

三萜类化合物抗非小细胞肺癌作用研究进展

石俊伟¹, 张在其^{2*}

¹南华大学衡阳医学院, 湖南 衡阳

²湖南医药学院湖南省侗医药重点实验室, 湖南 怀化

收稿日期: 2024年7月27日; 录用日期: 2024年8月19日; 发布日期: 2024年8月28日

摘要

在全球范围内, 肺癌是众多常见的恶性肿瘤类型之一, 据已经明确的病例数据, 非小细胞肺癌(NSCLC)大约占据了85%。常由吸烟、职业环境、辐射、肺部慢性疾病史、遗传及大气污染等因素引起。依据目前指南, NSCLC治疗手段主要是以同步放化疗为主, 根据患者肿瘤基因的特异性, 选择相对应的治疗方式, 例如靶向基因、免疫治疗、放疗为主, 再辅以其他对症治疗, 然而这些治疗手段或费用昂贵或常伴有不良反应。此外, 耐药现象在非小细胞肺癌治疗的过程中常常出现。因此, 发现新的治疗方式迫在眉睫。在我国, 中草药因其显著的疗效和较少的副作用而受到越来越多的关注, 在广泛的研究中, 三萜类化合物在NSCLC中显示出对肿瘤明显的抑制作用, 而A环收缩三萜类是其中的主要活性成分和抗肿瘤成分。

关键词

三萜类, 非小细胞肺癌, 作用机制

Research Progress on the Anti-Non-Small Cell Lung Cancer Effect of Triterpenoids

Junwei Shi¹, Zaiqi Zhang^{2*}

¹Hengyang Medical School, University of South China, Hengyang Hunan

²Hunan Provincial Key Laboratory of Dong Medicine, Hunan University of Medicine, Huaihua Hunan

Received: Jul. 27th, 2024; accepted: Aug. 19th, 2024; published: Aug. 28th, 2024

Abstract

Globally, lung cancer is one of the many common types of malignancies, with non-small cell lung

*通讯作者。

cancer (NSCLC) accounting for approximately 85% of cases according to well-established case data. It is often caused by factors such as smoking, occupational environment, radiation, history of chronic lung diseases, genetics, and air pollution. According to the current guidelines, the treatment of NSCLC is mainly concurrent chemoradiotherapy, and according to the specificity of the patient's tumor genes, the corresponding treatment modality is selected, such as targeted genes, immunotherapy, radiotherapy, supplemented by other symptomatic treatments, but these treatments are either expensive or often accompanied by adverse reactions. In addition, drug resistance often occurs during the treatment of non-small cell lung cancer. Therefore, there is an urgent need to discover new treatment modalities. In China, Chinese herbal medicine has received more and more attention because of its significant efficacy and fewer side effects, and in extensive studies, triterpenoids have shown obvious inhibitory effects on tumors in NSCLC, and A-ring constriction triterpenoids are the main active ingredients and anti-tumor components.

Keywords

Triterpene Compounds, Non-Small Cell Lung Cancer, Mechanism of Action

Copyright © 2024 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

三萜类成分为基本母核含有 30 个碳原子的萜类化合物的总称, 在植物体内呈游离或与糖类结合为苷或酯类, 广泛分布于天然产物之中, 且富含多种活性, 这类物质因具有显著活性和多种药理作用而备受研究者青睐, 包括降糖、降脂[1], 抗肿瘤[2], 抗炎、抗机体氧化及抗菌等活性作用[3], 已成为当前研究热点。其中, 三萜类化合物的抗肿瘤作用被证实效果明确, 对肺癌、肝癌、胃癌、乳腺癌、直肠癌都具有良好的抑制作用。随着空气质量下降和吸烟人数增多, 肺癌的发病率不断上升, 本文就三萜类化合物的抗肺癌作用机制进行综述, 以更为常见的非小细胞肺癌为主要综述对象。

2. 三萜类化合物抗非小细胞肺癌的作用机制

2.1. 通过线粒体依赖途径

大部分三萜类化合物促进非小细胞肺癌细胞凋亡可通过线粒体途径, 导致肿瘤细胞能量代谢紊乱, 促进细胞凋亡和减缓增殖。Kun Wang 等研究显示, 三萜类化合物 Tub 发挥抗肺癌作用的机制是通过促进 DRP1 介导的线粒体裂变而使线粒体破碎, ROS 的累积[4], 会进一步引发溶酶体膜的损害, 导致 LMP 的上升, 使组织蛋白酶 B 外泄, 最终可能引发肺癌细胞的死亡。表明三萜可调节线粒体内氧化磷酸化途径中的各种酶类, 抑制膜电位和 ATP 合成等步骤发挥作用。另外, 熊果酸被证明可通过线粒体依赖性途径直接刺激线粒体释放 AIF、Endo G 等凋亡分子, 促进肺癌细胞凋亡[5], 虽然具体机制仍不明确, 但是为开发具有线粒体功能的新型抗肿瘤药物提供了新的思路。Celastrol 可显著增加活性氧(ROS)生成, 破坏线粒体膜电位, 促进线粒体裂变[6]。此外, 还可启动 ATG5/atg7 依赖的自噬、PINK1/parkin 依赖的线粒体自噬以及 HSF1 依赖的热休克蛋白(HSPs)表达。HSF1 基因的下调进一步增强了体外细胞死亡, 并抑制了体内肿瘤的生长[6]。值得注意的是, 线粒体途径所引起的相关凋亡途径, 需要与其他转录因子和通路联合作用, 方可准确控制细胞凋亡的发生。这些通路主要包括细胞色素 C 及其相关信号通路、固有免疫

系统和肿瘤相关基因等。

2.2. 通过溶酶体依赖途径

溶酶体是一个重要的细胞质膜包围的细胞器,其中包含了多种酶和蛋白质,可以在细胞内起着消化、降解外来蛋白和无用细胞器等物质的作用。最近的研究表明,部分三萜类化合物可通过溶酶体途径促进肺癌细胞凋亡,有研究证明了Tub可通过诱导LC3-II(一种自动溶酶体的标记物)上调,诱导MOMP表达增强,进而诱导肺癌细胞凋亡,其中ROS发挥了关键作用[6]。还有的三萜类化合物可通过促进溶酶体介导的转运和降解,下调EGFR表达强度,抑制ERK和Akt的磷酸化促进凋亡,并且还可通过抑制CIP2A/PP2A信号轴来实现[7]。这些都是增强溶酶体的活性和蛋白降解的过程来促进肺癌细胞凋亡的方式。另外,片蒽萜醇可以通过溶酶体酶的作用,加速肺癌细胞内的蛋白质和RNA的降解,促进细胞凋亡。柠檬苦素可抑制肺癌细胞的生存,增加ROS生成和损伤细胞膜的能力,加强细胞内酸性环境,破坏肺癌细胞内的稳态平衡,诱导细胞凋亡。部分三萜类化合物可以抑制组蛋白去乙酰化的关键酶类活性,激活溶酶体膜的酸酶活性,促进膜和质膜的聚集和扩散,破坏细胞内酸性囊泡的结构和功能,导致溶酶体破裂和肿瘤细胞死亡。因此,三萜类化合物通过溶酶体途径促进肺癌细胞凋亡是一种新型的抗肿瘤机制,具有研究开发的前景。

2.3. 抑制非小细胞肺癌血管生成

血管生成过程是一个复杂的和高度调控的行动,促进肿瘤的进展和生存。有多种信号通路和相互关联的介质参与血管生成的发病机制,可通过调节自噬、氧化应激、炎症、凋亡通路和促血管生成/抗血管生成标记物来控制血管生成[8],而其中,VEGF通路是目前主要的促进血管生成的主要通路,三萜类化合物可以通过抑制VEGF及其受体的表达来抑制NSCLC的血管生成,并减少肺癌细胞的生长和转移。如果酸可以通过抑制VEGF的表达,降低肺癌细胞的血管生成能力。此外,NF- κ B通路也参与了肿瘤血管生成,和炎症反应经常同时出现,慢性炎症过程中,白细胞合成和释放的TNF- α 和IL-1细胞因子通过激活TNFR/IL-1通路和NF- κ B信号通路促进内皮细胞活化并分泌大量趋化因子[9],包括TNF- α 、IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-8、IL-12、iNOS、COX2等[10][11],长期刺激血管内皮,作用于VEGF在内的多种信号通路,产生一个促肿瘤的炎症环境,促进癌基因的激活。三萜类化合物可以通过抑制NF- κ B通路的活性,降低炎症反应和血管生成。如青蒿素可以通过抑制NF- κ B活性和减少血管内皮细胞的增殖和分化来抑制NSCLC的血管生成。ROS通路是一种肿瘤血管生成的新兴通路,肿瘤细胞产生的过多的ROS可以进一步促进血管的形成。三萜类化合物可以通过增加抗氧化能力来抑制ROS的产生,从而减少血管生成。如白桦酸可以通过提高谷胱甘肽过氧化物酶活性来降低ROS水平,抑制NSCLC的血管生成。

2.4. 促进非小细胞肺癌的凋亡

凋亡是一种高度有序的细胞死亡方式,对于正常细胞的生长和发育是至关重要的。然而,癌细胞具有凋亡逃逸的特点,这也是肿瘤形成和进展的主要机制之一。因此,促进非小细胞肺癌细胞的凋亡也是目前治疗肿瘤的策略之一。

2.4.1. 三萜类化合物通过调节信号通路促进NSCLC凋亡

三萜类化合物在促进NSCLC凋亡方面具有显著作用。研究发现,三萜类化合物可促进p53的表达和活性,进而诱导NSCLC细胞凋亡。此外,三萜类化合物还可抑制Bcl-2和Bcl-xl等抗凋亡蛋白的表达,增强细胞自身凋亡信号传导通路。

同时,三萜类化合物还可以调节Caspase-3和Caspase-8的活性,从而增强细胞凋亡的执行酶的活性。

促进 NSCLC 细胞凋亡的目前最经典通路-EGFR 信号通道,百分之四十的非小细胞肺癌病人出现了 EGFR 的突变。EGFR 与细胞生长、血栓形成、侵袭、转化,以及细胞凋亡控制等密切相关。EGFR 通过与配体的结合激活 EGFR 并使之转变为二聚体,进而通过激活对下游信号的转导产生自磷酸化过程中。磷酸化后可启动三种下游通道: MAPK 通道、PI3K/Akt 通道,以及 JAK/STAT 通道。人参皂苷促 NSCLC 细胞凋亡是通过 PI3K/Akt、NF κ B 和 EGFR 信号通路调控的,促进 Fas/FasL 和 TRAILR 等死亡受体的激活,刺激 FAS 相关死亡域蛋白,进而上调 caspase-8 和 caspase10 的水平,最终触发细胞凋亡[6]。据 Cheng 等人研究,黄芪甲苷可通过调节 PKC- α ERK1/2-NF- κ B 通路减弱 A549 细胞的迁移和侵袭[12]。此外,越来越多的研究表明,炎症可能是导致癌症发展的一个重要因素,NF- κ B 信号通路炎症和癌的发生都有相关性。当上游信号激活 I κ B 激酶时,I κ B 被灭活并最终与 NF- κ B 分离。游离 NF- κ B 激活后易位入核,进而调控与细胞增殖或凋亡相关的靶基因的表达,包括 IAPs、Mcl-1、Bcl-2 和 Bcl-xl 等。

2.4.2. 三萜类化合物通过调节细胞周期促进癌细胞凋亡

三萜类化合物可以促进癌细胞阻滞在 S 期、G1 期、G2 期,抑制肿瘤细胞的增殖。研究表明,人参可诱导 MAPK、NF - κ B 和 p53 信号通路抑制细胞周期蛋白 Bcd2 复合物,下调 CDK 2、CDK 4、CDK 6、细胞周期蛋白 D1 和细胞周期蛋白 E,以及上调细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 p21 CIP 1/WAF 1 和 p27 KIP 1 的表达,诱导 G2-M 期阻滞和细胞凋亡[13]。Bauerane 是一种从蒲公英根中提取的三萜,实验证明,随着 Bauerane 浓度的增加,处于 S 期的细胞比例大幅上升。Bauerane 显著降低 CyclinB1 蛋白水平,通过降低细胞周期蛋白 B1 的浓度,促进 A549 肺癌细胞的 S 期细胞周期阻滞[14]。

2.4.3. 三萜类化合物对非小细胞肺癌自噬作用的研究

自噬是一种自降解途径,主要依赖于溶酶体发挥作用,它参与捕捉和消除细胞内不必要的成分(蛋白质聚集体、受损细胞器、细胞内病原体等[15]。最近几年,越来越多的研究表明三萜类化合物可以调节肺癌细胞自噬作用、抑制自噬途径进行治疗。因此,自噬的调节或参与触发自噬的信号通路的分子可能是研究和发现新的抗癌药物的靶点[16]。有研究报道熊果酸通过调节 PI3K/AKT 通路[17]或激活 JNK 诱导自噬[18],而齐墩果酸诱导的自噬与 JNK 和 mTOR 通路[19]有关。通过诱导 ROS 积累,使 p62 过表达,上调 Nrf2,并激活依赖于 PI3K/AKT 信号通路[20],最后促进 NSCLC 自噬。因此,Nrf2 和 p62 可能成为肿瘤抑制的重要治疗靶点。LC3-I 到 LC3-II 的转换是自噬的标志,Beclin-1 另一种自噬相关蛋白,控制着自噬的开始。研究证明齐墩果酸衍生物 SZC017 可诱导 A549 细胞中 ROS 积累后,可通过激活 PI3K/AKT 和 JAK2/STAT3 信号通路,升高 LC3-II/I 的比例和促进 Beclin-1 的表达,引起细胞的自噬。

3. 三萜类化合物目前的局限性和可能的解决方案

目前,三萜类化合物还主要来源于药用植物的提取分离,存在原材料获取困难、提取工艺复杂、产量低等多种局限[21]。较差的水溶性,限制了它们在体内的吸收和利用,使其药效受到一定限制。研究证明,进行分子结构修饰,可以提高三萜类化合物的水溶性和生物利用度,减少其毒性和副作用,是制备治疗效果、生物利用度高的三萜类化合物的一种很有前途的方法[22],如在羟基位置 C-3、氢位置 C-2 和羧酸位置 C-28 进行修饰[23],以原产物为基础,进行各类三萜类化合物的衍生物实验,以发现更具水溶性,血药浓度更佳的三萜类化合物,但需通过体内、体外、临床前和临床试验等诸多复杂流程。此外,将三萜类化合物制成纳米颗粒,从而提高其在体内的溶解度和生物利用度,同时减少对正常细胞的毒性,实现精准靶向药物传递[24]。目前部分学者正处于探究阶段,已取得部分实验结论。Wenli Pan 等人发现了由于三萜类化合物的作用机制和化学特性的局限,可将三萜类化合物与其他抗癌药物或制剂相结合,形成复合配方给药,常见的有脂质体给药系统、乳剂输送系统、胶束等,改善药物的溶解度和稳定性,

使药效的作用更具有直接性[25]。

4. 结论

综合来看, 三萜类化合物可通过线粒体、溶酶体、肿瘤血管生成、细胞周期阻滞、参与凋亡及自噬信号通路等途径分别或相互发生作用, 抑制肿瘤细胞的生长, 促进肿瘤细胞凋亡。尽管研究的深入程度还不够, 但已有证据表明, 三萜类化合物可能成为一种潜在的非小细胞肺癌治疗方法, 未来还需要进一步探索其药理作用机制, 明确三萜类化合物在 NSCLC 各通路及各阶段发挥作用的方式, 使其发挥更大的临床应用价值。尽管目前还存在部分局限性, 尤其是水溶性较差, 限制了三萜类化合物在生物体内的效用。但作为一种传统中药材, 其特性仍值得我们挖掘和创新, 在解决这个问题上, 各学者专家提出不同的策略, 在效果上各有千秋, 但是不同的设计研究不仅要关注其功能可行性和生物相容性, 还要考虑到成本和可重复性, 平衡药物的安全性和有效性的冲突, 才能真正让三萜类化合物成为抗癌路上新生的药物代表。

参考文献

- [1] Sharma, H., Kumar, P., Deshmukh, R.R., *et al.* (2018) Pentacyclic Triterpenes: New Tools to Fight Metabolic Syndrome. *Phytomedicine*, **50**, 166-177. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.09.011>
- [2] Gill, B.S. and Naveet, K.S. (2016) Triterpenes in Cancer: Significance and Their Influence. *Molecular Biology Reports*, **43**, 881-896. <https://doi.org/10.1007/s11033-016-4032-9>
- [3] Chudzik, M., Korzonek-Szlacheta, I. and Król, W. (2015) Triterpenes as Potentially Cytotoxic Compounds. *Molecules*, **20**, 1610-1625. <https://doi.org/10.3390/molecules20011610>
- [4] Wang, K., Zhan, Y., Chen, B., *et al.* (2020) Tubeimoside I-Induced Lung Cancer Cell Death and the Underlying Crosstalk between Lysosomes and Mitochondria. *Cell Death & Disease*, **11**, Article No. 708. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-02915-x>
- [5] Chen, C.J., Shih, Y.L., Yeh, M.Y., *et al.* (2019) Ursolic Acid Induces Apoptotic Cell Death Through AIF and Endo G Release Through a Mitochondria-Dependent Pathway in NCI-H292 Human Lung Cancer Cells *in Vitro*. *In Vivo*, **33**, 383-391. <https://doi.org/10.21873/in vivo.11485>
- [6] Liu, M., Fan, Y., Li, D., *et al.* (2021) Ferroptosis Inducer Erastin Sensitizes NSCLC Cells to Celastrol through Activation of the ROS-Mitochondrial Fission-Mitophagy Axis. *Molecular Oncology*, **15**, 2084-2105. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12936>
- [7] Xiao, H., Xue, Q., Zhang, Q., *et al.* (2019) How Ginsenosides Trigger Apoptosis in Human Lung Adenocarcinoma Cells. *The American Journal of Chinese Medicine*, **47**, 1737-1754. <https://doi.org/10.1142/S0192415X19500885>
- [8] Zhao, H., Wu, L., Yan, G., *et al.* (2021) Inflammation and Tumor Progression: Signaling Pathways and Targeted Intervention. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **6**, Article 263. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00658-5>
- [9] Carbia-Nagashima, A., Gerez, J., Perez-Castro, C., *et al.* (2007) RSUME, a Small RWD-Containing Protein, Enhances SUMO Conjugation and Stabilizes HIF-1 α during Hypoxia. *Cell*, **131**, 309-323. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.07.044>
- [10] Herrington, F.D., Carmody, R.J. and Goodyear, C.S. (2016) Modulation of NF- κ B Signaling as a Therapeutic Target in Autoimmunity. *Journal of Biomolecular Screening*, **21**, 223-242. <https://doi.org/10.1177/1087057115617456>
- [11] Dimova, I., Popivanov, G. and Djonov, V. (2014) Angiogenesis in Cancer-General Pathways and Their Therapeutic Implications. *Journal of Balkan Union of Oncology*, **19**, 15-21.
- [12] Chen, Y., Gui, D., Chen, J., He, D., Luo, Y. and Wang, N. (2014) Down-Regulation of PERK-ATF4-CHOP Pathway by Astragaloside IV Is Associated with the Inhibition of Endoplasmic Reticulum Stress-Induced Podocyte Apoptosis in Diabetic Rats. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **33**, 1975-1987. <https://doi.org/10.1159/000362974>
- [13] Wong, V.K., Cheung, S.S., Li, T., *et al.* (2010) Asian Ginseng Extract Inhibits *in Vitro* and *in Vivo* Growth of Mouse Lewis Lung Carcinoma via modulation of ERK-p53 and NF- κ B Signaling. *Journal of Cellular Biochemistry*, **111**, 899-910. <https://doi.org/10.1002/jcb.22778>
- [14] Chen, Q., Wang, M. and Shen, C. (2020) Bauerane Induces S-Phase Cell Cycle Arrest, Apoptosis, and Inhibition of Proliferation of A549 Human Lung Cancer Cells through the Phosphoinositide 3-Kinase (PI3K)/AKT and Signal Transducer and Activator of Transcription 3 (STAT3) Signaling Pathway. *Medical Science Monitor*, **26**, e919558.

- <https://doi.org/10.12659/MSM.919558>
- [15] Castrejón-Jiménez, N.S., Leyva-Paredes, K., Baltierra-Urbe, S.L., *et al.* (2019) Ursolic and Oleanolic Acids Induce Mitophagy in A549 Human Lung Cancer Cells. *Molecules*, **24**, Article 3444. <https://doi.org/10.3390/molecules24193444>
- [16] Ren, Y. and Kinghorn, A.D. (2019) Natural Product Triterpenoids and Their Semi-Synthetic Derivatives with Potential Anticancer Activity. *Planta Medica*, **85**, 802-814. <https://doi.org/10.1055/a-0832-2383>
- [17] Hin, S.W., Kim, S.Y. and Park, J.W. (2012) Autophagy Inhibition Enhances Ursolic Acid-Induced Apoptosis in PC3 Cells. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1823**, 451-457. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2011.10.014>
- [18] Shyu, M.H., Kao, T.C. and Yen, G.C. (2010) Oleanolic Acid and Ursolic Acid Induce Apoptosis in HuH7 Human-hepato Cellular Carcinoma Cells through a Mitochondrial-Dependent Pathway and down Regulation of XIAP. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **58**, 6110-6118. <https://doi.org/10.1021/jf100574j>
- [19] Song, Y., Kong, L., Sun, B., *et al.* (2017) Induction of Autophagy by an Oleanolic Acid Derivative, SZC017, Promotes ROS-Dependent Apoptosis through AKT and JAK2/STAT3 Signaling Pathway in Human Lung Cancer Cells. *Cell Biology International*, **41**, 1367-1378. <https://doi.org/10.1002/cbin.10868>
- [20] Fan, J., Lv, H., Li, J., *et al.* (2019) Roles of Nrf2/HO-1 and HIF-1 α /VEGF in Lung Tissue Injury and Repair Following Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 7695-7707. <https://doi.org/10.1002/jcp.27767>
- [21] 安昌, 秦源, 方韵颖, 等. 药用植物三萜类生物合成途径及关键酶基因研究进展[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(24): 6560-6572.
- [22] Fan, S., Zhang, C., Luo, T., *et al.* (2019) Limonin: A Review of Its Pharmacology, Toxicity, and Pharmacokinetics. *Molecules*, **24**, Article 3679. <https://doi.org/10.3390/molecules24203679>
- [23] Mlala, S., Oyedele, A.O., Gondwe, M. and Oyedele, O.O. (2019) Ursolic Acid and Its Derivatives as Bioactive Agents. *Molecules*, **24**, Article 2751. <https://doi.org/10.3390/molecules24152751>
- [24] Mierina, I., Vilskersts, R. and Turks, M. (2020) Delivery Systems for Birch-Bark Triterpenoids and Their Derivatives in Anticancer Research. *Current Medicinal Chemistry*, **27**, 1308-1336. <https://doi.org/10.2174/0929867325666180530095657>
- [25] Pan, W., Xue, B., Yang, C., *et al.* (2018) Biopharmaceutical Characters and Bioavailability Improving Strategies of Ginsenosides. *Fitoterapia*, **129**, 272-282. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2018.06.001>