

白花蛇舌草抗肿瘤作用机制的研究进展

李慧¹, 李军^{1*}, 徐瑞²

1. 陕西中医药大学 基础医学院, 陕西 咸阳 712046

2. 陕西省肿瘤医院, 陕西 西安 710000

摘要: 癌症是现在临床上导致死亡的主要原因。白花蛇舌草为茜草科耳草属植物, 在恶性肿瘤治疗中应用广泛。白花蛇舌草可抑制肿瘤细胞增殖, 诱导肿瘤细胞程序性死亡, 抑制肿瘤细胞侵袭和迁移, 抑制肿瘤血管生成, 增加化疗药物敏感性, 调节机体免疫。综述了白花蛇舌草抗肿瘤的作用机制研究进展, 以为白花蛇舌草抗肿瘤的临床应用提供依据。

关键词: 白花蛇舌草; 抗肿瘤; 细胞增殖; 细胞程序性死亡; 细胞侵袭; 肿瘤血管生成; 化疗药物敏感性; 机体免疫

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2024)07-1921-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.07.041

Research progress on antitumor effects of *Hedyotis Diffusae Herba*

LI Hui¹, LI Jun¹, XU Rui²

1. School of Basic Medicine, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China

2. Shaanxi Cancer Tumor Hospital, Xi'an 710000, China

Abstract: Cancer is currently the main cause of death in medical clinical practice. *Hedyotis diffusa* Willd. is a plant species belonging to the *Hedyotis* Linn. Rubiaceae family and is widely used in treatment of malignant tumors. *Hedyotis Diffusae Herba* can inhibit the proliferation of tumor cells, induce programmed cell death, inhibit the invasion and migration of tumor cells, inhibit tumor angiogenesis, increase chemotherapy drug sensitivity, and regulate the body's immune system. This article reviews the research progress on anti-tumor mechanism of *Hedyotis Diffusae Herba*, in order to provide a basis for its clinical application in anti-tumor therapy.

Key words: *Hedyotis Diffusae Herba*; antitumor; cell proliferation; programmed cell death; cell invasion; tumor angiogenesis; chemotherapy drug sensitivity; body's immune system

癌症是现在临床上导致死亡的主要原因, 发病率和死亡率逐年上升, 2020 年全世界新发癌症约有 1 930 万, 死亡近 1 000 万例^[1]。中医认为热毒是肿瘤发生的主要病因之一, 清热解毒药常用于抗肿瘤治疗。白花蛇舌草为茜草科耳草属植物, 为常用的清热解毒药, 味微苦, 性寒, 归胃、大肠、小肠经, 具有消痈散结、利水消肿的功效。现代药理研究表明, 白花蛇舌草具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化、免疫调节等作用^[2]。近年来白花蛇舌草在恶性肿瘤治疗中应用广泛, 常用于呼吸系统、消化系统、生殖系统等各种恶性肿瘤。白花蛇舌草可抑制肿瘤细胞增殖, 诱导肿瘤细胞程序性死亡, 抑制肿瘤细胞侵袭

和迁移, 抑制肿瘤血管生成, 增加化疗药物敏感性, 调节机体免疫。本文综述了白花蛇舌草抗肿瘤的作用机制研究进展, 以为白花蛇舌草抗肿瘤的临床应用提供依据。

1 抑制肿瘤细胞增殖

细胞增殖是细胞分裂引起细胞数量增加, 是一个需要严格调控的过程。细胞的异常增殖导致肿瘤的形成, 而这些增殖的细胞是肿瘤中始终处于细胞周期、不断分裂的细胞群。细胞周期失调使肿瘤细胞无限增殖。因此调控细胞周期、抑制细胞增殖对抑制肿瘤生长至关重要。

细胞周期的进展很大程度上依赖细胞周期蛋

收稿日期: 2024-04-09

基金项目: 陕西省自然科学基金基础研究计划项目 (2023-JC-YB-711)

作者简介: 李慧, 女, 硕士研究生, 研究方向为中医体质与疾病遗传的基础研究。E-mail: 244821940@qq.com

*通信作者: 李军 (1965—), 女, 副教授, 硕士研究生导师, 从事中医体质与疾病遗传的基础研究。E-mail: 342936553@qq.com

白 (Cyclin) 和细胞周期蛋白依赖激酶 (CDK)。Xu 等^[3]分别用 2、4、8 mg/mL 白花蛇舌草处理卵巢癌细胞后,显著降低了 CDK2、Cyclin D1 和 Cyclin E1 的蛋白表达水平,上调 p21 和 p27 (CDK 抑制剂) 的水平,同时还显著增加了 G₁ 期细胞的百分比,减少 S 期和 G₂ 期细胞百分比。PCNA 被认为是细胞周期 G₁/S 期的组织学标记物, G₁/S 转变是调节细胞周期进程的主要检查点之一。Lin 等^[4]用 1、3、5 mg/mL 白花蛇舌草乙醇提取物处理 HT-29 人结肠癌细胞 24 h 后,发现 S 期细胞比例显著降低, RT-PCR 结果显示 CyclinD1、CDK4 的表达明显下调, p21 的表达上调,抑制细胞增殖。代飞等^[5]用 10、20、30、40、50 μ g/mL 白花蛇舌草处理人胃癌 MKN-45 细胞 24、48、72 h,随着质量浓度和时间的增加, G₁ 期细胞数量减少, S 期细胞增多,阻滞细胞于 S 期,抑制了细胞增殖。冯懿赓等^[6]用 0.25、0.5、1 mg/mL 白花蛇舌草提取物处理人前列腺癌 DU145 细胞 48 h,经定量 PCR 检测发现 PCNA mRNA 的表达下调, Western blotting 检测 Cyclin D1 蛋白表达下调,阻滞细胞周期抑制细胞增殖。

吴元芳等^[7]发现白花蛇舌草乙醇提取物可降低肝癌中磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K)、蛋白激酶 B (Akt)、DDR1 蛋白的表达,通过调控 PI3K/Akt 信号通路抑制大鼠肝癌细胞增殖。Ki-67 是一种存在于细胞核中的蛋白,常用做细胞增殖活性检测的可靠指标,而有研究发现白花蛇舌草提取物显著抑制了 Ki-67 蛋白在宫颈癌 HeLa 细胞中的表达,从而抑制宫颈癌细胞的增殖^[8]。Zhu 等^[9]研究表明白花蛇舌草能够下调 hsa_circ_0039933 的表达,调控 hsa-miR-204-5p/wnt11 轴,抑制结直肠癌细胞的增殖。

肿瘤干细胞与肿瘤增殖密切相关。有研究发现终质量浓度为 125、250、500 μ g/mL 白花蛇舌草抑制分化基因 CK20 表达,降低结肠肿瘤干细胞中 CD133 转录水平,抑制结肠癌肿瘤干细胞球形成,并抑制其分化和干性,机制可能与调控 Wnt 信号通路有关^[10]。研究发现 400 μ g/mL 白花蛇舌草总黄酮可明显降低乳腺癌 MDA-MB-231 细胞干性指标 Nanog/Oct4/Sox2 的表达,抑制乳腺癌细胞的干性表型,通过 Akt-GSK3 β - β -catenin 通路抑制乳腺癌细胞的增殖,降低了其干性比例^[11]。

综上所述,白花蛇舌草能够通过调控相关靶基因和相关通路阻滞细胞分裂周期,抑制肿瘤细胞的增殖,从而发挥抗肿瘤的作用。

2 诱导肿瘤细胞程序性死亡

2.1 诱导肿瘤细胞凋亡

细胞凋亡是细胞程序性死亡的一种方式,受凋亡相关基因调控,介导细胞凋亡的通路主要有线粒体途径、内质网途径和受体依赖性途径^[12]。长期以来,细胞凋亡是抗肿瘤的重要机制。

研究发现白花蛇舌草能够上调 Caspase-9 和 Caspase-3,下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达,激活线粒体相关凋亡途径诱导卵巢癌细胞凋亡,抑制卵巢癌细胞的生长^[13]。Lin 等^[14]研究发现 4 mg/mL 白花蛇舌草提取物明显破坏 HT-29 细胞的 DNA,诱导线粒体电位的丧失,增加 Caspase-9 和 Caspase-3 的活性,调节抗凋亡 Bcl-2 和促凋亡 Bax 的表达,结果表明白花蛇舌草提取物通过线粒体依赖途径抑制 HT-29 细胞的生长,并诱导其凋亡。杜洋等^[15]用 20~40 μ g/mL 白花蛇舌草注射液处理人胃癌 MNK-45 细胞,随着给药质量浓度增加,胃癌细胞的线粒体膜电位有不同程度的降低,细胞色素 C、Caspase-3/Caspase-9 基因表达升高,说明白花蛇舌草可以降低人胃癌 MNK-45 细胞的线粒体膜电位,上调凋亡相关基因,诱导胃癌细胞凋亡。Li 等^[16]研究发现白花蛇舌草中的甲基蒽醌和醋酸乙酯对肝癌 HepG2 细胞有抑制作用,可激活 Caspase-3、Caspase-8 和 Caspase-9,上调 FasL、Fas 和 p53 3 种与死亡受体通路相关的蛋白,表明白花蛇舌草提取物通过线粒体凋亡和死亡受体途径诱导肝癌细胞凋亡。

白花蛇舌草及其主要活性成分通过调控凋亡相关的基因和通路中的相关蛋白诱导肿瘤细胞发生凋亡,大量的实验研究发现在肝癌、肠癌、胃癌、肺癌、卵巢癌中白花蛇舌草均可促进细胞的凋亡,抑制肿瘤细胞的生长,这为临床使用白花蛇舌草抗肿瘤提供了重要的依据。

2.2 促进肿瘤细胞铁死亡

铁死亡是铁依赖性的程序性细胞死亡,可以抑制肿瘤的生长。铁死亡在形态学上表现为线粒体体积减小、嵴减少或消失、膜密度增加、外膜破裂;在生化特征上表现为铁离子积累、脂质过氧化、谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GXP4) 失活^[17]。近几年,中药提取物和单体从铁死亡途径抗肿瘤的研究有较大进展。

Huang 等^[18]分别用 30、40 μ g/mL 白花蛇舌草注射液处理 A549、H1975 细胞,发现线粒体膜密度增加,线粒体萎缩,嵴减少,显著提高肺腺癌细胞

中 Fe^{2+} 离子的荧光强度,同时也增加了活性氧(ROS)、丙二醛(MAD)的水平,抑制 Bcl-2 促进 Bax 表达,从而激活电压依赖性阴离子通道(VDAC) 2/3 通路,诱导肺腺癌细胞铁死亡。并且白花蛇舌草注射液能显著抑制裸鼠肿瘤的生长,小鼠体内 4-羟基壬烯酸(4HNE)、转铁蛋白受体(TFR)和血红素加氧酶 1(HMOX1)含量显著升高,表明白花蛇舌草注射液在体内也可诱导铁死亡。

目前研究发现一系列中药活性成分可通过诱导癌细胞发生铁死亡抑制肿瘤细胞的增殖,而白花蛇舌草中有多种活性成分,未来有望进一步研究不同的活性成分发挥铁死亡抗肿瘤的作用。

2.3 促进肿瘤细胞自噬

自噬是将大分子和细胞器转运至溶酶体,使其降解并回收再利用的过程。在肿瘤发生早期,自噬有助于防止肿瘤的发生,肿瘤形成后,自噬有助于肿瘤的生长。

有研究发现白花蛇舌草总黄酮可增加肝癌 HepG2 细胞中自噬体的生成和酸性溶酶体的数量,并增加自噬标志蛋白 LC3B-II、P62 的表达,同时增加内质网应激相关蛋白 PERK、p-EIF2 α 的表达,且增加内质网应激反应途径与自噬基因表达之间的关键纽带 ATF4 的表达,表明白花蛇舌草总黄酮能够通过内质网应激激活肝癌细胞自噬,并促进细胞死亡^[19]。张浩瑞等^[20]用 25、50、100 $\mu\text{g/mL}$ 白花蛇舌草提取物处理肠癌 SW480 细胞,可上调自噬相关蛋白 Beclin-1、BNIP3、Atg5 的表达,抑制 P62 的表达,激活自噬,荧光染色后看到酸性自噬囊泡的比例升高,提示白花蛇舌草提取物可诱导结肠癌细胞自噬,从而抑制肿瘤的生长。

有些中药可诱导肿瘤细胞产生保护性自噬,可能促进肿瘤细胞的存活,而白花蛇舌草及其提取物可通过诱导自噬抑制肿瘤细胞生长,这体现了中药多成分、多靶点的特点,精准调控自噬的抗癌中药有利于肿瘤的防治。

3 抑制肿瘤细胞侵袭和转移

肿瘤的侵袭和转移是肿瘤细胞从原发病灶向周围组织和远处器官浸润的生物学表现,是恶性肿瘤最本质的特征,也是造成患者死亡的主要原因。肿瘤的转移和侵袭涉及多个基因、多种机制,是一个复杂的过程,因此抑制肿瘤细胞的转移和侵袭是癌症治疗的重大挑战。

上皮间质转化是上皮细胞向间充质细胞转化

的一个过程,与肿瘤复发和转移相关。有研究发现白花蛇舌草能显著增加上皮间质转化标志物钙黏蛋白 E(E-cadherin)和闭锁小蛋白 1(ZO-1)的表达,抑制上皮间质转化信号通路抑制卵巢癌细胞的转移^[3]。白花蛇舌草配伍半枝莲可降低骨桥蛋白(OPN)在 MCF-7-BOM 细胞中的表达,抑制细胞迁移和体外侵袭,通过抑制骨桥蛋白-黏着斑激酶/细胞外信号调节激酶/核因子- κB (OPN-FAK/ERK/NF- κB)信号通路抑制乳腺癌细胞迁移和侵袭^[21]。基质金属蛋白酶在肿瘤侵袭转移过程中发挥重要作用。研究发现白花蛇舌草多糖可下调基质金属蛋白酶-2/基质金属蛋白酶-9、间充质细胞标志物(N-cadherin、vimentin)的表达,上调 E-cadherin 蛋白表达,通过表皮生长因子受体介导的 PI3K/Akt/ERK 信号通路抑制上皮间质转化,抑制人肺癌 A549 细胞的侵袭和迁移^[22]。

由此可见白花蛇舌草能够通过调控侵袭和转移相关的蛋白的表达抑制肿瘤细胞的侵袭、迁移,进而抑制肿瘤的转移,

4 抑制肿瘤血管生成

血管生成在肿瘤的生长和转移中起着关键作用,抑制血管生成是治疗肿瘤的一种策略。近年来,靶向血管生成基因已成为肿瘤治疗和预防肿瘤扩展的研究热点。

血管内皮生长因子(VEGF)在肿瘤血管生成中起关键作用。研究发现白花蛇舌草提取物可抑制肠癌 HT-29 细胞和人脐静脉内皮细胞中 VEGF、VEGF-A 的表达,抑制肠癌细胞的血管生成^[23]。白花蛇舌草提取物通过调控 SHH 信号通路降低其下游靶基因 VEGF-A、VEGFR2 的表达,发挥抗结直肠癌细胞血管生成的作用^[24]。Feng 等^[25]发现白花蛇舌草提取物还可通过下调环氧化酶-2(COX-2)、低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、一氧化氮合酶(iNOS)和内皮型一氧化氮合酶(eNOS)的表达,从而抑制肿瘤血管的生成,发挥抗结直肠癌的作用。

白花蛇舌草在体内外均可以抑制肿瘤血管生成。目前的研究主要集中在治疗结直肠癌中,在其他肿瘤中是否能发挥相关作用,有待进一步研究,但这也为白花蛇舌草的开发利用提供了新的研究思路。

5 增加化疗药物敏感性

放化疗治疗是肿瘤的常见治疗方法,随着时间的推移,肿瘤细胞会对药物产生耐药,导致癌症复

发、病情进展,影响肿瘤的治疗疗效。同时放化疗治疗有较大不良反应,也为患者带来极大的困扰。

白花蛇舌草与 5-氟尿嘧啶(5-FU)联合应用时可显著抑制肝癌模型小鼠体内肿瘤的生长,CDK2、cyclin E、E2F1 的 mRNA 和蛋白水平的表达明显下降,抑制 CDK2-E2F1 途径提高低剂量 5-FU 的抗癌作用^[26]。白花蛇舌草提取物可显著降低结直肠癌 HCT-8/5-FU 细胞的细胞活力,降低 HCT-8/5-FU 细胞中 P-糖蛋白(P-gp)和 ABC 亚家族 G 成员 2(ABCG2) mRNA 和蛋白水平,并呈浓度相关性,从而抑制结直肠癌对 5-FU 的耐药^[27]。郭驹等^[28]用 40 $\mu\text{g/mL}$ 白花蛇舌草提取物联合放射治疗,结果人肝癌 Huh-7 和 SMMC-7721 细胞的 SER 值分别为 1.324、1.281,与单独放射治疗相比,白花蛇舌草提取物增加了人肝癌细胞放射敏感性,抑制细胞增殖。白花蛇舌草活性成分与紫杉醇联用抑制人肺癌耐紫杉醇 A549/T 细胞增殖,逆转多药耐药,在体内实验中发现两药联用显著提高紫杉醇在耐药肿瘤模型中的疗效,增加紫杉醇的敏感性^[29]。

中药一直以来被用于抗肿瘤、减少放化疗的不良反应,而白花蛇舌草联合化疗可以多靶点、多途径地促进耐药细胞株的凋亡、抑制增殖,增加化疗药物的敏感性,逆转耐药,从而提高癌症治疗的临床效果。

6 调节机体免疫

机体免疫与肿瘤的发生、发展密切相关,免疫疗法是治疗肿瘤的重要手段。适度的炎症有利于激活免疫系统、清除病原体,炎症反应也可促进肿瘤的发生。

王雪^[30]研究发现白花蛇舌草多糖调节免疫相关细胞因子,增加 IL-2 水平,降低 IL-6 水平,以维持 Th1/Th2 平衡,并下调肿瘤组织中 Toll 样受体 4(TLR4)、髓样分化因子 88(MyD88)、NF- κ B 的表达,增加脾脏指数和胸腺指数,抑制 MFC 胃癌荷瘤小鼠肿瘤的生长,且有逆转肿瘤免疫逃逸的可能。CIK 细胞是细胞因子诱导的杀伤细胞,被认为是肿瘤免疫治疗的理想候选细胞类型。研究显示白花蛇舌草多糖增加了 CIK 细胞 CD3⁺、CD56⁺的百分比和 IFN- γ 、TNF- α 的产生,与 CIK 细胞联合应用对小鼠模型肿瘤有更强的杀伤能力,白花蛇舌草多糖可增强 CIK 细胞的抗肿瘤活性,可用于 CIK 细胞联合肿瘤免疫治疗^[31]。Lin 等^[32]研究显示白花蛇舌草提取物下调肿瘤组织中免疫相关的 CD3、CD19

的百分比,使 T 细胞和 B 细胞增殖指数提高了 2~3 倍,减轻 WEHI-3 白血病小鼠的脾脏和肝脏质量,增加体液免疫应答和细胞免疫应答,发挥在 WEHI-3 白血病小鼠体内的抗白血病活性。白花蛇舌草与长肽抗原结合增强了抗肿瘤作用,诱导了更高水平的记忆 T 细胞(CD8)和 IFN- γ 的产生,增强特异性记忆 T 细胞反应,白花蛇舌草作为肽基疫苗的有效佐剂来诱导特异性免疫反应,在预防和治疗人乳头瘤病毒(HPV)相关肿瘤模型中发挥了很强的抗肿瘤作用,其机制可能独立于 TLR 信号的刺激和免疫抑制因子的调节^[33]。

张子强等^[34]给予肝癌术后感染的大鼠白花蛇舌草提取物干预,镜下发现肝细胞炎性细胞浸润消失,炎症因子 CRP、IL-8、TNF- α 水平下降,PI3K、Akt、mTOR 的表达增加,提示白花蛇舌草能够通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路发挥抗炎作用,减轻肝癌术后感染。有研究表明,白花蛇舌草可以调节小鼠异常的肠道菌群,改善肠道菌群缓解慢性炎症,从而发挥对小鼠结肠炎/结肠癌的治疗作用^[35]。Su 等^[36]运用网络药理学揭示白花蛇舌草通过多通路抑制炎症,并在治疗非小细胞肺癌中发挥关键作用,研究显示其活性成分山柰酚下调炎症因子 iNOS、COX-2 抑制炎症反应。

肿瘤的发生常伴随炎症因子和免疫指标的异常,而白花蛇舌草可以提高机体免疫,抑制炎症反应,抑制肿瘤生长,发挥抗肿瘤作用。

7 结语

大量研究表明,白花蛇舌草在体内、体外实验研究中均有较好的抗肿瘤作用,在临床应用中也是历代医家治疗肿瘤常用药物。白花蛇舌草可抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭、迁移,诱导其凋亡、铁死亡和自噬,调节炎症微环境,调节机体免疫,同时还能逆转肿瘤的多药耐药、增加放疗的敏感性。但目前白花蛇舌草的研究有一定的局限性,如现在研究多集中在肺癌、胃癌、肝癌、肠癌等,在妇科肿瘤中研究较少。其次,虽然白花蛇舌草可逆转一些化疗药物的耐药,但是否可以逆转其他药物的耐药,或是否可以与其他化疗药物联合应用发挥协同作用,有待进一步研究。

总之,白花蛇舌草作为具有抗肿瘤作用的中药,希望未来可以研究其与不同的中药联合应用抗肿瘤的作用机制,探索其中更多的、不同的活性成分发挥抗肿瘤的作用机制。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] 黄岚, 陈碧莲, 罗镭. 白花蛇舌草的化学成分、药理作用及临床应用研究进展 [J]. *中国药事*, 2023, 37(12): 1451-1460.
- [3] Xu L, Guo L, Li H, *et al.* *Hedyotis diffusa* Willd. extracts inhibit the proliferation and migration of ovarian cancer cells by modulating the AKT/ERK signaling pathway [J]. *Curr Top Nutraceut Res*, 2019, 17(4): 451-456.
- [4] Lin M, Lin J, Wei L, *et al.* *Hedyotis diffusa* Willd extract inhibits HT-29 cell proliferation via cell cycle arrest [J]. *Exp Ther Med*, 2012, 4(2): 307-310.
- [5] 代飞, 邵淑丽, 焦凯贺, 等. 白花蛇舌草对人胃癌 MKN-45 细胞周期的影响 [J]. *基因组学与应用生物学*, 2020, 39(6): 2866-2872.
- [6] 冯懿赓, 曹宏文, 陈磊, 等. 白花蛇舌草对人前列腺癌 DU145 细胞增殖和凋亡的影响 [J]. *中医学报*, 2017, 32(6): 914-917.
- [7] 吴元芳, 张陈丽, 张芹. 白花蛇舌草乙醇提取物调控 DDR1 对大鼠肝癌细胞增殖的影响 [J]. *山东医药*, 2022, 62(4): 51-54.
- [8] Zhang P, Zhang B, Gu J, *et al.* The study of the effect of *Hedyotis diffusa* on the proliferation and the apoptosis of the cervical tumor in nude mouse model [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 72: 783-789.
- [9] Zhu D, Yuan S, Chen C. *Hedyotis diffusa*-*Scutellaria barbata* (HD-SB) suppresses the progression of colorectal cancer cells via the hsa_circ_0039933/hsa-miR-204-5p/wnt11 axis [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 13331.
- [10] 史玉荣, 徐海波, 石梦莹, 等. 白花蛇舌草通过 Wnt 信号通路抑制结肠肿瘤干细胞分化 [J]. *中药药理与临床*, 2015, 31(1): 133-136.
- [11] 姚博文, 李亚昭, 李静宇, 等. 白花蛇舌草总黄酮对乳腺癌 MDA-MB-231 细胞系增殖、凋亡及干性的影响 [J]. *西安交通大学学报: 医学版*, 2023, 44(6): 880-885.
- [12] 王芳, 李开颖, 蔡振宇. 程序性细胞死亡与肿瘤 [J]. *中国细胞生物学学报*, 2022, 4(4): 539-550.
- [13] Zhang L, Zhang J, Qi B, *et al.* The anti-tumor effect and bioactive phytochemicals of *Hedyotis diffusa* Willd on ovarian cancer cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 192: 132-139.
- [14] Lin J, Chen Y, Wei L, *et al.* *Hedyotis diffusa* Willd extract induces apoptosis via activation of the mitochondrion-dependent pathway in human colon carcinoma cells [J]. *Int J Oncol*, 2010, 37(5): 1331-1338.
- [15] 杜洋, 邵淑丽, 焦凯贺, 等. 白花蛇舌草对人胃癌细胞 MNK-45 线粒体膜电位及凋亡相关基因表达的影响 [J]. *中国应用生理学杂志*, 2020, 36(2): 171-175.
- [16] Li Y, Zhang J, Min D, *et al.* Anticancer effects of 1,3-dihydroxy-2-methylantraquinone and the ethyl acetate fraction of *Hedyotis diffusa* Willd against HepG2 carcinoma cells mediated via apoptosis [J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0151502.
- [17] Yu D, Wang Q, Zhang Q, *et al.* Molecular mechanisms of ferroptosis and its antitumor applications in natural products: Ferroptosis and applications in natural products [J]. *Acta Bioch Biophys Sin*, 2023, 55(9): 1337.
- [18] Huang F, Pang J, Xu L, *et al.* *Hedyotis diffusa* injection induces ferroptosis via the Bax/Bcl2/VDAC2/3 axis in lung adenocarcinoma [J]. *Phytomedicine*, 2022, 104: 154319.
- [19] Chen H, Shang X, Yuan H, *et al.* Total flavonoids of *Oldenlandia diffusa* (Willd.) Roxb. suppresses the growth of hepatocellular carcinoma through endoplasmic reticulum stress-mediated autophagy and apoptosis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1019670.
- [20] 张浩瑞, 刘玉国. 基于自噬途径探究白花蛇舌草乙醇提取物对结肠癌 SW480 细胞凋亡情况的影响 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2021, 16(8): 1433-1437.
- [21] Fang T, Yan Y X, Yang Y, *et al.* Ethyl acetate fraction from *Hedyotis diffusa* plus *Scutellaria barbata* suppresses migration of bone-metastatic breast cancer cells via OPN-FAK/ERK/NF- κ B axis [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 3573240.
- [22] Lin L, Cheng K, He Z, *et al.* A polysaccharide from *Hedyotis diffusa* interrupts metastatic potential of lung adenocarcinoma A549 cells by inhibiting EMT via EGFR/Akt/ERK signaling pathways [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 129: 706-714.
- [23] Lin J, Wei L, Xu W, *et al.* Effect of *Hedyotis diffusa* Willd extract on tumor angiogenesis [J]. *Mol Med Rep*, 2011, 4(6): 1283-1288.
- [24] Lin J, Wei L, Shen A, *et al.* *Hedyotis diffusa* Willd extract suppresses sonic hedgehog signaling leading to the inhibition of colorectal cancer angiogenesis [J]. *Int J Oncol*, 2013, 42(2): 651-656.
- [25] Feng J, Jin Y, Peng J, *et al.* *Hedyotis diffusa* Willd extract suppresses colorectal cancer growth through multiple cellular pathways [J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(6): 8197-8205.
- [26] Chen X Z, Cao Z Y, Chen T S, *et al.* Water extract of *Hedyotis diffusa* Willd suppresses proliferation of human HepG2 cells and potentiates the anticancer efficacy of low-

- dose 5-fluorouracil by inhibiting the CDK2-E2F1 pathway [J]. *Oncol Rep*, 2012, 28(2): 742-748.
- [27] Li Q, Wang X, Shen A, *et al.* *Hedyotis diffusa* Willd overcomes 5-fluorouracil resistance in human colorectal cancer HCT-8/5-FU cells by downregulating the expression of P-glycoprotein and ATP-binding cassette subfamily G member 2 [J]. *Exp Ther Med*, 2015, 10(5): 1845-1850.
- [28] 郭驹. 白花蛇舌草提取物对肝癌细胞放疗增敏的实验研究 [D]. 南宁: 广西中医药大学, 2023.
- [29] 成雨竹. 白花蛇舌草活性物联合紫杉醇逆转 A549 耐药的研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2020.
- [30] 王雪. 白花蛇舌草总黄酮对 MFC 胃癌小鼠抑瘤及免疫调节作用研究 [D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2022.
- [31] Ma C, Wei Y, Liu Q, *et al.* Polysaccharides from *Hedyotis diffusa* enhance the antitumor activities of cytokine-induced killer cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 117: 109167.
- [32] Lin C C, Kuo C L, Lee M H, *et al.* Extract of *Hedyotis diffusa* Willd influences murine leukemia WEHI-3 cells *in vivo* as well as promoting T-and B-cell proliferation in leukemic mice [J]. *In Vivo*, 2011, 25(4): 633-640.
- [33] Song Y, Huang H, Chang C Y, *et al.* A potential herbal adjuvant combined with a peptide-based vaccine acts against HPV-related tumors through enhancing effector and memory T-cell immune responses [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 62.
- [34] 张子强, 罗刚, 黄子锋, 等. 白花蛇舌草提取物对肝癌术后感染大鼠 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的调控作用 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2024(5): 733-737.
- [35] 孟莹. 白花蛇舌草对结肠炎-癌模型小鼠肠道菌群的影响及血清代谢组学研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2023.
- [36] Su X, Li Y, Jiang M, *et al.* Systems pharmacology uncover the mechanism of anti-non-small cell lung cancer for *Hedyotis diffusa* Willd [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 969-984.

【责任编辑 解学星】