

中药调控自噬-凋亡平衡相关信号通路抗肿瘤作用的研究现状

Research status of the antitumor effects of traditional Chinese medicine on regulating autophagy and apoptosis balance related signaling pathways

马定财^{1a,1b}, 王毛毛^{1a,1b}, 王哲^{1a,1b},
张育贵^{1a,1b}, 刘婷^{1a,1b}, 高飞云^{1a,1b},
王彦钧^{1a,1b}, 张转红^{1a,1b}, 李越峰^{1b}

(1. 甘肃中医药大学, a. 药学院; b. 科研实验中心, 甘肃兰州 730000)

MA Ding - cai^{1a,1b},
WANG Mao - mao^{1a,1b},
WANG Zhe^{1a,1b}, ZHANG Yu - gui^{1a,1b},
LIU Ting^{1a,1b}, GAO Fei - yun^{1a,1b},
WANG Yan - jun^{1a,1b},
ZHANG Zhuan - hong^{1a,1b},
LI Yue - feng^{1b}

(1. a. College of Pharmacy; b. Scientific Research and Experimental Center, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82160750, 81960713); 甘肃省人才重点项目 (中药炮制技术传承创新团队建设及示范推广); 甘肃省教育厅产业支撑计划基金资助项目 (2021CYZC - 21); 甘肃省科学技术厅 - 科技计划 (创新基地与人才计划) 基础研究创新群体基金资助项目 (21JR7RA569); 甘肃省联合科研基金资助项目 (2024CYZC - 41); 高校产业支撑基金资助项目 (24JRRA882)

作者简介: 马定财 (1997 -), 男, 硕士研究生, 主要从事中药及复方加工炮制机制及活性成分的相关研究

通信作者: 李越峰, 教授, 博士生导师
Tel: (0931) 5109762
E - mail: lyfyxk@126. com

摘要: 手术、放化疗是临床治疗肿瘤的常规方法, 由于药物不良反应、耐药性等问题, 预后和生存较差。中药因其作用平稳、药物不良反应小、多途径多靶点综合调控的特点, 在抗肿瘤方面受到广泛的关注与认可。细胞自噬与凋亡是细胞程序性死亡的 2 种方式, 自噬和凋亡的相互作用对于癌细胞的整体命运至关重要。自噬-凋亡平衡蕴含着中医阴阳理论, 其已成为临床治疗肿瘤的有效策略。本研究就信号通路参与自噬-凋亡平衡的调控作用进而有效抑制肿瘤病理进程的作用机制进行总结, 以期对中药抗肿瘤药物研发和临床应用提供药理学依据和科学参考。

关键词: 中药; 信号通路; 自噬-凋亡平衡; 抗肿瘤

DOI: 10. 13699/j. cnki. 1001 - 6821. 2025. 08. 025

中图分类号: R28 **文献标志码:** A

文章编号: 1001 - 6821 (2025) 08 - 1191 - 05

Abstract: Surgery, chemoradiotherapy are the conventional methods of clinical treatment of tumor, due to adverse reactions, drug resistance and other problems, the prognosis and survival are poor. Due to its characteristics of stable action with little toxic side effects and multi-channel and multi-target comprehensive regulation, traditional Chinese medicine has been widely concerned and recognized in anti-tumor. Autophagy and apoptosis are two ways of programmed cell death, and the interaction between autophagy and apoptosis is crucial to the overall fate of cancer cells. The balance between autophagy and apoptosis contains the theory of Yin and Yang in traditional Chinese medicine, and has become an effective strategy for clinical treatment of cancer. This study summarized the mechanism of the signaling pathway involved in the regulation of autophagy and apoptosis balance and thus effectively inhibited the pathological process of tumors, in order to provide pharmacological basis and scientific reference for the development and clinical application of traditional Chinese medicine anti-tumor drugs.

Key words: traditional Chinese medicine; signaling pathway; autophagy and apoptosis balance; anti-tumor

国际癌症研究机构数据统计, 2020 年, 全球癌症的发病和死亡数目达到新高^[1], 癌症的发病受基因突变、衰老、肥胖和外部环境等内外因素的影响^[2]。现代医学治疗肿瘤存在耐药性、药物不良反应、患

者生存率低等局限性。转移是癌症进展的关键标志,细胞凋亡和自噬在癌症转移过程中起着至关重要的作用^[3]。肿瘤属于中医“癥瘕”“积聚”的范畴,自噬是一种促生存机制^[4],属“阳”,凋亡趋于消散属“阴”。在生理状态下,自噬-凋亡平衡体现了中医“和”思想,即“阴阳自和”“阴平阳秘”的状态^[5]。在病理状态下,自噬-凋亡失衡,表现出“失和”状态,即“阴阳过偏”。中药通过自噬-凋亡途径“补其不足”以达到“调和阴阳”的状态来发挥抗肿瘤作用,疗效显著。本研究对中药调控自噬-凋亡平衡抗肿瘤的信号通路进行综述,以期能对抗肿瘤的途径研究提供新思路。

1 自噬-凋亡平衡与肿瘤的关系

肿瘤通常伴随着不平衡的细胞增殖与程序性细胞死亡,细胞自噬与凋亡控制着生物体内细胞器和蛋白质的周转,是细胞程序性死亡的2种方式。自噬和凋亡可能协同、共存或拮抗,两者之间的相互作用对于癌细胞的整体命运至关重要。自噬和凋亡已成为临床治疗肿瘤的有效策略^[6],增加对自噬的刺激可以作为诱导肿瘤细胞死亡的有效途径^[7]。自噬相关蛋白 Beclin-1 的去磷酸化导致 Beclin-1 的裂解增加和 R-BiP/Beclin-1/p62 复合物的破坏,使得自噬转变为协同诱导细胞凋亡^[8]。自噬相关蛋白 7 (autophagy protein 7, Atg7) 可以抑制休眠乳腺癌细胞中的自噬通量使得受损线粒体和活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 积累,从而导致细胞凋亡^[9]。B 细胞淋巴瘤放大因子 (B-cell lymphoma-extra-large, Bcl-xL) 与 Beclin-1 复合物虽然保持了完全的抗凋亡能力,但是此复合物降低了 Beclin-1 诱导自噬的能力^[10]。细胞凋亡关键蛋白 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 与 Beclin-1 结合可以使 Beclin-1 与磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 分离,从而抑制自噬反应^[11]。

2 信号通路参与自噬-凋亡平衡的调控作用

2.1 PI3K/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)/西罗莫司靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路参与自噬-凋亡平衡

PI3K/Akt/mTOR 信号通路是肿瘤发生发展的关键信号通路。研究发现,抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路可以诱导肿瘤细胞发生自噬,而自噬抑制药 3-甲基腺嘌呤 (3-methyladenine, 3-MA) 可以逆转该通路调控的自噬现象^[12]。

2.1.1 中药单体

贾晨等^[13]研究发现,40、80 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 红景天苷

干预肺癌 A549 细胞后,磷酸化 (phosphorylated, p-) PI3K 蛋白表达水平分别为 1.11 ± 0.08 和 0.78 ± 0.04 , p-Akt 蛋白表达水平分别为 0.94 ± 0.03 和 0.62 ± 0.07 , p-mTOR 蛋白表达水平分别为 1.16 ± 0.05 和 0.59 ± 0.06 , 均显著高于对照组的 0.40 ± 0.05 、 0.32 ± 0.04 和 0.19 ± 0.03 , 微管相关蛋白轻链 3 (microtubule-associated protein light chain 3, LC3) 平均荧光强度分别为 $(51.36 \pm 3.02)\%$ 和 $(76.04 \pm 3.62)\%$, 均显著低于对照组的 $(119.88 \pm 4.03)\%$ 。40、80 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 红景天苷组的上述指标与对照组比较,在统计学上差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。这提示红景天苷通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路来诱导肺癌 A549 细胞自噬,并诱导凋亡,进而抑制肺癌的发展。

黄芪甲苷是黄芪的主要活性成分。蔺婷等^[14]研究发现,黄芪甲苷低、中、高剂量 (40、80、120 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 干预鼻咽癌移植瘤裸鼠 21 d 后,肿瘤质量分别为 (0.77 ± 0.05) 、 (0.47 ± 0.06) 和 (0.35 ± 0.05) g, 均显著低于空白组的 (1.04 ± 0.04) g, 且经黄芪甲苷干预后,鼻咽癌 5-8F 细胞自噬荧光明显增强,西罗莫司可以诱导 5-8F 细胞自噬体增多,3-MA 可以抑制自噬体的形成,降低 p-PI3K、p-Akt 和 p-mTOR 蛋白表达水平,这说明黄芪甲苷可以通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路诱导鼻咽癌细胞发生自噬和凋亡。

2.1.2 中药提取物

王娟霞等^[15]研究发现,500 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 半枝莲提取物干预肝癌 HuH-7 细胞后,凋亡率和 LC3B 自噬斑点数分别为 $(25.68 \pm 2.08)\%$ 和 36.33 ± 4.04 , 均显著高于对照组的 $(9.49 \pm 0.94)\%$ 和 9.67 ± 5.03 , p-Akt/Akt 和 p-mTOR/mTOR 比值分别为 0.23 ± 0.06 和 0.24 ± 0.03 , 均显著低于对照组的 0.92 ± 0.04 和 0.56 ± 0.06 , 在统计学上差异均有统计学意义 (均 $P < 0.01$)。这提示半枝莲提取物可以通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路激活自噬来抑制肝癌 HuH-7 细胞生长。

在人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞中,500 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 藤梨根正丁醇提取物的 24 h 细胞凋亡率、p-Beclin1/Beclin1、p-ULK1/ULK1、LC3-II/LC3-I 蛋白表达水平分别为 $(37.88 \pm 5.16)\%$ 、 1.48 ± 0.15 、 0.75 ± 0.08 和 0.98 ± 0.11 , 均显著高于空白对照组的 $(5.31 \pm 0.78)\%$ 、 0.41 ± 0.06 、 0.30 ± 0.04 和 0.34 ± 0.06 , p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt、p-mTOR/mTOR 蛋白表达水平分别为 0.82 ± 0.17 、 0.15 ± 0.04 和 0.12 ± 0.04 , 均显著低于空白组的 1.07 ± 0.15 、

0.89 ± 0.16 和 0.61 ± 0.08, 在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。这说明藤梨根正丁醇提取物可以通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路来调控 MDA-MB-231 细胞的自噬和凋亡, 进而抑制细胞增殖^[16]。

2.1.3 中药复方

低氧是肿瘤微环境的共同特征之一。低氧微环境与肿瘤细胞自噬关系密切。研究发现, 5%、15%、25% 养阴化瘀解毒方含药血清在 5% 低氧环境下对 HCT-116 细胞的抑制率分别为 (14.04 ± 0.02)%、(26.40 ± 0.03)% 和 (42.77 ± 0.08)%, 总凋亡率分别为 (14.25 ± 2.26)%、(17.90 ± 0.93)% 和 (21.90 ± 2.42)%, 均显著高于空白血清组的 (4.36 ± 0.02)% 和 (9.07 ± 3.83)%, 自噬率分别为 (18.87 ± 0.56)%、(15.47 ± 3.20)% 和 (12.47 ± 0.65)%, 均显著低于空白血清组的 (23.87 ± 2.96)%, 在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)^[17]。这提示养阴化瘀解毒方含药血清在 5% 低氧环境下能够抑制结肠癌细胞自噬和增殖, 并促进细胞凋亡。

2.2 信号传导及转录激活蛋白 3 (signal transducers and activators of transcription 3, STAT3) 信号通路参与自噬-凋亡平衡

STAT3 通过多种生长因子和细胞因子参与细胞增殖、分化、凋亡, 以及炎症和自噬等过程, STAT3 的激活和缺失均会导致肿瘤发生。研究发现, STAT3 的激活不仅会抑制肿瘤免疫, 还会抑制细胞耐药; 而抑制 STAT3 的表达或活化则会抑制肿瘤细胞生长, 促进肿瘤细胞凋亡^[18]。

2.2.1 中药单体

桑色素来源于桑科植物, 具有抗肿瘤、抗菌、扩张血管等药理作用。250 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 桑色素干预肝癌 SK-HEP-1 细胞, 与空白组相比, 胞浆中出现了自噬体和自噬溶酶体, 细胞集落数目和细胞增殖数目均明显减少; 125、250 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 桑色素组的凋亡率分别为 10.24% 和 23.31%, 均显著高于空白组的 6.65% (均 $P < 0.01$); 另外, Akt/mTOR/STAT3 信号通路相关蛋白表达水平均明显降低。这提示桑色素调控肿瘤细胞自噬-凋亡平衡的机制可能与 Akt/mTOR/STAT3 通路的调控有关^[19]。

冬凌草甲素可以通过多途径发挥抗癌作用, 是潜在的抗癌候选新药。在 MDA-MB-231、MDA-MB-453、MDA-MB-468 乳腺癌细胞系中, 1、5、10 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 冬凌草甲素可以呈剂量依赖性抑制细胞增殖, 使细胞核缩小, 细胞间隙增大, 呈细胞凋亡状态, 总凋亡率分

别为 9.5%、22.0% 和 28.2%, 均显著高于空白组的 0.8%, 在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$); 另外, LC3 荧光斑点数量及荧光强度均明显增加, 这提示冬凌草甲素可以诱导细胞自噬。在 HepG2-STAT1/3-Luc 细胞中, 冬凌草甲素可以明显抑制白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)/STAT3 信号通路和 STAT3 磷酸化^[18]。

2.2.2 中药提取物

黄惠铭等^[20]用血竭石油醚提取物 (Draconis Sanguis petroleum ether fraction, DSPEF) 干预人胃癌 HGC-27 和 MGC-803 细胞, 结果发现, 30 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ DSPEF 可以抑制细胞增殖和迁移, 吖啶橙染色显示, 橙红色荧光明显增强, Hoechst 染色显示, 蓝色荧光明显增强, 提示 DSPEF 能够诱导胃癌细胞自噬和凋亡, 进而抑制胃癌发展。

2.3 Hippo 信号通路参与自噬-凋亡平衡

重楼皂苷 I (Polyphyllin I, PPI) 具有抗肿瘤、抗病毒、抗炎等药理活性。PPI 可以靶向激活 Hippo 信号通路, 诱导结直肠癌细胞发生凋亡和自噬, 抑制其增殖。任宇亮等^[21]用 0.6、0.8、1.0 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ PPI 处理 RKO 细胞 24 h, 结果显示, 细胞凋亡率分别为 (17.43 ± 0.46)%、(22.84 ± 0.61)% 和 (28.30 ± 1.10)%, 均显著高于空白组的 (5.36 ± 0.41)%; 用 1.2、1.4、1.6 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ PPI 处理 HRT18 细胞 24 h, 细胞凋亡率分别为 (42.09 ± 2.44)%、(48.44 ± 1.08)% 和 (56.13 ± 1.09)%, 均显著高于空白组的 (9.87 ± 1.09)%; 自噬斑点在 2 株细胞中均明显增多。

2.4 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路参与自噬-凋亡平衡

MAPK 家族有 4 个级联, 分别是细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK)、c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK)、p38 MAPK 和 ERK5, 其中, ERK、JNK 和 p38 MAPK 是 MAPK 信号通路中研究最多的蛋白, 且主要参与细胞增殖、生长、分化和凋亡。

2.4.1 中药单体

刘东晓等^[22]分离得到没药倍半萜类化合物 1-hydroxyeudesma-4(14), 7(11)-dien-8-one (简称 M36), 结果发现, 4、8 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ M36 可以诱导人肝癌 HepG2 细胞凋亡, 凋亡率分别为 (23.37 ± 1.79)% 和 (43.03 ± 7.93)%, cleaved-PARP 蛋白表达水平分别为 1.93 ± 0.15 和 3.48 ± 0.07, LC3 II 蛋白表达水平分别为 1.54 ± 0.14 和 2.52 ± 0.21, 均显著高于空白组的 (9.06 ± 2.71)%、1.00 ± 0.02 和 1.00 ± 0.05, 在

统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。同时,该研究还发现,M36抑制细胞增殖,诱导细胞凋亡自噬与MAPK信号通路的激活有关。M36的发现为抗肝癌新药研发奠定基础。

庞夏云等^[23]研究发现,100、200、300 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 珠子参总皂苷干预人宫颈癌HeLa细胞48 h, G_0/G_1 期细胞比例分别为57.42%、54.02%和49.32%,均显著低于空白组的60.66%,S期细胞比例分别为42.58%、42.05%和47.39%,均显著高于空白组的37.46%,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$),表明珠子参总皂苷可以将HeLa细胞阻滞在 G_0/G_1 期;凋亡率分别为14.719%、26.712%和43.228%,均显著高于空白组的2.969%,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。另外,珠子参总皂苷可以激活PI3K/Akt/mTOR、JNK和p38 MAPK信号通路,提示珠子参可能具有抗宫颈癌的潜在作用。

2.4.2 中药提取物

许光亚等^[24]研究发现,4、8 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 金荞麦提取物对人结直肠癌HCT-116细胞的总凋亡率分别为(18.99 $\pm$ 3.47)%和(29.90 $\pm$ 5.64)%,ROS相对荧光强度分别为(37.33 $\pm$ 0.69)%和(70.02 $\pm$ 0.88)%,均显著高于空白组的(5.66 $\pm$ 0.46)%和(15.83 $\pm$ 0.36)%,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。这提示金荞麦提取物可以诱导细胞凋亡,同时会增强ROS的表达。

2.5 线粒体途径参与自噬-凋亡平衡

线粒体是细胞产生能量的重要细胞器,也是ROS产生和作用的主要部位。线粒体功能障碍会导致ROS升高,线粒体膜损伤,进而诱导细胞死亡。ROS作为第二信使通过调控多个信号通路参与肿瘤细胞的增殖、凋亡、自噬及侵袭等过程^[25]。线粒体自噬是线粒体质量控制的一种形式,其对肿瘤相关性疾病具有双向调控作用。线粒体自噬的激活也能促进肿瘤细胞的凋亡,从而抑制肿瘤细胞的增殖,其中,PINK1/Parkin信号通路是其介导的关键信号通路^[26]。

2.5.1 中药单体

补骨脂乙素(Isobavachalcone, IBC)诱导人乳腺癌MCF-7细胞凋亡自噬呈剂量依赖性,且IBC可以导致线粒体膜电位降低、细胞内腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)水平下降,产生和积聚ROS。研究发现,IBC干预MCF-7细胞24、48、72 h的半抑制浓度(50% inhibiting concentration, IC_{50})分别为(38.46 $\pm$ 0.75)、(31.31 $\pm$ 0.63)和(28.26 $\pm$ 0.48) $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 10、20、40 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 补骨脂乙素组的细

胞总凋亡率分别为6.50%、34.70%和54.50%,均显著高于空白组的5.24%, 40、80 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 补骨脂乙素组细胞内ATP水平分别下降至55.37%和26.86%,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。这提示IBC可以通过多途径诱导MCF-7细胞凋亡和自噬,为乳腺癌创新药的开发提供基础^[25]。

氧化苦参碱是苦参的主要成分。姬健钧等^[26]用2、4、8 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 氧化苦参碱干预人骨肉瘤MG63细胞,结果发现,细胞凋亡率分别为(12.27 $\pm$ 0.95)%、(25.83 $\pm$ 1.64)%和(35.52 $\pm$ 1.86)%,线粒体自噬水平分别为7.83 $\pm$ 0.62、16.39 $\pm$ 1.14和24.27 $\pm$ 1.48, PINK1蛋白表达水平分别为0.381 $\pm$ 0.014、0.824 $\pm$ 0.035和0.913 $\pm$ 0.046, Parkin蛋白表达水平分别为0.176 $\pm$ 0.008、0.330 $\pm$ 0.010和0.484 $\pm$ 0.012,均显著高于空白组的(3.15 $\pm$ 0.28)%、1.61 $\pm$ 0.39、0.090 $\pm$ 0.005和0.040 $\pm$ 0.003,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。这提示氧化苦参碱可以通过介导PINK1/Parkin的过度活化,促进骨肉瘤细胞凋亡和自噬。

2.5.2 中药提取物

陶裕玲等^[27]用桑黄水提取物干预胃癌SGC-7901细胞,结果发现,2、4、8 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 桑黄水提取物可以提高细胞乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)释放率,阻滞细胞周期在 G_2/M 期,增多细胞内酸性细胞器。2、4、8 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 桑黄水提取物组的LDH释放率分别为(67.6 $\pm$ 2.5)%、(69.1 $\pm$ 2.8)%和(64.7 $\pm$ 3.8)%, G_2/M 期细胞周期分布率分别为(12.27 $\pm$ 0.29)%、(14.97 $\pm$ 1.08)%和(23.81 $\pm$ 1.23)%,细胞凋亡率分别为(18.2 $\pm$ 2.1)%、(20.0 $\pm$ 2.2)%和(26.3 $\pm$ 5.0)%,均显著高于空白组的(59.1 $\pm$ 3.3)%、(10.11 $\pm$ 0.62)%和(12.4 $\pm$ 0.5)%。这说明桑黄水提取物可以激活Caspase依赖性细胞线粒体凋亡途径和mTOR/UNC-51样激酶1(ULK-51-like kinase 1, ULK1)自噬相关信号通路来诱导细胞凋亡和自噬,进而抑制肿瘤进程。

3 讨论

细胞自噬和凋亡是细胞程序性死亡的2种方式。转移是癌症进展的关键标志,细胞自噬-凋亡平衡在癌症转移过程中扮演着重要角色。中药因其作用平稳、药物不良反应小、多角度、多机制协同调控的特点,在抗肿瘤方面受到广泛的关注与研究。中药调控自噬-凋亡平衡抗肿瘤作用研究多以细胞实验为主,后期建议开展体内外实验互相验证,为下一步临床试验提供可靠依据。自噬-凋亡平衡的同一调控因子

可以受到多个因子的调控,调控机制较复杂,需要深入研究,并加以阐明。与自噬和凋亡相关的共有因子及信号通路是如何转化以达到自噬-凋亡平衡的机制有待发掘。由于本研究内容有限,肿瘤自噬-凋亡平衡的其他调控途径需要进一步整理和研究。目前,对肿瘤自噬-凋亡平衡调控机制研究主要是针对单一类型肿瘤,不同类型的肿瘤及同一肿瘤的不同发展阶段自噬-凋亡平衡调控是否有差异性需要关注。肿瘤的发生发展受多途径调控,自噬-凋亡平衡与肿瘤增殖、侵袭和转移、血管生成等作用机制的关系缺乏系统研究。中药调控自噬-凋亡平衡抗肿瘤作用研究仍存在一定的问題,但随着研究手段的丰富和完善,中药对自噬-凋亡平衡的调控有望为肿瘤的潜在治疗及临床新药开发提供新的思路。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] WU S, ZHU W, THOMPSON P, *et al.* Evaluating intrinsic and non-intrinsic cancer risk factors [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 3490.
- [3] SU Z, YANG Z, XU Y, *et al.* Apoptosis, autophagy, necroptosis, and cancer metastasis [J/OL]. *Mol Cancer*, 2015, 14: 48. 2015-02-21 [2024-06-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25743109/>.
- [4] BAI C, ZHANG Z, ZHOU L, *et al.* Repurposing Ziyuglycoside II against colorectal cancer *via* orchestrating apoptosis and autophagy [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 576547. 2020-10-18 [2024-06-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33071789/>.
- [5] 徐明瑶, 谢胜, 黎丽群, 等. 自噬-凋亡平衡调控在结肠直肠癌中的作用及中药干预研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(23): 207—217.
- [6] ATHAMNEH K, ALNEYADI A, ALSAMRI H, *et al.* Origanum majorana essential oil triggers p38 MAPK mediated protective autophagy, apoptosis, and caspase dependent cleavage of P70S6K in colorectal cancer cells [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(3): 412.
- [7] 梁霄, 李娅兰, 张筠昊, 等. 乌药挥发油通过 AMPK/mTOR 信号通路诱导胃癌 AGS 细胞凋亡和自噬[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(15): 42—50.
- [8] SONG X, LEE D H, DILLY A K, *et al.* Crosstalk between apoptosis and autophagy is regulated by the arginylated BiP/Beclin-1/p62 complex [J]. *Mol Cancer Res*, 2018, 16(7): 1077—1091.
- [9] VERA-RAMIREZ L, VODNALA S K, NINI R, *et al.* Autophagy promotes the survival of dormant breast cancer cells and metastatic tumour recurrence [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 1944.
- [10] WEN J, MAI Z, ZHAO M, *et al.* Full anti-apoptotic function of Bcl-xL complexed with Beclin-1 verified by live-cell FRET assays [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 511(3): 700—704.
- [11] ZAJAC A, MACIEJCZYK A, WIADRO S J, *et al.* The role of Bcl-2 and Beclin-1 complex in “Switching” between apoptosis and autophagy in human glioma cells upon LY294002 and sorafenib treatment [J]. *Cells*, 2023, 12(23): 2670.
- [12] 邹雪, 熊晓妹, 杨晓利, 等. 蛇葡萄素通过 PI3K/AKT/mTOR 通路诱导人宫颈癌细胞 SiHa 自噬[J]. *中国药理学通报*, 2023, 39(11): 2121—2128.
- [13] 贾晨, 杨大彬, 赵伟. 红景天苷激活自噬促进肺癌细胞株 A549 凋亡的作用及机制[J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(21): 3102—3105.
- [14] 蔺婷, 彭佳欣, 陶阳阳, 等. 黄芪甲苷通过 PI3K/Akt/mTOR 通路诱导鼻咽癌细胞自噬和凋亡[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(24): 113—121.
- [15] 王娟霞, 鲁佳敏, 吴瑞, 等. 半枝莲提取物对肝癌 HuH-7 细胞自噬的影响及其作用机制[J]. *中国生物制品学杂志*, 2022, 35(12): 1465—1470.
- [16] 叶惠荣, 袁惠玲, 曹茵, 等. 藤梨根正丁醇提取物通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路诱导乳腺癌细胞自噬和凋亡的实验研究[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2021, 26(2): 104—109.
- [17] 陈宣, 刘红宁, 尚广彬, 等. 养阴化痰解毒方通过 PI3K/Akt 信号通路调控低氧环境下结肠癌细胞的自噬和凋亡[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(20): 45—53.
- [18] 黎乃维, 王飞, 尧子钊, 等. 基于 IL-6/STAT3 信号通路研究冬凌草甲素对乳腺癌细胞的作用及机制[J]. *中草药*, 2022, 53(13): 4046—4052.
- [19] 赵新月, 田颖颖, 刘闯, 等. 桑色素通过 Akt/mTOR/STAT3 通路诱导肝癌细胞自噬和凋亡[J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(16): 4475—4482.
- [20] 黄惠铭, 田颖颖, 庞道然, 等. 血竭石油醚提取物对人胃癌 HGC-27 和 MGC-803 细胞的抗肿瘤作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(1): 85—91.
- [21] 任宇亮, 欧虹灵, 吴慧, 等. 重楼皂苷 I 激活 Hippo 信号诱导结肠癌细胞凋亡及自噬的作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(19): 126—135.
- [22] 刘东晓, 刘亚鑫, 黄惠铭, 等. 没药倍半萜化合物 M36 抑制人肝癌细胞生长的作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(5): 80—87.
- [23] 庞夏云, 周瑞, 宋若彤, 等. 珠子参总皂苷对人宫颈癌细胞系 HeLa 增殖、凋亡及自噬的影响[J]. *中国中药杂志*, 2024, 49(4): 3848—3856.
- [24] 许光亚, 周文月, 周森林, 等. 金荞麦提取物通过 ROS/MAPK 信号通路途径对结肠癌细胞抗肿瘤作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(2): 91—98.
- [25] 张玉心, 高美佳, 朱美林, 等. 补骨脂乙素通过多途径诱导人乳腺癌 MCF-7 细胞死亡[J]. *南方医科大学学报*, 2022, 42(6): 878—885.
- [26] 姬健钧, 邱文奎. 氧化苦参碱通过 COX-2/PINK1/Parkin 信号通路介导的线粒体自噬对 MG63 骨肉瘤细胞的促凋亡机制[J]. *中国药房*, 2024, 35(1): 44—50.
- [27] 陶裕玲, 李杨蕾, 陈冬铭, 等. 桑黄水提物诱导胃癌 SGC-7901 细胞凋亡和自噬机制研究[J]. *中药药理与临床*, 2021, 37(3): 120—127.

(收稿日期 2024-10-17)