫抑制等作用被人们所知，临床上主要治疗类风湿关节炎（rheumatoid arthritis，RA）和自身免疫性疾病。近年来，青藤碱被发现还具有抗乳腺癌（breast cancer，BC）作用，且不良反应较少。该文将对青藤碱用于 BC 治疗时的作用机制进行综述，以期促进青藤碱抗肿瘤的更多研究的开展，为治疗 BC 提供理论依据。

关键词：青藤碱；乳腺癌；抗肿瘤作用；研究进展
中图分类号：R737.9；R273 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2024)09-0986-005
引用：饶应颖, 李恒宇. 青藤碱用于乳腺癌治疗的机制研究进展[J]. 世界临床药物, 2024, 45(9): 986-990. DOI：10.13683/j.wph.2024.09.015

Research progress on the mechanism of sinomenine in the treatment of breast cancer

RAO Yingying[1], LI Hengyu[2*]
(*1. Naval Medical University Graduate School, Shanghai 200433, China;*
2. Department of Thyroid and Breast Surgery, the First Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

Abstract: Sinomenine is an alkaloid monomer extracted from *Caulis Sinomenii*. Sinomenine was initially known for its anti-inflammatory and immunosuppression, and is mainly used in the treatment of rheumatoid arthritis(RA) and autoimmune diseases. In recent years, sinomenine have been found that it could also play an anti-breast cancer(BC) role through a variety of mechanisms, and less adverse reactions. This article reviewed the mechanism of sinomenine in the treatment of BC, in order to in order to promote the development of more studies of sinomenine in anti-tumor aspects, and provide a theoretical basis for its use in the treatment of BC.

Key words: sinomenine; breast cancer; antitumor effect; research progress

青藤碱是青风藤（*Caulis Sinomenii*）的主要活性成分[1—2]，临床上被广泛用于治疗类风湿关节炎（rheumatoid arthritis，RA）等自身免疫炎性疾病[3]，其通过调控炎症因子环氧化酶（cyclooxygenase，COX)-2、前列腺素（prostaglandin，PG)E2 的合成，以及影响丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）等通路的信号转导发挥抗炎作用[4—6]，并通过减少白细胞的聚集调节免疫功能等[7]。青藤碱在乳腺癌（breast cancer，BC）、骨髓瘤（myeloma）等多种肿瘤中均表现出独特的抗肿瘤特性[8—10]。例如，通过影响磷脂酰肌醇 3 激酶 / 蛋白激酶 B/ 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin，PI3K/AKT/mTOR，PAM）通路调控细胞的生长和增殖，从而在抗视网膜母细胞瘤（retinoblastoma）、多形性胶质母细胞瘤

收稿日期：2024-02-22
作者简介：饶应颖，硕士研究生，研究方向：乳腺及甲状腺疾病的临床诊治。
通信作者：李恒宇，副主任医师，研究方向：乳腺及甲状腺疾病的临床诊治。

(glioblastoma) 中发挥抗肿瘤作用 [11—12]。

BC 严重威胁着人们的身心健康 [13]，在临床上不断探索其潜在的药物作用靶点和新药是十分必要的。目前，已有研究证实青藤碱可通过多种机制作用于 BC。本文将从青藤碱抑制 BC 细胞的生长和增殖等方面对其机制进行综述。

1 青藤碱影响 BC 细胞的生长和增殖

细胞周期对于细胞生长、增殖调控起重要作用，通过调控细胞周期关键蛋白及细胞内活性氧 (reactive oxygen species，ROS) 的生成影响 BC 细胞的生长和凋亡。研究表明，青藤碱能诱导 BC 细胞 G1/S 周期的停滞，且通过影响 MAPK 表达以及细胞内 ROS 的生成促进 BC 细胞 DNA 的损伤和死亡 [14]。Gao 等 [15] 研究设计青藤碱杂合化合物，其通过调节细胞周期，影响线粒体膜电位促进 BC 细胞的凋亡，尤其是三阴性 (triple negative，TN) BC。这也提示青藤碱或其衍生物可能可以成为 TNBC 治疗的潜在药物。除此之外，近期研究还表明青藤碱对肿瘤细胞的 c-Jun 氨基末端激酶通路和丝裂原活化蛋白激酶激酶 / 细胞外调节蛋白激酶途径也能产生影响，用青藤碱处理后的人 BC 细胞系 MDA-MB-231 和 MCF-7 细胞中出现微 RNA (micro RNA，miR)-29 过表达，最终结果显示，青藤碱可增强细胞抗肿瘤活性 [16]。这提示对 miR-29/PDCD-4 轴的调控为 BC 实现精准治疗提供可能的分子靶点。其他机制还可能是通过抑制 COX-2 产生，影响血管内皮生长因子的表达水平，从而实现抗 BC 作用 [17]。

2 青藤碱调节 BC 干细胞干性

癌症干细胞 (cancer stem cell，CSC) 群具有自我更新和分化、维持肿瘤生长的特性。已有研究证实，CSC 与肿瘤的异质性密切相关 [18—19]，通过 Wnt、Notch 等信号通路可调节其干性，影响肿瘤进展、耐药和转移 [20—21]。靶向 CSC 对于抗肿瘤治疗至关重要，临床上若通过检测常用的 BC 干细胞 (breast cancer stem cell，BCSC) 标志物和 BCSC 干性相关基因，可能实现对肿瘤的精准治疗以及准确评估疗效。研究显示，使用青藤碱后的 BC 细胞系中 Wnt10B 表达明显下调，相反，Wnt10B 过表达则会显著削弱青藤碱对 BCSC 增殖、癌球形成的抑制。该研究证实，青藤碱可通过影响 Wnt 信号通路调节 BC 干细胞的干性 [22]，提示未来 BC 靶向治疗的新策略。

3 青藤碱调节血管生成

肿瘤微环境中存在促进肿瘤发生发展的关键因素，通过调节肿瘤微环境能为肿瘤治疗带来更多选择。据报道，肿瘤进展过程中存在结构、功能异常的血管，并形成缺氧微环境，与肿瘤各种生物学行为密切相关。缺氧环境可能会促进肿瘤干细胞表型增强、耐药基因激活等事件的发生 [23—24]。因此，对缺氧状态加以干预，恢复血管调节因子之间的平衡对于抗肿瘤来说至关重要。研究显示，盐酸青藤碱可抑制 BC 小鼠肿瘤的生长和转移，其是通过诱导血管正常化，调节碱性成纤维细胞生长因子、血小板第 4 因子之间的平衡，改善肿瘤缺氧微环境实现的 [25]。该研究阐释青藤碱对缺氧微环境调节机制，也证实靶向血管生成治疗肿瘤与适宜的用药剂量相关。

临床上，一些针对血管生成药物的临床疗效不尽如人意，除与抗血管生成药物相关，还可能与“血管生成模拟”的形成有关 [26]。靶向血管生成模拟机制也为肿瘤血管生成的临床治疗提供新的方向。Tang 等 [27] 通过调节 miR-340-5p/SIAH2 轴，结果显示，青藤碱可抑制缺氧引起 BC 细胞的新生血管形成和转移。

4 青藤碱抑制肿瘤细胞侵袭和转移

核因子 (nuclear factor，NF)-κB 作为一种重要的转录因子，参与调节上皮 - 间充质转化等多种生物过程，影响肿瘤的远处转移 [28—29]。研究显示，青藤碱处理过的 BC 细胞系 MDA-MB-231 细胞侵袭和转移受抑制，其机制是通过调节白介

素（interleukin）-4/miR-324-5p/CUEDC2 轴，阻断 NF-κB 活化[30]。在小鼠 BC 肺转移模型中也应证这一结果[31]。查阅文献[32]可知，青藤碱抑制肿瘤细胞侵袭和转移的机制不仅是调节相关转录因子，还可通过减弱炎症反应相关的上皮 - 间充质转化和癌症干性来抑制 BC 的侵袭和转移，且无明显的肝肾毒性；青藤碱通过调节基质金属蛋白酶的表达，抑制缺氧导致 PAM 通路活化以发挥抗远处转移作用[33]。故青藤碱在肿瘤上皮 - 间充质转化过程中起重要作用，同时，其在靶向肿瘤远处转移的临床治疗方面有潜在的价值。

5 其他

青藤碱具有抗炎作用，可显著改善 RA 患者的骨质流失。当其应用于 BC 荷瘤小鼠时，结果依然令人满意。有研究表明，青藤碱可减少 BC 细胞诱导的骨破坏[34]；Zhang 等[35]也提出青藤碱可抑制 IL-8/CXCR1 和 c-Fos/NFATc1 信号传导来减少 BC 患者的骨质破坏。该项研究为青藤碱用于预防 BC 患者破骨细胞形成和骨质破坏提供理论依据，提示青藤碱可能改善 BC 骨转移患者出现的骨痛症状。

研究显示，MCF-7 细胞在对药物他莫昔芬（tamoxifen）耐药后 PAM 通路磷酸化水平显著增强，呈过度激活状态，而将他莫昔芬与青藤碱联合应用则可逆转耐药的发生，改善 PAM 通路的过度激活[36]。故青藤碱与化疗药联用可对化疗增加敏感性，增强抗肿瘤效应，解决耐药等问题，这为青藤碱用于 BC 辅助治疗提供新的思路。

6 结语

青藤碱杂化化合物杂交 7Cc 能破坏线粒体膜电位，引起 MDA-MB-231 细胞凋亡，并显著抑制肿瘤细胞的侵袭和转移。提示青藤碱或优化青藤碱衍生物或许能成为 TNBC 治疗的有效药物。

综上，青藤碱有显著的抗肿瘤特性，且目前相关的体内研究多能证实其用于抗肿瘤治疗时无明显的不良反应。基于此，青藤碱作为肿瘤临床治疗药物具有较大的潜在价值，尤其用于 BC 的治疗。然而现有的相关基础、临床试验有限，希望未来有更多的研发及研究，致力于探索和完善青藤碱用于肿瘤治疗的机制，促进其临床应用，为 BC 等肿瘤疾病的治疗提供更多可能。

参考文献：

[1] 秦峰，蔡辉 . 青藤碱药理作用研究进展 [J]. 现代中药研究与实践，2016, 30(4): 81-86.

[2] Wang S, Zhang L, Zhou Y, *et al*. A review on pharmacokinetics of sinomenine and its anti-inflammatory and immunomodulatory effects[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 119: 110227.

[3] Jiang ZM, Zeng SL, Huang TQ, *et al*. Sinomenine ameliorates rheumatoid arthritis by modulating tryptophan metabolism and activating aryl hydrocarbon receptor via gut microbiota regulation[J]. Sci Bull(Beijing), 2023, 68(14): 1540-1555.

[4] Lan Z, Wei M, Chen L, *et al*. Role of sinomenine on complete freund's adjuvant-induced arthritis in rats[J]. IUBMB life, 2016, 68(6): 429-435.

[5] Zhou H, Liu JX, Luo JF, *et al*. Suppressing mPGES-1 expression by sinomenine ameliorates inflammation and arthritis[J]. Biochem Pharmacol, 2017, 142: 133-144.

[6] Qin T, Du R, Huang F, *et al*. Sinomenine activation of Nrf2 signaling prevents hyperactive inflammation and kidney injury in a mouse model of obstructive nephropathy[J]. Free Radic Biol Med, 2016, 92: 90-99.

[7] Xie J, Li M, Ye W, *et al*. Sinomenine hydrochloride ameliorates fish foodborne enteritis via α7nAchR-mediated anti-inflammatory effect whilst altering microbiota composition[J]. Front Immunol, 2021, 12: 766845.

[8] Xu Y, Jiang T, Wang C, *et al*. Sinomenine hydrochloride exerts antitumor outcome in ovarian cancer cells by inhibition of long non-coding RNA HOST2 expression[J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2019, 47(1): 4131-4138.

[9] Li RZ, Guan XX, Wang XR, *et al*. Sinomenine hydrochloride bidirectionally inhibits progression of tumor and autoimmune diseases by regulating AMPK pathway[J]. Phytomedicine, 2023, 114: 154751.

[10] Wang Y, Wu L, Cai H, *et al*. Sinomenine derivative YL064: a novel STAT3 inhibitor with promising anti-myeloma

activity[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(11): 1093.

[11] Zheng Q, Zhu Q, Li C, *et al*. Sinomenine can inhibit the growth and invasion ability of retinoblastoma cell through regulating PI3K/AKT signaling pathway[J]. Biol Pharm Bull, 2020, 43(10): 1551-1555.

[12] Zheng X, Li W, Xu H, *et al*. Sinomenine ester derivative inhibits glioblastoma by inducing mitochondria-dependent apoptosis and autophagy by PI3K/AKT/mTOR and AMPK/mTOR pathway[J]. Acta Pharm Sin B, 2021, 11(11): 3465-3480.

[13] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, *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.

[14] Li X, Wang K, Ren Y, *et al*. MAPK signaling mediates sinomenine hydrochloride-induced human breast cancer cell death via both reactive oxygen species-dependent and-independent pathways: an *in vitro* and *in vivo* study[J]. Cell Death Dis, 2014, 5(7): e1356.

[15] Gao X, Sun B, Hou Y, *et al*. Anti-breast cancer sinomenine derivatives via mechanisms of apoptosis induction and metastasis reduction[J]. J Enzyme Inhib Med Chem, 2022, 37(1): 1870-1883.

[16] Gao G, Liang X, Ma W. Sinomenine restrains breast cancer cells proliferation, migration and invasion via modulation of miR-29/PDCD-4 axis[J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2019, 47(1): 3839-3846.

[17] 郑建, 班丽英, 洪成雨, 等. 青藤碱对乳腺癌MCF-7细胞增殖及COX-2和VEGF表达的影响[J]. 中国临床研究, 2017, 30(1): 42-44.

[18] Dandawate PR, Subramaniam D, Jensen RA, *et al*. Targeting cancer stem cells and signaling pathways by phytochemicals: novel approach for breast cancer therapy[J]. Semin Cancer Biol, 2016, 40: 192-208.

[19] Clara JA, Monge C, Yang Y, *et al*. Targeting signalling pathways and the immune microenvironment of cancer stem cells — a clinical update[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2020, 17(4): 204-232.

[20] Takahashi-Yanaga F, Kahn M. Targeting Wnt signaling: can we safely eradicate cancer stem cells?[J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(12): 3153-3162.

[21] Wend P, Wend K, Krum SA, *et al*. The role of WNT10B in physiology and disease[J]. Acta physiologica (Oxf), 2012, 204(1): 34-51.

[22] Li X, Chen W, Huang L, *et al*. Sinomenine hydrochloride suppresses the stemness of breast cancer stem cells by inhibiting Wnt signaling pathway through down-regulation of WNT10B[J]. Pharmacol Res, 2022, 179: 106222.

[23] Petrova V, Annicchiarico-Petruzzelli M, Melino G, *et al*. The hypoxic tumour microenvironment[J]. Oncogenesis, 2018, 7(1): 10.

[24] Butturini E, Carcereri de Prati A, Boriero D, *et al*. Tumor dormancy and interplay with hypoxic tumor microenvironment[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(17): 4305.

[25] Zhang H, Ren Y, Tang X, *et al*. Vascular normalization induced by sinomenine hydrochloride results in suppressed mammary tumor growth and metastasis[J]. Sci Rep, 2015, 5: 8888.

[26] Wei X, Chen Y, Jiang X, *et al*. Mechanisms of vasculogenic mimicry in hypoxic tumor microenvironments[J]. Mol Cancer, 2021, 20(1): 7.

[27] Song L, Tang L, Lu D, *et al*. Sinomenine inhibits vasculogenic mimicry and migration of breast cancer side population cells via regulating miR-340-5p/SIAH2 axis[J]. Bio Med Res Int, 2022, 2022: 4914005.

[28] Yang J, Weinberg RA. Epithelial-mesenchymal transition: at the crossroads of development and tumor metastasis[J]. Dev Cell, 2008, 14(6): 818-829.

[29] Huber MA, Azoitei N, Baumann B, *et al*. NF-κB is essential for epithelial-mesenchymal transition and metastasis in a model of breast cancer progression[J]. J Clin Invest, 2004, 114(4): 569-581.

[30] Song L, Liu D, Zhao Y, *et al*. Sinomenine inhibits breast cancer cell invasion and migration by suppressing NF-κB activation mediated by IL-4/miR-324-5p/CUEDC2 axis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 464(3): 705-710.

[31] Song L, Liu D, Zhao Y, *et al*. Sinomenine reduces growth and metastasis of breast cancer cells and improves the survival of tumor-bearing mice through suppressing the SHh pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 98: 687-693.

[32] Li X, Li P, Liu C, *et al*. Sinomenine hydrochloride inhibits breast cancer metastasis by attenuating inflammation-related epithelial-mesenchymal transition and cancer stemness[J]. Oncotarget, 2017, 8(8): 13560-13574.

[33] Song L, Zhang H, Hu M, *et al*. Sinomenine inhibits hypoxia induced breast cancer side population cells metastasis by PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. Bioorg Med Chem, 2021, 31: 115986.
[34] 张悦阳. 青藤碱对乳腺癌细胞诱导的骨破坏的影响和分子免疫机制研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2017.
[35] Zhang Y, Zou B, Tan Y, *et al*. Sinomenine inhibits osteolysis in breast cancer by reducing IL-8/CXCR1 and c-Fos/NFATc1 signaling[J]. Pharmacol Res, 2019, 142: 140-150.
[36] 俞萍萍, 邵锦晖. 青藤碱逆转人乳腺癌MCF-7细胞他莫昔芬耐药及机制研究[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(24): 2972-2978.

(编辑：沈佳婕)

(上接第966页)

[12] 王红娟, 梁超, 温泽发, 等. 蜂针治疗联合药物外敷对类风湿性关节炎活动期患者临床疗效、内循环状态及炎症因子的影响[J]. 针灸临床杂志, 2023, 39(1): 33-38.
[13] 袁伟, 徐飞, 杨君义. 新型治疗类风湿关节炎药物——Janus激酶抑制剂巴瑞替尼[J]. 中国新药与临床杂志, 2017, 36(10): 582-585.
[14] 王伟, 唐利, 李步强, 等. 三水白虎汤联合艾拉莫德对类风湿关节炎患者炎症及骨代谢的影响[J]. 四川中医, 2021, 39(4): 140-143.
[15] 孙凤艳, 冯红卫, 刘振, 等. 依那西普联合来氟米特治疗老年类风湿关节炎的疗效及对骨代谢指标、炎症因子及红细胞沉降率的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2024, 23(2): 165-169.
[16] 刘欢, 刘薇, 赵璐, 等. 巴瑞替尼相关类风湿性关节炎患者血红蛋白水平变化观察[J]. 世界临床药物, 2023, 44(11): 1174-1178.
[17] 陈建明, 雷美红, 张兰霞. 巴瑞替尼联合艾拉莫德治疗难治性类风湿关节炎的疗效[J]. 中国临床研究, 2023, 36(11): 1678-1682.
[18] 郝春宁, 刘岐焕. 巴瑞替尼治疗中-重度活动性类风湿关节炎的疗效[J]. 江苏医药, 2023, 49(6): 614-617.

(编辑：虞　瑛)