

细胞自噬在膀胱癌药物治疗中的作用机制及 中药干预研究现状

Mechanisms of autophagy in the pharmacological treatment of bladder cancer and research status of Chinese herbal medicine intervention

卢刚刚¹, 李生龙¹, 殷鹏东¹,
金广炜¹, 王欢¹, 周九云^{2a},
赵永强^{2a}, 贾云鹏^{2a}, 李喜香^{2b}

(1. 甘肃中医药大学 中西医结合学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 甘肃省中医院 a. 泌尿外科; b. 药
学部, 甘肃 兰州 730050)

LU Gang - gang¹, LI Sheng - long¹,
YIN Peng - dong¹, JIN Guang - wei¹,
WANG Huan¹, ZHOU Jiu - yun^{2a},
ZHAO Yong - qiang^{2a},
JIA Yun - peng^{2a}, LI Xi - xiang^{2b}

(1. College of Integrative Traditional
Chinese and Western Medicine, Gansu
University of Traditional Chinese
Medicine, Lanzhou 730000, Gansu
Province, China; 2. a. Department of
Urology; b. Department of Pharmacy,
Gansu Provincial Hospital of Traditional
Chinese Medicine, Lanzhou 730050,
Gansu Province, China)

基金项目: 中央引导地方科技发展基金资助项
目(24ZYQA037); 甘肃省科技计划基
金资助项目(25JRRA1227); 2025 年
医疗服务与保障能力提升(中医药传
承与发展部分)中央补助资金预算项
目(甘财社[2024]118 号); 甘肃省科
技计划基金资助项目(26JRRA775)

作者简介: 卢刚刚(1997 -), 男, 硕士研究生,
主要从事泌尿外科疾病诊治与研究

通信作者: 周九云, 副主任医师

MP: 13893602598

E - mail: 891674879@qq.com

赵永强, 主任医师

MP: 15002591602

E - mail: 1114221808@qq.com

摘要:目的 膀胱癌(BC)的药物治疗(含膀胱灌注化疗、化疗及放化疗/免疫治
疗等)仍面临复发率高、耐药与毒副反应等问题。细胞自噬作为治疗应激下重
要的适应性反应过程,在 BC 中呈“双相效应”:既可能与凋亡等通路协同介导细
胞死亡,也可能形成保护性自噬促进存活并驱动耐药。因此,围绕“诱导致死性
自噬”或“抑制治疗诱导的保护性自噬/阻断自噬流”的策略,成为优化药物治疗
反应的潜在方向。中药活性成分与复方可通过腺苷酸活化蛋白激酶/哺乳动物
雷帕霉素靶蛋白(AMPK/mTOR)等相关信号通路影响自噬过程,并在一定程度
上表现出抑制肿瘤生长或增敏减毒的潜力。然而,现有研究证据多停留于体外/
动物实验,自噬流评价标准不统一,且缺乏系统的药代动力学/药效学(PK/
PD)、药物相互作用与安全性研究。本文在系统梳理既往基础与临床前研究的
基础上,重点概述中药活性成分与复方调控细胞自噬的代表性分子机制及其在
BC 药物治疗中的潜在获益与主要局限,并尝试从临床药理学角度提出后续联合
用药与方案优化的思路。

关键词: 中药; 膀胱癌; 细胞自噬; 自噬流; 作用机制

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.08.022

中图分类号: R28 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2026)08-1189-07

Abstract: Pharmacological treatment of bladder cancer (BC), including
intravesical chemotherapy, systemic chemotherapy, chemoradiotherapy,
and immunotherapy, still faces major challenges such as high recurrence
rates, drug resistance, and treatment - related toxicities. As an important
adaptive response under therapeutic stress, autophagy exerts a dual role
in BC; it may cooperate with apoptosis and other pathways to mediate
tumor cell death, or function as protective autophagy to promote cell
survival and drive drug resistance. Therefore, strategies aimed at
inducing lethal autophagy or inhibiting therapy - induced protective
autophagy/autophagic flux blockade have emerged as potential
approaches to optimize treatment response. Active components and
compound formulas of traditional Chinese medicine can modulate
autophagy through signaling pathways such as AMP - activated protein
kinase/mechanistic target of rapamycin (AMPK/mTOR), and have
shown potential to suppress tumor growth, enhance therapeutic
sensitivity, and reduce toxicity. However, current evidence is still largely
limited to *in vitro* and animal studies, criteria for autophagic flux
evaluation remain inconsistent, and systematic studies on pharmacokinetics/

pharmacodynamics (PK/PD), drug – drug interactions, and safety are lacking. Based on a systematic review of previous basic and preclinical studies, this article focuses on the representative molecular mechanisms by which active components and compound formulas of traditional Chinese medicine regulate autophagy, as well as their potential benefits and major limitations in the pharmacological treatment of BC, and further proposes possible directions for subsequent combination therapy and optimization of therapeutic strategies from the perspective of clinical pharmacology.

Key words: Chinese herbal medicine; bladder cancer; autophagy; autophagic flux; mechanism of action

膀胱癌 (bladder cancer, BC) 是全球第十大常见恶性肿瘤疾病,在美国男性常见恶性肿瘤中排第四位,化疗后 5 年总体生存率仅为 4.8%^[1],复发和耐药是影响患者长期生存与生活质量的主要瓶颈。研究表明,2019 年中国癌症患病率中 BC 患病率最高,且男性患病率约为女性的四倍,吸烟是其主要危险因素^[2-3]。目前非肌层浸润性 BC (non – muscle – invasive bladder cancer, NMIBC) 以经尿道膀胱肿瘤切除术联合膀胱灌注治疗为基础策略,而肌层浸润性 BC (muscle – invasive bladder cancer, MIBC) 及转移性患者多采用含铂化疗、放疗以及免疫治疗等综合治疗方案,尽管治疗手段不断更新,但耐药性、疗效异质性与毒副作用仍是影响长期生存与生活质量的关键瓶颈。因此,提高药物敏感性、延缓或逆转耐药进程的策略仍有较大的临床需求。

细胞自噬是细胞在应激条件下维持能量与物质稳态的重要过程,在肿瘤药物治疗中呈现典型的双相效应^[4-5]。一方面,自噬可与细胞凋亡等死亡通路协同作用,促使肿瘤细胞发生自噬相关死亡,从而增强治疗杀伤作用;另一方面,治疗应激也可诱导保护性自噬,通过回收营养底物、缓解氧化与脱氧核糖核酸 (deoxyribonucleic acid, DNA) 损伤,降低药物毒性并促进肿瘤细胞存活,进而推动耐药与复发。由此,自噬被认为是连接治疗应激—细胞命运—疗效结局的关键可干预节点,也是联合治疗增敏与耐药管理的潜在药物靶点^[6]。

中医药在 BC 围手术期的调理、复发预防以及放化疗过程中的增敏减毒与症状改善等方面具有一定的临床应用基础,其多成分、多靶点调控特征为干预自噬相关网络提供了可能。然而,现有研究证据层级不一,机制研究与临床药理学评价 (如药效学指标、自噬流规范评估、药代动力学/药物相互作用与安全性监测) 仍相对不足。基于此,本文拟从药物治疗与临床药理学视角出发,系统梳理了自噬在 BC 药物治疗中的作用机制,归纳了中药活性成分与复方调控自噬的主要研究与作用机制,并讨论了其临床转化关键问题与研究路径,以期临床合理用药与联合治疗策略提供参考。

1 细胞自噬机制及自噬流判读

细胞自噬是细胞在缺氧、营养缺乏、氧化应激 (oxidative stress, OS) 及药物应激等条件下,通过溶酶体降解并回收细胞内受损蛋白质与细胞器的适应性过程,其核心意义在于维持细胞内稳态与能量平衡。其四个连续环节:即自噬启动与隔离膜形成、自噬体生成、与溶酶体融合以及底物降解回收^[7]。该过程中多种自噬相关蛋白参与调控,如 Beclin – 1 蛋白 (Beclin – 1 protein, Beclin – 1) 及自噬相关基因 (autophagy – related gene, ATG) 家族参与自噬体形成与膜延伸,微管相关蛋白 1 轻链 3 (microtubule – associated protein 1 light chain 3, LC3) 由 LC3 I 型 (LC3 – I) 经脂化修饰转化为 LC3 II 型 (LC3 – II) 并定位于自噬体膜,是常用的自噬体形成标志^[8];而自噬受体蛋白 p62 (p62 protein, p62)/隔离小体蛋白 1 作为选择性自噬受体,可与泛素化底物及 LC3 结合,在自噬降解过程中被消耗,因此常用于反映自噬底物清除状态。肿瘤相关研究中常以 LC3 – II/LC3 – I 比值、p62 水平及 Beclin – 1 表达等作为自噬相关药效学 (pharmacodynamics, PD) 观察指标,用以提示药物是否影响自噬过程,并探索其作为潜在生物标志物的可行性。

规范的自噬评估应关注自噬流这一动态概念,即自噬从形成到降解的整体通量。单一指标 (如仅 LC3 – II 升高) 无法区分是自噬活动增强还是降解受阻。因此,须联合多指标 (如 LC3 与 p62) 并结合自噬流验证策略 (如溶酶体抑制实验或形态学佐证) 以防方向性误判。对于肿瘤药物治疗研究而言,将自噬过程分解为可干预节点,上游信号通路如腺苷酸活化蛋白激酶/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (AMP – activated protein kinase/mechanistic target of rapamycin, AMPK/mTOR)、磷脂酰肌醇 3 – 激酶/蛋白激酶 B/mTOR (phosphoinositide 3 – kinase/protein kinase B/mTOR, PI3K/Akt/mTOR) 以及下游融合、降解环节等,并以规范的自噬流指标作为 PD 评价基础,有助于更准确解释自噬在疗效、耐药与联合用药中的作用。

2 细胞自噬在 BC 治疗应激中的生物学效应

2.1 自噬调控肿瘤细胞的基础生物学行为

自噬作为细胞应激适应与稳态维持机制,可通过

重塑能量代谢与物质循环影响 BC 细胞的生物学行为,并最终反映为对治疗的敏感性差异。其一,在营养缺乏、缺氧或药物治疗应激下为肿瘤细胞提供替代能量来源与底物回收,增强代谢适应能力,从而提高其存活概率^[9]。其二,自噬与上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)及肿瘤侵袭迁移过程存在交叉调控关系^[10]:在部分情境中,自噬通过调节细胞骨架、黏附分子与应激通路,促进侵袭;而过度自噬亦可能削弱肿瘤细胞的迁移与克隆形成能力。其三,自噬与凋亡、坏死样死亡等细胞命运通路存在双向耦合,自噬既可能作为凋亡前的保护性缓冲,也可能在特定阈值条件下转向自噬相关细胞死亡并与凋亡协同^[11]。

2.2 应激性自噬介导放化疗耐药的形成

在 BC 药物治疗与放射治疗中,治疗应激诱导的应激性自噬是耐药形成的重要机制之一。其典型过程可概括为:药物/辐射应激上升(引发能量失衡、OS 与 DNA 损伤)导致自噬被激活或上调(临床研究中多表现为保护性自噬),细胞死亡阈值被抬高,最终导致治疗敏感性下降并促成耐受与复发^[12-14]。从临床药理学角度看,这表明自噬不仅是“伴随现象”,更可能是决定疗效结局的可干预环节。当保护性自噬占主导时,抑制自噬启动或阻断自噬流(特别是溶酶体融合/降解环节)有望削弱肿瘤细胞的应激适应,从而提高含铂化疗、蒽环类药物或放疗的杀伤效应;相反,若在特定条件下自噬转向细胞毒性,盲目抑制自噬亦可能削弱治疗效应。

3 BC 相关自噬信号通路的药物可干预性

3.1 AMPK/mTOR 通路

AMPK/mTOR 通路是能量感知与自噬启动的关键开关,AMPK 激活常通过抑制 mTOR 复合体 1 (mechanistic target of rapamycin complex 1, mTORC1)解除对自噬的抑制,使细胞在应激下增强物质回收与代谢适应^[15-16];在 BC 治疗相关应激背景下,该轴的不同活化状态可能影响肿瘤细胞对放/化疗的耐受阈值,因此 mTOR 相关干预被视为调控自噬、优化联合治疗的潜在策略。

3.2 PI3K/Akt/mTOR 通路

PI3K/Akt/mTOR 通路作为经典生存信号网络,与细胞增殖、凋亡抑制及治疗抵抗密切相关,其上游活化往往促进细胞存活并间接抑制自噬,而通路抑制则可能解除自噬抑制并改变细胞结局;因此该通路既是耐药形成的重要通路,也为自噬调控与抗肿瘤治疗联合提供了可操作的靶点基础^[17-18]。

3.3 活性氧/c-Jun N 端激酶(reactive oxygen species/c-Jun N-terminal kinase, ROS/JNK) 通路

ROS/JNK 通路是应激信号传导的重要通路,OS 水平与 JNK 激活可推动自噬启动并与凋亡、DNA 损伤修复发生交叉^[19-20],其特点是情境依赖性强:适度应激可能促成保护性自噬,而过强应激则可能推动细胞毒性结局,提示该通路在药物增敏策略中需要关注剂量、时间窗与安全边界。

3.4 其他信号通路

Wnt/ β -连环蛋白(Wnt/beta-catenin, Wnt/ β -catenin)通路与肿瘤干性维持、EMT 及侵袭迁移相关^[21],亦可与自噬发生双向调控,从而影响复发与治疗抵抗;核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)^[22]与 Janus 激酶/信号转导与转录激活因子(Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT)通路^[23]则连接炎症反应、细胞因子信号与存活程序,既可能通过调控自噬参与免疫微环境塑形,也可能在治疗应激下促进耐受与复发风险。

从上述研究可以看出,这些信号通路与药物反应的关系主要体现在它们共同塑造了肿瘤细胞在治疗应激下的物质回收、损伤修复与死亡阈值调控能力。在此基础上,可以更有针对性地设计靶向药物和增敏方案。

4 中医药在 BC 中的临床应用现状与临床药理关注点

中医药在 BC 治疗中主要作为辅助与协同治疗,应用于以下几个方面:①NMIBC 术后复发预防与症状管理,配合膀胱灌注治疗改善膀胱刺激症状、提高耐受性并延缓复发;②MIBC 围手术期及放化疗期的增敏减毒与体质调理,提升患者对铂类、吉西他滨或蒽环类药物的耐受性和依从性;③晚期或转移性 BC 的支持治疗与联合治疗,侧重症状改善、生活质量提升和不良反应管理。

从临床药理学角度来看,中医药联合治疗存在 3 方面的证据缺口:①缺乏明确的剂量-疗程-依从性信息,且缺少可量化的药代动力学(pharmacokinetics, PK)/PD 指标;②自噬作为潜在的 PD 读出尚未纳入大多数临床研究,难以桥接机制证据与临床结局;③药物相互作用与安全性监测证据不足。鉴于 BC 常用药物可能对肝肾功能、骨髓、心电及免疫产生不良反应,建议在中医药联用时重点监测肝肾功能、血常规、心电图、凝血功能及免疫相关指标。未来的研究应在前瞻性试验中引入自噬相关生物标志物作为探索性 PD 终点,并开展联合用药的 PK/PD 与安全性评价,形成可验证的合理用药证据链。

5 中药活性成分与复方调控细胞自噬治疗 BC 的相关研究

现有研究表明,中医药对 BC 中自噬的调控作用主要为3种形式,即诱导/增强自噬、阻断/抑制自噬,以及对自噬-凋亡通路的交叉调控。以下将根据作用形式和涉及的信号通路,对相关研究进行归纳总结。

5.1 诱导或增强自噬

5.1.1 中药活性成分与提取物

均一化猪苓多糖(homogeneous Polyporus polysaccharide, HPP)可通过调节肿瘤微环境诱导 BC 细胞自噬。LUO 等^[24]构建 MB49 膀胱癌细胞与 RAW264.7 巨噬细胞共培养体系,模拟肿瘤微环境。结果显示,200 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ HPP 干预 24 h 后,MB49 细胞活力及 5-乙炔基-2'-脱氧尿苷(5-ethynyl-2'-deoxyuridine, EdU)阳性细胞比例均显著下降,差异具有统计学意义($P < 0.01$, $P < 0.001$)。机制研究显示,HPP 显著上调 Beclin-1 表达及 LC3-II/I 比值,并下调 p62 表达($P < 0.01$, $P < 0.05$);进一步使用 3-甲基腺苷(3-methyladenine, 3-MA)和氯喹(chloroquine, CQ)验证发现,HPP 诱导的 LC3-II/I 变化与自噬流激活有关。通路检测显示,HPP 可显著下调 PI3K 表达($P < 0.01$),并降低 Akt($P < 0.001$)和 mTOR($P < 0.01$)的磷酸化水平。上述结果提示,HPP 可能通过调控巨噬细胞抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路,诱导 BC 细胞自噬流增强,从而发挥抗肿瘤增殖作用。

李丽君等^[25]研究发现,在 T24 细胞中,给予不同浓度的莲心碱(1.56、3.12、6.25、12.50、25.00 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)干预后,与对照组相比,实验组 LC3B-I 表达逐渐下降,而 LC3B-II 的表达逐渐上升,p62 蛋白的表达显著增加,这些变化均具有统计学意义($P < 0.05$)。此外,莲心碱在 T24 细胞中的克隆形成抑制率呈剂量依赖性关系,分别为(5.32 ± 3.84)%、(32.73 ± 1.66)%、(71.16 ± 3.66)%、(87.94 ± 1.81)%和(89.54 ± 1.12)%,显示出显著的抑制效应($P < 0.05$)。进一步研究发现,在 1.56、6.25、25 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 浓度的莲心碱干预 2 d 后,T24 细胞内出现明显的绿色荧光蛋白-微管相关蛋白 1 轻链 3(green fluorescent protein-microtubule-associated protein 1 light chain 3, GFP-LC3)绿色荧光富集区,其平均荧光光密度分别为 1.52 ± 0.02、5.05 ± 0.52 和 11.14 ± 0.82,均显著高于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。结果表明,莲心碱能够显著促进 T24 细胞自噬体的形成,并抑制其生长,从而发挥抗肿瘤作用。

LIANG 等^[26]研究发现,在不同剂量(1.25、2.5、

5.0、10.0 μM)异丹叶大黄素(Isorhapontigenin, ISO)处理人 UMUC3 细胞后,GFP-LC3 点状细胞的百分比分别为 36%、55%、74%、83%,显著高于对照组(10%)($P < 0.05$)。此外,ISO(2.5、5、10 μM)处理后,应激感应蛋白 2(sestrin 2, SESN2) mRNA 及蛋白表达均显著上调($P < 0.05$),相对启动因子活性分别为 1.6、2.1、3.0,均显著高于对照组(1.0)($P < 0.05$)。当 UMUC3 细胞在 ISO(5、10 μM)处理下,丝裂原激活蛋白激酶 8(mitogen-activated protein kinase 8, MAPK8)敲低转染后,抑制效果明显减弱,敲低 JNK 可削弱 ISO 诱导 LC3-I 向 LC3-II 的转化。这些结果表明,MAPK8/JNK/SESN2 信号通路在 ISO 诱导自噬并抑制 BC 细胞生长中发挥重要作用。

樱花提取物樱花苷能够通过激活 p53 并下调 mTOR 通路来增强 BC 细胞的致死性自噬。HAO 等^[27]研究发现,6.8 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ [(48 h 半数抑制浓度(half-maximal inhibitory concentration, IC50)]浓度的樱花苷干预 T24 细胞后,LC3-II/LC3-I 比值显著升高,p62 蛋白表达显著降低(均 $P < 0.001$)。在细胞功能层面,处理组的细胞凋亡率显著增加($P < 0.001$),且与侵袭相关的基质金属蛋白酶-2 的表达显著下降($P < 0.001$)。进一步的机制验证表明,樱花苷显著上调了 p-p53 的蛋白表达,并下调了磷酸化 mTOR/mTOR 比值($P < 0.001$);当使用 p53 抑制剂或 3-甲基腺嘌呤(3-methyladenine, 3-MA)进行干预时,樱花苷的促凋亡与抗增殖效应均被显著逆转($P < 0.05$)。这些结果证实了樱花苷通过靶向激活 p53/mTOR 通路诱导自噬,从而有效抑制 BC 细胞的恶性生物学行为。

LI 等^[28]以人 T24 细胞为模型发现,0.5、1、2 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 红景天苷处理 48 和 72 h 均可显著抑制细胞活力,且 2 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 处理 24 h 亦可降低细胞活力(均 $P < 0.05$)。1 和 2 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 红景天苷处理 48 h 可剂量依赖性诱导 T24 细胞凋亡,并显著激活 caspase-3 和 caspase-9(均 $P < 0.05$)。机制研究显示,红景天苷可增强 LC3 染色,并上调 p62 和 LC3 蛋白表达,其中 1 和 2 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 组差异有统计学意义($P < 0.05$);同时显著下调 PI3K、p-Akt 和基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)蛋白表达($P < 0.05$),并上调促凋亡蛋白 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2-associated X protein, Bax)表达($P < 0.05$)。该研究表明,红景天苷可能通过调控自噬相关标志物、抑制 PI3K/Akt 及 MMP-9 信号,降低 BC 细胞活力并促进其凋亡。

青蒿琥酯(artemunate, ART)在顺铂敏感及顺铂耐药的 BC 细胞中均展现显著的抗肿瘤活性。ZHAO 等^[29]用人 T24 细胞及其顺铂耐药株为模型,发现 ART 在时间和剂量依赖性地显著抑制细胞生长与增殖。干预 72 h 后,ART 对两种细胞的 IC₅₀ 分别为 0.50 和 0.34 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。在细胞周期干预方面,2.5 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ART 处理 48 h 后,T24par 及 T24res 细胞的 G0/G1 期阻滞明显,且与细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子 1 表达显著上调相关($P < 0.05$, $P < 0.01$)。10 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ART 处理显著增加了顺铂耐药株细胞的凋亡率($P < 0.001$)。在自噬调控方面,10 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ART 处理 24h 后,LC3B - I 蛋白显著下降($P < 0.01$, $P < 0.001$),而 LC3B - II 蛋白显著上升($P < 0.001$)。进一步联合羟氯喹(hydroxychloroquine, HCQ)验证发现,LC3B - II 水平进一步显著累积($P < 0.01$, $P < 0.001$),证实 ART 可强烈激活 BC 细胞的动态自噬流。该研究排除了铁死亡的参与,表明 ART 主要通过阻滞细胞周期、破坏线粒体功能并激活自噬与凋亡网络,从而有效逆转 BC 细胞的顺铂耐药表型。

5.1.2 中药复方与制剂

张丽惠等^[30]研究发现,复方苦参注射液(40、80、120、160 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)作用于 T24 细胞后,随着剂量增加,P62 表达显著升高($P < 0.05$),不同浓度组 Beclin1 相对表达水平分别为分别为 0.65 $\pm$ 0.07、0.74 $\pm$ 0.03、0.88 $\pm$ 0.03 和 1.02 $\pm$ 0.10,LC3 - II 蛋白相对表达水平分别为 0.71 $\pm$ 0.03、0.86 $\pm$ 0.01、0.96 $\pm$ 0.04 和 1.07 $\pm$ 0.07,均显著高于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。同时,T24 细胞自噬荧光强度逐渐增加($P < 0.05$),凋亡率分别为 7.99 $\pm$ 0.70、13.01 $\pm$ 0.64、15.80 $\pm$ 0.48 和 21.06 $\pm$ 0.44,显著高于对照组($P < 0.001$)。上述结果表明,复方苦参注射液可通过上调 Beclin1、LC3 - II 表达,下调 P62,有效诱导自噬,抑制 BC 细胞增殖,并促进其凋亡。目前 BC 研究中直接针对中药复方调控自噬的研究仍较有限,现有证据主要来自少量细胞实验、动物研究及临床观察。已有研究显示,部分复方或制剂在 BC 中具有明确的抗肿瘤作用,但并非所有研究均直接纳入 LC3、p62、Beclin - 1 或自噬流等指标,因此其与自噬调控之间的关系仍需进一步验证。

总体而言,自噬诱导型中药活性成分或复方可以通过激活 AMPK 或抑制 PI3K/Akt/mTOR 等信号通路解除对自噬的抑制,促进 BC 细胞自身降解过程的启动,从而可能引发自噬性细胞死亡或增强化疗药物的杀伤效果。此类方法可能有助于克服 BC 细胞的耐药

性。然而,自噬在肿瘤细胞中具有双重作用。适度自噬可作为细胞生存机制,过度自噬才倾向于诱导死亡。因此在临床转化上,应仔细权衡诱导自噬的程度和时机,并通过更多研究明确不同自噬诱导剂的安全剂量范围和有效性。

5.2 抑制保护性自噬与阻断自噬流

当肿瘤细胞受到化疗等应激刺激时,常通过激活自噬来进行自我保护,即为保护性自噬。而研究发现,一些中医药可以阻断这种保护性自噬,从而提高 BC 治疗敏感性。这些中药往往作用于自噬相关信号通路的关键节点或自噬过程的特定阶段,使自噬流受阻。

茶多酚(tea polyphenol, TP)具有抗氧化、抗血管生成、抗增殖及促凋亡等多种生物活性。谷文等^[31]研究发现,表柔比星(epirubicin, EPI)通过磷酸化 JNK 通路诱导 T24 细胞自噬。将 T24 细胞分为对照组、5 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ EPI 组和 TP 联合 EPI 组(TP 100 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ + EPI 5 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$),结果表明,与单用 EPI 组相比,TP 联合 EPI 组显著降低了 LC3II 及磷酸化 JNK 的表达,升高裂解型半胱天冬酶 - 3 和裂解型多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶水平,显著提高化疗诱导的肿瘤细胞凋亡率($P < 0.05$)。表明其可通过抑制 JNK 信号介导的自噬,增强 EPI 对 BC 细胞的杀伤作用和细胞凋亡率。

柳穿鱼黄素(pectolarigenin, PEC)是从传统中草药中分离得到的黄酮类化合物,表现出抗肿瘤特性。DENG 等^[32]研究发现,5637 细胞经不同浓度(5、10、20 μM)PEC 处理后,与对照组相比,细胞增殖量分别降低约 21%、52%、76%($P < 0.01$ 或 $P < 0.001$)。PEC 处理还显著促进了 LC3B - I 向 LC3B - II 的转化,并诱导大量自噬小体积累。与单独使用 PEC 相比,CQ 联合处理进一步增加了 LC3B - II 和 p62 水平,提示 PEC 通过影响自噬后期过程来调控自噬。此外,蛋白质印迹分析显示,ATG7 基因敲除增强了 PEC 对 BC 细胞的抑制作用。PEC 通过拓扑异构酶 II A 介导的 DNA 损伤抑制细胞增殖,同时影响细胞自噬过程。总的来说,PEC 通过拓扑异构酶 II A 诱导 DNA 损伤和阻断自噬流,增强 DNA 损伤并抑制细胞增殖,在 BC 治疗中发挥重要作用。

从中药黄芩中提取的黄酮类化合物黄芩苷展现出通过阻断自噬流增敏化疗的潜力。ZHUANG 等^[33]研究发现,40 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的黄芩苷自身对 T24 和 BIU - 87 细胞没有明显的细胞毒性,但与顺铂联合应用 24h 后,显著降低了顺铂的 IC₅₀(分别从约 1.616 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 降至 0.699 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 1.672 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 降至 0.585 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ (均 $P < 0.01$)。机制研究表明,

黄芩苷处理显著下调了溶酶体相关膜蛋白(lysosome-associated membrane protein, LAMP)1/2以及组织蛋白酶B、组织蛋白酶D的表达(均 $P < 0.01$),导致溶酶体功能受损。这进一步阻断了自噬体与溶酶体的融合,引发LC3B-II和p62的异常累积($P < 0.01$)。体内外实验一致证实,黄芩苷通过抑制溶酶体功能阻滞了顺铂诱导的保护性自噬流,从而显著增强了顺铂的抗肿瘤效应。

综上,自噬抑制在提高BC治疗效果方面展现出巨大潜力。通过阻断肿瘤细胞过度活跃的自噬,可以降低其对化疗或放疗的耐受性,使更多癌细胞走向凋亡。这类似于应用3-甲基腺嘌呤、CQ等自噬抑制剂增敏抗癌的策略,只不过中药提供了更多样的作用机制和可能更好的安全性。然而,需要注意广泛抑制自噬也可能影响正常细胞的稳态,自噬在机体抗压和免疫中也有重要作用。目前大多数证据停留在细胞和动物层面,缺乏临床试验支持。因此,后续研究应深入评估这些中药自噬抑制剂在体内的选择性、安全性及其与标准疗法的协同效果,为临床合理应用提供依据。

5.3 自噬与凋亡交叉调控

自噬与凋亡这两种细胞程序在肿瘤细胞中既独立又互相影响。一方面,自噬过度活跃可直接引发细胞自噬性死亡或促进凋亡信号;另一方面,抑制自噬可解除其对凋亡的抑制,从而间接强化细胞凋亡。不少中药的抗BC作用都涉及自噬和凋亡的同步调控。例如,上述ISO在诱导自噬的同时明显抑制了BC细胞生长,其通过JNK通路触发的自噬在细胞死亡中发挥关键作用。另一典型研究是汉防己甲素^[34],研究表明其通过激活AMPK/mTOR通路诱导自噬,该自噬作用进一步促进了汉防己甲素对T24和5637细胞的凋亡诱导作用;使用AMPK激活剂可强化汉防己甲素的自噬和细胞凋亡效应,而AMPK抑制剂则部分逆转其作用。这证明了自噬在该药物诱导凋亡过程中具有重要作用,即自噬依赖性的细胞凋亡机制。相反的证据来自TP联合化疗的实验,其通过抑制自噬明显加强了细胞对药物的凋亡反应。因此,无论是促进自噬以诱导凋亡,还是抑制自噬以释放凋亡,都成为中医药提高BC治疗效果的重要手段。

综上,自噬-凋亡交叉调控策略在临床上具有重要价值。一方面,它提供了多靶点协同作用的思路,中医药可同时作用于自噬和凋亡相关信号通路,放大肿瘤细胞死亡信号。另一方面,可能减缓耐药的产生,因为肿瘤难以同时适应两种致死途径的改变。然而,目前相关研究大多停留在实验和少数临床观察阶

段,尚缺乏大规模临床试验数据,且对不同患者自噬活性差异下治疗策略优化的认识不足。未来需深化自噬-凋亡信号网络的机制研究,特别是明确不同分型BC中自噬与凋亡的作用强弱如何影响疗效。

6 讨论与展望

现有研究表明,BC与细胞自噬之间存在多层面的联系。自噬不仅参与肿瘤细胞的增殖、迁移与凋亡调控,还通过影响应激适应和代谢重编程参与化疗、放疗及免疫治疗的应答过程。中药活性成分及复方在多种模型中被证实可通过AMPK/mTOR、PI3K/Akt/mTOR、ROS/JNK等信号通路调节自噬水平,并伴随细胞周期阻滞、凋亡增强或侵袭能力下降等改变。此外,部分复方和中成药在临床观察研究中显示出减少复发、改善症状和减轻毒副作用的可能,表明调控自噬与优化微环境可能是中医药干预BC的一个的重要切入点。

需要指出的是,中药活性成分与复方调控自噬治疗BC的研究总体上仍以体外实验和小样本动物研究为主,具备完整自噬流评价和功能学反证的临床与基础研究并不多见,尚难支撑过于明确的因果结论。不同BC患者在分期分级、既往治疗史及合并用药方面往往差异显著,目前也缺乏针对特定人群和具体联合方案的前瞻性临床研究。在今后的工作中,一方面应在标准化模型中完善自噬流检测、自噬相关生物标志物和药效学终点的设置,另一方面,有必要围绕具有一定临床基础的中药制剂,开展以PK或PD、药物相互作用和安全性为核心指标的规范化临床试验,从而逐步形成可在临床实践中推广的联合用药策略。

参考文献:

- [1] LV Z, HOU J, WANG Y, et al. Knowledge-map analysis of bladder cancer immunotherapy [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2023,19(6):2267301.
- [2] HUANG Q, ZI H, LUO L, et al. Secular trends of morbidity and mortality of prostate, bladder, and kidney cancers in China, 1990 to 2019 and their predictions to 2030 [J]. *BMC Cancer*, 2022,22(1):1164.
- [3] LOBO N, AFFERI L, MOSCHINI M, et al. Epidemiology, screening, and prevention of bladder cancer [J]. *Eur Urol Oncol*, 2022,5(6):628-639.
- [4] LIU K, CHEN H, LI Y, et al. Autophagy flux in bladder cancer: Cell death crosstalk, drug and nanotherapeutics [J/OL]. *Cancer Lett*, 2024, 591: 216867. 2024-04-07 [2026-01-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38593919/>.
- [5] KONAC E, KURMAN Y, BALTACI S. Contrast effects of autophagy in the treatment of bladder cancer [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2021,246(3):354-367.

- [6] GUPTA P, KUMAR N, GARG M. Emerging roles of autophagy in the development and treatment of urothelial carcinoma of the bladder [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2021,25(9):787—797.
- [7] TAYLOR M A, DAS B C, RAY S K. Targeting autophagy for combating chemoresistance and radioresistance in glioblastoma [J]. *Apoptosis*, 2018,23(11—12):563—575.
- [8] LI F, GUO H, YANG Y, *et al.* Autophagy modulation in bladder cancer development and treatment (review) [J]. *Oncol Rep*, 2019,42(5):1647—1655.
- [9] CAMUZARD O, SANTUCCI—DARMANIN S, CARLE G F, *et al.* Autophagy in the crosstalk between tumor and microenvironment[J/OL]. *Cancer Lett*, 2020, 490: 143—153. 2020 - 10 - 10 [2026 -01 -12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32634449/>.
- [10] DENG H, DENG L, CHAO H, *et al.* RAB14 promotes epithelial - mesenchymal transition in bladder cancer through autophagy - dependent AKT signaling pathway [J]. *Cell Death Discov*, 2023,9(1):292.
- [11] D'ARCY M S. Cell death: A review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy [J]. *Cell Biol Int*, 2019,43(6):582—592.
- [12] NIE Z, CHEN M, WEN X, *et al.* Endoplasmic reticulum stress and tumor microenvironment in bladder cancer: The missing link[J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2021,9:683940. 2024 - 05 - 31 [2026 -01 -12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34136492/>.
- [13] HU P C, YAO J T, WANG K J, *et al.* Research progress on circular RNA in the regulation of drug resistance in genitourinary cancers [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2025,82(1):158.
- [14] LIN J F, LIN Y C, TSAI T F, *et al.* Cisplatin induces protective autophagy through activation of BECN1 in human bladder cancer cells [J/OL]. *Drug Des Devel Ther*, 2017,11:1517—1533. 2017 -05 -16 [2026 -01 -12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28553083/>.
- [15] BODINEAU C, TOMÉ M, MURDOCH P D S, *et al.* Glutamine, MTOR and autophagy: A multiconnection relationship [J]. *Autophagy*, 2022,18(11):2749—2750.
- [16] JING Z, HE X, JIA Z, *et al.* NCAPD2 inhibits autophagy by regulating Ca^{2+} /CAMKK2/AMPK/mTORC1 pathway and PARP - 1/SIRT1 axis to promote colorectal cancer [J/OL]. *Cancer Lett*, 2021, 520: 26—37. 2021 - 07 - 03 [2026 -01 -12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34229059/>.
- [17] RONG L, LI Z, LENG X, *et al.* Salidroside induces apoptosis and protective autophagy in human gastric cancer AGS cells through the PI3K/Akt/mTOR pathway [J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 122:109726. 2019 - 12 - 30 [2026 -01 -12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31918283/>.
- [18] 韦燕飞, 刘莎莎, 金丽杰, 等. 黄酮类中药单体通过 PI3K/Akt 信号通路抑制肿瘤的研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2021,39(10):6—10,259.
- [19] ZHAO S, FAN S, SHI Y, *et al.* Propranolol induced apoptosis and autophagy via the ROS/JNK signaling pathway in human ovarian cancer [J]. *J Cancer*, 2020,11(20):5900—5910.
- [20] LI B, ZHOU P, XU K, *et al.* Metformin induces cell cycle arrest, apoptosis and autophagy through ROS/JNK signaling pathway in human osteosarcoma [J]. *Int J Biol Sci*, 2020,16(1):74—84.
- [21] LI T, TONG H, YIN H, *et al.* Starvation induced autophagy promotes the progression of bladder cancer by LDHA mediated metabolic reprogramming [J]. *Cancer Cell Int*, 2021,21(1):597.
- [22] WU Q, ZHOU X, LI P, *et al.* ROC1 promotes the malignant progression of bladder cancer by regulating p - IκBα/NF - κB signaling [J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021,40:158. 2021 - 05 - 07 [2026 -01 -12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33962660/>.
- [23] YU H, PARDOLL D, JOVE R. STATs in cancer inflammation and immunity: A leading role for STAT3 [J]. *Nat Rev Cancer*, 2009,9(11):798—809.
- [24] LUO S, HUANG X, LI S, *et al.* Homogeneous polyporus polysaccharide exerts anti - bladder cancer effects via autophagy induction [J]. *Pharm Biol*, 2024,62(1):214—221.
- [25] 李丽君, 曾常春, 李雅婧, 等. 莲心碱对膀胱癌细胞 T24 增殖与自噬体形成的影响 [J]. *中药新药与临床药理*, 2020,31(11):1271—1276.
- [26] LIANG Y, ZHU J, HUANG H, *et al.* SESN2/sestrin 2 induction - mediated autophagy and inhibitory effect of isorhapontigenin (ISO) on human bladder cancers [J]. *Autophagy*, 2016, 12(8): 1229—1239.
- [27] HAO L, MU D, MU H. Sakuranin represses the malignant biological behaviors of human bladder cancer cells by triggering autophagy via activating the p53/mTOR pathway [J]. *BMC Urol*, 2023,23(1):170.
- [28] LI T, XU K, LIU Y. Anticancer effect of salidroside reduces viability through autophagy/PI3K/Akt and MMP - 9 signaling pathways in human bladder cancer cells [J]. *Oncol Lett*, 2018,16(3):3162—3168.
- [29] ZHAO F, VAKHRUSHEVA O, MARKOWITSCH S D, *et al.* Artesunate impairs growth in cisplatin - resistant bladder cancer cells by cell cycle arrest, apoptosis and autophagy induction [J]. *Cells*, 2020,9(12):2643.
- [30] 张丽惠, 张琬莹, 张国伟, 等. 复方苦参注射液诱导自噬促进膀胱癌细胞凋亡机制的研究 [J]. *中草药*, 2020,51(21): 5516—5522.
- [31] 谷文, 印胡滨, 刘言, 等. 茶多酚增强表柔比星诱导膀胱癌 T24 细胞凋亡和抑制其自噬的机制 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2017,33(6):772—777.
- [32] DENG Z, SHEN D, YU M, *et al.* Pectolarigenin inhibits bladder urothelial carcinoma cell proliferation by regulating DNA damage/autophagy pathways [J]. *Cell Death Discov*, 2023,9(1):214.
- [33] ZHUANG J, WANG H, CHEN Z, *et al.* Baicalin chemosensitivity enhancement of cisplatin in bladder cancer via autophagy flux inhibition [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2026,17:1676788. 2026 - 03 - 12 [2026 -03 -13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41908825/>.
- [34] KOU B, LIU W, XU X, *et al.* Autophagy induction enhances tetrandrine - induced apoptosis via the AMPK/mTOR pathway in human bladder cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(5): 3137—3143.