

中药单体在子宫内膜癌中抗肿瘤机制的研究进展

王甜慧, 赵子雪, 樊婷婷

黑龙江中医药大学第一临床医学院, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2023年7月13日; 录用日期: 2023年8月3日; 发布日期: 2023年8月10日

摘要

子宫内膜癌凭借复杂的发病机制及不良的预后特征, 成为严重危害女性身心健康的恶性肿瘤。随着科技的进步, 针对子宫内膜癌的诊疗计划也在不断地被深入研讨, 其中, 中药单体在治疗角度方面表现出积极的抗肿瘤活性, 主要依靠影响信号通路、炎性物质、细胞凋亡、侵袭和转移, 甚至可作为辅助治疗的增敏剂发挥抑癌作用。回顾文献, 总结整合了中药单体作用于子宫内膜癌的相关文献, 并进行综述。有望为今后子宫内膜癌的诊治方案带来新思路。

关键词

子宫内膜癌, 中药单体, 作用机制, 抗肿瘤

Research Progress on the Anti-Tumor Mechanism of Traditional Chinese Medicine Monomers in Endometrial Cancer: A Review

Tianhui Wang, Zixue Zhao, Tingting Fan

Clinical Medical College, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Jul. 13th, 2023; accepted: Aug. 3rd, 2023; published: Aug. 10th, 2023

Abstract

Endometrial cancer has become a malignant tumor that seriously endangers women's physical and mental health due to its complex pathogenesis and poor prognosis. With the advancement of science and technology, the diagnosis and treatment plan for endometrial cancer is also constantly

being studied in depth, among which, traditional Chinese medicine monomers show a positive anti-tumor activity in the treatment perspective, mainly relying on the influence of signaling pathways, inflammatory substances, apoptosis, invasion and metastasis, and even can be used as a sensitizer for adjuvant therapy to play a tumor inhibitory effect. This paper reviews the literature, summarizes and integrates the important mechanisms of traditional Chinese medicine active substances acting on endometrial cancer, and hopes to bring new ideas for the diagnosis and treatment of endometrial cancer in the future.

Keywords

Endometrial Carcinoma, Traditional Chinese Medicine Monomers, Mechanism of Action, Antitumor

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

子宫内膜癌(Endometrial carcinoma EC)是现今常见的女性生殖道恶性肿瘤,以绝经后妇女为发病主体,其患病率于近几年存在不断攀升的趋势[1]。EC常以异常的阴道出血作为初始症状,部分女性会忽略对此反常现象的进一步探查,但随着科学技术的发展及对EC的健康普及,明确疾病诊断的需求日益增加。此外,宫腔镜技术的成熟和分子生物学的进步,促使越来越多患者面对EC能完成早发现、早诊断、早治疗,大幅度降低死亡率。由于EC病因复杂,目前尚无明确的发病机制,存在多种因素分别或一同作用于EC的发生发展过程,其中激素水平的驱动成为重要一环[2],雌激素可充当致癌信号在EC细胞病变过程中“亮红灯”[3]。与此同时,将激素的使用投入到EC的治疗方案中也作为新的治疗手段。

在EC的临床管理上,基于ESMO指南[4]的推荐,对患者进行活检或诊刮获取其子宫内膜样本是明确EC组织学诊断的初始方法,再结合MRI、超声、妇科检查等辅助方式对疾病进行相对准确、合理的术前评估,有助于术中疾病分期的风险决策[5],对于早中期的EC以肿瘤细胞减灭术辅助化疗作为主流治疗方式[4]。除西医手段的介入外,中医药事业的蓬勃发展逐渐进入大众视野,源自中草药的天然活性成分在诸多体内体外研究中,均被证实携带有效的抗肿瘤活性,可通过影响各类细胞因子、肿瘤微环境及多条信号通路实现抑癌目的[1]。考虑将中药单体加入EC的治疗策略中,以期成为未来改善疾病预后、延长生存期、减低复发率的新方向。

2. 中药单体影响EC的抗肿瘤机制

随着对中草药活性成分及其衍生物的深入探究,经过多种对中药单体于EC的实验,证实天然活性物质可通过不同机制发挥抗肿瘤作用,主要包括:促细胞凋亡和细胞周期停滞、阻滞信号通路、影响微环境状态、抑制细胞侵袭转移及减轻化疗带来的副作用。以下将针对中药单体影响EC的重要机制展开说明:

2.1. 促进细胞凋亡

细胞凋亡(Apoptosis)在逃避生长抑制因子的标志占据重要地位,凋亡在大多数情况下发挥肿瘤抑制作用,其缺失会引发癌细胞逃逸。但拥有杀死癌细胞能力的同时也存在致癌进展的弊端,因此在有效凋

亡和低效凋亡途径之间寻求一个微妙的平衡有助于发现新的抗癌靶点[6]。黄酮类中药存在的活性物质槲皮素(Quercetin)在许多疾病范围内表现出抗肿瘤特性,经实验证实[7],在给予子宫内膜癌 HEC-1-B 细胞不同浓度的槲皮素后,其对癌细胞的抑制显著增加,一定程度上激发了细胞凋亡的能力。此外,协同孕激素作用于子宫内膜癌 HEC-1-B 细胞后,也能观察到槲皮素有助于孕激素增加细胞凋亡的作用。于另一项报道中[8],发现肉桂醇(Cinnamaldehyde)作用于子宫内膜癌 RL95-2 细胞后,在不同时间段检测癌细胞含量,细胞生存率明显随着时间变化而降低,并能通过肉桂醛激活半胱氨酸蛋白酶(caspase)-3 促进肿瘤细胞凋亡。

2.2. 干扰信号通路

在 EC 发展、侵袭和转移中,处于重要地位的信号传导途径可提供针对肿瘤新的靶向治疗方式。子宫内膜中 NF- κ B 信号传导的激素依赖性调节刺激子宫内膜细胞向癌变的方向转化[9],此外,另有多条信号通路可在中药单体影响下产生抗肿瘤作用。将源自中草药姜黄的提取物姜黄素(Curcumin)运用于 EC 细胞的试验中[10],进行 RT-PCR 和蛋白质印迹分析,测试了用姜黄素处理的 EC 细胞中 mRNA 或蛋白质水平的 NF- κ B 及其下游分子的表达水平,不出意外得出姜黄素在体外通过抑制 NF- κ B 途径下调细胞增殖,发挥其抑癌功效。在另一项试验中[11],丹参酮 I (Tanshinone I)以剂量依赖性方式调节 JAK/STAT 信号通路蛋白,抑制人子宫内膜癌 HEC-1-A 细胞的增殖,有助于创新对 EC 的治疗措施。此外,范懿隽[12]等学者,将不同浓度的白藜芦醇(Resveratrol)作用于子宫内膜癌 Ishikawa 细胞,观察其处于时间延长中来抑制 PI3K/AKT 通路的激活,达到癌细胞自噬小体的增加,继而实现抗肿瘤目的。

2.3. 阻滞细胞侵袭

EC 发展至晚期治疗效果不佳、生存期大幅度缩减及预后较差的重要原因,源自癌细胞对子宫旁组织和腹腔内其他器官的远处侵袭和转移。有研究者对如何有效阻滞癌细胞的侵袭做出假设并验证[13],采用山奈酚作用于 MFE-280 子宫内膜癌细胞,通过 Boyden 室测定分别研究山奈酚对细胞迁移和细胞侵袭的影响,证实山奈酚具有显著的选择性抗癌作用,可以抑制癌细胞的细胞迁移和细胞侵袭趋势。后经 Li [14] 等人员发现,将中草药虎杖的提取物薯蓣皂素作用于 EC 细胞,采取 mRNA 和 miRNA 组学技术探究薯蓣皂苷对 EC 石川细胞的调控机制,结论显示薯蓣皂素能够通过 MAPK 信号通路有效抑制 EC 细胞的侵袭和转移程度。此外,又一项研究表明[15],以莪术油为介质作用于子宫内膜癌 HEC-1-B 细胞,观察培养 48 h 后的细胞划痕试验结果,确认透膜细胞数显著减少,认为莪术油对 EC 细胞能够产生抑制细胞侵袭及转移的影响。

2.4. 抗新生血管生成

肿瘤新生血管的生成处于肿瘤发展全过程中至关重要的关卡,有助于肿瘤微环境稳态的形成及肿瘤细胞的侵袭和转移。血管生成作为影响 EC 的关键临床变量,近来已被广泛研究[16],可用于抗肿瘤治疗的靶点并成为未来研究的新轨道。刘佳[17]等研究者,将红参的活性物质人参皂苷 Rg3 作用于人子宫内膜移行上皮癌 A431 细胞,进行流式细胞仪测试后发现细胞周期停滞,细胞数量减少。其作用机制可能通过调节 Bcl 家族蛋白或 BAX 基因抑制癌细胞增殖,诱导细胞凋亡,抵抗肿瘤细胞的侵袭和转移,阻滞肿瘤新生血管继续形成,同时可以协助其他化疗药物共同产生抑癌功效。

2.5. 缓解辅助治疗副反应

对于符合辅助治疗指征的子宫内膜癌患者,根据新的 S3 指南可提供不同方案的决策[18]。基于精确的病理评估和/或分子风险分层共识,指导适当的全身辅助放疗,而复发性和转移性 EC 预后不佳,将

姑息治疗(化疗、激素治疗或放疗)作为治疗的支柱[19]。辅助治疗带来的不良反应种类繁多,是治疗过程中不可避免的弊端,影响机体不良反应的大小主要取决于药物剂量、作用机制、作用器官、癌症类型及分期[20]。在探索如何有效缓解放化疗副作用时,可将中草药作为研究的新渠道,一项回顾性研究提出[21],水飞蓟素可作为肿瘤辅助治疗有力的佐剂,帮助缓解放化疗产生的肾毒性、肝毒性、耳毒性及其他并发症。而源自中药灵芝的灵芝乙醇化合物,可逆转子宫内腺癌对铂类药物的耐药性,增强顺铂对癌细胞的反应性,成为EC的辅助治疗剂[22]。天然抗氧化剂百里醌和香叶醇能够通过抑制细胞凋亡相关蛋白(p53、MAPK等)的表达来降低顺铂诱导的神经毒性,但不影响顺铂对癌细胞的作用[23]。还有一些研究发现,槲皮素、水飞蓟素、积雪草酸、丹参酮IIA和其他天然化合物在化疗引起的心脏毒性存在下产生一定程度缓解作用。除此之外,白藜芦醇是一种广泛用于抗衰老、抗心血管疾病、抗肿瘤的天然抗氧化剂,在减少化疗引起的肾毒性方面疗效突出[24]。

综上所述,中药单体能借助自身优势在EC中对照相应靶点起抑制作用,延缓疾病进程,减轻辅助治疗不良反应,改善预后及降低复发率。但其存在的缺陷,如水溶性差、药代动力学不足等[25],可能导致辅助治疗效果无法达到最佳。如何解决中药活性物质与放化疗更契合的问题作为未来研究的重点。

3. 子宫内腺癌研究现状

随着国内外诸多学者对EC的关注度不断提高,开展了大量EC细胞的相关试验,很大程度上协助我们从多方面熟知EC的发展进程及病理机制。如今围绕EC讨论的热点内容主要包括:1)如何提高EC分型的准确度,指导临床评估并确立适当的管理策略[26]。2)探寻对EC诊断、治疗及预后有重要意义的生物标志物[27]。3)免疫疗法成为近来辅助治疗的新领域,主要用于原发性晚期和复发性EC[28]。4)天然植物中提取的化合物可作为放化疗的增效剂,协同发挥抗肿瘤作用,缓解辅助治疗副反应[29]。经过对文献的梳理,我们发现有关EC的研究还在持续深入,新型的PARP抑制剂和PD-1/PD-L1抑制剂均有望成为治疗EC的新疗法[30]。此外,也考虑基于分子分型的靶向治疗被纳入EC新型诊治方案的队伍[31]。

4. 展望和小结

目前对于EC的早中时期治疗以手术方式作为首选,至于癌症晚期及复发性EC的治疗方案,则选择放疗和化疗同步进行。免疫治疗和靶向治疗虽还未向临床广泛普及,但依旧是治疗策略的新趋势。而投入传统中草药的众多研究表明,从中药材中提取出的生物化合物富有独特优势,分别在抑制癌细胞增殖、抗肿瘤新生血管生成、诱导细胞凋亡和细胞周期停滞、逆转铂耐药性及减轻辅助治疗带来的不良反应等方面发挥重要抗肿瘤作用。中药单体与辅助治疗协同用于EC的临床管理,期望改善预后,降低疾病复发率,提高患者生存质量。但对于中药单体作用于EC的机制研究还存在不足:1)实验样本量过小。2)临床疗效观察类研究较少。3)集中关注于单一机制的探究。今后可以从多方面、多角度、多中心、多靶点探究中药单体内在的分子作用机制,试图发现药物作用的新靶点,为临床实践提供更有力的理论支撑。

参考文献

- [1] Gu, B.X., Shang, X.G., Yan, M.Q., et al. (2021) Variations in Incidence and Mortality Rates of Endometrial Cancer at the Global, Regional, and National Levels, 1990-2019. *Gynecologic Oncology*, **161**, 573-580. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.01.036>
- [2] Kailasam, A. and Langstraat, C. (2022) Contemporary Use of Hormonal Therapy in Endometrial Cancer: A Literature Review. *Current Treatment Options in Oncology*, **23**, 1818-1828. <https://doi.org/10.1007/s11864-022-01031-6>
- [3] Guha, P., Sen, K., Chowdhury, P. and Mukherjee, D. (2023) Estrogen Receptors as Potential Therapeutic Target in Endometrial Cancer. *Journal of Receptors and Signal Transduction*, **43**, 19-26. <https://doi.org/10.1080/10799893.2023.2187643>

- [4] 王晶, 袁江静, 王玉东. 2022 欧洲肿瘤内科学会《子宫内膜癌临床实践指南》解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2022, 38(8): 827-829.
- [5] Piccolo, L.M., Uski, A., Fernandes, J.D., et al. (2022) Practical MRI of Endometrial Neoplasms, Part 2: MRI and FIGO Staging. *Contemporary Diagnostic Radiology*, **45**, 1-7. <https://doi.org/10.1097/01.CDR.0000891052.37932.d3>
- [6] Singh, P. and Lim, B. (2022) Targeting Apoptosis in Cancer. *Current Oncology Reports*, **24**, 273-284. <https://doi.org/10.1007/s11912-022-01199-y>
- [7] 王风云, 李伟宏, 刘俊保. 槲皮素联合孕激素对人子宫内膜癌 HEC-1-B 细胞增殖、细胞周期及凋亡的影响[J]. 医药论坛杂志, 2021, 42(23): 1-6.
- [8] 陈立平, 王柏欣, 王景涛, 等. 肉桂醛促进子宫内膜癌 RL95-2 细胞凋亡的机制[J]. 中山大学学报(医学版), 2019, 40(4): 540-545.
- [9] Zdrojkowski, L., Jasinski, T., Ferreira-Dias, G., Pawliński, B. and Domino, M. (2023) The Role of NF- κ B in Endometrial Diseases in Humans and Animals: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 2901. <https://doi.org/10.3390/ijms24032901>
- [10] Xu, H.Z., Gong, Z., Zhou, S.Y., et al. (2018) Liposomal Curcumin Targeting Endometrial Cancer through the NF- κ B Pathway. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **48**, 569-582. <https://doi.org/10.1159/000491886>
- [11] Li, Q., Zhang, J., Liang, Y., et al. (2018) Tanshinone I Exhibits Anticancer Effects in Human Endometrial Carcinoma HEC-1-A Cells via Mitochondrial Mediated Apoptosis, Cell Cycle Arrest and Inhibition of JAK/STAT Signalling Pathway. *Journal of BUON*, **23**, 1092-1096.
- [12] 范懿隽, 史于传, 李君, 等. 白藜芦醇抑制 PI3K/AKT 通路诱导子宫内膜癌 Ishikawa 细胞自噬的作用研究[J]. 安徽医科大学学报, 2022, 57(3): 361-365, 373.
- [13] Lei, X., Guo, J., Wang, Y., et al. (2019) Inhibition of Endometrial Carcinoma by Kaempferol Is Interceded through Apoptosis Induction, G2/M Phase Cell Cycle Arrest, Suppression of Cell Invasion and Upregulation of m-TOR/PI3K Signalling Pathway. *Journal of BUON*, **24**, 1555-1561.
- [14] Li, X.L., Zhang, X.X., Ma, R.H., et al. (2023) Integrated miRNA and mRNA Omics Reveal Dioscin Suppresses Migration and Invasion via MEK/ERK and JNK Signaling Pathways in Human Endometrial Carcinoma *in vivo* and *in vitro*. *Journal of Ethnopharmacology*, **303**, Article ID: 116027. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.116027>
- [15] 潘思影, 李伟宏, 田莉. 莪术油对子宫内膜癌细胞 HEC-1-B 迁移及侵袭的影响[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(25): 110-111.
- [16] Berger, A.A., Dao, F. and Levine, D.A. (2021) Angiogenesis in Endometrial Carcinoma: Therapies and Biomarkers, Current Options, and Future Perspectives. *Gynecologic Oncology*, **160**, 844-850. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.12.016>
- [17] 刘佳, 邓燕杰, 李秀娟, 等. 人参皂甙 Rg3 联合 Lewis Y 单克隆抗体对子宫内膜癌的治疗作用[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(14): 2248-2252.
- [18] Domröse, C. and Mallmann, P. (2023) Adjuvante Therapie beim Endometriumkarzinom. *Die Onkologie*, **29**, 421-425. <https://doi.org/10.1007/s00761-022-01293-7>
- [19] Garg, V., Jayaraj, A.S. and Kumar, L. (2022) Novel Approaches for Treatment of Endometrial Carcinoma. *Current Problems in Cancer*, **46**, Article ID: 100895. <https://doi.org/10.1016/j.currprobcancer.2022.100895>
- [20] Abreu, D.B. and Cernadas, J.R. (2022) Management of Adverse Reactions Induced by Chemotherapy Drugs. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, **22**, 221-225. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000833>
- [21] Ghodousi, M., Karbasforooshan, H., Arabi, L. and Elyasi S., (2023) Silymarin as a Preventive or Therapeutic Measure for Chemotherapy and Radiotherapy-Induced Adverse Reactions: A Comprehensive Review of Preclinical and Clinical Data. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **79**, 15-38. <https://doi.org/10.1007/s00228-022-03434-8>
- [22] Tsai, Y.T., Kuo, P.H., Kuo, H.P., et al. (2021) *Ganoderma tsugae* Suppresses the Proliferation of Endometrial Carcinoma Cells via Akt Signaling Pathway. *Environmental Toxicology*, **36**, 320-327. <https://doi.org/10.1002/tox.23037>
- [23] Kandeil, M.A., Gomaa, S.B. and Mahmoud, M.O. (2020) The Effect of Some Natural Antioxidants against Cisplatin-Induced Neurotoxicity in Rats: Behavioral Testing. *Heliyon*, **6**, E04708. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04708>
- [24] Wu, J.P., Li, Y.H., He, Q.J. and Yang, X.C. (2023) Exploration of the Use of Natural Compounds in Combination with Chemotherapy Drugs for Tumor Treatment. *Molecules*, **28**, Article 1022. <https://doi.org/10.3390/molecules28031022>
- [25] Yu, L.N., Jin, Y., Song, M.J., Zhao, Y. and Zhang, H.Q. (2022) When Natural Compounds Meet Nanotechnology: Nature-Inspired Nanomedicines for Cancer Immunotherapy. *Pharmaceutics*, **14**, Article 1589. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14081589>

-
- [26] Manchanda, S., Subashree, A.B., Renganathan, R., *et al.* (2023) Imaging Recommendations for Diagnosis, Staging, and Management of Uterine Cancer. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology*, **44**, 110-118. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1759519>
- [27] Kommoss, S. (2023) Therapie des primären Endometriumkarzinoms auf der Grundlage molekularpathologischer Befunde. *Die Gynäkologie*, **56**, 176-183. <https://doi.org/10.1007/s00129-023-05062-4>
- [28] Fontenot, V.E. and Tewari, K. (2023) The Current Status of Immunotherapy in the Treatment of Primary Advanced and Recurrent Endometrial Cancer. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*, **35**, 34-42. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000839>
- [29] Singla, R.K., Behzad, S., Khan, J., *et al.* (2022) Natural Kinase Inhibitors for the Treatment and Management of Endometrial/Uterine Cancer: Preclinical to Clinical Studies. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 801733. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.801733>
- [30] 李莉, 芦小珊, 辛佳纯, 等. 免疫与靶向治疗联用: 子宫内膜癌治疗新视角[J]. 国际妇产科学杂志, 2022, 49(1): 5-9.
- [31] 刘绍颖, 范典, 郑博豪, 等. 子宫内膜癌靶向治疗新进展与前沿展望[J]. 中国癌症防治杂志, 2021, 13(2): 121-125.