DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.05.021

中药活性成分调控线粒体凋亡在抗肿瘤中的研究进展

王成志[1],刘一帆[1],张晓青[2],赵戈蕾[1],张山[1],刘培民[1],李东东[1]
(1.河南中医药大学第二附属医院,河南 郑州 450002;2.郑州大学第一附属医院,河南 郑州 450052)

摘要:恶性肿瘤的防治工作一直是全球肿瘤学者共同关注的热门话题。线粒体是一种可以调节肿瘤细胞内部代谢的关键细胞器,始终影响着肿瘤的发生发展。细胞凋亡是细胞维持自身内环境的重要调节机制,线粒体凋亡途径是促进细胞凋亡的主要途径之一,而诱导肿瘤细胞线粒体凋亡途径是抗肿瘤的重要靶点。研究发现,多种中药活性成分如黄酮类、内酯类、生物碱类、萜类、苷类以及醌类等可以通过调控磷脂酰肌醇3-激酶(Phosphatidylin- ositol-3-kinase,PI3K)/蛋白激酶B(Protein kinase B,AKT/PKB)、Toll样受体9(Toll-like receptors,TLR9)/髓样分化因子88(Myeloid differentiation primary response 88,MyD88)、p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase,p38 MAPK)、细胞外信号调节激酶1/2(Extracellular-regulated kinase 1/2,ERK1/2)以及Notch/Janus激酶(Janus kinases,JAK)/信号转导子与转录激活因子(Signal transducers and activators of transcription,STAT)等信号通路,提高B淋巴细胞瘤-2基因相关的x基因(B cell lymphoma-2 associated X,Bax)、Bcl-2基因相关启动子(Bcl-2 associated death promoter,Bad)等促凋亡蛋白的表达,降低B淋巴细胞瘤-2基因(B cell lymphoma-2,Bcl-2)、B淋巴细胞瘤-xL(B cell lymphoma-xl,Bcl-xL)等抑凋亡蛋白的表达,下调线粒体膜电位水平,增加线粒体膜通透性,释放大量凋亡因子,激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(Cystein asparate protease,Caspase)级联反应,最终诱导肿瘤细胞内源性凋亡途径,抑制肿瘤细胞的增殖和侵袭。通过总结近年来中药活性成分调控线粒体凋亡途径具体作用机制的研究成果,从中药活性成分调控线粒体凋亡途径以增强抗肿瘤作用方面进行论述,以期为中医药抗肿瘤治疗提供新的研究思路,进一步提高临床抗肿瘤治疗的有效性。

关键词:中药活性成分;线粒体;细胞凋亡;机制研究
中图分类号:R273 **文献标志码:**A **文章编号:**1673-7717(2025)05-0099-07

Research Progress of Active Ingredients of Chinese Medicines Regulating Mitochondrial Apoptosis in Anti-Tumor

WANG Chengzhi[1],LIU Yifan[1],ZHANG Xiaoqing[2],ZHAO Gelei[1],ZHANG Shan[1],LIU Peimin[1],LI Dongdong[1]
(1.The Second Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine,Zhengzhou 450002,Henan,China;
2.The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University,Zhengzhou 450052,Henan,China)

Abstract: The prevention and treatment of malignant tumors has always been a hot topic for oncologists around the world. Mitochondrion is a key organelle that can regulate the internal metabolism of tumor cells and always affect the occurrence and development of tumors. Apoptosis is an important regulatory mechanism for cells to maintain their internal environment. Mitochondrial apoptosis pathway is one of the main pathways to promote apoptosis,and the induction of mitochondrial apoptosis in tumor cells is an important target for anti-tumor. Studies have shown that the active ingredients of many Chinese medicines,such as flavonoids,lactones,alkaloids,terpenoids,glycosides and quinones,can increase the expressions of pro-apoptotic proteins such as Bax,Bad and Bim,and decrease the expressions of anti-apoptotic proteins such as Bcl-2 and Bcl-xL,down-regulate the mitochondrial membrane potential level,increase the permeability of mitochondrial membrane,release a large number of apoptotic factors,activate the Caspase cascade reaction,and finally induce the endogenous apoptotic pathway of tumor cells,and inhibit the proliferation and invasion of tumor cells by regulating PI3K/AKT,TLR9/MyD88,p38 MAPK,ERK1/2,Notch/JAK/STAT and other signaling pathways. This article summarized the research results of the specific mechanism of the active ingredients of Chinese medicines regulating the mitochondrial apoptosis pathway in recent years,and discussed the aspects of the active ingredients of Chinese medicines regulating the mitochondrial apoptosis pathway to enhance the anti-tumor effect,in order to provide new research ideas for the anti-tumor treatment of traditional Chinese medicine and further improve the effectiveness of clinical anti-tumor treatment.

Keywords:active ingredients of Chinese medicines;mitochondria;apoptosis;mechanistic studies

基金项目:国家自然科学基金项目(82204981);河南省特色骨干学科中医学学科建设项目(STG-ZYX06-202145);河南省中医药科学研究专项(2021JDZX2002,2021ZY2115);河南省中医院博士科研基金项目(2022BSJJ07,2023BSJJ02);河南中医药大学研究生科研创新能力提升计划项目(2022KYCX057,2023KYCX043,2023KYCX051)

作者简介:王成志(1998-),男,河南驻马店人,硕士在读,研究方向:中医药防治恶性肿瘤的临床及基础。
通讯作者:刘培民(1973-),男,山东枣庄人,教授,博士研究生导师,博士,研究方向:中医药防治恶性肿瘤的临床及基础。E-mail:lpm202302@163.com。
李东东(1989-),男,河南开封人,主治医师,硕士研究生导师,博士,研究方向:中医药防治恶性肿瘤的临床及基础。E-mail:dongdongli2018@126.com。

全球癌症统计报告最新数据显示,恶性肿瘤的发病率和死亡率呈现逐年增加趋势,已成为威胁全球范围内人类健康的主要因素[1]。由于巨大的人口基数,我国恶性肿瘤发病率和死亡率均远超过世界平均水平,严重危害我国人民的生命健康,给我国公共卫生事业带来了沉重的负担[2]。常规的放化疗、免疫治疗、靶向治疗等抗肿瘤治疗手段,在一定程度上可以提高肿瘤患者的生存期,但同时也存在着明显的不良反应,不利于肿瘤患者生活质量的提高和预后的改善。因此,寻找一种有效的新型抗肿瘤治疗手段已成为全球范围内的肿瘤学者最为关心的话题。线粒体是一种由原核生物 α-变形菌进化而来的、直径在 0.5~1.0 μm、可以存在于大多数真核细胞中的多功能性的细胞器,其主要结构包括外膜、内膜、膜间隙、膜嵴等[3-4]。细胞凋亡是一种机体为自身环境稳定,在基因调控下发生的自主的、有序的死亡方式,其主要受到细胞促凋亡蛋白和细胞抑凋亡蛋白之间平衡关系的影响[5]。目前,调控细胞凋亡途径被认为是抗肿瘤治疗的有效方式之一,而靶向线粒体凋亡途径以抑制肿瘤细胞的增殖和转移已成为开展抗肿瘤治疗相关研究的热门领域[6]。

1 线粒体凋亡与肿瘤的关系

线粒体存在于大多数细胞中,是细胞内极微小的细胞器,通常以 ATP 的形式生产机体所需能量。作为调节机体细胞代谢和能量转化的重要细胞器,线粒体可以影响细胞的生长和灭亡,保证细胞内部稳态环境,对细胞生存与否具有决定性作用[7]。稳定的线粒体膜电位可以维持细胞的正常功能,但由于线粒体外膜通透性增加就会导致线粒体膜两侧电荷分布不均,进而引发细胞凋亡反应[8]。研究表明,线粒体介导的内源性凋亡和死亡受体介导的外源性凋亡是诱导细胞凋亡的两种主要途径[9]。其中线粒体凋亡途径最为常见,该途径主要是由于细胞内氧气含量下降、Ca^+ 离子浓度增加、DNA 结构破坏、细胞营养减少等,从而引起 B 淋巴细胞瘤-2(B cell lymphoma-2, Bcl-2)相关 X 蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)和 Bcl-2 蛋白拮抗剂(Bcl-2 antagonist/killer, Bak)等表达水平的改变,并降低线粒体膜电位水平,继而打开线粒体通透性转换孔(Mitochondrial permeability transition pore, mPTP),增加线粒体外膜通透性,释放更多的细胞色素 C(Cytochrome c, Cyt C)到胞质内,与凋亡蛋白酶激活因子-1(Apoptotic protease activating factor-1, Apaf-1)和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-9(Cystein asparate protease-9, Caspase-9)等结合形成凋亡小体,并引发 Caspase 级联反应,最终诱导细胞凋亡[10-12]。

2 中药活性成分调控线粒体凋亡以发挥抗肿瘤作用

中医药以整体观和辨证论治的治疗原则,在抗肿瘤综合治疗中应用广泛,疗效肯定,而中药活性成分具有多靶点、多通路、多层次的抗肿瘤活性,研究发现,多种中药活性成分如黄酮类、内酯类、生物碱类、萜类、多糖类、苷类、醌类以及一些中草药提取物等可以通过破坏线粒体内膜结构,降低线粒体膜电位水平,增加线粒体包膜通透性,调节促凋亡/抑凋亡等相关蛋白的表达水平,促进凋亡相关因子的释放,从而激活线粒体内源性凋亡途径,抑制肿瘤细胞的生长和转移,提高抗肿瘤治疗的有效性。作用机制见插页ⅩⅩⅦ图 1、表 1。

2.1 黄酮类 丹参酮ⅡA(Tanshinone ⅡA, TAN ⅡA)是中草药丹参的黄酮类活性成分,研究表明,Tan ⅡA 可以降低肝癌 HepG2 细胞内 ATP 含量和耗氧量,下调线粒体膜电位,进而促使 Cyt C 转移到胞质内,提高跨位点蛋白(Translocator Protein, TSPO)、Caspase-3、Caspase-9 的表达,最终诱导 HepG2 细胞发生凋亡[13]。姜黄素(Curcumine, CUR)是一种主要来自中药姜黄的黄酮类活性成分,徐征等[14]研究发现,CUR 可以降低人 T 淋巴细胞白血病 Molt-4 细胞内 Notch1 和 HES1 蛋白表达,进而抑制 Notch1 信号通路,降低线粒体膜电位,提高 Bax、Caspase-3 和 Caspase-9 蛋白表达,降低 Bcl-2 蛋白表达,最终诱导 Molt-4 细胞发生凋亡。有研究表明,姜黄素衍生物-4(4-甲基-3 氧基苯甲基, C086)可以通过抑制磷脂酰肌醇 3-激酶(Phosphatidylin- ositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(Protein kinase B, AKT/PKB)信号通路,下调肝癌 HepG2 细胞线粒体膜电位,增加线粒体通透性,提高 Caspase-3、Bax 和 Cyt C 等的表达,降低 Bcl-2 蛋白表达,最终诱导肝癌 HepG2 细胞凋亡[15]。丹皮酚(Paeonol, PAE)是从中药牡丹皮中提取的黄酮类化合物,牛琴等[16]研究证实,PAE 可呈剂量依赖性地提高 Bax、cleaved Caspase-9 的表达,并增加凋亡诱导因子 Cyt C、AIF 的表达,降低 Bcl-2 的表达,最终诱导卵巢癌 SKOV3 细胞凋亡。

2.2 内酯类 青蒿琥酯(Artesunate, ART)是青蒿素的半合成衍生物,属于倍半萜内酯类活性成分,JIANG F 等[17]研究证实,ART 联合 5-氟尿嘧啶可以提高结直肠癌 HCT116 细胞内 Bax、PARP 的表达,降低 Bcl-2、Bcl-xL 蛋白的表达,从而诱导线粒体凋亡途径,抑制 HCT116 细胞的增殖。陈乐彤等[18]也研究发现,ART 可以降低胃癌 SGC-7901 细胞线粒体膜电位水平,提高 Bax、Caspase-3 蛋白表达,下调 Bcl-2 蛋白表达,从而诱导线粒体凋亡,抑制 SGC-7901 细胞的增殖和转移。穿心莲内酯(Andrographolide, AP)是穿心莲中的一种二萜内酯类化合物,安丽丽等[19]研究发现,穿心莲内酯 TPP-PEG-PE 脂质体(AP@TPP-PEG-PE#Lips)可以促进胃癌 SGC7901 细胞内 ROS 大量产生,破坏线粒体膜电位,降低 BCl-2 蛋白表达,提高 Bax 蛋白表达,提高 Caspase-3 活性,最终诱导线粒体凋亡反应,抑制 SGC7901 细胞的生长。鸦胆子苦醇(Brusatol, BRU)是中药鸦胆子中提取的内酯类活性成分,研究发现,BRU 通过激活 Toll 样受体 9(Toll-like receptors, TLR9)/髓样分化因子 88(Myeloid differentiation primary response 88, MyD88)信号通路,提高 Bax 蛋白表达,改善 Bax/Bcl-2 比例,降低线粒体膜电位,促进 Cyt C 释放,激活 Caspase-3、Caspase-9 表达,从而诱导宫颈癌 Hela 细胞凋亡[20]。木香烃内酯(Costunolide, COS)是一种从木香提取的内酯类化合物,MAO J X 等[21]研究证明,COS 可以通过提高 Bax、Caspases-3、8、9 的表达,降低 Bcl-2 的表达,从而诱导线粒体凋亡反应,抑制肝癌 HepG2 细胞的增殖。YAN Z P 等[22]研究发现 COS 可以提高 Bax、cleaved Caspase-9、cleaved Caspase-7、cleaved Caspase-3 的表达,降低 Bcl-2、pro-Caspase-9、pro-Caspase-7、pro-Caspase-3 和 PARP 的表达,进而激活线粒体凋亡途径,抑制胃腺癌 BGC-823 细胞生长。HUA P Y 等[23]研究发现 COS 可以通过提高 Bax 的表达,降低 Bcl-2 的表达,并激活 Caspase-3 级联反应,从而诱导线粒体凋亡途径,抑制肺鳞癌 SK-MES-1 细胞的转移。ZHANG C 等[24]研究发现 COS 可以释放更多 ROS,降低线粒体膜电位,改善Bcl-2/Bax 比例,产生大量 Cyt C,激活 Caspase 级联反应,从而诱导骨肉瘤 U2OS 细胞凋亡。

2.3 生物碱类 苦参碱(Matrine, MAT)是提取自中药苦参根部的生物碱类活性成分,CAO J 等[25]研究发现,MAT 通过调控 Mst1-JNK 信号通路,降低肝癌 HepG2 细胞线粒体膜电位,激发氧化应激反应,并提高 HepG2 细胞内 Bax、Bcl-2 基因相关启动子(Bcl-2 associated death promoter, Bad)、Caspase-9 的表达,从而促使 HepG2 细胞凋亡。ZHANG Y W 等[26]研究发

现,MAT 可以降低结肠癌 SW480 细胞内 ATP 含量和线粒体膜电位水平,促进 ROS 大量产生,提高 Bax、Caspase－9 表达,降低 Bcl－2、Survivin 表达,促进 Cyt C 释放,最终诱导 SW480 细胞凋亡。GU Y Y 等[27]研究发现,MAT 可呈时间和剂量依赖性地降低 Bcl－2 的表达,提高 Bax 和 cleaved Caspase－3 表达,进而激活线粒体凋亡途径,抑制大肠癌 LS174T、Caco－2、SW1116 和 RKO 细胞的增殖。姬健钧等[28]在一项关于骨肉瘤 MG63 细胞的研究中发现,氧化苦参碱可以通过抑制 PINK1/Parkin 信号通路活化,降低细胞线粒体膜电位,提高 Bax 的表达,降低 Bcl－2 的表达,诱导 MG63 细胞凋亡。防己诺林碱(Fangchinoline,FAN)是中药防己中的一种生物碱类化合物,研究表明,FAN 可以降低 Bcl－2 蛋白表达,提高 Bax、Caspase－3 蛋白表达,促进凋亡蛋白穿过线粒体包膜,进而诱导前列腺癌 PC3 细胞凋亡[29]。易念等[30]研究发现,贝母素乙(Peiminine,PEI)通过阻断 PI3K/AKT 信号通路,提高 Bax、cleaved－Caspase－3 的表达,降低 Bcl－2 的表达,下调线粒体膜电位,增加细胞内 Cyt C 的产生,最终诱导线粒体凋亡途径,抑制乳腺癌 MCF－7 细胞的增殖。青藤碱是从中药青风藤中提取出来的一种生物碱活性成分,而盐酸青藤碱(Sinomenine hydrochloride,SIN)是青藤碱的水溶性盐酸盐物质,王新等[31]研究发现 SIN 可以呈浓度剂量依赖性地诱导人胃癌 BGC－823 细胞线粒体凋亡因子 Cyt C 向胞质释放,导致线粒体膜电位损坏,从而激活 Caspase 级联反应,诱导线粒体凋亡,抑制 BGC－823 细胞的生长。杨珍等[32]研究表明,马钱子碱(Brucine,Bru)可以下调线粒体膜电位水平,改变线粒体结构,增加线粒体膜通透性,促进 Cyt C 从线粒体向胞质释放,最终诱导结肠癌 HT－29 细胞凋亡。小檗碱(Berberine,BBR)是一种提取自中药黄连的生物碱活性成分,研究发现,BBR 可通过抑制 NF－κB 信号通路活性,破坏线粒体功能,提高 Caspase－3 和 Bax 的表达,降低 Bcl－2 的表达,最终引起淋巴瘤 Jurkat 细胞凋亡,抑制其生长和转移[33]。

2.4 萜类 雷公藤甲素(Triptolide,TR)是来自雷公藤的二萜类活性成分,王锋等[34]研究发现,雷公藤甲素 TPP－PEG－PCL 脂质体(Tr@TPP/Lip)可以提高肝癌 SMMC－7721 细胞内 ROS、Caspase－3 的表达,降低线粒体膜 Zeta 电位,提高 Bax 的表达,降低 Bcl－2 的表达,诱导 SMMC－7721 细胞凋亡反应。冬凌草甲素(Oridonin,ORI)是来自冬凌草的一种二萜类化合物,研究发现,ORI 可以显著提高宫颈癌 HeLa 细胞内 Cyt C、Bax 表达,降低 Bcl－2 表达,并提高 Caspase－3、Caspase－9 活性,最终诱导 HeLa 细胞凋亡[35]。雷酚萜(Triptonoterpene,TRI)是一种来自南蛇藤的二萜类化合物,欧诗雅等[36]研究发现,TRI 可以显著降低 Bcl－2、B 淋巴细胞瘤－xL(B cell lymphoma－xl, Bcl－xL)的表达,提高 Bax 的表达,激活 Caspase－3 级联反应,进而诱导线粒体凋亡途径,抑制胃癌 BGC－823 细胞的生长。熊果酸(Ursolic Acid,UA)是一种主要来自中药夏枯草的五环三萜类化合物,研究发现,UA 可以抑制 CXCR12/CXCR4/CXCR7 信号轴的活性,提高人甲状腺乳头状癌 TPC－1 细胞内 Ca^{2+} 的表达水平,降低 Bcl－2 的表达,提高 Bax 的表达,导致细胞膜电位下降、膜通透性增高,释放更多 Cyt C,激活 Caspase－3 反应,最终诱导 TPC－1 细胞线粒体凋亡[37]。过氧麦角甾醇(Ergosterol peroxide,EP)是一种来自中药灵芝的五环三萜类化合物,王璐等[38]研究发现,过氧麦角甾醇可以促进 ROS 大量产生,降低线粒体膜电位,从而提高 Bax、Cyt C、Caspase－3 和 Caspase－9 等的表达,降低 Bcl－2 的表达,最终诱导肝癌 HepG2 细胞凋亡。山楂酸(Maslinic acid,MAS)是一种来自山楂的五环三萜酸类活性成分,张潇迪等[39]研究发现,MAS 可以降低宫颈癌 HeLa 细胞中 Bcl－2 蛋白表达,提高 Bax、Caspase－3 蛋白表达,提高胞质内 Cyt C 蛋白表达,从而诱导线粒体凋亡,抑制 He La 细胞的生长和侵袭。土荆皮乙酸(Pseudolaric acid B,PAB)是中药土荆皮中的二萜类活性成分,YIN Z 等[40]研究发现,PAB 可以提高 Bax、Caspase－3 和 Caspase－9 的表达,降低 Bcl－2 的表达,激活 Caspase 反应,从而诱导食管鳞癌 TE－1、ECA－109、KYSE410 和 KYSE520 细胞凋亡。此外,ZHANG H 等[41]研究发现,PAB 可以提高肝癌 HepG2 细胞 Bax/Bcl－2 比例,加快 Caspase－3 和 PARP 裂解,并降低凋亡抑制蛋白 Survivin 的表达,最终诱导 HepG2 细胞凋亡。蒲公英萜醇(Taraxerol,TAR)是来自蒲公英的三萜类活性成分,在一项关于宫颈癌 He La 细胞和胃癌NCI－N87 细胞的研究中,HUO B J 等[42]发现,TAR 可以通过抑制 PI3K/AKT 信号通路,提高 Bax 的表达,降低 Bcl－2 的表达,诱导 Cyt C 大量产生、激活 Caspase－9 反应,最终诱导宫颈癌 He La 细胞和胃癌 NCI－N87 细胞凋亡。张培等[43]研究发现,莪术醇通过激活 p38 MAPK 信号通路,提高 Bax、Cleaved－Caspase－3 蛋白表达,降低 Bcl－2 蛋白表达,并下调线粒体膜电位,促进 Cyt C 向细胞质内释放,最终诱导舌鳞癌 Tca－8113 细胞凋亡。甘草酸(Glycyrrhizic acid,GL)是来自甘草根部的一种三萜类化合物,研究发现,GL 可以呈现剂量依赖性地降低破坏宫颈癌 He La 细胞内线粒体膜电位,提高 Caspase－3、Caspase－8、Caspase－9 的活性,诱导线粒体凋亡途径,抑制颈癌 He La 细胞的增殖和侵袭[44]。

2.5 多糖类 白术多糖(Polysaccharide of Atractylodes macrocephala,PAM)是来自中药白术的主要活性成分之一,研究发现,PAM 可降低子宫内膜癌 RL95－2 细胞内 Bcl－2 蛋白表达,提高 Bax、cleaved－Caspase－3 蛋白表达,促使线粒体中 Cyt C 大量释放,最终诱导 RL95－2 细胞凋亡[45]。黄芪多糖(Astragalus polysaccharide,APS)是黄芪发挥抗癌作用的一种多糖活性成分,SONG J 等[46]研究表明,APS 可以降低胃癌 SGC－7901 细胞内线粒体膜电位,诱导 Cyt C 产生,提高 Bax/Bcl－2 比例,增加 Caspase－9、Caspase－3 的表达,最终激活线粒体凋亡反应,抑制 SGC－7901 细胞的增殖和侵袭。红芪多糖(Hedysarum polybotrys polysacchcaide,HPS)是中药红芪的多糖活性成分,鲁青莲等[47]研究表明,HPS 可以显著降低皮肤鳞状细胞癌 SCL－1 细胞线粒体膜电位水平,提高 Bax、Cleaved PARP、Cleaved Caspase－3、Cleaved Caspase－9 的表达,释放更多的 Cyt C、Smac,进而诱导凋亡反应,抑制皮肤鳞癌细胞增殖速率。灵芝多糖(Ganoderma lucidum Polysaccharide,GLP)是来自灵芝的多糖成分,ZHONG J Y 等[48]研究表明,GLP 可以降低胃癌 AGS 细胞内抑凋亡蛋白 Bcl－2 的表达,激活 Caspase－3 级联反应,从而诱导 GC 细胞凋亡。

2.6 苷类 重楼皂苷Ⅶ(Polyphyllin Ⅶ,PPⅦ)是传统中药重楼的皂苷类活性成分,赵刘碧琦[49]发现 PPⅦ通过激活 PP2A/AKT 信号通路,促进 ROS 大量产生,下调线粒体膜电位,提高 Bax 的表达,降低 Bcl－2 的表达,释放 Cyt C 到胞浆中,激活 Caspase 3 裂解,从而诱导线粒体凋亡,抑制卵巢癌 A2780、SK-OV3 细胞的增殖和侵袭。张亮等[50]研究表明,重楼皂苷 A(Polyphyllin A,PPA)可以明显促进 ROS 产生,降低线粒体膜电位,提高 PARP 表达,下调 pro－Caspase－9 和 pro－Caspase－3 的表达,激活 Caspase－9 级联反应,最终诱导胃癌 SGC7901、MGC803 细胞凋亡,且这种凋亡反应与重楼皂苷 A 的浓度呈正相关。重楼皂苷Ⅱ(Polyphyllin Ⅱ,PPⅡ)可以提高 Bax/Bcl－2

表 1 中药活性成分调控线粒体凋亡抗肿瘤作用机制总结

分类	中药活性成分	来源	调控线粒体凋亡具体作用机制	作用肿瘤	参考文献
黄酮类	丹参酮ⅡA	丹参	降低 ATP 含量和耗氧量,下调线粒体膜电位,提高 Cyt C、TSPO、Caspase-3、Caspase-9 表达	肝癌	[13]
	姜黄素	姜黄	抑制 Notch1 信号通路,提高 Bax、Caspase-3、Caspase-9 表达,降低 Bcl-2 表达	白血病	[14]
	姜黄素衍生物 C086	姜黄	抑制 PI3K-AKT 通路,降低 Bcl-2 表达,提高 Caspase-3、Bax、Cyt C 表达	肝癌	[15]
	丹皮酚	牡丹皮	提高 Bax、Cyt C、cleaved Caspase-9 表达,降低 Bcl-2 表达	卵巢癌	[16]
内酯类	青蒿琥酯	青蒿	提高 Bax 表达,降低 Bcl-2、Bcl-xL 表达	结直肠癌	[17]
			提高 Bax、Caspase-3 表达,下调 Bcl-2 表达	胃癌	[18]
	穿心莲内酯脂质体	穿心莲	促进 ROS 产生,提高 Caspase-3 活性,破坏线粒体膜电位,降低 BCl-2 表达,提高 Bax 表达	胃癌	[19]
	鸦胆子苦醇	鸦胆子	激活 TLR9-MyD88 信号通路,提高 Bax 表达,降低线粒体膜电位,促进 Cyt C 释放	宫颈癌	[20]
	木香烃内酯	木香	提高 Bax、Caspases-3、8、9 表达,降低 Bcl-2 表达	肝癌	[21]
			提高 Bax、cleaved Caspase-3/7/9、表达,降低 Bcl-2、pro-Caspase-3/7/9 表达	胃癌	[22]
			提高 p53、Bax 表达,降低 Bcl-2 表达,激活 Caspase-3 级联反应	肺癌	[23]
			释放更多 ROS,降低线粒体跨膜电位,改善 Bcl-2/Bax 比例	骨肉瘤	[24]
生物碱类	苦参碱	苦参	调控 Mst1-JNK 信号通路,降低线粒体膜电位,提高 Bax、Bad、Caspase-9 表达	肝癌	[25]
			降低 ATP 含量和线粒体膜电位水平,提高 Cyt C、Bax、Caspase-9 表达,降低 Bcl-2 表达	结直肠癌	[26]
			降低 Bcl-2 表达,提高 Bax 和 cleaved Caspase-3 表达	大肠癌	[27]
			抑制 PINK1/Parkin 信号通路活化,降低细胞线粒体膜电位,提高 Bax 表达,降低 Bcl-2 表达	骨肉瘤	[28]
	防己诺林碱	防己	降低 Bcl-2 蛋表达,提高 Bax、Caspase-3 表达	前列腺癌	[29]
	贝母素乙	贝母	阻断 PI3K/AKT 信号通路,提高 Cyt C、Bax、cleaved-Caspase-3 表达,降低 Bcl-2 表达	乳腺癌	[30]
	盐酸青藤碱	青风藤	诱导 Cyt C 释放,导致线粒体膜电位损坏	胃癌	[31]
	马钱子碱	马钱子	下调线粒体膜电位,改变线粒体结构,增加线粒体膜通透性,促进 Cyt C 释放	结直肠癌	[32]
	小檗碱	黄连	抑制 NF-κB 信号通路,破坏线粒体功能,提高 Caspase-3、Bax 表达,降低 Bcl-2 表达	淋巴瘤	[33]
萜类	雷公藤甲素	雷公藤	提高 ROS、Bax、Caspase-3 的表达,降低 BCl-2 表达	肝癌	[34]
	冬凌草甲素	冬凌草	提高 Cyt C、Bax 表达,降低 Bcl-2 表达,提高 Caspase-3、Caspase-9 活性	宫颈癌	[35]
	雷酚萜	南蛇藤	降低 Bcl-2、Bcl-xL 表达,提高 Bax 表达	胃癌	[36]
	熊果酸	夏枯草	抑制 CXCR12/CXCR4/CXCR7 信号轴,提高 Bax 的表达,降低 Bcl-2 表达	甲状腺癌	[37]
	过氧麦角甾醇	灵芝	促进 ROS 产生,提高 Bax、Cyt C、Caspase-3/9 表达,降低 Bcl-2 表达	肝癌	[38]
	山楂酸	山楂	提高 Bax、Caspase-3 表达,降低 Bcl-2 表达	宫颈癌	[39]
	土荆皮乙酸	土荆皮	提高 Bax、Caspase-3 和 Caspase-9 表达,降低 Bcl-2 表达	食管癌	[40]
			提高 Bax/Bcl-2 比例,加快 Caspase-3、PARP 分裂	肝癌	[41]
	蒲公英萜醇	蒲公英	通过抑制 PI3K/AKT 信号通路,提高 Bax、Cyt C 表达,降低 Bcl-2 表达	宫颈癌、胃癌	[42]
	莪术醇	莪术	激活 p38 MAPK 信号通路,提高 Cyt C、Bax、Cleaved-Caspase-3 表达,降低 Bcl-2 表达	舌癌	[43]
	甘草酸	甘草	降低线粒体膜电位,提高 Caspase-3/8/9 活性	宫颈癌	[44]
多糖类	白术多糖	白术	降低 Bcl-2 表达,提高 Cyt C、Bax、cleaved-Caspase3 表达	子宫内膜癌	[45]
	黄芪多糖	黄芪	降低线粒体膜电位,诱导 Cyt C 产生,提高 Bax/Bcl-2 比例,增加 Caspase-9、Caspase-3 表达	胃癌	[46]
	红芪多糖	红芪	降低线粒体膜电位水平,提高 Bax、cleaved PARP、cleaved Caspase-3、cleaved Caspase-9 表达	皮肤癌	[47]
	灵芝多糖	灵芝	降低 Bcl-2 表达,提高 Caspase-3 表达	胃癌	[48]
苷类	重楼皂苷Ⅶ	重楼	激活 PP2A/AKT 信号通路,促进 ROS 产生,提高 Cyt C、Bax 表达,降低 Bcl-2 表达	卵巢癌	[49]
	重楼皂苷 A		促进 ROS 产生,降低线粒体膜电位,下调 pro-Caspase-9、pro-Caspase-3 的表达,激活 Caspase-9 级联反应	胃癌	[50]
	重楼皂苷Ⅱ		提高 Bax/Bcl-2 比例,降低线粒体膜电位,提高 cleaved Caspase 3 和 cleaved PARP 表达	骨肉瘤	[51]
	人参皂苷 CK	人参	通过调控 ERK1/2 信号通路,降低线粒体膜电位,提高 Bax、Cyt C 和 Cleaved Caspase-3 表达,降低 Bcl-2 表达	肝癌	[52]
醌类	大黄素	大黄	增加 ROS 产生、提高 Ca^{2+} 表达,降低 ATP 含量,增加 Caspase-3 活性	肝癌	[53]
	大黄酸		抑制 NOTCH/JAK/STAT 信号通路,降低膜电位水平,提高 Bax、Caspase-3 表达,降低 BCL-2 表达	胃癌	[54]
其他	南方红豆杉水提物	南方红豆杉	提高 ROS、LDH 和 MDA 含量,降低 SOD 活性,降线粒体膜电位以及 Bcl-2 表达,促进 Caspase-3 和 Caspase-9 活化	口腔癌	[55]
	紫檀芪	檀香	促进 ROS 产生,降低线粒体膜电位,提高 Apaf-1、AIF、Bax、Cyt C、cleaved Caspase-3/9 表达,降低 Bcl-2 表达	结直肠癌	[56]
	蒲公英根提取物	蒲公英	破坏细胞线粒体膜电位,激活 Caspase-3/9,降低 Bcl-2 表达	乳腺癌	[57]
	南蛇藤提取物	南蛇藤	提高 SOD1 表达,降低 VDAC、PHB1、HSP60 表达,破坏线粒体结构,损伤线粒体包膜,加速 Cyt C 释放	胃癌	[58]
	川楝子醇提物	川楝子	提高 Bax、Cyt C、Caspase-9 和 Caspase-3 表达,降低 Bcl-2 表达	白血病	[59]

蛋白表达比例,降低线粒体膜电位,促使 cleaved Caspase-3 和 cleaved PARP 过高表达,最终诱导骨肉瘤 OS 细胞内源性凋亡途径,抑制骨肉瘤的进展[51]。赵嘉琪等[52]研究发现,人参皂苷(Compound K,CK)通过调控细胞外信号调节激酶 1/2(Extracellular-regulated kinase 1/2, ERK1/2)信号通路,降低线粒体膜电位水平,提高 Bax、Cyt C 和 Cleaved Caspase-3 的表达,降低 Bcl-2 的表达,从而诱导肝癌 SMMC-7721 细胞凋亡。

2.7 醌类 大黄素(Emodin,EMO)是来自中药大黄的一种蒽醌类化合物,有研究发现,EMO 可以增加肝癌 HepG2 细胞内 ROS 的产生、提高 Ca^{2+} 表达,降低 ATP 含量,进而促使线粒体通透转运孔开放,增加 Caspase-3 活性,下调细胞线粒体膜电位,导致 Cyt C 外流,最终诱导肝癌 HepG2 细胞凋亡反应[53]。陈懿婷等[54]研究发现,大黄酸(Rhein,RHE)可以通过抑制 Notch/Janus 激酶(Janus kinases, JAK)/信号转导子与转录激

活因子(Signal transducers and activators of transcription, STAT)信号通路,降低胃癌 HGC-27 细胞线粒体膜电位,提高 Bax、Caspase-3 的表达,降低 Bcl-2 的表达,进而激活线粒体凋亡途径,诱导 HGC-27 细胞凋亡、抑制其增殖。

2.8 其他 南方红豆杉水提物(Aqueous extract of Taxus Chinensis var. Mairei, AETC)是南方红豆杉中发挥抗癌作用的主要活性成分,研究发现,AETC 可以提高口腔鳞癌 CAL27 细胞中 ROS、LDH 和 MDA 含量,降低 SOD 活性,下调线粒体膜电位,降低 Bcl-2 的表达,促进 Caspase-3 和 Caspase-9 活化,从而诱导 CAL27 细胞凋亡[55]。紫檀芪(Pterostilbene, PTS)是白藜芦醇的一种甲基化衍生物,研究发现,PTS 可以促进结直肠癌 SW480、HCT116、DLD-1 细胞内 ROS 大量产生,降低细胞内线粒体膜电位,提高 Apaf-1、AIF、Bax、Cyt C、cleaved Caspase-3 和 cleaved Caspase-9 的表达,降低 Bcl-2、PCNA 和 survivin 的表达,从而诱导 SW480、HCT116、DLD-1 细胞凋亡[56]。陈子涵等[57]研究表明,蒲公英根提取物可以破坏三阴性乳腺癌 MDA-MB-231 细胞线粒体膜电位,提高 Bax 的表达,降低 Bcl-2 蛋白的表达,从而激活 Caspase-3、Caspase-9 级联反应,诱导 MDA-MB-231 细胞凋亡。南蛇藤提取物(Celastrus orbiculatus extract, COE)是来自中药南蛇藤的一种乙酸乙酯化合物,王海波等[58]研究发现,COE 可以提高胃癌 AGS 细胞线粒体应激蛋白 SOD1 的表达,降低线粒体膜通透性、稳定性以及膜电位水平,提高 Bax、Caspase-3 的表达,降低 Bcl-2、Bcl-xL 的表达,加快 Cyt C 释放,最终促进 AGS 细胞凋亡。川楝子醇提物可以提高人白血病 CEM 细胞线粒体内 Bax、Cyt C、Caspase-9 和 Caspase-3 的表达,降低 Bcl-2 蛋白表达,进而激活线粒体凋亡,抑制 CEM 细胞的增殖,并呈现浓度和时间依赖性[59]。

3 总结与展望

恶性肿瘤疾病的高发病率和高病死率,使其成为危害人群健康的第一杀手。靶向线粒体凋亡途径抗肿瘤治疗是一种具有较大潜力的新型抗肿瘤手段。多种中药活性成分如黄酮类、内酯类、生物碱类、萜类、多糖类、苷类以及醌类等可以提高促凋亡蛋白的表达、降低抑凋亡蛋白的表达,破坏肿瘤细胞线粒体膜电位,增加线粒体膜通透性,产生更多的促凋亡因子,并提高 Caspase-3、Caspase-8、Caspase-9 的活性,激活 Caspase 级联反应,最终诱导肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤细胞的增殖和侵袭。尽管中药活性成分调节线粒体凋亡抗肿瘤作用的相关研究取得了一定成果,但仍存在一些问题:①目前关于中药活性成分调控线粒体凋亡的相关研究仍以细胞实验为主,缺乏大量临床数据的验证和支持;②大多数中药活性成分较复杂,药理活性缺乏稳定性,生物利用度及纯度水平低,相关机理研究开展仍较为困难;③线粒体凋亡途径是细胞凋亡的主要内源性凋亡途径,而中药活性成分调节线粒体凋亡途径以发挥抗肿瘤作用并不是其发挥抗肿瘤作用的全部机理,其可能涉及其他环节的作用。因此,今后关于中药活性成分调控线粒体凋亡途径以抗肿瘤治疗的相关研究应在提升提取和纯化技术、深入探究具体信号通路的同时,主要以临床为导向,提高临床应用度,广泛开展大量临床研究,提供更多临床数据的支持和验证,为临床抗肿瘤治疗新药研发提供坚实的理论依据,提高中医药在抗肿瘤治疗临床方面的有效性和安全性。

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] 刘宗超, 李哲轩, 张阳, 等. 2020 全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(2): 1-13.
[3] FAN L, WU D F, GOREMYKIN V, et al. Phylogenetic analyses with systematic taxon sampling show that mitochondria branch within Alphaproteobacteria[J]. Nat Ecol Evol, 2020, 4(9): 1213-1219.
[4] BANOTH B, CASSEL S L. Mitochondria in innate immune signaling[J]. Transl Res, 2018, 202: 52-68.
[5] ARULANANDA S, LEE E F, FAIRLIE W D, et al. The role of BCL-2 family proteins and therapeutic potential of BH3-mimetics in malignant pleural mesothelioma[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2021, 21(4): 413-424.
[6] PFEFFER C M, SINGH A T K. Apoptosis: a target for anticancer therapy[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(2): 448.
[7] BOCK F J, TAIT S W G. Mitochondria as multifaceted regulators of cell death[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2020, 21(2): 85-100.
[8] BAECHLER B L, BLOEMBERG D, QUADRILATERO J. Mitophagy regulates mitochondrial network signaling, oxidative stress, and apoptosis during myoblast differentiation[J]. Autophagy, 2019, 15(9): 1606-1619.
[9] LI H J, FAN J J, ZHAO Y F, et al. Calcium alleviates fluoride-induced kidney damage via FAS/FASL, TNFR/TNF, DR5/TRAIL pathways in rats[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2021, 226: 112851.
[10] ZHOU Y J, ZHOU X T, HONG T, et al. Lysosome-mediated mitochondrial apoptosis induced by tea polysaccharides promotes colon cancer cell death[J]. Food Funct, 2021, 12(21): 10524-10537.
[11] SINGH R, LETAI A, SAROSIEK K. Regulation of apoptosis in health and disease: the balancing act of BCL-2 family proteins[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2019, 20(3): 175-193.
[12] SHAKERI R, KHEIROLLAHI A, DAVOODI J. Apaf-1: regulation and function in cell death[J]. Biochimie, 2017, 135: 111-125.
[13] 张谊, 欧玉龙, 王惠霞, 等. 丹参酮ⅡA 通过调节线粒体转位蛋白诱导 HepG2 细胞凋亡[J]. 中国药理学通报, 2023, 39(1): 101-107.
[14] 徐征, 宋岭, 武玉慧, 等. 姜黄素对 UMI-77 诱导急性 T 淋巴细胞白血病细胞凋亡的影响及其相关机制研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2022, 30(3): 695-703.
[15] 郭登方, 王若涛, 黄建成, 等. 姜黄素衍生物 C086 通过 PI3K-Akt 通路诱导肝癌 HepG2 细胞凋亡[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(6): 1270-1274.
[16] 牛琴, 钮红丽, 翟俊英, 等. 丹皮酚通过内质网应激和线粒体损伤途径促进卵巢癌细胞凋亡[J]. 广州中医药大学学报, 2020, 37(10): 1991-1998.
[17] JIANG F, ZHOU J Y, ZHANG D, et al. Artesunate induces apoptosis and autophagy in HCT116 colon cancer cells, and autophagy inhibition enhances the artesunate-induced apoptosis[J]. Int J Mol Med, 2018, 42(3): 1295-1304.
[18] 陈乐彤, 刘江惠, 刘亮, 等. 调控线粒体膜电位青蒿琥酯诱导胃癌 SGC-7901 细胞凋亡作用[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(9): 1932-1934.
[19] 安丽丽, 孙贺军, 孔永红, 等. 具有线粒体靶向功能的穿心莲内酯 TPP-PEG-PE 脂质体的制备及其作用于胃癌模型小鼠的机制研究[J]. 中草药, 2021, 52(7): 1945-1956.
[20] 杨娟, 吴伟棋, 卢秀仪, 等. 鸦胆子苦醇通过 TLR9-MyD88 信号通路调控 Hela 细胞凋亡的机制研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2024, 26(6): 1481-1489.
[21] MAO J X, YI M, TAO Y Y, et al. Costunolide isolated from Vladimiriasouliei inhibits the proliferation and induces the apoptosis of

HepG2 cells[J]. Mol Med Rep, 2019, 19(2): 1372 - 1379.
[22] YAN Z P, XU T T, AN Z T, et al. Costunolide induces mitochondria - mediated apoptosis in human gastric adenocarcinoma BGC - 823 cells[J]. BMC Complement Altern Med, 2019, 19(1): 151.
[23] HUA P Y, ZHANG G X, ZHANG Y F, et al. Costunolide induces G1/S phase arrest and activates mitochondrial - mediated apoptotic pathways in SK - MES 1 human lung squamous carcinoma cells[J]. Oncol Lett, 2016, 11(4): 2780 - 2786.
[24] ZHANG C, LU T, WANG G D, et al. Costunolide, an active sesquiterpene lactone, induced apoptosis via ROS - mediated ER stress and JNK pathway in human U2OS cells[J]. Biomedecine Pharmacother, 2016, 80: 253 - 259.
[25] CAO J, WEI R J, YAO S K. Matrine has pro - apoptotic effects on liver cancer by triggering mitochondrial fission and activating Mst1 - JNK signalling pathways[J]. J Physiol Sci, 2019, 69(2): 185 - 198.
[26] ZHANG Y W, WANG M P, XU X F, et al. Matrine promotes apoptosis in SW480 colorectal cancer cells via elevating MIEF1 - related mitochondrial division in a manner dependent on LATS2 - Hippo pathway[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(12): 22731 - 22741.
[27] GU Y Y, CHEN M H, MAY B H, et al. Matrine induces apoptosis in multiple colorectal cancer cell lines *in vitro* and inhibits tumour growth with minimum side effects *in vivo* via Bcl - 2 and caspase - 3[J]. Phytomedicine, 2018, 51: 214 - 225.
[28] 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.
[29] 李冬, 董明国, 房志科, 等. 基于线粒体凋亡通路探讨防己诺林碱对前列腺癌 PC3 细胞的生物学行为的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(7): 1194 - 1200.
[30] 易念, 王莉, 王松, 等. 贝母素乙通过调控 PI3K/Akt 信号通路诱导乳腺癌 MCF - 7 细胞凋亡[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(12): 2180 - 2185.
[31] 王新, 张旭, 李雅睿, 等. 盐酸青藤碱通过线粒体凋亡途径诱导胃癌细胞死亡[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2020, 41(6): 854 - 858, 866.
[32] 杨珍, 冯振宇, 孟霜, 等. 马钱子碱对人结肠癌 HT - 29 细胞线粒体膜电位及凋亡的影响[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(2): 950 - 952.
[33] 字友梅, 黄琰, 张媛, 等. 小檗碱通过破坏线粒体功能选择性诱导淋巴瘤细胞的凋亡[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2020, 34(1): 30 - 37.
[34] 王锋, 张超, 郑栓. 具有线粒体靶向性的雷公藤甲素 TPP - PEG - PCL 脂质体的制备及其促肝肿瘤细胞凋亡研究[J]. 中草药, 2021, 52(24): 7473 - 7483.
[35] 张亚男, 张子旸, 刘海英, 等. 冬凌草甲素对人宫颈癌 HeLa 细胞线粒体凋亡途径的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(1): 1 - 7.
[36] 欧诗雅, 于彦威, 罗园园, 等. 南蛇藤中萜类化合物雷酚萜促进胃癌细胞的凋亡研究[J]. 时珍国医国药, 2023, 34(10): 2383 - 2388.
[37] 马丽华, 赵爱兵, 吴长明, 等. 基于 CXCR12/CXCR4/CXCR7 轴研究熊果酸诱导人甲状腺乳头状癌细胞线粒体凋亡的作用机制[J]. 中草药, 2023, 54(19): 6370 - 6376.
[38] 王璐,罗然,赵音旭,等. 过氧麦角甾醇通过调控线粒体凋亡途径诱导人肝癌细胞凋亡[J]. 中国中药杂志,2024,49(12):3365 - 3372.
[39] 张潇迪,刘珏,张群锋,等. 山楂酸通过调控 OMA1 介导的线粒体凋亡途径诱导宫颈癌 HeLa 细胞凋亡[J]. 世界科学技术 - 中医药现代化,2023,25(10):3230 - 3237.
[40] YIN Z, CAI H R, WANG Z Q, et al. Pseudolaric acid B inhibits proliferation, invasion, and angiogenesis in esophageal squamous cell carcinoma through regulating CD147[J]. Drug Des Devel Ther, 2020, 14: 4561 - 4573.
[41] 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, 59: 152759.
[42] HUO B J, SONG Y R, TAN B B, et al. Research on the mechanisms of taraxerol for the treatment of gastric cancer effect based on network pharmacology[J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2022, 36: 20587384211063962.
[43] 张培, 张凌楠, 杨勇, 等. 莪术醇通过激活 p38 MAPK 介导的线粒体凋亡途径诱导人舌鳞状细胞癌 Tca - 8113 细胞凋亡[J]. 口腔医学研究, 2021, 37(6): 509 - 513.
[44] 姚锐, 郑胡忠, 吴丽群, 等. 甘草酸通过线粒体膜去极化诱导 HPV18 阳性的人宫颈癌 HeLa 细胞凋亡的作用研究[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(22): 2727 - 2733.
[45] 杨宝芹, 刘高仁, 邵艳社, 等. 白术多糖通过调控线粒体凋亡途径诱导人子宫内膜癌 RL95 - 2 细胞凋亡[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(12): 1458 - 1462.
[46] SONG J, CHEN Y M, HE D H, et al. *Astragalus polysaccharide* promotes adriamycin - induced apoptosis in gastric cancer cells[J]. Cancer Manag Res, 2020, 12: 2405 - 2414.
[47] 鲁青莲, 刘林莉, 蒋亚辉, 等. 红芪多糖通过线粒体途径诱导皮肤鳞状细胞癌细胞 SCL - 1 凋亡的研究[J]. 河北医学, 2022, 28(2): 208 - 213.
[48] ZHONG J Y, FANG L, CHEN R, et al. Polysaccharides from sporoderm - removed spores of *Ganoderma lucidum* induce apoptosis in human gastric cancer cells via disruption of autophagic flux[J]. Oncol Lett, 2021, 21(5): 425.
[49] 赵刘碧琦. 重楼皂苷Ⅶ通过调节线粒体动力学诱导人卵巢癌细胞凋亡[D]. 长春: 吉林大学, 2020.
[50] 张亮, 熊艺琏, 任宇亮, 等. 重楼皂苷 A 直接靶向 ETS - 1 抑制胃癌细胞增殖并诱导凋亡的作用机制[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(6): 1650 - 1657.
[51] 施亚敏, 李新存, 聂安政, 等. 重楼皂苷Ⅱ通过线粒体与内质网应激途径诱导骨肉瘤细胞凋亡的研究[J]. 中国药学杂志, 2024, 59(1): 29 - 38.
[52] 赵嘉琪, 苏杰琳, 陈佳欣, 等. 人参皂苷 CK 通过调控 ERK1/2 通路诱导人肝癌细胞线粒体凋亡作用机制的研究[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(5): 1094 - 1097.
[53] 熊思敏, 张金晓, 康玮, 等. 大黄素诱导人肝癌 HepG2 细胞线粒体凋亡作用研究[J]. 药物评价研究, 2018, 41(5): 773 - 779.
[54] 陈懿婷, 褚智恒, 傅瑾雯, 等. 大黄酸诱导胃癌细胞 HGC - 27 凋亡的作用及其机制[J]. 中国应用生理学杂志, 2022, 38(5): 584 - 589.
[55] 刘莉, 童国勇, 余周庆, 等. 南方红豆杉水提物通过氧化应激和线粒体损伤影响口腔鳞癌细胞 CAL27 的增殖和凋亡[J]. 南昌大学学报(医学版), 2023, 63(4): 19 - 24, 58.
[56] 李扬波, 董卫国. 紫檀芪通过线粒体途径调控结直肠癌细胞增殖和凋亡[J]. 医学研究杂志, 2023, 52(2): 41 - 45.
[57] 陈子涵, 蒋继宏, 鞠秀云, 等. 蒲公英根水提物诱导 MDA - MB - 231 细胞凋亡及其作用机制研究[J]. 中国药理学通报, 2019, 35(3): 353 - 358.
[58] 王海波, 罗园园, 冯心怡, 等. 南蛇藤提取物通过破坏线粒体结构促进胃癌 AGS 细胞凋亡的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(18): 46 - 53.
[59] 吴慧婷, 朱大诚, 徐笑明, 等. 川楝子醇提物通过线粒体途径诱导白血病 CEM 细胞的凋亡[J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(30): 4873 - 4878.

中药活性成分调控线粒体凋亡在抗肿瘤中的研究进展

（正文见 99－104 页）

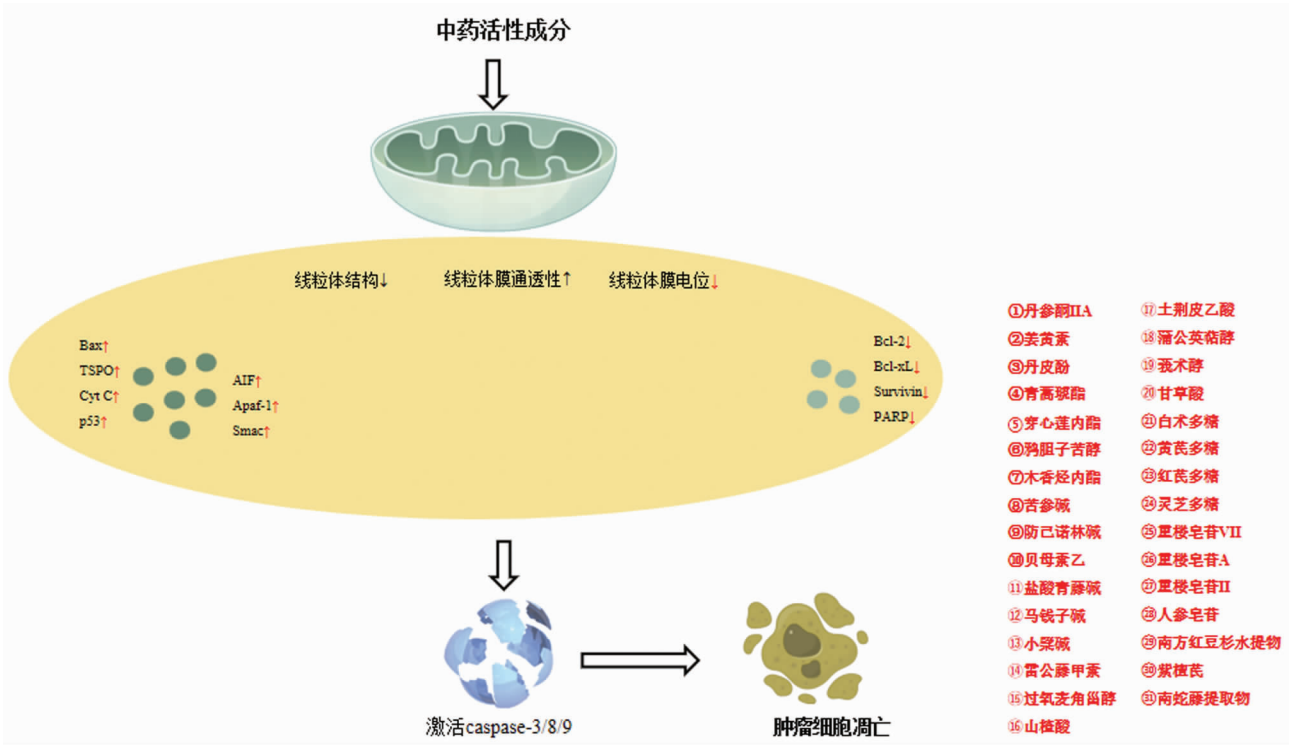


图 1　中药活性成分调控线粒体凋亡以抗肿瘤作用机制

四妙丸的化学成分、药理作用和临床应用研究进展及质量标志物预测分析

（正文见 109－118 页）

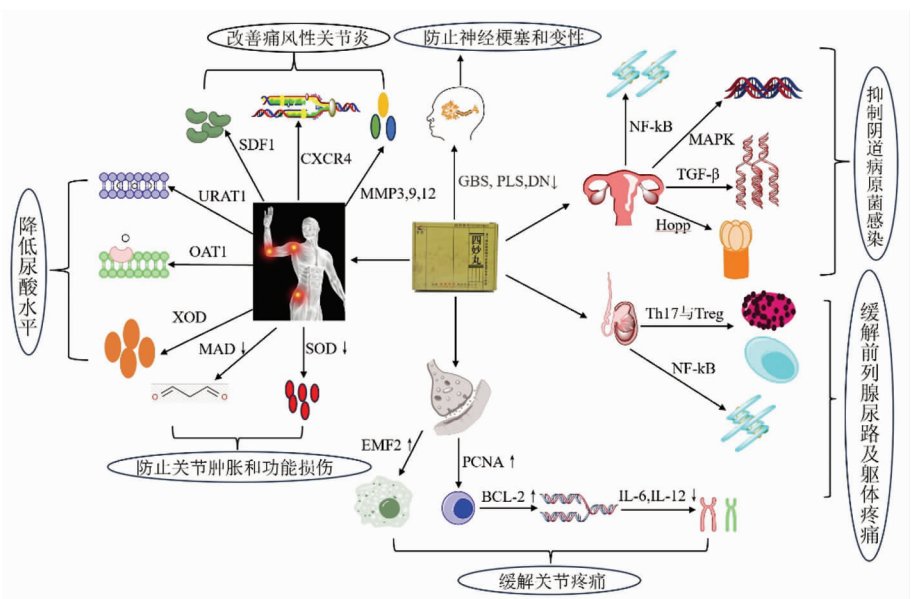


图 1　四妙丸药理作用机制