

• 综述 •

中药活性成分抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 通路抗肿瘤作用的研究进展

王渝^{1,2}, 张恒², 王华庆², 王辉^{2*}

1. 天津中医药大学 研究生院, 天津 301617

2. 天津市人民医院 肿瘤诊治中心, 天津 300121

摘要: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 与癌症有密切关系, 抑制 mTOR 通路可以发挥抗肿瘤作用。目前许多 mTOR 抑制剂被开发用于癌症的治疗。一些中药活性成分如蒽醌类、生物碱类、萜类、多糖类、黄酮类、多酚类成分可以通过抑制 mTOR 通路诱导肿瘤细胞凋亡、促进自噬、阻断细胞周期发挥抗肿瘤作用。总结了中药活性成分抑制 mTOR 通路抗肿瘤作用的研究进展, 明确其作用机制, 为临床应用提供参考。

关键词: 蒽醌; 生物碱; 萜类; 多糖; 黄酮; 多酚; 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路; 抗肿瘤作用

中图分类号: R285; R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)05-1337-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.05.043

Progress on anti-tumor effects of active ingredients in traditional Chinese medicine inhibiting mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway

WANG Yu^{1,2}, ZHANG Heng², WANG Huaqing², WANG Hui²

1. Graduate School, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. Department of Oncology, Tianjin Union Medical Center, Tianjin 300121, China

Abstract: Mammalian target of rapamycin (mTOR) is closely related to cancer, and inhibiting the mTOR pathway can exert anti-tumor effects. At present, many mTOR inhibitors are being developed for the treatment of cancer. Some active ingredients in traditional Chinese medicine, such as anthraquinone, alkaloids, terpenoids, polysaccharides, flavonoids, polyphenols, can exert anti-tumor effects by inhibiting the mTOR pathway through inducing tumor cell apoptosis, promoting autophagy, and blocking the cell cycle. This article summarizes the research progress on anti-tumor effects of active ingredients in traditional Chinese medicine through the mTOR pathway, clarifies their mechanisms of action, and provides reference for clinical applications.

Key words: anthraquinone; alkaloid; terpenoid; polysaccharide; flavonoid; polyphenol; mTOR signaling pathway; anti-tumor effect

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 是一种丝/苏氨酸蛋白激酶, 于 1991 年被 Heitman 等研究啤酒酵母细胞突变体抵抗雷帕霉素毒性作用中发现并提出^[1]。雷帕霉素是一种由大量蛋白质组成的大环内酯类药物, 属于磷酸肌醇 3-激酶相关蛋白激酶 (PIKK) 家族。mTOR 与癌症有密切关系^[2-3], mTOR 信号转导通常参与调节细胞的存活、生长、代谢、

蛋白质合成和自噬、稳态^[4]。mTOR 有两种不同的多蛋白复合物 mTORC1、mTORC2。mTORC1 对雷帕霉素敏感, 激活参与 mRNA 翻译的 p70S6 激酶 (p70S6K) 和真核起始因子 4E 结合蛋白 (4E-BP1)。mTORC2 被认为对雷帕霉素有耐药性, 通常对营养和能量信号不敏感^[5]。mTORC1 受磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 通路、Ras/Raf/MEK/ERK

收稿日期: 2024-01-11

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81972847); 天津市自然科学基金多元投入基金资助项目 (21JCYBJC01830); 天津市医学重点学科 (专科) 建设项目资助 (TJYXZDXK-053B); 天津市人民医院院级课题 (2022ZLXK01, 2022ZLXK07)

作者简介: 王渝, 女, 硕士研究生, 主要从事中西医结合防治肿瘤研究。E-mail: wangyuu061@163.com

***通信作者:** 王辉, 男, 主任医师, 博士, 主要从事中西医结合防治肿瘤研究。E-mail: ezxwanghui@163.com

通路和其他细胞内因子等多种信号通路调节^[4,6]。目前对 mTORC2 的研究较少,有研究表明 mTORC2 通过磷酸化 AGC 激酶,包括 Akt、蛋白激酶 C(PKC)和血清/糖皮质激素调节激酶 1(SGK-1)来发挥作用^[7]。mTOR 上游信号传导通路主要由 PI3K/Akt 等介导。mTOR 下游信号通路为 p70S6K、4E-BP1 等,通过促进其翻译和蛋白质合成的磷酸化来介导^[8]。目前许多 mTOR 抑制剂被开发用于癌症的治疗^[9]。一些中药活性成分可以通过 mTOR 信号通路促进细胞凋亡和自噬性死亡、抑制细胞增殖,发挥抗肿瘤作用^[10-11]。目前关于中药活性成分抑制 mTOR 信号通路的研究较多,根据结构不同可分为蒽醌类、生物碱类、萜类、多糖类、黄酮类、多酚类成分。本文总结了中药活性成分抑制 mTOR 通路抗肿瘤作用的研究进展,明确其作用机制,为临床应用提供参考。

1 蒽醌类成分

蒽醌类化合物是一类具有良好抗癌作用的三环类天然有机化合物,其中 2 个酮基位于中心环,这种三环双酮核心结构具有特定靶向作用。如通过不同的上游途径靶向自噬,包括 Akt/mTOR 轴等从而达到抑癌结果^[12]。Zhang 等^[13]研究发现大黄酸诱导口腔癌细胞中的活性氧(ROS)积聚以抑制 Akt/mTOR 信号传导通路,通过 Akt/mTOR 信号通路诱导口腔癌细胞凋亡和 ROS 在体内外发挥抗癌作用。另有研究发现大黄酸联合 mTOR 抑制剂依维莫司作用胃癌细胞 MGC-803,可抑制 p-磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)、p-Akt 和 p-mTOR 的表达发挥协同抗肿瘤作用^[14]。此外,大黄酚与 mTOR 抑制剂雷帕霉素组合时,通过表皮生长因子受体(EGFR)/mTOR 介导的信号转导途径显著阻断细胞增殖^[15]。研究发现紫九牛总蒽醌通过下调 p-Akt、p-mTOR 蛋白的表达而抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路活化抑制胃癌细胞 SGC7901 细胞的增殖、诱导凋亡、抑制迁移和侵袭的能力^[16]。

2 生物碱类成分

生物碱含有环状结构,其中至少 1 个碱性氮原子被并入其中,广泛分布于豆科、防己科、毛茛科等植物中^[17]。生物碱及其衍生物种类繁多,具有相似环结构,经不同代谢途径合成的生物碱可能具有不同的药理活性。郝艳梅等^[18]观察到苦参碱培养的人非小细胞肺癌 A549 细胞造成细胞萎缩、碎裂显著增加,可以观察到自噬液泡,在加入 PI3K 特异

性抑制剂后发现可以减少 p-Akt 和 p-mTOR 的表达,诱导 A549 细胞自噬和凋亡增加,说明苦参碱通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路实现。Zhang 等^[19]发现小檗碱可以通过 PI3K/Akt 通路逆转小鼠黑色素瘤 B16 细胞的上皮间质转化,起到参与治疗黑色素瘤的作用。另有研究发现,小檗碱通过 PI3K/Akt/mTOR 途径调节人甲状腺未分化癌细胞的自噬和凋亡^[20]。Li 等^[21]发现小檗碱抑制 Notch 1 通路导致 PTEN 表达增加,进而下调 PI3K/Akt/mTOR 通路,导致直肠癌细胞 SW480 细胞周期停滞和自噬发生,产生抑制肿瘤细胞增殖的作用。另外的研究中发现小檗碱可通过诱导结直肠癌细胞 Ht-29、Sw-480 和 Hct-116 凋亡和坏死来抑制细胞的增殖、迁移和侵袭,通过上调 PTEN、下调 PI3K、Akt 和 p-Akt 的表达和抑制其下游靶点 mTOR、p-mTOR 来调节 PI3K/Akt 通路的活性^[22]。苦参碱和小檗碱已经发挥出了抑制肺癌、甲状腺癌等的抑制作用,更多的生物碱类成分在 mTOR 信号通路的作用亟待被发现。

3 萜类成分

萜类化合物由异戊二烯或异戊烷单元以各种方式连接在一起,并具有不同类型的闭环、不饱和度和官能团,可分为单萜、倍半萜、二萜、三萜等,多样的结构为抗肿瘤药物的开发提供了较多的选择性^[23]。Jang 等^[24]研究发现从泽泻分离的三萜类成分表现出抗肿瘤活性,如泽泻醇 A、泽泻醇 B、泽泻醇 B 23-乙酸酯等。在 1 项研究中,乳腺癌 MDA-MB-231 细胞 p-Akt、p-mTOR 和 p70 S6K 的表达水平在泽泻醇 A 处理后显著下调,表明泽泻醇 A 可以抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号传导^[25]。同样在乳腺癌细胞 MCF-7、雌激素受体阳性乳腺癌 MCF-7 细胞中,穿心莲内酯通过下调雌激素受体 α (ER α)、PI3K 和 mTOR 的表达水平抑制细胞增殖^[26]。除以上萜类成分外,其他如白桦脂醇对转移性结直肠癌细胞的抗增殖作用^[27]、柴胡皂苷 A 联合化疗药物促进前列腺癌细胞的死亡和缓解耐药^[28]、银杏内酯抑制肝细胞癌^[29]、土贝母皂苷甲诱导乳腺癌细胞自噬激活 Akt 活性化合物^[30]、土贝母总皂苷抑制三阴性乳腺癌细胞 MDA-MB-231 细胞的增殖^[31]均与各种 mTOR 相关信号通路的调控机制有关。以上研究表明中药活性成分单独应用或联合应用时可以作为治疗癌症的潜在 Akt/mTOR 抑制剂。

4 多糖类成分

中药多糖具有抗肿瘤、抗病毒、抗氧化等活性,

可有效抑制肿瘤细胞增殖分化^[32]。多糖的抗肿瘤活性与其一级结构、高级结构有关,其中每种因素对多糖的抗肿瘤活性都有不同程度的影响。Yao 等^[33]从枸杞多糖进一步提取和分离具有短肽骨架和复杂的分支聚糖部分的肽聚糖(LbGP),研究发现其能抑制癌细胞生长,还可以通过蛋白激酶 A-cAMP 反应元件结合蛋白(PKA-CREB)通路促进 PER2 的表达,而 PER2 抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路负性调节固醇调节元件结合蛋白-1c(SREBP1c)的表达抑制胶质母细胞瘤中的脂质合成,从而抑制胶质母细胞瘤细胞增殖。研究者发现黄芪多糖抑制结直肠癌细胞 HCT-116 细胞和小鼠肿瘤组织中 PI3K/Akt/mTOR 信号通路相关蛋白 p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt、p-mTOR/mTOR 的表达诱导自噬,从而减少肿瘤细胞的生长^[34]。通过对宫颈癌 U14 荷瘤小鼠的实验研究提示半枝莲多糖可能通过抑制 mTOR/p70S6K 信号通路使凋亡基因 Bcl-2 表达减少,促进细胞凋亡,发挥抑瘤作用^[35]。另有研究发现山慈菇多糖抑制肝癌腹水荷瘤小鼠肿瘤生长^[36],黄芪多糖导致肿瘤细胞细胞程序性死亡-配体 1(PD-L1)表达降低以增强化疗效果^[37],这些也是通过 mTOR 信号通路调控自噬、免疫等达到的治疗目的。可见枸杞多糖、黄芪多糖、山慈菇多糖等中药多糖均可通过调控 mTOR 通路对肝癌、结直肠癌等肿瘤细胞有着体内、体外的抑制作用。

5 黄酮类成分

黄酮类化合物的基本母体是由 2 个具有酚羟基的苯环通过 3 个碳原子相互连接而成的 C6-C3-C6 单元^[38]。抗肿瘤活性程度与各类黄酮母核结构差异、C-2,3 位是否存在双键等的化学结构有密切关系^[39]。异槲皮苷是存在于杨梅等植物中的黄酮类化合物,Shui 等^[40]发现使用异槲皮苷处理的人肝癌细胞 HepG 2、Huh 7 通过激活 AMPK/mTOR/p70S6K 途径触发自噬诱导细胞死亡,而异槲皮苷触发失调的自噬促进 caspase 依赖的凋亡性细胞死亡。小豆蔻素是从草豆蔻中分离得到的查耳酮,Jin 等^[41]研究发现小豆蔻素可以抑制三阴性乳腺癌细胞株 MDA-MB-231 的生长,是通过抑制 mTOR/p70S6K 通路从而在 mRNA 和蛋白水平抑制低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)的表达,进而增强线粒体氧化磷酸化,诱导 ROS 的积累达到抑癌作用的。更多研究如荔枝核总黄酮通过抑制 Akt/mTOR 等信号通路诱导前列腺癌细胞(PCa)凋亡,抑制 PCa 细胞的体内生

长和体外增殖、转移^[42]。异甘草素在体内和体外通过诱导自噬有效地抑制肝癌细胞的增殖,并诱导凋亡,可能通过 PI3K/Akt/mTOR 通路^[43]。桑根醇 L 在前列腺癌细胞中抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号传导诱导其凋亡^[44]。羟基红花黄色素 A 通过抑制肝癌细胞 PI3K/Akt/mTOR 通路触发自噬反应抑制肿瘤细胞生长^[45]。研究中发现异鼠李素可降低 MAPK14 的表达,抑制胃癌细胞 HGC-27 细胞的增殖和迁移,促进其细胞凋亡,进一步研究显示异鼠李素通过调节 MAPK/mTOR 信号通路抑制胃癌细胞增殖^[46]。另有研究提示黄酮类化合物对肺癌、乳腺癌、结直肠癌等的抗癌作用中有着积极的表现^[47]。以上结果说明黄酮类化合物可对抗恶性肿瘤的发生、发展,对应用于临床、解决实际问题有一定的潜力。

6 多酚类成分

多酚类是一类由 1 个或多个直接连接到芳族烃基的有机化合物。外界因素的诱导使多酚在原有的结构上经羟基化、甲氧基化、脱糖基化、单体聚合等结构修饰,从而发挥各种药效作用。经结构修饰后的多酚类成分往往具有更高生物活性、更好临床疗效^[48-49]。在 1 项实验中发现芦荟素的使用抑制了肝细胞癌 HepG2、Bel-7402 细胞的增殖和侵袭,进一步研究发现其通过激活 PI3K/Akt/mTOR 途径诱导肝细胞癌的凋亡和自噬^[50]。在另一项研究中发现芦荟素可抑制胃癌细胞 HGC-27、BGC-823 GC 细胞增殖和迁移,可能是通过抑制烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 2(NOX2)的激活来抑制 ROS 的产生,从而抑制 Akt/mTOR 等信号通路的磷酸化^[51]。Zhang 等^[52]发现毛兰素可能通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路实现诱导肺癌细胞凋亡、G₂/M 期阻滞,抑制其迁移和侵袭,在体内实验中减少肿瘤组织的血管比率、增加凋亡肿瘤细胞的数量、上调白细胞介素(IL)-2 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平等对肿瘤细胞的积极抑制作用。此外,红景天苷通过 PI3K/Akt/mTOR 通路抑制胃癌生长,并诱导细胞凋亡和保护性自噬^[53]。姜黄素通过抑制 Akt/mTOR 通路抑制肾癌细胞 ACHN 细胞活力,诱导凋亡和自噬^[54],通过修饰关键基因和蛋白的表达下调 PI3K/Akt/mTOR 信号通路抑制头颈肿瘤细胞的增殖^[55],以及对雄激素依赖性和非依赖性前列腺癌的抑制作用^[56]。白藜芦醇调节 NGFR/AMPK/mTOR 信号通路诱导肺癌细胞 A549 细胞自噬和凋亡^[57]。仙鹤草素显著破坏线粒体功能,降低 mTOR/HIF-1 α 通

路蛋白表达,影响细胞内能量代谢,诱导胰腺癌细胞凋亡^[58]。其他酚类如石斛酚^[59]、6-姜烯酚^[60]均可调节 mTOR 信号通路抑制癌细胞的增殖。学者对于酚类化合物的研究较多,这为其尽早应用于临床提供了实验依据。

7 结语

mTOR 是重要的信号传导通路,在癌细胞中被过度激活,使肿瘤细胞增殖,抑制该通路可以起到一定抗肿瘤作用。蒽醌类、生物碱类、萜类等中药活性成分可以通过抑制 mTOR 通路诱导肿瘤细胞凋亡、促进自噬、阻断细胞周期,逆转上皮间质转化等一系列抑癌作用对肺癌、胃癌、结直肠癌等肿瘤细胞起到治疗作用。中药活性成分抑制 mTOR 信号通路的国内外研究展现了其在改善患者生存质量,降低耐药、减少患者复发率等方面良好的前景。中药活性成分具有不良反应较小、抗肿瘤作用明显的优点,但也有不足之处,如中药靶向性差、生物利用度不足、消除速度快等。目前靶向 mTOR 信号通路作为先导化合物研发出高效、安全的中药抗肿瘤新药的研究还很欠缺,对此应该进行更深入的研究。不过随着相关领域的基础理论、实验和技术手段的不断更新,相信不久会将精准靶向 mTOR 信号通路的中药活性成分选出,并明确其作用机制,将基础实验结果推向临床应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Heitman J, Movva N R, Hall M N. Targets for cell cycle arrest by the immunosuppressant rapamycin in yeast [J]. *Science*, 1991, 253(5022): 905-909.
- [2] Zoncu R, Efeyan A, Sabatini D M. mTOR: From growth signal integration to cancer, diabetes and ageing [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2011, 12(1): 21-35.
- [3] Mossmann D, Park S, Hall M N. mTOR signalling and cellular metabolism are mutual determinants in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(12): 744-757.
- [4] Tian T, Li X, Zhang J. mTOR signaling in cancer and mTOR inhibitors in solid tumor targeting therapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(3): 755.
- [5] Pópulo H, Lopes J M, Soares P. The mTOR signalling pathway in human cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(2): 1886-1918.
- [6] Saxton R A, Sabatini D M. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease [J]. *Cell*, 2017, 169(2): 361-371.
- [7] Sun Y, Wang H, Qu T, et al. mTORC2: A multifaceted regulator of autophagy [J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1): 4.
- [8] Popova N V, Jücker M. The Role of mTOR signaling as a therapeutic target in cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4): 1743.
- [9] Hua H, Kong Q, Zhang H, et al. Targeting mTOR for cancer therapy [J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 71.
- [10] 念家云, 王笑民, 富琦, 等. 基于 PI3K/Akt/mTOR 信号传导通路的抗癌中药单体的研究概况 [J]. *中国药房*, 2019, 30(20): 2870-2875.
- [11] 邵然然, 周慧, 吴也可, 等. 中医药通过 mTOR 途径调节细胞凋亡与自噬的研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(4): 218-224.
- [12] Deitersen J, El-Kashef D H, Proksch P, et al. Anthraquinones and autophagy-Three rings to rule them all? [J]. *Bioorg Med Chem*, 2019, 27(20): 115042.
- [13] Zhang H, Ma L, Kim E, et al. Rhein induces oral cancer cell apoptosis and ROS via suppresses AKT/mTOR signaling pathway *in vitro* and *in vivo* [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(10): 8507.
- [14] Gao F, Li R, Wei P F, et al. Synergistic anticancer effects of everolimus (RAD001) and rhein on gastric cancer cells via phosphoinositide-3-kinase (PI3K)/protein kinase B (AKT)/mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(3): 6332-6342.
- [15] Lee M S, Cha E Y, Sul J Y, et al. Chrysophanic acid blocks proliferation of colon cancer cells by inhibiting EGFR/mTOR pathway [J]. *Phytother Res*, 2011, 25(6): 833-837.
- [16] 黎芳, 胡遵丽, 廖回庆, 等. 紫九牛总蒽醌对胃癌细胞 SGC7901 增殖、凋亡、迁移和侵袭作用的影响及其机制研究 [J]. *基因组学与应用生物学*, 2023, 42(2): 194-203.
- [17] Mondal A, Gandhi A, Fimognari C, et al. Alkaloids for cancer prevention and therapy: Current progress and future perspectives [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 858: 172472.
- [18] 郝艳梅, 殷红梅, 朱超莽, 等. 苦参碱通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 通路促进非小细胞肺癌 A549 细胞的自噬和凋亡 [J]. *南方医科大学学报*, 2019, 39(7): 760-765.
- [19] Zhang Q, Wang X, Cao S, et al. Berberine represses human gastric cancer cell growth *in vitro* and *in vivo* by inducing cytostatic autophagy via inhibition of MAPK/mTOR/p70S6K and Akt signaling pathways [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 128: 110245.
- [20] Shi X Z, Zhao S, Wang Y, et al. Antitumor activity of berberine by activating autophagy and apoptosis in CAL-62 and BHT-101 anaplastic thyroid carcinoma cell lines [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2023, 17: 1889-1906.
- [21] Li G, Zhang C, Liang W, et al. Berberine regulates the

- Notch1/PTEN/PI3K/AKT/mTOR pathway and acts synergistically with 17-AAG and SAHA in SW480 colon cancer cells [J]. *Pharm Biol*, 2021, 59(1): 21-30.
- [22] Tarawneh N, Hamadneh L, Abu-Irmaileh B, et al. Berberine inhibited growth and migration of human colon cancer cell lines by increasing phosphatase and tensin and inhibiting aquaporins 1, 3 and 5 expressions [J]. *Molecules*, 2023, 28(9): 3823.
- [23] Kintzios S E. Terrestrial plant-derived anticancer agents and plant species used in anticancer research [J]. *Crit Rev Plant Sci*, 2007, 25(2): 79-113.
- [24] Jang E, Lee J H. Promising anticancer activities of *Alismatis rhizome* and its triterpenes via p38 and PI3K/Akt/mTOR signaling pathways [J]. *Nutrients*, 2021, 13(7): 2455.
- [25] Lou C, Xu X, Chen Y, et al. Alisol A suppresses proliferation, migration, and invasion in human breast cancer MDA-MB-231 cells [J]. *Molecules*, 2019, 24(20): 3651.
- [26] Tohkayomate R, Reabroi S, Tungmunthum D, et al. Andrographolide exhibits anticancer activity against breast cancer cells (MCF-7 and MDA-MB-231 cells) through suppressing cell proliferation and inducing cell apoptosis via inactivation of ER- α receptor and PI3K/AKT/mTOR signaling [J]. *Molecules*, 2022, 27(11): 3544.
- [27] Han Y H, Mun J G, Jeon H D, et al. Betulin inhibits lung metastasis by inducing cell cycle arrest, autophagy, and apoptosis of metastatic colorectal cancer cells [J]. *Nutrients*, 2019, 12(1): 66.
- [28] Feng J, Xi Z, Jiang X, et al. Saikosaponin A enhances docetaxel efficacy by selectively inducing death of dormant prostate cancer cells through excessive autophagy [J]. *Cancer Lett*, 2023, 554: 216011.
- [29] Yang M H, Baek S H, Um J Y, et al. Anti-neoplastic effect of ginkgolide C through modulating c-Met phosphorylation in hepatocellular carcinoma cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21): 8303.
- [30] Jiang S L, Guan Y D, Chen X S, et al. Tubeimoside-1, a triterpenoid saponin, induces cytoprotective autophagy in human breast cancer cells *in vitro* via Akt-mediated pathway [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2019, 40(7): 919-928.
- [31] Dou J W, Shang R G, Lei X Q, et al. Total saponins of *Bolbostemma paniculatum* (Maxim.) Franquet exert antitumor activity against MDA-MB-231 human breast cancer cells via inhibiting PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2019, 19(1): 304.
- [32] 周艾玲, 王段珩, 岳晓蕾, 等. 中药多糖抗肿瘤作用研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(16): 236-246.
- [33] Yao J, Hui J W, Chen Y J, et al. *Lycium barbarum* glycopeptide targets PER2 to inhibit lipogenesis in glioblastoma by downregulating SREBP1c [J]. *Cancer Gene Ther*, 2023, 30(8): 1084-1093.
- [34] 鄧强, 张楠, 冯光玲, 等. 基于 PI3K/Akt/mTOR 信号通路探讨黄芪多糖对结直肠癌自噬的影响 [J]. 天津医药, 2023, 51(3): 240-245.
- [35] 高冬冬, 张静, 何苗. 半枝莲多糖通过 mTOR/P70S6K 通路对宫颈癌 U14 荷瘤小鼠的肿瘤抑制及诱导凋亡作用研究 [J]. 实验与检验医学, 2022, 40(1): 21-25.
- [36] 张志强, 魏毅强, 杨亚莉, 等. 山慈菇多糖对肝癌腹水荷瘤小鼠症状的改善机制 [J]. 西北药学杂志, 2023, 38(3): 74-80.
- [37] Chang H L, Kuo Y H, Wu L H, et al. The extracts of *Astragalus membranaceus* overcome tumor immune tolerance by inhibition of tumor programmed cell death protein ligand-1 expression [J]. *Int J Med Sci*, 2020, 17(7): 939-945.
- [38] 林春草, 陈大伟, 戴均贵. 黄酮类化合物合成生物学研究进展 [J]. 药学报, 2022, 57(5): 1322-1335.
- [39] 赵雪巍, 刘培玉, 刘丹, 等. 黄酮类化合物的构效关系研究进展 [J]. 中草药, 2015, 46(21): 3264-3271.
- [40] Shui L, Wang W, Xie M, et al. Isoquercitrin induces apoptosis and autophagy in hepatocellular carcinoma cells via AMPK/mTOR/p70S6K signaling pathway [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(23): 24318-24332.
- [41] Jin J, Qiu S, Wang P, et al. Cardamonin inhibits breast cancer growth by repressing HIF-1 α -dependent metabolic reprogramming [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 377.
- [42] Chang M, Zhu D, Chen Y, et al. Total flavonoids of Litchi seed attenuate prostate cancer progression via inhibiting AKT/mTOR and NF- κ B signaling pathways [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 758219.
- [43] Song L, Luo Y, Li S, et al. ISL induces apoptosis and autophagy in hepatocellular carcinoma via downregulation of PI3K/AKT/mTOR pathway *in vivo* and *in vitro* [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 4363-4376.
- [44] Won Y S, Seo K I. Sanggenol L Induces apoptosis and cell cycle arrest via activation of p53 and suppression of PI3K/Akt/mTOR signaling in human prostate cancer cells [J]. *Nutrients*, 2020, 12(2): 488.
- [45] Wu N, Li J, Luo H, et al. Hydroxysafflor yellow A promotes apoptosis via blocking autophagic flux in liver cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 136: 111227.
- [46] Shi X F, Yu Q, Wang K B, et al. Active ingredients isorhamnetin of *Croci stigma* inhibit stomach adenocarcinomas

- progression by MAPK/mTOR signaling pathway [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 12607.
- [47] Li G, Ding K, Qiao Y, *et al.* Flavonoids regulate inflammation and oxidative stress in cancer [J]. *Molecules*, 2020, 25(23): 5628.
- [48] 赵盈, 於天, 郑志刚, 等. 多酚在植物中的分布及其生物活性研究进展 [J]. *中草药*, 2023, 54(17): 5825-5832.
- [49] 王琴, 杨斌, 顾健, 等. 中药多酚类成分抗肿瘤表观遗传机制的研究进展 [J]. *中草药*, 2023, 54(14): 4722-4731
- [50] Sun R, Zhai R, Ma C, *et al.* Combination of aloe and metformin enhances the antitumor effect by inhibiting the growth and invasion and inducing apoptosis and autophagy in hepatocellular carcinoma through PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. *Cancer Med*, 2020, 9(3): 1141-1151.
- [51] Wang Z, Tang T, Wang S, *et al.* Aloe inhibits the proliferation and migration of gastric cancer cells by regulating NOX2-ROS-mediated pro-survival signal pathways [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 145-155.
- [52] Zhang H Q, Xie X F, Li G M, *et al.* Erianin inhibits human lung cancer cell growth via PI3K/Akt/mTOR pathway *in vitro* and *in vivo* [J]. *Phytother Res*, 2021, 35(8): 4511-4525.
- [53] Rong L, Li Z, Leng X, *et al.* Salidroside induces apoptosis and protective autophagy in human gastric cancer AGS cells through the PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 122: 109726.
- [54] Gong X, Jiang L, Li W, *et al.* Curcumin induces apoptosis and autophagy in human renal cell carcinoma cells via Akt/mTOR suppression [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 5017-5027.
- [55] Borges G A, Elias S T, Amorim B, *et al.* Curcumin downregulates the PI3K-AKT-mTOR pathway and inhibits growth and progression in head and neck cancer cells [J]. *Phytother Res*, 2020, 34(12): 3311-3324.
- [56] Abd Wahab N A, Lajis N H, Abas F, *et al.* Mechanism of anti-cancer activity of curcumin on androgen-dependent and androgen-independent prostate cancer [J]. *Nutrients*, 2020, 12(3): 679.
- [57] Li J, Fan Y, Zhang Y, *et al.* Resveratrol induces autophagy and apoptosis in non-small-cell lung cancer cells by activating the NGFR-AMPK-mTOR pathway [J]. *Nutrients*, 2022, 14(12): 2413.
- [58] Zhu X, Zhang Y, Wang Y, *et al.* Agrimoniin sensitizes pancreatic cancer to apoptosis through ROS-mediated energy metabolism dysfunction [J]. *Phytomedicine*, 2022, 96: 153807.
- [59] Huang J, Liu C, Duan S, *et al.* Gigantol inhibits proliferation and enhances DDP-induced apoptosis in breast-cancer cells by downregulating the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Life Sci*, 2021, 274: 119354.
- [60] Zhang Y, Qu Y, Chen Y Z. Influence of 6-shogaol potentiated on 5-fluorouracil treatment of liver cancer by promoting apoptosis and cell cycle arrest by regulating AKT/mTOR/MRP1 signalling [J]. *Chin J Nat Med*, 2022, 20(5): 352-363.

【责任编辑 解学星】