

白花蛇舌草抗炎、抗肿瘤作用研究进展

王信, 马传江, 杨培民*, 曹广尚, 郭功玲, 李健, 辛义周(山东中医药大学附属医院, 国家中医药管理局中药制剂三级实验室, 济南 250011)

摘要: 慢性炎症与肿瘤的发生、发展、侵袭、转移等密切相关, 清热解毒中药白花蛇舌草兼具抗炎、抗肿瘤作用, 在临床上常用于各种炎症、肿瘤的预防与治疗。白花蛇舌草抗炎机制研究主要涉及 NF- κ B、MAPK、5-LOX 等信号通路, 抗肿瘤研究主要为抗肠癌、抗肺癌、抗肝癌、抗乳腺癌、抗胃癌等, 机制涉及 PI3K/AKT、TGF- β /Smad、MAPK、STAT3 等信号通路, 并可能通过 NF- κ B、MAPK、VEGF 等途径在“炎-癌”转化过程中发挥重要作用。本文综述白花蛇舌草抗炎、抗肿瘤及干预“炎-癌”转化作用, 为其进一步研究提供参考。

关键词: 炎-癌转化; 白花蛇舌草; 抗炎; 抗肿瘤

中图分类号: R285

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2020)19-2420-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.19.022

引用本文: 王信, 马传江, 杨培民, 等. 白花蛇舌草抗炎、抗肿瘤作用研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(19): 2420-2427.

Research Progress of Anti-inflammatory and Anti-tumor Effects of *Hedyotis Diffusa* Willd.

WANG Xin, MA Chuanjiang, YANG Peimin*, CAO Guangshang, GUO Gongling, LI Jian, XIN Yizhou(Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Grade Three Laboratory of Traditional Chinese Medicine Preparation of State Administration of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250011, China)

ABSTRACT: Chronic inflammation is closely related to the occurrence, development, invasion and metastasis of tumors. *Hedyotis diffusa* Willd. has both anti-inflammatory and anti-tumor effects and is often used to prevent and treat various kinds of inflammation and tumors. The anti-inflammatory mechanism of *Hedyotis diffusa* Willd. is related to NF- κ B, MAPK, 5-LOX and other signaling pathways and the anti-tumor effects include anti-colon cancer, anti-lung cancer, anti-liver cancer, anti-breast cancer, anti-gastric cancer, etc and anti-tumor mechanisms include signaling pathways such as PI3K/AKT, TGF- β /Smad, MAPK, STAT3. *Hedyotis diffusa* Willd. plays an important role in the process of “inflammation-cancer” transformation through NF- κ B, MAPK, VEGF and so on. This study provides a reference for the further research and development of the anti-inflammatory, anti-tumor properties and intervention on “inflammation-cancer” transformation of *Hedyotis diffusa* Willd.

KEYWORDS: inflammation-cancer transformation; *Hedyotis diffusa* Willd.; anti-inflammatory; anti-tumor

德国病理学家 Rudolf Virchow 根据肿瘤组织存在炎性微环境的特征, 于 1863 年首次提出“肿瘤源于慢性炎症”的假说^[1]。目前大量流行病学调查发现, 许多肿瘤由慢性炎症发展而来, 如慢性萎缩性胃炎-肠上皮化生-异型增生-胃癌; 慢性乙型肝炎-肝纤维化-肝硬化-肝癌; 结肠炎症-炎性增生性息肉-结肠癌; 轻、中度宫颈炎症-宫颈上皮内瘤变-宫颈癌; 慢性前列腺炎-前列腺组织增生-前列腺癌等^[2]。现代研究亦表明, 长期的慢性炎症可激活由多种炎性介质及蛋白参与的外源性或内源性信号通路, 产生大量的炎性细胞因子及活性介

质而改变细胞生存的微环境, 引起基因组不稳定和 DNA 损伤而诱导肿瘤发生; 同时, 肿瘤也可以局部引起炎症, 分泌炎性因子, 产生有利于肿瘤生长的炎性微环境, 刺激肿瘤细胞增殖和转移^[3-4]。慢性炎症已列为肿瘤发生、发展的主要特征, 选择抗炎药物已成为肿瘤治疗的新策略, “炎-癌转化”已成为肿瘤学研究的新方向。

白花蛇舌草为茜草科植物白花蛇舌草 *Hedyotis diffusa* Willd. 的干燥全草, 具有清热解毒、消痛散结、利尿除湿等功效, 现代药理作用研究表明其兼具抗炎、抗肿瘤作用, 临床上常用

基金项目: 国家自然科学基金项目(81773950); 山东省中医药科技发展计划项目(2019-1057)

作者简介: 王信, 男, 硕士, 主管药师 Tel:15353163815 E-mail: wangxin470920844@126.com *通信作者: 杨培民, 男, 教授, 主任药师, 博导 Tel: (0531)68616607 E-mail: jynym7777@126.com

于炎症、肿瘤等疾病的防治^[5-6]。Chen 等^[7]对 2016 年以前白花蛇舌草化学成分、药理作用、质量控制等方面的研究进行了系统的梳理综述,本文在其研究基础之上,对白花蛇舌草抗炎、抗肿瘤作用研究新进展进行总结综述,为白花蛇舌草抗炎、抗肿瘤及干预“炎-癌”转化深入研究提供参考。

1 抗炎作用

白花蛇舌草最初被广泛应用于我国苗族、瑶族、壮族等少数民族间治疗各种炎性疾病,其始载于《广西中药志》,后逐渐被《潮州志·物产志》《泉州本草》等各地本草著作收录^[8],目前是多种中成药制剂的重要原料。白花蛇舌草因其广谱的抗炎作用,在临床上被用于治疗肝炎、胃肠炎、阑尾炎、扁桃体炎、肺炎、盆腔炎等疾病^[9-10]。抗炎作用机制研究是目前白花蛇舌草抗炎作用研究的热点,其最新研究主要集中在以下几个方面。

1.1 核转录因子(nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B)通路

NF- κ B 是细胞中重要的转录调节因子,通常以 p50-p65 异二聚体的形式与其抑制性蛋白(inhibitor κ B, I κ B)结合而呈非活化状态。当 I κ B 发生磷酸化,失去了对 NF- κ B 的抑制作用,活化的磷酸化-NF- κ B 可转位至细胞核,诱导多种基因的表达,产生多种细胞因子参与炎症反应^[11]。付丹丹等^[12]研究表明白花蛇舌草水提液可促进人永生化表皮细胞(human skin keratinocytes, HaCaT)凋亡,可抑制由 TNF- α 诱导的 HaCaT 细胞炎症因子 IL-6、IL-8 的表达并增加 IL-10 的表达,下调 HaCaT 细胞中 NF- κ B p65 亚基的表达;Chen 等^[13]研究表明白花蛇舌草总黄酮能显著降低脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导 RAW 264.7 巨噬细胞 NO、TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的量,同时能够抑制 I κ B 磷酸化;He 等^[14]研究亦表明白花蛇舌草中环烯醚萜成分鸡屎藤次苷(scandoside, SCA)能显著降低 LPS 诱导的 RAW 264.7 巨噬细胞 NO、PGE2、TNF- α 、IL-6 的量,抑制 iNOS、COX-2、TNF- α 和 IL-6mRNA 的表达,抑制 I κ B 磷酸化。以上研究提示白花蛇舌草可通过调控 NF- κ B 通路来抑制炎症反应。

1.2 5-脂氧合酶(5-lipoxygenase, 5-LOX)通路

LOX 是花生四烯酸(arachidonic acid, AA)转换为半胱氨酰白三烯(cysteinyl leukotrienes, CysLTs)的关键酶, CysLTs 是一类重要的炎症介

质,包括 LTC₄、LTD₄ 和 LTE₄ 等^[15],其与 CysLTs 受体(包括 CysLT1 和 CysLT2 2 种亚型)结合,可增加白细胞膜上黏附分子表达,继而使白细胞趋化,破坏内皮细胞,使血管通透性增加,产生局部强炎症反应^[16]。5-LOX 作为调控炎症的上游,常作为药物抗炎作用的靶点,具有十分重要的作用,阻断 5-LOX,可使得下游因子减少生成,抑制相关炎症反应^[17]。徐丹等^[18]研究结果显示白花蛇舌草石油醚脱色后的乙酸乙酯提取物具有较强的抗 5-LOX 活性,抑制率可达 66.98%。

1.3 Toll 样受体 4(Toll-like receptors 4, TLR₄)/NF- κ B 通路

TLR₄ 是表达于天然免疫细胞、内皮细胞和上皮细胞等表面的最复杂被研究最多的模式识别受体,TLR₄在辅助因子 MD-2、CD14 的参与下与配体 LPS 结合激活 MyD88 依赖或 TRIF 依赖信号通路,最终激活核转录因子 NF- κ B 促进 TNF- α 、IL-6 等细胞因子生成,引发炎症反应,生成的 TNF- α 、IL-6 等炎症因子又可进一步促进 NF- κ B 活化,加重或扩大炎症反应^[19-21]。2-羟基甲基蒽醌(1-hydroxy-2-methylantraquinone, HMA)是白花蛇舌草中的蒽醌衍生物,Tan 等^[22]研究表明,HMA 对 LPS 诱导 RAW 264.7 巨噬细胞的 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、TGF- β ₁ 炎症因子的表达均有明显的抑制效果,同时能抑制 TLR₄ 表达和 NF- κ B 的活化。HMA 可通过调控 TLR₄/NF- κ B 的活性发挥抗炎作用。

1.4 丝分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路

MAPK 信号转导通路在炎症反应中发挥重要作用,主要包括由细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular regulated protein kinases1/2, ERK1/2)、c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)、p38 MAPK 介导的 3 条途径,该通路的激活可促进炎症细胞因子的生成而加剧炎症反应^[23]。Chen 等^[13]研究发现白花蛇舌草总黄酮能显著降低 LPS 诱导 RAW 264.7 巨噬细胞 MAPK 信号分子 p38 MAPK、ERK1/2、JNK 磷酸化水平,表明白花蛇舌草总黄酮可抑制 LPS 诱导的 MAPK 信号通路过度激活,发挥抗炎作用。He 等^[14]研究表明白花蛇舌草中环烯醚萜成分 SCA 能显著降低 LPS 诱导的 RAW 264.7 巨噬细胞 NO、PGE2、TNF- α 、IL-6 的量,抑制 iNOS、COX-2、TNF- α 和 IL-6mRNA 的表达,同时 SCA 能抑制 p38 MAPK、ERK1/2、JNK 磷酸化。

2 抗肿瘤作用

恶性肿瘤是严重危害人类健康的重大疾病之一,攻克癌症是全世界共同面临的难题。目前研究显示白花蛇舌草对肠癌、肺癌、肝癌、乳腺癌、胃癌、前列腺癌等各种癌症均有一定的抑制作用。

2.1 抗肠癌

白花蛇舌草抗结肠癌的研究较多,具体情况见表1。

2.2 抗肺癌

郭洪梅等^[38]研究发现白花蛇舌草水提物($600\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)对人肺癌细胞株 A549、PC-9 细胞抑制率达到 95%,给药($10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)21 d 后荷瘤裸鼠肿瘤体积显著减小,平均抑瘤率达到 70%,并能

显著抑制 MAPK 通路中关键蛋白 p38 MAPK、ERK1/2、JNK 的磷酸化水平,研究结果表明白花蛇舌草水提物可通过抑制肺癌细胞 MAPK 通路活化,促进肺癌细胞凋亡。李佳林^[39]研究显示白花蛇舌草总黄酮、顺铂均具有抑制肺癌 A549 细胞增殖及促进细胞凋亡的作用,两药联合作用明显加强,其机制可能是通过降低 p-AKT 表达,增强 Caspase-9 表达,下调 Bcl-2,上调 Bax,升高 Bax/Bcl-2 的比值实现的。Su 等^[40]研究显示白花蛇舌草能明显抑制 Lewis 荷瘤 C57BL/6 小鼠肿瘤生长,改善肿瘤微环境,激活免疫反应,延长生存期。同时运用系统药理学平台揭示白花蛇舌草可通过调节细胞周期,抑制炎症反应和修复血管系统发

表1 白花蛇舌草抗肠癌研究情况一览表

Tab. 1 Anti-colorectal cancer research of *Hedyotis diffusa* Willd.

模型	成分/提取物	作用	参考文献
小鼠结肠癌细胞 CT-26	山奈酚、熊果酸、齐墩果酸、阿魏酸、甾甾醇、三十一烷、芦丁 7 种成分	7 种成分均对 CT-26 细胞的增殖产生抑制作用,而且随着药物浓度的增加,处理时间延长,细胞呈明显的凋亡递增趋势	[24]
BABL/c 裸鼠人结肠癌细胞 HCT-8/5-Fu 的皮下移植瘤模型	白花蛇舌草 85%乙醇提取物 (ethanol extract of <i>Hedyotis diffusa</i> wild, EEHDW)	EEHDW 对裸鼠移植瘤生长有抑制作用,可明显下调移植瘤组织中 ABC 转运蛋白(耐药相关蛋白)的 mRNA 及药物外排泵相关因子多药耐药相关蛋白 1(MRP1)、P-糖蛋白(P-gp)和乳腺癌耐药蛋白(BCRP)表达 EEHDW 对裸鼠移植瘤生长有抑制作用,抑制移植瘤细胞 ERK、JNK、p38 和 PI3K/Akt 等信号通路的活化逆转大肠癌耐药	[25-26] [27]
人大肠癌 5-FU 耐药细胞 HCT-8/5-FU	EEHDW	EEHDW 可明显抑制 HCT-8/5-FU 耐药细胞 Hedgehog 信号通路的活化,下调 ABC 转运蛋白 MRP1、P-gp、LRP、BCRP 的表达,抑制耐药细胞的药物外排功能,增加细胞内药物的蓄积,发挥逆转大肠癌细胞耐药的作用 EEHDW 能够抑制 HCT-8/5-FU 细胞的活力、黏附性、迁移和侵袭性,能够下调 TGF- β ,MAD4,N-cadherin 的表达,上调 E-cadherin 表达。EEHDW 可通过调控 TGF- β 信通路逆转大肠癌耐药 EEHDW 明显减少 HCT-8/5-FU 细胞活性,抑制细胞集落形成,促进细胞凋亡。EEHDW 通过增加 PTEN 的表达,抑制 PI3K 和 pAKT 的表达,从而抑制 PI3K/AKT 通路的激活,发挥抗结肠癌耐药作用	[28] [29] [30]
BABL/c 裸鼠人结肠癌细胞 HT-29 的皮下移植瘤模型;人大肠癌细胞株 HCT-8、HT-29、HCT-116、SW620	EEHDW	EEHDW 在体内和体外均具有抑制肿瘤生长的作用,显著降低肿瘤组织磷酸化 AKT、Erk1/2、JNK、p38、p70S6K 和 STAT3 水平,提高磷酸化 p53 表达,白花蛇舌草抗癌与 AKT、MAPK、STAT3 等多条通路有关	[31]
人大肠癌细胞株 HCT-8	EEHDW	EEHDW 可通过抑制 TGF- β /Smad 信号通路介导的上皮间质转化抑制大肠癌细胞转移	[32]
人大肠癌细胞株 HCT-116、HT-29	熊果酸	熊果酸可上调 miRNA-4500 和抑制 STAT3 磷酸化,部分诱导结肠癌细胞凋亡	[33]
人大肠癌细胞株 HT-29	白花蛇舌草乙醇提取物	白花蛇舌草乙醇提取物能激活 caspase-9/-3 和线粒体功能障碍诱导 HT-29 细胞凋亡,同时增加细胞内 ROS 的生成,联合化疗药物明显抑制癌症的生长	[34]
人大肠癌细胞株 HCT-116、HCT-8;人淋巴管内皮细胞 HLEC	EEHDW	EEHDW 能抑制大肠癌细胞转移和血管内皮生长因子-C(VEGF-C)表达,能抑制 HCT-116、HCT-8 细胞生长、迁移和 HLEC 细胞的生长、迁移及管腔形成能力;且 EEHDW 能够抑制 VEGF-C 介导的 PI3K/AKT 通路活化	[35]
人大肠癌细胞株 SW620	白花蛇舌草氯仿提取物	白花蛇舌草氯仿提取物能显著抑制 SW620 细胞株的增殖,促进细胞凋亡,并能抑制 AKT 和 ERK 信号通路表达	[36]
人大肠癌细胞株 HCT-116、Lovo、HT-29、DLD-1	白花蛇舌草水提物	白花蛇舌草水提物对大肠癌细胞株具有强大的抗增殖、细胞毒性和促凋亡活性,能激活 AMP 活化蛋白激酶(AMPK)、p53,抑制 mTORC1 和 Bcl-2/HIF-1 α 表达。ODE 能通过激活 AMPK 信号通路发挥抗结肠癌作用	[37]

挥治疗非小细胞肺癌作用。活性成分山奈酚可调节 PI3K/AKT, MAPK 和血管内皮细胞生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 通路, 抑制肿瘤细胞增殖, 并能下调下游炎症因子 iNOS、COX2 抑制炎症反应。研究表明, HDW 可通过调节多种途径激活免疫发挥抗炎、抗增殖、抗迁移作用达到治疗非小细胞肺癌的效果。

2.3 抗肝癌

孙超等^[41]研究发现白花蛇舌草成分 HMA 能显著抑制肝癌 SMMC-7721、HepG-2 细胞的增殖, 下调抗凋亡基因 Bcl-2 mRNA 的表达, 上调促凋亡基因 Bax 和 Caspase-9 mRNA 的表达。HMA 对肝癌 HepG-2 细胞具有体外抑制及诱导凋亡作用, 其机制可能与抑制 IL-6/STAT3 信号通路有关。赵小燕等^[42]研究发现白花蛇舌草多糖提取物能诱导 HepG-2 发生广泛的凋亡、抑制 HepG-2 细胞增殖, 并可改变细胞周期, 调控内部线粒体途径和外部死亡受体途径诱导细胞凋亡。同时白花蛇舌草多糖提取物可明显抑制细胞的侵袭力, 可能与抑制基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)和尿激酶型纤溶酶原激活因子(urokinase plasminogen activator, uPA)的表达有关。Li 等^[43]研究发现白花蛇舌草乙酸乙酯提取物及活性成分 1,3-二羟基-2-甲基蒽醌能显著抑制 HepG-2 细胞增殖, 并能通过调控线粒体和死亡受体通路诱导细胞凋亡。

2.4 抗乳腺癌

王宇等^[44]研究表明白花蛇舌草乙醇提取物对可抑制人乳腺癌 MCF-7 细胞的增殖并促进其凋亡, 以 $300\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和 $600\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的作用效果最为显著。宋舟等^[45]研究发现白花蛇舌草乙醇提取物能够有效改善乳腺癌荷瘤小鼠的营养状况, 抑制乳腺癌的发生和发展, 可能与其有效降低乳腺荷瘤小鼠血清 IL-6 和 VEGF 的含量有关。杜江洋等^[46]研究发现白花蛇舌草-半枝莲药对等比配伍的乙酸乙酯组分可选择性抑制三阴性乳腺癌细胞 MDA-MB-231 的体外增殖、克隆形成和诱导凋亡, 不仅抑制细胞增殖加速的 PCNA 的表达, 同时提高细胞周期抑制蛋白 p21 的表达, 可能是通过抑制 MAPK 信号通路、活化 cAMP 和 cGMP 信号通路而发挥作用。Chung 等^[47]研究表明白花蛇舌草通过抑制 p38 和 ERK1/2 MAPK 通路下调 MMP-9 和细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1,

ICAM-1)的表达, 抑制乳腺癌 MCF-7 细胞转移并诱导凋亡。

2.5 抗胃癌

焦凯贺等^[48]研究显示白花蛇舌草可显著抑制人胃癌 SGC-7901 细胞的增殖, 并呈剂量时间依赖性。江静等^[49]研究表明白花蛇舌草乙醇提取物能诱导人胃癌细胞系 SGC-7901 凋亡, 并推断其可能通过 Caspase 外源性通路作用于细胞凋亡。人氯化物细胞内 CLIC4 可能与恶性肿瘤间质的形成有关, 促进胃癌的演进, 王秋兰等^[50]研究发现白花蛇舌草总黄酮能明显抑制胃癌 BGC-823、细胞 CLIC4 蛋白的表达, 且表现出一定的时间依赖性, 推断白花蛇舌草总黄酮可能通过抑制胃癌细胞 CLIC4 的表达, 减少恶性肿瘤间质的形成, 阻止肿瘤的浸润与转移。高小民^[51]研究发现白花蛇舌草总黄酮可抑制人胃低分化腺癌 BGC-823 细胞增殖, 诱导细胞凋亡, 诱导凋亡的机制可能与下调埃兹蛋白和上调 ICAM-1 的表达有关。Liu 等^[52]运用网络药理学技术手段共得到 32 种白花蛇舌草生物活性化合物及 353 个胃癌靶点。网络分析显示, 白花蛇舌草治疗胃癌的关键靶点为 p53、PIK3CA、CDK2、P27 Kip1、Cyclin D1、AKT1、BCL2、MAPK1、VEGFA 等。功能富集分析表明, 白花蛇舌草可能通过协同调控核苷酸切除修复、凋亡、细胞周期、PI3K/AKT/mTOR 信号通路、VEGF 信号通路、Ras 信号通路等多种生物学通路, 对胃癌产生治疗作用。白花蛇舌草抗胃癌可能与其调控细胞凋亡、细胞周期、分化、增殖、迁移、侵袭和血管生成相关。

2.6 抗肾癌

张林超等^[53]研究发现白花蛇舌草乙醇提取物在体外能明显抑制人肾癌 786-0 细胞的增殖, 体内能显著抑制荷瘤小鼠肾癌 786-0 细胞生长, 与调节免疫器官功能有关。周进等^[54]研究显示白花蛇舌草水煎液能够明显促进肾癌模型小鼠凋亡相关蛋白 Fas、Caspase-3 及 Caspase-7 表达, 抑制 FasL 蛋白表达, 提高抑瘤率。

2.7 抗膀胱癌

南锡浩、程伟等^[55-56]研究发现白花蛇舌草能够抑制膀胱癌 T24 细胞增殖, 诱导 T24 细胞的凋亡, 并推断其可能与抑制 JAK2/STAT3 通路相关, 同时发现白花蛇舌草提取物能显著抑制膀胱癌 EJ 细胞增殖, 其作用机制与减少端粒酶含量有关^[57]。

2.8 抗前列腺癌

冯懿赓等^[58]研究表明白花蛇舌草提取物能降低人前列腺癌 DU145 细胞增殖能力,并诱导其凋亡,其机制可能与改变细胞周期和影响凋亡相关基因表达有关。

2.9 其他癌

白花蛇舌草除具有抗肠癌、抗肺癌、抗肝癌、抗胃癌、抗乳腺癌等作用外,现代研究还表明其对宫颈癌、子宫内膜癌、食管癌等有一定抑制作用。文雪梅等^[59]研究发现白花蛇舌草对宫颈癌细胞 Hela 的增殖具有抑制作用,可以促进细胞凋亡,与抑制 Ki-67 基因表达有关。逢亚楠等^[60]研究发现白花蛇舌草与半枝莲及其药对石油醚部位对子宫内膜癌细胞 HEC-1A 和 Ishikawa 均有抑制作用,其中白花蛇舌草的抗子宫内膜癌细胞活性最强,推测可能与含量较高的萜醌类化合物有关。Pu 等^[61]研究表明白花蛇舌草可激活 Caspase 通路抑制 MG-63 人骨肉瘤细胞增殖和侵袭。王俊等^[62]研究发现西洋参-白花蛇舌草药对联合化疗能改善晚期食管腺癌患者的生活质量,减轻化疗毒性反应,并能降低 UHRF1 的表达。

3 讨论

本文通过白花蛇舌草抗炎、抗肿瘤作用最新研究进展综述,综合分析其作用机制,提示其可能通过多途径在“炎-癌”转化过程中发挥重要作用。

3.1 NF- κ B/STAT3 途径

NF- κ B 参与介导细胞的生长、分裂和分化等多个生命过程,在调控细胞凋亡、肿瘤形成、炎症反应等方面发挥重要作用,NF- κ B 信号通路活化可产生一系列细胞因子,抑制肿瘤抑制因子的活化,进而促进恶性肿瘤细胞的存活和转移^[11,63],同时与 STAT3 协同作用,可在慢性炎症向结肠癌、胃癌和肝癌等肿瘤的转化过程中起关键的调节作用^[64]。NF- κ B、STAT3 是在慢性炎症反应向肿瘤转化调节中的两种重要的细胞因子,白花蛇舌草可抑制 NF- κ B、STAT3 磷酸化,抑制机体炎症反应,并诱导相关癌细胞凋亡,提示白花蛇舌草可通过 NF- κ B/STAT3 途径在“炎-癌”转化过程发挥干预作用。

3.2 MAPK 途径

MAPK 信号通路也是与炎症、肿瘤等多类疾病密切相关的通路之一^[65],该通路(包含 ERK1/2、JNK、p38 MAPK 3 条主要途径)的激活可促进炎症

细胞因子的生成而加剧炎症反应,同时相关研究表明 ERK 通路可以刺激细胞增殖和侵袭,促进肿瘤进程^[66];JNK、p38 MAPK 的异常表达与恶性肿瘤的形成、发展密切相关^[67]。白花蛇舌草可抑制 ERK1/2、JNK、p38 MAPK 磷酸化,发挥抗炎、抗肿瘤作用,提示白花蛇舌草又可通过 MAPK 途径在炎症与肿瘤细胞凋亡反应中发挥重要作用。

3.3 VEGF 途径

VEGF 能够明显提高血管的通透性,对炎症的形成和发展具有重要的促进作用^[68],白花蛇舌草可抑制 VEGF 通路活化,发挥抗炎作用,而多项研究证实 VEGF 可通过与肿瘤细胞表面的受体特异性结合来刺激肿瘤细胞的增殖和分化^[69],同时 VEGF 可介导 PI3K/AKT 信号通路,激活 PI3K/AKT 通路后,可进一步活化 NF- κ B 通路,释放的 NF- κ B 可促进 CXCL1 转录^[70],NF- κ B、CXCL1 均能促肿瘤生长、转移与侵袭^[71],目前研究表明白花蛇舌草可调控 VEGF 介导 PI3K/AKT 信号通路,后期可进一步开展白花蛇舌草对 VEGF/PI3K/AKT/NF- κ B/CXCL1 信号通路的影响,探析其在“炎-癌”转化过程中发挥作用的机制。

3.4 抗氧化途径

炎症机制复杂,AA 代谢物、促炎细胞因子和自由基三者共同参与炎症的发生和发展过程。目前研究表明白花蛇舌草可阻断 5-LOX 通路影响 AA 代谢、抑制 NF- κ B、MAPK 等通路调控炎症细胞因子的表达发挥抗炎作用,相关研究显示白花蛇舌草还具有较强的清除氧化自由基的作用,而氧化应激反应与机体炎症、肿瘤的发生、发展密切相关^[72],因此可进一步从抗氧化角度研究白花蛇舌草对“炎-癌”转化的干预作用。

4 结语

白花蛇舌草从最初的民族民间药发展成目前临床常用药,广泛应用于各类炎症、肿瘤的预防与治疗,具有广阔的开发和应用前景。白花蛇舌草抗炎机制主要涉及 NF- κ B、MAPK、5-LOX 等信号通路,抗肿瘤研究主要为抗肠癌、抗肺癌、抗肝癌、抗乳腺癌、抗胃癌等,涉及 PI3K/AKT、TGF- β /Smad、MAPK、STAT、VEGF 等信号通路,并可能通过 NF- κ B、MAPK、VEGF 等途径在“炎-癌”转化过程中发挥重要作用,本文为白花蛇舌草抗炎、抗肿瘤及干预“炎-癌转化”深入研究提供参考。

REFERENCES

- [1] MANTOVANI A, ALLAVENA P, SICA A, et al. Cancer-related inflammation [J]. *Nature*, 2008, 454(7203): 436.
- [2] AKIRA S, MISAWA T, SATOH T, et al. Macrophages control innate inflammation [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15(s3): 10-18.
- [3] FU T, TANG Y L, GAN R L. The malignant transformation of nonresolving inflammation [J]. *Prog Mod Biomed(现代生物医学进展)*, 2013, 13(12): 2377-2381.
- [4] FÖRSTERMANN U, SESSA W C. Nitric oxide synthases: regulation and function [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(7): 829-837.
- [5] WANG C F, ZHOU X G, WANG Y Z, et al. The antitumor constituents from *Hedyotis diffusa* Willd. [J]. *Molecules*, 2017, 22(12): 2101.
- [6] ZHANG L, ZHANG J, QI B, et al. The anti-tumor effect and bioactive phytochemicals of *Hedyotis diffusa* Willd. on ovarian cancer cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016(192): 132-139.
- [7] CHEN R, HE J, TONG X, et al. The *Hedyotis diffusa* Willd. (Rubiaceae): A review on phytochemistry, pharmacology, quality control and pharmacokinetics [J]. *Molecules*, 2016, 21(6): 710.
- [8] 宋立人. 中华本草(全 10 册) [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999.
- [9] 中国药典. 二部[S]. 2015.
- [10] PENG M F, BAI M, MIAO M S. Application and analysis of chinese patent drugs containing *Hedyotis diffusa* [J]. *J Hunan Univ of Chin Med(湖南中医药大学学报)*, 2018, 38(7): 829-833.
- [11] KIM J M, VOLL R E, KO C, et al. A new regulatory mechanism of NF- κ B activation by I- κ B β in cancer cells [J]. *J Mol Biol*, 2008, 384(4): 756-765.
- [12] FU D D, SONG X F, LI Z G, et al. Effects of *Hedyotis diffusa* extract on epidermal growth factor induced proliferation, apoptosis, and TNF- α induced inflammatory factors of HaCaT cells [J]. *Chin J Integr Trad West Med(中国中西医结合杂志)*, 2016, 36(8): 975-980.
- [13] CHEN Y L, LIN Y Y, LI Y C, et al. Total flavonoids of *Hedyotis diffusa* Willd. inhibit inflammatory responses in LPS-activated macrophages via suppression of the NF- κ B and MAPK signaling pathways [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11(3): 1116-1122.
- [14] HE J Y, LI J F, LIU H, et al. Scandoside exerts anti-inflammatory effect via suppressing NF- κ B and MAPK signaling pathways in LPS-induced RAW 264.7 macrophages [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(2): 457.
- [15] CHEN L, ZHU Z K, WANG B Y, et al. Effects of arachidonic acid metabolites in inflammation [J]. *Anim Sci Abroad*, 2000, 27(4): 31-34.
- [16] MAGNUSSON C, LIU J, EHRNSTRÖM R, et al. Cysteinyl leukotriene receptor expression pattern affects migration of breast cancer cells and survival of breast cancer patients [J]. *Int J Cancer*, 2011, 129(1): 9-22.
- [17] LI M, WU P, LV T, et al. Effects of Xingnaojing Injection on cerebral ischemia/reperfusion inflammatory injury of 5-LOX-CysLTs-CysLT pathway [J]. *Pharmacol Clin Chin Materia Medica(中药药理与临床)*, 2015, 31(6): 131-134.
- [18] XU D, JIANG S Y, KANG X X, et al. Study on the extracts from *Hedyotis diffusa* inhibit 5-LOX activity *in vitro* [J]. *Shandong Chem Ind(山东化工)*, 2016, 45(9): 33-35.
- [19] CHU M, DING R, CHU Z Y, et al. Role of berberine in anti-bacterial as a high-affinity LPS antagonist binding to TLR4/MD-2 receptor [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2014, 14(1): 1-9.
- [20] KARIMI-GOOGHERI M, ARABABADI M K. TLR3 plays significant roles against hepatitis B virus [J]. *Mol Biol Rep*, 2014, 41(5): 3279-3286.
- [21] SCHILLING D, THOMAS K, NIXDORFF K, et al. Toll-like receptor 4 and Toll-IL-1 receptor domain-containing adapter protein (TIRAP)/myeloid differentiation protein 88 adapter-like (Mal) contribute to maximal IL-6 expression in macrophages [J]. *J Immunol*, 2002, 169(10): 5874-5880.
- [22] TAN J N, LI L, SHI W J, et al. Protective effect of 2-hydroxymethyl anthraquinone from *Hedyotis diffusa* willd. in lipopolysaccharide-induced acute lung injury mediated by TLR4-NF- κ B pathway [J]. *Inflammation*, 2018, 41(6): 2136-2148.
- [23] ZHANG Y, PIZZUTE T, PEI M. A review of crosstalk between MAPK and Wnt signals and its impact on cartilage regeneration [J]. *Cell Tiss Res*, 2014, 358(3): 633-649.
- [24] CHAI X, ZHANG Z F, YIN P, et al. Comparative study on antitumor activity of active ingredients in *Oldenlandia diffusa* [J]. *J Logistics Univ PAP(Med Sci)* (武警后勤学院学报: 医学版), 2016, 25(5): 350-353.
- [25] WEI L H, LIN M H, YANG H, et al. Effect of ethanol extract of *Hedyotis diffusa* willd. on inhibiting lymphangiogenesis in colorectal cancer [J]. *Rehabil Med(康复学报)*, 2018, 28(5): 30-36.
- [26] LAI Z J. *Hedyotis diffusa* Willd. inhibits lymphangiogenesis in colorectal cancer via regulating VEGF-C/PI3K/AKT pathway [D]. *Fujian Univ Tradit Chin Med*, 2017.
- [27] LAI Z J, YAN Z K, JIN Y Y, et al. Effect of *Hedyotis diffusa* Willd. on expression of ABC transporter in drug resistance xenograft of colorectal cancer in nude mice [J]. *Mod J Integr Chin Tradit West Med(现代中西医结合杂志)*, 2017, 26(9): 913-916, 1020.
- [28] JIN Y Y, LIN S, YANG H, et al. Inhibition of *Hedyotis diffusa* Willd. on colorectal cancer cell metastasis via regulating TGF- β /Smad signaling pathway-mediated by EMT [J]. *World J Integr Tradit West Med(世界中西医结合杂志)*, 2018, 13(8): 1090-1094.
- [29] JIN Y Y, LI Q Y, LAI Z J, et al. *Hedyotis diffusa* willd. increase drugs accumulation by regulating hedgehog pathway in drug resistant colorectal cancer cells [J]. *Rehabil Med(康复学报)*, 2016, 26(3): 34-39.
- [30] YAN Z K, LAI Z J, JIN Y Y, et al. *Hedyotis diffusa* Willd. suppress the HCT-8/5-FUR resistant X enograft in nude mice via inhibiting activation of multiple signaling pathways [J]. *Anti-tumor Pharm(肿瘤药学)*, 2016, 6(4): 256-260.
- [31] FENG J Y, JIN Y Y, PENG J, et al. *Hedyotis diffusa* willd. extract suppresses colorectal cancer growth through multiple cellular pathways [J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(6): 8197-8205.
- [32] LAI Z J, YAN Z K, CHEN W J, et al. *Hedyotis diffusa* Willd.

- suppresses metastasis in 5-fluorouracil-resistant colorectal cancer cells by regulating the TGF- β signaling pathway [J]. Mol Med Rep, 2017, 16(5): 7752-7758.
- [33] KIM K, SHIN E A, JUNG J H, et al. Ursolic acid induces apoptosis in colorectal cancer cells partially via upregulation of MicroRNA-4500 and inhibition of JAK2/STAT3 phosphorylation [J]. Int J Mol Sci, 2018, 20 (1): 114.
- [34] LEE S, SHIM J H, GIM H, et al. Ethanol extract of *Oldenlandia diffusa*-an effective chemotherapeutic for the treatment of colorectal cancer in humans: -anti-cancer effects of *Oldenlandia diffusa* [J]. J Pharmacopunct, 2016, 19(1): 51-58.
- [35] LI Q Y, LAI Z J, YAN Z K, et al. *Hedyotis diffusa* Willd. inhibits proliferation and induces apoptosis of 5-FU resistant colorectal cancer cells by regulating the PI₃K/AKT signaling pathway [J]. Mol Med Report, 2017: 358-365.
- [36] YAN Z K, FENG J Y, PENG J, et al. Chloroform extract of *Hedyotis diffusa* Willd inhibits viability of human colorectal cancer cells via suppression of AKT and ERK signaling pathways [J]. Oncol Lett, 2017, 14(6): 7923-7930.
- [37] LU P H, CHEN M B, JI C, et al. Aqueous *Oldenlandia diffusa* extracts inhibits colorectal cancer cells via activating AMP-activated protein kinase signaling [J]. Oncotarget, 2016, 7 (29): 45889-45900.
- [38] GUO H M, ZHAO D, CAO L, et al. *Hedyotis diffusa* Willd promotes the apoptosis of lung cancer cells by inhibiting MAPK pathway [J]. Pharmaceutical Clin Res(药学与临床研究), 2019(1): 5-9.
- [39] LI J L. Effect and possible mechanism of the flavonoids from *Hedyotis diffusa* Willd. and cisplatin on proliferation and apoptosis of lung cancer A549 cells [D]. University of South China, 2018.
- [40] SU X, LI Y P, JIANG M, et al. Systems pharmacology uncover the mechanism of anti-non-small cell lung cancer for *Hedyotis diffusa* Willd. [J]. Biomed Pharmacother, 2019(109): 969-984.
- [41] SUN C, WU M J, JIANG Z Q, et al. Effective components 2-hydroxyl group-3-tectoquinone of Herba *Hedyotis* inducing liver cancer cells apoptosis by IL-6/STAT3 signaling pathway [J]. China J Tradit Chin Med Pharm(中华中医药杂志), 2018, 33(12): 5346-5350.
- [42] ZHAO X Y, WU C Q, REN X Y, et al. A polysaccharide from *Hedyotis diffusa* induces apoptosis and inhibits migration in Hep-2 cells [J]. J Otolaryngol Ophthalmol Shandong Univ(山东大学耳鼻喉眼学报), 2018, 32(2): 84-87.
- [43] LI Y L, ZHANG J L, MIN D, et al. Anticancer effects of 1, 3-dihydroxy-2-methylanthraquinone and the ethyl acetate fraction of *Hedyotis diffusa* Willd against HepG2 carcinoma cells mediated via apoptosis [J]. PLoS One, 2016, 11(4): e0151502. Doi:10.1371/journal.pone.0151502.
- [44] WANG Y, SONG Z, KANG A W, et al. An experimental study on the effects of *Hedyotis diffusa* extracts on the proliferation and apoptosis of MCF-7 breast cancer cells [J]. Prog Mod Biomed(现代生物学进展), 2018, 18(16): 3007-3011.
- [45] SONG Z, WANG Y, LU C R, et al. An experimental study on the therapeutic effects of *Hedyotis diffusa* extracts on the breast cancer in tumor-bearing mice [J]. Prog Mod Biomed(现代生物学进展), 2018, 18(15): 2801-2805.
- [46] DU J Y, XU Y, WANG N. Mechanism of active fractions from *Hedyotis diffusa* Herba-*Scutellariae* *Barbatae* Herba in inducing apoptosis of MDA-MB-231 cells [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae(中国实验方剂学杂志), 2018, 24(17): 99-107.
- [47] CHUNG T W, CHOI H, LEE J M, et al. *Oldenlandia diffusa* suppresses metastatic potential through inhibiting matrix metalloproteinase-9 and intercellular adhesion molecule-1 expression via p38 and ERK1/2 MAPK pathways and induces apoptosis in human breast cancer MCF-7 cells [J]. J Ethnopharmacol, 2017(195): 309-317.
- [48] JIAO K H, SHAO S L, CHEN L, et al. *Hedyotis diffusa* induce apoptosis of the gastric cancer SGC-7901 cell [J]. Genom Appl Biol(基因组学与应用生物学), 2018, 37(7): 3060-3065.
- [49] 江静, 肖刚, 侯俊明. 基于 CASPASE 信号通路探讨白花蛇舌草调控胃癌凋亡的影响[J]. 四川中医, 2018, 36(3): 65-67.
- [50] 王秋兰, 薛永杰, 韩涛. 胃癌中 CLIC4 蛋白表达及白花蛇舌草总黄酮对其表达的影响[J]. 临床与实验病理学杂志, 2016, 32(6): 681-684.
- [51] GAO X M. Effects and mechanisms of total flavones of *Oldenlandia diffusa* Willd(FOD) on inducing apoptosis of human gastric carcinoma BGC-823 cells [D]. Lanzhou Univ, 2016.
- [52] LIU X K, WU J R, ZHANG D, et al. Network pharmacology-based approach to investigate the mechanisms of *Hedyotis diffusa* Willd. in the treatment of gastric cancer [J]. Evid-Based Complem Altern Med, 2018(2018): 7802639.
- [53] ZHANG L C, ZHAO J F, SUN J J, et al. Effects of ethanol extracts of *Hedyotis diffusa* Herba on *in-vitro* proliferation of human renal cancer 786-0 cells and growth of mouse renal cancer 786-0 cell tumor xenograft [J]. Shandong Med J(山东医药), 2017, 57(23): 20-23.
- [54] ZHOU J, ZHAO P. Effect of *Hedyotis diffusa* on expressions of apoptosis related protein Fas, caspase 3 and caspase 7 in renal cell carcinoma of model mice [J]. Chin J Biochem Pharm(中国生化药物杂志), 2016, 36(12): 37-40+45.
- [55] NAN X H, YU F, TIAN H, et al. *Herba Hedyotis diffusa* induces human bladder cancer T24 cells apoptosis through inhibiting JAK2/STAT3 signaling pathways [J]. J China Prescription Drug(中国处方药), 2018, 16(3): 31-32.
- [56] CHENG W, HAN C, FAN Y H. *Herba Hedyotis diffusa* induces human bladder cancer T24 cells apoptosis through inhibiting JAK2/STAT3 signaling pathways [J]. Hainan Med J(海南医学), 2017, 28(1): 14-16.
- [57] NAN X H, YU F, TIAN H, et al. Inhibitory effect of *Hedyotis diffusa* on proliferation of bladder cancer cell line EJ and its mechanism [J]. China Foreign Med Treat(中外医疗), 2018, 37(1): 1-3.
- [58] FENG Y G, CAO H W, CHEN L, et al. The effect of *Hedyotis diffusa* extract on proliferation and apoptosis of prostate cancer cell line DU145 [J]. Acta Chin Med(中医学报), 2017, 32(6): 914-917.
- [59] 文雪梅, 陈瑛, 李婷, 等. 白花蛇舌草对宫颈癌细胞增殖、

- 凋亡及 Ki-67 表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(3): 561-563.
- [60] PANG Y N, GUO J, YAN H, et al. The component analysis of petroleum ether extract in *Scutellariae barbatae*, *Hedyotis diffusa* and the herb pair and the investigation of anti-endometrial cancer cells activity [J]. J Chin Med Mater (中药材), 2016, 39(4): 789-794.
- [61] PU F F, CHEN F X, LIN S, et al. The synergistic anticancer effect of cisplatin combined with *Oldenlandia diffusa* in osteosarcoma MG-63 cell line *in vitro* [J]. Oncotargets Ther, 2016(9): 255-263.
- [62] WANG J, HE X, LIU Y Y, et al. Clinical efficacy of herb pairs of American ginseng and *Hedyotis diffusa* combined with chemotherapy on advanced esophageal adenocarcinoma and its effect on UHRF1 expression [J]. Mod J Integr Chin Tradit West Med(现代中西医结合杂志), 2018, 27(36): 4003-4006, 4036.
- [63] 王晓晨, 吉爱国. NF- κ B 信号通路炎症反应[J]. 生理科学进展, 2014, 45(1): 68-71.
- [64] FAN Y H, MAO R F, YANG J H. NF- κ B and STAT3 signaling pathways collaboratively link inflammation to cancer [J]. Protein Cell, 2013, 4(3): 176-185.
- [65] KIM E K, CHOI E J. Compromised MAPK signaling in human diseases: an update [J]. Arch Toxicol, 2015, 89(6): 867-882.
- [66] BUROTTO M, CHIOU V L, LEE J M, et al. The MAPK pathway across different malignancies: A new perspective [J]. Cancer, 2014, 120(22): 3446-3456.
- [67] SUI H, FAN Z Z, LI Q. Signal transduction pathways and transcriptional mechanisms of ABCB1/pgp-mediated multiple drug resistance in human cancer cells [J]. J Int Med Res, 2012, 40(2): 426-435.
- [68] WANG C H, YAO H, CHEN L N, et al. CD147 induces angiogenesis through a vascular endothelial growth factor and hypoxia-inducible transcription factor 1 α -mediated pathway in rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Rheum, 2012, 64(6): 1818-1827.
- [69] GROH A, JAHN K, BURKERT A, et al. Epigenetic regulation of the promoter region of vascular endothelial growth factor-A and nerve growth factor in opioid-maintained patients [J]. Eur Addict Res, 2017, 23(5): 249-259.
- [70] FANG W B, MAFUVADZE B, YAO M, et al. TGF- β negatively regulates CXCL1 chemokine expression in mammary fibroblasts through enhancement of Smad2/3 and suppression of HGF/c-met signaling mechanisms [J]. PLoS One, 2015, 10(8): e0135063.
- [71] BANDAPALLI O R, EHLMANN F, EHEMANN V, et al. Down-regulation of CXCL1 inhibits tumor growth in colorectal liver metastasis [J]. Cytokine, 2012, 57(1): 46-53.
- [72] TAN J, LI L, SHI W, et al. Protective Effect of 2-hydroxymethyl anthraquinone from *Hedyotis diffusa* Willd. in lipopolysaccharide-induced acute lung injury mediated by TLR4-NF- κ B pathway [J]. Inflammation, 2018, 41(6): 2136-2148.

收稿日期: 2019-09-09
(本文责编: 曹粤锋)