中医药调控 MAPK 信号通路抗肾癌的研究进展*

周浩迪，赵焕东，陈小永，高雅婵

河南中医药大学，河南 郑州 450046

摘要：丝裂原活化蛋白激酶（mitogen－activated protein kinase，MAPK）通路是调控细胞生长、分化与凋亡的关键信号途径，与肾癌的发生发展密切相关，为肾癌治疗的重要潜在靶点。中药可靶向调控 MAPK 通路及其交互网络，在降低肾癌术后复发转移、减轻不良反应方面疗效确切。研究表明，生物碱、萜类、酚类等中药活性成分及八角莲、白花蛇舌草等中药提取物，均可通过调控该通路发挥抗肾癌作用，其作用机制主要为诱导自噬与凋亡、促进坏死性凋亡、阻断上皮间质转化、抑制血管生成、逆转耐药及阻滞细胞周期等，多途径抑制肾癌进展。但现有研究仍存在不足：机制研究偏重自噬与凋亡，对血管生成、坏死性凋亡等关注不够；中药活性成分研究偏重生物碱、萜类及酚类，对醌类、酸酐类成分探索较少；中药复方多成分协同作用的机制研究较为薄弱；研究多停留于细胞与动物实验阶段，缺乏临床数据支撑；中药与化疗、免疫及靶向治疗的联合应用缺乏系统探索。未来研究应深化 MAPK 通路在不同病理类型及分期肾癌中的调控规律，拓展活性成分范围，加强复方机制研究，整合现代技术阐明多成分协同及联合增效机制，推动抗肾癌中药的研发，发挥中医药在肾癌综合治疗中的价值。

关键词：肾癌；丝裂原活化蛋白激酶；MAPK 信号通路；中医药；研究进展

DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2026.06.190

中图分类号：R285.5　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674－8999(2026)06－1269－15

Research Progress of Traditional Chinese Medicine Regulating MAPK Signaling Pathway in Treating Renal Cancer

ZHOU Haodi，ZHAO Huandong，CHEN Xiaoyong，GAO Yachan

Henan University of Chinese Medicine，Zhengzhou Henan China 450046

Abstract：The mitogen－activated protein kinase（MAPK）pathway is a key signaling pathway that regulates cell growth，differentiation，and apoptosis，and it is closely related to the occurrence and development of renal cancer，making it an important potential target for renal cancer therapy. Traditional Chinese medicine（TCM）can target and regulate the MAPK pathway and its interaction network，showing definite efficacy in reducing postoperative recurrence and metastasis of renal cancer and alleviating adverse reactions. Studies have shown that active components of TCM such as alkaloids，terpenoids，and phenolics，as well as extracts from herbs like Herba Siegesbeckiae and Hedyotis diffusa，can exert anti－renal cancer effects by regulating this pathway. Their mechanisms mainly involve inducing autophagy and apoptosis，promoting necroptosis，blocking epithelial－mesenchymal transition，inhibiting angiogenesis，reversing drug resistance，and arresting the cell cycle，thereby inhibiting renal cancer progression through multiple pathways. However，existing research still has deficiencies：mechanism studies focus more on autophagy and apoptosis，with insufficient attention to angiogenesis and necroptosis；research on TCM active components emphasizes alkaloids，terpenoids，and phenolics，with fewer studies on quinones and anhydrides；studies on the mechanisms of multi－component TCM formulas are relatively weak；most research remains at the cell and animal experiment stages，lacking clinical data support；systematic exploration of TCM combined with chemotherapy，immunotherapy，and targeted therapy is lacking. Future research should deepen the understanding of MAPK pathway regulation in renal cancer of different pathological types and stages，expand the range of active components，strengthen studies on formula mechanisms，integrate modern tech-

* **基金项目：**河南省卫生健康委员会基金项目（2024ZXZX1199）；河南省中医药科学研究专项课题项目（2021JDZX2112）

nologies to elucidate multi – component synergy and combination – enhancing mechanisms, promote the development of anti – renal cancer TCM, and realize the value of TCM in comprehensive treatment of renal cancer.

Key words: renal cancer; mitogen activated protein kinase; MAPK signaling pathway; traditional Chinese medicine; research progress

肾癌作为泌尿系统高发恶性肿瘤之一，不仅严重威胁患者生命健康，也带来了沉重的社会及医疗负担。相关数据显示，我国肾癌发病率快速上升，人口老龄化、职业暴露等多因素共同作用是其重要诱因，现阶段肾癌防控形势十分严峻[1]。目前，肾癌的临床治疗方式主要有手术、化疗、放疗、生物治疗、靶向治疗及免疫治疗等，但普遍存在不良反应显著、耐药现象频发、转移复发率较高等局限，总体疗效不尽如人意[2-3]。因此，寻求兼具安全性与高效性的抗肾癌治疗方案已成为当前医学研究领域的核心方向。近年来，基于辨证论治与整体观念的中医药抗癌策略在肿瘤学术界获得广泛认同，其在肾癌防治中的价值愈发凸显。研究证实，中药具有独特的抗肾癌作用机制，不仅能够显著延缓病情进程，还可提升患者的生存质量并改善整体临床预后[4]。丝裂原活化蛋白激酶（mitogen – activated protein kinase，MAPK）作为细胞应答调控与稳态维系的重要效应分子，广泛参与细胞增殖、分化及凋亡等关键生物学过程。研究表明，MAPK 通路与肾癌的发生启动、恶性演进及预后转归均存在紧密关联，已成为探索肾癌抗肿瘤作用机制的核心靶点，对深化肾癌病理机制阐释及创新治疗策略开发具有重要意义[5-6]。研究证实，多种中药活性成分及其提取物可通过调控 MAPK 信号通路，在抗肾癌方面展现出显著效应。基于此，本文针对中药通过调控 MAPK 信号通路抑制肾癌细胞增殖、迁移及侵袭等恶性生物学行为的作用机制进行系统梳理与总结，以期为肾癌相关中药科研工作及临床方案优化提供参考依据。

1　MAPK 信号通路概述

MAPK 信号通路是一种高度保守的信号转导级联反应，其上游受 Rho 家族 GTP 酶、肿瘤坏死因子受体家族、IL – 1 受体、TLR 家族受体、受体酪氨酸激酶（receptor tyrosine kinase，RTK）及 G 蛋白耦联受体（G protein – coupled receptor，GPCR）等多种信号分子的调控，这些成分通过逐级激活三级 MAPK 级联（MAPKKKs→MAPKKs→MAPKs），进而磷酸化 AP – 1、p53、c – Fos、c – Jun 等下游效应因子，参与调控细胞生长、分化、凋亡与增殖等多种生物学过程[7]。现代研究将 MAPK 信号通路划分为经典型与非典型两大类，其中细胞外信号调节激酶 1/2（extracellular signal – regulated kinase 1/2，ERK1/2）、c – Jun N 端激酶 1/2/3（c – Jun N – terminal kinase 1/2/3，JNK1/2/3）、p38 丝裂原活化蛋白激酶 α/β/γ/δ（p38 MAPKα/β/γ/δ）及 ERK5 属于经典型 MAPK，它们依赖上游 MAPKKs 对其激酶激活环（T 环）内的三肽基序（Thr – X – Tyr）进行双重磷酸化以实现激活[8]。除上述 4 种典型 MAPK 外，非典型 MAPK 主要包括 ERK3/4、ERK7/8 及 Nemo 样激酶（Nemo – like kinase，NLK）等，由于缺乏保守的 Thr – X – Tyr 基序，其激活机制不依赖于经典 MAPKK 级联磷酸反应，具体上游调控机制目前尚未完全阐明[9]。

1.1　ERK 信号通路　作为 MAPK 家族中研究最为广泛的经典途径，ERK1/2 通路的激活主要由 RTKs 介导[10]。当 RTKs 与配体结合后，可募集 Grb2 – SOS 复合物至膜上活化的受体部位，进而催化 RAS 蛋白由 GDP 结合状态转换为 GTP 结合的活化形式。活化的 RAS 通过与 RAF 的 RAS 结合域（RAS – binding domain，RBD）结合而使其激活，继而触发 MAPK/ERK 激酶（MAPK/ERK kinase，MEK）的磷酸化，最终由 MEK 对 ERK1（Thr202/Tyr204）与 ERK2（Thr185/Tyr187）的保守位点进行双磷酸化，从而激活 ERK 信号转导，调控细胞的生长、迁移、存活与增殖等生物学过程[11-12]。ERK1/2 通路的异常活化与肾癌的恶性进展密切相关。研究显示，MEK2 可通过 SP1 – MEK2 正反馈环路维持 MEK/ERK 通路的持续激活，从而介导肾癌对 VEGFR 抑制剂的获得性耐药，而联合应用 MEK 抑制剂可有效逆转该耐药表型[13]。此外，ATP – P2RX6 信号轴可通过诱导 Ca^{2+} 内流调节 ERK1/2 磷酸化，进而激活基质金属蛋白酶 – 9（matrix metalloproteinase – 9，MMP – 9）信号通路，促进肾癌细胞的迁移与侵袭[14]。由此可见，ERK1/2 通路是肾癌领域重要的潜在治疗靶点。

1.2　JNK 信号通路　JNK 又称应激激活蛋白激酶（stress – activated protein kinase，SAPKs），主要由 *JNK1*（*MAPK8*）、*JNK2*（*MAPK9*）、*JNK3*（*MAPK10*）3 个基因编码，其介导的信号通路在细胞凋亡、炎症反应、细胞因子生成及代谢调控等应激应答过程中起关键作用[15]。JNK 通路的激活涉及 MEKK、MLK、ASK 及 TAK – 1 等多种激酶。当细胞受到应激刺激物、生长因子或细胞因子作用时，这些激酶催化

MAPKK(如 MEK4、MEK7)磷酸化并使其激活,后者再使 JNK1/2/3 发生磷酸化,促使 JNK 进入细胞核与 c-Jun 结合并增强其转录活性,从而启动或调控细胞内信号转导[16]。在肿瘤生物学研究中,JNK 信号通路被证实具有"阴阳"双向调控机制,既可诱导肿瘤细胞凋亡以抑制细胞增殖,也能通过促进肿瘤免疫逃逸及耐药性产生而推动疾病进程,进而在多种恶性肿瘤的进展中发挥重要作用,因此被视为极具潜力的癌症治疗靶点[17]。在肾癌中,JNK 通路关键分子的表达水平及磷酸化状态在肿瘤组织与正常组织间存在显著差异,且其异常激活与肿瘤进展及治疗响应密切相关,提示该通路参与肾癌病理进展的调控[18-19]。

1.3　p38 信号通路　p38 作为 MAPK 家族的关键成员,由 p38α(MAPK14)、p38β(MAPK11)、p38γ(MAPK12)和 p38δ(MAPK13)4 种亚型构成,其信号通路的激活主要受紫外线辐射、高温、氧化应激及缺氧等细胞外刺激的调控,使细胞能够对动态变化的环境条件作出适应性反应[20]。p38 的典型激活途径由 ASK1/2、TAK1、TAO1/2/3 等 MAPKKKs 介导,通过磷酸化 p38 特异性 MAPKKs(MKK3/6),进而引起 p38 的双磷酸化并激活。活化的 p38 进一步磷酸化 cAMP-2 依赖性转录因子(cAMP-2-dependent transcription factor,ATF2)、p53 等下游效应靶点,从而协调细胞对外界刺激的响应与适应[21-22]。p38 最初因在 RAS 依赖性转化中的抑制作用被认定为一种肿瘤抑制因子,然而近年来相关研究表明,它可通过显著增强肿瘤细胞的迁移能力,促进其存活与化疗耐药性,进而加速肿瘤进展,这使得针对 p38 及其下游通路的靶向治疗成为颇具前景的抗肿瘤策略[23]。在肾癌中,p38 通路的激活同样具有复杂的双向调控特征。一方面,p38/MAPK 信号轴的激活可促进肾癌细胞的 EMT 及迁移能力,与肾癌的侵袭性表型有正相关关系;另一方面,p38α 在部分体内模型中可抑制肿瘤生长,其缺失反而加速肾癌进展[24-25]。因此,深入解析 p38 功能对开发精准靶向治疗策略具有重要意义。

1.4　ERK5 信号通路　ERK5 又称丝裂原活化蛋白激酶 7(mitogen-activated protein kinase 7,MAPK7)或大丝裂原活化蛋白激酶 1(big mitogen-activated protein kinase 1,BMK1),作为 MAPK 家族成员,于 1995 年首次被发现,其特征在于拥有一个较大的羧基末端。与家族中 ERK、JNK、p38 亚型类似,ERK5 通路同样依赖三层激酶级联发挥生物学功能。在静息状态下,ERK5 通过其 N 端与 C 端之间的分子内相互作用维持折叠构象,并与 Hsp90 结合以保持无活性状态。当上游激酶 MEK5 被 MAPK 级联信号磷酸化激活后,通过对 ERK5 的 TEY 基序进行磷酸化,诱导其发生 C 端自磷酸化及构象展开,进而与 Hsp90 解离并暴露核定位信号,促使 ERK5 核转位,随后磷酸化 MEF2C、c-Myc、PPARγ 及 NF-κB 等转录因子,最终调控细胞存活、增殖、分化、运动及血管生成等多种生物学过程[26-27]。研究表明,高表达 ERK5 与肾癌肿瘤高分级及患者不良预后有正相关关系[28]。研究证实,采用 ERK5 特异性抑制剂 XMD8-92 或 siRNA 敲低 ERK5 表达,可抑制肾癌细胞的增殖并诱导凋亡[29]。因此,ERK5 通路的异常激活与肾癌的发生发展存在一定联系,靶向 ERK5 或可成为肾癌的潜在治疗方向。

1.5　非典型 MAPK 信号通路　在静息状态下,ERK5 通过其 N 端与 C 端分子内相互作用维持折叠构象,并与 Hsp90 结合以保持无活性状态。当上游激酶 MEK5 被 MAPK 级联信号磷酸化激活后,通过对 ERK5 的 TEY 基序进行磷酸化,诱导其发生 C 端自磷酸化及构象展开,进而与 Hsp90 解离并暴露核定位信号,促使 ERK5 核转位,随后磷酸化 MEF2C、c-Myc 等转录因子。此外,ERK4 与 ERK3 因具有高度相似的基因组结构和氨基酸同源性,被视为平行同源物。研究发现,ERK3/4 主要经由 p21 活化激酶(PAK1/2/3)介导其 SEG 基序磷酸化而激活,并通过调控下游底物 MK5 蛋白的表达与稳定性,在多种癌症的增殖、迁移、侵袭及化疗耐药性中发挥关键作用[30-31]。ERK8(人源)为 ERK7(大鼠源)的人类同源基因,二者统称为 ERK7/ERK8,可在 DNA 损伤及营养剥夺等细胞应激条件下发生表达上调和自磷酸化激活,进而参与调控细胞生长、代谢、自噬以及基因组完整性维持等重要生物学过程[32]。NLK 可通过其 TQE 基序中 Thr-298 的自磷酸化实现激活,并借助调控 Wnt、Notch、核因子-κB(nuclear factor kappa-B,NF-κB)、信号转导及转录激活因子(signal transducer and activator of transcription,STAT)等信号通路,在神经退行性疾病、免疫系统相关疾病及肿瘤等多种病理过程中发挥重要作用[33-34]。当前阶段国内外针对非典型 MAPK 的研究仍较为有限,但其在肿瘤等病理进程中所发挥的作用正逐步获得学界的关注与重视。

2　MAPK 信号通路在肾癌中的作用机制

2.1　调控肾癌细胞自噬　细胞自噬是一类具有高

度保守特性的程序性细胞死亡方式，其在调控细胞质组分质量、维系细胞内环境稳态的生理过程中发挥着核心作用[35]。研究证实，激活细胞自噬可显著抑制肾癌细胞的增殖活性，并能有效阻滞其生长与扩散进程，而 MAPK 信号通路在其调控过程中扮演关键角色[36]。微管相关蛋白 1 轻链 3 - Ⅱ（microtubule - associated protein 1 light chain 3 - Ⅱ，LC3 - Ⅱ）是哺乳动物细胞自噬进程中的关键调控分子。研究证实，JNK 通路的激活可通过促进 LC3 - Ⅰ向 LC3 - Ⅱ 的转化，诱导肾癌细胞发生自噬并抑制其增殖，而 JNK 特异性抑制剂 SP600125 能显著逆转该效应[37]。p38 MAPK 通路可通过调控肿瘤抑制蛋白 p53 影响自噬，其机制为促使 p53 在 Ser392 位点发生磷酸化并增强其转录活性，进而上调下游自噬正向调控蛋白 Beclin1 的表达，最终提升细胞自噬活性[38]。ERK 通路的活化可促进自噬抑制蛋白 p62 的表达上调，同时降低溶酶体相关膜蛋白 1/2（lysosomal - associated membrane protein 1/2，LAMP1/2）的表达，从而阻碍溶酶体与自噬体融合，抑制自噬体降解，最终导致自噬降解功能受损[39]。Yang 等[40]研究发现，circFTO 过表达能通过靶向 miR514 - 3b/DUSP4 轴激活 KRAS/ERK 通路，继而显著抑制自噬活性，并推动肾癌细胞的恶性进展。由此可见，MAPK 通路对自噬具有促进和抑制的双向特性，合理调控该通路是诱导细胞自噬的重要环节，也是现阶段肾癌治疗领域的关键靶点。

2.2　调控肾癌细胞凋亡　细胞凋亡作为一种典型的细胞程序性死亡类型，可分为死亡受体介导的外源性途径及线粒体、内质网介导的内源性途径，二者虽启动机制存在差异，但最终均需通过激活 Caspase 级联反应，实现细胞凋亡的诱导[41]。在肿瘤研究领域，诱导细胞凋亡是阻断肾癌恶性进展的关键策略，而 MAPK 信号通路在此调控网络中发挥重要作用[42]。miRNA - 10b 在肾癌组织中呈显著下调趋势，研究发现其过表达可通过靶向激活 JNK 通路提高促凋亡分子 Bcl - 2 相关 X 蛋白（Bcl - 2 - associated X protein，Bax）及 cleaved - Caspase 表达，同时降低抗凋亡分子 B 细胞淋巴瘤 - 2（B - cell lymphoma - 2，Bcl - 2）的表达，从而有效诱导肾癌细胞凋亡，而 JNK 的敲除则能显著逆转该凋亡诱导效应，并促进肿瘤细胞恶性增殖，这提示激活 JNK 通路是推动肿瘤细胞凋亡进程、抑制其恶性进展的潜在调控机制[43]。研究表明，p38 MAPK 通路同样参与癌细胞凋亡的正向调控，其机制涉及通过介导转录因子 FOXO3 的活化，增强 BIM 和 p27 等凋亡诱导因子的转录活性，从而诱导肿瘤细胞凋亡[44]。与之不同，ERK 通路主要发挥抗凋亡效应，机制研究证实，该通路既可激活 ELK1、c - Fos 等转录因子，上调细胞生长及存活相关基因的表达，亦能抑制 BAD 等促凋亡蛋白，并提升 Bcl - 2 及 MCL - 1 等抗凋亡蛋白的表达水平，最终维持细胞存活并推动肿瘤细胞的恶性演进[45]。由此可知，MAPK 信号通路在肿瘤凋亡调控进程中具有重要地位，精准靶向调控该通路对于遏制肾癌细胞的恶性演进意义重大。

2.3　调控肾癌细胞坏死性凋亡　坏死性凋亡是一类非 Caspase 依赖性的程序性坏死细胞死亡形式，主要由受体相互作用蛋白激酶 1（receptor - interacting protein kinase 1，RIPK1）、RIPK3 及混合谱系激酶结构域样假激酶（mixed lineage kinase domain - like pseudokinase，MLKL）介导。作为程序性细胞死亡的替代形式，该过程可有效克服肿瘤细胞的凋亡抵抗，其在肿瘤尤其是肾癌治疗领域的重要性正逐步凸显[46-48]。MAPK 通路能够通过多种分子机制有效干预对癌细胞的坏死性凋亡。机制研究表明，ERK 通路活化能够直接诱导 RIPK1 的磷酸化与激活，进而驱动其与 RIPK3 结合，形成坏死小体复合物，该复合物进一步介导 MLKL 磷酸化，磷酸化的 MLKL 随之发生寡聚化并转位至细胞质膜，引起膜完整性破坏及细胞肿胀，从而触发肿瘤细胞的坏死性凋亡[49]。JNK 通路则通过激活自噬促使 c - IAP1、c - IAP2 等坏死性凋亡抑制因子发生降解，同时推动由 RIP1、FADD、RIP3 及 Caspase - 8 构成的 Ripoptosome 复合体形成，进而诱导癌细胞坏死性凋亡[50]。而 p38 MAPK 通路可通过双重途径调控坏死性凋亡的激活，其一方面可通过激活 NF - κB 通路促进炎症因子 TNF - α 的释放，进而通过对 RIP1 的修饰募集 RIP3，以此启动坏死性凋亡，另一方面还可显著上调 HSP90 的表达水平，该蛋白作为 MLKL 相互作用蛋白，能够增强 MLKL 与 RIP3 的稳定性，最终促进坏死性凋亡[51]。基于上述研究，激活 MAPK 通路可有效诱导肿瘤细胞发生坏死性凋亡，为肾癌治疗新策略的开发与探索提供了重要方向。

2.4　调控肾癌上皮间质转化　上皮间质转化（epithelial - mesenchymal transition，EMT）的异常激活与肿瘤恶性进展联系紧密，其能够通过推动肿瘤细胞迁移及侵袭、提升细胞干细胞特性、诱发治疗耐药性等途径，在癌症转移进程中起到重要介导作用[52]。

近年来，MAPK 通路介导上皮间质转化的调控机制研究已成为肿瘤领域的重要焦点，并在肾癌细胞扩散及转移的分子机制中起着关键作用[53]。c－Myc 高表达被证实与肿瘤细胞 EMT 进程密切相关，研究显示其是 ERK/MAPK 通路下游的关键效应分子，在 ERK/MAPK 磷酸化增强时被显著上调，进而通过抑制 GSK－3β 活性来激活 Snail、N－cadherin 等间质表型标志物，同时下调 E－cadherin 等上皮标志物表达，最终驱动肾癌细胞发生 EMT[54]。JNK 通路则通过升高 Fascin1 等细胞骨架蛋白的表达，影响癌细胞的骨架重构及 EMT 关键因子表达，从而增强肾癌细胞的迁移与侵袭能力[55]。p38 MAPK 通路则通过促进 cPLA2 的磷酸化，进而通过重塑磷脂酰胆碱以介导花生四烯酸（arachidonic acid，AA）从细胞膜释放，而 AA 作为 EMT 的重要调控因子，其活化会上调 EMT 相关蛋白的表达水平，显著推动肾癌细胞的迁移与侵袭[56]。鉴于此，MAPK 信号通路在肿瘤 EMT 进程中发挥关键调控作用，针对性干预该通路为抑制肾癌细胞的迁移与侵袭提供了颇具潜力的分子靶点。

2.5　调控肾癌肿瘤血管形成　当原发性肿瘤增殖至特定体积时，其持续快速生长需依赖新生血管的向内浸润以获取充足营养，且新生血管亦是肿瘤细胞进入循环系统并实现全身转移的关键媒介，因此肿瘤血管生成是维系肿瘤生长与促进其转移的核心环节[57]。血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）是调控肿瘤血管生成的核心分子，多项研究证实其在肾癌肿瘤组织中呈显著高表达，因此靶向抑制 VEGF 被认为是一种极具潜力的抗肾癌手段[58－60]。研究证实，MAPK/ERK 通路为肿瘤血管生成的关键调控通路，其激活可显著上调缺氧诱导因子－1α（hypoxia－inducible factor－1α，HIF－1α）表达，而 HIF－1α 作为 VEGF 的上游调控因子，可通过结合 *VEGF* 基因启动子区缺氧反应元件并激活其转录，驱动肿瘤血管新生，为肿瘤的生长与转移奠定基础[61－62]。RKTG 是一种肿瘤抑制因子，Zhang 等[63]研究发现，RKTG 敲除可促进 ERK 磷酸化并激活 MAPK/ERK 通路，进而增强 HIF－1α 与共激活子 p300 的相互作用，最终上调 HIF－1α 及 VEGF 的转录活性和表达水平，促进肾癌细胞的肿瘤血管形成，而 MAPK/ERK 通路抑制剂 PD98059 可有效逆转该恶性生物学行为。综上，MAPK/ERK 通路活化是驱动肿瘤血管生成的关键机制，抑制该通路的信号转导有望成为阻遏肾癌血管形成的重要治疗策略。

2.6　调控肾癌细胞耐药　肿瘤耐药是导致抗肾癌治疗效果不佳的关键因素，其形成机制较为复杂，涉及药物外排、保护性自噬激活、细胞凋亡逃逸及 DNA 损伤修复等多个方面[64]。近年来，诸多研究表明，MAPK 通路在多种化疗药物的耐药调控中发挥着关键作用[65]。研究证实，ERK 通路可通过增强 Bcl－2 磷酸化介导 Bcl－2/Beclin－1 复合物解离，并上调 Beclin－1 表达，进而激活肾癌细胞的保护性自噬，同时下调凋亡诱导分子 cleaved－PARP 的表达，最终拮抗 MTI－31 对肾癌细胞的凋亡诱导作用，促成肾癌细胞对 MTI－31 的耐药性[66]。JNK 通路同样与肿瘤细胞耐药性密切相关，SETD2 为肾癌细胞中常见突变基因，研究表明，SETD2 敲除可显著上调 MDR－1 表达，进而诱导肾癌细胞对 5－FU、顺铂产生耐药性，而 JNK 抑制剂 SP600125 可逆转该效应，提示靶向 JNK 通路或可通过调控 MDR－1 介导肾癌细胞的化疗耐药过程[67]。p38 MAPK 通路则可通过干预铜死亡进程介导肿瘤细胞耐药性，具体而言，该通路激活后可抑制哺乳动物铁氧还蛋白 1（ferredoxin 1，FDX1）的活性与表达，进而下调铜死亡关键诱导因子 DLAT、HSP70 的表达水平，抑制肾癌细胞铜死亡，最终诱导肾癌细胞对舒尼替尼的耐药表型[68]。综上所述，MAPK 信号通路在肿瘤细胞耐药调控体系中具有核心地位，靶向抑制该通路能为逆转肾癌细胞耐药性带来新的治疗切入点。

2.7　阻滞肾癌细胞周期　细胞周期调控失衡是诱发肿瘤细胞无限增殖的核心驱动环节，在肾癌的病理演进中发挥关键作用。当前针对其调控分子及信号通路的干预策略已成为肿瘤治疗研究的重要方向[69－71]。p21 与 p27 是介导细胞周期停滞的核心因子，于 G1/S 期转换阶段负向调控细胞周期蛋白依赖性激酶（cyclin－dependent kinase，CDK）及细胞周期蛋白（Cyclin）的活性，通过阻滞肿瘤细胞周期发挥抗肿瘤作用。研究证实，ERK1/2 受有丝分裂原刺激发生磷酸化后，会上调 E3 泛素连接酶复合物的 F－盒蛋白 Skp2，导致 p27 经泛素化降解而表达下调，进而推动肿瘤细胞周期进程。ERK1/2 抑制剂可有效逆转此过程，通过上调 p27 表达并下调 cyclin B1、CDK2 表达，诱导肾癌细胞周期停滞，提示 ERK 通路是阻滞肿瘤细胞周期进程的潜在干预靶点[72－73]。JNK 通路则可通过上调 p21 表达诱导肾癌细胞周期阻滞，机制研究进一步证实，JNK 磷酸化可显著促进 FOXO3a 的表达与核易位，而 FOXO3a

作为 p21 的上游调控分子，可通过正向调控 p21 表达介导细胞周期蛋白表达下调，最终实现肿瘤细胞周期的阻滞效应[74-75]。而 p38 MAPK 通路聚焦于 G2/M 期转换阶段参与细胞周期调控，该阶段的进程由 cdc2/细胞周期蛋白 B 复合物介导，而 p38 MAPK 通路活化后可通过促进 cdc25c 的磷酸化，进而抑制该复合物的形成，从而阻滞肾癌细胞周期进程[76]。鉴于 MAPK 信号通路在调控癌细胞周期进程、恶性增殖等肿瘤发生发展关键环节中的核心作用，靶向干预该信号轴及其上下游节点对于遏制肾癌病理进展具有重要的研究价值。MAPK 信号通路调控肾癌的作用机制可见图 1。

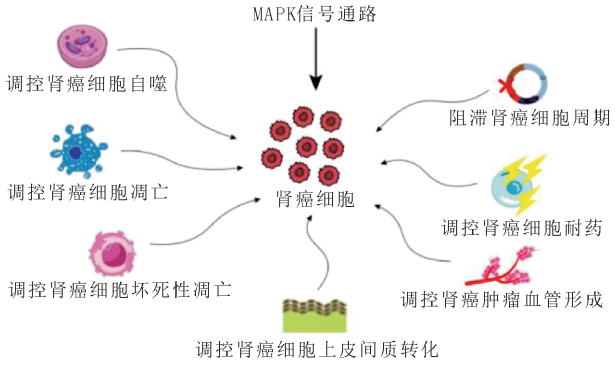


图 1　MAPK 信号通路调控肾癌的作用机制

3　中药调控 MAPK 信号通路治疗肾癌的作用

3.1　中药活性成分

3.1.1　生物碱类　中药生物碱类成分结构丰富且作用途径多元，可通过抑制肿瘤细胞增殖、诱导凋亡、阻断细胞周期、抑制血管生成及糖酵解等多重途径，在肿瘤防治中发挥重要生物学效应[77]。苦参碱是一种来源于传统中药苦参的生物碱类活性成分，郭晓玲等[78]研究发现，其可通过上调 ROS 表达并增强 p38 MAPK 磷酸化水平，进而激活 ROS/p38 MAPK 通路，上调 cleaved－Caspase－3 表达，诱导 ACHN、GRC－1 细胞凋亡，抑制其生长及增殖速率。氧化苦参碱（oxymatrine，OMT）是苦参碱的氧化衍生物，具有更优的药代动力学性质和抗炎免疫调节作用，闫学川[79]研究发现，OMT 能够升高 TOR1AIP1 表达，降低 p－JNK 表达，进而显著降低 Caki－1、786－O 细胞的增殖、迁移与侵袭能力，同时 TOR1AIP1 的敲低可明显逆转 OMT 对 JNK 通路及细胞恶性行为的抑制作用，该研究结果系统阐明了 OMT 通过调控 TOR1AIP1/JNK 轴发挥抗肿瘤作用的分子机制，为肾癌的治疗提供了新的理论依据和潜在靶点。石斛碱是一种来源于中药材石斛的吡咯里西啶衍生物类生物碱，Jia 等[80]研究发现，其可以通过抑制 PI3K、AKT、ERK 的磷酸化抑制 PI3K/AKT 和 MAPK/ERK 通路，并以剂量依赖性上调 cleaved－Caspase－3 和 Bax 的表达，降低 Bcl－2 的表达，进而诱导 786－O、A498 细胞凋亡，最终抑制肾癌细胞的增殖、迁移和侵袭。防己诺林碱是从中药材粉防己根中提取的生物碱化合物，Jung 等[81]研究发现，防己诺林碱能通过增强 JNK 的磷酸化激活 JNK 通路，上调 cleaved－PARP、Bax、ATG7、p－Beclin－1、Beclin－1、LC3、p－ULK、ULK 表达，下调 Bcl－2、Alix 表达，降低线粒体膜电位（MMP），从而诱导 786－O、Caki－1 细胞自噬及凋亡反应。此外，防己诺林碱还能升高 p21 表达，减少 Cyclin D1 表达，将肾癌细胞周期阻滞于 G1 期。金黄紫堇碱是一种来源于巨紫堇的异喹啉生物碱类化合物，Qu 等[82]研究发现，金黄紫堇碱可降低 p－ERK 表达、上调 Bax 表达，诱导 769－P、786－O 细胞凋亡，并抑制其增殖及生长能力，而 MAPK 通路激活剂 PMA 能通过恢复 p－ERK 的表达逆转上述效应，提示金黄紫堇碱可能通过拮抗 MAPK/ERK 信号途径发挥抗肿瘤功效，为其在肾癌防治中的应用提供了理论依据。环维黄杨星（cyclovirobuxine，CVB）是从黄杨木中分离提取的一种甾体生物碱，Liu 等[83]研究发现，CVB 可以通过降低 IGFBP3、p－AKT、p－STAT3、p－JNK、p－p38、p－ERK 的表达水平，抑制 IGFBP3/AKT/STAT3/MAPK 通路，以剂量依赖性降低 Bcl－2、Ki－67 表达，增加 Bax、cleaved－Caspase－3 表达，诱导细胞凋亡。此外，还可通过升高 E－cadherin 表达，减少 Snail、Vimentin、ZEB1、Twist、Slug 表达，进而阻碍肾癌细胞的上皮间质转化进程，最终显著抑制 786－O 肾癌荷瘤小鼠皮下转移瘤的生长。

综上可知，苦参碱、OMT、石斛碱、防己诺林碱、金黄紫堇碱、CVB 等生物碱类成分可对 MAPK 相关信号通路发挥显著的调控作用，并通过诱导肿瘤细胞自噬与凋亡、阻滞细胞周期进程、抑制 EMT 等途径，发挥良好的抗肾癌效应。

3.1.2　萜类　萜类化合物作为自然界中种类最丰富、结构最具多样性的天然化合物之一，可多通路、多靶点发挥显著的抗肿瘤活性。基于化学结构修饰策略设计并研发高生物活性萜类化合物分子已成为当前研究热点[84]。冬凌草甲素是从冬凌草中分离提取的一种四环二萜类天然化合物，Zheng 等[85]研究发现，其联合 5－氟尿嘧啶（5－fluorouracil，

5－FU）能通过促进 ROS 的产生，升高 p－JNK、p－p38 MAPK 表达水平，激活 MAPK 信号通路，同时上调 cleaved－Caspase－3、Bax、RIP1、RIP3 表达水平，下调 Bcl－2 表达水平，从而诱导细胞凋亡及坏死性凋亡，显著缩小 786－O 肾癌荷瘤小鼠皮下转移瘤的体积。积雪草酸是从积雪草中分离的一种五环三萜类化合物，Huang 等[86]研究发现，积雪草酸可以减弱 ERK1/2、p38 MAPK 磷酸化，抑制 ERK、p38 MAPK 通路，同时降低 Ki－67、MMP－15 表达，进而抑制细胞侵袭及转移，并显著减少 786－O 肾癌荷瘤小鼠肺转移结节数量，抑制肾癌肺转移。科罗索酸是从大花紫薇中提取的一种天然三萜类化合物，Wu 等[87]研究发现，科罗索酸能通过降低 p－ERK 的表达水平，抑制 MAPK/ERK 信号通路，下调 MMP－2、MMP－9 的蛋白水平，从而显著抑制 Caki－1、786－O 细胞的迁移和侵袭能力，发挥抗肾癌作用。木香烯内酯是从传统中药川木香中分离的倍半萜类化合物，Fu 等[88]研究发现，木香烯内酯可通过升高 ROS 表达及增强 JNK 磷酸化水平，激活 ROS/JNK 通路，进而以浓度依赖性上调 LC3B Ⅱ、Beclin－1、Bax、cleaved－Caspase－3、cleaved－Caspase－9、细胞色素 C（Cyt C）表达，下调 Bcl－2 表达，并降低 MMP，诱导 769－P 细胞自噬及凋亡，抑制其增殖侵袭速率。珊瑚内酯是来源于中药材珊瑚的天然二萜类化合物，Ma 等[89]研究发现，其可促进 ROS 的产生，增强 JNK 的磷酸化水平，激活 ROS/JNK 信号通路，并呈剂量依赖性上调 Bax、Bad、cleaved－Caspase－3、cleaved－Caspase－9 及 Cyt C 表达，降低 Bcl2、Mcl 1、Bclxl 表达，诱导 786－O 细胞线粒体凋亡。此外，还可通过增加 p21 表达，降低 Cyclin B1、CDC2 表达，进而将肾癌细胞周期阻滞于 G2/M 期。扁柏醇是来源于扁柏的一种单萜类化合物，魏丽娟等[90]研究发现，扁柏醇能够通过增强 JNK 的磷酸化表达，进而激活 JNK 信号通路，并呈浓度依赖性上调 cleaved－PARP 表达，诱导 786－0 细胞凋亡，最终显著抑制其增殖及侵袭。

由此可见，冬凌草甲素、积雪草酸、科罗索酸、木香烯内酯、珊瑚内酯、扁柏醇等萜类化合物可通过调节 MAPK 通路关键蛋白磷酸化状态，进而诱导肾癌细胞自噬凋亡、介导坏死性凋亡发生、阻断细胞周期进程，同时抑制肿瘤的侵袭与转移，有效遏制肾癌的恶性演进，在肾癌治疗领域具有良好的应用前景。

3.1.3　酚类　酚类为中草药中一类重要的活性组分，具备抗炎、抗氧化、抗病毒等多重生物活性，并能够通过调控细胞生物学行为及修饰多条信号转导通路，有效阻断肿瘤的发生、演进及转移等环节，在抗肿瘤药物研发领域展现出较好的应用潜力[91]。姜黄素是从传统中药姜黄的根茎中提取的多酚类化合物，高晋生等[92]研究发现，姜黄素能通过降低 H－Ras、p－Raf－B、p－MEK1/2、p－ERK1/2 的表达水平，抑制 Ras/MAPK/ERK 信号通路，并上调 Bax 的表达水平，下调 Bcl－2 的表达水平，诱导 Caki－2 细胞凋亡，显著抑制其增殖生长能力。氧化白藜芦醇（oxyresveratrol，OxyR）是从传统中药虎杖中分离的一种多酚类化合物，具有抗氧化、抗炎及抗癌等多种生物活性，Wu 等[93]研究发现 OxyR 能通过降低 p－ERK、Sp1 表达，抑制 MAPK/ERK/Sp1 通路，显著下调 MMP－1 表达，从而降低 ACHN、Caki－1 细胞的迁移及侵袭率。聚乙二醇化白藜芦醇则是通过化学修饰将聚乙二醇分子连接到白藜芦醇上而形成的一种衍生物，其水溶性和体内稳定性显著提高，Wang 等[94]研究发现，聚乙二醇化白藜芦醇联合索拉非尼能通过降低 p－c－Raf、p－MEK、p－ERK 的表达，抑制 MAPK/ERK 通路，降低 Bcl－2 的表达，上调 Bax 的表达，从而诱导 Renca 细胞凋亡。此外，还可通过降低 HIF－z、VEGF 表达，抑制肾癌细胞肿瘤血管形成。紫檀芪是一种来源于中药材紫檀的天然多酚类活性成分，Zhao 等[95]研究发现，其能通过减弱 AKT 和 ERK1/2 的磷酸化水平，抑制 AKT 及 MAPK/ERK1/2 通路，同时增加 Bad、Bak、Bax、Cyto C、cleaved－Caspase－3、cleaved－Caspase－9、cleaved－Caspase－3、cleaved－Caspase－9、PCNA 以及膜联蛋白 V 的表达，降低 Bcl－2 的表达，从而诱导 A498、ACHN 细胞凋亡，抑制其生长和侵袭，且安全性良好。红景天苷（salidroside，SAL）是一种来源于中药红景天的糖苷化酚类化合物，赵丹等[96]研究发现，SAL 能通过降低 p－ERK1/2/ERK1/2、p－STAT3/STAT3 比值，抑制 MAPK/ERK 及 STAT3 通路，并以浓度依赖性升高 E－cadherin 表达，降低 N－cadherin、Vimentin 表达，进而阻止 A498 细胞上皮间质转化，降低其增殖和侵袭率，发挥抗肾癌作用。

据此可知，姜黄素、OxyR、聚乙二醇化白藜芦醇、紫檀芪、SAL 等酚类活性成分可通过调控 MAPK 信号级联体系并干预其信号转导过程，诱导肾癌细胞凋亡、抑制肿瘤血管新生，同时阻断 EMT 进程，显著遏制肾癌的发展进程。

3.1.4　黄酮类　黄酮类化合物广泛分布于多种中草药中，兼具抗氧化、抗炎活性及显著的抗肿瘤效

能，是一类极具开发潜力的抗肿瘤药物候选活性成分[97]。异鼠李素是从沙棘中分离提取的一种黄酮类活性成分，杜倩倩等[98]研究发现，其联合索拉非尼能降低 p－c－Raf、p－MEK、p－ERK、p－AKT、p－mTOR、p－S6K 的表达水平，抑制 MAPK/ERK 和 AKT/mTOR 通路，并上调 c－PARP 的表达水平，下调 Bcl－2 的表达水平，诱导 Renca 细胞凋亡，还可以通过下调 HIF－1α、VEGF 的表达水平，抑制肾癌细胞的肿瘤血管形成能力，协助增强肿瘤细胞对索拉非尼的敏感性。漆黄素是一种来源于木蜡树的黄酮类化合物，Hsieh 等[99]研究发现，其可以通过减弱 ERK 的磷酸化水平，抑制 MAPK/ERK 通路，并上调 p27 的表达水平，下调 cyclin D1 的表达水平，从而将 786－O、Caki－1 细胞周期停滞于 G2/M 期，发挥显著抗肾癌作用。桑辛素是来源于中药材桑树根的一种天然黄酮类活性成分，Yang 等[100]研究发现，其能通过减弱 ERK 的磷酸化，增强 JNK 和 p38 MAPK 的磷酸化，抑制 MAPK/ERK 通路，激活 JNK 和 p38 MAPK 通路，并以剂量依赖性上调 Bax、cleaved－Caspase3 表达，下调 Bcl－2、Ki－67 表达，诱导 769－P、786－O 细胞凋亡。此外，还能降低 CDK4、CDK6、cyclin D1 表达，进而将肾癌细胞周期停滞于 G1 期，具有显著的抗肿瘤功效。

综上可知，异鼠李素、漆黄素、桑辛素等黄酮类成分可通过调控 MAPK 信号通路影响其下游靶因子的表达，进而促进肾癌细胞凋亡、抑制肿瘤血管形成及诱导细胞周期停滞，最终发挥显著的抗肾癌活性。

3.1.5　其他类　大黄素是从传统中药大黄中提取的天然蒽醌类活性成分。Wang 等[101]研究发现，大黄素可通过上调 ROS 表达水平并促进 JNK 磷酸化，激活 ROS/JNK 通路，同时上调 p－RIP1、p－MLKL、LDH 的表达，诱导 OS－RC－2、786 细胞发生坏死性凋亡，从而抑制其增殖与生长。4－[（α－L－鼠李糖氧基）苄基]异硫氰酸酯（4－[（α－L－Rhamnosyloxy）benzyl]isothiocyanate，MIC－1）是来源于辣木的一种异硫氰酸酯类活性成分。Xie 等[102]研究发现，MIC－1 能通过降低 p－Src、K－Ras、p－Raf、p－ERK1/2 表达，抑制 Ras/MAPK/ERK 通路，上调 Bax 表达，下调 Bcl－2、MMP－2、MMP－9 表达，从而诱导 786－O 细胞凋亡及抑制其转移能力；同时可通过降低 CDK2、cyClin A2 表达，进而将肾癌细胞周期阻滞在 G2 期。紫草素是从中药紫草中分离提取的一种萘醌类化合物，Tsai 等[103]研究发现，其可以通过增加 ROS 的表达，增强 p38 MAPK 的磷酸化，激活 ROS/p38 MAPK 通路，同时升高 cleaved－PARP、LC3B－Ⅱ表达，降低 Bcl－2 表达，进而诱导 ACHN、CCaki－1 细胞自噬及凋亡，抑制其生长和侵袭。斑蝥素是从中药材斑蝥中提取的酸酐类化合物，而去甲斑蝥素作为其去甲基衍生物，兼具低毒性与高抗肿瘤活性的特点。Huang 等[104]研究发现，去甲斑蝥素能通过升高 p－JNK 的表达水平，激活 JNK 通路，并以浓度依赖性上调 cleaved－Caspase－3/9、cleaved－PARP 表达，诱导 ACHN 细胞凋亡，还可显著提高 p21、pCDC2 表达，降低 cyclin B1、p－CDC25C 表达，进而将肾癌细胞周期阻滞于 G2/M 期，发挥显著的抗肿瘤作用。

综上，大黄素、MIC－1、紫草素、去甲斑蝥素等成分能够有效调节 MAPK 通路上下游的关键蛋白，通过诱导细胞自噬与凋亡、激活坏死性凋亡、阻断细胞周期演进，实现对肾癌细胞增殖与扩散的有效抑制。中药活性成分调控 MAPK 信号通路抗肾癌的作用机制总结可见表 1。

3.2　中药提取物　中药提取物依据规范化提取工艺制备，保留了药材天然多成分本底，兼具成分群相对明确与作用体系天然的特点，为中药现代化研究与开发的重要对象[105]。八角莲是一种传统中药材，具有清热解毒、化痰散结等功效，游赣花等[106]研究发现，八角莲醇提物可以通过降低 JNK、p38 MAPK 蛋白水平及 p－ERK/ERK 比值，抑制 MAPK 信号通路，并上调 ROS、cleaved－Caspase－9、Bax 表达，降低 Bcl－2 表达，诱导 OS－RC－2 细胞凋亡，抑制其增殖及迁移能力。白花蛇舌草也是一种传统中药材，具有清热解毒、消痈散结等功效，邹寒冰等[107]研究发现，其提取物能通过降低 *AP1GAP*、*RASGRP2*、*RAPGEF3*、*MAGI1*、*GNAI* mRNA 的表达水平，减弱 JNK 的磷酸化，抑制 RAP1/JNK 通路，并上调 BIM、Caspase－10、PUMA、E－cadherin 1 的表达水平，下调 Bcl－2、Bcl－XL、Vimentin、Snail1 的表达水平，诱导 ACHN 细胞凋亡及抑制其上皮间质转化；同时可显著下调 cyclin A2、cyclin B1、cyclin B2 的表达水平，进而将肾癌细胞周期阻滞在 S 期。中华猕猴桃是药食同源的中药材，性寒，味甘酸，具有清热解毒、祛风除湿的功效，Liu 等[108]研究发现，其提取物能通过降低 PI3K、AKT、mTOR、MAPK/ERK 的磷酸化水平，抑制 PI3K/AKT/mTOR 和 MAPK/ERK 通路，增加 Bax、cleaved－Caspase－3、LC3Ⅱ、Beclin 1 表达，下调 Bcl－2、p62 表达，从而诱导细胞自噬及凋亡，并显著抑制 A498 肾癌荷瘤小鼠皮下转移瘤生长。

表 1　中药活性成分调控 MAPK 信号通路抗肾癌的作用机制

分类	中药活性成分	来源	研究对象	调控 MAPK 信号通路	抗肾癌作用机制	参考文献
生物碱类	苦参碱	苦参	ACHN、GRC－1 细胞	ROS、p－p38↑	cleaved－Caspase－3↑，凋亡↑	［78］
	氧化苦参碱		Caki－1、786－O 细胞	TOR1AIP1↑，p－JNK↓	增殖、迁移与侵袭↓	［79］
	石斛碱	石斛	786－O、A498 细胞	p－PI3K、p－AKT、p－ERK↓	Bax/Bcl－2、cleaved－Caspase－3/Caspase－3、cleaved－Caspase－3、Bax↑，Bcl－2↓，凋亡↑	［80］
	防己诺林碱	粉防己	786－O、Caki－1 细胞	p－JNK↑	cleaved－PARP、Bax、ATG7、p－Beclin－1、Beclin－1、LC3、p－ULK、ULK、p21↑，Bcl－2、Alix、MMP、Cyclin D1↓，自噬、凋亡↑，细胞周期阻滞↑	［81］
	金黄紫堇碱	巨紫堇	769－P、786－O 细胞	p－ERK↓	Bax↑，凋亡↑	［82］
	环维黄杨星	黄杨木	786－O 肾癌荷瘤小鼠	IGFBP3、p－AKT、p－STAT3、p－JNK、p－p38、p－ERK↓	Bax、cleaved－Caspase3、E－cadherin↑，Bcl－2、Ki－67、Snail、Vimentin、ZEB1、Twist、Slug↓，凋亡↑，EMT↓	［83］
萜类	冬凌草甲素	冬凌草	786－O 肾癌荷瘤小鼠	ROS、p－JNK、p－p38 MAPK↑	cleaved－Caspase－3、Bax、RIP1、RIP3↑，Bcl－2↓，凋亡↑，坏死性凋亡↑	［85］
	积雪草酸	积雪草	786－O 肾癌荷瘤小鼠	p－ERK1/2、p－p38 MAPK↓	Ki－67、MMP－15↓，肺转移结节数量↓	［86］
	科罗索酸	大花紫薇	Caki－1、786－O 细胞	p－ERK↓	MMP－2、MMP－9↓，迁移和侵袭↓	［87］
	木香烯内酯	川木香	769－P 细胞	ROS、p－JNK↑	LC3BⅡ、Beclin－1、Bax、cleaved－Caspase－3、cleaved－Caspase－9、Cyt C↑，Bcl－2、MMP↓，自噬、凋亡↑	［88］
	珊瑚内酯	珊瑚	786－O 细胞	ROS、p－JNK↑	Bax、Bad、cleaved－Caspase－3、cleaved－Caspase－9、Cyt C、p21↑，Bcl2、Mcl 1、Bclxl、Cyclin B1、CDC2↓，凋亡↑，细胞周期阻滞↑	［89］
	扁柏醇	扁柏	786－0 细胞	p－JNK↑	cleaved－PARP↑，凋亡↑	［90］
酚类	姜黄素	姜黄	Caki－2 细胞	H－Ras、p－Raf－B、p－MEK1/2、p－ERK1/2↓	Bax↑，Bcl－2↓，凋亡↑	［92］
	氧化白藜芦醇	虎杖	ACHN、Caki－1 细胞	p－ERK、Sp1↓	MMP1↓，迁移及侵袭↓	［93］
	聚乙二醇化白藜芦醇		Renca 细胞	p－c－Raf、p－MEK、p－ERK↓	Bax↑，Bcl－2、HIF－z、VEGF↓，凋亡↑，肿瘤血管形成↓	［94］
	紫檀芪	紫檀	A498、ACHN 细胞	p－AKT、p－ERK1/2↓，	Bad、Bak、Bax、Cyto C、cleaved－Caspase－3、cleaved－Caspase－9、PCNA、膜联蛋白 V↑，Bcl－2↓，凋亡↑	［95］
	红景天苷	红景天	A498 细胞	p－ERK1/2/ERK1/2、p－STAT3/STAT3↓	E－cadherin↑，N－cadherin、Vimentin↓，EMT↓	［96］
黄酮类	异鼠李素	沙棘	Renca 细胞	p－c－Raf、p－MEK、p－ERK、p－AKT、p－mTOR、p－S6K↓	c－PARP↑，Bcl－2、HIF－1α、VEGF↓，凋亡↑，化疗敏感性↑，肿瘤血管形成↓	［98］
	漆黄素	木蜡树	786－O、Caki－1 细胞	p－ERK↓	p27↑，cyclin D1↓，细胞周期阻滞↑	［99］
	桑辛素	桑树	769－P、786－O 细胞	p－ERK↓，p－JNK、p－p38 MAPK↑	Bax、cleaved－Caspase－3↑，Bcl－2、Ki－67、CDK4、CDK6、cyclin D1↓，凋亡↑，细胞周期阻滞↑	［100］
其他类	大黄素	大黄	OS－RC－2、786 细胞	ROS、p－JNK↑	p－RIP1、p－MLKL、LDH↑，坏死性凋亡↑	［101］
	4－［(α－L－鼠李糖氧基)苄基］异硫氰酸酯	辣木	786－O 细胞	p－Src、K－Ras、p－Raf、p－ERK1/2↓	Bax↑，Bcl－2、MMP－2、MMP－9、CDK2、cyClinA2↓，凋亡↑，细胞周期阻滞↑	［102］
	紫草素	紫草	ACHN、CCaki－1 细胞	ROS、p－p38 MAPK↑	cleaved－PARP、LC3B－Ⅱ↑，Bcl－2↓，自噬、凋亡↑	［103］
	斑蝥素	斑蝥	ACHN 细胞	p－JNK↑	cleaved－Caspase－3/9、cleaved－PARP、p21、pCDC2↑，cyclin B1、pCDC25C↓，凋亡↑，细胞周期阻滞↑	［104］

注：↑：上调；↓：下调。

基于以上研究结果，八角莲、白花蛇舌草、中华猕猴桃等中药提取物均可通过靶向调控 MAPK 通路关键组分介导其级联反应，进而诱导细胞自噬与凋亡、抑制 EMT 进程等关键生物学行为，发挥显著的抗肾癌效应，为后续肾癌中药活性成分的研发提供实验依据与研究思路。中药提取物调控 MAPK 信号通路抗肾癌的作用机制可见表 2。中药调控 MAPK 信号通路抗肾癌的作用机制见图 2。

表 2　中药提取物调控 MAPK 信号通路抗肾癌的作用机制

中药提取物	来源	细胞模型	调控 MAPK 信号通路	抗肾癌作用机制	参考文献
八角莲醇提物	八角莲	OS－RC－2 细胞	JNK、p38 MAPK、p－ERK/ERK↓	ROS、cleaved－Caspase－9、Bax↑，Bcl－2↓，凋亡↑	［106］
白花蛇舌草提取物	白花蛇舌草	ACHN 细胞	AP1GAP、RASGRP2、RAPGEF3、MAGI1、GNAI、p－JNK↓	BIM、Caspase－10、PUMA、E－cadherin 1↑，Bcl－2、Bcl－XL、Vimentin、Snail1↓，凋亡↑，EMT↓，细胞周期阻滞↑	［107］
中华猕猴桃提取物	中华猕猴桃	A498 肾癌荷瘤小鼠	p－PI3K、p－AKT、p－mTOR、p－MAPK/ERK↓	Bax、cleaved－Caspase－3、LC3 Ⅱ、Beclin 1↑，Bcl－2、p62↓，自噬、凋亡↑	［108］

注：↑：上调；↓：下调。

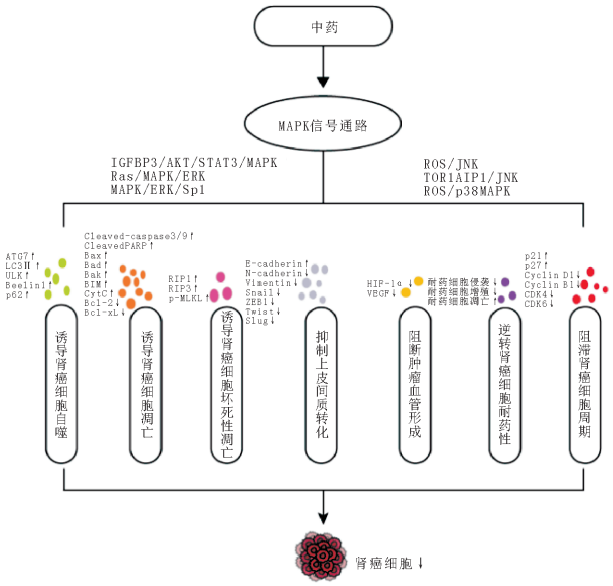


图 2　中药调控 MAPK 信号通路抗肾癌的作用机制

4　总结与展望

综上所述，MAPK 信号通路在肾癌的发生发展中发挥核心调控作用，是现阶段肾癌治疗的重要研究靶点。研究表明，该通路并非独立发挥作用，而是与 IGFBP3/AKT/STAT3/MAPK、Ras/MAPK/ERK、MAPK/ERK/Sp1、ROS/JNK、TOR1AIP1/JNK、ROS/p38 MAPK 等多条信号通路形成交互调控网络，共同构成精密复杂的信号转导系统，对肾癌的疾病进展及治疗应答具有重要影响。近年来，中药在抗肾癌领域的研究显示其可靶向作用于 MAPK 信号通路及其交互转导通路，并展现出显著功效。研究证实，生物碱类、萜类、酚类、黄酮类等中药活性成分，以及八角莲、白花蛇舌草、中华猕猴桃等中药提取物，均能通过靶向调控 MAPK 信号通路发挥抗肾癌作用，其作用机制涉及诱导肾癌细胞自噬与凋亡、促进坏死性凋亡、阻断上皮间质转化、抑制肿瘤血管形成、逆转肿瘤耐药性、阻滞细胞周期进程等，可多途径、多环节抑制肾癌的发生与发展。

尽管中药在肾癌防治领域的研究已取得阶段性进展，但仍存在诸多不足：（1）抗肾癌机制研究多聚焦于细胞自噬、凋亡，对肿瘤血管形成、坏死性凋亡等关键方向探索较为薄弱，研究的深度与广度均有待进一步拓展；（2）中药活性成分研究主要集中于生物碱类、萜类、酚类，对醌类、酸酐类成分的探索较为匮乏，后续需通过系统性研究各类成分的抗肾癌效应，以填补该领域空白；（3）当前围绕 MAPK 通路开展的中药抗肾癌研究多聚焦单一中药活性成分，对具有多成分协同作用特点的中药复方作用机制的解析不足，相关研究亟待强化；（4）现有研究多局限于细胞实验与动物模型阶段，缺乏真实可靠的临床数据支撑，其在人体环境中是否能发挥同等抗肾癌效能仍需进一步验证；（5）现阶段中药与化疗、免疫及靶向治疗联合应用于肾癌的协同作用研究不足，缺乏系统性探索，难以明确联合治疗的增效机制；（6）中药干预肾癌的作用机制不仅局限于对 MAPK 通路的调节，还涉及对其他关键信号通路的调控，需进一步研究以揭示不同信号通路之间的协同调控机制。因此，未来中药抗肾癌研究需以临床实际需求为导向，强化对作用机制与信号通路的系统性探索。尤其是 MAPK 通路，应深入揭示其对不同病理类型、不同分期肾癌的调控规律，充分发挥该通路及中药的广谱抗肾癌效能。同时，需拓展中药活性成分的化合物覆盖度，结合细胞实验与动物模型验证其活性，并加强中药复方研究。以中药抗肾癌理论与

临床经验为核心，整合人工智能、网络药理学、分子动力学等现代技术，解析多成分协同作用机制，完善中药“多靶点、多途径”的作用体系。借助分子模拟、基因编辑等方法明确作用靶点，解析中药与化疗、免疫及靶向治疗的协同增效机制，整合前期量化数据，推动抗肾癌中药创新药物的研发，最终实现中药抗肾癌优势向临床治疗新策略的转化，充分彰显其在肾癌综合治疗中的独特价值与应用潜力。

参考文献：

[1] ZHANG L L, LI Y S, REN N J, et al. Incidence trends of kidney cancer in China from 1990 to 2019: a joinpoint and age – period – cohort analysis[J]. Clin Nephrol, 2024, 101(4): 181 – 190.

[2] DIBAJNIA P, CARDENAS L M, LALANI A A. The emerging landscape of neo/adjuvant immunotherapy in renal cell carcinoma[J]. Hum Vaccines Immunother, 2023, 19(1): 2178217.

[3] SONG X D, TIAN Y N, LI H, et al. Research progress on advanced renal cell carcinoma[J]. J Int Med Res, 2020, 48(6): 0300060520924265.

[4] 李逊佳，黎颖，刘承玄，等. 中医药治疗肾细胞癌研究进展[J]. 中成药，2024，46(10)：3364 – 3368.

[5] AGUIARI G, DELL′ATTI L. Clinical practice and prognostic molecular biomarkers in clear cell renal cell carcinoma: latest advancements[J]. Anticancer Res, 2025, 45(10): 4131 – 4149.

[6] ZHENG X Y, WANG Y Q, QIU X Y. Comprehensive analysis of MAPK genes in the prognosis, immune characteristics, and drug treatment of renal clear cell carcinoma using bioinformatic analysis and Mendelian randomization[J]. Eur J Pharmacol, 2024, 980: 176840.

[7] LOUATI K, MAALEJ A, KOLSI F, et al. Differential proteome profiling analysis under pesticide stress by the use of a nano – UHPLC – MS/MS untargeted proteomic – based approach on a 3D – developed neurospheroid model: identification of protein interactions, prognostic biomarkers, and potential therapeutic targets in human IDH mutant high – grade gliomas[J]. J Proteome Res, 2023, 22(11): 3534 – 3558.

[8] ZHENG Y M, HAN Z P, ZHAO H P, et al. MAPK: a key player in the development and progression of stroke[J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2020, 19(4): 248 – 256.

[9] ZHAO H, DINH T H, WANG Y F, et al. The roles of MAPK signaling pathway in ovarian folliculogenesis[J]. J Ovarian Res, 2025, 18(1): 152.

[10] YIN H H, TANG Q L, XIA H W, et al. Targeting RAF dimers in RAS mutant tumors: From biology to clinic[J]. Acta Pharm Sin B, 2024, 14(5): 1895 – 1923.

[11] WANG H, CHI L L, YU F Q, et al. The overview of mitogen – activated extracellular signal – regulated kinase (MEK) – based dual inhibitor in the treatment of cancers[J]. Bioorg Med Chem, 2022, 70: 116922.

[12] ULLAH R, YIN Q, SNELL A H, et al. RAF – MEK – ERK pathway in cancer evolution and treatment[J]. Semin Cancer Biol, 2022, 85: 123 – 154.

[13] XIA Z N, YANG Z T, DONG Y, et al. The positive feedback loop between SP1 and MAP2K2 significantly drives resistance to VEGFR inhibitors in clear cell renal cell carcinoma[J]. Int J Biol Sci, 2025, 21(2): 860 – 873.

[14] GONG D K, ZHANG J, CHEN Y H, et al. The m6A – suppressed P2RX6 activation promotes renal cancer cells migration and invasion through ATP – induced Ca^{2+} influx modulating ERK1/2 phosphorylation and MMP9 signaling pathway[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 233.

[15] TAM S Y, LAW H K. JNK in tumor microenvironment: present findings and challenges in clinical translation[J]. Cancers, 2021, 13(9): 2196.

[16] LI J L, LI L X, ZHANG Z, et al. Ferroptosis: an important player in the inflammatory response in diabetic nephropathy[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1294317.

[17] WU Q H, WU W D, FU B S, et al. JNK signaling in cancer cell survival[J]. Med Res Rev, 2019, 39(6): 2082 – 2104.

[18] CHEN W X, WU M T, DU L, et al. Upregulation of GSTP1 mediated by chimeric TFE3 promotes TFE3 – tRCC progression by targeting JNK signaling pathway[J]. World J Surg Oncol, 2024, 22(1): 352.

[19] FANG H, PENG Z, TAN B, et al. The involvement of PDIA2 gene in the progression of renal cell carcinoma is potentially through regulation of JNK signaling pathway[J]. Clin Transl Oncol, 2023, 25(10): 2938 – 2949.

[20] SHAMSNIA H S, ROUSTAEI M, AHMADVAND D, et al. Impact of curcumin on p38 MAPK: therapeutic implications[J]. Inflammopharmacology, 2023, 31(5): 2201 – 2212.

[21] STRAMUCCI L, PRANTEDA A, BOSSI G. Insights of crosstalk between p53 protein and the MKK3/MKK6/p38 MAPK signaling pathway in cancer[J]. Cancers, 2018, 10(5): 131.

[22] SARG N H, ZAHER D M, ABU JAYAB N N, et al. The in-

terplay of p38 MAPK signaling and mitochondrial metabolism, a dynamic target in cancer and pathological contexts [J]. Biochem Pharmacol, 2024, 225: 116307.

[23] MARTíNEZ – LIMóN A, JOAQUIN M, CABALLERO M, et al. The p38 pathway: from biology to cancer therapy[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(6): 1913.

[24] LAI C P, CHEN Y S, YING T H, et al. Melatonin acts synergistically with pazopanib against renal cell carcinoma cells through p38 mitogen – activated protein kinase – mediated mitochondrial and autophagic apoptosis[J]. Kidney Res Clin Pract, 2023, 42(4): 487 – 500.

[25] LIANG J Q, WU G Z. Comment on "Organelles Ca^{2+} redistribution contributes to cadmium – induced EMT of renal cancer cells through p – cPLA2 – mediated arachidonic acid release" [J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2025, 303: 118742.

[26] TUBITA A, LOMBARDI Z, TUSA I, et al. Beyond kinase activity: ERK5 nucleo – cytoplasmic shuttling as a novel target for anticancer therapy[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(3): 938.

[27] WEN L, LIU Z R, ZHOU L B, et al. Bone and extracellular signal – related kinase 5 (ERK5)[J]. Biomolecules, 2024, 14(5): 556.

[28] ARIAS – GONZáLEZ L, MORENO – GIMENO I, DEL CAMPO A R, et al. ERK5/BMK1 is a novel target of the tumor suppressor VHL: implication in clear cell renal carcinoma[J]. Neoplasia, 2013, 15(6): 649 – 659.

[29] KANNO H, NAITO S, OBARA Y, et al. Effect of extracellular signal – regulated protein kinase 5 inhibition in clear cell renal cell carcinoma[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(15): 8448.

[30] PERANDER M, AL – MAHDI R, JENSEN T C, et al. Regulation of atypical MAP kinases ERK3 and ERK4 by the phosphatase DUSP2[J]. Sci Rep, 2017, 7: 43471.

[31] ELKHADRAGY L, MYERS A, LONG W W. Role of the atypical MAPK ERK3 in cancer growth and progression[J]. Cancers, 2024, 16(7): 1381.

[32] DENIZ O, HASYGAR K, HIETAKANGAS V. Cellular and physiological roles of the conserved atypical MAP kinase ERK7[J]. FEBS Lett, 2023, 597(5): 601 – 607.

[33] DAHM K, VIJAYARANGAKANNAN P, WOLLSCHEID H P, et al. Atypical MAPKs in cancer[J]. FEBS J, 2025, 292(9): 2173 – 2188.

[34] DAAMS R, MASSOUMI R. Nemo – like kinase in development and diseases: insights from mouse studies[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(23): 9203.

[35] LIU J X, WU Y Y, MENG S, et al. Selective autophagy in cancer: mechanisms, therapeutic implications, and future perspectives[J]. Mol Cancer, 2024, 23(1): 22.

[36] ZENG X Y, ZHU C Y, ZHU X X. DUSP4 promotes the carcinogenesis of CCRCC via negative regulation of autophagic death[J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2021, 85(8): 1839 – 1845.

[37] WU S Y, SUNG P J, CHANG Y L, et al. Heteronemin, a spongean sesterterpene, induces cell apoptosis and autophagy in human renal carcinoma cells[J]. BioMed Res Int, 2015, 2015: 738241.

[38] SRIDHARAN S, JAIN K, BASU A. Regulation of autophagy by kinases[J]. Cancers, 2011, 3(2): 2630 – 2654.

[39] CHEN C X, GAO H, SU X L. Autophagy – related signaling pathways are involved in cancer (Review)[J]. Exp Ther Med, 2021, 22(1): 710.

[40] YANG C, ZANG Y W, WU S Q, et al. Silencing circFTO inhibits malignant phenotype through modulating DUSP4 expression in clear cell renal cell carcinoma[J]. Cell Death Discov, 2022, 8: 392.

[41] GUO Z Y, LIU Y H, CHEN D Y, et al. Targeting regulated cell death: Apoptosis, necroptosis, pyroptosis, ferroptosis, and cuproptosis in anticancer immunity[J]. J Transl Intern Med, 2025, 13(1): 10 – 32.

[42] LIU H, LI X, XIE J, et al. Gypenoside L and gypenoside LI inhibit proliferation in renal cell carcinoma via regulation of the MAPK and arachidonic acid metabolism pathways[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 820639.

[43] QIN J Y, ZHOU J, TENG L, et al. microRNA – 10b promotes apoptosis via JNK pathway in clear cell renal cell carcinoma[J]. Nephron, 2018, 139(2): 172 – 180.

[44] PRANTEDA A, PIASTRA V, STRAMUCCI L, et al. The p38 MAPK signaling activation in colorectal cancer upon therapeutic treatments[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(8): 2773.

[45] EMELYANOVA A, MODESTOV A, BUZDIN A, et al. Role of ERK1/2 and p38 protein kinases in tumors: biological insights and clinical implications[J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2025, 30(5): 31317.

[46] GONG Y T, FAN Z Y, LUO G P, et al. The role of necroptosis in cancer biology and therapy[J]. Mol Cancer, 2019, 18(1): 100.

[47] QIU Q M, LI Y Z, ZHANG Y, et al. A prognosis model for clear cell renal cell carcinoma based on four necroptosis –

related genes[J]. Front Med,2022,9:942991.

[48]WEI K,ZHANG X,YANG D R. Identification and validation of prognostic and tumor microenvironment characteristics of necroptosis index and BIRC3 in clear cell renal cell carcinoma[J]. PeerJ,2023,11:e16643.

[49]LI D M,ZHU F C,WEI J,et al. The Active Fraction of Polyrhachis vicina Roger (AFPR) activates ERK to cause necroptosis in colorectal cancer[J]. J Ethnopharmacol,2023,312:116454.

[50]HE W,WANG Q,SRINIVASAN B,et al. A JNK-mediated autophagy pathway that triggers c-IAP degradation and necroptosis for anticancer chemotherapy[J]. Oncogene,2014,33(23):3004-3013.

[51]ZHANG J Y,HAO X F,XU S W. Selenium prevents lead-induced necroptosis by restoring antioxidant functions and blocking MAPK/NF-κB pathway in chicken lymphocytes[J]. Biol Trace Elem Res,2020,198(2):644-653.

[52]ZHONG B H,DONG M. The implication of ciliary signaling pathways for epithelial-mesenchymal transition[J]. Mol Cell Biochem,2024,479(6):1535-1543.

[53]MIAO L J,YAN S,ZHUANG Q F,et al. miR-106b promotes proliferation and invasion by targeting Capicua through MAPK signaling in renal carcinoma cancer[J]. OncoTargets Ther,2019,12:3595-3607.

[54]XU J M,WANG Y,JIANG J H,et al. ADAM12 promotes clear cell renal cell carcinoma progression and triggers EMT via EGFR/ERK signaling pathway[J]. J Transl Med,2023,21(1):56.

[55]YANG J Y,ZHANG N W,GAO R X,et al. TGF-β1 induced fascin1 expression facilitates the migration and invasion of kidney carcinoma cells through ERK and JNK signaling pathways[J]. Biochem Biophys Res Commun,2018,501(4):913-919.

[56]GU J,RUAN J C,GUO C Z,et al. Organelles Ca^{2+} redistribution contributes to cadmium-induced EMT of renal cancer cells through p-cPLA2-mediated arachidonic acid release[J]. Ecotoxicol Environ Saf,2025,298:118317.

[57]GUO Z H,JING X,SUN X T,et al. Tumor angiogenesis and anti-angiogenic therapy[J]. Chin Med J,2024,137(17):2043-2051.

[58]KIM M,SOHN M,SHIM M,et al. Prognostic value of vascular endothelial growth factor (VEGF),VEGF receptor 2,platelet-derived growth factor-β (PDGF-β),and PDGF-β receptor expression in papillary renal cell carcinoma[J]. Hum Pathol,2017,61:78-89.

[59]KOTULAK-CHRZASZCZ A,RYBARCZYK A,KLACZ J,et al. Expression levels of sonic hedgehog pathway genes and their targets are upregulated in early clear cell renal cell carcinoma[J]. Int J Mol Med,2022,49(5):58.

[60]SHI L N,LV R H,LI C,et al. Expression of vascular endothelial growth factor C in renal cell carcinoma and its correlation with pathological parameters and prognosis[J]. Transl Androl Urol,2020,9(4):1670-1677.

[61]JIANG D,QI Z,XU Z Y,et al. F13B regulates angiogenesis and tumor progression in hepatocellular carcinoma via the HIF-1α/VEGF pathway[J]. Biomol Biomed,2025,25(1):189-209.

[62]XU Z Q,ZHU C C,CHEN C,et al. CCL19 suppresses angiogenesis through promoting miR-206 and inhibiting Met/ERK/Elk-1/HIF-1α/VEGF-A pathway in colorectal cancer[J]. Cell Death Dis,2018,9:974.

[63]ZHANG Y,JIANG X,QIN X,et al. RKTG inhibits angiogenesis by suppressing MAPK-mediated autocrine VEGF signaling and is downregulated in clear-cell renal cell carcinoma[J]. Oncogene,2010,29(39):5404-5415.

[64]BIANCHI N,ANCONA P,AGUIARI G. Molecular mechanisms of drug resistance in clear cell renal cell carcinoma[J]. Cancers,2025,17(10):1613.

[65]LEE S,RAUCH J,KOLCH W. Targeting MAPK signaling in cancer:mechanisms of drug resistance and sensitivity[J]. Int J Mol Sci,2020,21(3):1102.

[66]ZANG Y W,YANG C,DAI M S,et al. Protective autophagy attenuates the cytotoxicity of MTI-31 in renal cancer cells by activating the ERK pathway[J]. Appl Biochem Biotechnol,2024,196(4):2233-2245.

[67]YAN L B,LIU S Y,SUN G L,et al. Loss of SETD2-mediated downregulation of intracellular and exosomal miRNA-10b determines MAPK pathway activation and multidrug resistance in renal cancer[J]. Mol Carcinog,2023,62(11):1770-1781.

[68]WANG X,JIA J H,ZHANG M,et al. Adrenomedullin/FOXO3 enhances sunitinib resistance in clear cell renal cell carcinoma by inhibiting FDX1 expression and cuproptosis[J]. FASEB J,2023,37(10):e23143.

[69]GLAVIANO A,SINGH S K,LEE E H C,et al. Cell cycle dysregulation in cancer[J]. Pharmacol Rev,2025,77(2):100030.

[70]XU S,ZHANG H B,LIU T J,et al. 6-Gingerol induces cell-cycle G1-phase arrest through AKT-GSK 3β-cy-

clin D1 pathway in renal – cell carcinoma[J]. Cancer Chemother Pharmacol,2020,85(2):379 – 390.

[71] YIN H Q, CAO Q F, ZHAO H Y, et al. Expression of CREPT is associated with poor prognosis of patients with renal cell carcinoma[J]. Oncol Lett,2019,18(5):4789 – 4797.

[72] AN H J,RYU M,JEONG H J,et al. Higd – 1a regulates the proliferation of pancreatic cancer cells through a pERK/p27KIP1/pRB pathway[J]. Cancer Lett,2019,461:78 – 89.

[73] YUEN J S P,SIM M Y,SIM H G,et al. Combination of the ERK inhibitor AZD6244 and low – dose sorafenib in a xenograft model of human renal cell carcinoma[J]. Int J Oncol,2012,41(2):712 – 720.

[74] KONG W W,LI C,QI Q F,et al. Cardamonin induces G2/M arrest and apoptosis via activation of the JNK – FOXO3a pathway in breast cancer cells[J]. Cell Biol Int,2020,44(1):177 – 188.

[75] LIANG Y Y,ZHENG L S,WU Y Z,et al. RASSF6 promotes p21Cip1/Waf1 – dependent cell cycle arrest and apoptosis through activation of the JNK/SAPK pathway in clear cell renal cell carcinoma[J]. Cell Cycle,2014,13(9):1440 – 1449.

[76] ONG H T M,KIM T H,ATES E,et al. Overexpression of CYP11A1 recovers cell cycle distribution in renal cell carcinoma Caki – 1[J]. Cancer Cell Int,2022,22(1):299.

[77] 胡洋,胡素芹,曾朔,等. 中医药调控 AMPK 通路抗胃癌的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2025,31(15):1 – 14.

[78] 郭晓玲,康丽霞,任美芳. 苦参碱联合 Akt 信号通路抑制剂影响肾癌细胞的活力与凋亡[J]. 中国比较医学杂志,2019,29(8):99 – 105.

[79] 闫学川. 氧化苦参碱及靶点 TOR1AIP1 在肾细胞癌进展中的作用和机制研究[D]. 沈阳:辽宁中医药大学,2025.

[80] JIA X,CHEN Z X,CHEN X Y,et al. Elucidating the anticancer potential of dendrobine in renal cell carcinoma treatment[J]. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol,2025,398(6):7517 – 7528.

[81] JUNG Y Y,BAEK S H,UM J Y,et al. Fangchinoline targets human renal cell carcinoma cells through modulation of apoptotic and non – apoptotic cell deaths[J]. Pathol Res Pract,2024,260:155445.

[82] QU T R,SUN Y,ZHAO J Y,et al. Scoulerine:a natural isoquinoline alkaloid targeting SLC6A3 to treat RCC[J]. Biomed Pharmacother,2024,180:117524.

[83] LIU Y D,LV H Y,LI X Y,et al. Cyclovirobuxine inhibits the progression of clear cell renal cell carcinoma by suppressing the IGFBP3 – AKT/STAT3/MAPK – Snail signalling pathway[J]. Int J Biol Sci,2021,17(13):3522 – 3537.

[84] PANDEY P,VERMA M,SANGHVI G,et al. Plant – derived terpenoids modulating cancer cell metabolism and cross – linked signaling pathways:an updated reviews[J]. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol,2025,398(7):8313 – 8333.

[85] ZHENG W,ZHOU C Y,ZHU X Q,et al. Oridonin enhances the cytotoxicity of 5 – FU in renal carcinoma cells by inducting necroptotic death[J]. Biomed Pharmacother,2018,106:175 – 182.

[86] HUANG C F,HUNG T W,YANG S F,et al. Asiatic acid from Centella asiatica exert anti – invasive ability in human renal cancer cells by modulation of ERK/p38 MAPK – mediated MMP15 expression[J]. Phytomedicine,2022,100:154036.

[87] WU T K,HUNG T W,CHEN Y S,et al. Corosolic acid inhibits metastatic response of human renal cell carcinoma cells by modulating ERK/MMP2 signaling[J]. Environ Toxicol,2024,39(2):857 – 868.

[88] FU D,WU D,CHENG W,et al. Costunolide induces autophagy and apoptosis by activating ROS/MAPK signaling pathways in renal cell carcinoma[J]. Front Oncol,2020,10:582273.

[89] MA Q,MENG X Y,WU K R,et al. Sinularin exerts anti – tumor effects against human renal cancer cells relies on the generation of ROS[J]. J Cancer,2019,10(21):5114 – 5123.

[90] 魏丽娟,曹子佩,朱伟智,等. 扁柏醇体外对肾癌细胞的影响[J]. 肿瘤学杂志,2017,23(12):1098 – 1101.

[91] HAZAFA A,REHMAN K U,JAHAN N,et al. The role of polyphenol (flavonoids) compounds in the treatment of cancer cells[J]. Nutr Cancer,2020,72(3):386 – 397.

[92] 高晋生,李囿松,刘丽坤,等. 姜黄素对人肾癌 Caki – 2 细胞生长和凋亡的影响及其机制[J]. 辽宁中医杂志,2015,42(9):1730 – 1733,I0002.

[93] WU T K,HSIEH Y H,HUNG T W,et al. The anti – metastatic action of oxyresveratrol via suppression of phosphoryl – ERK/ – PKCα – mediated Sp1/MMP1 signaling in human renal carcinoma cells[J]. Environ Toxicol,2024,39(12):5264 – 5273.

[94] WANG L G, WU H, WANG Y, et al. Synergistic anti - tumour activity of sorafenib in combination with pegylated resveratrol is mediated by Akt/mTOR/p70S6k - 4EBP - 1 and c - Raf7MEK/ERK signaling pathways[J]. Heliyon, 2023, 9(8): e19154.

[95] ZHAO Y W, YE D C, LUO Q M, et al. Pterostilbene inhibits human renal cell carcinoma cells growth and induces DNA damage[J]. Biol Pharm Bull, 2020, 43(2): 258 - 265.

[96] 赵丹, 杨祺, 窦科, 等. 红景天苷对肾癌细胞 A498 侵袭、免疫炎症因子及 ERK1/2 和 STAT3 活化的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(17): 2087 - 2091.

[97] JOMOVA K, ALOMAR S Y, VALKO R, et al. Flavonoids and their role in oxidative stress, inflammation, and human diseases[J]. Chem Biol Interact, 2025, 413: 111489.

[98] 杜倩倩, 黄璐璐, 刘春霞, 等. 异鼠李素与索拉非尼联合对肾癌的抑制作用及作用机制[J]. 药学学报, 2019, 54(8): 1424 - 1430.

[99] HSIEH M H, TSAI J P, YANG S F, et al. Fisetin suppresses the proliferation and metastasis of renal cell carcinoma through upregulation of MEK/ERK - targeting CTSS and ADAM9[J]. Cells, 2019, 8(9): 948.

[100] YANG C F, LUO J, LUO X, et al. Morusin exerts anti - cancer activity in renal cell carcinoma by disturbing MAPK signaling pathways[J]. Ann Transl Med, 2020, 8(6): 327.

[101] WANG K J, MENG X Y, CHEN J F, et al. Emodin induced necroptosis and inhibited glycolysis in the renal cancer cells by enhancing ROS[J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021(1): 8840590.

[102] XIE J, QIAN Y Y, YANG Y, et al. Isothiocyanate from Moringa oleifera seeds inhibits the growth and migration of renal cancer cells by regulating the PTP1B - dependent src/ras/raf/ERK signaling pathway[J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 9: 790618.

[103] TSAI M F, CHEN S M, ONG A Z, et al. Shikonin induced program cell death through generation of reactive oxygen species in renal cancer cells[J]. Antioxidants, 2021, 10(11): 1831.

[104] HUANG S S, TUERGONG G, ZHU H J, et al. Norcantharidin induces G2/M arrest and apoptosisviaactivation of ERK and JNK, but not p38 signaling in human renal cell carcinoma ACHN cells[J]. Acta Pharm, 2021, 71(2): 267 - 278.

[105] LIU Y Y, YU X F, SHEN H Z, et al. Mechanisms of traditional Chinese medicine in the treatment and prevention of gastric cancer[J]. Phytomedicine, 2024, 135: 156003.

[106] 游赣花, 何恋, 李凯, 等. 八角莲醇提物抑制 MAPK 信号通路引起肾癌细胞凋亡的作用机制[J]. 中国药理学通报, 2023, 39(12): 2305 - 2313.

[107] 邹寒冰, 周雁, 张元亮, 等. 白花蛇舌草通过抑制 RAP1 - JNK 信号通路选择性促进人肾癌 ACHN 细胞间质 - 上皮转化[J]. 肿瘤, 2019, 39(4): 235 - 248.

[108] LIU B, ZHANG L. Radix Actinidia chinensis suppresses renal cell carcinoma progression: network pharmacology prediction and in vivo experimental validation[J]. Anal Cell Pathol, 2022, 2022(1): 3584445.

收稿日期: 2025 - 12 - 19

作者简介: 周浩迪(1999 -), 女, 河南巩义人, 硕士研究生, 研究方向: 中医药防治肾脏疾病研究。

通信作者: 赵焕东(1972 -), 男, 医学博士, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 中医肾病及老年病。E - mail: zhaohuandong. cn@ 163. com

编辑: 吴楠