·述评·

白花蛇舌草调控相关信号通路抗肿瘤的作用机制研究进展*

陈智敏[1]，王艳杰[2]，张辉军[3]，金雪冰[1]，张译文[1]

1. 黑龙江中医药大学基础医学院，黑龙江 哈尔滨 150006；2. 贺州学院食品与生物工程学院/广西康养食品科学与技术重点实验室，广西 贺州 542899；3. 贺州学院材料与化学学院，广西 贺州 542899

摘要：肿瘤发生机制涉及原癌基因激活、抑癌基因失活及凋亡调控基因异常等。白花蛇舌草可通过调控丝裂原活化蛋白激酶（mitogen－activated protein kinase，MAPK）、磷脂酰肌醇－3－激酶/蛋白激酶 B（phosphatidylinositol 3－kinase/protein kinase B，PI3K/AKT）、Wnt/β－catenin、Janus 激酶/信号转导及转录激活因子（janus kinase/signal transducer and activator of transcription，JAK/STAT）、核因子－κB（nuclear factor－kappa B，NF－κB）等多条信号通路，抑制肿瘤细胞增殖、调节细胞周期、抑制迁移和侵袭、逆转免疫逃逸、抑制上皮间质转化（epithelial－mesenchymal transition，EMT）进程、调节有氧糖酵解代谢及线粒体生物合成，从而促进肿瘤细胞自噬凋亡，降低肿瘤细胞耐药性，调节肿瘤免疫微环境。但现有研究以动物实验和体外细胞实验为主，临床证据尚不充分，最佳有效剂量有待明确。未来应深化对有效成分的提取与分析，明确量效关系，并探索线粒体应激、铁死亡等新型调控机制，以推动白花蛇舌草的临床精准应用。

关键词：白花蛇舌草；抗肿瘤；信号通路；作用机制；MAPK；PI3K/AKT；Wnt/β－catenin；JAK/STAT

DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2026.04.118

中图分类号：R273　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674－8999（2026）04－0791－08

Research Progress of Action Mechanism of Antitumor Effect of Baihuasheshecao（Oldenlandia Diffusa）by Signaling Pathway Regulating

CHEN Zhimin[1]，WANG Yanjie[2]，ZHANG Huijun[3]，JIN Xuebing[1]，ZHANG Yiwen[1]

1. School of Basic Medicine，Heilongjiang University of Chinese Medicine，Harbin Heilongjiang China 150006；2. School of Food and Biological Engineering/Key Laboratory of Health Food Science and Technology of Guangxi，Hezhou University，Hezhou Guangxi China 542899；3. School of Materials and Chemistry，Hezhou University，Hezhou Guangxi China 542899

Abstract：The mechanisms of tumorigenesis involve the activation of oncogenes，inactivation of tumor suppressor genes，and abnormalities in apoptosis－regulating genes. Baihuasheshecao（Oldenlandia diffusa）can regulate multiple signaling pathways，including mitogen－activated protein kinase（MAPK），phosphatidylinositol 3－kinase/protein kinase B（PI3K/Akt），Wnt/β－catenin，Janus kinase/signal transducer and activator of transcription（JAK/STAT），and nuclear factor－kappa B（NF－κB）. Through these pathways，it inhibits tumor cell proliferation，modulates the cell cycle，suppresses migration and invasion，reverses immune escape，inhibits epithelial－mesenchymal transition（EMT），regulates aerobic glycolysis metabolism and mitochondrial biogenesis，thereby promoting autophagy and apoptosis of tumor cells，reducing tumor cell drug resistance，and modulating the tumor immune microenvironment. However，existing studies mainly focus on animal experiments and in vitro cell levels，and clinical evidence is still insufficient. The optimal effective dosage remains to be clarified. In the future，the extraction and analysis of active components should be deepened，the dose－effect relationship should be clarified，and new regulatory mechanisms such as mitochondrial stress and ferroptosis should be explored to promote the pre-

*基金项目：广西康养食品科学与技术重点实验室开放课题项目；贺州学院博士启动项目（2023BSQD03）；2013 中国博士后（54 批）科学基金面上项目（2013M541427）

cise clinical application of Baihuasheshecao (Oldenlandia diffusa).

Key words: Baihuasheshecao (Oldenlandia diffusa); antitumor; signaling pathway; action mechanism; MAPK; PI3K/Akt; Wnt/β-catenin; JAK/STAT

肿瘤是一种复杂的、具有多种恶性特征的增殖性疾病，其主要特征包括细胞增殖失控、细胞周期紊乱及细胞分裂异常等。肿瘤类型繁多，可发生于身体的任何部位，如皮肤、器官和组织，常见类型包括肺癌、胃癌、肝癌、乳腺癌、脑癌等。随着科技和医学水平的不断进步，肿瘤治疗领域已发展出一系列多样化的治疗手段。西医治疗包括手术切除、化疗、放疗、内分泌治疗、靶向治疗及免疫治疗等[1-2]。然而，在治疗过程中，常引起脱发、神经过敏、耐药性等多种不良反应；同时，高复发率、侵袭性强、易转移等特点仍是当前面临的重要难题[3-4]。因此，开发新型安全、高效、减毒的抗肿瘤药物已成为一个关键而迫切的研究方向。

白花蛇舌草（*Hedyotis diffusa Willd.*）为茜草科耳草属植物白花蛇舌草的干燥全草，始载于《广西中药志》。其性寒，味苦、甘，无毒，为清热解毒药，具有消痈散结、利水消肿之功效。药理研究表明，白花蛇舌草具有抗炎[5]、抗氧化[6]、抗增殖[7]等作用。在抑制肿瘤细胞增殖、侵袭、转移以及促凋亡方面，白花蛇舌草显示出显著效果[8]。白花蛇舌草可通过介导相关信号通路抑制肿瘤细胞增殖，诱导肿瘤细胞程序性凋亡，遏制其侵袭与迁移能力，阻断肿瘤血管生成，并调节机体免疫功能，从而发挥抗肿瘤作用[9]。

1　肿瘤发生机制

肿瘤的发生是一个错综复杂、循序渐进的过程，包括生长优势的初始化、基因突变的发生、克隆群体的建立与增殖，以及更多突变的积累。随着细胞恶性程度的加深，其不再局限于原发部位，而是开始侵袭周围组织，最终形成不可逆、高度异质性和侵袭性的病灶[10]。致癌因素主要包括外源性因素、内源性因素和社会环境因素。本文以内源性因素为切入点展开叙述。

1.1　原癌基因激活　肿瘤本质上是基因病，而基因突变是肿瘤发生的关键起始事件。突变发生在DNA 复制和修复过程中，可由内源性因素（如细胞代谢物、活性氧、氮种及转座因子）和外源性因素（如辐射、烟草、酒精及其他化学诱变剂）引起[11]。原癌基因并非仅存在于癌症患者体内，而是普遍存在于所有个体中，并存在个体内异质性。有研究者分析了来自同一供体的 9 个正常器官，发现肝脏的突变负担最高，显著超过其他上皮组织，而胰腺的突变负担最低。此外，对比各器官的突变特征发现，衰老可诱导基因突变[10-12]。点突变、基因扩增、染色体转位、倒转等均可导致原癌基因被激活，使其在不该被开启的情况下永久性激活[13-14]。

1.2　肿瘤抑制基因失活　抑癌基因的失活源于其发生缺失或突变，这一变化严重破坏了基因组的完整性，进而引发细胞遗传不稳定性或增加肿瘤易感性，最终直接或间接地促使癌症发生[15]。常见的抑癌基因包括 p53[16]、Rb[17]、APC[18]、WT-1[19]、BRCA-1、BRCA-2[20]等，其中研究最为广泛的是 p53，其变异频率最高，50% 以上的肿瘤中存在 p53 突变[21]。单个基因发生的单一突变，往往难以打破细胞生长、增殖及凋亡等调控机制的平衡，而关键抑癌基因的多重突变及双等位基因的缺失，则可能通过协同效应增强对癌症的促进作用[22]。

1.3　凋亡调控基因异常　重要调节因子的缺陷或突变，会导致凋亡调控基因的异常，如 p53 基因突变、Bcl-2 家族高表达等。这些突变或异常表达会干扰正常的细胞凋亡过程，促使细胞逃脱凋亡并继续增殖，从而导致肿瘤形成。在癌症中，凋亡调控系统的分子改变是一个复杂而关键的问题，通常分为 3 类：核心抗凋亡基因如 B 细胞淋巴瘤-2（B-cell lymphoma-2，Bcl-2）的上调、核心促凋亡基因如 Bcl-2 相关 X 蛋白（Bcl-2 associated X protein，Bax）的下调，以及参与核心凋亡调控系统的上游信号通路紊乱[23-24]。肿瘤相关机制见图 1。

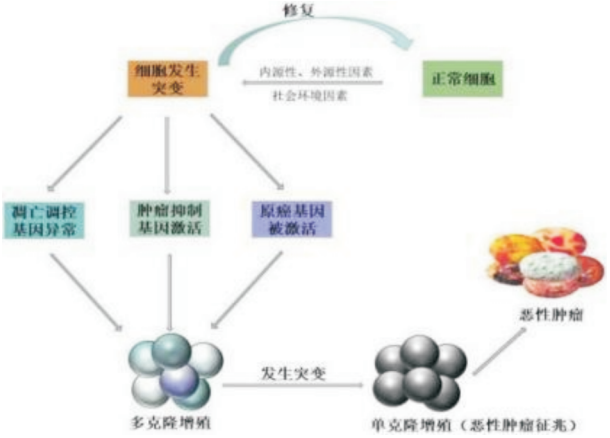


图 1　肿瘤发生机制图

2　白花蛇舌草有效化学成分

目前，白花蛇舌草中已发现 180 余种化合物，包括萜类、黄酮类、蒽醌类、多糖类、酚类及其衍生物、甾体类、挥发油类等[25-28]。采用火焰原子吸收光谱法测定其金属元素，结果显示，白花蛇舌草富含铁（Fe）、铜（Cu）、锌（Zn）、锰（Mn）、钙（Ca）和镁（Mg）等元素，其含量相对其他中草药较高，各元素含量从高到低的顺序为：Ca > Mg > Fe > Mn > Zn[29]。现代研究表明，白花蛇舌草具有抗肿瘤、免疫调节、抗氧化、抗炎、神经保护及抗疲劳等多种药理作用[6-7,30]。其中，环烯醚萜类、黄酮类和蒽醌类为其抗肿瘤的主要活性成分。熊果酸[31]、槲皮素[32]和 2－羟基－3－甲基蒽醌[33]表现出较强的抗肿瘤活性，这些成分可能通过诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞增殖等机制发挥抗肿瘤作用（结构式见图 2）。

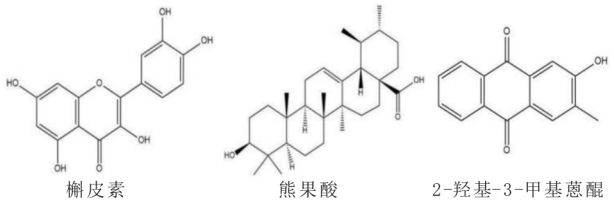


图 2　白花蛇舌草抗肿瘤活性成分结构式

3　白花蛇舌草干预肿瘤的相关信号通路

3.1　MAPK 信号通路　丝裂原活化蛋白激酶（mitogen－activated protein kinase，MAPK）属于在胞浆中广泛分布的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，具有将信号从细胞表面传递至细胞内部的重要功能，并遵循三级级联传递机制，核心成员包括 MAPKKK（MAPK 激酶）、MAPKK（MAPK 激酶）及 MAPK。MAPKs 在基因表达调控及细胞质功能活动中均发挥关键作用[34-36]。MAPK 家族主要由 ERK、JNK、p38 和 ERK5 四个亚族组成[37]。MAPK 信号通路在恶性肿瘤的增殖与凋亡过程中扮演重要角色，主要通过促进血管内皮细胞增殖及新生血管形成，从而增强肿瘤细胞的增殖、转移与侵袭能力[38]。

3.1.1　JNK 信号通路　JNK 也称为应激激活蛋白激酶（stress－activated protein kinase，SAPK）。该信号通路的激活主要由 MKK4 和 MKK7 介导，激活方式为 MLK/MEKK1/4→MKK4/7→JNK 三级激酶级联反应[39]。多种信号刺激经 G 蛋白 Ras 超家族传递至 MLK，进而激活 MKK4/7 及其下游 JNK。磷酸化的 JNK 激活下游转录因子—激活蛋白－1（activator protein－1，AP－1，由 Jun 和 Fos 蛋白二聚作用构成）及线粒体上的 Bcl－2 家族[40]。JNK 通路在细胞增殖、迁移、分化、凋亡等过程中发挥作用，其失调与多种炎症性疾病及癌症相关[41]。有研究认为，JNK 是肝细胞癌的启动子，但肝细胞中 JNK 缺失的小鼠反而更易患肝细胞癌。研究证实，白花蛇舌草乙酸乙酯部位的成分可通过增加 p－JNK（+r183/Tyr185）和 p－Nur77（Ser351）水平激活 JNK/Nur77 通路，诱导 Hep3B 肝癌细胞凋亡，同时伴随 Bax、半胱天冬酶－3（cysteine－aspartic acid protease－3，Caspase－3）表达上调，抗凋亡因子 Bcl－2 水平下调[42]。相反，刘皎皎等[43]采用 QGY 细胞建立的 HCC 体外模型证实，白花蛇舌草提取物可通过抑制 c－Jun 氨基末端激酶（c－Jun N－terminal kinase，JNK）、p38 丝裂原活化蛋白激酶（p38 mitogen－activated protein kinase，p38MAPK）信号通路，抑制 QGY 细胞增殖并促进其凋亡。综上，JNK 在干预肿瘤过程中发挥“双刃剑”作用。

3.1.2　p38MAPK 信号通路　p38MAPK 是丝裂原活化蛋白激酶的简称，主要通过磷酸化转录因子从而调控其活性，改变特定基因的表达水平。在肿瘤发展中，p38MAPK 通路与细胞凋亡密切相关[44-45]。当 p38MAPK 信号通路被激活时，p38 蛋白发生磷酸化，并激活下游转录因子，进而影响蛋白质翻译，促进细胞凋亡并抑制细胞增殖。研究发现，白花蛇舌草水提物对 A549 和 PC－9 肺癌细胞具有杀伤作用，呈时间和剂量依赖性。400 mg·L^{-1}白花蛇舌草水提物的凋亡诱导效果与 20 μmol·L^{-1}顺铂（CDDP）相当，当浓度达到 600 mg·L^{-1}时，抑制率超过 95%[46]。进一步研究发现，白花蛇舌草水提物能显著抑制 MAPK 通路中关键分子 ERK、JNK、p38 的磷酸化表达[46]。

3.1.3　ERK 信号通路　ERK 是细胞外信号调节蛋白激酶的统称，包括 ERK1、ERK2 两个亚型，是一类在真核生物中广泛存在的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。ERK1/2 主要在 Thr202 和 Tyr204（或 ERK1 的 Thr185 和 Tyr187）位点被磷酸化，这是 ERK 激活的关键步骤。磷酸化的 ERK 可通过介导凋亡抑制因子（IAPs）降低 Caspase－3 活性，从而抑制肿瘤细胞凋亡[47]。上皮间质转化（epithelial－mesenchymal transition，EMT）被认为是肿瘤转移的第一步。研究证实，ERK1/2 信号通路可通过调控 E－cadherin、N－cadherin 和 Vimentin 等相关蛋白表达，影响 EMT 过程，从而干预肿瘤进展[48-50]。有研究者用白花蛇舌草甲醇提取物和丁醇提取物处理 MCF－7 乳腺癌

细胞，发现 NF－κB 易位减少，p－ERK 和 p－p38 磷酸化水平降低，MMPs 及细胞间黏附分子（intercellular adhesion molecule－1，ICAM－1）表达受到抑制，Caspase－8、Caspase－7 及 Bax 表达上调，Bcl－2 表达下调，提示花蛇舌草甲醇提取物、丁醇提取物可通过靶向 p38MAPK 和 ERK 信号通路，促进 MCF－7 乳腺癌细胞凋亡，降低其侵袭转移能力[51]。同时发现，白花蛇舌草甲醇提取物诱导细胞死亡的能力较丁醇提取物更强，而丁醇提取物可能富含更为丰富的抗癌活性物质。

3.2　PI3K/AKT 信号通路　磷脂酰肌醇－3－激酶/蛋白激酶 B（phosphatidylinositol 3－kinase/protein kinase B，PI3K/AKT）信号通路是细胞内重要的信号转导通路之一，不仅参与调节正常细胞的发育与分化，还可激活众多下游效应分子，进而影响肿瘤细胞的凋亡、转录、翻译及代谢等过程[52]。PI3K 属于脂类激酶，主要存在于细胞质中，能够催化磷脂酰肌醇 D3 位点的磷酸化[53]。PI3K 家族包括Ⅰ类、Ⅱ类和Ⅲ类 3 种脂质激酶，其中Ⅰ类 PI3K 在肿瘤增殖中发挥关键作用，是抗肿瘤药物研发极为重要的靶点[54]。AKT 作为 PI3K 信号通路下游的关键靶蛋白，是一种抗凋亡信号分子，含有丝氨酸 173（Ser173）、苏氨酸 308（Thr308）两个活性位点，包括 AKT1、AKT2 与 AKT3 等 3 种不同亚型[55]。PI3K 激活后，在质膜上生成 3，4，5－三磷酸磷脂酰肌醇（phosphatidylinositol 3，4，5－trisphosphate，PIP3）。活化的 PIP3 与 AKT 的 N 端 PH 结构域相互作用，导致 AKT 蛋白结构发生改变，并促使 Ser173 和 Thr308 位点磷酸化，从而实现 AKT 的活化[56]。李华等[57]在白花蛇舌草对非霍奇金淋巴瘤 Raji 细胞的体外研究中发现，白花蛇舌草的抑制效果与 LY294002 对 Raji 细胞增殖的抑制效果相似，可降低 Raji 细胞中 CyclinD1、CyclinD3、CDK4 及 PAK2 蛋白水平。Western blot 检测结果显示，白花蛇舌草能降低 p－PI3K 和 p－AKT 水平，提示白花蛇舌草可抑制人非霍奇金淋巴瘤 Raji 细胞的增殖，其作用机制可能是通过阻滞细胞于 G0/G1 期，或抑制 PI3K/AKT 信号通路活化，从而抑制 Raji 细胞增殖。另有研究探讨了白花蛇舌草乙醇提取物（EEHDW）对结直肠癌 HCT－8/5－FU 细胞增殖和凋亡的影响，结果显示，EEHDW 可下调 Bcl－2、CyclinD1、CDK4 表达，上调 Bax 和 p21 表达，并通过增加 PTEN 表达，抑制 p－PI3K 和 p－AKT 的表达[58]。

3.3　Wnt/β－catenin 信号通路　Wnt/β－catenin 信号通路是一种在生物体内广泛存在的保守信号传导途径，又称经典 Wnt 信号通路，参与细胞增殖、分化、凋亡、迁移、侵袭及组织动态平衡等生理过程[20]。β－catenin 在 Wnt 信号通路中扮演至关重要的角色。它是一种细胞内信号转导分子，由 CTNNB1 基因编码。在 Wnt 信号通路的激活过程中，部分 Wnt 配体通过 β－catenin 传递细胞内的信号。当 Wnt 信号通路被激活时，β－catenin 降解复合体活性受到抑制，导致 β－catenin 在细胞质中的水平上升，并转移至细胞核。在核内，β－catenin 与 T 细胞因子（T－cell factor，TCF）或淋巴增强因子（lymphoid enhancer－binding factor，LEF）转录因子家族成员结合，共同调节特定基因表达，这一过程在多种恶性肿瘤的发生与发展中起推动作用[59－60]。已有实验在 HL－60 白血病体外细胞模型中证实，6 μmol·L^{-1} 和 12 μmol·L^{-1}的白花蛇舌草可下调 Ki－67、c－Myc、CyclinD1 以及 CDK4 蛋白表达，显著抑制 HL－60 细胞内 Wnt1 和 β－catenin 蛋白表达，同时降低 p－AKT/AKT 比值，提示白花蛇舌草可将 HL－60 细胞阻滞于 G1/S 期，并通过降低细胞线粒体膜电位诱导细胞凋亡[61]。

3.4　JAK/STAT 信号通路　JAK/STAT 信号通路主要包含 3 个关键组成部分：细胞受体、JAK 蛋白及 STAT 蛋白。该信号通路受多种因素调控，IL－6、IFN－α、IFN－γ 等受体及衔接蛋白均参与其调控过程[62]。当某种信号分子结合到受体上后，受体结构形态发生变化，进而促进 JAK 磷酸化，磷酸化后的 JAK 开始发挥作用；促使与之结合的受体上的酪氨酸残基被活化，进而形成可供 STAT 蛋白结合的对接位点。STAT 蛋白精准抵达特定位点，并被磷酸化，而一旦完成磷酸化，STAT 蛋白便会与受体分离，依靠 SH2 结构域与磷酸酪氨酸之间的相互作用，形成同源或异源二聚体，通过核膜转运到细胞核内，调节下游基因的转录[63]。研究表明，JAK/STAT 信号通路主要通过阻滞肿瘤细胞周期、抑制血管生成、改善 EMT 及肿瘤黏附、改善机体免疫等机制发挥抗肿瘤作用[64]。白花蛇舌草中的槲皮素成分可降低结肠癌模型小鼠血清中 IL－6、TNF－α、IFN－γ 等炎症因子水平，下调促癌蛋白 Ki67 表达，上调促凋亡蛋白 Caspase－9 表达，并通过调节 JAK/STAT 信号通路抑制结肠癌进程[65]。在体外宫颈癌 HeLa 细胞模型中，白花蛇舌草中的山柰酚成分能够显著抑制肿瘤细胞增殖率、黏附数、乳酸含量及葡萄糖消耗水平，抑制肿瘤细胞增殖、黏附以及糖酵解过程，下调

JAK2/STAT3 信号通路[66]。

3.5　NF－κB 信号通路　NF－κB 是由 Rel 家族蛋白形成的同源或异源二聚体，在生物体内主要以 p50－p65 二聚体形式存在。当机体受到外界刺激时，炎症信号会迅速向细胞因子受体传递，导致 IκBα 快速降解，并与相关物质分离。随后，IκB 激酶（IKK）开始发挥作用，参与 IκBα 磷酸化环节，进一步介导 NF－κB p65 发生磷酸化[67]。在核定位信号的介导下，磷酸化的 p65 进入细胞核，与靶基因启动子区域的特定 DNA 序列结合，诱导 IL－1β、IL－6、TNF－α 等炎症相关基因表达，从而调控下游靶基因转录，在肿瘤发生发展中发挥重要作用[68]。研究发现，经 5 μmol·L^{-1}、10 μmol·L^{-1}、20 μmol·L^{-1}熊果酸处理前列腺癌 22Rv1 细胞 24 h 后，细胞数量呈剂量依赖性减少；同时熊果酸可上调 p－p38MAPK 蛋白表达，抑制 p－STAT3、NF－κB/p65 蛋白表达，从而诱导 22Rv1 细胞凋亡[69]。另有学者在此基础上提高了时间及剂量，采用 12.5 μmol·L^{-1}、25 μmol·L^{-1}和 50 μmol·L^{-1}熊果酸作用于 T24 细胞诱导的人膀胱癌细胞 48 h 后，结果显示，AKT1（p－Akt1）、NF－κB p65 和 Bcl－2 等抗凋亡相关蛋白磷酸化水平下降，而促凋亡蛋白 Caspase－3 水平呈剂量依赖性上升[70]。

综上，白花蛇舌草可通过 JNK、p38MAPK、ERK、PI3K/AKT、Wnt/β－catenin、JAK/STAT、NF－κB 等多条信号通路发挥抗肿瘤作用，其作用机制涉及抑制肿瘤细胞增殖能力、调节细胞周期、抑制迁移和侵袭、逆转免疫逃逸、抑制 EMT 进程、调节有氧糖酵解代谢及线粒体生物合成，从而抑制肿瘤细胞增殖，促进肿瘤细胞自噬凋亡，降低肿瘤细胞耐药性，并调节肿瘤免疫微环境，见表 1。

表 1　白花蛇舌草治疗肿瘤相关实验研究

药物成分	浓度	模型	通路	机制	参考文献
白花蛇舌草乙酸乙酯部	30、20、10 mg·L^{-1}	Hep3B 诱导的 HCC 斑马鱼模型	JNK/Nur77	JNK、Nur77、Bax、Caspase－3↑	[41]
白花蛇舌草提取物	40 g·L^{-1} 80 g·L^{-1}	QGY 细胞建立的 HCC 体外模型	JNK/p38MAPK	Bax、Caspase－3↑，Bcl－2、JNK、p38MAPK↓	[42]
白花蛇舌草水提取物	600 mg·L^{-1}	A549 和 PC－9 细胞诱导的肺癌 BALB/c 裸鼠模型	MAPK/ERK/p38MAPK	MAPK、ERK、jnk、p38MAPK↓	[45]
白花蛇舌草甲醇提取物	20 mg·L^{-1}	MCF－7 细胞诱导的乳腺癌体外模型	p38MAPK/ERK	Caspase－7、Caspase－8、Bax↑，NF－κB、ERK、p38MAPK、Bcl－2↓	[50]
白花蛇舌草丁醇提取物	10 mg·L^{-1}	MCF－7 细胞诱导的乳腺癌体外模型	p38MAPK/ERK	Caspase－7、Caspase－8、Bax↑，NF－κB、ERK、p38MAPK、Bcl－2↓	[50]
白花蛇舌草	20 mL·L^{-1}	Raji 细胞诱导非霍奇金淋巴瘤的体外模型	PI3K/AKT	CyclinD1、CyclinD3、CDK4、PAK2、PI3K、AKT↓	[56]
白花蛇舌草乙醇提取物	500 g·L^{-1}	HCT－8/5－FU 细胞诱导的结直肠癌体外模型	PI3K/AKT	Bax、p21、PTEN↑，Bcl－2、cyclinD1、CDK4、PI3K、AKT↓	[57]
白花蛇舌草	6 μmol·L^{-1}、12 μmol·L^{-1}	HL－60 细胞诱导的白血病体外模型	PI3K/AKT、Wnt/β－catenin	Caspase－3↑，Ki－67、c－Myc、CyclinD1、CDK4、PI3K、AKT、Wnt、β－catenin、↓	[61]
槲皮素	20、80 mg·kg^{-1}	结肠癌 C57BL/6 小鼠模型	JAK/STAT	Caspase－9↑，IL－6、TNF－α、IFN－γ、Ki67、JAK、STAT↓	[65]
山柰酚	40 μmol·L^{-1}	HeLa 细胞诱导宫颈癌的体外模型	JAK2/STAT3	JAK2、STAT3↓	[66]
熊果酸	5、10、20 μmol·L^{-1}	22Rv1 细胞诱导前列腺癌的体外模型	p38MAPK/STAT3/NF－κB	p38MAPK↑，STAT3、NF－κBp65↓	[69]
熊果酸	12.5、25、50 μmol·L^{-1}	T24 细胞诱导人膀胱癌细胞的体外模型	AKT/NF－κB	Caspase－3↑，AKT1、NF－κB、p65、Bcl－2↓	[70]

注：↑上调；↓下调。

4　结语

综上所述，白花蛇舌草治疗肿瘤具有多通路、多靶点及安全性高等优势，各信号通路之间相互关联、协同调控，共同构成复杂的网络系统。白花蛇舌草可通过调节 JNK、p38MAPK、ERK、PI3K/AKT、Wnt/β－catenin、JAK/STAT、NF－κB 等多条信号通路，抑制肿瘤细胞增殖，调节细胞周期，抑制迁移与侵袭，逆转免疫逃逸，抑制上皮间质转化（EMT）进程，调节有氧糖酵解代谢及线粒体生物合成，从而发挥抗肿瘤作用。值得注意的是，白花蛇舌草对不同肿瘤细胞的作用机制存在差异。例如，其可通过上调 JNK 与 Nur77 通路诱导 Hep3B 肝癌细胞凋亡，而对 QGY 细胞的凋亡诱导则是通过抑制 JNK、p38 MAPK 信号通路实现的。这种机制上的差异性为肿瘤的个体化治疗提供了新的思路，提示通过靶向调节特定信号通路可实现治疗的个体化与精准性。目前，白花蛇舌草抗肿瘤作用的研究已取得积极进展，但多数成果仍停留在动物实验和体外细胞水平，临床研究案例相对不足，且多数评估疗效的指标局限于临床症状和实验室指标，对肿瘤细胞组织学病变的研究相对较少。此外，目前抗肿瘤相关信号通路多聚焦于炎症反应，未来可进一步探索线粒体应激、内质网应激、铁死亡等新型调控机制与肿瘤发生发展的关联。临床药物应用的基础在于其有效性与安全性。白花蛇舌草在抗肿瘤治疗中显示出减轻化疗不良反应的潜力，但其针对不同肿瘤细胞的最佳有效剂量尚不明确。因此，未来研究应重点关注中药有效成分的提取与分析，明确其量效关系，为临床精准用药提供科学依据。随着研究的不断深入和技术的持续进步，白花蛇舌草有望为更多肿瘤患者带来福音，改善其生活质量。

参考文献：

[1] MEGYESFALVI Z, GAY C M, POPPER H, et al. Clinical insights into small cell lung cancer: Tumor heterogeneity, diagnosis, therapy, and future directions[J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73(6): 620－652.

[2] ZHENG L W, LIU C C, YU K D. Phase separations in oncogenesis, tumor progressions and metastasis: a glance from hallmarks of cancer[J]. J Hematol Oncol, 2023, 16(1): 123.

[3] 李乐，吴启鹏，江振洲. 化疗药物引发肿瘤转移的现象及机制探讨[J]. 中南药学，2022，20(8)：1861－1866.

[4] 王孝锦，徐湛翔. 抗肿瘤药物多药耐药机制的研究进展[J]. 牡丹江医学院学报，2021，42(3)：164－167.

[5] HUNG H Y, CHENG K C, KUO P C, et al. Chemical constituents of Hedyotis diffusa and their anti－inflammatory bioactivities[J]. Antioxidants, 2022, 11(2): 335.

[6] LI Y L, CHEN X, NIU S Q, et al. Protective antioxidant effects of amentoflavone and total flavonoids from Hedyotis diffusa on H(2) O(2) －induced HL－O2 cells through ASK1/p38 MAPK pathway[J]. Chem Biodivers, 2020, 17(7): e2000251.

[7] HUANG L L, XU H, WU T Y, et al. Hedyotis diffusa Willd. suppresses hepatocellular carcinoma via downregulating AKT/mTOR pathways[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 5210152.

[8] HAN X R, ZHANG X, WANG Q, et al. Antitumor potential of Hedyotis diffusa Willd: a systematic review of bioactive constituents and underlying molecular mechanisms[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 130: 110735.

[9] 李慧，李军，徐瑞. 白花蛇舌草抗肿瘤作用机制的研究进展[J]. 现代药物与临床，2024，39(7)：1921－1926.

[10] ZHANG S S, XIAO X Y, YI Y L, et al. Tumor initiation and early tumorigenesis: molecular mechanisms and interventional targets[J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1): 149.

[11] DASA O, PEARSON T A. Somatic mutations in "benign" disease[J]. N Engl J Med, 2021, 385(11): e34.

[12] LI R Y, DI L, LI J, et al. A body map of somatic mutagenesis in morphologically normal human tissues[J]. Nature, 2021, 597(7876): 398－403.

[13] DREWS R M, HERNANDO B, TARABICHI M, et al. A pan－cancer compendium of chromosomal instability[J]. Nature, 2022, 606(7916): 976－983.

[14] KRUPINA K, GOGINASHVILI A, CLEVELAND D W. Scrambling the genome in cancer: causes and consequences of complex chromosome rearrangements[J]. Nat Rev Genet, 2024, 25(3): 196－210.

[15] HOPKINS J L, LAN L, ZOU L. DNA repair defects in cancer and therapeutic opportunities[J]. Genes Dev, 2022, 36(5/6): 278－293.

[16] BERNARD E, NANNYA Y, HASSERJIAN R P, et al. Implications of TP53 allelic state for genome stability, clinical presentation and outcomes in myelodysplastic syndromes[J]. Nat Med, 2020, 26(10): 1549－1556.

[17] KITAJIMA S, YOSHIDA A, KOHNO S, et al. The RB－IL－6 axis controls self－renewal and endocrine therapy resistance by fine－tuning mitochondrial activity[J]. Oncogene, 2017, 36(36): 5145－5157.

[18] SINHA D, SAHA P, SAMANTA A, et al. Emerging concepts of hybrid epithelial－to－mesenchymal transition in cancer progression[J]. Biomolecules, 2020, 10(11): 1561.

[19]杨梦园,袁之俊,袁瑛. 中国遗传性大肠癌的筛查诊断研究进展[J]. 科学通报,2025,70(31):5233 - 5239.
[20]MORENO M,OLIVEIRA J S,BRIANESE R C,et al. Risk of metastasis in BRCA2 carriers diagnosed with triple - negative breast cancer[J]. Cancer Med,2023,12(15):16129 - 16141.
[21]GERSTUNG M,JOLLY C,LESHCHINER I,et al. The evolutionary history of 2,658 cancers[J]. Nature,2020,578(7793):122 - 128.
[22]赵萱,林东昕. 肿瘤克隆进化与癌症发生研究进展[J]. 中国癌症防治杂志,2023,15(3):245 - 251.
[23]WANG Z L,CHEN X W,LIU N,et al. A nuclear long non - coding RNA LINC00618 accelerates ferroptosis in a manner dependent upon apoptosis[J]. Mol Ther,2021,29(1):263 - 274.
[24]CZABOTAR P E,LESSENE G,STRASSER A,et al. Control of apoptosis by the Bcl - 2 protein family:implications for physiology and therapy[J]. Nat Rev Mol Cell Biol,2014,15(1):49 - 63.
[25]HU C J,HE J,LI G Z,et al. Analyzing Hedyotis diffusa mechanisms of action from the genomics perspective[J]. Comput Methods Programs Biomed,2019,174:1 - 8.
[26]CHEN R,HE J Y,TONG X L,et al. The Hedyotis diffusa Willd.(Rubiaceae):a review on phytochemistry,pharmacology,quality control and pharmacokinetics[J]. Molecules,2016,21(6):710.
[27]浦飞飞,陈凤霞,夏平. 白花蛇舌草抗肿瘤化学成分和作用机制的研究进展[J]. 癌症进展,2019,17(17):1985 - 1988,1996.
[28]邳可欣,刘峰成,龚番文,等. 白花蛇舌草多糖的提取工艺、生物学功能及在畜禽生产上应用的研究进展[J]. 动物营养学报,2023,35(8):4840 - 4849.
[29]卑占宇,罗晓冰,李银保,等. 微波消解样品 - 火焰原子吸收光谱法测定白花蛇舌草中微量元素[J]. 理化检验:化学分册,2009,45(2):141 - 143.
[30]WANG S Q,CHANG X,ZHANG J P,et al. Ursolic acid inhibits breast cancer metastasis by suppressing glycolytic metabolism via activating SP1/caveolin - 1 signaling[J]. Front Oncol,2021,11:745584.
[31]CHAN E W C,SOON C Y,TAN J B L,et al. Ursolic acid:an overview on its cytotoxic activities against breast and colorectal cancer cells[J]. J Integr Med,2019,17(3):155 - 160.
[32]ZHANG Y,XIE R F,XIAO Q G,et al. Hedyotis diffusa Willd extract inhibits the growth of human glioblastoma cells by inducing mitochondrial apoptosis via AKT/ERK pathways[J]. J Ethnopharmacol,2014,158 Pt A:404 - 411.
[33]于亮,姜洁,刘勇,等. 白花蛇舌草氯仿部位的化学成分研究[J]. 中国药房,2017,28(3):390 - 393.
[34]刘婷婷,张淑萍,覃筱燕,等. MAPK 信号转导通路与神经损伤研究进展[J]. 中国公共卫生,2016,32(2):248 - 254.
[35]WAGNER E F,NEBREDA A R. Signal integration by JNK and p38 MAPK pathways in cancer development[J]. Nat Rev Cancer,2009,9(8):537 - 549.
[36]LIU W,ZHANG Q,ZHANG Y,et al. Epstein - Barr Virus Regulates Endothelin - 1 Expression through the ERK/FOXO1 Pathway in EBV - Associated Gastric Cancer[J]. Microbiol Spectr,2023,11(1):e0089822.
[37]MENGES C W,SEMENTINO E,TALARCHEK J,et al. Group I p21 - activated kinases (PAKs) promote tumor cell proliferation and survival through the AKT1 and raf - MAPK pathways[J]. Mol Cancer Res,2012,10(9):1178 - 1188.
[38]LOESCH M,CHEN G. The p38 MAPK stress pathway as a tumor suppressor or more? [J]. Front Biosci,2008,13:3581 - 3593.
[39]郝慧琴,王蕴红. JNK 转导通路在细胞凋亡中的作用[J]. 首都体育学院学报,2007,19(4):38 - 41.
[40]洪梓德,莫志贤. 中药抗肿瘤机制中的 11 种信号通路[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(21):205 - 218.
[41]HAMMOUDA M B,FORD A E,LIU Y,et al. The JNK signaling pathway in inflammatory skin disorders and cancer[J]. Cells,2020,9(4):857.
[42]NING W M,XU N S,ZHOU C H,et al. Ethyl acetate fraction of Hedyotis diffusa willd induces apoptosis via JNK/Nur77 pathway in hepatocellular carcinoma cells[J]. Evid Based Complement Alternat Med,2022,2022:1932777.
[43]刘皎皎,李粉萍,杨跃青,等. 白花蛇舌草提取物对肝癌细胞 JNK/p38MARK 通路及细胞学行为的影响[J]. 安徽医药,2022,26(8):1496 - 1500,1697.
[44]MORIWAKI K,ASAHI M. Augmented TME O - GlcNAcylation promotes tumor proliferation through the inhibition of p38 MAPK[J]. Mol Cancer Res,2017,15(9):1287 - 1298.
[45]YOU Y J,WANG R,SHAO N Y,et al. Luteolin suppresses tumor proliferation through inducing apoptosis and autophagy via MAPK activation in glioma[J]. Onco Targets Ther,2019,12:2383 - 2396.
[46]郭洪梅,赵丹,曹琳,等. 白花蛇舌草水提物通过抑制 MAPK 通路致肺癌细胞的凋亡[J]. 药学与临床研究,2019,27(1):5 - 9.
[47]POTONJAK I,GOBIN I,DOMITROVI R. Carvacrol induces cytotoxicity in human cervical cancer cells but causes cisplatin resistance:Involvement of MEK - ERK activation[J]. Phytother Res,2018,32(6):1090 - 1097.
[48]BAKIR B,CHIARELLA A M,PITARRESI J R,et al. EMT,MET,plasticity,and tumor metastasis[J]. Trends

Cell Biol,2020,30(10):764 - 776.
[49]SUH Y,YOON C H,KIM R K,et al. Claudin - 1 induces epithelial - mesenchymal transition through activation of the c - Abl - ERK signaling pathway in human liver cells [J]. Oncogene,2013,32(41):4873 - 4882.
[50]LOH C Y,CHAI J Y,TANG T F,et al. The E - cadherin and N - cadherin switch in epithelial - to - mesenchymal transition:signaling,therapeutic implications,and challenges[J]. Cells,2019,8(10):1118.
[51]CHUNG T W,CHOI H,LEE J M,et al. Oldenlandia diffusa suppresses metastatic potential through inhibiting matrix metalloproteinase - 9 and intercellular adhesion molecule - 1 expression via p38 and ERK1/2 MAPK pathways and induces apoptosis in human breast cancer MCF - 7 cells[J]. J Ethnopharmacol,2017,195:309 - 317.
[52]YAN L X,LIU Y H,XIANG J W,et al. PIK3R1 targeting by miR - 21 suppresses tumor cell migration and invasion by reducing PI3K/AKT signaling and reversing EMT,and predicts clinical outcome of breast cancer[J]. Int J Oncol,2016,48(2):471 - 484.
[53]MOHSENI A H,CASOLARO V,BERMUDEZ - HUMARAN L G,et al. Modulation of the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway by probiotics as a fruitful target for orchestrating the immune response[J]. Gut Microbes,2021,13(1):1886844.
[54]YUDUSHKIN I. Getting the Akt together:guiding intracellular Akt activity by PI3K[J]. Biomolecules,2019,9(2):67.
[55]DAS T P,SUMAN S,ALATASSI H,et al. Inhibition of AKT promotes FOXO3a - dependent apoptosis in prostate cancer [J]. Cell Death Dis,2016,7(2):e2111.
[56]徐义勇,徐欣怡,万红娇,等. 温胆汤含药血清对 10 mmol·L^{-1}谷氨酸环境下星型胶质细胞 PI3K、Akt、mTOR 表达的影响[J]. 中华中医药学刊,2024,42(3):184 - 188,I0025 - I0027.
[57]李华,周云,温省初,等. 白花蛇舌草通过 PI3K/Akt 信号通路抑制人非霍奇金淋巴瘤 Raji 细胞增殖[J]. 现代肿瘤医学,2020,28(20):3495 - 3499.
[58]LI Q Y,LAI Z J,YAN Z K,et al. Hedyotis diffusa Willd inhibits proliferation and induces apoptosis of 5 - FU resistant colorectal cancer cells by regulating the PI3K/AKT signaling pathway[J]. Mol Med Report,2018,17(1):358 - 365.
[59]RASLAN A A,OH Y J,JIN Y R,et al. R - Spondin2,a positive canonical WNT signaling regulator,controls the expansion and differentiation of distal lung epithelial stem/progenitor cells in mice[J]. Int J Mol Sci,2022,23(6):3089.
[60]HWANG S U,YOON J D,KIM M,et al. R - spondin 2 and WNT/CTNNB1 signaling pathways are required for porcine follicle development and in vitro maturation[J]. Animals,2021,11(3):709.
[61]邹琳,方烨,何威. 白花蛇舌草对人白血病细胞株 HL - 60 增殖、凋亡及 PI3K/AKT 和 Wnt/β - catenin 信号通路的影响[J]. 临床误诊误治,2023,36(6):143 - 147.
[62]JIN W. Role of JAK/STAT3 signaling in the regulation of metastasis,the transition of cancer stem cells,and chemoresistance of cancer by epithelial - mesenchymal transition [J]. Cells,2020,9(1):217.
[63]DURHAM G A,WILLIAMS J J L,NASIM M T,et al. Targeting SOCS proteins to control JAK - STAT signalling in disease[J]. Trends Pharmacol Sci,2019,40(5):298 - 308.
[64]曹家瑞,冯博,马纯政,等. 中医药调控 JAK/STAT 信号通路干预肺癌的机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2025,31(9):265 - 276.
[65]陈林金,谢应玉,陈丹,等. 基于 JAK/STAT 信号通路探讨槲皮素通过调控 IL - 6 对结肠癌模型大鼠的保护机制[J]. 中国老年学杂志,2024,44(3):646 - 650.
[66]孙佳良,王佳,薛新文,等. 山奈酚阻滞 JAK2/STAT3 通路抑制宫颈癌细胞的增殖及糖酵解的作用研究[J]. 药物生物技术,2023,30(4):368 - 373.
[67]陈小霞,陈国忠,秦百君,等. 基于核因子 - κB 信号通路探讨中医治疗急性胰腺炎现状[J]. 中国中医药信息杂志,2022,29(1):149 - 153.
[68]LIN Y D,HE F M,WU L,et al. Matrine exerts pharmacological effects through multiple signaling pathways:a comprehensive review[J]. Drug Des Devel Ther,2022,16:533 - 569.
[69]周建甫,殷振超,陈炽炜,等. 熊果酸抑制去势抵抗性前列腺癌 22Rv1 细胞生长的作用机制研究[J]. 临床泌尿外科杂志,2022,37(7):527 - 531.
[70]GAI L,CAI N,WANG L L,et al. Ursolic acid induces apoptosis via Akt/NF - κB signaling suppression in T24 human bladder cancer cells[J]. Mol Med Rep,2013,7(5):1673 - 1677.

收稿日期:2025 - 10 - 19
作者简介:陈智敏(1998 -),女,吉林松原人,硕士研究生,主要从事中药干预疾病的分子机制及中草药提取物研究。
通信作者:王艳杰,女,教授,硕士研究生导师,主要从事中药干预疾病的分子机制及中药提取物研究。E - mail:wangyanjie@ hzxy. edu. cn

编辑:吴楠