

中药单体调控 TLR4/NF- κ B 信号通路治疗肝癌的研究现状

Research status of traditional Chinese medicine monomer components regulating TLR4/NF- κ B signaling pathway in the treatment of liver cancer

张宗博¹, 马国婧², 脱伟旺¹,
海杰¹, 杨红娟¹, 田旭东³

(1. 甘肃中医药大学 中西医结合学院, 甘肃兰州 730000; 2. 甘肃省人民医院 消化科干部病区, 甘肃兰州 730099; 3. 甘肃省中医院 脾胃病诊疗中心, 甘肃兰州 730050)

ZHANG Zong-bo¹, MA Guo-jing²,
TUO Wei-wang¹, HAI Jie¹,
YANG Hong-juan¹,
TIAN Xu-dong³

(1. College of Integrative Chinese and Western Medicine, Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; 2. Gansu Provincial People's Hospital, Gastroenterology Ward for Cadres, Lanzhou 730099, Gansu Province, China; 3. Spleen and Stomach Disease Diagnosis and Treatment Center, Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, Gansu Province, China)

基金项目: 甘肃省名中医传承工作室基金资助项目(国中医药规财函[2021]242号)

作者简介: 张宗博(1997-), 男, 硕士研究生, 主要从事中西医结合防治消化道疾病的研究

通信作者: 田旭东, 主任医师
MP: 18419616359

E-mail: 3812614486@qq.com

摘要: Toll样受体4(TLR4)/核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路, 在肝癌细胞的侵袭、增殖、迁移、凋亡和自噬方面发挥重要的作用。中药单体成分通过干预TLR4/NF- κ B信号通路抑制M2巨噬细胞极化、上皮-间质转化(EMT)、泛素特异性蛋白酶(USPs)对锌指转录因子(SLUG)的去泛素化和脂多糖(LPS)诱导的细胞损伤, 显著降低血清炎症趋化因子配体1(CXCL1)水平和环氧合酶-2(COX-2)蛋白水平降低基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的表达, 降低粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)和粒细胞集落刺激因子(G-CSF)的水平和干扰线粒体膜电位(MMP), 从而抑制肿瘤细胞侵袭迁移, 促进肝癌细胞自噬和凋亡。该综述的主要目的是更新通过TLR4/NF- κ B信号发挥抗肝癌作用的最中最新中药单体成分, 以及阐明其对肝癌的主要作用机制, 同时为探索出更多具有抗肝癌特性的中药成分提供思路和方法, 更好地促进中药资源的进一步开发利用。

关键词: 中药单体; Toll样受体4/核转录因子- κ B信号通路; 肝癌

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.03.025

中图分类号: R28 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2025)03-0422-06

Abstract: Toll-like receptor 4(TLR4)/nuclear factor- κ B(NF- κ B) signaling pathway plays an important role in invasion, proliferation, migration, apoptosis and autophagy of hepatocellular carcinoma cells. Traditional Chinese medicine(TCM) monomers inhibit M2 macrophage polarization, epithelial-mesenchymal transformation(EMT), snail family transcriptional repressor 2(SLUG) deubiquitination by ubiquitin-specific proteases(USP) and lipopolysaccharide(LPS)-induced cell damage by intervening TLR4/NF- κ B signaling pathway. Serum inflammatory chemokine ligand 1(CXCL1) level and cyclooxygenase-2(COX-2) protein level were significantly decreased and matrix metalloproteinase-9(MMP-9) protein level was significantly decreased. The expression of MMP-9, decreased the levels of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor(GM-CSF) and granulocyte colony-stimulating factor(G-CSF), and interfered with mitochondrial membrane potential(MMP), thereby inhibiting tumor cell invasion and migration, and promoting autophagy and apoptosis of hepatoma cells. The main purpose of this review is to update the latest TCM monomer components that exert anti-liver cancer effect through TLR4/NF- κ B signaling, and to clarify the main mechanism of their action on liver cancer, and to provide ideas and methods for exploring

more TCM with anti-liver cancer properties, so as to better promote the further development and utilization of TCM resources.

Key words: traditional Chinese medicine monomer; Toll-like receptor 4/nuclear factor- κ B signaling pathway; liver cancer

肝癌具有高发病率和高死亡率的特点,据统计每年新诊断病例约 90 万,死亡患者超过 80 万例^[1],且只有 5%~15% 的肝癌患者适合手术切除,多数患者以化学治疗和免疫治疗为主^[2]。多条信号通路参与了肝癌的发生与进展,手术、免疫及化学治疗存在一定局限,不能完全满足肝癌多机制、多信号通路参与的临床治疗需求。目前,中医药在预防肝癌根治术后复发,延长肝癌患者生存期,抑制肿瘤细胞的增殖、转移、促进肝癌细胞凋亡,解决化疗及免疫治疗的药物不良反应等方面具有优势^[3];Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4,TLR4)/核转录因子- κ B(nuclear factor- κ B,NF- κ B)信号通路对肝癌的发生、进展和治疗具有一定的影响,在此背景下本研究对中医药通过 TLR4/NF- κ B 信号通路对肝癌的作用机制及研究现状进行探讨,以期能为开发新的抗肝癌药物提供思路。

1 TLR4/NF- κ B 信号通路概述

TLR4 的下游信号通路有 2 种:髓样分化因子 88(myeloid differentiation response 88,MYD88)依赖性和 MYD88 非依赖性信号通路。MYD88 通过核转录因子- κ B 抑制蛋白(nuclear factor κ B inhibition,I- κ B)激酶(inhibitor of nuclear factor- κ B kinase,IKK)和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,MAPK)途径激活转录因子,其中含有 NF- κ B 和激活蛋白-1(activator protein 1,AP-1),有利于炎症因子的转录^[4]。典型的 NF- κ B 信号通路:肿瘤坏死因子受体相关因子(tumor necrosis factor receptor-associated factor,TRAFs)/蛋白激酶(receptor-interacting protein,RIP)复合物向 IKK 发送信号,激活导致典型途径中的 I- κ B 蛋白磷酸化和降解,导致 NF- κ B 二聚体(包括 p65:p50 二聚体)的释放。非典型的 NF- κ B 信号通路:TRAFs 和 NF- κ B 诱导激酶(NF- κ B-inducing kinase,NIK)导致非典型的 NF- κ B 信号通路,p100 加工成 p52,导致 p52/RelB 复合物的激活,转运到核中激活靶基因^[5-6]。

2 TLR4/NF- κ B 信号通路在肝癌中的作用

2.1 调控肿瘤细胞的增殖、侵袭和迁移

巨噬细胞有 2 个亚群,M1 样表型和 M2 样表型,M2 样表型巨噬细胞来源的 miR-23a-3p 通过促进上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition,

EMT)和血管生成以及增加血管通透性来促进肝细胞癌(hepatocellular carcinoma,HCC)转移^[7]。肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage,TAM)主要产生于癌区附近的正常组织,是免疫逃逸和肿瘤发展的关键调节因子^[8]。M1 样 TAM 激活 NF- κ B 信号通路可提高肝癌细胞 p-p65/p65 比值,促进细胞增殖,增强了肝癌细胞的抗凋亡能力^[9]。

2.2 调控肿瘤微环境

肿瘤微环境(tumor microenvironment,TME)是指免疫细胞和非免疫细胞以及细胞外基质(extracellular matrix,ECM)一起构成癌细胞周围的直接环境^[10]。在树突状细胞(dendritic cells,DCs)上表达的 TLR4 具有促进抗肿瘤免疫应答的作用,而在髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells,MDSCs)、血管上皮细胞和肿瘤细胞上表达的 TLR4 具有相反的作用^[11]。NF- κ B 可能对肿瘤微环境中辅助性 T 细胞 1(helper T cell 1,Th1)、Th2、Th17,调节性 T 细胞(T regulatory cell,Tregs)、DCs、MDSCs 和 TAM 等肿瘤相关免疫细胞具有不同的调节作用^[12]。研究发现,跨膜丝氨酸蛋白酶 2(transmembrane serine protease 2,TMPRSS2)-E26 转化特异性相关基因(ETS-related gene,ERG)融合可以上调 TLR4,然后激活的 TLR4 增加 NF- κ B 转录活性,导致有利于肿瘤细胞生长和侵袭激活的基因表达^[13]。

2.3 细胞凋亡

肝受损时,在 I- κ B 激酶 α (I κ B kinase- α ,IKK α)和 I κ B 激酶 β (I κ B kinase- β ,IKK β)的作用下,I- κ B 被磷酸化并与 NF- κ B 解离,NF- κ B 转运至细胞核内,激活一系列细胞炎症因子的表达,促进肝细胞坏死和凋亡^[14-15]。长链非编码 RNA(long non-coding ribonucleic acids,lncRNAs)通过 NF- κ B 信号通路抑制肝细胞凋亡,减轻急性肝损伤。在外泌体的介导下通过调节 TLR4/NF- κ B 信号通路可以抑制癌细胞凋亡^[16]。

2.4 细胞自噬

自噬是一种自降解过程,基本的自噬过程包括诱导、囊泡成核、自噬体形成降解^[17]。NF- κ B 对 HCC 的影响很大程度上取决于细胞类型和 NF- κ B 激活状态。NF- κ B 在非实质细胞中的高表达通常会促进

炎症和 HCC 的发生。然而,肝实质细胞中 NF- κ B 的激活在 HCC 中表现出抑制作用^[18]。研究发现,泛素特异性蛋白酶 8(ubiquitin-specific proteases 8,USP8)通过抑制血清肿瘤坏死因子受体相关因子 6(tumor necrosis factor receptor-associated factor 6,TRAF6)介导的 NF- κ B 激活信号和 TLR4 诱导自噬来调节肝癌的进展^[19]。

3 中药单体干预 TLR4/NF- κ B 信号通路治疗肝癌

3.1 姜黄素

姜黄素是在姜黄属植物中发现的天然多酚。在癌细胞中,过度活跃的 NF- κ B 已被证明可促进促炎细胞因子[如白细胞介素-6(interleukin-6,IL-6)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β ,IL-1 β)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α ,TNF- α)]的过度产生,从而建立炎症微环境并招募 MDSCs。肝癌细胞空白组、姜黄素低和高剂量以及氟尿嘧啶(5-fluorouracil,5-Fu)联合顺铂(cisplatin,DDP)组治疗后肝癌细胞中 TLR4 及 NF- κ B 蛋白表达水平分别为(0.39 $\pm$ 0.01、0.26 $\pm$ 0.03、0.12 $\pm$ 0.01、0.27 $\pm$ 0.02)和(0.39 $\pm$ 0.04、0.16 $\pm$ 0.02、0.12 $\pm$ 0.02、0.22 $\pm$ 0.02),同时机制研究证实姜黄素能够干扰 TLR4/NF- κ B 诱导的炎症微环境和降低重组人粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor,GM-CSF)和重组人粒细胞集落刺激因子(recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor,G-CSF)的水平,抑制 MDSC 介导的肝癌血管生成和免疫耐受^[20]。姜黄素通过降低细胞外热休克蛋白 70(extracellular heat shock proteins 70,eHSP70)水平抑制了 TLR4 在肿瘤细胞上的表达,HepG2 细胞空白组与姜黄素组的 eHSP70 表达水平分别为 0.48 $\pm$ 0.03 和 0.07 $\pm$ 0.01($P<0.001$),HepG2 细胞空白组与姜黄素组的 TLR4 蛋白表达水平分别为 0.36 $\pm$ 0.06 和 0.18 $\pm$ 0.03($P<0.01$),研究表明姜黄素通过抑制 TLR4 信号,进一步抑制 NF- κ B 通路,从而抑制癌细胞增殖^[21]。

3.2 黄芪甲苷 IV(astragaloside IV,AS-IV)

黄芪甲苷,来源于黄芪,包括黄芪甲苷 I、II、III 和 IV,其中生物活性最高的化合物是 AS-IV。AS-IV 可调节 TME 中的巨噬细胞、T 淋巴细胞等免疫细胞,以提高机体免疫功能^[22]。巨噬细胞 M2 极化显著上调了 TLR4 和 p-p65 的表达,通过激活 TLR4/NF- κ B/信号转导和转录激活因子(signal transducer and activator of transcription,STAT)通路,促进 Huh-7 细胞增殖、迁移和侵袭。AS-IV 通过调控 TLR4/

NF- κ B/STAT3 信号通路,抑制了巨噬细胞 M2 极化,且与治疗前相比,治疗后的 TLR4、p-p65/p65 及 p-pSTAT3/STAT3 表达水平均显著降低(均 $P<0.01$),研究表明 AS-IV 通过调控 TLR4/NF- κ B/STAT 通路,从而抑制肝癌细胞增殖、侵袭和迁移的能力^[23]。

3.3 虎杖多糖(Polygonatum sibiricum polysaccharide,PSP)

PSP 主要存在于中药虎杖中,是一种天然多酚类化合物,对肿瘤细胞的增殖、凋亡和细胞周期具有一定的影响。研究发现,对照组和 PSP 低、中、高剂量组的 TLR4 表达水平分别为(0.99 $\pm$ 0.12、0.76 $\pm$ 0.05、0.57 $\pm$ 0.03、0.31 $\pm$ 0.05),PSP 低剂量组与对照组相比,具有显著性差异($P<0.05$);PSP 中、高剂量组与对照组相比,均有显著性差异(均 $P<0.01$)。HepG2 细胞对照组和 PSP 低、中、高剂量组的 p65 和 p-p65 的表达水平分别为(0.98 $\pm$ 0.06、0.94 $\pm$ 0.05、0.95 $\pm$ 0.16、0.92 $\pm$ 0.10)和(0.98 $\pm$ 0.08、0.73 $\pm$ 0.04、0.54 $\pm$ 0.08、0.30 $\pm$ 0.15),p-p65 表达水平与对照组比较具有显著性差异($P<0.01$);表明 PSP 能够呈剂量依赖性的降低 TLR4、STAT3 和 NF- κ B 信号通路的激活。TLR4/STAT3/NF- κ B 信号通路抑制后,HepG2 和 Hep3B 细胞的增殖被抑制且加速了癌细胞凋亡,同时肝癌细胞的迁移、侵袭和 EMT 被抑制。同时给予脂多糖(TLR4 激动药)后逆转了 PSP 在肝癌细胞中的抑癌作用。上述研究表明 PSP 可通过消除 TLR4/STAT3/NF- κ B 通路在 TME 中抑制肝癌^[24]。

3.4 三叶青黄酮

三叶青无毒无害,被誉为“植物抗菌药物”的黄酮类活性成分在多种疾病中有显著功效。肝 TME 的一个重要特征是细菌抗原成分的持久表达,如脂多糖可通过 TLR4/NF- κ B 信号通路促进肝癌细胞侵袭^[25]。作为脂多糖受体,TLR4 不仅可以调节炎症反应,还可以影响非感染性炎症,如肿瘤侵袭^[26]。脂多糖与空白组相比,显著促进 HepG2 细胞和 Huh7 细胞的增殖、显著上调 TLR4 和环氧合酶 2(cyclooxygenase-2,COX-2)和 p-NF- κ B/p65 的蛋白水平,促进细胞迁移和侵袭。给予三叶青黄酮后明显消除了脂多糖诱导的 TLR4、COX-2 和 p-NF- κ B/p65 表达上调。上述研究证明三叶青黄酮通过 TLR4/NF- κ B 信号通路对肝癌细胞的增殖、迁移和侵袭进行调节^[27]。

3.5 白首乌 C-21 甾苷

白首乌具有补肝肾和强筋壮骨等功效。其主要的活性成分有 C21 甾苷类、苯乙酮类、萜类等。将大鼠注射二乙基亚硝胺(diethylnitrosamine,DEN)诱导

肝癌多步骤发生,同时予白首乌 C2 甙苷类,每天灌胃,观察其保护作用。正常小鼠组、DEN 组、DEN + 白首乌 C2 甙苷类(低剂量)组和 DEN + 白首乌 C2 甙苷类(高剂量)组的肿瘤发生率分别为 0、100%、100% 和 87.5%,DEN 诱导肝癌小鼠肿瘤的多样性分别为(0、155.4 ± 34.21、70.8 ± 12.5 和 50.1 ± 17.4),DEN + 白首乌 C2 甙苷类组和 DEN 组在肿瘤多样性方面具有显著差异($P < 0.01$),同时白首乌 C2 甙苷类能显著降低小鼠血清生化指标谷草转氨酶、丙氨酸氨基转移酶、碱性磷酸酶、总蛋白和总胆红素水平,减轻 DEN 所致的肝损伤。对 DEN 损伤所引起的组织纤维化相关指数分别从炎症期到 HCC 期均有抑制作用。此外,白首乌 C2 甙苷类可降低 DEN 诱导的 TLR4 过表达,导致肝炎、肝硬化和肝癌组织中 MyD88、TRAF6、NF- κ B p65、转化生长因子- β 1(transformation of growth factor- β 1, TGF- β 1)和 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)水平显著下调。上述研究表明,白首乌 C2 甙苷类通过改变肝炎-纤维化-癌变过程中 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路,对肝癌的发生发展具有明显的影响^[28]。

3.6 紫锥菊多糖

紫锥菊为菊科紫松果菊属的多年生草本植物,对体液免疫增强和促进巨噬细胞吞噬具有一定作用。紫锥菊多糖具有良好的抑瘤率;紫锥菊多糖抑制血管内皮生长因子进入循环,显著降低血清 CXCL1 趋化因子配体 1(CXC chemokine ligand 1)水平,以抑制肿瘤细胞侵袭。研究表明,紫锥菊多糖干预后,产丙酸和丁酸的肠道菌群如粪球菌、梭状芽孢杆菌均显著增加,导致肠道紧密连接蛋白表达增强,脂多糖含量减少,进而抑制 TLR4/NF- κ B 通路,降低 IL-6 等炎症因子和基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)等迁移因子的表达^[29]。紫锥菊多糖干预后 TNF- α 水平显著降低,HepG2 细胞的增殖、迁移和侵袭随之被减弱,研究发现空白组、5-FU 组和紫锥菊多糖组 HepG2 细胞的 TLR4 和 NF- κ B 的表达水平分别为(1.03 ± 0.08、0.47 ± 0.03、0.65 ± 0.04)和(1.14 ± 0.06、0.83 ± 0.04、0.72 ± 0.05),5-FU 组、紫锥菊多糖组的上述指标与空白组相比均具有显著性差异($P < 0.05$)。上述研究表明,紫锥菊多糖通过干预 TLR4/NF- κ B 通路能有效抑制肝细胞癌的增殖,诱导细胞凋亡^[30]。

3.7 白果内酯(bilobalide, BB)

银杏叶提取物包括银杏黄酮苷、银杏内酯和 BB,能够对肝癌细胞株 HepG2 和 Hep3B 增殖显著抑制;

同时能够降低 HepG2 细胞的增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA),增加 p53 的表达^[31]。研究发现,脂多糖诱导 HepG2 细胞损伤,给予 TLR4 抑制药(CLI-095)后脂多糖诱导的细胞损伤显著减弱,证明了 TLR4 参与脂多糖诱导的 HepG2 细胞损伤。脂多糖刺激可以增强 I- κ B α 和 p65 的磷酸化以及增加 p65 的 DNA 结合活性来激活 HepG2 细胞中的 NF- κ B 信号,予 BB 后脂多糖诱导的 I- κ B α 、p65 的磷酸化和 HepG2 细胞损伤作用减弱,HepG2 细胞空白组,脂多糖组和 BB 低剂量及高剂量组的 p-I κ B α /I κ B α 和 TLR4 mRNA 表达水平分别为(0.95 ± 0.11、3.8 ± 0.16、2.5 ± 0.15、1.7 ± 0.16)和(0.87 ± 0.13、6.49 ± 0.3、4.7 ± 0.26、2.57 ± 0.2)。上述研究表明,BB 可以消除脂多糖诱导的 TLR4 mRNA 过表达,调控 NF- κ B 信号通路的激活^[32]。

3.8 芒柄花黄素(formononetin, FN)

FN 是豆科植物红三叶草的主要活性成分,也在当归、黄芪、葛根、鸡血藤等常用中草药存在。FN 能够诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞增殖,抑制肿瘤细胞迁移和侵袭。USP5 去泛素化活性与蜗牛转录因子(Snail family transcriptional repressor 2, SLUG)相互作用在 HCC 的 EMT 发挥重要作用。USP5 的下调抑制了 SLUG 的去泛素化,抑制了 HCC 细胞的增殖、转移和侵袭,芒柄花素作为 USP5 活性的抑制药,阻碍 EMT 和 HCC 的恶性进展^[33]。研究发现,芒柄花黄素能够显著降低肝癌荷瘤小鼠肿瘤组织 HepG2 细胞中 TLR4 和细胞核 NF- κ Bp65 蛋白表达。0.9% NaCl 组、50 μ g · mL⁻¹ FN 组、100 μ g · mL⁻¹ FN 组、200 μ g · mL⁻¹ FN 组和 5 μ g · mL⁻¹ 阿霉素(adriamycin, ADM)的细胞增殖抑制率、细胞凋亡率分别为(0、5.23%、11.26%、21.53% 和 24.64%)和(4.45%、14.86%、20.43%、28.95% 和 32.48%)(FN 组与 0.9% NaCl 组相比均 $P < 0.05$)。FN 呈剂量依赖性提高了 HepG2 细胞增殖抑制率、细胞凋亡率和小鼠抑瘤率;同时降低了荷瘤小鼠血清和 HepG2 细胞中的 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-10 水平,降低炎症反应。上述研究表明,芒柄花黄素通过抑制 TLR4/NF- κ B 通路诱导的肿瘤免疫逃逸抑制肝癌发生发展^[34]。

3.9 丹酚酸 B(salvianolic acid B, SalB)

SalB 是丹参中总酚酸含量最高、活性最强的成分,具有抗氧化、抗肿瘤、抗纤维化等作用。已有研究证实,SalB 调控蛋白激酶 B(protein kinase B, AKT)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路促进肝癌细胞自噬和细胞凋

亡^[35]。研究发现,肝癌小鼠的TLR4、MyD88和NF- κ B的mRNA和蛋白表达水平与正常小鼠相比均显著上调(均 $P < 0.05$)。研究发现,给予SalB对肝癌小鼠干预后,肿瘤质量均比模型组小鼠显著降低,环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)、SalB中剂量组和高剂量组小鼠抑瘤率分别为90.3%、37.4%和47.1%,同时肝癌小鼠的肿瘤细胞可见大量坏死、细胞核碎裂、消失,肝癌小鼠的TLR4、MyD88、NF- κ B的mRNA和蛋白表达水平均有所下调。上述研究表明,Sal B对H22肝癌小鼠的抗肿瘤作用与抑制TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路活化有关^[36]。

3.10 槐耳蛋白多糖——TPG1

TPG-1是从槐耳水提液中分离到一种新的蛋白多糖,研究发现TPG-1通过TLR4依赖性激活小鼠巨噬细胞样RAW264.7细胞中NF- κ B和MAPK信号通路,促进一氧化氮(nitric oxide, NO)、TNF- α 和IL-6的产生,以防御肿瘤的进一步增殖。TPG-1治疗显著抑制了人肝癌HepG2细胞的肿瘤发生,TPG-1在肝癌H22小鼠中也表现出良好的抗肿瘤活性,与经TPG-1处理后的小鼠巨噬细胞样RAW264.7细胞上清液对人肝癌HepG2和SK-HEP-1细胞具有显著的细胞毒性密切相关。上述研究表明,TPG-1部分通过激活TLR4-NF- κ B/MAPK信号的免疫增强作用发挥抗肿瘤活性^[37]。

4 讨论

面对高发病率和高的病死率的肝癌,现代医学对肝癌的治疗以手术、放化疗和介入治疗为主,但因疾病早期症状不明显,确诊时大多数患者已丧失手术机会,治疗以放化疗为主,但放化疗后期易出现药物不良反应,包括恶心呕吐、腹泻、口腔溃疡、体力衰弱等。肝癌的治疗依旧是临床关注的热点,有研究表明TLR4/NF- κ B信号通路参与了从乙型病毒性肝炎到肝癌的发生过程,调控该信号通路对肝癌具有一定的影响,目前多数研究将治疗肝癌的创新点转移到中药单体和中药汤剂中来,研究发现中药单体及中药复方能够抑制肿瘤进展。综上所述,本研究阐述了TLR4/NF- κ B信号通路通过多机制对肝癌细胞的调控作用,并对最新的中药单体进行了总结,有助于开发新中药单体成分和中药抗癌的新机制,为中医药治疗肝癌提供理论依据。中药单体成分具有“多靶点、多机制、多通路”的特征,在调控TLR4/NF- κ B信号通路抗肝癌方面具有较大潜力。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] ANWANWAN D, SINGH S K, SINGH S, et al. Challenges in liver cancer and possible treatment approaches[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2020, 1873(1):188314.
- [3] 孙学华. 中医药治疗原发性肝癌的优势环节[J]. 肝博士, 2023, 2(2):37.
- [4] FITZGERALD K A, PALSSON - MCDERMOTT E M, BOWIE A G, et al. Mal (MyD88 - adapter - like) is required for Toll - like receptor - 4 signal transduction[J]. *Nature*, 2001, 413(6851):78—83.
- [5] HAYDEN M S, GHOSH S. Shared principles in NF - kappaB signaling[J]. *Cell*, 2008, 132(3):344—362.
- [6] LIAO G, ZHANG M, HARHAJ E W, et al. Regulation of the NF - kappaB - inducing kinase by tumor necrosis factor receptor - associated factor 3 - induced degradation[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(25):26243—26250.
- [7] LU Y, HAN G, ZHANG Y, et al. M2 macrophage - secreted exosomes promote metastasis and increase vascular permeability in hepatocellular carcinoma[J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1):299.
- [8] KOMOHARA Y, FUJIWARA Y, OHNISHI K, et al. Tumor - associated macrophages: Potential therapeutic targets for anti - cancer therapy[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, 99(2):180—185.
- [9] SHAREN G, CHENG H, HU X, et al. M1 - like tumor - associated macrophages enhance proliferation and anti - apoptotic ability of liver cancer cells via activating the NF - κ B signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2022, 26(5):331.
- [10] BELHABIB I, ZAGHDOUDI S, LAC C, et al. Extracellular matrices and cancer - associated fibroblasts: Targets for cancer diagnosis and therapy? [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(14):3466.
- [11] LI J, YANG F, WEI F, et al. The role of Toll - like receptor 4 in tumor microenvironment [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(39):66656—66667.
- [12] BAO B, THAKUR A, LI Y, et al. The immunological contribution of NF - κ B within the tumor microenvironment: A potential protective role of zinc as an anti - tumor agent[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1825(2):160—172.
- [13] WANG J, CAI Y, SHAO L J, et al. Activation of NF - κ B by TMPRSS2/ERG fusion isoforms through Toll - like receptor - 4[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(4):1325—1333.
- [14] BRUCCOLERI A, GALLUCCI R, GERMOLEC D R, et al. Induction of early - immediate genes by tumor necrosis factor alpha contribute to liver repair following chemical - induced hepatotoxicity[J]. *Hepatology*, 1997, 25(1):133—141.
- [15] WEBER L W, BOLL M, STAMPFL A. Hepatotoxicity and mechanism of action of haloalkanes: Carbon tetrachloride as a toxicological model[J]. *Crit Rev Toxicol*, 2003, 33(2):105—136.
- [16] MA J, LUO Y, LIU Y, et al. Exosome - mediated lnc - ABCA12 - 3 promotes proliferation and glycolysis but inhibits apoptosis by regulating the toll - like receptor 4/nuclear factor kappa - B signaling pathway in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2023, 27(1):61—73.

- [17] NOBORU M. Autophagy: Process and function. [J]. *Genes Dev*, 2007,21(22):2861—2873.
- [18] LUEDDE T, SCHWABE R F. NF- κ B in the liver – linking injury, fibrosis and hepatocellular carcinoma [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2011,8(2):108—118.
- [19] KIM M J, CHOI B, KIM J Y, *et al*. USP8 regulates liver cancer progression *via* the inhibition of TRAF6 – mediated signal for NF- κ B activation and autophagy induction by TLR4 [J]. *Transl Oncol*, 2022,15(1):101250.
- [20] TIAN S, LIAO L, ZHOU Q, *et al*. Curcumin inhibits the growth of liver cancer by impairing myeloid – derived suppressor cells in murine tumor tissues [J]. *Oncol Lett*, 2021,21(4):286.
- [21] REN B, LUO S, TIAN X, *et al*. Curcumin inhibits liver cancer by inhibiting DAMP molecule HSP70 and TLR4 signaling [J]. *Oncol Rep*, 2018,40(2):895—901.
- [22] 王成志,刘一帆,张晓青,等. 黄芪甲苷调控免疫细胞抗肿瘤作用机制研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2024,42(11):145—149,289.
- [23] MIN L, WANG H, QI H. Astragaloside IV inhibits the progression of liver cancer by modulating macrophage polarization through the TLR4/NF- κ B/STAT3 signaling pathway [J]. *Am J Transl Res*, 2022,14(3):1551—1566.
- [24] XU Y, GUO Y, LU C, *et al*. *Polygonatum sibiricum* polysaccharide inhibited liver cancer in a simulated tumor microenvironment by eliminating TLR4/STAT3 pathway [J]. *Biol Pharm Bull*, 2023,46(9):1249—1259.
- [25] DAPITO D H, MENCIN A, GWAK G Y, *et al*. Promotion of hepatocellular carcinoma by the intestinal microbiota and TLR4 [J]. *Cancer Cell*, 2012,21(4):504—516.
- [26] SEIFERT L, DEUTSCH M, ALOTHMAN S, *et al*. Dectin – 1 regulates hepatic fibrosis and hepatocarcinogenesis by suppressing TLR4 signaling pathways [J]. *Cell Rep*, 2015,13(9):1909—1921.
- [27] LIU Z, DING F, SHEN X. Total flavonoids of *Radix Tetrastigma* suppress inflammation – related hepatocellular carcinoma cell metastasis [J]. *Mol Genet Genomics*, 2021,296(3):571—579.
- [28] DING Y F, PENG Z X, DING L, *et al*. Baishouw extract suppresses the development of hepatocellular carcinoma *via* TLR4/MyD88/NF- κ B pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2019,10(1):389.
- [29] KORBECKI J, BOSIACKI M, BARCZAK K, *et al*. The clinical significance and role of CXCL1 chemokine in gastrointestinal cancers [J]. *Cells*, 2023,12(10):1406.
- [30] JING G, XU W, MA W, *et al*. Echinacea purpurea polysaccharide intervene in hepatocellular carcinoma *via* modulation of gut microbiota to inhibit TLR4/NF- κ B pathway [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024,261(2):129917.
- [31] CHAO J C, CHU C C. Effects of *Ginkgo biloba* extract on cell proliferation and cytotoxicity in human hepatocellular carcinoma cells [J]. *World J Gastroenterol*, 2004,10(1):37—41.
- [32] MAO S, YAO J, ZHANG T, *et al*. Bilobalide attenuates lipopolysaccharide – induced HepG2 cell injury by inhibiting TLR4 – NF- κ B signaling *via* the PI3K/Akt pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2023,27(1):24.
- [33] MENG J, AI X, LEI Y, *et al*. USP5 promotes epithelial – mesenchymal transition by stabilizing SLUG in hepatocellular carcinoma [J]. *Theranostics*, 2019,9(2):573—587.
- [34] 李汨,蒋承志,陈建婷,等. 芒柄花黄素通过 TLR4/NF- κ B 通路抑制肝癌荷瘤小鼠肿瘤免疫逃逸 [J]. *中国免疫学杂志*, 2023,39(9):1872—1877.
- [35] GONG L, DI C, XIA X, *et al*. AKT/mTOR signaling pathway is involved in salvianolic acid B – induced autophagy and apoptosis in hepatocellular carcinoma cells [J]. *Int J Oncol*, 2016,49(6):2538—2548.
- [36] 田力,万端静,温扬敏. 丹酚酸 B 对肝癌 H22 小鼠 TLR₄/MyD88/NF- κ B 通路及肠道细菌的影响 [J]. *世界科学技术 – 中医药现代化*, 2023,25(5):1871—1878.
- [37] YANG A, FAN H, ZHAO Y, *et al*. An immune – stimulating proteoglycan from the medicinal mushroom *Huaier up* – regulates NF- κ B and MAPK signaling *via* Toll – like receptor 4 [J]. *J Biol Chem*, 2019,294(8):2628—2641.

(收稿日期 2024-08-28)

· 科学文摘 ·

AAV 基因治疗遗传性痉挛性截瘫 50 型患者的临床研究

引自: DOWLING J J, PIROVOLAKIS T, DEVAKANDAN K, *et al*. AAV gene therapy for hereditary spastic paraplegia type 50: A phase 1 trial in a single patient [J]. *Nat Med*, 2024, 30(7):1882—1887.

个性化基因治疗是治疗这些疾病的一种有希望的方法。该研究通过为一位患有遗传性痉挛性截瘫 50 型 (spastic paraplegia type 50, SPG50) 的患者开发基因替代疗法,提出了个性化治疗超罕见疾病的路线图。通过多中心合作,该研究构建了 1 种携带衔接蛋白复合物-4 μ 亚基 (adaptor-related protein complex 4, μ 1 subunit; AP4M1) 基因的腺相关病毒基因治疗产品,并作为单个患者 1 期试验的一部分,成功鞘内注射给一名 4 岁患者。主要终点是安全性和耐受性,次要终点评估疗效。给药 12 个月后,患者治疗耐受性良好,未观察到严重不良事件,发生的轻微不良事件 (包括短暂性中性粒细胞减少症和艰难梭菌胃肠炎) 均已转归。初步疗效指标表明疾病进程稳定。总体而言,该研究支持 SPG50 基因治疗的安全性,并为罕见疾病的精准治疗开发提供见解。(吴焕贤 摘录)