DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.06.023

石见穿抗肿瘤作用机制研究进展

郑娱
(嘉兴大学附属医院,浙江 嘉兴 314001)

摘要:石见穿 *Salvia chinensia* Benth 具有清热解毒、活血镇痛等功能,常用于肝炎、肾炎、妇科、癌症等疾病的治疗。现代研究表明,石见穿中主要含有多糖类、萜类、甾醇类、多酚类等多种化合物,其中含有多种抗肿瘤活性成分,包括石见穿多糖、石见穿多酚、总甾醇、熊果酸、槲皮素、桦木酸、香草醛等。对乳腺癌、胃癌、结肠癌、肺癌及肝癌等恶性肿瘤具有较好抗肿瘤作用,其作用机制主要包括抑制肿瘤细胞增殖、侵袭和迁移,诱导肿瘤细胞凋亡、自噬,阻滞肿瘤细胞周期,抑制肿瘤血管生成,提高机体免疫力,抑制免疫炎症反应,协同增敏及逆转耐药。通过对石见穿中活性成分抗肿瘤的作用机制进行综述,探讨其抗肿瘤研究现状,以期为石见穿抗肿瘤的深入研究和新药开发提供参考依据。

关键词:石见穿;抗肿瘤;机制;研究进展
中图分类号:R285.5 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2026)06-0131-05

Research Progress on Antitumor Mechanism of Shijianchuan(*Salvia chinensia* Benth)

ZHENG Yu
(The Affiliated Hospital of Jiaxing University, Jiaxing 314001, Zhejiang, China)

Abstract: Shijianchuan(*Salvia chinensia* Benth) has various functions, including clearing heat and removing toxin, activating blood to relieve pain. It is commonly used in the treatment of hepatitis, nephritis, gynecological diseases and cancer. Recent research indicates that Shijianchuan(*Salvia chinensia* Benth) contains polysaccharides, terpenoids, sterols polyphenols and other compounds. These compounds contain various anti-tumor active ingredients, including polysaccharides and polyphenols from Shijianchuan(*Salvia chinensia* Benth), salvia chinensis, ursolic acid, quercetin and vanillin. Shijianchuan(*Salvia chinensia* Benth) has been found to inhibit the proliferation of malignant tumor cells such as breast cancer, gastric cancer, colon cancer, lung cancer and liver cancer. The mechanism of Shijianchuan(*Salvia chinensia* Benth) mainly involves inhibiting tumor cells proliferation, invasion and metastasis, inducing apoptosis and autophagy, blocking tumor cell cycle, inhibiting tumor angiogenesis, improving the immune function of the body, inhibiting the immune inflammatory response and synergistic sensitization to reverse tumor drug resistance. This article reviewed the anti-tumor mechanism of the active ingredients in Shijianchuan(*Salvia chinensia* Benth) and explored the current status of the anti-tumor research, with a view to providing reference basis for the in-depth study of Shijianchuan(*Salvia chinensia* Benth) anti-tumor and the development of new drugs.

Keywords: Shijianchuan(*Salvia chinensia* Benth); anti-tumor; mechanism; research progress

增生所形成的新生物,根据其细胞特性及对机体的危害程度,又将肿瘤分为良性肿瘤和恶性肿瘤两大类。研究表明到2024年,中国估计有3 246 625例新发癌症病例,以及1 699 066例癌症患者死亡,病例数最多的当属肺癌,随着癌症发病率和病死率日趋上升,严重威胁着人类健康和社会发展[1]。中医药具有多靶点、多通路、不良反应小等优势,在我国至少80%的恶性肿瘤患者在诊疗过程中接受过中医药治疗,尤其在手术、放疗和(或)全身性治疗(化疗、激素治疗、靶向生物治疗)后维护患者体能、提高生活质量、防止肿瘤复发与转移等方面发挥着重要作用[2]。石见穿,别名石打穿、月下红、小红参、华鼠尾草、大发汗等,为唇形科鼠尾草属植物紫参 *Salvia chinensia* Benth 的全草,多分布于华东、湖北、四川、广西、广东、湖南等地。《苏州本产药材》记其性味"苦辛,平",归肝、脾经,具有清热解毒、活血化瘀、散结消肿等功效,《纲目》载其"主骨痛,大风,痈肿",《苏州本产药材》:"治噎膈,痰饮气喘",《江苏药材志》:"治瘰疬"。现临床多用于治疗噎膈,痰喘,急、慢性肝炎,月经不调,痛经,赤白带,痈肿,瘰疬,疮痈,跌打肿痛等。近年来,随着对石见穿的深入研究,其含有的糖类、萜类、甾醇类、多酚类等化合物的抗肿瘤作用成分已被证实,且被广泛应用于乳腺癌、肝癌、肺癌、食管癌、结肠癌、宫颈癌、骨

基金项目:国家中医药管理局全国名老中医专家传承工作室建设项目陈峰名老中医专家传承工作室(国中医药人教函〔2022〕75号);浙江省"十三五"中医药重点专科项目(浙卫办中医〔2019〕1号);嘉兴市中医药重点学科项目(2023-ZYYJC-001)

作者简介:郑娱(1993-),女,浙江遂昌人,主治中医师,博士,研究方向:中医内科学。

肉瘤等肿瘤疾病的治疗中。

1 抑制肿瘤细胞增殖与凋亡

肿瘤细胞具有在体内或体外不断分裂和增加其数量的特点,抑制其无限增殖是治疗手段之一。研究表明石见穿各部位对不同的肿瘤细胞株具有不同的抑制活性,且其作用随药物浓度的提高而增强,呈现明显的剂量依赖关系[3]。如石见穿总甾醇通过信号传导和转录激活蛋白3(STAT3)信号通路和含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶3(cysteinyl aspartate specific proteinase-3,Caspase-3)蛋白水平抑制乳腺癌细胞增殖,作用呈浓度依赖型[4]。另外石见穿能诱导乳腺癌细胞凋亡,且作用时间越长,凋亡细胞越多。当含药血清浓度为20%,作用时间为48 h时,对细胞的增殖抑制率和诱导凋亡率效果最好[5]。石见穿多糖是石见穿抗肿瘤的有效活性成分之一,耿玉娥等[6]研究表明石见穿多糖可抑制SiHa细胞(人子宫颈鳞癌细胞)中环状RNA蛋白精氨酸甲基转移酶5(circ-PRMT5)的表达,对SiHa细胞增殖的抑制作用及凋亡的促进作用。在肝癌中表现为石见穿多糖提取物对癌细胞增殖有抑制作用[7],此外能够诱导肝癌HepG2肿瘤干细胞凋亡,且凋亡率随着浓度的增加而增高,提示随着石见穿浓度的增加滋养细胞凋亡指数明显增加,呈剂量依赖关系[8]。石见穿发挥抗肿瘤作用的另一有效成分桦木酸被证实对HepG2细胞亦有增殖抑制作用[9]。蔡锡潮等[10]研究证实石见穿多糖注射液对于Lewis肺癌小鼠有明显治疗作用,高剂量组对肿瘤生长抑制率(21.09%)较低剂量组(14.55%)高。袁平英[11]研究表明石见穿多糖可能是通过磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/AKT)信号通路下调PI3K蛋白表达及抑制AKT磷酸化的机制,发挥抑制结肠癌SW480细胞增殖,促进结肠癌细胞发生凋亡的作用。而且石见穿多糖还可通过刺激T细胞和B细胞生长,促进分泌肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor α,TNF-α)、干扰素γ(interferon gamma,IFN-γ)和白细胞介素-2(interleukin-2,IL-2),减少血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)表达,激活Caspase家族和下调Janus激酶1/信号传导和转录激活蛋白3(JAK1/STAT3)的表达,从而提高Bax蛋白/B淋巴细胞瘤-2基因(Bax/Bcl-2)的比例等途径发挥抗肿瘤作用,促进H22细胞(小鼠肝癌细胞)凋亡[12],柳芳团队的研究亦有佐证[13]。宋建治等[14]证实石见穿多糖能够促进γδT细胞(执行固有免疫功能的T细胞)的增殖,并增强其对骨肉瘤细胞的杀伤作用和凋亡诱导作用,其机制可能与促进细胞表面穿孔素、颗粒酶素B、溶酶体相关膜蛋白1(CD107a)的表达和增加TNF-α和IFN-γ的分泌有关。梁启超等[15]采用四甲基偶氮唑盐法(MTT)证实石见穿多糖抑制人胃癌细胞SGC-7901细胞的增殖具有明显的抑制作用,并呈时间和剂量依赖性。魏清等[16]证实石见穿总甾醇对通过诱导细胞坏死对人胃癌细胞SGC-7901的增殖发挥抑制作用。ZHANG等[17]研究发现熊果酸是石见穿主要活性组分,该类三萜酸类化合物具有抗炎,调节血糖水平,抗病毒和抗肿瘤活性等多种作用。熊果酸在肺癌、乳腺癌、消化道肿瘤等多株肿瘤细胞株均显示出良好生长抑制作用,促使细胞死亡的主要原因由通过其细胞毒作用实现[18]。BONACCORSI等[19]研究表明熊果酸对恶性黑色素瘤A375细胞,胶质母细胞瘤U-87 MG细胞和甲状腺癌ARO细胞的人肿瘤细胞系增殖和分化,其机制与抑制肿瘤细胞中的内源性逆转录酶活性相关。GUO等[20]证实熊果酸显著调节乳腺癌MCF-7细胞中核因子κB抑制因子激酶/核因子κB(inhibitor of kappa B kinase/nuclear factor kappa-B,IKK/NF-κB),Raf蛋白激酶/细胞外调节蛋白激酶(raf protein kinase/extracellular regulated protein kinases,RAF/ERK)途径,并下调Polo样激酶(polo-like kinase 1,PLK1)的磷酸化水平为其潜在抗癌机制。KASSI等[21]研究表明熊果酸在人激素难治性前列腺癌PC-3细胞和雄激素敏感的LNCaP细胞中的抗增殖和凋亡作用暗示其在治疗激素难治性和雄激素敏感性前列腺癌中的潜在治疗用途,Bcl-2的下调可能是其诱导PC-3和LNCaP细胞凋亡的分子机制之一。

2 诱导肿瘤细胞铁死亡

铁死亡(Ferroptosis)是一种铁离子催化的坏死性细胞死亡,其特征是当细胞内还原系统失活后细胞膜或细胞器膜上含不饱和脂肪酸长链的磷脂分子被过氧化破坏,造成细胞膜破裂[22]。诸多证据表明铁死亡作用于癌症的靶点众多,研究表明石见穿可通过促进亚铁离子(Fe^{2+})堆积和降低过氧化水平干预谷胱甘肽过氧化酶4(glutathione peroxidase 4,GPX4)介导的铁蛋白吞噬,发挥诱导食管癌细胞铁死亡发生的作用[23]。石见穿来源外泌体被证实能被肝癌细胞摄取,并抑制肝癌细胞的增殖、迁移和侵袭,限制肝癌细胞皮下移植瘤的生长,其机制可能与改变肝癌细胞线粒体功能、导致胞内过氧化物积累、诱发细胞铁死亡和凋亡有关[24]。

3 诱导肿瘤细胞自噬

自噬是一种细胞程序性死亡过程,是一种支持营养循环和代谢适应的多步骤溶酶体降解途径,已被认为是调节癌症的过程[25]。自噬在癌细胞转化中起双重作用,其中包括上调癌前自噬诱导细胞凋亡[26]。JIA等[27]证实石见穿通过蛋白组学结果发现石见穿对食管癌细胞的影响集中在自噬、线粒体自噬、溶酶体、内吞作用、吞噬体等与吞噬相关的细胞途径,并进一步研究表明石见穿通过AMP依赖的蛋白激酶/UNC-51样激酶1(adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase/unc-51 like autophagy activating kinase 1,AMPK/ULK1)途径,上调自噬经典蛋白微管相关蛋白轻链3(Microtubule-associated protein 1 light chain 3,LC3),并且在阻断其分解的情况下,使其积累并诱导食管癌细胞内自噬小体的形成等途径诱导食管癌细胞自噬。LENG等[28]研究表明熊果酸以浓度依赖性方式激活自噬诱导的细胞毒性并减少宫颈癌TC-1细胞的肿瘤生长。

4 干扰肿瘤细胞周期

细胞周期由一组周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinases,CDK)调控,对多种细胞过程而言至关重要的过程。FOO等[29]发现桦木酸有诱导乳腺癌MCF-7细胞凋亡和G0/G1期细胞周期阻滞的作用,其机制在于通过p53/p21和线粒体途径诱导细胞周期阻滞,并增加Bax/Bcl-2的比例诱导细胞凋亡。PATHAK等[30]证实熊果酸被证实是STAT3激活的新型阻断剂,在多发性骨髓瘤细胞中以剂量和时间依赖性方式抑制IL-6诱导的STAT3活化,下调STAT3调节的基因产物如细胞周期蛋白D1(Cyclin D1),Bcl-2,B细胞超大淋巴瘤(B-

cell lymphoma - extra large, Bcl - xL)，凋亡抑制基因 Survivin，髓样细胞白血病 1 蛋白(myeloid cell leukemia - 1，MCL - 1)和 VEGF 的表达，从而发挥抗肿瘤作用。ES - SAADY 等[31]证实熊果酸对黑色素瘤 B16 细胞周期相重新分布的改变可能会显著影响 B16 细胞的增殖。

5 抑制肿瘤细胞侵袭与迁移

肿瘤细胞侵袭与迁移在肿瘤的进程中具有重要的作用，是疾病急速进展导致死亡的原因。石见穿多糖对通过抑制胃癌 MGC - 803 细胞内 IL - 8 的表达来实现对细胞体外迁移能力的抑制，随着药物浓度的升高，对细胞迁移能力的抑制作用加强[32]。石见穿多糖还通过降低 β - 连环蛋白 (β - catenin)信使 RNA(mRNA)及波形蛋白(Vimentin)表达，促进钙黏蛋白 E(E - cadherin)表达，阻断上皮间质转化(epithelial - mesenchymal transition，EMT)过程，发挥抑制骨肉瘤 MG63 细胞的迁移和侵袭能力，且上述作用呈现剂量依赖性[33]。通过促进氧化低密度脂蛋白(oxidized low - density lipoprotein，oxLDL)诱导的人主动脉平滑肌细胞(human aortic smooth muscle cells，HASMCs)中上皮标志物 E - cadherin 蛋白表达，而抑制间质标志物 N - 钙黏蛋白(N - cadherin)活性，提示石见穿多糖可能通过抑制 oxLDL 诱导的 HASMCs 的上皮间质转化过程来抑制 HASMCs 迁移和侵袭[34]。石见穿多糖还能够通过上调 E - cadherin 及 E - cadherin mRNA 的表达，同时下调 Vimentin 和 Vimentin mRNA 的表达，从而提高结肠癌细胞之间的黏附力，抑制上皮细胞向间质细胞转化，最终抑制细胞的迁移和侵袭[35]。研究表明石见穿中包含的甘草酸、熊果酸和齐墩果酸等成分均有抗人肺癌细胞增殖和侵袭的作用，并可诱导细胞凋亡，其抗侵袭作用可能是通过对癌细胞黏附作用、趋化运动和组织蛋白酶 B 分泌的抑制而实现的[36]。WANG 等[37]的研究表现出石见穿对肝癌 HCC 细胞的显著体外抑制作用，并抑制了 HCC 细胞在小鼠肝脏中的原位生长，并抑制了肿瘤细胞的肺转移。SHANMUGAM 等[38]研究证实 CXC 趋化因子受体 4/基质细胞衍生因子 - 1(CXCR4/CXCL12)信号通路在远处转移过程中起着关键作用，占患者前列腺癌相关死亡的 90% 以上，熊果酸通过在体外和体内抑制前列腺癌中的 CXCR4 表达来发挥其抗转移作用。

6 抑制肿瘤血管生成

肿瘤血管为肿瘤生长提供必要的氧气和营养物质，并为肿瘤的远端转移提供途径，是肿瘤微环境的重要组成部分，抑制肿瘤血管生成是抗肿瘤的重要策略之一。表明石见穿抑制血管内皮细胞的增殖与抑制 VEGF、IL - 8、碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor，bFGF)的分泌相关，抑制肿瘤微血管生长从而发挥抑制食管肿瘤组织生长的作用[39]。石见穿提取物通过下调肿瘤组织中 VEGF 表达和微血管密度(microvessel density，MVD)，阻断肿瘤血管生成而发挥肿瘤的生长具有抑制作用[40]，在体外能够明显抑制人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells，HUVECs)增殖、迁移和小管形成，改变血管内皮细胞生物学行为[41]。石见穿氯仿部位抑制内皮细胞增殖、迁移和小管形成作用明显优于乙酸乙酯部位，为石见穿发挥抗血管生成的主要作用部位[42]。KANJOORMANA 等[43]研究表明熊果酸抑制由高转移性黑素瘤 B16F - 10 细胞诱导的 C57BL/6 小鼠中肿瘤相关毛细血管的形成。ROCHA 等[44]研究证实熊果酸处理的动物的血清 VEGF，一氧化氮(nitric oxide，NO)和促炎细胞因子水平显著降低，在人乳腺肿瘤模型中诱导了抗血管生成作用。

7 免疫调节作用

肿瘤的治疗及肿瘤本身造成的消耗都会严重影响机体的免疫功能，导致治疗的中断，加速疾病的进展，因此提高患者的免疫功能，不仅有助于改善生活质量，还可提高治疗的有效性。程卓等[45]研究表明石见穿多糖可提高免疫低下小鼠的脾脏与胸腺指数，上调其脾脏和胸腺内处于分裂期的细胞比例，增强免疫低下小鼠巨噬细胞的吞噬功能和分泌 IL - 1β 和 NO 的能力，并能提高巨噬细胞内 IL - 1β 含量和 Caspase - 1 活性，显著缓解环磷酰胺诱导的小鼠免疫低下。该团队还证实石见穿多糖能够提升荷瘤小鼠脾脏胸腺指数，促进脾细胞增殖，提升 $CD8^+$ T 细胞和自然杀伤细胞的占比，促进 $CD4^+$ T 细胞分泌免疫促进因子 IFN - γ 和 IL - 2，而减少分泌免疫抑制因子IL - 4 和 IL - 10[46]。杨健等[47]证实石见穿多糖能降低骨肉瘤小鼠移植瘤体积及质量，提高外周血 $CD4^+$、$CD3^+$ T 细胞比例，减轻肿瘤病理组织变化，提高肿瘤细胞凋亡率，促进抑癌基因磷酸酶及张力蛋白同源物(gene of phosphate and tension homology deleted on chromosome ten，PTEN)表达，抑制 PI3K、磷酸化 AKT 蛋白表达，且具有剂量依赖性，高剂量抑瘤作用更为明显。SHU 等[48]研究表明石见穿多糖促进 $CD4^+$ T 细胞增殖和调节血清细胞因子，提升 $CD8^+$ T 细胞和自然杀伤细胞毒性。

8 抑制氧化应激

TRACHOOTHAM 等[49]在癌细胞中观察到活性氧(Reactive oxygen species，ROS)产生的增加和氧化还原状态的改变，调节癌细胞独特的氧化还原调节机制可能是消除这些细胞。SUH 等[50]发现熊果酸等三萜类化合物可抑制两种酶，诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase，iNOS)和诱导型环氧化酶 - 2(cyclooxygenase - 2，COX - 2)形成的能力，且不通过糖皮质激素受体起作用，进而发挥预防癌症和抗炎症反应的作用。GAYATHRI 等[51]评估了熊果酸在二乙基亚硝胺诱导和苯巴比妥促进的雄性 Wistar 大鼠肝癌发生中的作用，结果表明熊果酸在减少大鼠肝脏氧化应激介导的变化方面的有效性，被认为是克服由自由基介导的癌症等疾病的优秀化学预防剂。SUBBARAMAIAH 等[52]研究表明熊果酸通过抑制佛波酯介导的 COX - 2、COX - 2 mRNA 蛋白的诱导和前列腺素 E2(Prostaglandin E2，PGE)的合成发挥抗癌、抗炎作用。CHEN 等[53]证实熊果酸可以通过 NF - κB 途径抑制炎症小体中 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NOD - like receptor thermal protein domain associated protein 3，NLRP3)的激活，从而抑制脂多糖(Lipopolysaccharide，LPS)诱导的小鼠胃癌模型和胃癌 BGC - 823 细胞的增殖和炎症反应。

9 协同增敏，逆转多药耐药

化疗是目前临床上应对肿瘤的主要治疗方案，在化疗过程中部分患者通过内源性或获得性机制对化疗药物产生耐受，严重制约化疗效果，影响疾病预后[54]。研究表明 NF - κB 信号通路已成为癌细胞耐药性发展的关键因素[55]。LI 等[56]首次研究了熊果酸抑制 NF - κB 对癌症化疗(紫杉醇或顺铂)的影

响和机制,其团队使用人肺腺癌、人宫颈癌细胞,肺和肝的原代正常小鼠细胞以及小鼠体内模型,通过 NF-κB、AKT、Bcl-2、Caspase-8, 3 和细胞色素 c 等信号因子的活性来分析熊果酸化学治疗的机制。结果表明熊果酸介导的 NF-κB 抑制显著降低了化疗药物的所需剂量,以达到相同的生物学终点,并增强了化疗药物诱导的癌细胞凋亡,且熊果酸对 NF-κB 的抑制作用是可逆的,并且逆转不伴随细胞活力的丧失。YANG 等[57]在中草药对癌细胞多药耐药的逆转作用的研究中发现石见穿等五种中药能显著增加乳腺癌 MCF-7Adr 细胞和肺腺癌 A549/Taxol 细胞对化疗药物的敏感性,并显著增加 MCF-7Adr 细胞中多柔比星的浓度。PRASAD 等[58]证实熊果酸对卡培他滨抑制肿瘤增殖、侵袭和迁移具有增效作用。ZHANG 等[59]研究表明熊果酸通过 ROS 介导的耐药性抑制来增强奥沙利铂在结直肠癌中的治疗效果。LU 等[60]研究证据表明熊果酸通过失活 ZEB_1-AS_1/miR-186-5p/$ABCC_1$ 信号传导促进三阴性乳腺癌细胞对紫杉醇的敏感性。

10 结语

现用于临床的抗肿瘤治疗手段虽然有一定的疗效,但多伴随着较大的不良反应,限制了临床治疗和对疾病控制。中医药在治疗癌症方面有着丰富的应用经验,效果显著,且不良反应少。近年的研究发现石见穿及其提取物对乳腺癌、子宫癌、胃癌、结肠癌、肺癌、肝癌等多种恶性肿瘤呈现出较好的抗肿瘤活性。随着研究的深入,石见穿多靶点、多途径、多信号发挥抗肿瘤作用的机制已被逐渐挖掘,但目前仍有较大研究空间,如石见穿在诱导肿瘤细胞焦亡方面的研究较少;石见穿在增加氧活性方面有待进一步科学验证;在协同增效方面,石见穿与其他抗肿瘤药物的协同作用可进一步深入;石见穿抗肿瘤的机制研究多在分子细胞水平,今后可建立完善的动物模型,开展石见穿抗肿瘤作用的临床研究,为中药应用于临床的有效性和安全性提供依据。

参考文献

[1] WU Y J, HE S Y, CAO M D, et al. Comparative analysis of cancer statistics in China and the United States in 2024[J]. Chin Med J, 2024, 137(24): 3093-3100.
[2] 中华中医药学会血液病分会. 中医治疗血液病名家学术观点撷菁Ⅲ[J]. 北京中医药大学学报, 2023, 46(12): 1772-1776.
[3] 徐敬宣, 钱晓萍, 林黎, 等. 石见穿活性部位的体外抗肿瘤作用研究[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(12): 1632-1637.
[4] 戴少华, 丁云, 曾凡宁, 等. 石见穿总甾醇调控乳腺癌细胞增殖分化凋亡的研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(12): 1268-1271.
[5] 刘媛. 石见穿诱导乳腺癌细胞凋亡及其分子机制研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2018.
[6] 耿玉娥, 仇春侠, 李卫平, 等. 石见穿多糖通过调控 circ-PRMT5/miR-432-5p 轴对宫颈癌细胞增殖和凋亡的影响[J]. 中国性科学, 2022, 31(6): 27-30.
[7] 欧阳坚. 探究石见穿多糖的提取及其对肝癌细胞增殖的抑制作用[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(56): 22.
[8] 魏清, 周政涛. 石见穿多糖诱导肝癌细胞凋亡的实验研究[J]. 湖北中医药大学学报, 2014, 16(2): 17-18.
[9] 陈飞宇, 李澎, 甘加宽, 等. 桦木酸对人肝癌 HepG2 肿瘤干细胞增殖的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2017, 24(2): 60-64.
[10] 蔡锡潮, 周海玲, 覃军, 等. 石见穿多糖注射液对 Lewis 肺癌小鼠肿瘤抑制率研究[J]. 亚太传统医药, 2015, 11(1): 14-15.
[11] 袁平英. 石见穿多糖对结肠癌 SW480 细胞增殖与凋亡的影响及机制研究[D]. 衡阳: 南华大学, 2016.
[12] 蔡兴锐, 黄芬, 刘韵, 等. 石见穿多糖对肝腹水 H22 荷瘤小鼠的作用及可能机制[J]. 西部医学, 2022, 34(7): 954-959, 965.
[13] 柳芳, 刘建勋, 李军梅, 等. 石见穿对肝癌 H22 荷瘤小鼠肿瘤生长的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(12): 249-251.
[14] 宋建治, 孙智珺. 石见穿多糖增强 γδT 细胞对骨肉瘤细胞的杀伤作用[J]. 免疫学杂志, 2020, 36(12): 1053-1058.
[15] 梁启超, 刘爽, 李荣辉, 等. 石见穿多糖的提取及抗肿瘤活性[J]. 光谱实验室, 2013, 30(3): 1331-1334.
[16] 魏清, 王燕燕, 周政涛, 等. 石见穿总甾醇对 SGC-7901 细胞的影响[J]. 湖北中医药大学学报, 2015, 17(4): 46-48.
[17] LEI P, ZHANG W S, MEN X Y. Review on anti-tumor effect of triterpene acid compounds[J]. J Can Res Ther, 2014, 10(5): 14.
[18] 钱晓萍, 徐敬宣, 林黎, 等. 中药石见穿提取物熊果酸体外抑制肿瘤细胞增殖的实验研究[J]. 现代肿瘤医学, 2012, 20(11): 2244-2248.
[19] BONACCORSI I, ALTIERI F, SCIAMANNA I, et al. Endogenous reverse transcriptase as a mediator of ursolic acid's anti-proliferative and differentiating effects in human cancer cell lines[J]. Cancer Lett, 2008, 263(1): 130-139.
[20] GUO W Q, XU B, WANG X X, et al. The analysis of the anti-tumor mechanism of ursolic acid using connectively map approach in breast cancer cells line MCF-7[J]. Cancer Manag Res, 2020, 12: 3469-3476.
[21] KASSI E, PAPOUTSI Z, PRATSINIS H, et al. Ursolic acid, a naturally occurring triterpenoid, demonstrates anticancer activity on human prostate cancer cells[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2007, 133(7): 493-500.
[22] CHEN X, KANG R, KROEMER G, et al. Ferroptosis in infection, inflammation, and immunity[J]. J Exp Med, 2021, 218(6): e20210518.
[23] 林鑫荣, 贾蕾, 李丽峰, 等. 石见穿诱导铁死亡抑制小鼠食管癌发生发展的研究[J]. 中国全科医学, 2024, 27(30): 3784-3789.
[24] 王智槟, 杨仁义, 张婧婷, 等. 石见穿外泌体通过诱导肝癌细胞铁死亡及凋亡抑制肿瘤生长[J]. 中草药, 2024, 55(19): 6622-6635.
[25] AMARAVADI R K, KIMMELMAN A C, DEBNATH J. Targeting autophagy in cancer: recent advances and future directions[J]. Cancer Discov, 2019, 9(9): 1167-1181.
[26] MARZOOG B A. Autophagy in cancer cell transformation: a potential novel therapeutic strategy[J]. Curr Cancer Drug Targets, 2022, 22(9): 749-756.
[27] JIA L, LIN X R, GUO W Y, et al. Salvia chinensia Benth induces autophagy in esophageal cancer cells *via* AMPK/ULK1 signaling pathway[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 995344.
[28] LENG S L, HAO Y L, DU D B, et al. Ursolic acid promotes canc-

er cell death by inducing Atg5 - dependent autophagy[J]. Int J Cancer, 2013, 133(12): 2781 - 2790.

[29] FOO J B, SAIFUL YAZAN L, TOR Y S, et al. Induction of cell cycle arrest and apoptosis by betulinic acid - rich fraction from Dillenia suffruticosa root in MCF - 7 cells involved p53/p21 and mitochondrial signalling pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2015, 166: 270 - 278.

[30] PATHAK A K, BHUTANI M, NAIR A S, et al. Ursolic acid inhibits STAT3 activation pathway leading to suppression of proliferation and chemosensitization of human multiple myeloma cells[J]. Mol Cancer Res, 2007, 5(9): 943 - 955.

[31] ES - SAADY D, SIMON A, OLLIER M, et al. Inhibitory effect of ursolic acid on B16 proliferation through cell cycle arrest[J]. Cancer Lett, 1996, 106(2): 193 - 197.

[32] 朱红岩. 石见穿多糖抑制人胃癌细胞系 MGC - 803 细胞增殖、迁移的作用及其对人胃癌细胞系 MGC - 803 细胞中白细胞介素 - 8 表达的影响[D]. 承德: 承德医学院, 2013.

[33] 李增, 张瑞, 张晓坚, 等. 石见穿多糖通过 Wnt/β - catenin 信号通路调控骨肉瘤细胞的迁移和侵袭[J]. 中成药, 2020, 42(9): 2324 - 2328.

[34] 戴晓春, 杨波, 蔡温和. 石见穿多糖通过调控 DSCAM - AS1/miR - 129 - 5p 轴抑制 oxLDL 诱导的血管平滑肌细胞增殖、迁移和侵袭[J]. 中国药师, 2022, 25(6): 955 - 962.

[35] 摆丽, 蒋明鸿, 吴润霞, 等. 石见穿多糖对结肠癌 SW620 细胞上皮间质转化的影响[J]. 世界科学技术 - 中医药现代化, 2024, 26(2): 311 - 319.

[36] 黄炜, 黄济群, 张东方, 等. 五环三萜类化合物抗人肺癌细胞侵袭和诱导细胞凋亡的研究[J]. 中国肺癌杂志, 2003, 6(4): 254 - 257.

[37] WANG N, TAN H Y, CHAN Y T, et al. Identification of WT1 as determinant of heptatocellular carcinoma and its inhibition by Chinese herbal medicine Salvia chinensis Benth and its active ingredient protocatechualdehyde [J]. Oncotarget, 2017, 8(62): 105848 - 105859.

[38] SHANMUGAM M K, MANU K A, ONG T H, et al. Inhibition of CXCR4/CXCL12 signaling axis by ursolic acid leads to suppression of metastasis in transgenic adenocarcinoma of mouse prostate model [J]. Int J Cancer, 2011, 129(7): 1552 - 1563.

[39] 王一然. 石见穿抑制食管癌肿瘤新生血管的作用及机制研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2023.

[40] 柳芳, 刘建勋, 任钧国, 等. 石见穿提取物通过阻断血管生成抑制肿瘤生长的研究[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(9): 1285 - 1288.

[41] 张善兰, 钱晓萍, 刘宝瑞, 等. 石见穿醇提取物对血管内皮细胞生物学行为的影响[J]. 江苏医药, 2012, 38(11): 1257 - 1260.

[42] 权雯, 钱晓萍, 刘宝瑞, 等. 石见穿有效部位对血管内皮细胞生物学行为的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2013, 21(8): 1699 - 1703.

[43] KANJOORMANA M, KUTTAN G. Antiangiogenic activity of ursolic acid[J]. Integr Cancer Ther, 2010, 9(2): 224 - 235.

[44] ROCHA T G R, DE ARAÚJO LOPES S C, CASSALI G D, et al. Evaluation of antitumor activity of long - circulating and pH - sensitive liposomes containing ursolic acid in animal models of breast tumor and gliosarcoma[J]. Integr Cancer Ther, 2016, 15(4): 512 - 524.

[45] 程卓, 赵文豪, 吕叙鹏, 等. 石见穿多糖对环磷酰胺诱导小鼠免疫低下的调节作用[J]. 中药材, 2016, 39(1): 183 - 187.

[46] 程卓, 赵文豪, 黄旭, 等. 石见穿多糖对 H22 荷瘤小鼠的抗肿瘤免疫调节作用[J]. 天然产物研究与开发, 2016, 28(6): 846 - 851, 915.

[47] 杨健, 张立喜, 史博. 石见穿多糖通过 PTEN 通路对骨肉瘤小鼠的抑瘤作用及对免疫功能的影响[J]. 天津中医药, 2022, 39(7): 940 - 944.

[48] SHU G W, ZHAO W H, YUE L, et al. Antitumor immunostimulatory activity of polysaccharides from Salvia chinensis Benth[J]. J Ethnopharmacol, 2015, 168: 237 - 247.

[49] TRACHOOTHAM D, ALEXANDRE J, HUANG P. Targeting cancer cells by ROS - mediated mechanisms: a radical therapeutic approach? [J]. Nat Rev Drug Discov, 2009, 8(7): 579 - 591.

[50] SUH N, HONDA T, FINLAY H J, et al. Novel triterpenoids suppress inducible nitric oxide synthase (iNOS) and inducible cyclooxygenase (COX - 2) in mouse macrophages[J]. Cancer Res, 1998, 58(4): 717 - 723.

[51] GAYATHRI R, PRIYA D K D, GUNASSEKARAN G R, et al. Ursolic acid attenuates oxidative stress - mediated hepatocellular carcinoma induction by diethylnitrosamine in male Wistar rats[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2009, 10(5): 933 - 938.

[52] SUBBARAMAIAH K, MICHALUART P, SPORN M B, et al. Ursolic acid inhibits cyclooxygenase - 2 transcription in human mammary epithelial cells [J]. Cancer Res, 2000, 60(9): 2399 - 2404.

[53] CHEN Z X, LIU Q L, ZHU Z W, et al. Ursolic acid protects against proliferation and inflammatory response in LPS - treated gastric tumour model and cells by inhibiting NLRP3 Inflammasome activation[J]. Cancer Manag Res, 2020, 12: 8413 - 8424.

[54] 郑钰. 肿瘤多药耐药机制及其应对策略的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2023, 30(9): 824 - 829.

[55] LI Y F, ZHAO B W, PENG J Z, et al. Inhibition of NF - κB signaling unveils novel strategies to overcome drug resistance in cancers [J]. Drug Resist Updat, 2024, 73: 101042.

[56] LI Y L, XING D, CHEN Q, et al. Enhancement of chemotherapeutic agent - induced apoptosis by inhibition of NF - κB using ursolic acid[J]. Int J Cancer, 2010, 127(2): 462 - 473.

[57] YANG L, WEI D D, CHEN Z, et al. Reversal effects of traditional Chinese herbs on multidrug resistance in cancer cells[J]. Nat Prod Res, 2011, 25(19): 1885 - 1889.

[58] PRASAD S, YADAV V R, SUNG B, et al. Ursolic acid inhibits growth and metastasis of human colorectal cancer in an orthotopic nude mouse model by targeting multiple cell signaling pathways: chemosensitization with capecitabine[J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(18): 4942 - 4953.

[59] ZHANG Y, HUANG L C, SHI H Z, et al. Ursolic acid enhances the therapeutic effects of oxaliplatin in colorectal cancer by inhibition of drug resistance[J]. Cancer Sci, 2018, 109(1): 94 - 102.

[60] LU Q, CHEN W L, JI Y J, et al. Ursolic acid enhances cytotoxicity of doxorubicin - resistant triple - negative breast cancer cells *via* ZEB1 - AS1/miR - 186 - 5p/ABCC1 axis[J]. Cancer Biother Radiopharm, 2022, 37(8): 673 - 683.