

鸦胆子抗肿瘤活性成分及其作用机制研究进展

彭本钊¹, 严首春²

(1. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712000; 2. 陕西中医药大学第二附属医院, 陕西 咸阳 712000)

摘要: 鸦胆子具有清热解毒、截疟、凉血止痢、杀虫、抗肿瘤, 外用消痔、腐蚀赘疣的功效, 其化学成分复杂, 药理作用丰富。现代药理学研究发现鸦胆子中含有多多种生物活性成分, 包括苦木内酯类、苯丙素类、黄酮类、三萜类、甾体类、生物碱类、黄芩素、脂肪酸类和酚酸类等, 可通过多种途径显著抑制肿瘤黏附、增殖、转移、侵袭, 诱导肿瘤细胞分化和凋亡、抑制肿瘤组织血管的生成、阻滞细胞周期, 显著抑制肿瘤进展。鸦胆子对多种恶性肿瘤具有显著抑制作用, 包括结肠癌、肝癌、肺癌、卵巢癌、乳腺癌、胰腺癌、食管癌、膀胱癌、白血病、骨肉瘤及肾细胞癌等。通过对鸦胆子的抗肿瘤活性成分和作用机制进行分析综合, 为鸦胆子抗肿瘤的深入研究和新药开发提供理论依据。

关键词: 鸦胆子; 抗肿瘤; 研究进展; 作用机制; 活性成分

中图分类号: R282.71

文献标志码: A

文章编号: 1673-842X(2024) 12-0213-08

Progress in the Study of Anti-tumor Active Components of Yadanzi (Bruceae Fructus) and Its Mechanism of Action

PENG Benzha¹, YAN Shouchun²

(1. Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712000, Shaanxi, China; 2. The Second Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712000, Shaanxi, China)

Abstract: Yadanzi (Bruceae Fructus) has the efficacy of clearing heat and detoxification, intercepting malaria, cooling blood and stopping diarrhoea, killing insects, anti-tumour, eliminating haemorrhoids externally and corroding warts, and the efficacy of its chemical composition is complex and rich in pharmacological effects. Modern pharmacological studies have found that Yadanzi (Bruceae Fructus) contains a variety of bioactive components, including bitter wood lactones, phenylpropanoids, flavonoids, triterpenoids, steroids, alkaloids, xanthophyll lignans, fatty acids, and phenolic acids, which can

基金项目: 陕西中医药大学校级项目(303-17102032046)

作者简介: 彭本钊(1998-), 男, 四川南充人, 医师, 硕士在读, 研究方向: 中西医结合肿瘤病的基础与临床研究。

通讯作者: 严首春(1970-), 男, 湖北天门人, 主任医师、教授, 博士, 研究方向: 肺癌发生发展机制研究、脓毒症肺损伤机制研究、5G+智慧急救系统关键技术研究。

- hippocampal neurogenesis and plasticity are dependent on TNFR1 signaling[J]. Brain Behav Immun, 2014, 41: 65-81.
- [55] KALLARACKAL A J, KVARTA M D, CAMMARATA E, et al. Chronic stress induces a selective decrease in AMPA receptor-mediated synaptic excitation at hippocampal temporoammonic-CA1 synapses[J]. J Neurosci, 2013, 33 (40): 15669-15674.
- [56] NAKAMURA H, KATAYAMA Y, KAWAKAMI Y. Hippocampal CA1/subiculum-prefrontal cortical pathways induce plastic changes of nociceptive responses in cingulate and prelimbic areas[J]. BMC Neurosci, 2010, 11: 100.
- [57] SOMELAR K, JURGENSON M, JAAKO K, et al. Development of depression-like behavior and altered hippocampal neurogenesis in a mouse model of chronic neuropathic pain[J]. Brain Res, 2021, 1758: 147329.
- [58] TYRTYSHNAIA A, MANZHULO I. Neuropathic pain causes memory deficits and dendrite tree morphology changes in mouse hippocampus[J]. J Pain Res, 2020, 13: 345-354.
- [59] NIKOLETOPOULOU V, PAPANDREOU ME, TAVERNARAKIS N. Autophagy in the physiology and pathology of the central nervous system[J]. Cell Death Differ, 2015, 22 (3): 398-407.
- [60] SINGH N, BANSAL M, PAL S, et al. COX-2/EP2-EP4/ β -catenin signaling regulates patulin-induced intestinal cell proliferation and inflammation[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2018, 356: 224-234.
- [61] LIU W, SHANG G, YANG S, et al. Electroacupuncture protects against ischemic stroke by reducing autophagosome formation and inhibiting autophagy through the mTORC1-ULK1 complex-Beclin1 pathway[J]. Int J Mol Med, 2016, 37 (2): 309-318.
- [62] ZHENG L, LI X Y, HUANG F Z, et al. Effect of electroacupuncture on relieving central post-stroke pain by inhibiting autophagy in the hippocampus[J]. Brain Res, 2020, 1733: 146680.
- [63] 谷诗浓, 刘毓佳, 王振杰, 等. 基于细胞自噬探讨通督调神针法对缺血再灌注大鼠神经功能及 Beclin-1 蛋白表达的影响[J]. 针灸临床杂志, 2020, 36 (10): 64-68.
- [64] MITCHELL J J, PAIVA M, WALKER D W, et al. BDNF and NGF afford in vitro neuroprotection against ethanol combined with acute ischemia and chronic hypoglycemia[J]. Dev Neurosci, 1999, 21 (1): 68-75.
- [65] SHIMOHAMA S, OGAWA N, TAMURA Y, et al. Protective effect of nerve growth factor against glutamate-induced neurotoxicity in cultured cortical neurons[J]. Brain Res, 1993, 632 (1-2): 296-302.
- [66] 刘启, 梁丹丹, 许伶, 等. 针刺百会穴、风府穴对脑缺血损伤大鼠神经功能及 NGF、BDNF 表达的影响[J]. 河南中医, 2018, 38 (8): 1168-1171.
- [67] 王高峰, 李元哲, 张艳艳. 针灸通督法对缺血性脑卒中患者恢复期细胞生长因子的影响[J]. 山西卫生健康职业学院学报, 2020, 30 (2): 85-86.

significantly inhibit tumor adhesion, proliferation, metastasis, and invasion through a variety of pathways, induce tumor cell differentiation and apoptosis, and inhibit angiogenesis in tumor tissues, block the cell cycle, and significantly inhibit tumor progression. Yadanzi (Bruceae Fructus) has a significant inhibitory effect on a variety of malignant tumours, including: colorectal cancer, hepatocellular carcinoma, lung cancer, ovarian cancer, breast cancer, pancreatic cancer, oesophageal cancer, bladder cancer, leukaemia, osteosarcoma, and renal cell carcinoma. By analysing and synthesizing the anti-tumor active components and mechanism of action of Yadanzi (Bruceae Fructus), we can provide a theoretical basis for the in-depth study of Yadanzi (Bruceae Fructus) anti-tumor and the development of new drugs.

Keywords: Yadanzi (Bruceae Fructus); anti-tumour; research progress; mechanism of action; active ingredient

恶性肿瘤是对人类健康威胁最大的疾病之一,新发恶性肿瘤患者逐年增加,据统计2020年全球共有1930万新发癌症患者。由于全球癌症的发病率和死亡人数的逐渐升高,癌症引起的公共卫生和经济问题逐渐升级^[1-2]。恶性肿瘤的病因复杂,包括了生物因素(病毒、细菌、霉菌等)、化学因素(化学致癌物)、物理放射因素(放射源)等多种致癌因素导致DNA突变,引起细胞恶性增生^[3]。目前临床针对肿瘤的治疗手段最主要的是药物治疗,但化学药物治疗不良反应明显、易耐药、费用昂贵、患者耐受较差的缺点,因此迫切地需要研发出新一代抗肿瘤药物。

肿瘤在中医学上属于“癥瘕”“瘰癧”“痰核”“积聚”“岩”“瘤”“癖”等范畴^[4]。中医学认为肿瘤的发生是由于正虚、邪毒、七情、饮食,导致脏腑功能失调、气血津液失常,而引起气滞、血瘀、痰凝、湿浊、毒聚等病理产物聚集于脏腑,日久成积,发为肿瘤^[5-6]。研究证实中药在治疗肿瘤方面具有增效减毒、提高疗效、增强免疫力、降低耐药率的作用,中医药联合放疗、化疗能最大限度地增强患者的耐受能力、降低放化疗的不良反应,并能增强疗效^[7-8]。临床上常用活血化瘀、清热解毒、化痰散结类中药治疗肿瘤,其多种中药提取物已经广泛应用于肿瘤的临床治疗中^[9]。

清热解毒类中药鸦胆子,首见于《本草纲目拾遗》,又名苦榛子、小苦楝、老鸦胆、苦参子^[10-11],来自于苦木科鸦胆子的干燥果实,具有清热解毒、凉血止痢^[12]、杀虫截疟^[13],外用消痔、腐蚀赘疣^[14]的作用,此外还具有抗肿瘤功效^[15]。现代药理学研究证实鸦胆子对多种恶性肿瘤具有明显的抑制作用,研究价值较高,现对鸦胆子的活性成分及其作用机制的研究现状进行总结,为后续进一步研究开发鸦胆子提供理论和依据参考。

1 抗肿瘤主要成分

鸦胆子含有多种抗肿瘤成分,其抗肿瘤活性成分主要有苦木内酯类、生物碱类、三萜类、甾体类、苯丙素类、黄酮类、黄花菜木酯素、脂肪酸等多种化学成分,其中苦木内酯类化合物是鸦胆子发挥抗肿瘤作用的主要成分,包括了鸦胆子苦素(bruceine)、鸦胆子苦醇(brusatol, BRU)、鸦胆亭(bruceantin)、去氢鸦胆子苦醇(dehydrobrusatol)、去氢鸦胆子亭醇(dehydrobruceantinol)、二氢鸦胆子苦素(dihydrobruceine)、鸦胆亭醇(bruceantinol)、鸦胆子酮酸(bruceaketolic acid)、鸦胆子苷(yadanzioid)、鸦胆子苦苷(bruceoside)、鸦胆子双内酯等^[16-17]。药理研究发现这些化合物对多种恶性肿瘤,如消化道肿瘤、

肝癌、肺癌、卵巢癌、乳腺癌、胰腺癌、食管癌、膀胱癌、白血病、骨肉瘤及肾癌等具有显著的抑制增殖、转移与侵袭、诱导凋亡作用。

利用TCMSP数据库检索出鸦胆子有效活性成分67个,根据口服生物利用度(OB)≥31%、药物相似性(DL)≥0.20条件挑选出15种OB、DL较好的活性成分。见表1。

表1 鸦胆子抗肿瘤的主要有效成分

MOL ID	成分	OB/%	DL
MOL008089	鸦胆子苷 H	62.77	0.32
MOL008091	鸦胆子苷 I	61.13	0.38
MOL008105	鸦胆子苷 P	58.76	0.29
MOL008110	鸦胆子苦苷 B	56.54	0.32
MOL008109	yadanziolide D	55.76	0.65
MOL008077	鸦胆子苷 B	46.16	0.31
MOL008073	鸦胆子苦醇	45.69	0.75
MOL008099	鸦胆子苷 M	45.04	0.23
MOL008093	鸦胆子苷 J	38.70	0.30
MOL000358	β-谷甾醇	36.91	0.75
MOL000006	木犀草素	36.16	0.25
MOL008108	yadanziolide C _{qt}	31.80	0.66
MOL008112	鸦胆子苦素 C	31.38	0.66
MOL008097	鸦胆子苷 L	31.37	0.27
MOL008068	bruceoside A _{qt}	31.05	0.75

注: OB. 口服生物利用度; DL. 药物相似性。

2 抗肿瘤作用

2.1 抗消化道肿瘤

2.1.1 抗结肠直肠癌(CRC)

结肠直肠癌是消化道常见的恶性肿瘤之一,发病率与病死率均位居第2位^[18-19]。体外实验发现^[15],60、240 mmol/L的BRU溶液处理CRC细胞48 h后,Nrf2信号通路及NADPH相关的4种酶被抑制,肿瘤细胞合成脂质、DNA、RNA能力减弱,显著抑制CRC增殖。卢睿瑾等^[20]发现BRU通过阻滞RhoA/ROCK信号通路,逆转结肠HCT-116和SW480的上皮间充质转化(EMT)过程,抑制基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)等基质金属蛋白酶表达,抑制结肠癌生长与增殖、侵袭和转移。

Wnt/ β-catenin通路影响结肠癌的生物学和生理学特性、肿瘤增殖和凋亡^[21],研究发现鸦胆子油乳(brucea javanica oil emulsion, BJOE)通过抑制肿瘤Wnt3a和β-catenin蛋白表达,影响p53、p21表达,以剂量依赖性抑制增殖和诱导凋亡^[22]。研究发现BJOE可通过调节PI3K/YAP1/TAZ信号通路影响ARRDC4表达,调节PI3K/Hippo抑制EMT相关蛋白神经型钙黏蛋白(N-cadherin)、波形蛋白

(vimentin)、MMP-2、MMP-9和p-Akt的表达,抑制CRC转移和侵袭^[23]。赵韦欣等^[24]基于生物信息学技术对鸦胆子抗结直肠癌作用靶点进行预测,并通过动物药理活性实验表明BRU通过阻滞EGFR/PI3K/Akt信号通路,引起肿瘤细胞周期阻滞、增殖抑制、凋亡。CHEN C等^[25]发现BRU通过激活半胱氨酸蛋白酶(Caspase)依赖性通路,诱导细胞色素释放,促进兔抗人单克隆抗体(BAX)表达,激活Caspase-9,抑制半胱天冬酶-3酶原(pro-Caspase-3)、半胱天冬酶-9酶原(pro-Caspase-9)及B淋巴细胞瘤-2基因(Bcl-2)表达,诱导结直肠癌CT-26细胞凋亡。另有研究发现^[26],鸦胆子的乙醇提取物也可显著抑制CRC增殖,其通过激活Caspase-3和Caspase-9、增强Bax表达而抑制肿瘤增殖,并通过引起活性氧(ROS)过表达,诱导直肠癌细胞凋亡。

ARDIL B等^[27]发现BRU可通过诱导Caspase-3和Bax表达增加,逆转结直肠HT-29对5-氟尿嘧啶耐药性,OH E T等^[28]还发现BRU可以通过抑制Nrf2与Keap1解耦联,并诱导Nrf2泛素化降解,增强化疗敏感性;此外多项研究发现BRU还可通过多种内源性、与外源性凋亡途径逆转结肠癌多种化疗耐药、提高化疗疗效、增强机体免疫,还具有降低不良反应的作用^[25,29-30]。

2.1.2 抗胃癌

胃癌是全球常见癌症之一,也是我国病死率排名第3位的恶性肿瘤^[19,31]。研究发现^[32],BRU通过阻断PI3K/Akt/NF- κ B信号通路,可逆转脂多糖(LPS)诱导的胃癌SGC-7901的EMT过程,抑制肿瘤侵袭和转移,并诱导凋亡。高薇等^[33]发现BRU通过阻滞Nrf2/HO-1通路转导诱导胃癌HGC-27铁死亡,以剂量依赖性促进转铁蛋白(transferrin)mRNA表达,引起细胞铁积累、脂质过氧化,诱导肿瘤细胞铁死亡。

2.1.3 抗肝癌

肝细胞癌(HCC)是全球最致命的疾病之一,也是第三大癌症死亡原因^[34]。李赞等^[35]发现BRU通过环磷酸鸟苷-腺苷酸合成酶(cGAS)/干扰素基因刺激因子(STING)信号通路抑制肝癌H22进展,以浓度依赖性提高胸腺指数、脾脏指数、抑瘤率、T淋巴细胞水平及吞噬指数,增强机体免疫、抑制H22增殖、诱导凋亡。

缺氧诱导因子(HIF-1 α)在肿瘤中高表达,引起能量代谢加强,与肿瘤的侵袭性增强、化疗耐药密切相关^[36]。研究发现BRU可显著抑制HIF-1 α 表达,减少HIF- α 介导的能量产生,抑制肝癌细胞的生长与增殖^[37]。WANG T等^[38]发现鸦胆子油(brucea javanica oil, BJO)和富含brustal的BJO通过显著上调miRNA-29b基因和p53表达,引起Bax、B淋巴细胞瘤-2基因相关启动子(Bad)蛋白表达增加,大幅下调Bcl-2蛋白表达,诱导H22细胞凋亡。体外实验表明^[39],BRU可通过PI3K/Akt/mTOR信号通路阻滞EMT过程,抑制肿瘤迁移与侵袭,还可通过抑制肝癌HuCC-T1和RBE细胞p-mTOR、p-PI3K、Bcl-2和p-Akt表达,引起Caspase-3和Bax表达增加,诱导肝癌凋亡。

2.1.4 抗胰腺癌

报道显示,在过去的几十年里,胰腺癌每年新发病例急剧上升,预计将成为全球癌症死亡的主要原因^[40]。过氧化物酶增殖体激活受体- γ (PPARG)是一种转录因子,在肿瘤凋亡过程中起着重要作用,与抗凋亡蛋白Bcl-2、促凋亡蛋白Bax表达密切相关,PPARG通过Bcl-2/Caspase3通路诱导增殖、抑制凋亡^[41-44]。WU Y等^[45]发现BJOE通过调节细胞凋亡相关基因PPARG等,抑制胰腺癌增殖;体外实验发现BJOE以浓度依赖性促进PPARG、CTSB、PARP3、PLA2G1B、FAP和CTSK表达,下调MMP2、PTGS2、BACE1和TOP2A表达,引起细胞周期阻滞,并抑制细胞增殖。

PI3K/Akt信号通路主要参与调控肿瘤发生过程中癌细胞增强保护,并具有抗凋亡作用^[46-47],LU C等^[48]发现p38 MAPK在胰腺癌细胞生长与增殖、分化、凋亡等细胞过程中发挥重要作用,另有研究表明^[49],鸦胆子苦素A(bruceine A)具有激活p38 α MAPK作用,通过与p38 α MAPK的P环残基相互作用,强烈抑制胰腺癌生长。

由于肿瘤细胞对能量和合成生物前体的需求增加,导致有氧状态下糖酵解增强,这种现象称为肿瘤Warburg效应^[50-51],其作用是为癌细胞提供能量,维持肿瘤细胞高速生长,并抵抗凋亡信号。代谢酶PFKFB4是一种双功能代谢酶^[52],研究发现PFKFB4在胰腺癌中过表达,是生长的关键调控因子,还可能是治疗癌症的潜在靶点^[53-54]。GSK3 β 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶^[55],作为糖原合酶激酶参与糖原合成和能量稳态。LÓPEZ Y等^[56]发现GSK3 β 与PFKFB4在糖酵解过程中发挥着重要作用。另有研究发现^[57],bruceine A通过阻滞PFKFB4/GSK3 β 信号通路,抑制PFKFB4、PKM2、LDHA表达,从而抑制糖酵解过程,引起胰腺癌生长抑制;此外还可抑制cyclin D1、CDK4、CDK6等细胞周期相关蛋白表达,阻滞细胞周期。

另有研究发现^[58],鸦胆子素D(brucein D, BD)可通过促进泛素-蛋白酶体降解Nrf2,抑制Nrf2信号转导,下调Nrf2下游靶基因表达,诱导吉西他滨对胰腺导管腺癌(PDAC)的化疗敏感性增强。在胰腺癌EMT过程中,细胞黏附性降低,肿瘤细胞的运动与侵袭能力增强^[59-60]。丁勇平等^[61]发现BJOE通过降低胰腺癌AsPC-1的N-cadherin、vimentin表达,并促进上皮型钙黏蛋白(E-cadherin)表达,抑制EMT过程,抑制转移与侵袭。此外,黄玉玉等^[62]发现BD通过激活Caspase通路和JNK磷酸化途径加强紫杉醇对胰腺癌Capan-2抑制作用。

2.2 抗肺癌

在世界范围内,肺癌是癌症死亡的最常见原因之一,发病率与病死率均位于第1位^[19,63]。徐文静等^[64]发现BJOE以剂量依赖性抑制非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)增殖,通过激活p53表达,促进p21蛋白表达,抑制周期蛋白依赖激酶(CDK)活性,引起细胞周期阻滞,此外还可显著增强顺铂(CDDP)抗肿瘤作用。鸦胆子素H^[65]通过抑制跨膜蛋白,减少肿瘤细胞排出药物;通过阻滞Notch3信号转导,增强吉非替尼对NSCLC敏感性,

逆转化疗耐药。

欧剑等^[66]发现BJOE中的亚油酸通过核转录因子(NF- κ B)信号通路,引起内质网应激,上调Caspase-3表达,诱导肿瘤凋亡;此外蒲公英赛醇具有显著抑制肿瘤活性、诱导自噬、促进凋亡、阻滞细胞周期的作用。另有研究发现,鸦胆子提取物通过抑制NF- κ B通路,抑制Bcl-2表达,促进Bax表达,诱导肿瘤凋亡^[67]。此外,沈孝云等^[68]发现BD通过抑制Wnt信号通路,抑制 β -catenin磷酸化、LRP6、cyclin D1表达等途径诱导肺癌凋亡。

HUANG C H等证实^[69-70]鸦胆子醇(brusatol)是一种细胞ROS诱导剂,诱导细胞产生大量ROS,破坏细胞氧化还原稳态,引发线粒体损伤、MMP表达抑制,促进Caspase-3、Caspase-9、PAK2表达和JNK激活,诱导肺癌A549凋亡。FAN J等^[71]发现BD通过线粒体途径诱导ROS积累,抑制MAPK/ERK信号通路,减少EGFR的表达与释放,抑制肺癌组织内血管生成。研究发现,BRU可显著抑制Nrf2介导的抗氧化反应并触发凋亡信号^[69,72],此外还可引起Notch1及下游Hes1蛋白表达下调,ROS表达升高,引起DNA损伤,抑制肺癌A549、H460增殖、转移^[73-74];另有研究发现BRU抑制Nrf2可增强化疗敏感性^[75]。何爽等^[76]证实BRU可通过抑制PI3k/Akt信号通路,抑制EMT过程,抑制转移相关蛋白BRF-2、IGFBP-2、CD151的表达,显著抑制肺癌转移和侵袭。体外实验表明鸦胆亭可引起miR-29a-3p等多种miRNA表达抑制,下调整合素蛋白表达,阻滞其下游靶点血管内皮生长因子(VEGF)、 β -catenin激活和表达,抑制肺癌H1299(A549、PC-9)侵袭和转移^[77]。

2.3 抗乳腺癌

乳腺癌是全球最常见的3种癌症之一^[78],研究表明长链非编码RNA(lncRNA)——KCNQ1OT1在乳腺癌细胞中过表达^[79],且在肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭、葡萄糖代谢和免疫逃逸方面具有重要作用^[80-81]。龙凤等^[82]发现BD以剂量依赖性阻断CDC42/MKK7信号通路,减少乳腺癌MDA-MB-231细胞KCNQ1OT1表达,减少vimentin、N-cadherin表达,促进E-cadherin表达,引起乳腺癌肿瘤增殖、转移、侵袭抑制。崔玲娣等^[83]发现BRU通过PERK/eIF2 α /ATF4/CHOP信号通路引起内质网应激(ERS),BRU激活PERK引起eIF2 α 磷酸化,ATF4蛋白表达上调,p53的激活抑制了Nrf2下游抗氧化蛋白表达,使ROS表达升高;还可通过线粒体凋亡途径,抑制Bcl-2表达,激活Caspase-3,引起乳腺癌MCF-7凋亡。此外,王雨等^[84]发现BD阻滞PI3K/Akt信号通路,抑制有氧糖酵解过程中4种关键酶活性,包括HK、PFK、PK、LDH等,从而抑制了肿瘤细胞的Warburg效应,减少了乳腺癌MDA-MB-231能量供应,抑制了肿瘤生长。邓丽娟等^[85]发现BJOE通过抑制乳腺癌增殖基因BCYRN1、GP73、STIMI和TMEM158、Wnt1等侵袭基因的表达,促进PDK4和RSK4m1表达,抑制乳腺癌转移与增殖。

2.4 抗骨肉瘤

骨肉瘤是常见的原发性骨实体恶性肿瘤,常

见于青春人群^[86]。李浩等^[87]发现BRU通过抑制CCL2/CCR2信号通路,促进 γ -干扰素(IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、Bax和细胞凋亡关键蛋白cleaved Caspase-3表达,显著抑制PD-L1蛋白、抗凋亡蛋白Bcl-2表达,抑制骨肉瘤MG-63增殖和免疫逃逸,诱导凋亡。BD通过抑制JAK2/STAT3信号通路,降低下游靶基因cyclin D1、CDK2、CDK4表达,增强cleaved Caspase-3表达,抑制侵袭相关蛋白N-cadherin、MMP-2、MMP-9表达,诱导肿瘤细胞凋亡并抑制迁移和侵袭^[88]。

2.5 抗白血病

根据GLOBOCAN 2018数据库中的数据,白血病是全球第十五大常见的癌症,共有437 033例确诊病例和309 006例死亡病例^[89]。白血病和淋巴瘤是一组异质性恶性肿瘤,其特征是造血和淋巴组织中主要来自骨髓和淋巴谱系的细胞不受控制地增殖^[90]。研究发现,BRU可减少细胞中ROS,从而抑制骨髓炎症反应、促进T淋巴细胞增殖调节免疫、诱导细胞凋亡^[91]。YOU M B L M等^[92]用鸦胆子的茎、叶等甲醇提取物处理白血病细胞CCRF-CEM细胞系后发现,其提取物可激活Caspase通路,引起Caspase-3和Caspase-9表达增加,促凋亡蛋白Bax与ROS表达增加,诱导细胞凋亡,并可逆转化疗耐药。

2.6 抗卵巢癌

全球范围内卵巢癌是女性常见癌症之一,5年生存率低于45%^[93-94]。研究发现鸦胆子中的油酸成分通过FAS信号通路,以剂量依赖性抑制卵巢癌细胞增殖,并促进凋亡,还可逆转紫杉醇耐药^[95]。另外彭芸花等^[96]基于生物信息学技术证实BJOE可能通过VEGF信号通路、ErbB信号通路及Wnt信号通路抑制卵巢癌细胞生长和促进凋亡。WANG Y等^[97]研究证实BJOE具有诱导miR-8485过表达,调控LAMTOR3/mTOR/ATG13信号轴,诱导卵巢癌细胞自噬、抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡的作用。ZHU J等^[98]发现BD能显著抑制EGFR表达,并阻断Ku70信号通路介导的DNA损伤修复,与阿法替尼合用时形成协同抗肿瘤作用,显著提高阿法替尼抗肿瘤作用,显著抑制卵巢癌细胞增殖、生长、转移。

2.7 抗其他肿瘤

食管癌是全世界最致命的恶性肿瘤之一,是全球癌症相关死亡的第六大常见原因^[99]。缺氧诱导因子(HIF-1)是缺氧适应性的重要调节分子,与肿瘤细胞的增殖、生长、转移与治疗耐药性相关,该研究^[100]使用BJOE处理缺氧状态下的食管鳞癌细胞(ESCC),发现BJOE可显著抑制HIF-1 α 蛋白的表达,增强了肿瘤细胞对化疗的敏感性。

肾细胞癌(RCC)是最致命的泌尿系统恶性肿瘤之一,WANG T等^[101]发现BRU通过调节PTEN/PI3K/Akt信号通路抑制肾癌A498、ACHN和OSRC-2生长。此外还发现BRU通过阻滞Nrf2/SLC7A11/GPX4信号通路,诱发大量产生ROS、铁积累,诱导皮肤鳞癌(cSCC)肿瘤细胞铁死亡、增殖抑制^[102]。

神经胶质瘤是最常见的原发性颅内肿瘤,占恶性脑肿瘤的81%,且预后较差^[103]。研究证实鸦胆子

联合化疗、放疗可显著增强原有疗效,并能减少不良反应的发生^[104]。程忠新^[105]通过体外实验表明鸦胆子素 D 诱导 ROS 表达引起氧化应激,线粒体破坏,促进 Bax 表达、细胞色素 C 释放,引起下游 Caspase-9、

Caspase-3 蛋白表达增加, Bcl-2 表达抑制,进而抑制神经胶质瘤的活性、增殖、侵袭和转移能力,并诱导其凋亡。

鸦胆子具体抗肿瘤机制见表 2。

表 2 鸦胆子抗肿瘤机制

肿瘤分型	细胞系	机制	分子靶点	文献
结直肠癌	HCT116	抑制增殖、阻滞细胞周期	G6PD/6GPD/IDH1ME1 ↓、Nrf2 ↓	[15]
	HC116、SW480	抑制侵袭和转移、逆转 EMT	RhoA/ROCK1 ↓、MMP2/MMP9 ↓、N-cadherin ↓、E-cadherin ↑、cytochrome ↑、vimetin ↓	[20]
	LOVO、HT29	阻滞细胞周期、抑制增殖	Wnt3 α ↓、β-catenin ↓、cyclin D1 ↓、c-Myc mRNA ↓	[22]
	CT26	抑制增殖、诱导凋亡	pro-Caspase-3 ↓、pro-Caspase-9 ↓、Bcl ↓、cytochrome C ↑、Bax ↑	[25]
	HT29	逆转耐药	Caspase-3 ↑、Bax ↑	[27]
胃癌	SGC-7901	抑制侵袭和转移、诱导凋亡	N-cadherin ↓、E-cadherin ↑	[32]
	HGC-27	抑制增殖、诱导铁死亡	ROS ↑、transferrin ↑、Nrf2 ↓、HO-1 ↓、SLC7A11 ↓、GPX4 ↓、SLC40A1 ↓	[33]
肝癌	H22	增强免疫、抑制增殖、诱导凋亡	IL-2 ↑、TNF-α ↑、cGAS ↑、STING ↑	[35]
	HepG2、Huh7	抑制增殖、能量代谢	β-catenin ↓、HIF-1 α ↓、MMP ↓、ROS ↓、Cyt-C ↓、GLUT1/3 ↓、PKM2 ↓、HK2 ↓、LDHA ↓、MCT4 ↓	[37]
	H22	诱导凋亡	miRNA-29b ↑、p53 ↑、Bcl-2 ↓、Cyt-C ↑、Bax ↑、Bad ↑、Caspase-3 ↑、Caspase-9 ↑	[38]
	Hucc-T1、RBE	诱导凋亡、抑制增殖和侵袭	p-MTOR ↓、p-PI3K ↓、Bcl-2 ↓、p-Akt ↓、Caspase-3 ↑、Bax ↑	[39]
	Mia PaCa2、Panc02、Capan-1	抑制生长、侵袭,诱导凋亡	PPARG ↑、Bax ↑、Caspase-3 ↑、VDR ↑、CTSK ↑ PARP4 ↑、FAP ↑、PTPRC ↑、IDO1 ↑、PPARG ↑、Bcl-2 ↓、MMP2 ↓、BACE1 ↓、PTGS2 ↓	[45]
胰腺癌	MIA PaCa2	抑制增殖、生长、糖酵解	PFKFB4/GSK3 β ↓、GLUT1 ↓、HK2 ↓、PFKFB4 ↓、PFKM ↓、LDHA ↓、cyclin D1 ↓、CDK4 ↓、CDK6 ↓、p38 α MAPK ↑	[49]
	PDAC	增强化疗敏感性	Mrf2 ↓	[58]
	AsPC-1	抑制转移与侵袭、增殖	N-cadherin ↓、vimentin ↓、JAK2 ↓、STAT3 ↓、p-JAK2/JAK2 ↓、p-STAT3/STAT3 ↓、E-cadherin ↑	[61]
	Capan-2	逆转耐药、抑制增殖	cleaved Caspase-3 ↑、p-JNK ↑、Bcl-2 ↓、RAPR ↓、Caspase-3 ↓、JNK ↓	[62]
	A549、A545、PC-9	抑制增殖、诱导凋亡、增强化疗敏感	p53 ↑、p21 ↑、cleaved Caspase-3 ↑、cleaved PARP ↑、Bcl-2 ↓、β-catenin ↓、Notch3 ↓、Ki-67 ↓	[64]
肺癌	H460、A549、H1975、PC9	诱导凋亡	PARP ↓、Caspase-3 ↓、Bcl-2 ↓、Bax ↑、p-JNK ↑、cleaved Caspase-3 ↑、p-JNK ↑、ROS ↑、Caspase-3 ↑、Caspase-9 ↑、PAK2 ↑	[67]
	A549、H1650、PC-9、HCC827	抑制增殖、转移、诱导凋亡	Bax ↑、Bad ↑、Bak ↑、Bcl-2 ↓、pro-Caspase-3 ↓、pro-Caspase-8 ↓	[70]
	A549、NCI-H292	抑制增殖,诱导凋亡、自噬	Bax ↑、Bcl-2 ↓、cleaved Caspase-3 ↑、cleaved Caspase-9 ↑、cytochrome C ↑、LC3- I ↓、LC3- II ↑、p62 ↓、p-ERK ↑、p-JNK ↑、p-p38 ↓、p-Akt ↓	[71]
	A549、H1650、PC-9 (EGFR 突变)	抑制增殖、细胞周期阻滞、诱导凋亡	Bcl-2 ↓、Bcl-xL ↓、Bak ↑、pro-Caspase-3 ↓、pro-Caspase-8 ↓、XIAP ↓	[72]
	H1299	抑制增殖、诱导凋亡、迁移和侵袭	Bax ↑、cleaved Caspase-3 ↑、GADD45 α ↑、Bcl-xL ↓、Bcl-2 ↓、Caspase-3 ↓、p-PI3K ↓、p-Akt ↓、p65 ↓	[76]
乳腺癌	H1299、A549、PC-9	抑制增殖、迁移和侵袭	miR-29a-3p ↑、ITGB1 ↓、β-catenin ↓、p-Src ↓、VEGF ↓	[77]
	MDA-MB-231	抑制增殖、转移和侵袭、EMT	KCNQ10T1 ↓、CDC42 ↓、p-MKK7 ↓、N-cadherin ↓、vimentin ↓、E-cadherin ↑	[82]
		抑制糖酵解,减少能量供应	HK ↓、PFK ↓、PK ↓、LDH ↓、PI3K ↓、p-Akt ↓	[82]
	MCF-7	诱导凋亡、抑制增殖	Nrf2 ↓、NQO1 ↓、p53 ↑、GRP78 ↑、p-PERK/PERK ↑、p-eIF2 α/eIF2 α ↑、ATF4 ↑、CHOP ↑、Apaf-1 ↑、Bax/Bcl-2 ↑、cytochrome C ↑、cleaved Caspase-3 ↑、p21 ↑	[83]

注: ↑ 示升高; ↓ 示降低。

续表2 鸦胆子抗肿瘤机制

肿瘤分型	细胞系	机制	分子靶点	文献
骨肉瘤	MG-63	抑制增殖、诱导凋亡、调节免疫	CCL2 ↓、CCR2 ↓、Bcl-2 ↓、PD-L1 ↓、IFN-γ、TNF-α ↓、Bax ↓、cleaved Caspase-3 ↓	[87]
	MNNG/HOS、U-2OS、MG-63、Saos-2	抑制增殖、侵袭和转移，诱导凋亡	cyclin D1 ↓、CDK2 ↓、CDK4 ↓、cyclin E ↓、cleaved Caspase-3 ↑、Bcl-2、↓、MMP2 ↓、MMP9 ↓、p-JAK2 ↓、p-STAT3 ↓	[88]
卵巢癌	SKOV3	抑制增殖，诱导凋亡和自噬	miR-8485 ↑、LAMTOR3 ↓、mTOR ↓、ATG13 ↑、LC3 II ↑	[97]
	A2780、CP70	抑制增殖、侵袭和转移，诱导凋亡，增强化疗敏感性	CDK2 ↓、cyclin D1 ↓、p-EGFR ↓、p-Akt ↓、RPA ↓、RAD51 ↓、Ku70 ↓	[98]
食管癌	ECA109	增强化疗敏感性	HIF-1α ↓、VEGF ↓、angiopoietin-1 ↓、GLUT1 ↓、GLUT3 ↓	[100]
肾癌	A498、ACHN、OSRC-2	抑制侵袭和转移、增殖，诱导凋亡	PTEN、p-PI3K ↓、PI3k ↓、p-Akt ↓、Bax ↑、Bcl-2 ↓、E-cadherin ↑、N-cadherin ↓、vimentin ↓	[101]
皮肤癌	A431	诱导铁死亡，抑制增殖	GSH ↓、CAT ↓、SOD ↓、PCNA ↓、Bcl-2 ↓、Nrf2 ↓、SLC7A11 ↓、GPX4 ↓、ROS ↑、MDA ↑、Bax ↑	[102]
脑神经胶质瘤	U251	诱导凋亡、氧化应激，抑制侵袭和转移、抑制克隆	ROS ↑、Bax ↑、cytochrome ↑、cleaved Caspase-9 ↑、cleaved Caspase-3 ↑、Bcl-2 ↓	[105]

注：↑示升高；↓示降低。

3 展望

越来越多的研究表明,中药是未来肿瘤新药开发的新方向,鸦胆子作为一种清热解毒药,具有抗多种肿瘤的作用,且效果显著,目前临床上有油栓、油乳注射液等制剂,具有广泛应用前景。鸦胆子所含的各种生物碱类、苦木内酯类、三萜类、甾体类、苯丙素类、黄酮类生物活性成分可通过多种途径抑制多种肿瘤进展,发挥抗肿瘤活性^[106-107]:鸦胆子素D通过JNK、HIF-1α、PI3K/Akt、Nrf2、Wnt、JAK2-STAT3、EGFR等多种信号通路抑制各种肿瘤细胞的增殖、黏附、侵袭和转移;鸦胆子苦醇通过Nrf2、RhoA/ROCK、EGFR/PI3K/Akt、Bax、PI3k/Akt/mTOR信号通路抑制多种肿瘤增殖和转移;鸦胆子油乳通过PI3k/YAP1/TAZ、PI3k/Akt、EGFR、NF-κB等途径诱导肿瘤凋亡、抑制增殖。大量研究发现鸦胆子在联合化疗、放疗时,具有显著增强疗效、降低不良反应的作用,且在手术后使用鸦胆子制剂可降低术后复发率^[108-109]。鸦胆子的多种生物活性成分在抗肿瘤方面具有良好效果,有望成为多靶点、多机制、广谱抗癌、不良作用小的抗肿瘤药物。

目前针对鸦胆子抗肿瘤的研究大多数从鸦胆子的生物活性成分、药理作用、不良反应等方面开展,但对鸦胆子抗肿瘤的代谢动力学、分子生物学、代谢组学等方面的研究还有待深入研究。此外,对鸦胆子抗肿瘤的研究主要集中在肺癌、消化道肿瘤等方面,对鼻咽癌、喉癌、舌癌、前列腺癌、宫颈癌、肾癌等研究较少,未来还需要进行大规模的临床研究去验证鸦胆子抗肿瘤机制、疗效、安全性,并对其抗肿瘤药效物质基础与构效关系、作用机制进行细致研究,开发药物递送系统,促进新品研发,为防治肿瘤疾病提供更多中医中药治疗思路。◆

参考文献

[1] ZHENG R, WANG S, ZHANG S, et al. Global, regional, and national lifetime probabilities of developing cancer in 2020[J]. Sci Bull (Beijing), 2023, 68(21): 2620-2628.
[2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
[3] PETROWSKY H, FRITSCH R, GUCKENBERGER M, et al.

Modern therapeutic approaches for the treatment of malignant liver tumours[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2020, 17(12): 755-772.
[4] 王大鹏,关徐涛,于冬冬.《黄帝内经》肿瘤病理理论浅谈[J].新中医, 2021, 53(6): 85-88.
[5] 张传龙,高梦琦,姜晓晨,等.基于《黄帝内经》“四时五行”思辨恶性肿瘤扶正培本治则[J].中华中医药杂志, 2023, 38(3): 960-963.
[6] 王俊壹,程海波.癌毒病机理论与“固本清源”理论辨析[J].中华中医药杂志, 2019, 34(10): 4687-4690.
[7] 陈启庭,李际强,蔡俊媛,等.益气活血中药联合化疗对非小细胞肺癌患者免疫功能的影响[J].中医肿瘤学杂志, 2023, 5(3): 70-78.
[8] 赵轩竹,何国平,梅汉玮,等.中医药联合化疗治疗大肠癌的临床进展[J].现代中西医结合杂志, 2022, 31(14): 2036-2039.
[9] 李然,谷建军,关洪全,等.中药抗肿瘤研究中的若干问题探讨[J].辽宁中医杂志, 2011, 38(12): 2379-2380.
[10] 徐水宇,庄怡雪,张艺勤,等.经典名方中鸦胆子的本草考证[J].中国实验方剂学杂志, 2024, 30(7): 11-19.
[11] 宋莉平,王宇.鸦胆子油乳抗膀胱癌的分子机制及治疗的研究进展[J].现代肿瘤医学, 2020, 28(10): 1761-1765.
[12] 国家药典委员会.中华人民共和国药典(一部)[S]. 2020版.北京:中国医药科技出版社, 2020: 266, 303-304.
[13] 苗明三,孙玉信,王晓田.中药大辞典[M].太原:山西科学技术出版社, 2017: 638-639.
[14] 孙蓉,杨倩.基于功效和物质基础的鸦胆子毒性研究进展[J].中国药物警戒, 2010, 7(3): 159-161.
[15] 刘思园,蔡萌,李春建,等.鸦胆子苦醇抑制结肠癌细胞增殖与Nrf2通路相关性研究[J].中华肿瘤防治杂志, 2018, 25(4): 243-249, 257.
[16] 南京中医药大学.中药大辞典[M]. 2版.上海:上海科学技术出版社, 2006: 2305-2308.
[17] 郭琪,孙薇,王力玄,等.鸦胆子中苦木素类化学成分及其药理作用研究进展[J].中草药, 2021, 52(20): 6431-6441.
[18] JAIN S M, NAGAINALLUR RAVICHANDRAN S, MURALI KUMAR M, et al. Understanding the molecular mechanism responsible for developing therapeutic radiation-induced radioresistance of rectal cancer and improving the clinical outcomes of radiotherapy-A review[J]. Cancer Biol Ther, 2024, 25(1): 2317999.
[19] 郑荣寿,陈茹,韩冰峰,等.2022年中国恶性肿瘤流行情况分析[J].中华肿瘤杂志, 2024, 46(3): 221-231.
[20] 卢睿瑾,杜玉梅,黄世莹,等.鸦胆子苦醇通过RhoA/ROCK1信号通路抑制人结肠癌细胞HCT-116的侵袭和迁移[J].中国药理学通报, 2021, 37(10): 1360-1365.
[21] CHEN G, GAO C, GAO X, et al. Wnt/β-Catenin pathway activation mediates adaptive resistance to BRAF inhibition in colorectal cancer[J]. Mol Cancer Ther, 2018, 17(4): 806-813.

- [22] 黄丽霞,胡松,冯凌雁,等. 鸦胆子油联合卡培他滨通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路诱导人结肠癌细胞周期阻滞和增殖抑制[J]. 中药药理与临床,2018,34(3): 115-121.
- [23] HUANG Q H, ZHANG J, CHO W C S, et al. Brusatol suppresses the tumor growth and metastasis of colorectal cancer via upregulating ARRDC4 expression through modulating PI3K/YAP1/TAZ Pathway[J]. Phytomedicine,2023,109: 154567.
- [24] 赵韦欣,王晴,王梦齐,等. 基于网络药理学和分子对接探讨鸦胆子治疗结肠癌的作用机制[J]. 中草药,2023,54(6): 1850-1859.
- [25] CHEN H M, LAI Z Q, LIAO H J, et al. Synergistic antitumor effect of brusatol combined with cisplatin on colorectal cancer cells[J]. Int J Mol Med,2018,41(3): 1447-1454.
- [26] BAGHERI E, HAJIAGHAALIPOUR F, NYAMATHULLA S, et al. Ethanolic extract of Brucea javanica inhibit proliferation of HCT-116 colon cancer cells via caspase activation[J]. RSC Adv,2018,8(2): 681-689.
- [27] ARDIL B, ALPER M. Potential cancer treatment effects of brusatol or eriodictyol combined with 5-fluorouracil (5-FU) in colorectal cancer cell[J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol,2022,395(9): 1109-1123.
- [28] OH E T, KIM C W, KIM H G, et al. Brusatol-mediated inhibition of c-Myc increases HIF-1 α degradation and causes cell death in colorectal cancer under hypoxia[J]. Theranostics, 2017,7(14): 3415-3431.
- [29] MOSTAFAZADEH M, KAHROBA H, HAIATY S, et al. In vitro exosomal transfer of Nrf2 led to the oxaliplatin resistance in human colorectal cancer LS174T cells[J]. Cell Biochem Funct, 2022,40(4): 391-402.
- [30] 薛协持,麦丽青. 鸦胆子注射液联合手术后化疗治疗结肠癌疗效的探讨[J]. 黑龙江医药,2020,33(2): 324-325.
- [31] SMYTH E C, NILSSON M, GRABSCHE I, et al. Gastric cancer[J]. Lancet,2020,396(10251): 635-648.
- [32] CHEN H, JIANG T, CHEN H, et al. Brusatol reverses lipopolysaccharide-induced epithelial-mesenchymal transformation and induces apoptosis through PI3K/Akt/NF- κ B pathway in human gastric cancer SGC-7901 cells[J]. Anticancer Drugs,2021,32(4): 394-404.
- [33] 高薇,曾海荣,乐佳敏. 鸦胆子苦醇通过 Nrf2/HO-1 通路诱导细胞铁死亡抑制胃癌细胞 HGC-27 增殖[J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(2): 81-87.
- [34] HUANG J, SUN M, WANG M, et al. Establishment and characterization of a highly metastatic hepatocellular carcinoma cell line[J]. Bioengineered,2024,15(1): 2296775.
- [35] 李赞,孙燕玲,李涛岚,等. 鸦胆子苦醇调节 cGAS-STING 信号通路对肝癌荷瘤小鼠肿瘤生长及免疫功能的影响[J]. 药物评价研究,2023,46(9): 1949-1954.
- [36] HUANG J, GAO L, LI B, et al. Knockdown of hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α) promotes Autophagy and inhibits phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/AKT/mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling pathway in ovarian cancer cells[J]. Med Sci Monit,2019,25: 4250-4263.
- [37] HUANG R, ZHANG L, JIN J, et al. Bruceine D inhibits HIF-1 α -mediated glucose metabolism in hepatocellular carcinoma by blocking ICAT/ β -catenin interaction[J]. Acta Pharm Sin B, 2021,11(11): 3481-3492.
- [38] WANG T, DOU Y, LIN G, et al. The anti-hepatocellular carcinoma effect of Brucea javanica oil in ascitic tumor-bearing mice: The detection of brusatol and its role[J]. Biomed Pharmacother,2021,134: 111122.
- [39] CHEN Z, HE B, ZHAO J, et al. Brusatol suppresses the growth of intrahepatic cholangiocarcinoma by PI3K/Akt pathway[J]. Phytomedicine,2022,104: 154323.
- [40] KLEIN A P. Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol,2021,18(7): 493-502.
- [41] QI H, YIN YS, YIN Z Y, et al. Mitochondrial outer membrane permeabilization and inner membrane permeabilization in regulating apoptosis and inflammation[J]. Theor Biol,2023,571: 111558.
- [42] SIDDIQUI W A, AHAD A, AHSAN H. The mystery of BCL2 family: Bcl-2 proteins and apoptosis: An update[J]. Arch Toxicol,2015,89(3): 289-317.
- [43] WANG X, ZHU M, LOOR J J, et al. Propionate alleviates fatty acid-induced mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and apoptosis by upregulating PPAR coactivator 1 alpha in hepatocytes[J]. J Dairy Sci,2022,105(5): 4581-4592.
- [44] HUANG M, CHEN L, MAO X, et al. ERR α inhibitor acts as a potential agonist of PPAR γ to induce cell apoptosis and inhibit cell proliferation in endometrial cancer[J]. Aging (Albany NY),2020,12(22): 23029-23046.
- [45] WU Y, LIU Z, XU P, et al. Brucea Javanica Oil Emulsion Injection inhibits proliferation of pancreatic cancer via regulating apoptosis-related genes[J]. Am J Cancer Res,2023,13(11): 5047-5064.
- [46] YANG L, XIE S, JAMALUDDIN MS, et al. Induction of androgen receptor expression by phosphatidylinositol 3-kinase/Akt downstream substrate, FOXO3a, and their roles in apoptosis of LNCaP prostate cancer cells[J]. J Biol Chem,2005,280(39): 33558-33565.
- [47] CASTANEDA C A, CORTES-FUNES H, GOMEZ H L, et al. The phosphatidylinositol 3-kinase/AKT signaling pathway in breast cancer[J]. Cancer Metastasis Rev,2010,29(4): 751-759.
- [48] LU C, FAN L, ZHANG P F, et al. A novel P38 α MAPK activator Bruceine A exhibits potent anti-pancreatic cancer activity[J]. Comput Struct Biotechnol J,2021,19: 3437-3450.
- [49] YANG L, SUN X, YE Y, et al. P38 α mitogen-activated protein kinase is a druggable target in pancreatic adenocarcinoma[J]. Front Oncol,2019,9: 1294.
- [50] FUKUSHI A, KIM H D, CHANG Y C, et al. Revisited metabolic control and reprogramming cancer by means of the warburg effect in tumor cells[J]. Int J Mol Sci,2022,23(17): 10037.
- [51] SHEN Y, DINH H V, CRUZ E R, et al. Mitochondrial ATP generation is more proteome efficient than glycolysis[J]. Nat Chem Biol,2024,20(9): 1123-1132.
- [52] AL HANJORI A S, ALSHAER W, AL-ANATI B, et al. Studying the anti-tumor effects of siRNA gene silencing of some metabolic genes in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Curr Mol Pharmacol,2021,14(4): 604-619.
- [53] KROEMER G, POUYSSEUR J. Tumor cell metabolism: Cancer's Achilles' heel[J]. Cancer Cell,2008,13(6): 472-482.
- [54] CHESNEY J, CLARK J, KLARER A C, et al. Fructose-2,6-bisphosphate synthesis by 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase 4 (PFKFB4) is required for the glycolytic response to hypoxia and tumor growth[J]. Oncotarget, 2014,5(16): 6670-6686.
- [55] MAO H, LEBRUN D G, YANG J, et al. Deregulated signaling pathways in glioblastoma multiforme: molecular mechanisms and therapeutic targets[J]. Cancer Invest,2012,30(1): 48-56.
- [56] LÓPEZ Y, NAKAI K, PATIL A. HitPredict version 4: Comprehensive reliability scoring of physical protein-protein interactions from more than 100 species[J]. Database (Oxford),2015,2015: bav117.
- [57] ZHANG P, TAO W, LU C, et al. Bruceine A induces cell growth inhibition and apoptosis through PFKFB4/GSK3 β signaling in pancreatic cancer[J]. Pharmacol Res,2021,169: 105658.
- [58] ZHANG J, XU H X, CHO W C S, et al. Bruceine D augments the chemosensitivity of gemcitabine in pancreatic cancer via inhibiting the Nrf2 pathway[J]. J Exp Clin Cancer Res,2022,41(1): 90.
- [59] LI S, XU H X, WU C T, et al. Angiogenesis in pancreatic cancer: Current research status and clinical implications[J]. Angiogenesis,2019,22(1): 15-36.
- [60] CONNOR A A, GALLINGER S. Hereditary pancreatic cancer syndromes[J]. Surg Oncol Clin N Am,2015,24(4): 733-764.
- [61] 丁勇平,缪华媛,郭小红,等. 鸦胆子油乳注射液可能通过调节 JAK2/STAT3 信号通路抑制胰腺癌 AsPC-1 细胞上皮-间质转化[J]. 中国细胞生物学学报,2023,45(9): 1302-1311.
- [62] 黄玉玉,饶明君,谭笔琴,等. 鸦胆子素 D 联合紫杉醇对胰腺癌 Capan-2 细胞增殖的抑制作用及机制研究[J]. 中国药房,2019,30(6): 789-795.

- [63] MEDEROS N, FRIEDLAENDER A, PETERS S, et al. Gender-specific aspects of epidemiology, molecular genetics and outcome: lung cancer[J]. ESMO Open, 2020, 5 (Suppl 4): e000796.
- [64] 徐文静,李振汉,李子林,等. 鸦胆子对非小细胞肺癌细胞增殖的影响及机制[J]. 皖南医学院学报, 2022, 41 (2): 103-107.
- [65] 吴佳辉. 鸦胆子素H通过Notch3通路逆转NSCLC吉非替尼耐药的机制研究[D]. 南昌:江西中医药大学, 2023.
- [66] 欧剑,李艳娥,王茜,等. 基于网络药理学和分子对接技术探讨鸦胆子油治疗肺癌潜在作用机理[J]. 时珍国医国药, 2023, 34 (2): 503-506.
- [67] TAN B, HUANG Y, LAN L, et al. Bruceine D induces apoptosis in human non-small cell lung cancer cells through regulating JNK pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 117: 109089.
- [68] 沈孝云,波拉提·马卡比力,吴孟华,等. 鸦胆子素D调控肺癌干细胞干性分子的研究[J]. 中药材, 2019, 42 (5): 1160-1163.
- [69] HUANG C H, WANG F T, CHAN W H. Role of caspase-3-cleaved/activated PAK2 in brusatol-triggered apoptosis of human lung cancer A549 cells[J]. Toxicol Res (Camb), 2022, 11 (5): 791-803.
- [70] CHU D, LIU T, YAO Y, et al. LINC00997/MicroRNA 574-3p/CUL2 promotes cervical cancer development via mitogen-activated protein kinase signaling[J]. Mol Cell Biol, 2021, 41 (8): e0005921.
- [71] FAN J, REN D, WANG J, et al. Bruceine D induces lung cancer cell apoptosis and autophagy via the ROS/MAPK signaling pathway in vitro and in vivo[J]. Cell Death Dis, 2020, 11 (2): 126.
- [72] XIE J H, LAI Z Q, ZHENG X H, et al. Apoptosis induced by bruceine D in human non-small-cell lung cancer cells involves mitochondrial ROS-mediated death signaling[J]. Int J Mol Med, 2019, 44 (6): 2015-2026.
- [73] 张琳琳,郑翠侠,龚美玲,等. 鸦胆子苦醇对KEAP1突变A549肺癌细胞的抑制作用[J]. 江苏医药, 2023, 49 (9): 874-877, 883.
- [74] 王敏,刘其礼,许帅,等. 鸦胆子苦醇对非小细胞肺癌Nrf2-Notch1信号轴的影响机制研究[J]. 中国医药导报, 2018, 15 (19): 16-19.
- [75] 张芳,杨蓉佳,付朝霞. 鸦胆子苦醇对人非小细胞肺癌H1299细胞辐射增敏作用研究[J]. 西部中医药, 2021, 34 (7): 38-43.
- [76] 何爽,杜玉梅,唐加峰,等. 鸦胆子苦醇抑制H1299非小细胞肺癌细胞增殖和促进其凋亡的机制[J]. 中国药理学通报, 2022, 38 (3): 360-366.
- [77] 闫燕艳,郭乔如,范欣悦,等. 鸦胆亭上调miR-29a-3p抑制非小细胞肺癌H1299细胞增殖、迁移与侵袭[J]. 药学报, 2021, 56 (2): 520-527.
- [78] HARBECK N, GNANT M. Breast cancer[J]. Lancet, 2017, 389 (10074): 1134-1150.
- [79] CAGLE P, QI Q, NITURE S, et al. KCNQ10T1: An oncogenic long noncoding RNA[J]. Biomolecules, 2021, 11 (11): 1602.
- [80] REN Z, XU Y, WANG X, et al. KCNQ10T1 affects cell proliferation, invasion, and migration through a miR-34a/Notch3 axis in breast cancer[J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2022, 29 (19): 28480-28494.
- [81] WU Y, BI Q J, HAN R, et al. Long noncoding RNA KCNQ10T1 is correlated with human breast cancer cell development through inverse regulation of hsa-miR-107[J]. Biochem Cell Biol, 2020, 98 (3): 338-344.
- [82] 龙凤,赵玉,黄勇,等. KCNQ10T1基因敲除联合鸦胆子素D对乳腺癌MDA-MB-231细胞增殖、迁移及侵袭的影响[J]. 肿瘤防治研究, 2023, 50 (11): 1066-1074.
- [83] 崔玲娣,刘凯. 鸦胆子苦醇对人乳腺癌MCF-7细胞凋亡的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2019, 26 (5): 44-48.
- [84] 王雨,罗璨,吉兆宁. 鸦胆子苦素D通过PI3K/Akt信号通路抑制人乳腺癌MDA-MB-231细胞的能量代谢研究[J]. 蚌埠医学院学报, 2020, 45 (5): 561-565.
- [85] 邓丽娟,郑宇春,余托娅,等. 鸦胆子油乳联合新辅助化疗治疗局部晚期乳腺癌的疗效及对病灶内相关增殖、侵袭基因表达的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18 (15): 1638-1641.
- [86] RITTER J, BIELACK S S. Osteosarcoma[J]. Ann Oncol, 2010, 21 (Suppl 7): vii320-vii325.
- [87] 李浩,戎帅,刘连涛,等. 鸦胆子苦醇通过CC趋化因子配体2-C-C趋化因子受体2信号通路对骨肉瘤细胞增殖、凋亡和免疫逃逸的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2023, 31 (12): 1-6, 14.
- [88] 王尚玉. 鸦胆子素D抑制骨肉瘤增殖、迁移、侵袭及类肿瘤干细胞样特性的作用及机制研究[D]. 武汉:华中科技大学, 2022.
- [89] BISPO J A B, PINHEIRO P S, KOBETZ E K. Epidemiology and etiology of leukemia and lymphoma[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2020, 10 (6): a034819.
- [90] WHITELEY A E, PRICE T T, CANTELLI G, et al. Leukaemia: A model metastatic disease[J]. Nat Rev Cancer, 2021, 21 (7): 461-475.
- [91] 贺今,贾强,刘光峰,等. 鸦胆子苦醇对苯致白血病小鼠的治疗作用及其机制[J]. 中国工业医学杂志, 2019, 32 (6): 470-473, 513.
- [92] YOUMBI L M, MAKONG Y S D, MBAVENG A T, et al. Cytotoxicity of the methanol extracts and compounds of Brucea antidysenterica (Simaroubaceae) towards multifactorial drug-resistant human cancer cell lines[J]. BMC Complement Med Ther, 2023, 23 (1): 48.
- [93] 刘文文,李玲,马杏,等. 上皮性卵巢癌治疗进展[J]. 实用妇产科杂志, 2023, 39 (7): 509-513.
- [94] MORAND S, DEVANABOYINA M, STAATS H, et al. Ovarian cancer immunotherapy and personalized medicine[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22 (12): 6532.
- [95] 李道宽. 鸦胆子治疗卵巢癌机制的初步研究[D]. 兰州:兰州大学, 2019.
- [96] 彭芸花,李道宽,肖曼,等. 鸦胆子治疗卵巢癌作用机制的网络药理学研究[J]. 中南民族大学学报(自然科学版), 2019, 38 (4): 556-561.
- [97] WANG Y, CHEN B, XIAO M, et al. Brucea javanica oil emulsion promotes autophagy in ovarian cancer cells through the miR-8485/LAMTOR3/mTOR/ATG13 signaling axis[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 935155.
- [98] ZHU J, WANG L, YANG Y, et al. Bruceine D and afatinib combination inhibits ovarian cancer cells proliferation and migration through DNA damage repair and EGFR pathway[J]. J Investig Med, 2023, 71 (5): 511-525.
- [99] HUANG F L, YU S J. Esophageal cancer: Risk factors, genetic association, and treatment[J]. Asian J Surg, 2018, 41 (3): 210-215.
- [100] PAN P, YANG B X, GE X L. Brucea javanica seed oil enhances the radiosensitivity of esophageal cancer by inhibiting hypoxia-inducible factor 1 α , in vitro and in vivo[J]. Oncol Lett, 2018, 15 (3): 3870-3875.
- [101] WANG T, CHEN Z, CHEN H, et al. Brusatol inhibits the growth of renal cell carcinoma by regulating the PTEN/PI3K/AKT pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2022, 288: 115020.
- [102] 谋程程,何平,黄宇婧,等. 鸦胆子苦醇调节Nrf2/SLC7A11/GPX4信号通路对皮肤鳞癌细胞铁死亡的影响[J]. 重庆医科大学学报, 2023, 48 (4): 369-374.
- [103] XU X, LI L, LUO L, et al. Opportunities and challenges of glioma organoids[J]. Cell Commun Signal, 2021, 19 (1): 102.
- [104] 高明,李梦依,马青青,等. 鸦胆子油乳联合阿帕替尼及替莫唑胺治疗复发性恶性脑胶质瘤[J]. 肿瘤基础与临床, 2021, 34 (1): 36-40.
- [105] 程忠新. 鸦胆子素D诱导胶质瘤细胞凋亡及其机制研究[D]. 南昌:南昌大学, 2023.
- [106] 范欣悦,杨璐铭,扶佳俐,等. 鸦胆子化学成分及药理作用研究进展[J]. 中国药学杂志, 2022, 57 (14): 1137-1145.
- [107] CHEN M, CHEN R, WANG S, et al. Chemical components, pharmacological properties, and nanoparticulate delivery systems of Brucea javanica [J]. Int J Nanomedicine, 2013, 8: 85-92.
- [108] 张燕北,刘晓萌,王宏力,等. 鸦胆子油乳注射液辅助化疗对大肠癌根治术后患者的临床疗效观察[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21 (13): 2593-2596.
- [109] 李欣依,王其美,邓湘生,等. 经肝动脉灌注鸦胆子油乳注射液联合碘油栓塞治疗中晚期原发性肝癌的临床研究[J]. 湖南中医杂志, 2020, 36 (8): 5-7, 17.