

## · 综述 ·

## 中药萜类化合物抗白血病的药理作用研究进展

韩国坐<sup>1</sup>, 王秋红<sup>1,2\*</sup>

1. 黑龙江中医药大学 药学院, 黑龙江 哈尔滨 150000

2. 广东药科大学 中药学院, 广东 广州 510006

**摘要:** 白血病是造血系统中最常见的恶性克隆性疾病, 已成为威胁全球人类健康的重大疾病。中药萜类化合物为广泛存在的天然异戊二烯代谢产物, 具有显著生物活性。中药萜类化合物抗白血病作用主要通过调控多种信号通路诱导细胞凋亡、抑制细胞增殖、细胞性铁死亡和促进细胞分化等关键机制实现。总结了中药萜类化合物抗白血病的药理作用研究进展, 旨在为中药治疗白血病提供依据和研究方向。

**关键词:** 萜类化合物; 白血病; 细胞凋亡; 细胞增殖; 细胞性铁死亡; 细胞分化

**中图分类号:** R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2025)09-2378-05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.09.039

## Research progress on anti-leukemia of traditional Chinese medicine terpenoids

HAN Guozuo<sup>1</sup>, WANG Qihong<sup>1,2</sup>

1. College of Pharmacy, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150000, China

2. School of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China

**Abstract:** Leukemia is the most common malignant clonal disease in the hematopoietic system, and has become a major disease threatening global human health. Traditional Chinese medicine terpenoids are widely natural isoprene metabolites, with significant biological activity. The anti-leukemia effect of traditional Chinese medicine terpenoids is mainly achieved through key mechanisms, such as regulating multiple signaling pathways to induce cell apoptosis, inhibit cell proliferation, induce ferroptosis, and promote cell differentiation. This article summarizes the research progress on the pharmacological effects of traditional Chinese medicine terpenoids on leukemia, aiming to provide a basis and research direction for treatment of leukemia with traditional Chinese medicine.

**Key words:** terpenoids; leukemia; cell apoptosis; cell proliferation; ferroptosis; cell differentiation

白血病是造血系统中最常见的恶性克隆性疾病, 已成为威胁全球人类健康的重大疾病。白血病的核心病理特征在于白血病干细胞的病理性自我更新失控, 导致脾脏功能异常和结构改变, 表现为脾肿大、免疫功能减退<sup>[1-2]</sup>。2022 年全球新发白血病病例高达 48.7 万例, 死亡 30.5 万例, 已经构成重大公共卫生负担<sup>[3]</sup>。当前白血病的主要治疗策略为放疗、化疗结合靶向治疗、免疫治疗的综合方案, 但仍面临病情复发、严重的不良反应、耐药性等问题<sup>[2]</sup>。此外, 白血病的发生发展涉及遗传、环境、免

疫等多重因素的复杂交互作用, 使得精准锁定核心致病机制变得异常困难<sup>[4]</sup>。中药萜类化合物为广泛存在的天然异戊二烯代谢产物, 因其在抗病毒、抗氧化、调节代谢、抗肿瘤等方面的显著生物活性而受到重点关注<sup>[5-6]</sup>。中药萜类化合物抗白血病作用主要通过调控多种信号通路诱导细胞凋亡、抑制细胞增殖、细胞性铁死亡和促进细胞分化等关键机制实现。本文总结了中药萜类化合物抗白血病的药理作用研究进展, 旨在为中药治疗白血病提供依据和研究方向。

收稿日期: 2025-06-01

基金项目: 国家重点研发计划项目(2018YFC1707100); 黑龙江省“头雁”团队项目(黑龙江省头雁行动领导小组文件[2019]5号)

作者简介: 韩国坐(2003—), 四川人, 硕士研究生, 研究方向为中药学。E-mail: gyz639417@163.com

\*通信作者: 王秋红(1969—), 女, 黑龙江哈尔滨人, 教授, 从事中药炮制研究与开发工作。E-mail: qhwang688@sina.com

## 1 诱导细胞凋亡

细胞凋亡是机体维持内环境稳态的重要生物学过程，其分子机制主要涉及线粒体凋亡途径、死亡受体通路的协同调控。

### 1.1 内源性途径

线粒体作为细胞能量代谢、凋亡调控的核心细胞器，通过活跃的氧化磷酸化满足癌细胞的高能耗需求，其异常活跃的氧化代谢（代谢重编程）在癌细胞快速增殖提供生物合成前体的同时导致活性氧（ROS）持续累积，形成促癌微环境<sup>[7]</sup>。从雷公藤中分离的天然二萜类化合物雷公藤内酯可通过转录抑制抗凋亡蛋白 X 连锁凋亡抑制蛋白（XIAP）的表达，促进其半胱天冬酶（Caspase）依赖性降解，并显著下调 B 淋巴细胞瘤 2（Bcl-2）家族关键成员 Mcl-1 蛋白水平<sup>[8]</sup>。分子研究表明，雷公藤内酯可诱导线粒体膜电位去极化，促进细胞色素 C 向胞质释放，进而激活 Caspase-9/Caspase-3 级联反应，证实雷公藤内酯可诱导白血病细胞发生 Caspase 依赖性凋亡<sup>[9]</sup>。李晓文等<sup>[10]</sup>研究穿心莲内酯对急性淋巴细胞白血病的作用机制发现，穿心莲内酯作用于急性淋巴细胞白血病细胞 24 h 后，Caspase-3、Caspase-7 和 Bax 表达水平上调，同时降低 Bcl-2 水平和线粒体膜电位，而穿心莲内酯在给药荷瘤鼠后，肿瘤组织内 Caspase-3 蛋白增加，证实穿心莲内酯可通过双重调控 Bcl-2 家族蛋白平衡激活 Caspase 级联反应，进而引发肿瘤细胞程序性死亡。

可见萜类化合物通过直接破坏线粒体膜完整性和精准调控 Bcl-2 家族平衡规避了传统化疗药物对 DNA 的随机损伤，具有高选择性优势。未来的研究发现应利用癌细胞线粒体代谢亢进的特点，设计“促凋亡-抑代谢”双功能萜类衍生物，开发线粒体靶向纳米载体（如 TPP 修饰），提升药物在线粒体基质中的蓄积浓度。

### 1.2 外源性途径

死亡受体与相应配体结合后，募集并激活起始 Caspase 形成死亡诱导信号复合体（DISC），进而激活效应 Caspase，触发不可逆的凋亡程序（如 DNA 断裂、细胞骨架解体）。Wang 等<sup>[11]</sup>发现 K562 细胞经紫杉醇负载胶束处理 24 h 后，发现 Bcl-2 的表达下调，B 淋巴细胞瘤相关 X 蛋白（Bax）、Caspase-3、Caspase-9 和聚腺苷酸二磷酸核糖转移酶-1（PARP-1）的表达增加，表明紫杉醇负载胶束诱导的细胞凋亡与凋亡信号有关。16、32、64 μmol/L 丹

参酮 II<sub>A</sub> 作用于 NB4 细胞 24 h 后，Caspase-9、Caspase-3 和 PARP-1 的表达水平升高<sup>[12]</sup>。此外，Zhang 等<sup>[13]</sup>也检测到 40 μmol/L 丹参酮 II<sub>A</sub> 可上调 U937 细胞中 Caspase-3 活性和 Bax 水平，同时下调 Bcl-2 表达，提示丹参酮 II<sub>A</sub> 能够显著诱导白血病细胞凋亡。Won 等<sup>[14]</sup>研究发现，在 20 μmol/L 23-羟基熊果酸处理的 HL-60 细胞中，观察到细胞色素 C 释放、线粒体膜电位破坏以及 Bcl-2/Bax 比值失衡；同时，FasL、Fas 和 FADD 蛋白表达上调，并激活起始 Caspase 形成 DISC。体外实验表明，经过 2.5、5.0、7.5 μmol/L 小白菊内酯处理急性髓系白血病细胞 18 h 后，可显著激活 p53 凋亡靶基因，并增加细胞内 ROS，提示小白菊内酯能够抑制核因子-κB（NF-κB）信号通路<sup>[15]</sup>。Xia 等<sup>[16]</sup>发现 10、20 μg/mL 乳香酯酸处理髓系白血病细胞 24 h 后，死亡受体 DR4、DR5 表达水平升高，同时线粒体膜电位降低，Bid 蛋白水解，p53 激活，Caspase-8 激活，进一步验证乳香酯酸通过增加髓系白血病细胞内的死亡受体蛋白水平和间接激活 Caspase-8 诱导其凋亡。董静等<sup>[17]</sup>研究发现，ig 给予 H22 荷瘤小鼠 1.25、2.50、5.00 mg/kg 齐墩果酸 10 d 后，小鼠肿瘤细胞中 Bcl-2 蛋白表达下调，同时机体免疫力得到改善。

综上所述可见萜类化合物通过直接激活死亡受体、解除生存信号抑制和强化下游凋亡执行，形成多层次促凋亡网络。基于死亡受体靶向在克服耐药中的关键作用，应研发能通过直接激活 DR4/DR5 的特定萜类化合物（如乳香酯酸），规避癌细胞常见的线粒体凋亡缺陷（如 Bcl-2 过表达），为耐药白血病提供新策略。

## 2 抑制细胞增殖

白血病细胞在基因突变和骨髓微环境异常的共同作用下，通过激活细胞周期调控通路得以持续进入分裂增殖周期<sup>[18]</sup>。这种失控性增殖导致大量未成熟细胞在骨髓等造血组织中异常蓄积，形成恶性克隆，竞争性抑制正常造血细胞的增殖空间。值得注意的是，异常细胞增殖作为白血病发生、发展的核心机制，其相关信号通路的靶向干预已成为当前极具前景的治疗策略，通过特异性阻滞肿瘤细胞周期进程可有效重建造血微环境稳态<sup>[19]</sup>。Xia 等<sup>[20]</sup>使用 15、30、45、60 μmol/L 人参皂苷 Rh<sub>2</sub>、Rg<sub>3</sub> 处理 Jurkat 细胞 24 h 后，发现人参皂苷 Rh<sub>2</sub>、Rg<sub>3</sub> 能抑制细胞活力，并通过诱导线粒体 ROS 过多抑制细胞增殖。藻黄素是一种天然存在的类胡萝卜素，可通

过下调 cyclin D1、cyclin D2 和细胞周期蛋白依赖性激酶 4 (CDK4) 的表达阻滞细胞周期,降低细胞活力,增加细胞毒性,抑制细胞增殖<sup>[21]</sup>。马立威等<sup>[22]</sup>研究发现,当采用 10  $\mu\text{mol/L}$  12-去氧佛波醇-13-棕榈酸酯作用处理 HL-60 细胞 24 h 后, p-FoxO3a、p-Akt 的蛋白表达水平呈现显著下调趋势,说明 12-去氧佛波醇-13-棕榈酸酯通过抑制磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路活性,进而阻断白血病细胞增殖过程。1.25、2.50、5.00、10.00  $\mu\text{mol/L}$  冬凌草甲素处理 Jurkat 细胞 24 h 后, Brg1、C-myc 蛋白表达呈现浓度相关下调,而 P53 表达则升高,提示冬凌草甲素可能通过抑制 Brg1 的表达抑制肿瘤细胞增殖<sup>[23]</sup>。钟思思<sup>[24]</sup>研究乌苏烷三萜类化合物 3 $\beta$ ,19 $\alpha$ -二羟基乌苏-12-烯-23,28-二羧酸抗白血病作用机制,发现 1、5、10  $\mu\text{g/mL}$  质量浓度下能够降低上调 PARP、Caspase-3、Bax 的表达,同时下调 Bcl-2, NF- $\kappa$ B p65 的表达水平,提示 3 $\beta$ ,19 $\alpha$ -二羟基乌苏-12-烯-23,28-二羧酸可能通过调控 NF- $\kappa$ B 信号通路、线粒体途径发挥抗白血病效应。异土木香内酯 (0、10、15、20  $\mu\text{mol/L}$ ) 处理 K562/A02 细胞后,细胞内 ROS 积累、Bcl-2/Bax 值下调,同时细胞色素 C 和活化的凋亡蛋白 Caspase-9、Caspase-3、PARP 表达增加,提示异土木香内酯主要经由 Caspase 依赖性凋亡途径抑制细胞增殖<sup>[25]</sup>。

总的来说,萜类化合物通过靶向周期调控蛋白、PI3K/Akt 通路和死亡执行模块 (Caspases、Bcl-2 家族) 形成多维度抗白血病增殖网络。未来需要聚焦体内药效验证、靶向递送系统开发,以推动其临床转化。

### 3 细胞性铁死亡

细胞性铁死亡是一种由脂质过氧化和质膜破裂引发的程序性细胞死亡形式,核心特征包括铁代谢紊乱、脂质过氧化物在细胞膜上的异常积累、谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4) 信号通路的抑制<sup>[26-27]</sup>。Catanzaro 等<sup>[28]</sup>研究紫苏醛抗白血病的作用机制,发现紫苏醛能够增加细胞内脂质 ROS 含量,并呈时间相关降低谷胱甘肽 (GSH)、GPX4 的表达,说明紫苏醛能够诱导白血病细胞铁死亡。Chen 等<sup>[29]</sup>发现 5、10、15  $\mu\text{mol/L}$  茯苓酸 A 处理 T-ALL 细胞 24 h 后,线粒体嵴减少,线粒体萎缩,膜密度升高,同时铁调节蛋白 2 (IRP2) 和丙二醛 (MDA) 含量增加, FTH、GSH 和 GPX4 的表达水平降低,说明茯苓酸 A 能够诱导白血病细胞铁死亡。双氢青蒿素以

5、10、20  $\mu\text{mol/L}$  作用于 T-ALL 细胞 48 h 后能够降低细胞内 GSH、GPX4、SLC7A11 水平,并上调 MDA、ATF4 和 CHOP 的表达水平,表明双氢青蒿素通过抑制 SLC7A11 并激活内质网应激介导的 ATF4-CHOP 信号通路诱导 T-ALL 细胞铁死亡<sup>[30]</sup>。

可见萜类化合物以 GPX4 抑制为核心,通过铁超载、SLC7A11 失活、细胞器损伤等多维度机制诱导白血病细胞铁死亡,其多靶点特性为开发抗白血病新药奠定基础,但需深化体内研究、耐药机制探索。

### 4 诱导细胞分化

在成人造血系统中,胸骨、髌骨、股骨近端红骨髓内的多能造血干细胞通过精密的分化级联反应持续生成各类血细胞<sup>[31]</sup>。当 GATA 转录因子家族、TAL-1/SCL、ETS 家族成员以及 c-Myb 等关键调控元件发生表观遗传修饰异常或功能失调时,将导致造血干细胞分化停滞,形成白血病干细胞池。这种分化阻滞不仅造成了未成熟髓系/淋巴系前体细胞的恶性增殖,更通过占据骨髓生态位抑制了正常造血,引发临床常见的全血细胞减少症<sup>[32]</sup>。Wang 等<sup>[33]</sup>研究发现白头翁皂苷 A 能够以剂量和时间相关的方式促进白血病细胞向成熟方向分化。经白头翁皂苷 A 处理后,白血病细胞的胞质核比增加,嗜碱性胞质减少, CD34<sup>+</sup>原始细胞群被清除,同时 CD15、p-ERK 的表达上调,表明白头翁皂苷 A 可能通过细胞外信号调节激酶/丝裂原活化蛋白激酶 (ERK/MAPK) 信号通路诱导癌细胞终末分化。Jiang 等<sup>[34]</sup>使用 25、50、100、200  $\mu\text{g/mL}$  人参皂苷 Rd 处理急性髓系白血病细胞 72 h 后,发现细胞内 p-GSK-3 $\beta$ 、p-ERK 蛋白和 GATA 结合蛋白 1 (GATA-1) 的表达水平显著上调,而 200 mg/kg 人参皂苷 Rd 在给药荷瘤裸鼠 28 d 后,肿瘤组织 WT1 水平显著降低, GATA-1 显著升高,这表明人参皂苷 Rd 的抗白血病活性可能与调控 ERK/糖原合成酶激酶-3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ) 信号通路有关。Moradzadeh 等<sup>[35]</sup>采用 10  $\mu\text{mol/L}$  藏红花素处理急性早幼粒细胞,发现表达 CD11b 和 CD14 的分化细胞数量增加,表达 CD34 或 CD33 的未成熟细胞数量减少,表明藏红花素导致白血病细胞向粒细胞型分化。

可见萜类化合物可通过激活 ERK/MAPK、GSK-3 $\beta$  等信号通路上调分化相关蛋白 (如 CD15、GATA-1),并清除原始细胞标志物 (如 CD34),有效逆转白血病细胞的分化停滞,促进其向终末成熟阶段定向分化。

## 5 结语

中药萜类化合物在白血病治疗中展现出独特的优势和潜力,其多靶点、多通路的调控机制为克服传统化疗的局限性提供了新思路。本文总结了萜类化合物在白血病治疗中的分子机制,揭示了其在诱导细胞凋亡、抑制增殖、促进分化、逆转耐药等方面的协同作用。然而萜类化合物的临床转化面临关键瓶颈,即其固有的低水溶性和代谢不稳定性导致口服吸收率差、体内生物利用度不足<sup>[36]</sup>。为此,通过分子结构优化(如引入亲水性基团或构建前药系统<sup>[37]</sup>)或采用新型递送技术(如纳米载体包封<sup>[38]</sup>)进行化学改造,成为突破现有局限、增强药理活性和靶向效率的重要研究方向。经修饰的三萜类化合物常表现出更强的抗肿瘤活性,其活性显著受特定构象或取代基团影响,如五环三萜环A中引入2-亚甲基-3-氧代基可增强活性<sup>[39]</sup>,C-3位引入特定取代基(如胺基)也能显著提升抗白血病细胞活性<sup>[40]</sup>。考虑到萜类化合物的有效性,未来的研究可能包括但不限于整合多组学技术明确关键靶点和临床前毒性,并优先推进高活性化合物如雷公藤甲素、紫杉醇、小白菊内酯的临床前研究,探索其与传统疗法或免疫治疗的协同效应。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] 杨文华. 中医药治疗急性白血病述评 [J]. 北京中医药大学学报, 2023, 46(10): 1454-1460.
- [2] Preisler H D. The leukemias [J]. *Dis Mon*, 1994, 40(10): 525-579.
- [3] Bray F, Laversanne M, Sung H, *et al*. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263.
- [4] González-Herrero I, Rodríguez-Hernández G, Luengas-Martínez A, *et al*. The making of leukemia [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(5): 1494.
- [5] 方莎仪, 闵建新, 颜冬梅, 等. 萜类化合物治疗非小细胞肺癌作用及机制研究进展 [J/OL]. 中药药理与临床 [2025-03-19]. <https://doi.10.13412/j.cnki.zyyj.20250318.003>.
- [6] 毛景欣, 杜鑫, 李艳. 倍半萜类化合物抗肝癌作用机制研究进展 [J]. 中国药房, 2025, 36(3): 379-384.
- [7] Al Ageeli E. Alterations of mitochondria and related metabolic pathways in leukemia: A narrative review [J]. *Saudi J Med Med Sci*, 2020, 8(1): 3-11.
- [8] Wang P, Song J H, Song D K, *et al*. Role of death receptor

and mitochondrial pathways in conventional chemotherapy drug induction of apoptosis [J]. *Cell Signal*, 2006, 18(9): 1528-1535.

- [9] Xu T, Zhu Y, Ge S, *et al*. The roles of TPL in hematological malignancies [J]. *Hematology*, 2023, 28(1): 2231765.
- [10] 李晓文, 周越菡, 邓健志, 等. 穿心莲内酯对急性淋巴细胞白血病细胞的生长抑制及凋亡诱导作用 [J]. 中国病理生理杂志, 2020, 36(6): 977-984.
- [11] Wang Y, Zhou L, Xiao M, *et al*. Nanomedicine-based paclitaxel induced apoptotic signaling pathways in A562 leukemia cancer cells [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2017, 149: 16-22.
- [12] Pan Y, Chen L, Li R, *et al*. Tanshinone IIa induces autophagy and apoptosis via PI3K/Akt/mTOR axis in acute promyelocytic leukemia NB4 cells [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 3372403.
- [13] Zhang Y, Geng Y, He J, *et al*. Tanshinone IIa induces apoptosis and autophagy in acute monocytic leukemia via downregulation of PI3K/Akt pathway [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(5): 2995-3006.
- [14] Won J H, Chung K S, Park E Y, *et al*. 23-Hydroxyursolic acid isolated from the stem bark of *Cussonia bancoensis* induces apoptosis through Fas/Caspase-8-dependent pathway in HL-60 human promyelocytic leukemia cells [J]. *Molecules*, 2018, 23(12): 3306.
- [15] Guzman M L, Rossi R M, Karnischky L, *et al*. The sesquiterpene lactone parthenolide induces apoptosis of human acute myelogenous leukemia stem and progenitor cells [J]. *Blood*, 2005, 105(11): 4163-4169.
- [16] Xia L, Chen D, Han R, *et al*. Boswellic acid acetate induces apoptosis through caspase-mediated pathways in myeloid leukemia cells [J]. *Mol Cancer Ther*, 2005, 4(3): 381-388.
- [17] 董静, 吴勃岩, 刘艳秋, 等. 齐墩果酸对H22荷瘤小鼠肿瘤组织中细胞凋亡相关蛋白表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(14): 129-131.
- [18] Collins S J. The HL-60 promyelocytic leukemia cell line: Proliferation, differentiation, and cellular oncogene expression [J]. *Blood*, 1987, 70(5): 1233-1244.
- [19] Jude C D, Gaudet J J, Speck N A, *et al*. Leukemia and hematopoietic stem cells: Balancing proliferation and quiescence [J]. *Cell Cycle*, 2008, 7(5): 586-591.
- [20] Xia T, Wang Y N, Zhou C X, *et al*. Ginsenoside Rh2 and Rg3 inhibit cell proliferation and induce apoptosis by increasing mitochondrial reactive oxygen species in human leukemia Jurkat cells [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(6): 3591-3598.
- [21] Kim K N, Heo S J, Kang S M, *et al*. Fucoxanthin induces

- apoptosis in human leukemia HL-60 cells through a ROS-mediated Bcl-xL pathway [J]. *Toxicol In Vitro*, 2010, 24(6): 1648-1654.
- [22] 马立威, 陈哲, 王文豹, 等. 狼毒大戟中二萜类化合物 DP 抗白血病的的作用机制研究 [J]. 中国药房, 2023, 34(7): 825-831.
- [23] 叶珍珍, 薛飞龙, 丁文评, 等. 冬凌草甲素通过下调 Brg1 表达抑制 Jurkat 细胞生长 [J]. 中国当代儿科杂志, 2017, 19(11): 1208-1212.
- [24] 钟思思. 乌苏烷三萜类化合物 RA 对 K562 细胞增殖和凋亡的影响及其逆转 K562/ADM 细胞耐药的研究 [D]. 南昌: 南昌大学, 2017.
- [25] 官永海, 张小旦, 蔡虹, 等. 异土木香内酯通过 caspase 依赖凋亡途径抑制 K562/A02 细胞增殖 [J]. 中国实验血液学杂志, 2017, 25(1): 110-114.
- [26] Gou X, Tang X, Liu C, *et al.* Ferroptosis: A new mechanism of traditional Chinese medicine for treating hematologic malignancies [J]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1469178.
- [27] Lyu T, Li X, Song Y. Ferroptosis in acute leukemia [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2023, 136(8): 886-898.
- [28] Catanzaro E, Turrini E, Kerre T, *et al.* Perillaldehyde is a new ferroptosis inducer with a relevant clinical potential for acute myeloid leukemia therapy [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 154: 113662.
- [29] Chen L, Fang W, Liu J, *et al.* Poricoic acid A (PAA) inhibits T-cell acute lymphoblastic leukemia through inducing autophagic cell death and ferroptosis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 608: 108-115.
- [30] Tang N, Liu X, Liu Y, *et al.* Dihydroartemisinin induces ferroptosis in T cell acute lymphoblastic leukemia cells by downregulating SLC7A11 and activating the ATF4-CHOP signaling pathway [J]. *Oncol Lett*, 2024, 28(1): 337.
- [31] Madan V, Koeffler H P. Differentiation therapy of myeloid leukemia: Four decades of development [J]. *Haematologica*, 2021, 106(1): 26-38.
- [32] Morceau F, Chateauvieux S, Orsini M, *et al.* Natural compounds and pharmaceuticals reprogram leukemia cell differentiation pathways [J]. *Biotechnol Adv*, 2015, 33(6 Pt 1): 785-797.
- [33] Wang T, Gong F, Zhang R, *et al.* Pulsatilla saponin A induces differentiation in acute myeloid leukemia *in vitro* [J]. *Hematology*, 2016, 21(3): 182-186.
- [34] Jiang Y X, Zhao Y N, Yu X L, *et al.* Ginsenoside Rd induces differentiation of myeloid leukemia cells via regulating ERK/GSK-3 $\beta$  signaling pathway [J]. *Chin J Integr Med*, 2024, 30(7): 588-599.
- [35] Moradzadeh M, Ghorbani A, Erfanian S, *et al.* Study of the mechanisms of crocetin-induced differentiation and apoptosis in human acute promyelocytic leukemia cells [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(2): 1943-1957.
- [36] Lasoń E. Topical administration of terpenes encapsulated in nanostructured lipid-based systems [J]. *Molecules*, 2020, 25(23): 5758.
- [37] Neelakantan S, Nasim S, Guzman M L, *et al.* Aminoparthenolides as novel anti-leukemic agents: Discovery of the NF-kappaB inhibitor, DMAPT (LC-1) [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19(15): 4346-4349.
- [38] Nasim S, Crooks P A. Antileukemic activity of aminoparthenolide analogs [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18(14): 3870-3873.
- [39] Huang L R, Luo H, Yang X S, *et al.* Enhancement of antibacterial and anti-tumor activities of pentacyclic triterpenes by introducing exocyclic  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketone moiety in ring A [J]. *Med Chem Res*, 2014, 23: 4631-4641.
- [40] da Silva E F, de Vargas A S, Willig J B, *et al.* Synthesis and antileukemic activity of an ursolic acid derivative: A potential co-drug in combination with imatinib [J]. *Chem Biol Interact*, 2021, 344: 109535.