

五味子酯甲和索拉非尼联合用药对晚期肝细胞癌耐药的疗效研究

程麒洋, 赵俊棠, 刘 顺*

南京医科大学康达学院, 江苏 连云港

收稿日期: 2023年6月27日; 录用日期: 2023年7月18日; 发布日期: 2023年7月28日

摘 要

索拉非尼(Sorafenib, So)作为一种治疗晚期肝癌的新型多靶向性一线口服药物, 通过抑制酪氨酸酶达到一个良好的治疗效果, 能够有效地提高患者的生活质量, 延长生存时间。不过从疗效看, 索拉非尼因口服生物利用度低、患者存在异质性及耐药性, 使其一线治疗的中后期效果不理想。而五味子酯甲(Schisantherin A, SCA)作为抗癌药中的一种, 能够通过抑制磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B (PI3K/Akt)信号通路来抑制肺癌细胞的生长和转移, 有望改善肝癌细胞对索拉非尼的耐药性, 两者联用能否逆转耐药细胞对So的耐药, 增强其敏感性, 这对填补肝癌二线治疗的大量空白具有重要的临床意义。

关键词

肝癌, 索拉非尼, 五味子酯甲, 联合用药, 耐药

Study on the Efficacy of Combination Drugs of Schisantherin A and Sorafenib in the Treatment of Drug Resistance in Advanced Hepatocellular Carcinoma

Qiyang Cheng, Juntang Zhao, Shun Liu*

Kangda College of Nanjing Medical University, Lianyungang Jiangsu

Received: Jun. 27th, 2023; accepted: Jul. 18th, 2023; published: Jul. 28th, 2023

Abstract

Sorafenib (So) is a new multi-targeted first-line oral drug for the treatment of advanced hepatocel-
*通讯作者。

文章引用: 程麒洋, 赵俊棠, 刘顺. 五味子酯甲和索拉非尼联合用药对晚期肝细胞癌耐药的疗效研究[J]. 世界肿瘤研究, 2023, 13(3): 133-138. DOI: 10.12677/wjcr.2023.133018

lular carcinoma, which achieves a good therapeutic effect by inhibiting tyrosinase enzymes and can effectively improve patients' quality of life and prolong survival time. However, the low oral bio-availability, patient heterogeneity and drug resistance have made sorafenib less effective in the middle and late stages of first-line treatment. Schisantherin A (SCA), one of the anti-cancer drugs, inhibits the growth and metastasis of lung cancer cells by inhibiting the phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B (PI3K/Akt) signalling pathway, which is expected to improve the resistance of liver cancer cells to sorafenib. Whether the combination of the two can reverse the resistance of drug-resistant cells to So and enhance their sensitivity has important clinical implications for filling a large number of gaps in the second-line treatment of hepatocellular carcinoma.

Keywords

Hepatocellular Carcinoma, Sorafenib, Schisantherin A, Combination Drugs, Drug Resistance

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. 引言

肝细胞癌(HCC)作为原发性肝癌中发病率最高的消化系统恶性肿瘤。国际癌症研究机构曾公布数据,2020年肝癌的年新发病例数在全球高达96.6万人,居于恶性肿瘤的第6位,而我国却占其比重的45.3%,已然成为肝癌高发国家[1]。HCC早期因缺乏特异性以致病灶不易被察觉,使其易转为重症而最终错失手术机会;晚期又可能存在肝硬化等并发症,治疗方案也更加受限。但近年来,随着中医逐渐走向世界,挖掘疗效使其应用于医疗也被各国临床工作者所重视。本文旨在探索SCA与So联用治疗晚期肝癌时,是否可以改善患者对So的耐药情况,从而降低晚期肝癌致死率。

2. 药物概述及机制

2.1. 五味子酯甲

作为木兰科植物中的一种五味子,其性质为干燥成熟果实,它对炎症与细胞增殖有较好的反应性,所以临床应用广泛,同时也是中医学处方配伍中常用的药材之一[2]。许多中草药在对抗肿瘤方面有很大价值的研究意义,却因其潜在的药物机制和作用靶点尚不明确。故想将其充分应用于临床肿瘤的治疗,深刻挖掘中药制剂的药理作用显得尤为重要[3]。而五味子酯甲(Schisantherin A, SCA)作为从五味子里提取的中药,因其药理特性的广泛,从而诱导细胞凋亡或抑制细胞增殖来达到治疗癌症的目的[4]。故在治疗肝癌方面,也可通过对其生物功能和机制的研究,为将来对抗肝细胞癌提供新的治疗方案。

五味子酯甲作为五味子在调节机体物质代谢与细胞增殖方面的主要活性成分和效应物质,据研究表明,其在参与调节体内药物代谢、抗炎性损伤、抗氧化应激和器官保护等方面均发挥着重要作用[5]。此外,在镇静、缓解疲劳、抑制肿瘤内新生血管生成等,它的相关的效应机制影响着NF- κ B、MAPK、Caspase相关蛋白的表达及ERK/Nrf2、PI3K/AKT信号通路等[6],而磷脂酰肌醇3-激酶(Phosphatidylinositol 3-Kinase, PI3K)位于生长因子受体酪氨酸激酶(Receptor Tyrosine Kinase, RTK)下游,是下游的主要信号成分,它可以激活其下游分子蛋白激酶B (Protein Kinase B, PKB 或 Akt),通过调节一系列有关细胞增殖、生长和其他过程的靶蛋白来达到细胞增殖、抑制凋亡的作用[7],且已知PI3K/AKT信号通路是人类已知的肿瘤中最易被频繁激活的信号通路之一,这与肿瘤细胞对特定治疗药物的敏感性或耐药性有关,并在

参与控制上皮细胞向间充质细胞的转化时, PI3K/AKT 通路具有防止细胞凋亡和促进恶性转化的功能。AKT 的激活则加快了肿瘤转移和侵袭的进程, 促进了拮抗细胞周期停滞和血管生成, 并使 mTOR 蛋白激酶磷酸化, 可知, SCA 抑制了细胞中 PI3K 和 AKT 的磷酸化, 并上调了抑癌基因 PTEN 的表达, 表明其可以通过抑制 PI3K/AKT 信号通路来抑制肿瘤细胞的生长和转移[3]。

2.2. 索拉非尼

约瑟夫·洛维特团队 SHARP (Ⅲ期索拉非尼 HCC 评估随机方案)试验中分别将 600 余名肝癌晚期的患者随机分配为索拉非尼药物组和安慰剂组, 在控制药物剂量和服用方法的情况, 观察生物标志物所带来的基线变化后发现, 索拉非尼组的生存期要高出安慰剂组近 2.8 个月[8]。而亚太地区的三期临床试验也证实了 SHARP 中索拉非尼能提高肝癌晚期患者的生存期。基于这些临床研究, 2007 年, 索拉非尼正式被美国食品药品监督管理局(FDA)批准成为了非手术治疗晚期肝癌的一线用药[9]。

作为多靶点酪氨酸酶抑制剂的索拉非尼(TKI), 它抑制了血管内皮细胞生长因子受体、血小板衍生生长因子受体以及 FMS 样酪氨酸激酶 3 等的活性。它不仅抑制了新肿瘤血管的形成, 而且阻断了现存肿瘤的生长[10]。有临床研究表明, 非编码 RNA 存在的 lncRNA 小核仁 RNA 宿主基因通过调节 miR-128/CD151 使 miR-622 信号轴抑制 RAF/ERK 和 PI3K/AKT 通路, 而肝癌细胞释放的 miR-211-3p 外泌体, 也显著降低血管/淋巴管抑制蛋白(VASH1)的表达激活 ERK/AKT 信号通路[11], 两者都提高了索拉非尼对肝癌细胞的敏感性。也有对照实验表明, 被索拉非尼干预后的 Huh7-SR 细胞不仅存活率高于 Huh 细胞, 且在使用葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)调控索拉非尼在肝癌细胞中的耐药时, 采用 Western Blot 法进行检测, 发现被激活后的 Huh7-SR 细胞中 PI3K、Akt 蛋白磷酸化水平均显著升高, 说明了 PI3K-Akt 信号通路参与了 Huh7-SR 细胞对索拉非尼的耐药。同理, 采用 G6PD 抑制剂 6AN 干预时, 其磷酸化水平却明显降低($P < 0.05$), 表明 PI3K/Akt 信号通路被抑制, 该数据也具有统计学意义[10], 综上, 索拉非尼的耐药性与 PI3K/Akt 等信号通路有关。

3. 联合用药

SCA 被许多学者用来研究对抗肿瘤细胞。就肺癌而言, 有研究表明, SCA 可通过抑制 PI3K-Akt 信号通路来抑制肺癌细胞的增殖分化和转移[12]。与上述肝癌细胞对 So 的耐药机制有相同之处, 癌细胞的转移作为肺癌患者死亡的主要原因, 2015 之前, 肺癌转移至肝脏的发生率为 38%~44% [13], 又因其具备着较强的转移扩散能力, 故长期成为了我国常见的侵袭性疾病, 而肝脏便成为了最易被侵袭的器官之一[14]。如何监测其转移, 也有研究得出, 由于肿瘤细胞分泌的外泌体, 因其货物的独一性, 例如外泌体 miRNA 和蛋白质因其多靶标的调节作用等, 使其在早期检测方面起到了重要作用, 故将其用于晚期肺癌的早期诊断具有重要的临床意义[15]。

研究发现, PI3K/AKT 信号传导通路在许多恶性肿瘤中的异常激活都与肿瘤发生、发展有着紧密的联系, 有调控细胞增殖、转化、黏附和胞外基质降解等功能, 且参与肿瘤的全程, 如肝癌、胰腺癌及胃肠道肿瘤等[16] [17] [18] [19]。也有研究发现, 磷脂酰肌醇 3-激酶-(PI3K)和其下游分子蛋白激酶 B (Akt)所组成的 PI3K-Akt 信号通路是调控细胞生存的重要信号转导通路之一。P-糖蛋白(P-Glycoprotein, P-GP)是导致肿瘤细胞对多种药物产生耐药的主要分子, 其功能受多种信号蛋白的调节[20] [21] [22]。激活癌细胞中的 PI3K-Akt 通路, P-GP 表达被上调后则阻止了 PI3K-Akt 信号的传导路径, 因此可能会影响 P-GP 的活性表达, 并对肿瘤细胞耐药性产生影响[23]。现研究发现, 该通路还参与肿瘤的耐药形成, 张劲远团队研究指出, PI3K-Akt 信号通路可能通过促进耐药细胞 P-糖蛋白的表达, 增加对靶向药物的耐药性[24]。因此, 既然口服 So 治疗肝癌时是由于 PI3K/AKT 通路的激活导致患者产生了耐药, 而 SCA 却在治疗肺

癌患者的过程中不仅抑制了肺癌细胞的转移,还抑制了 PI3K/AKT 通路的激活[10],基于此做出图 1 的耐药与凋亡信号通路图,故我们有理由假设是否可以利用 SCA 抑制该通路的机制联合 So 治疗肝癌患者,重新恢复 So 对肝癌细胞的敏感性,降低其耐药,从而打破以往单独用药的缺陷,具有合理性。

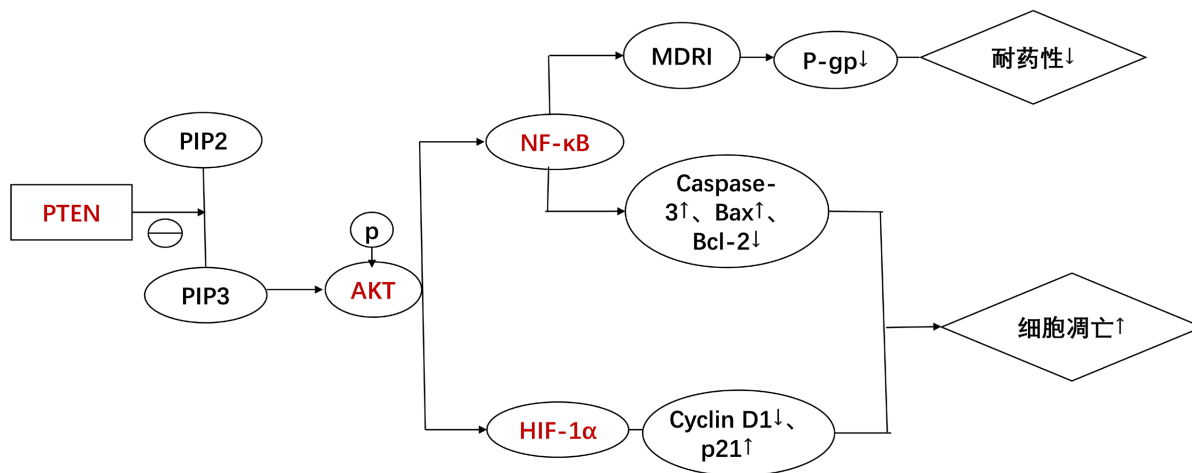


Figure 1. Drug resistance and apoptosis signaling pathway diagram

图 1. 耐药与凋亡信号通路图

4. 讨论与展望

本文旨在通过文献检索分析提出 SCA 与 So 联合用药治疗晚期肝癌患者,从而降低 So 耐药性的假设。五味子酯甲可提高肝癌细胞对索拉非尼的耐受阈值,该机制与其上调 PTEN 基因抑制 PI3K-Akt 信号通路有关。故通过五味子酯甲药理作用抑制 PI3K-Akt 通路的激活,有望改善肝癌细胞对索拉非尼的耐药性,以达到更好的疗效。

中西医联合用药多为改善患者免疫功能或降低药物不良反应,有文献通过对多种中药的分析发现,其可以逆转铜绿假单胞菌的耐药性[25],也有李如佳团队通过在“阿莫西林 + 克拉霉素 + 雷贝拉唑 + 枸橼酸铋钾”四联疗法的基础上再添加黄连这味中药的提取物黄连素制剂来治疗幽门螺旋杆菌患者时,其耐药程度得到了很大的缓解[26]。说明中西医联合用药、优势互补是医学发展的趋势。当前,中药联合索拉非尼治疗肝癌尚属凤毛麟角,五味子酯甲和索拉非尼的联合用药更无文字记录。从作用机理来看,本文中的两种药物联用对肝癌的治疗有积极作用且主要是通过五味子酯甲抑制 PI3K-Akt 通路的激活,改善肝癌细胞对索拉非尼的耐药性来实现的,也可为将来肝癌患者的临床用药研究提供新见解,对弘扬中医文化也有一定的积极作用。

基金项目

江苏省大学生创新创业资助项目(KD2022SJCXY09),南京医科大学康达学院科技发展一般项目(项目编号:202213980009Y)。

参考文献

- [1] 洪望龙,郑淼淼,马国强,等.瑞戈非尼治疗经索拉非尼治疗失败后的肝细胞癌的经济性[J].中国药房,2023,34(8):968-973.
- [2] 刘思莹,徐丹,张玲,等.基于科学知识图谱的五味子研究进展与前沿分析[J].中国中医药图书情报杂志,2023,47(3):95-102.

- [3] Chen, Z. and Ye, S.Y. (2022) Research Progress on Antiviral Constituents in Traditional Chinese Medicines and Their Mechanisms of Action. *Pharmaceutical Biology*, **60**, 1063-1076. <https://doi.org/10.1080/13880209.2022.2074053>
- [4] Feng, F., Pan, L., Wu, J., Liu, M., He, L., Yang, L. and Zhou, W. (2022) Schisantherin A Inhibits Cell Proliferation by Regulating Glucose Metabolism Pathway in Hepatocellular Carcinoma. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article ID: 1019486. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1019486>
- [5] 付亚东, 陈佳美, 刘伟, 等. 五味子酯甲对肝脏药物代谢酶的调节及药理作用的研究进展[J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(6): 741-748. <https://doi.org/10.19378/j.issn.1003-9783.2020.06.019>
- [6] Xu, K., *et al.* (2010) Schisantherin A Exhibits Anti-Inflammatory Properties by Down-Regulating NF- κ B and MAPK Signaling Pathways in Lipopolysaccharide-Treated RAW 264.7 Cells. *Inflammation*, **33**, 126-136. <https://doi.org/10.1007/s10753-009-9166-7>
- [7] Costa, R., Han, H.S. and Gradishar, W.J. (2018) Targeting the PI3K/AKT/mTOR Pathway in Triple-Negative Breast Cancer: A Review. *Breast Cancer Research and Treatment*, **169**, 397-406. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4697-y>
- [8] Llovet, J.M., Peña, C.E., Lathia, C.D., Shan, M., Meinhardt, G., Bruix, J. and SHARP Investigators Study Group (2012) Plasma Biomarkers as Predictors of Outcome in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Clinical Cancer Research*, **18**, 2290-2300. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-2175>
- [9] 陈翔, 温迪光, 游逾, 等. 铁死亡在索拉非尼治疗肝癌中的作用及机制[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(10): 2316-2319.
- [10] 杨蕙华, 陈大红, 刁文婧, 等. G6PD 调控 PI3K/Akt 信号通路诱导肝癌细胞索拉非尼耐药的机制研究[J]. 中国药房, 2022, 33(19): 2338-2342.
- [11] 杜若昕, 郭欣燕, 张伟, 等. 肝细胞癌中索拉非尼耐药性机制的研究进展[J]. 河北医科大学学报, 2022, 43(9): 1091-1095.
- [12] 谭晖, 王吉昌, 董丹凤, 等. 五味子酯甲通过抑制 CCAT1 和 PI3K-AKT 信号通路抑制肺癌细胞的迁移和侵袭[J]. 世界中医药, 2021, 16(13): 1966-1971.
- [13] 张吉超, 邹磊, 李道堂. 肺癌肝转移治疗的研究进展[J]. 中国现代普通外科进展, 2014, 17(3): 246-248.
- [14] Ying, X., Ma, N., Zhang, X., Guo, H., Liu, Y., Chen, B., Zhao, S., *et al.* (2021) Research Progress on the Molecular Mechanisms of Hepatic Metastasis in Lung Cancer: A Narrative Review. *Annals of Palliative Medicine*, **10**, 4806-4822. <https://doi.org/10.21037/apm-20-1675>
- [15] Yin, L., Liu, X., Shao, X., Feng, T., Xu, J., Wang, Q. and Hua, S. (2021) The Role of Exosomes in Lung Cancer Metastasis and Clinical Applications: An Updated Review. *Journal of Translational Medicine*, **19**, Article No. 312. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-02985-1>
- [16] Lin, Q., Ling, Y.B., Chen, J.W., *et al.* (2018) Circular RNA circCDK13 Suppresses Cell Proliferation, Migration and Invasion by Modulating the JAK/STAT and PI3K/Akt Pathways in Liver Cancer. *International Journal of Oncology*, **53**, 246-256. <https://doi.org/10.3892/ijo.2018.4371>
- [17] Cao, B., Liu, C. and Yang, G. (2018) RETRACTED: Down-Regulation of lncRNA ADAMTS9-AS2 Contributes to Gastric Cancer Development via Activation of PI3K/Akt Pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **107**, 185-193. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.06.146>
- [18] Wang, S., Lei, Y., Cai, Z., *et al.* (2018) Girdin Regulates the Proliferation and Apoptosis of Pancreatic Cancer Cells via the PI3K/Akt Signalling Pathway. *Oncology Reports*, **40**, 599-608. <https://doi.org/10.3892/or.2018.6469>
- [19] Yao, H., Su, S., Xia, D., *et al.* (2018) F-Box and Leucine-Rich Repeat Protein 5 Promotes Colon Cancer Progression by Modulating PTEN/PI3K/Akt Signaling Pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **107**, 1712-1719. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.08.119>
- [20] Fujita, T., Washio, K., Takabatake, D., *et al.* (2005) Proteasome Inhibitors Can Alter the Signaling Pathways and Attenuate the P-Glycoprotein-Mediated Multidrug Resistance. *International Journal of Cancer*, **117**, 670-682. <https://doi.org/10.1002/ijc.21063>
- [21] Shinoda, C., *et al.* (2005) Doxorubicin Induces Expression of Multidrug Resistance-Associated Protein 1 in Human Small Cell Lung Cancer Cell Lines by the c-Jun N-Terminal Kinase Pathway. *International Journal of Cancer*, **117**, 21-31. <https://doi.org/10.1002/ijc.21094>
- [22] 小燕, 蔡晓军, 类建翔, 等. PI-3K/Akt 抑制剂 LY294002 对卵巢癌细胞 A2780/Taxol 多药耐药性的逆转作用[J]. 癌症, 2008, 27(4): 343-347.
- [23] Choi, B.H., Kim, C.G., Lim, Y., *et al.* (2008) Curcumin Down-Regulates the Multidrug-Resistance *mdr1b* Gene by Inhibiting the PI3K/Akt/NF Kappa B Pathway. *Cancer Letters*, **259**, 111-118. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2007.10.003>

- [24] 张劲远, 张银旭, 张俊华. PI3K-Akt 信号通路对人大肠癌 HCT-8/FU 耐药细胞 P-GP 表达和耐药性的影响[J]. 东南大学学报(医学版), 2013, 32(2): 169-172.
- [25] 刘传铃, 王佳贺. 中药抗耐药铜绿假单胞菌机制的研究进展[J]. 中国医药导报, 2019, 16(3): 40-43.
- [26] 李如佳, 戴园园, 覃春, 等. 中西医结合根治耐药幽门螺杆菌的方法分析[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2021, 15(9): 716-720.