

肉桂中活性成分抗肿瘤作用的信号通路研究进展

杨宏丽¹, 叶霈智¹, 吴熙^{2*}

1. 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院 中医科, 北京 100021

2. 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院 综合内科, 北京 100021

摘要: 恶性肿瘤已经成为了全球健康的棘手问题, 但传统的癌症治疗方法存在着严重的不良反应。肉桂中化学成分复杂, 其发挥抗肿瘤作用中涉及到了多条信号传导通路, 如丝裂原活化蛋白激酶信号通路、磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B 信号通路、巨大细胞癌母细胞/β-连环蛋白信号通路、酪氨酸激酶/转录因子信号通路、糖酵解代谢通路、自噬代谢通路。总结了肉桂中活性成分抗肿瘤作用的信号通路研究进展, 为肉桂抗肿瘤作用机制的研究提供参考。

关键词: 肉桂; 抗肿瘤作用; 丝裂原活化蛋白激酶信号通路; 磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B 信号通路; 巨大细胞癌母细胞/β-连环蛋白信号通路; 酪氨酸激酶/转录因子信号通路; 糖酵解代谢通路; 自噬代谢通路

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2025)12-3217-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.12.041

Research progress on signaling pathways of anti-tumor effects of active components in *Cinnamomi Cortex*

YANG Hongli¹, YE Peizhi¹, WU Xi²

1. Department of Traditional Chinese Medicine, National Cancer Center, National Clinical Research Center for Cancer, Cancer Hospital Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

2. Department of Comprehensive Therapy, National Cancer Center, National Clinical Research Center for Cancer, Cancer Hospital Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

Abstract: Malignant tumors have become a pressing global health issue, yet traditional cancer treatments are plagued by severe side effects. *Cinnamomi Cortex* contains complex chemical components, and its anti-tumor effects involve multiple signaling pathways, such as the mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway, the phosphatidylinositol-3 kinase/protein kinase B (PI3K/Akt) signaling pathway, the Wnt/β-catenin signaling pathway, the tyrosine kinase/transcription factor (JAK/STAT) signaling pathway, as well as the glycolysis and autophagy metabolic pathways. This article summarizes the research progress on the signaling pathways of active components in *Cinnamomi Cortex* for anti-tumor effects, providing a reference for studying the mechanisms of *Cinnamomi Cortex*'s antitumor action.

Key words: *Cinnamomi Cortex*; anti-tumor effect; MAPK signaling pathway; PI3K/Akt signaling pathway; Wnt/β-catenin signaling pathway; JAK/STAT signaling pathway; glycolysis metabolic pathway; autophagy metabolic pathway

恶性肿瘤已经成为了全球健康的棘手问题。随着癌症患者人数在全球范围内的持续升高, 人们对发现预防和治疗癌症的新方法越来越感兴趣。传统的癌症治疗方法如手术、放疗、化疗虽然给患者生存带来了一定程度的收益, 但均存在着严重的不良反应^[1-2]。分子靶向治疗、免疫检查点抑制剂的临床

疗效更加理想, 但价格昂贵, 且常伴有严重的不良反应^[3-4]。因此, 迫切需要寻找新的方法来优化癌症治疗。植物药材长期以来一直被认为是开发抗癌药物的潜在候选者。肉桂取自干燥的树皮, 性大热, 味辛甘, 具有补火助阳、温通经脉、散寒止痛、引火归元的功效^[5]。肉桂中化学成分复杂, 分为挥发

收稿日期: 2025-08-07

基金项目: 北京肿瘤防治研究会项目 (KY202406004)

作者简介: 杨宏丽, 女, 副主任医师, 研究方向为恶性肿瘤的中医药治疗。E-mail: Dr_yanghl@163.com

*通信作者: 吴熙 E-mail: wuxiamg@163.com

性成分和不挥发性成分两类。挥发性成分主要是挥发油，其中肉桂醛含量最高，其次为丁香酚^[6]。肉桂酸也是挥发油中有效成分之一，在肉桂树干皮的质量分数可高达 0.3047 mg/g^[7]。不挥发性成分包含多酚类、黄酮类、木脂素类、多糖类等^[8]。体内外研究证明，肉桂中活性成分可以抑制癌细胞生长和增殖，干扰癌细胞分裂周期，诱导其凋亡，抑制癌细胞转移和侵袭^[9-12]。肉桂中活性成分在发挥抗肿瘤作用中涉及到了多条信号通路，如丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路、磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路、巨大细胞癌症母细胞/β-连环蛋白 (Wnt/β-catenin) 信号通路、酪氨酸激酶/转录因子 (JAK/STAT) 信号通路、糖酵解代谢通路、自噬代谢通路。本文总结了肉桂中活性成分抗肿瘤作用的信号通路研究进展，为肉桂抗肿瘤作用机制的研究提供参考。

1 MAPK 信号通路

MAPK 通路是一个高度保守的信号通路，它的 4 个最常见的亚蛋白家族包括细胞外信号调节激酶 1/2 (ERK1/2)、c-Jun 氨基末端激酶 (JNK)、p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 MAPK) 和细胞外信号调节激酶 5 (ERK5) 家族。细胞中与 MAPK 相关的 3 种主要信号通路是经典 MAPK 通路、JNK 和 p38 MAPK 通路以及 ERK5 通路。MAPK 通路信号可以影响癌细胞的许多生物过程，通过转导细胞外信号调节不同的细胞活动，包括细胞增殖、分化和凋亡等^[13-15]。Palmioli 等^[16]用富含肉桂多酚的肉桂水醇提取液 (50 μg/mL) 处理 Caco-2、E705 和 SW480 等结肠癌细胞 48 h 后，发现 3 种细胞中全部上调了半胱天冬酶-3 (Caspase-3) 的表达水平，下调了 B 淋巴细胞瘤 2 (Bcl-2) 的表达水平，线粒体内跨膜电位下降，激活了 ERK，增加了 ERK 的磷酸化水平，结果表明细胞凋亡的发生需要激活 ERK 来诱导线粒体膜去极化和激活 Caspase-3 来实现。ERK 是一种保守且广泛表达的丝氨酸/苏氨酸 MAPK，是生长因子和有丝分裂原信号的中心整合者，调节细胞的增殖、存活、分化到细胞迁移的许多功能^[17]。ERK 的激活通常促进细胞增殖，其活性增强是许多癌症发生的标志^[18]。经典 MAPK 通路 (Ras/RAF/MEK/ERK 通路) 的过度激活导致了超过 40% 的癌症病例，但在特定条件下 ERK 激酶还具有促凋亡功能^[19]。肉桂中活性成分通过 ERK 通路在调控细胞存活过程中这种“双面性”行为的分子机制仍有

待进一步研究。

2 PI3K/Akt 信号通路

PI3K/Akt 信号通路对于涉及细胞代谢、凋亡、存活、分化和增殖过程的细胞内信号传导是必不可少的。它的激活与许多类型癌症的发生、发展和转移密切相关。它主要由 PI3K 和 Akt 组成。PI3K 是该通路的关键组成部分，是细胞内脂质激酶家族的成员之一，主要由 p55 和 p85 调控亚基和 p110 催化亚基组成。根据不同的亚基和底物，PI3K 主要分为 3 类。其中由 p85、p110 亚基组成的 PI3K 类发挥的作用最突出。Akt 主要包含 Akt1、Akt2 和 Akt3 3 个亚型。与其他两种亚型相比 Akt1 表达最广泛。PIP3 作为第二信使对 Akt 的磷化至关重要^[20]。此外，Akt 还有多种下游底物，如糖原合成酶激酶 3 (GSK3)、雷帕霉素靶蛋白复合体 (mTORC)、叉头框 O 类家族成员蛋白 (FOXOs) 和环磷腺苷效应元件结合蛋白 (CREB) 等^[21]。Li 等^[22]在人结肠癌 LoVo、SW480 和 HCT116 细胞的体外研究中发现，先用 PI3K/Akt 信号通路的最强激活剂胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 对结肠癌细胞预处理 2 h 以激活 PI3K/Akt 信号通路，然后用肉桂醛 (40 μg/mL) 处理 24 h 后发现，肉桂醛抑制了 IGF-1 诱导 Akt 蛋白和总 PI3K 蛋白的磷酸化表达水平。肉桂醛通过抑制 PI3K/Akt 通路的激活诱导细胞凋亡，抑制结直肠癌细胞的侵袭和黏附，并能够拮抗 IGF-1 对 PI3K/Akt 信号通路的激活。Zhang 等^[9]通过网络药理学和分子对接技术预测出了肉桂醛治疗结直肠癌的潜在靶点是热休克 60 kDa 蛋白 1 (HSPD1)，主要涉及的信号通路包括 MAPK、细胞凋亡、PI3K/Akt 等，并在体外试验中进行了验证。以肉桂醛 (0~160 μmol/L) 处理 HCT116 细胞 24 h，降低了 p38、PI3K、Akt 的磷酸化水平。研究证明肉桂醛是通过抑制 PI3K/Akt 信号通路来增强体外抗结直肠癌活性。

癌症转移是引起疾病恶化和死亡的主要原因。上皮-间质转化 (EMT) 被认为与癌症进展密切相关，并受到多种信号通路的调控，包括 PI3K/Akt 信号通路。在 EMT 过程中，癌细胞变得更加活跃，失去了它们的极性。它们与基底膜重新分离，并进入血流，导致迁移和转移增加。其特征是上皮标志物 E-钙黏蛋白 (E-cadherin) 的减少和间质标志物 N-钙黏蛋白 (N-cadherin) 和波形蛋白 (vimentin) 的增加^[23]。肉桂中活性成分在抑制 EMT 促进癌症转移过程中发挥了重要作用。Wang 等^[24]在 A2780、

SKOV3 人卵巢癌细胞的体外研究中发现, 在 100 ng/mL 表皮生长因子(EGF)刺激下, 癌细胞的 EMT 过程被激活, E-cadherin 减少, N-cadherin 和 vimentin 增加, 然后用 5、10 μg/mL 肉桂醛处理 48 h 可逆转 EGF 激活的 EMT, 并呈现出剂量相关, 可见肉桂醛通过逆转 EMT 抑制了上皮性卵巢癌细胞的迁移和侵袭。为了阐明肉桂醛是否因为抑制 PI3K/Akt 信号通路而逆转了 EMT 进程, 实验采用 Western blotting 检测了 PI3K/Akt 信号通路的磷酸化水平, 结果显示肉桂醛浓度相关抑制 Akt、PI3K 和 mTOR 的磷酸化。以上结果表明, 肉桂醛可以通过抑制 PI3K/Akt 信号通路逆转 EGF 介导的 EMT 过程, 从而抑制人卵巢癌细胞的迁移和侵袭。为了证实肉桂醛是否在体内与体外发挥相同的作用, 研究者建立了皮下异种移植植物裸鼠 A2780 细胞模型。小鼠肝和肺组织石蜡切片的 HE 染色显示, 50 mg/kg 肉桂醛组的 5 只小鼠中有 1 只出现了肝转移, 100 mg/kg 肉桂醛组的小鼠中未出现肝转移, 可见与体外研究结果一致, 肉桂醛在体内可显著抑制卵巢癌细胞的生长和转移。由此可见, 抑制癌细胞中的 EMT 进程是抑制癌症转移的重要手段。mTOR 是 Akt 的下游底物, 而 PI3K/Akt/mTOR 通路是调节细胞增殖、凋亡和分化的关键信号通路。Aggarwal 等^[25]在口腔癌细胞系的研究中发现肉桂水醇提取液 (SCC-9 100 μg/mL, SCC-25 30 μg/mL)、肉桂醛 (SCC-9 40 μmol/L, SCC-25 45 μmol/L) 处理后 48 h 后 NF-κB/p65、COX-2、p110a、CyclinD1、VEGF、Akt、T-mTOR、Ser2448p mTOR 和 Bcl-2 的水平均出现下调, 而 Beclin-1 的水平显著上调, 表明 PI3K/Akt/mTOR 通路的抑制可能是肉桂中活性成分抑制肿瘤细胞生长和进展的潜在机制之一。

3 Wnt/β-catenin 信号通路

Wnt/β-catenin 信号通路是胚胎发育、成体干细胞调控、体内平衡和组织再生必需的进化保守信号通路^[26-27]。临床前和临床证据都证实了 Wnt 在人类疾病, 特别是癌症的发生、发展中起着至关重要的作用^[28]。到目前为止, 在 Wnt 配体家族中已经鉴定出 19 种糖蛋白以旁分泌或自分泌方式发挥作用, 并表现出不同的表达方式^[29]。Wu 等^[30]应用氯化钴建立了一个缺氧体外模型, 并且证实了 100 μmol/L 氯化钴处理人非小细胞肺癌细胞 A549、Y7MLC-90 和 NCI-H1299 24 h 后诱导出的缺氧刺激了 EMT 进程和 Wnt 通路的激活。以 40 μg/mL 肉桂醛处理有

效地终止了 EMT 进展和 Wnt/β-catenin 通路的激活。在异种移植瘤 (A549 细胞) 小鼠体内发现肉桂醛 (50、100 mg/kg) 通过抑制 Wnt 信号通路诱导了细胞凋亡和逆转了 EMT 进程。免疫组化结果显示, 肿瘤组织中 Bcl-2/相关的 X 蛋白 (Bax)、切割的聚腺苷二磷酸-核糖聚合酶 (PARP) 和 E-cadherin 表达增高, N-cadherin、vimentin、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、血管内皮生长因子 (VEGF) 和 β-catenin 表达降低。凋亡蛋白的上调伴随着 EMT 相关蛋白和 Wnt 通路的组分下调。在体内研究中同样证实了肉桂醛的治疗作用是通过抑制 Wnt/β-catenin 通路来诱导细胞凋亡和逆转 EMT 过程。

4 JAK/STAT 信号通路

尽管 JAK/STAT 通路结构简单, 仅包括细胞因子、受体、JAK 和 STAT, 但它调节着广泛的生物功能, 如细胞增殖、分化、迁移和凋亡。JAK/STAT 通路已经成为治疗癌症的一个有吸引力的靶点^[31]。Geng 等^[32]用 25、45、65 μg/mL 肉桂醛处理 SGC-7901 和 HGC-27 人胃癌细胞 48 h 后, 细胞生长能力和迁移能力随着肉桂醛质量浓度的增加变得越来越差, 早期和晚期凋亡水平也明显升高。应用网络药理学方法和分子对接技术对其发生的机制进行预测, 发现肉桂醛和 JAK2 之间存在着潜在的结合关系。GO 和 KEGG 分析认为细胞凋亡可能是肉桂醛抑制胃癌细胞的主要途径。进一步研究证实了肉桂醛显著降低了 SGC-7901 和 HGC-27 中 JAK2 和 STAT3 的表达, 且呈剂量相关, 同时 Bcl-2 表达减少, Bax 表达增加。提示肉桂醛可能通过抑制 JAK2/STAT3 通路的活性来提高胃癌细胞的凋亡水平, 抑制胃癌细胞的增殖和迁移。

5 糖酵解代谢通路

过度增殖是癌细胞最重要的恶性行为之一。在增殖过程中, 癌细胞的能量代谢途径被重塑, 由三羧酸循环转变为有氧糖酵解。即便在富氧条件下, 癌细胞也更倾向于糖酵解而不是氧化磷酸化。在调控有氧糖酵解的酶中, 丙酮酸脱氢酶激酶 (PDHK) 被认为是抑制癌症的潜在靶点^[33]。肉桂中活性成分可以通过抑制糖酵解代谢而发挥抗肿瘤作用。Lee 等^[34]研究发现, 肉桂水提液处理人肺癌 A549 和 H1299 细胞和小鼠 Lewis 肺癌细胞 4 h, 0、5、10、50、100 μg/mL 肉桂水提液处理后以浓度相关方式显著降低了 PDHK 的活性, 减少了乳酸产量和增加了 ROS 产量。进一步研究发现肉桂水提液中的肉

桂酸是抑制 PDHK 活性的主要成分。在肉桂酸 250 mmol/L 的剂量下对 A549 和 Lewis 肺癌细胞处理 24 h 没有明显的细胞毒性。然而, 当用肉桂酸孵育肺癌细胞 48、72 h 时, 这些细胞系的生长受到了肉桂酸的抑制, 并呈剂量和时间相关。这意味着肉桂水提液是通过抑制 PDHK 活性改变癌细胞的代谢状态, 从而诱导癌细胞凋亡。Srivastava 等^[35]用 40、80 μmol/L 肉桂醛处理 U87eGFP 细胞 (胶质母细胞瘤细胞 U87 细胞的衍生细胞) 后, ROS 和凋亡细胞增加。为了进一步分析可能受到影响的关键实体, 研究者采用 2D 凝胶电泳和质谱分析方法进行了蛋白质谱分析, 发现在下调的蛋白中, 丙酮酸激酶 (PKM2) 和磷酸甲羟戊酸激酶的表达下调。PKM2 是糖酵解途径的关键酶。癌细胞不仅能够利用糖酵解通路的中间产物为合成代谢提供原料, 而且糖酵解途径导致的乳酸增加可以为癌细胞提供了一个酸性成长环境, 有利于其浸润和转移^[36]。磷酸甲羟戊酸激酶在细胞增殖和免疫通路中发挥着重要作用。脑肿瘤起始细胞 (BTIC) 是通过甲羟戊酸途径发生的代谢来维持生长。因此, 肉桂醛处理对 U87eGFP 胶质母细胞瘤细胞的活力有深远的影响。肉桂醛降低了磷酸甲羟戊酸激酶表达可能对 BTIC 的生长有抑制作用, 从而可能预防这种毁灭性癌症的复发, 并提供有益的治疗效果。而 BTIC 是通过 Myc 调节的甲戊酸途径维持的。值得注意的是, 关键的癌蛋白 Myc 已经被证明是一个难以被抑制的靶点, 并且目前被认为是不可用药的。因此, 为了规避这一问题, 可以考虑通过降低磷酸甲戊酸激酶来影响 Myc 控制的甲羟戊酸途径, 作为肉桂中活性成分抑制癌细胞增殖中的作用的策略之一。在实体肿瘤中观察到的代谢显著异质性和细胞可塑性使代谢抑制剂不可能作为单一的有效癌症治疗方法, 但两种或两种以上药物同时抑制不同代谢途径的联合治疗可以被认为是减少不良反应和防止复发的一种策略。因此, 肉桂中活性成分的复杂性为对抗癌症提供了新的治疗方向。

6 自噬代谢通路

自噬是细胞降解和回收蛋白质、细胞器以维持细胞内稳态的一个重要过程, 细胞内容物被膜结合的结构 (自噬囊泡) 重新包围, 最终与溶酶体融合。在这些囊泡中, 细胞内容物被分解成小分子。一般情况下, 自噬对细胞具有保护作用^[37]。Kim 等^[38]以肉桂醛 (50 μg/mL) 处理 MKN-45 和 MKN-74 人胃

癌细胞 24 h, 抑制了细胞的生长、迁移和侵袭能力, 促进了凋亡。为了确定肉桂醛是否调控胃癌细胞的自噬, 研究者进行了 Western blotting 方法分析以确定自噬相关基因的表达。结果显示其有效下调了自噬相关基因 p62 的表达, 上调了 ATG5、Beclin-1 和 LC3-II 的表达。进一步研究发现肉桂醛是通过抑制组蛋白甲基转移酶 (G9a) 与 Beclin-1 和 LC3B 启动子的结合以及 Bcl-2-Beclin-1 的解离来介导自噬细胞死亡。G9a 通常与 LC3B 启动子结合, 参与细胞的发育、分化、周期合成和自噬死亡的过程^[39]。而 Bcl2 和 Beclin-1 都是细胞自噬死亡的中枢调节因子, Bcl2 过表达可抑制 Beclin-1 相关的自噬。HDAC 抑制剂可抑制组蛋白甲基转移酶如 G9a 和 EZH2, 调节赖氨酸组蛋白 H3 的 4、9 和 27 残基位点的甲基化。肉桂醛通过表观遗传修饰诱导了胃癌细胞的自噬性死亡。Aggarwal 等^[26]在研究中发现, 以 IC₅₀ 剂量肉桂醛处理口腔癌 SCC-4 细胞 48 h 后, 细胞中出现了自噬标志物酸性囊泡状细胞器, 表明肉桂醛诱导口腔癌细胞发生了自噬。

但是, 自噬在多种疾病中起着双重作用^[40-41]。如在癌症发生的早期阶段, 自噬通过自身调控和氧化应激反应等帮助维持基因组的完整性, 抑制组织损伤和炎症, 发挥抑制癌症的作用^[42]。然而, 在癌症发展的晚期, 自噬可将营养物质提供给癌细胞, 并促进其免疫逃逸 (通过促进癌细胞表面主要组织相容性复合体-I 的降解^[43]) 等。因此, 实验研究不应局限于自噬的单一功能 (如保护性、致死性或介导单一死亡模式), 而应关注肉桂中活性成分通过自噬在调节细胞死亡方面的灵活性, 并探索癌症中自噬转换的潜在机制。

7 结语

肉桂是一种古老且安全的植物药材, 可以用水 (醇) 提取溶液, 又可以分离出单一活性成分如肉桂醛、肉桂多酚、肉桂酸等用于临床治疗。肉桂中活性成分具有抗炎、抗菌、抗氧化、抗癌等多种药理作用, 在调控癌症的发生、发展以及转移过程中涉及了多种信号通路, 具有多通路、多靶点的特点^[44]。因此, 在治疗复杂和多因素的癌症方面具有独特的优势, 有很大的治疗前景。未来的研究应该优先开发具有选择性信号通路调节作用的肉桂活性成分衍生产品, 研发出安全、有效的多靶点抗癌植物新药。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Dilalla V, Chaput G, Williams T, *et al*. Radiotherapy side effects: Integrating a survivorship clinical lens to better serve patients [J]. *Curr Oncol*, 2020, 27(2): 107-112.
- [2] Knezevic C E, Clarke W. Cancer chemotherapy: The case for therapeutic drug monitoring [J]. *Ther Drug Monit*, 2020, 42(1): 6-19.
- [3] Udagawa C, Zembutsu H. Pharmacogenetics for severe adverse drug reactions induced by molecular-targeted therapy [J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(10): 3445-3457.
- [4] Johnson D B, Nebhan C A, Moslehi J J, *et al*. Immune-checkpoint inhibitors: Long-term implications of toxicity [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(4): 254-267.
- [5] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 142.
- [6] 陈珏锡, 张俊丰, 李源栋, 等. 无溶剂微波萃取肉桂精油及成分分析 [J]. 现代食品, 2021, 37(8): 258-265.
- [7] 方琴, 徐吉银, 丁平, 等. 高效液相色谱法测定肉桂不同部位中肉桂酸的含量 [J]. 中药新药与临床药理, 2004, 15(6): 412-414.
- [8] 安迎凤, 李根林, 吴宿慧, 等. 肉桂及其有效成分治疗神经退行性疾病的研究进展 [J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(9): 2282-2288.
- [9] Zhang W, Lei W, Shen F, *et al*. Cinnamaldehyde induces apoptosis and enhances anti-colorectal cancer activity via covalent binding to HSPD1 [J]. *Phytother Res*, 2024, 38(10): 4957-4966.
- [10] Petrocelli G, Farabegoli F, Valerii M C, *et al*. Molecules present in plant essential oils for prevention and treatment of colorectal cancer (CRC) [J]. *Molecules*, 2021, 26(4): 885.
- [11] Chu S C, Hsieh Y S, Hsu L S, *et al*. Cinnamaldehyde decreases the invasion and u-PA expression of osteosarcoma by down-regulating the FAK signalling pathway [J]. *Food Funct*, 2022, 13(12): 6574-6582.
- [12] 董莹莹, 李威. 肉桂醛对子宫内膜癌 Ishikawa 细胞增殖、凋亡与侵袭的影响 [J]. 解剖科学进展, 2021, 27(2): 248-251.
- [13] Guo X, Ding X, Dong J. Dichotomy of the BSL phosphatase signaling spatially regulates MAPK components in stomatal fate determination [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 2438.
- [14] Kent O A, Saha M, Coyaud E, *et al*. Haploinsufficiency of RREB1 causes a nooman-like RASopathy via epigenetic reprogramming of RAS-MAPK pathway genes [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4673.
- [15] Brägelmann J, Lorenz C, Borchmann S, *et al*. MAPK-pathway inhibition mediates inflammatory reprogramming and sensitizes tumors to targeted activation of innate immunity sensor RIG-I [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 5505.
- [16] Palmioli A, Forcella M, Oldani M, *et al*. Adjuvant effect of cinnamon polyphenolic components in colorectal cancer cell lines [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(22): 16117.
- [17] Lavoie H, Gagnon J, Therrien M. ERK signalling: A master regulator of cell behaviour, life and fate [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(10): 607-632.
- [18] Sugiura R, Satoh R, Takasaki T. ERK: A double-edged sword in cancer. ERK-dependent apoptosis as a potential therapeutic strategy for cancer [J]. *Cells*, 2021, 10(10): 2509.
- [19] Yuan J, Dong X, Yap J, *et al*. The MAPK and AMPK signalings: Interplay and implication in targeted cancer therapy [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 113.
- [20] Rai S N, Dilnashin H, Birla H, *et al*. The role of PI3K/Akt and ERK in neurodegenerative disorders [J]. *Neurotox Res*, 2019, 35(3): 775-795.
- [21] Peng Y, Wang Y, Zhou C, *et al*. PI3K/Akt/mTOR pathway and its role in cancer therapeutics: Are we making headway? [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 819128.
- [22] Li J, Teng Y, Liu S, *et al*. Cinnamaldehyde affects the biological behavior of human colorectal cancer cells and induces apoptosis via inhibition of the PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(3): 1501-1510.
- [23] Huang Y, Hong W, Wei X. The molecular mechanisms and therapeutic strategies of EMT in tumor progression and metastasis [J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 129.
- [24] Wang Y, Li Y, Wang L, *et al*. Cinnamaldehyde suppressed EGF-induced EMT process and inhibits ovarian cancer progression through PI3K/AKT pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 779608.
- [25] Aggarwal S, Bhadana K, Singh B, *et al*. *Cinnamomum zeylanicum* extract and its bioactive component cinnamaldehyde show anti-tumor effects via inhibition of multiple cellular pathways [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 918479.
- [26] Aros C J, Vijayaraj P, Pantoja C J, *et al*. Distinct spatiotemporally dynamic Wnt-secreting niches regulate proximal airway regeneration and aging [J]. *Cell Stem Cell*, 2020, 27(3): 413-429.e4.
- [27] Jung Y S, Park J I. Wnt signaling in cancer: Therapeutic targeting of Wnt signaling beyond β -catenin and the destruction complex [J]. *Exp Mol Med*, 2020, 52(2): 183-191.
- [28] Chatterjee A, Paul S, Bisht B, *et al*. Advances in targeting the WNT/ β -catenin signaling pathway in cancer [J]. *Drug Discov Today*, 2022, 27(1): 82-101.
- [29] Moti N, Yu J, Boncompain G, *et al*. Wnt traffic from endoplasmic reticulum to filopodia [J]. *PLoS One*, 2019,

- 14(2): e0212711.
- [30] Wu C, Zhuang Y, Jiang S, et al. Cinnamaldehyde induces apoptosis and reverses epithelial-mesenchymal transition through inhibition of Wnt/β-catenin pathway in non-small cell lung cancer [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2017, 84: 58-74.
- [31] Philips L, Wang Y, Cheon H, et al. The JAK-STAT pathway at 30: Much learned, much more to do [J]. *Cell*, 2022, 185(21): 3857-3876.
- [32] Geng Y, Yang S, Liu Z H, et al. Cinnamaldehyde regulates the migration and apoptosis of gastric cancer cells by inhibiting the Jak2/Stat3 pathway [J]. *Dig Dis Sci*, 2024, 69(8): 2875-2882.
- [33] Anwar S, Shamsi A, Mohammad T, et al. Targeting pyruvate dehydrogenase kinase signaling in the development of effective cancer therapy [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021, 1876(1): 188568.
- [34] Lee E J, Chung T W, Lee J H, et al. Water-extracted branch of *Cinnamomum cassia* promotes lung cancer cell apoptosis by inhibiting pyruvate dehydrogenase kinase activity [J]. *J Pharmacol Sci*, 2018, 138(2): 146-154.
- [35] Srivastava S, Patil K, Thompson E W, et al. Disruption of glioblastoma multiforme cell circuits with cinnamaldehyde highlights potential targets with implications for novel therapeutic strategies [J]. *Cells*, 2023, 12(9): 1277.
- [36] Pavlova N N, Zhu J, Thompson C B. The hallmarks of cancer metabolism: Still emerging [J]. *Cell Metab*, 2022, 34(3): 355-377.
- [37] Liu S, Yao S, Yang H, et al. Autophagy: Regulator of cell death [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(10): 648.
- [38] Kim T W. Cinnamaldehyde induces autophagy-mediated cell death through ER stress and epigenetic modification in gastric cancer cells [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(3): 712-723.
- [39] Rao V K, Ow J R, Shankar S R, et al. G9a promotes proliferation and inhibits cell cycle exit during myogenic differentiation [J]. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44(17): 8129-8143.
- [40] Singh S S, Vats S, Chia A Y, et al. Dual role of autophagy in hallmarks of cancer [J]. *Oncogene*, 2018, 37(9): 1142-1158.
- [41] Niu X, You Q, Hou K, et al. Autophagy in cancer development, immune evasion, and drug resistance [J]. *Drug Resist Updat*, 2025, 78: 101170.
- [42] Barnard R A, Regan D P, Hansen R J, et al. Autophagy inhibition delays early but not late-stage metastatic disease [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2016, 358(2): 282-293.
- [43] Yamamoto K, Venida A, Yano J, et al. Autophagy promotes immune evasion of pancreatic cancer by degrading MHC-I [J]. *Nature*, 2020, 581(7806): 100-105.
- [44] Banerjee S, Banerjee S. Anticancer potential and molecular mechanisms of cinnamaldehyde and its congeners present in the cinnamon plant [J]. *Physiologia*, 2023, 3(2): 173-207.

[责任编辑 解学星]