

酚酸类化合物抗肝细胞癌作用机制及应用的研究进展[△]

赵健^{1*}, 张露滢², 李婉莹³, 陈浩坤³, 曾榛³, 李赫伟⁴, 宋家乐^{3,5#} (1. 桂林医学院药学院, 广西桂林 541100; 2. 桂林医学院基础医学院, 广西桂林 541100; 3. 桂林医学院公共卫生学院, 广西桂林 541100; 4. 桂林医学院科技处, 广西桂林 541100; 5. 桂林医学院第二附属医院临床营养科, 广西桂林 541100)

中图分类号 R735.7; R961 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)17-2163-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.17.21

摘要 目的: 总结酚酸类化合物抗肝细胞癌作用机制的研究进展。方法: 以“酚酸”“肝细胞癌”“抗癌机制”“Hepatocellular carcinoma”“HCC”“Phenolic acid”“Anti-cancer mechanism”等为关键词, 在中国知网、万方数据、维普网、PubMed等数据库中组合查询2000年1月—2020年4月发表的相关文献, 对酚酸类化合物抗肝细胞癌的作用机制, 以及在药物研发中的应用进行综述。结果与结论: 酚酸类化合物主要通过阻滞细胞周期, 减缓细胞有丝分裂速率, 调节上皮-间质转化相关分子抑制肝癌细胞侵袭和转移, 通过调控微管相关蛋白轻链3(LC3)-II信号通路促进肝癌细胞自噬, 以及激活胱天蛋白酶3(Caspase-3)诱导肝癌细胞凋亡。其作用机制主要是抑制肝癌细胞增殖(如柯里拉京、齐墩果酸、藤黄酸、熊果酸等)、抑制肝癌细胞侵袭和转移(如银杏酸、科罗索酸、藤黄酸等)、促进肝癌细胞自噬(如松萝酸、鼠尾草酸、甘草次酸等)、诱导肝癌细胞凋亡(如土荆酸乙酯、没食子酸、柯里拉京等)等; 同时, 酚酸类化合物在抗肝癌药物研发中具有降低化疗药物对正常组织器官的毒副作用以及提高其抗癌活性等作用(如齐墩果酸纳米粒、熊果酸纳米粒、熊果酸纳米粒等)。但是, 由于酚酸类化合物抗肝细胞癌机制复杂, 常激活多条通路协同发挥抗肿瘤作用, 因此其作用机制尚需更深入研究。

关键词 酚酸类化合物; 肝细胞癌; 作用机制; 应用

肝癌是一种常见的消化系统恶性肿瘤, 其大部分属于肝细胞癌(Hepatocellular carcinoma, HCC), 后文简称为肝癌。据世界卫生组织(WHO)统计, 2018年全球新发肝癌约84.1万例, 其中中国新发病例数占46.7%^[1]。肝癌的发病原因至今尚不明确, 大量研究表明, 病毒感染、黄曲霉毒素、血脂紊乱、酒精、遗传因素、高血压、性激素紊乱等均与肝癌的发生密切相关^[2-3]。目前, 临床仍以手术为肝癌的主要治疗手段, 但由于肝癌发病早期病情隐匿, 且无明显症状, 确诊时多已为中晚期或发生转移, 故术后患者的满意度及生存率均较差, 因此积极寻找有效的肝癌防治药物是目前研究的热点。

[△] 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No.81560530, No.81760589, No.81960590); 人力资源社会保障部高层次留学人才回国资助计划(No.人社厅函[2019]160号); 教育部区域性高发肿瘤早期防治重点实验室开放课题(No.GKE2018-KF03); 广西自然科学基金资助项目(No.2020GXNSFAA159160); 广西高等学校千名中青年骨干教师培育计划资助项目(No.桂教人[2018]18号); 广西高校中青年教师科研基础能力提升项目(No.2019KY0523); 桂林医学院引进人才科研启动基金(No.04010150001); 桂林医学院中青年教职工科研能力提升项目(No.2018glmcy079)

* 硕士研究生。研究方向: 临床药学。E-mail: zhjian1020@163.com

通信作者: 副教授, 硕士生导师, 博士。研究方向: 营养与疾病预防。E-mail: songjiale@glmc.edu.cn

酚酸类化合物广泛分布于自然界中, 属植物次生代谢物, 按其结构的不同可分为羟基苯甲酸型和羟基肉桂酸型。常见的羟基苯甲酸型包括没食子酸、鞣花酸、银杏酸等; 羟基肉桂酸型包括绿原酸、咖啡酸、丹酚酸等。酚酸类化合物作用多样, 具有抗菌^[4]、抗病毒^[5]、抗氧化^[6]等生物学活性。近年来发现酚酸类化合物可通过阻滞细胞周期, 减缓细胞有丝分裂速率, 激活白介素相关因子、p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)等信号通路抑制肝癌细胞增殖; 通过调节血管内皮细胞生长因子(VEGFR)、基质金属蛋白酶(MMPs)信号通路及其下游因子调控上皮-间质转化相关分子抑制肝癌细胞侵袭和转移; 通过调控LC3-II、磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K/Akt/mTOR)等信号通路促进肝癌细胞自噬, 以及影响p53、凋亡前体蛋白(Bax)、MAPK等信号因子, 激活胱天蛋白酶3(Caspase-3)诱导肝癌细胞凋亡; 同时酚酸类化合物在抗肝癌药物研发中具有降低化疗药物对正常组织器官的毒副作用以及提高其抗癌活性等作用^[7]。因此, 笔者以“酚酸”“肝细胞癌”“抗癌机制”“Hepatocellular carcinoma”“HCC”“Phenolic acid”“Anti-cancer mechanism”等为关键词, 在中国知网、万方数据、维普网、PubMed等数据库中组合查询2000年1月—2020年4月发表的相关文献。本文

就近年来酚酸类化合物抗肝癌作用机制及应用方面取得的研究进展作一综述,旨在为肝癌的临床防治提供更多的理论依据。

1 酚酸类化合物抗肝癌的主要机制

1.1 抑制肝癌细胞的增殖

阻滞肿瘤细胞的细胞周期对抑制肿瘤细胞生长具有重要的作用。细胞分裂周期蛋白2(Cdc2)是一种重要的细胞周期调节因子,是丝氨酸/苏氨酸(Ser/Thr)蛋白激酶家族成员,在调控细胞增殖、分化、细胞周期活动中发挥关键作用^[8]。细胞周期蛋白B1(Cyclin B1)与Cdc2结合形成Cyclin B1/Cdc2复合物后可加速细胞的有丝分裂^[9]。Ming Y等^[10]发现,采用柯里拉京处理肝癌SMMC-7721细胞24 h后,细胞周期阻滞于G₂/M期,细胞内Cyclin B1与Cdc2蛋白的表达水平显著下降,这提示柯里拉京可通过调控Cyclin B1/Cdc2复合物的生成,从而抑制肝癌细胞生长。低浓度的齐墩果酸同样具有抑制Cyclin B1/Cdc2复合物生成的作用,可使肝癌Bel-7402细胞阻滞于G₂/M期,减缓其进行有丝分裂,从而抑制Bel-7402细胞增殖^[11]。高表达的UNC119蛋白可通过分泌型糖蛋白/β-连环蛋白(Wnt/β-catenin)信号通路促进恶性肿瘤的增殖^[12],而藤黄酸可通过抑制细胞内UNC119蛋白的表达,抑制糖原合成酶激酶3β(GSK-3β)/β-catenin信号通路,阻滞肝癌Hep3B细胞周期于G₀/G₁期,抑制其增殖,从而实现抗肿瘤作用^[13]。

此外,酚酸类化合物可通过干扰、调控细胞增殖的相关信号通路发挥抗肿瘤作用,如通过p38 MAPK信号通路可调节核内转录因子的活性,从而调控氧化应激、炎症、增殖、凋亡等多种生物学功能^[14]。研究发现,熊果酸可增加胰岛素样生长因子结合蛋白1(IGFBP1)及其下游转录因子叉头蛋白转录因子O3a(FOXO3a)的表达,促进p38 MAPK磷酸化,进而抑制肝癌HepG2、Bel-7402细胞的增殖活性^[15]。同时,熊果酸可通过激活胆固醇调节元件蛋白2(SREBP-2)的表达,增加胆固醇在细胞内的合成,减弱增殖相关信号的传导,从而抑制肝癌细胞的增殖^[16]。绿原酸可通过下调细胞外调节蛋白激酶的蛋白表达,抑制MAPK信号通路,阻滞HepG2细胞周期于S期,从而抑制其生长。绿原酸可通过下调HepG2移植瘤裸鼠肿瘤组织中基质金属蛋白酶2(MMP-2)的蛋白水平,降低MMP-2与组织抑制剂金属蛋白酶2(TIMP-2)的比值,抑制细胞外基质降解,发挥肿瘤的抑制作用^[17]。此外,没食子酸可通过调控白细胞介素(IL)-8的水平,从而抑制HepG2细胞增殖^[18];绿原酸联合5-氟尿嘧啶可抑制HepG2、Hep3B细胞增殖^[19];柯里拉京联合顺铂能抑制Hep3B细胞增殖^[20]。上述研究

均证明,部分酚酸类化合物对肝癌细胞的抑制作用与其调控增殖相关信号通路的传导有关。具有抑制肝癌细胞增殖作用的酚酸类化合物详见表1。

表1 具有抑制肝癌细胞增殖作用的酚酸类化合物

酚酸类化合物	剂量	细胞或动物模型	检测相关靶点	参考文献
柯里拉京	10~160 μmol/L	SMMC-7721、Bel7402、HCC-97H细胞	Akt、磷酸化(p)-Akt、Cdc2、Cyclin B1、p53、p-p53、p21cip1	[10]
齐墩果酸	10~30 mg/kg	裸鼠	p21、Cyclin B1、p-cdk1、p-cdc25c、p-chk1	[11]
藤黄酸	0.75~3.00 μmol/L	HepG2、Hep3B、SK-Hep1、SMMC-7721、MHCC-LM3细胞	p21、p27、Rb、p-Rb、p-GSK3β、GSK3β、β-catenin、核纤层蛋白(Lamin A)、p-CDK2、p-CDK4、p-CDK6、Cyclin A、Cyclin D1、Cyclin E、UNC119	[13]
熊果酸	2~8 mg/kg	裸鼠	UNC119、β-catenin、p-Rb、Cyclin D1、Ki-67	
熊果酸	5~30 μmol/L	HepG2、Bel7402、MHCC-97H、MHCC-97L细胞	p-p38 MAPK、p38 MAPK、IGFBP1、FOXO3a	[15]
熊果酸	25~50 mg/kg	裸鼠	p-p38 MAPK、IGFBP1、FOXO3a	
熊果酸	5~40 μmol/L	Hep3B、SK-Hep1、Huh7、A549、H1666、MCF7、MDA-MB-231细胞	FDPS、3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶(HMGCR)、羟甲基戊二酰辅酶A合酶1(HMGCS1)、SREBP-2、p-Akt、丝裂原活化蛋白激酶激酶(MEK)、Akt、p-MEK、细胞外信号调节激酶(ERK)1/2、p-ERK1/2、p-GSK-3β	[16]
绿原酸	60~1 000 μmol/L	HepG2细胞	ERK1/2、p-ERK1/2、MMP-2、TIMP-2	[17]
绿原酸	30~120 mg/kg	裸鼠	ERK1/2、p-ERK1/2、MMP-2、MMP-9、TIMP-2	
没食子酸	225~800 μmol/L	HepG2细胞	IL-6、IL-8、IL-10、IL-12	[18]
绿原酸	125~250 μmol/L	HepG2、Hep3B细胞	ERK1/2、p-ERK1/2	[19]
柯里拉京	20~100 μmol/L	Hep3B细胞		[20]

1.2 抑制肝癌细胞的侵袭和转移

侵袭和转移是指肿瘤细胞从原发病灶脱落,穿越基底膜进入血液或淋巴系统,并随血液和淋巴扩散至全身各组织器官的多因素、多步骤共同参与调控的复杂生物学过程,是恶性肿瘤重要的生物学特性之一^[21]。MMPs是具有降解基底膜及细胞外基质能力的一类蛋白水解酶,与肿瘤的侵袭和转移密切相关。基底膜的主要成分是IV型胶原蛋白,MMP-2和MMP-9均为IV型胶原蛋白的特异性降解酶,有助于肿瘤细胞突破基底膜发生侵袭和转移^[22]。体外研究发现,银杏酸能上调HepG2细胞中E-钙黏蛋白(E-cadherin)与紧密连接蛋白1(ZO-1)的表达,并抑制MMP-2、MMP-9、波形蛋白(Vimentin)、N-cadherin的表达,通过调控上皮-间质转化相关分子活化起到抑制肝癌细胞侵袭和转移的作用^[23]。血管内皮细胞生长因子受体2/酪氨酸激酶/黏着斑激酶(VEGFR2/Src/FAK)是血管内皮生长因子跨膜信号传递中的一条下游通路,与细胞增殖、转移及浸润等多种生物学行为

密切相关^[24]。科罗素酸可通过抑制 VEGFR2/Src/FAK/Cdc42 轴中 VEGFR2 磷酸化,下调酪氨酸蛋白激酶表达,减少 FAK 磷酸化,降低 Cdc42 蛋白表达,抑制肌动蛋白重排,最终抑制肝癌 Huh7 细胞的转移^[25]。此外,整合素 β_1 (Integrin β_1) 和 Ras homologous (Rho) 也参与肿瘤的侵袭和转移: Integrin β_1 负责调节细胞形态以及细胞与细胞外基质之间的黏附作用; Rho 作为重要的分子开关,通过促进应力纤维的形成和伸展、肌动蛋白束收缩,进而影响细胞极性、形态、侵袭和转移等多种重要的细胞活动^[26-27]。Park MS 等^[28]发现,藤黄酸通过下调 Integrin β_1 和 RhoA 等蛋白表达,抑制 Integrin β_1 /Rho 家族介导的信号通路,抑制细胞骨架和肌动蛋白重排,并能通过降低 MMP-2、MMP-9 以及核因子 κ B (NF- κ B) 蛋白表达,从而抑制高转移性肝癌 SK-Hep1 细胞的侵袭和转移。具有抑制肝癌细胞侵袭和转移作用的酚酸类化合物详见表 2。

表 2 具有抑制肝癌细胞侵袭和转移作用的酚酸类化合物

酚酸类化合物	剂量	细胞或动物模型	检测相关靶点	参考文献
银杏酸	5~100 μ mol/L	HepG2 细胞	MMP-2、MMP-9、E-cadherin、ZO-1、Vimentin、N-cadherin、p-cleaved-间质表皮转化因子(Met)、Total-cleaved-Met、肝细胞生长因子(HGF)	[23]
	50 mg/kg	裸鼠	E-cadherin、N-cadherin、p-c-Met、Total-cleaved-Met、HGF	
科罗素酸	1~100 μ mol/L	Huh7、HepG2、Hep3B 细胞	p-Src、Src、FAK、p-FAK、VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3、p-VEGFR2、active-cdc42、Cdc42、active-RhoA、RhoA、Ras 相关 C3 肉毒素底物(Rac)、active-Rac、actin、纤维形肌动蛋白(F-actin)、球形肌动蛋白(G-actin)	[25]
藤黄酸	0.2~1.2 μ mol/L	SK-Hep1 细胞	p-FAK、MMP-2、MMP-9、NF- κ B、p-NF- κ B、p-Src、Atp-2、PI3K、Akt、p-Akt、Cdc42、WAVE-2、Rac1、RhoA、Integrin β_1 、核转录因子- κ B 抑制蛋白(I κ B α)、p-I κ B α 、I κ B 激酶 α 催化亚基(IKK α)、I κ B 激酶 β 催化亚基(IKK β)	[28]

1.3 促进肝癌细胞自噬

自噬是一种由溶酶体介导的高保守性细胞的死亡过程,其通过细胞组分的自我分解或清除受损细胞器来维持细胞内稳态。LC3- II 在自噬中发挥关键作用,是自噬启动的标志性蛋白之一^[29]。Yurdaçan B 等^[30]发现,经松萝酸处理后肝癌 HepG2、SNU-449 细胞中 LC3- II 蛋白的表达水平显著提高,细胞内双层膜结构形成自噬囊泡,从而诱发细胞自噬。Wu Q 等^[31]通过耐索拉非尼人肝癌 HCO2 细胞和索拉非尼敏感人肝癌 Huh7 细胞的研究发现,鼠尾草酸和维生素 D 联合索拉非尼可通过激活 LC3 蛋白,促进肝癌细胞自噬的发生。尽管大部分研究显示,酚酸类化合物可诱发杀伤性自噬效应,但在某些情况下,酚酸类化合物也表现为保护性自噬。韦庆祝

等^[32]以甘草次酸联合胺碘酮处理 HepG2 细胞时发现,甘草次酸能诱导 HepG2 细胞通过提高 LC3- II 蛋白水平启动自噬,从而减缓胺碘酮造成的细胞毒性损伤,发挥保护细胞的作用。

mTOR 是细胞自噬中重要的负性调节因子,可由 PI3K/Akt、MAPK 等上游信号通路进行调控,当其受抑制时可促进自噬活动^[33]。研究提示,齐墩果酸可通过调控肝癌细胞内活性氧的水平,影响细胞内的氧化应激反应,抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路,使 LC3- II 表达水平升高,从而诱发自噬^[34]。丹酚酸 B 可通过抑制 Akt/mTOR 信号通路诱导 SK-Hep1、Bel-7402 细胞发生自噬,并通过线粒体凋亡途径诱发肝癌细胞凋亡,与自噬协同发挥抗肿瘤作用^[35]。此外,积雪草酸也能负调控 mTOR 的表达,通过非 p53 依赖方式激活 LC3- II 蛋白表达来增强 SMMC-7721 细胞自噬^[36]。具有促进肝癌细胞自噬作用的酚酸类化合物详见表 3。

表 3 具有促进肝癌细胞自噬作用的酚酸类化合物

酚酸类化合物	剂量	细胞或动物模型	检测相关靶点	参考文献
松萝酸	6.25~100.00 μ mol/L	HepG2、SNU-449	LC3- II	[30]
鼠尾草酸	10 μ mol/L	Huh7、HCO2 细胞	LC3- I、LC3- II、Cleaved-caspase-9、Cleaved-caspase-3、BIM、p62、Atg3、Beclin 1	[31]
甘草次酸	10~200 μ mol/L	HepG2 细胞	LC3- I、LC3- II、p62、Beclin 1	[32]
齐墩果酸	1~100 μ mol/L	HepG2、SMMC-7721 细胞	LC3- I、LC3- II、p-PI3K、p-Akt、p-mTOR、p-起始因子 4E 结合蛋白 1(4EBP1)、p62、Beclin 1、p-核糖体蛋白 S6 激酶 B 1(RPS6KB1)	[34]
丹酚酸 B	25~400 μ mol/L	Bel7402、SK-Hep1 细胞	Cleaved-聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)、Cleaved-caspase-9、Cleaved-caspase-3、p62、LC3- I、LC3- II、ATG6、Beclin 1、p-Akt、Akt、p-mTOR、mTOR、p-核糖体蛋白 S6 激酶(P70S6K)、p-4EBP1、Cyto C	[35]
积雪草酸	20~60 μ mol/L	SMMC-7721 细胞	LC3- I、LC3- II、p-mTOR、mTOR、p62、p53	[36]

1.4 诱导肝癌细胞凋亡

细胞凋亡又称 I 型程序性细胞死亡,是指在一定的生理和病理条件下通过严密的基因调控,自发、有序地清除细胞,以维持机体内环境稳态的过程。在细胞中,线粒体是调节细胞凋亡的主要细胞器,线粒体凋亡通路可被多种刺激激活,如紫外线、内质网应激和 DNA 断裂等,这些刺激最终导致线粒体膜结构发生改变而引起凋亡^[37]。酚酸类化合物主要通过线粒体凋亡信号通路诱导肝癌细胞发生凋亡,例如 Zhang H 等^[38]发现,土荆皮乙酸能够抑制 Akt/GSK-3 β / β -catenin 信号通路,通过上调 Bax 和 Caspase-3 的表达,并下调 PARP 蛋白表达,通过线粒体凋亡途径来诱发肝癌 HepG2、SK-Hep1、Huh7 细胞等发生凋亡。同时,没食子酸也能诱导肝癌 SMMC-

7721 细胞发生线粒体途径凋亡,从而抑制其增殖^[39-40]。此外,Deng Y 等^[41]发现,柯里拉京通过 p53 蛋白和细胞色素 C 介导线粒体凋亡途径,来诱导肝癌细胞发生凋亡,且能通过外源性死亡受体凋亡途径引起肝癌细胞凋亡,其作用机制与提高凋亡调控蛋白 Fas 的表达水平、引起 Caspase-8 活化有关。

有研究发现,酚酸类化合物联合放化疗可以增强肿瘤细胞对放化疗治疗的敏感性,例如 Zhong C 等^[42]研究发现,鞣花酸可通过介导细胞色素 C 启动线粒体凋亡途径,诱发 HepG2、SMMC-7721 细胞凋亡,显著增强鞣花酸联合阿霉素(DOX)的抗癌活性;而在裸鼠肝癌皮下瘤模型中发现,鞣花酸联合低剂量 DOX 可显著抑制皮下瘤的增长,并降低高剂量 DOX 对心肌的损伤。在桂皮酸联合顺铂干预肝癌 MHCC97 细胞的研究中发现,两者联用能够通过 Caspase-3 依赖途径诱导凋亡发生,明显抑制 MHCC97 细胞增殖,从而发挥抗肿瘤作用^[43]。而在射线辐射的 HepG2 细胞模型中,鞣花酸预处理组相较未处理组的细胞存活率降低 30% 以上,其作用机制与促进细胞氧化应激反应、促凋亡蛋白 Bax 和凋亡效应蛋白 Caspase-3 的活化有关^[44]。

此外,酚酸类化合物杀伤肝癌细胞的作用机制是通过多条通路协同作用实现的。MAPK 信号通路在调控细胞炎症反应、应激反应、生长发育、死亡等生理过程中发挥重要作用,部分酚酸类化合物通过激活 MAPK 信号通路来诱导肝癌细胞发生凋亡^[45]。Yurdacan B 等^[46]研究发现,松萝酸联合索拉非尼可通过抑制 MAPK 通路中酪氨酸激酶和 Ser/Thr 激酶,来诱发 HepG2、SNU-449 细胞凋亡。p38 MAPK 和 ERK1/2 是 MAPK 信号通路的两条主要途径,经藤黄酸处理后的 HepG2 细胞线粒体膜结构呈肿胀、破裂,细胞核呈浓缩、碎裂等凋亡表现;进一步研究发现,藤黄酸可通过激活 p38 MAPK 和 ERK1/2 及其下游蛋白分子,诱导肝癌细胞经线粒体凋亡途径发生凋亡^[47]。Roy G 等^[48]用毛冬青酸干预 HepG2、SMMC-7721 细胞后发现,毛冬青酸可显著提高自噬和凋亡相关蛋白的表达,影响肝癌细胞增殖,其关键作用机制在于激活 MAPK 和 Akt/mTOR 自噬通路的传导,这一结果也表明毛冬青酸是一种潜在的多靶点肿瘤抑制剂。具有诱导肝癌细胞凋亡作用的酚酸类化合物详见表 4。

2 酚酸类化合物在抗肝癌药物研发中的应用

酚酸类化合物的抗肿瘤效果明显,但存在部分酚酸类化合物溶解度较差及生物利用度不高等问题,因此积极寻找有效的载药体系、提高其生物利用度、降低肝癌放化疗的毒副作用显得尤为重要。齐墩果酸属五环三萜类化合物,具有抗炎、抗肿瘤、降糖等多种药理活性,

表 4 具有诱导肝癌细胞凋亡作用的酚酸类化合物

酚酸类化合物	剂量	细胞或动物模型	检测相关靶点	参考文献
土荆酸乙酯	0.1~20 μmol/L	Hub7、HepG2、SK-Hep1 细胞	p21、Bax、Bcl-2、PARP、Cleaved-PARP、Caspase-3、Cleaved-caspase-3、Akt、p-Akt、Src、p-Tyr-Src、p-Tyr-EGFR、EGFR、信号转导和转录激活因子 3(stat3)、p-Tyr-stat3、p-Ser-stat3、p-ERK、ERK、GSK3 β、p-GSK3 β、β-catenin、c-myc、Survivin、Cyclin D1	[38]
没食子酸	6~100 μg/mL	HepG2、SMMC-7721 细胞	Bcl-2、Bax、Caspase-3、Caspase-8、Caspase-9、Cytochrome C	[39]
没食子酸	3.125~50 μmol/L	SMMC-7721 细胞	p53	[40]
柯里拉京	6.25~100 μmol/L	SMMC-7721、Bel7402、MHCC-97H 细胞	t-Akt、p-Akt、p53、Bcl-2、生存素(Survivin)、Caspase-9、Cleaved-caspase-9、Caspase-3、Cleaved-caspase-3、Caspase-8、Cleaved-caspase-8、PARP、Cleaved-PARP、Fas、FasL、cyto C	[41]
鞣花酸	20~720 μmol/L	HepG2、SMMC-7721 细胞	PARP、Cleaved-PARP、Caspase-3、Cleaved-caspase-3、Caspase-9、Cleaved-caspase-9	[42]
桂皮酸	0.5~50 mg/kg	裸鼠	Ki-67、Cleaved-PARP	
鞣花酸	37.5~2 400 mg/L	MHCC-97 细胞	Cleaved-caspase-3	[43]
鞣花酸	10~200 μmol/L	HepG2 细胞	p53、p21、Bax、Bcl-2、MMP-9、环氧合酶 2(Cox-2)	[44]
松萝酸	1~100 μmol/L	HepG2、SNU-449 细胞	MAPK1、MAPK3、MAP2K3、PDGFR β	[46]
藤黄酸	0.75~12 μmol/L	HepG2 细胞	Cleaved-caspase-3、p-caspase-3、Cleaved-caspase-9、p-caspase-9、p-ERK1/2、ERK1/2、p38、p-p38、cyto C、Bax、Bcl-2	[47]
毛冬青酸	10~100 μmol/L	HepG2、SMMC-7721 细胞	Akt、p-Akt、Ki-67、Bax、Bcl-2、p-mTOR、mTOR、p-ERK1/2、ERK1/2、PARP、Cleaved-PARP、MMP-9、MMP-2、p38 MAPK、p-p38 MAPK、血小板-内皮细胞黏附分子(CD31)、Cleaved-caspase-3、p-caspase-3	[48]

但因其水溶性差、生物利用度低,限制了其临床应用的范围^[49-50]。Khan MW 等^[51]发现,微乳液法制备的齐墩果酸和顺铂碳酸钙纳米粒能够通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路并上调 p53 蛋白的表达,诱导 HepG2 细胞发生凋亡,抑制其增殖。Zhao R 等^[52]发现,纳米粒包封熊果酸和索拉非尼对 HCC 裸鼠肺部转移瘤具有较好的抑制效果。而采用超声震荡法包埋法制备的熊果酸纳米粒,也能抑制 SMMC-7721 细胞中 MMP-9 的活化,从而抑制细胞的侵袭和转移^[53]。

随着研究的深入,如绿原酸^[54]、齐墩果酸^[55]、甘草次酸^[56]等酚酸类化合物被制成片剂、注射剂,取得了更好的抗肿瘤效果。例如吴强等^[57]研究发现,相较于桂皮酸溶液,腹腔注射桂皮酸脂质体对裸鼠肝癌移植瘤表现出更好的抑制活性。肝素作为一种抗凝剂被广泛用于临床治疗中,有研究显示,肝素可有效抑制肝癌细胞的增殖和迁移等生物学行为^[58]。金小涵等^[59]将齐墩果酸脂质体与肝素脂质体注射到小鼠尾静脉后发现,脂质体联合

应用能有效抑制肝癌实体瘤的生长,与联合使用齐墩果酸和肝素溶液的对照组比较,脂质体联合应用组的效果更好,对肝癌细胞的抑制率提高了30%以上。Qian Z等^[60]采用I期临床试验对21名癌症晚期患者(包含2例肝癌患者)进行熊果酸脂质体多剂量给药治疗,使用低剂量注射给药时,未见患者发生明显不良反应;使用较高剂量口服给药时,参与试验的肝癌患者病情无明显变化,但有1例肺癌患者肿瘤明显缩小。该研究表明,酚酸类化合物具有潜在抗癌活性,对癌症晚期患者给予一定剂量治疗是安全的。酚酸类化合物在抗肝癌药物研发中的应用情况详见表5。

表5 酚酸类化合物在抗肝癌药物研发中的应用

酚酸类化合物	剂量	细胞或动物模型	检测相关靶点	参考文献
齐墩果酸纳米粒	82~272 $\mu\text{mol/mL}$	HepG2细胞	p53、Bax、Bcl-2、Caspase-3、Cyto-C、Bad、NF- κ B、X连锁凋亡抑制蛋白(XIAP)	[51]
熊果酸纳米粒	3~15 $\mu\text{mol/L}$	Hub7、HepG2、SMMC-7721、HeLa细胞		[52]
	16~20.5 mg/kg	裸鼠	EGFR、VEGFR2	
熊果酸纳米粒	1~50 $\mu\text{mol/L}$	SMMC-7721、HeLa细胞	MMP-9	[53]
	40 mg/kg	裸鼠		
桂皮酸脂质体	0.5~12 mmol/mL	SMMC-7721、Bel-7402细胞		[57]
	50 mg/kg	裸鼠		
齐墩果酸脂质体	40 $\mu\text{g/mL}$	HepG2、HCa-F细胞		[59]
	4 mg/kg	裸鼠		

3 结语

综上所述,酚酸类化合物因其低毒、高效、来源广泛等特点,已成为研究者关注的一类极具潜在开发价值的抗癌药物。近年来研究发现,酚酸类化合物抗肝癌具有多靶点、多步骤、多途径等特点,其作用主要通过抑制肝癌细胞增殖、抑制肝癌细胞侵袭和转移、促进肝癌细胞自噬、诱导肝癌细胞凋亡等机制实现;同时,酚酸类化合物在抗肝癌药物研发中具有降低化疗药物对正常组织器官的毒副作用以及提高其抗癌活性等作用。目前,对酚酸类化合物的研究主要以体外研究为主,体内实验及临床研究开展较少,故此类化合物在体内的抗肝癌效果如何尚待进一步研究。但是,由于酚酸类化合物抗肝癌机制复杂,常激活多条通路协同发挥抗肿瘤作用。因此,笔者建议可从基础研究与临床研究两个层面对酚酸类化合物的抗肝癌活性展开后续研究,并积极寻找活性更强的酚酸类化合物或修饰、合成酚酸类化合物,为进一步推进该类化合物向临床应用转化提供参考。

参考文献

[1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.

[2] SAGNELLI E, MACERA M, RUSSO A, et al. Epidemiological and etiological variations in hepatocellular carcinoma[J]. *Infection*, 2020, 48(1): 7-17.

[3] SAYINER M, GOLABI P, YOUNOSSI ZM. Disease burden of hepatocellular carcinoma: a global perspective[J]. *Dig Dis Sci*, 2019, 64(4): 910-917.

[4] WU YH, ZHANG BY, QIU LP, et al. Structure properties and mechanisms of action of naturally originated phenolic acids and their derivatives against human viral infections [J]. *Curr Med Chem*, 2017, 24(38): 4279-4302.

[5] WU YH. Naturally derived anti-hepatitis B virus agents and their mechanism of action[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(1): 188-204.

[6] SPINOLA V, PINTO J, CASTILHO PC. Identification and quantification of phenolic compounds of selected fruits from madeira island by HPLC-DAD-ESI-MS (n) and screening for their antioxidant activity[J]. *Food Chem*, 2015. DOI: 10.1016/j.foodchem.2014.09.163.

[7] ESPINDOLA KM, FERREIRA RG, NARVAEZ LE, et al. Chemical and pharmacological aspects of caffeic acid and its activity in hepatocarcinoma[J]. *Front Oncol*, 2019. DOI: 10.3389/fonc.2019.00541.

[8] ROSKOSKI R JR. ERK1/2 MAP kinases: structure, function, and regulation[J]. *Pharmacol Res*, 2012. DOI: 10.1016/j.phrs.2012.04.005

[9] CHOI HJ, ZHU BT. Role of cyclin B1/Cdc2 in mediating Bcl-xL phosphorylation and apoptotic cell death following nocodazole-induced mitotic arrest[J]. *Mol Carcinog*, 2014, 53(2): 125-137.

[10] MING Y, ZHENG Z, CHEN L, et al. Corilagin inhibits hepatocellular carcinoma cell proliferation by inducing G₀/M phase arrest[J]. *Cell Biol Int*, 2013, 37(10): 1046-1054.

[11] 刘玲, 赵建龙, 王建刚. 齐墩果酸诱导人肝癌 Bel-7402 细胞 G₀/M 期阻滞及凋亡的机制研究[J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(24): 4897-4902.

[12] LIU Z, ZHANG Y, XU Z. UNC119 promotes the growth and migration of hepatocellular carcinoma via Wnt/beta-catenin and TGF-beta/EMT signaling pathways[J]. *J BUON*, 2018, 23(1): 185-187.

[13] WU L, GUO H, SUN H, et al. UNC119 mediates gambogic acid-induced cell-cycle dysregulation through the Gsk3 β /beta-catenin pathway in hepatocellular carcinoma cells [J]. *Anticancer Drugs*, 2016, 27(10): 988-1000.

[14] NAM YJ, LEE CS. Protocatechuic acid inhibits Toll-like receptor-4-dependent activation of NF-kappaB by suppressing activation of the Akt, mTOR, JNK and p38-

- MAPK[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018. DOI: 10.1016/j.intimp.2017.12.024.
- [15] YANG LJ, TANG Q, WU J, et al. Inter-regulation of IGFBP1 and FOXO3a unveils novel mechanism in ursolic acid-inhibited growth of hepatocellular carcinoma cells[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2016. DOI: 10.1186/s13046-016-0330-2.
- [16] KIM GH, KAN SY, KANG H, et al. Ursolic acid suppresses cholesterol biosynthesis and exerts anti-cancer effects in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2019. DOI: 10.3390/ijms20194767.
- [17] YAN Y, LIU N, HOU N, et al. Chlorogenic acid inhibits hepatocellular carcinoma in vitro and in vivo[J]. *J Nutr Biochem*, 2017. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2017.04.007.
- [18] LIMA KG, KRAUSE GC, SCHUSTER AD, et al. Gallic acid reduces cell growth by induction of apoptosis and reduction of IL-8 in HepG2 cells[J]. *Biomed Pharmacother*, 2016. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.10.048.
- [19] YAN Y, LI J, HAN J, et al. Chlorogenic acid enhances the effects of 5-fluorouracil in human hepatocellular carcinoma cells through the inhibition of extracellular signal-regulated kinases[J]. *Anticancer Drugs*, 2015, 26(5): 540–546.
- [20] GAMBARI R, HAU DK, WONG WY, et al. Sensitization of Hep3B hepatoma cells to cisplatin and doxorubicin by corilagin[J]. *Phytother Res*, 2014, 28(5): 781–783.
- [21] JIANG WG, SANDERS AJ, KATO M, et al. Tissue invasion and metastasis: molecular, biological and clinical perspectives[J]. *Semin Cancer Biol*, 2015. DOI: 10.1016/j.semcancer.2015.03.008.
- [22] JABLONSKA-TRYPUC A, MATEJCZYK M, ROSOCHACKI S. Matrix metalloproteinases (MMPs), the main extracellular matrix (ECM) enzymes in collagen degradation, as a target for anticancer drugs[J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2016, 31(Supl): 177–183.
- [23] LI H, MENG X, ZHANG D, et al. Ginkgolic acid suppresses the invasion of HepG2 cells via downregulation of HGF/cMet signaling[J]. *Oncol Rep*, 2019, 41(1): 369–376.
- [24] 董宏超, 翟校枫. VEGFA-VEGFR2 相关信号蛋白作用机制的研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2014, 22(9): 2231–2233.
- [25] KU CY, WANG YR, LIN HY, et al. Corosolic acid inhibits hepatocellular carcinoma cell migration by targeting the VEGFR2/Src/FAK pathway[J]. *PLoS One*, 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0126725.
- [26] 肖英, 程爱兰. 细胞骨架在肿瘤侵袭转移中的研究进展[J]. *中国肿瘤临床*, 2016, 43(22): 1007–1011.
- [27] RIDLEY AJ. Rho GTPase signalling in cell migration[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2015. DOI: 10.1016/j.ceb.2015.08.005.
- [28] PARK MS, KIM NH, KANG CW, et al. Antimetastatic effects of gambogic acid are mediated via the actin cytoskeleton and NF-kappaB pathways in SK-HEP1 cells[J]. *Drug Dev Res*, 2015, 76(3): 132–142.
- [29] CLARK AJ, SIMON AK. Autophagy in the renewal, differentiation and homeostasis of immune cells[J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(3): 170–183.
- [30] YURDACAN B, EGELI U, ESKILER GG, et al. The role of usnic acid-induced apoptosis and autophagy in hepatocellular carcinoma[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2019, 38(2): 201–215.
- [31] WU Q, WANG X, PHAM K, et al. Enhancement of sorafenib-mediated death of hepatocellular carcinoma cells by carnosic acid and vitamin D2 analog combination[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2019. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2019.105524.
- [32] 韦庆祝, 何黎黎, 王晓云, 等. 胺碘酮联合甘草次酸增强肝癌 HepG2 细胞凋亡和自噬的实验研究[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2018, 49(5): 689–693.
- [33] ROUX PP, TOPISIROVIC I. Signaling pathways involved in the regulation of mRNA translation[J]. *Mol Cell Biol*, 2018. DOI: 10.1128/MCB.00070-18.
- [34] SHI Y, SONG Q, HU D, et al. Oleanolic acid induced autophagic cell death in hepatocellular carcinoma cells via PI3K/Akt/mTOR and ROS-dependent pathway[J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2016, 20(3): 237–243.
- [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] 苏棋, 王献哲, 梁聪, 等. 积雪草酸对人肝癌 SMMC-7721 细胞增殖和自噬的影响[J]. *中国癌症防治杂志*, 2019, 11(2): 121–125.
- [37] BURKE PJ. Mitochondria, bioenergetics and apoptosis in cancer[J]. *Trends Cancer*, 2017, 3(12): 857–870.
- [38] ZHANG H, LI J C, LUO H, et al. Pseudolaric acid B exhibits anti-cancer activity on human hepatocellular carcinoma through inhibition of multiple carcinogenic signaling pathways[J]. *Phytomedicine*, 2019. DOI: 10.1016/j.phymed.2018.11.019.
- [39] SUN G, ZHANG S, XIE Y, et al. Gallic acid as a selective anticancer agent that induces apoptosis in SMMC-7721 human hepatocellular carcinoma cells[J]. *Oncol Lett*, 2016, 11(1): 150–158.

- [40] 李沐涵,王明艳,赵凤鸣,等.没食子酸诱导人肝癌细胞 SMMC-7721 凋亡机制的探讨[J].中国药理学通报, 2014,30(5):657-661.
- [41] DENG Y, LI X, LI X, et al. Corilagin induces the apoptosis of hepatocellular carcinoma cells through the mitochondrial apoptotic and death receptor pathways[J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(6):2545-2552.
- [42] ZHONG C, QIU S, LI J, et al. Ellagic acid synergistically potentiates inhibitory activities of chemotherapeutic agents to human hepatocellular carcinoma[J]. *Phytomedicine*, 2019. DOI:10.1016/j.phymed.2019.152921.
- [43] 邵军良,韩明芳,黎运呈.桂皮酸联合顺铂对人肝癌 MHCC97 细胞的增殖抑制和凋亡诱导作用[J].中国病理生理杂志, 2013,29(7):1219-1224.
- [44] DAS U, BISWAS S, Chattopadhyay S, et al. Radiosensitizing effect of ellagic acid on growth of hepatocellular carcinoma cells: an in vitro study[J]. *Sci Rep*, 2017. DOI: 10.1038/s41598-017-14211-4.
- [45] KIM EK, CHOI EJ. Compromised MAPK signaling in human diseases: an update[J]. *Arch Toxicol*, 2015, 89(6): 867-882.
- [46] YURDACAN B, EGELI U, GUNEY ESKILER G, et al. Investigation of new treatment option for hepatocellular carcinoma: a combination of sorafenib with usnic acid[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2019, 71(7):1119-1132.
- [47] YAN F, WANG M, LI J, et al. Gambogic acid induced mitochondrial-dependent apoptosis and referred to phospho-Erk1/2 and phospho-p38 MAPK in human hepatoma HepG2 cells[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2012, 33(2): 181-190.
- [48] ROY G, GUAN S, LIU H, et al. Rotundic acid induces DNA damage and cell death in hepatocellular carcinoma through AKT/mTOR and MAPK pathways[J]. *Front Oncol*, 2019. DOI: 10.3389/fonc.2019.00545.
- [49] 鲍旭,高萌,徐红,等.两种齐墩果酸纳米粒的体外细胞摄取研究[J].中国药房, 2014,25(9):800-803.
- [50] WANG JL, REN C H, FENG J, et al. Oleanolic acid inhibits mouse spinal cord injury through suppressing inflammation and apoptosis via the blockage of p38 and JNK MAPKs[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109752.
- [51] KHAN MW, ZHAO P, KHAN A, et al. Synergism of cis-platin-oleanolic acid co-loaded calcium carbonate nanoparticles on hepatocellular carcinoma cells for enhanced apoptosis and reduced hepatotoxicity[J]. *Int J Nanomedicine*, 2019. DOI:10.2147/IJN.S196651.
- [52] ZHAO R, LI T, ZHENG G, et al. Simultaneous inhibition of growth and metastasis of hepatocellular carcinoma by co-delivery of ursolic acid and sorafenib using lactobionic acid modified and pH-sensitive chitosan-conjugated mesoporous silica nanocomplex[J]. *Biomaterials*, 2017. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2017.07.030.
- [53] SHEN Z, LI B, LIU Y, et al. A self-assembly nanodrug delivery system based on amphiphilic low generations of PAMAM dendrimers-ursolic acid conjugate modified by lactobionic acid for HCC targeting therapy[J]. *Nanomedicine*, 2018, 14(2):227-236.
- [54] 四川九章生物科技有限公司.一种包含异绿原酸的制剂及其应用:中国, CN201410791034.7[P/OL].[2015-04-08].<http://cprs.patentstar.com.cn/Search/Detail?ANE=8DDA9HCA9GGE9CIF6EBA9DHB8ABAAHBAIIA8FD-A9GEE7CBA>.
- [55] 金粟,王秀丽,李耿.甘草次酸衍生物 18-GA-Gly 介导肝主动靶向脂质体的制备及体内相关研究[J].中国中药杂志, 2017,42(21):4120-4126.
- [56] 何峰,刘跃,唐丽,等.齐墩果酸生物黏附型缓释胶囊的质量控制评价[J].贵州医药, 2013,37(11):979-982.
- [57] 吴强,陈兴和,许雅丽.桂皮酸和桂皮酸脂质体的体内和体外抗癌作用的比较研究[J].中国临床药理学杂志, 2019,35(9):869-872.
- [58] ISCAN E, GUNES A, KORHAN P, et al. The regulatory role of heparin on c-Met signaling in hepatocellular carcinoma cells[J]. *J Cell Commun Signal*, 2017, 11(2): 155-166.
- [59] 金小涵,刘颖涵,徐荣谦,等.齐墩果酸纳米粒与肝素钠纳米粒联合应用治疗肝癌的体内外研究[J].西安交通大学学报(医学版), 2017,38(6):844-850.
- [60] QIAN Z, WANG X, SONG Z, et al. A phase I trial to evaluate the multiple-dose safety and antitumor activity of ursolic acid liposomes in subjects with advanced solid tumors[J]. *Biomed Res Int*, 2015. DOI:10.1155/2015/809714.

(收稿日期:2020-05-07 修回日期:2020-08-04)

(编辑:罗 瑞)

《中国药房》杂志——中国科技论文统计源期刊,欢迎投稿、订阅