

葫芦素抗肿瘤作用及其机制研究进展

宫辰¹, 杨冰^{2, 3, 4}, 周钰通^{2, 3, 4}, 王泽凡^{2, 3, 4}, 付庆¹, 韩慧玲¹, 单淇^{2, 3, 4*}, 周福军^{2, 3, 4*}

1. 天津中医药大学, 天津 300193

2. 释药技术与药代动力学国家重点实验室(天津药物研究院), 天津 300301

3. 天津市中药质量标志物重点实验室, 天津 300301

4. 天津药物研究院, 天津 300301

摘要: 葫芦素具有四环素葫芦烷核骨架并且高度氧化, 现代药理研究表明其具有抗肿瘤、保肝、抗炎、提高机体免疫等多种生物活性, 其中葫芦素B、葫芦素D、葫芦素E、葫芦素I、雪胆甲素、雪胆乙素有抗肿瘤活性, 对肝癌、乳腺癌、前列腺癌、肺癌及其他肿瘤细胞均有诱导凋亡、抑制增殖的药理作用; 能够通过调节信号转导及转录活化因子3 (STAT3)、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 和其他信号通路、阻滞细胞周期、影响细胞骨架等, 发挥抗肿瘤作用, 对部分恶性肿瘤的治疗药物开发具有深远意义。

关键词: 葫芦素; 抗肿瘤; 药理作用; 葫芦素B; 葫芦素D; 葫芦素E; 葫芦素I

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2023) 02-0452-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.02.029

Research progress on the pharmacological effects and mechanisms of cucurbitacin against tumors

GONG Chen¹, YANG Bing^{2, 3, 4}, ZHOU Yutong^{2, 3, 4}, WANG Zefan^{2, 3, 4}, FU Qing¹, HAN Huiling¹, SHAN Qi^{2, 3, 4}, ZHOU Fujun^{2, 3, 4}

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. State Key Laboratory of Drug Delivery and Pharmacokinetics, (Tianjin Institute of Pharmaceutical Research), Tianjin 300301, China

3. Tianjin Key Laboratory of Quality Marker of Traditional Medicine, Tianjin 300301, China

4. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300301, China

Abstract: Cucurbitacin has tetracycline cucurbitane nuclear skeleton and is highly oxidized. Modern pharmacological studies have shown that it has various biological activities such as anti-tumor, liver protection, anti-inflammatory, and improving the body's immunity, among which cucurbitacin B, cucurbitacin D, cucurbitacin E, cucurbitacin I, hemslecin A and 23,24-dihydrocucurbitacin F have anti-tumor activities. It can induce apoptosis and inhibit proliferation of liver cancer, breast cancer, prostate cancer, lung cancer and other tumor cells. By regulating signal transduction and transcriptional activation factor 3 (STAT3), mitogen activated protein kinase (MAPK) and other signaling pathways, blocking cell cycle and affecting cytoskeleton, it can play an anti-tumor role, which has far-reaching significance for the development of therapeutic drugs for some malignant tumors.

Key words: cucurbitacin; antitumor; pharmacological action; cucurbitacin B; cucurbitacin D; cucurbitacin E; cucurbitacin I

肿瘤是现代临床的重大疾病, 其中恶性肿瘤对患者危害最大, 48.4% 恶性肿瘤新增患者和 57.3% 恶性肿瘤死亡发生在亚洲, 恶性肿瘤也成为中国最

主要的死亡原因和高致病性疾病^[1-2]。目前临床上对于恶性肿瘤的治疗仍没有好方法, 不良反应限制抗肿瘤药物疗效的发挥。现已有青蒿素、白花舌蛇

收稿日期: 2022-10-13

基金项目: 释药技术与药代动力学国家重点实验室(天津药物研究院)开放课题资助项目(010161003)

第一作者: 宫辰, 女, 硕士研究生, 研究方向为中药新药研发。E-mail: joanagc@163.com

*共同通信作者: 单淇, 男, 博士, 研究方向为天然药物新药研发。E-mail: shanq@tjpr.com

周福军, 女, 研究员, 硕士生导师, 研究方向为中药新药研发。E-mail: zhoufj@tjpr.com

草、人参皂苷等中药及中药提取物应用于肿瘤治疗,并取得一定效果^[3]。葫芦素是从甜瓜蒂 *Cucumis melo* L. 和葫芦科等其他科属植物中提取的苦味苷元成分,化学式为 $C_{30}H_{42}O$,属于四环三萜类化合物并且高度氧化;根据其侧链差异分为12类,为葫芦素 A~T^[3-4]。葫芦素类化合物有抗肿瘤、保肝、抗炎、提高机体免疫等多种生物活性^[5],已有研究证明葫芦素 B (cucurbitacin B)、葫芦素 D (cucurbitacin D)、葫芦素 E (cucurbitacin E)、葫芦素 I (cucurbitacin I)、雪胆甲素 (25-acetoxy-23, 24-dihydrocucurbitacin F, 又称 hemslecin A)、雪胆乙素 (23, 24-dihydrocucurbitacin F) 等具有明显的抗肿瘤活性,具有良好的研究前景^[6]。临床上应用的葫芦素片的主要成分为68%葫芦素 B、11%葫芦素 D、4%葫芦素 E,用于湿热毒盛所致迁延性肝炎、慢性肝炎及原发性肝癌的辅助治疗^[7]。本文综述了近年来葫芦素的抗肿瘤作用机制和药理作用的研究进展,以期后续葫芦素的开发利用提供理论依据。

1 葫芦素的抗肿瘤作用

药理研究表明葫芦素类化合物具有良好的抗肿瘤活性,主要通过调节相关通路信号表达,抑制癌细胞的增殖、调节细胞凋亡,进而在抗肝癌、肺癌、乳腺癌、前列腺癌等肿瘤中发挥作用。

1.1 肝癌

葫芦素 B 可抑制肝癌 HepG2 细胞在体内外的生长增殖和迁移,诱导细胞凋亡。付康^[8]进行了体外细胞实验,用不同浓度葫芦素 B 处理肝癌 HepG2 细胞,当浓度大于 $5 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 后肿瘤细胞活力明显下降, $100 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时肿瘤细胞已经失活;进行细胞划痕实验,发现 $5 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 葫芦素可以有效抑制 HepG2 细胞迁移;对 HepG2 细胞进行双重染色后进行数据分析,发现凋亡细胞的比例与葫芦素 B 浓度呈正相关。

Zhang 等^[9]进行体外细胞实验,用噻唑蓝 (MTT) 法检测,结果显示葫芦素 B 浓度在 $0.1 \sim 100 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 以剂量和时间相关的方式抑制 HepG2 肝癌细胞活力, $1.66 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 作用 48 h, $0.52 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 作用 78 h 可达到 50% 抑制率;通过蛋白质印迹法 (Western blotting) 测定葫芦素 B 处理对磷酸化信号转导及转录活化因子 3 (p-STAT3) 表达的影响,结果葫芦素 B 以剂量相关的方式抑制信号转导及 STAT3 磷酸化,用 $10 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 浓度的葫芦素 B 处理 24 h 后几乎完全抑制 STAT3 磷酸化。昌友权^[10]进行了 H22 肝细胞癌小鼠体内实验,葫芦素 B 高剂量 ($2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) 组对于癌细胞的抑制率达 41.5%,与空

白组比较差异显著,并且剂量在 $0.5 \sim 2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 内对 H22 细胞的抑制率与浓度呈正相关。

葫芦素 E 可以破坏肝癌 HepG2 细胞的细胞骨架,抑制细胞活性,诱导细胞凋亡。沈杭等^[11]进行了体外细胞实验,MTT 法检测肝癌细胞活性,结果显示葫芦素 E 浓度在 $50 \sim 200 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 对 HepG2 细胞生长的抑制率与浓度呈正相关,并且与空白组比较有显著差异;用激光共聚焦显微镜进行观察,发现药物处理组的细胞骨架被破坏;运用 Western blotting 法检测细胞凋亡中心蛋白 Caspase-3 的活化水平,也与浓度呈正相关。李艳春等^[12]用流式细胞术检测,结果显示用 $100 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 葫芦素 E 处理的 BEL7402 和 HepG2 细胞,处于 G_2/M 期的细胞比例明显增加;用 Western blotting 法检测, $100 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 葫芦素 E 作用 12、24 h 可下调细胞周期素依赖激酶 1 (Cdk1) 的表达, p21 蛋白表达增多。Liu 等^[13]研究表明葫芦素 E 对肝癌 Huh7 细胞也有抑制作用,且生长抑制率与浓度呈正相关。

葫芦素 I 可以促进肝癌 HepG2 细胞凋亡并抑制其增殖,吴思思等^[14]进行体外细胞实验,用 2-(2-甲氧基-4-硝基苯)-3-(4-硝基苯)-5-(2,4-二硝基苯)-2H-四唑单钠盐 (CCK-8) 法检测 HepG2 肝癌细胞增殖,葫芦素 I 作用后 24、48、72 h 的半数抑制浓度 (IC_{50}) 分别为 0.77 、 0.15 、 $0.03 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 并且在 $0 \sim 72 \text{ h}$ 、 $0.1 \sim 10 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 葫芦素 I 抑制 HepG2 细胞的增殖作用与浓度及处理时间呈正相关;用双染色结合流式细胞术检测细胞凋亡, 0.1 、 1.0 、 $10.0 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 葫芦素 I 处理组的细胞凋亡率分别为 $(57.39 \pm 2.58)\%$ 、 $(72.87 \pm 3.55)\%$ 、 $(71.19 \pm 3.90)\%$, 并且与对照组有显著差异。王成志等^[15]进行体外细胞实验,运用流式细胞术检测细胞周期, $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 葫芦素 I 使肝癌细胞周期阻滞在 G_2 期;运用 Hoechst33342 染色检测细胞凋亡,结果表明 $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 葫芦素 I 处理后可以使肿瘤细胞凋亡。

葫芦素 D 在体外也可通过诱导细胞周期阻滞,进而诱导肝癌 Hep3B 细胞凋亡,其作用与时间和剂量呈正相关^[16]。

1.2 肺癌

雪胆甲素可以抑制肺癌 NCI-H460 细胞和 A549 细胞增殖,诱导其凋亡;通过抑制 STAT3 的磷酸化,抑制丝切蛋白 (cofilin) 磷酸化,阻滞肺癌细胞细胞周期于 G_2/M 期。陈育林等^[17-18]进行体外细胞活性实验,雪胆甲素对肺癌细胞系 NCI-H460 和 A549 的 IC_{50} 分别为 108.3 、 $224.9 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 并且与空白组比

较有显著差异;运用双染细胞凋亡检测试剂标记后细胞流式仪检测,雪胆甲素浓度在 $400 \sim 1\,600 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 与肿瘤细胞凋亡率呈正相关,NCI-H460细胞的凋亡率由4.3%增长到30.3%,而A549细胞的凋亡率由2.4%增加到24.6%;进行细胞周期实验,雪胆甲素浓度在 $400 \sim 1\,600 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 内,随着浓度增加, G_2/M 期细胞比例不断增加,NCI-H460细胞 G_2/M 期比例由22.2%增加到45.3%,而A549细胞 G_2/M 期比例由26.5%增加到51.2%;进行Western blotting实验,结果表明雪胆甲素能抑制细胞STAT3和丝切蛋白磷酸化。高申等^[19]也进行了类似实验,结果相同;值得一提的是,对于细胞周期实验,6.25、12.5、25 $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 雪胆甲素作用48 h,A549细胞97%以上阻滞于 G_1/G_0 和S期,说明雪胆甲素不仅可以阻滞肺癌细胞周期于 G_2/M 期,还可以阻滞于 G_1/G_0 和S期。

葫芦素B通过抑制蛋白磷酸酶2A癌性抑制因子(CIP2A)/蛋白激酶B(Akt)通路,抑制肺癌A549细胞的增殖和迁移;使细胞周期阻滞于 G_2/M 期并诱导细胞凋亡;抑制STAT3途径下调Bcl-2蛋白,王菊辉等^[20]在体外运用细胞增殖实验(MTS)法检测,发现葫芦素B在 $0 \sim 80 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 内抑制肿瘤增殖作用与浓度呈正相关;用碘化丙啶(PI)染色法检测细胞周期,24、48 h后进行检测,葫芦素B在 $0 \sim 80 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$,随着浓度的增加,处于 G_2/M 期细胞的比例逐渐增加;用流式细胞仪检测细胞凋亡,细胞凋亡与葫芦素B浓度及作用时间呈正相关。杨锐等^[21]也进行了类似的体外细胞实验,结果显示葫芦素B对吉非替尼耐药(GR)的非小细胞肺癌(NSCLC)细胞也有相同的药理作用。

葫芦素I通过破坏肺癌A549细胞肌动蛋白而抑制非受体型酪氨酸蛋白激酶2(JAK2)/STAT3磷酸化,改变了JAK/STAT信号,导致肺癌细胞周期停滞,抑制其增殖和并促进细胞凋亡。Guo等^[22]进行体外细胞实验,运用Western blotting法检测到葫芦素I在 $0.1 \sim 10 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 呈剂量相关地抑制肺腺癌A549细胞中STAT3的磷酸化。

1.3 乳腺癌

葫芦素B可抑制乳腺癌MCF-7细胞增殖,诱导其凋亡,诱导自噬,进而抑制肿瘤生长。黄擎擎^[23]进行体外细胞Hoechst33258染色凋亡实验,结果表明 $20 \sim 100 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 葫芦素B与乳腺癌MCF-7细胞凋亡率呈正相关;进行黄酰罗丹明B(SRB)实验,葫芦素B浓度大于 $50 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 可明显抑制乳腺癌

MCF-7细胞增殖,并呈现与浓度和时间正相关;进行Western blotting实验检测微管轻链I蛋白(LC3), $20 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 葫芦素B可明显升高LC3-II与LC3-I的比值,葫芦素B可诱导肿瘤细胞自噬,且与浓度呈正相关。Wakimoto等^[24]体外细胞实验表明葫芦素B能有效抑制所有乳腺癌细胞的增殖,抑制MDA-MB-231细胞生长的半数有效浓度(EC_{50})为 $3.03 \times 10^{-8} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$;进行小鼠在体实验,采用 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 葫芦素B,每周ip给药3次,每周用卡尺测量法监测肿瘤体积,结果发现葫芦素B能有效抑制MDA-MB-231肿瘤细胞生长,因此葫芦素B无论是体内还是体外对乳腺癌细胞均有抗增殖活性。

葫芦素E引起乳腺癌细胞 G_2/M 期阻滞,抑制乳腺癌细胞Bcap-37和MDA-MB-231细胞的生长增殖,并诱导细胞凋亡,蓝天等^[25]进行体外细胞MTT法实验,发现葫芦素E浓度为 $0 \sim 100 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 可以显著抑制乳腺癌细胞Bcap-37和MDA-MB-231细胞生长增殖,抑制作用与浓度呈正相关;运用流式细胞仪测定细胞凋亡率,也与浓度($0 \sim 100 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$)和时间(24、48、72 h)呈正相关;进行细胞周期分布检测, $10 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 葫芦素E处理24 h后Bcap-37和MDA-MB-231细胞在 G_2/M 期的百分率分别达到44%和48%。Zhang等^[26]进行了小鼠体内实验,荧光标记乳腺癌细胞,30 d后与对照组比较,治疗组肿瘤转移率显著下降了70%,与对照组比较有显著差异,可见葫芦素E抑制乳腺癌细胞迁移也有一定的作用。

葫芦素D在体外可抑制人乳腺癌细胞株Walker256增殖、促进其凋亡,在体内对大鼠乳腺癌骨转移瘤亦有生长抑制作用。史若诗等^[27]进行体外细胞实验, $8 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 葫芦素D作用24 h,肿瘤细胞凋亡率可达到73%,抑制率可达65%;给肿瘤模型小鼠ip葫芦素D $0.75、1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,结果转移瘤的体积均减小,并且与浓度呈正相关。

1.4 前列腺癌

葫芦素B通过抑制细胞周期素(cyclin)B1蛋白的表达,使前列腺癌DU145细胞 G_2 期进入M期受阻,抑制其增殖,发挥抗癌作用。张萌等^[28]进行体内细胞实验,运用MTT法检测细胞增殖,葫芦素B浓度 $0 \sim 12.5 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $0 \sim 72 \text{ h}$ 时间内对前列腺癌DU145细胞均有抑制作用,并且抑制率与浓度和时间呈正相关;用PI单染流式细胞仪检测细胞周期,处于 G_2/M 期的细胞与葫芦素B的浓度和作用时间呈正相关;流式细胞仪双标记法检测细胞凋亡率,浓度在 $0.1 \sim 1.0 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 与细胞凋亡率呈正相关;

Western blotting 结果显示 0.1 、 $1.0 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 葫芦素 B 作用 DU145 细胞 24 h 后, 细胞周期素 B1 蛋白表达下降。

雪胆乙素通过破坏肌动蛋白细胞骨架, 引发丝切蛋白去磷酸化并表现为浓度相关, 丝切蛋白-肌动蛋白(actin)聚集体的形成以及大量处于活化状态的丝切蛋白, 引起前列腺癌 PC-3 细胞 G_2/M 期阻滞, 抑制癌细胞的增殖。任帅等^[29-30]进行体外细胞实验, 雪胆乙素 $40 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 作用 48 h 组对癌细胞抑制率可以达到 69.7%, 随着药物浓度 ($0\sim 200 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 升高, 抑制率明显增强, 并呈现一定的浓度相关; 细胞周期处于 G_2/M 期的细胞与雪胆乙素的浓度呈正相关。

葫芦素 D 引起前列腺癌细胞阻滞在 G_2/M 期, 抑制其增殖, 抑制癌细胞生长并诱导其凋亡。Sikander 等^[31]进行体外细胞实验, 采用 MTT 法检测细胞增殖, $0.1\sim 1.0 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 葫芦素 D 处理后明显抑制了 DU145 细胞的增殖, 并且与浓度呈正相关; 采用流式细胞仪进行分析, 葫芦素 D 浓度为 0.5 、 $1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 处理后的 DU145 细胞在 G_2/M 期呈剂量相关地增加。

1.5 其他肿瘤

葫芦素 B 对喉癌、骨肉瘤、胃癌细胞均有抑制增殖作用, 诱导其凋亡。刘亭彦等^[32]进行体外细胞实验和小鼠体内实验, MTT 法检测发现葫芦素 B 在浓度 $0\sim 100 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时可以显著抑制喉癌细胞 Hep-2 细胞增殖; 通过流式细胞仪分析细胞周期和凋亡实验, 发现葫芦素 B 浓度在 $0\sim 10 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 随着浓度增加 G_2/M 期细胞比例和 Hep-2 细胞凋亡率均不断增加, 并呈剂量和时间 ($0\sim 24 \text{ h}$) 正相关; 动物体内实验观察喉癌裸鼠移植瘤的抑制生长情况, 将 30 只肿瘤模型小鼠随机分为 5 组 (对照组、低剂量组、中剂量组、高剂量组、多西紫杉醇组), 每组 6 只, 尾 iv 给药 14 d 后, 给药组均有抑瘤作用, 并且中高剂量组比多西紫杉醇组效果明显, 表明葫芦素 B 在体内外对喉癌均有抑制作用。

喻婷婷等^[33]进行体内细胞实验, 运用结晶紫染色实验检测骨肉瘤 143B 细胞的增殖能力, 抑制率与葫芦素 B 的浓度 ($0\sim 40 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$) 和作用时间 ($0\sim 48 \text{ h}$) 呈正相关; 流式细胞术法检测葫芦素 B 对 143B 细胞凋亡和细胞周期的影响, 随着葫芦素 B 作用浓度 ($10\sim 40 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$) 增加, G_2/M 期细胞比例不断增加; 采用 Western blotting 法检测葫芦素 B 处理后对 143B 细胞中兔抗人 Akt 信号通路活性的影响,

30 、 $40 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 葫芦素 B 处理组 143B 细胞中磷酸化蛋白激酶 B(p-Akt) 蛋白的表达水平明显下降。

文君等^[34]进行体内细胞实验, 运用双染法检测细胞凋亡, $0.15 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 葫芦素 B 处理 24 h 后, MGC803 细胞的凋亡率从 3.48% 增加到 23.03%, SGC7901 细胞的凋亡率从 3.41% 增加到 23.49%; MTT 法检测葫芦素 B 对这 2 种细胞增殖的影响, 抑制率与葫芦素 B 的浓度 ($0\sim 0.6 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 和作用时间 ($0\sim 48 \text{ h}$) 呈正相关。

此外, 葫芦素 E 通过破坏结肠癌 Caco-2 细胞骨架, 抑制肿瘤细胞迁移与增殖。李丽等^[35]用 CCK-8 法检测葫芦素 E 对体外结肠癌细胞增殖的影响, 结果显示增殖抑制率与葫芦素 E 的浓度 ($0\sim 10 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 和作用时间 ($0\sim 72 \text{ h}$) 呈正相关; 荧光标记法检测对细胞骨架 F-肌动蛋白 (F-actin) 的影响, $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 葫芦素 E 作用后肿瘤细胞细胞骨架 F-肌动蛋白逐渐出现丝束断裂、棒状及溶解等现象。

综上, 葫芦素 B、葫芦素 E、葫芦素 I、葫芦素 D 在体内外均表现出良好的抗肿瘤作用, 对肝癌、乳腺癌、肺癌、前列腺癌、喉癌、骨肉瘤、结肠癌和其他肿瘤细胞均有抑制增殖、诱导凋亡的药理作用。

2 葫芦素抗肿瘤作用机制

2.1 影响肿瘤细胞的信号传导通路

葫芦素对多种信号通路均有一定的调节作用, 其中以 STAT3 通路的研究最为广泛, 已有研究表明葫芦素对多种肿瘤细胞的 STAT3 通路有明确的抑制作用; 此外, 葫芦素对肿瘤细胞的抑制作用还通过调控丝裂原活化蛋白激酶 (MAPKs) 信号通路及磷脂酰肌醇-4, 5-二磷酸 3-激酶 (PI3K)/Akt 信号传导通路等共同发挥作用。

2.1.1 STAT3 信号通路 STAT3 是细胞内重要的信号传递分子, 主要参与接受信号并将其传递于细胞核, 调控其下游基因的转录。STAT3 在细胞增殖和分化中起至关重要的作用, 在许多肿瘤组织中高度表达和持续活化, 持续活化的 STAT3 可以上调多种与细胞增殖和凋亡相关的基因表达^[36-37]。此外, 高度活化的 STAT3 信号通路可以上调基质金属蛋白酶类 (MMPs) 的表达和活性, MMPs 是降解基底膜和细胞外基质成分的关键酶, 基底膜以及细胞外基质的降解是肿瘤细胞侵袭与转移过程中至关重要的步骤, 基底膜的破坏标志着肿瘤发生侵袭^[38]; STAT3 可调控血管内皮生长因子 (VEGF) 基因表达, 上调其转录, 诱导肿瘤内血管生成。VEGF 在肿瘤细胞中高表达, 与内皮细胞膜受体结合, 激活内

皮细胞受体相关酪氨酸激酶,促进内皮细胞增殖与迁移,进而促进新生血管的形成,细胞恶性转化过程中STAT3与VEGF可能存在正反馈机制^[39-41]。因此STAT3可能通过以上机制促进肿瘤细胞的增殖与肿瘤的侵袭与转移,抑制STAT3信号传导通路可以抑制肿瘤生长,具体机制见图1。

何臣等^[20]探讨葫芦素B对非小细胞肺癌H1975细胞凋亡的作用,使用Western blotting法测定STAT3、B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)蛋白表达,结果发现葫芦素B通过抑制STAT3信号活化下调Bcl-2蛋白表达,从而诱导H1975细胞凋亡;文君等^[34]通过检测葫芦素B对胃癌细胞MGC803和SGC7901细胞株增殖的影响,采用Western blotting法检测信号通路蛋白表达情况;分子对接模拟葫芦素B与STAT3的结合作用,结果发现葫芦素B能直接结合STAT3并且阻断其活化,从而抑制细胞核内靶基因的转录和表达,产生抗肿瘤作用。但是Chan等^[42]发现葫芦素B对白血病K562细胞中STAT3通路的抑制作用与浓度和作用时间有关,只有适当的浓度和时间有作用,其他浓度和时间无抑制STAT3通路作用,提示可能是葫芦素B有其他作用靶点,并且作用时间早于STAT3信号通路。王成志等^[15]运用Western blotting和实时荧光定量逆转录聚合酶链反应(qRT-PCR)检测抗凋亡因子及其相关信号分子蛋白和mRNA表达变化,结果发现葫芦素I抑制了STAT3的激活,下调抗凋亡蛋白Mcl-1蛋白和生存蛋白(survivin)的mRNA的表达,从而导致细胞凋亡,发挥抗肿瘤作用。Al-Harbi等^[43]研究发现葫芦素I 20 nmol·L⁻¹可以抑制乳腺肿瘤中最主要的细胞乳腺

肌成纤维细胞(CAF)中的STAT3信号转导通路正反馈环,从而使细胞持续失活。Liu等^[13]研究发现,葫芦素E通过抑制肝癌细胞Huh7的JAK2和STAT3磷酸化以及STAT3核易位从而显著抑制JAK2/STAT3通路。Ku等^[36]研究发现葫芦素D可以抑制多柔比星耐药的MCF7乳腺癌(MCF7/ADR)细胞STAT3信号通路的转录活性,抑制STAT3核转位,从而抑制MCF7/ADR细胞中的STAT3信号通路,诱导细胞周期阻滞和凋亡。崔译文等^[16]也发现葫芦素D可抑制STAT3的磷酸化,降低其核转移、影响其转录活性,从而抑制肿瘤细胞增殖,诱导肿瘤细胞凋亡。因此,葫芦素类化合物对多种肿瘤细胞对STAT3信号转导通路均有抑制作用,并且抑制作用多样,可能不是单一作用而是共同作用。

可见葫芦素类化合物葫芦素B、葫芦素E等可通过抑制STAT3通路的信号传导及STAT3转录,抑制肿瘤细胞增殖,同时诱导肿瘤细胞凋亡,最终发挥抗肿瘤作用。

2.1.2 蛋白激酶(MAPK)信号转导通路 MAPK信号通路又称有丝分裂原激活蛋白激酶信号通路,是参与细胞增殖、分化、迁移和凋亡的重要信号通路,主要包括细胞外的信号调节激酶(ERK)-1/2、Jun氨基末端激酶(JNK)、p38蛋白和细胞外信号调节的激酶5(ERK5)途径。其中ERK-1/2、p38和ERK5途径明确对肿瘤细胞有明确的调控作用^[44],具体机制见图2。

Zheng等^[45]研究发现葫芦素B以浓度相关的方式调控神经母细胞瘤(NB)细胞中的JNK和p38途径的MAPK通路,并使细胞外ERK失活,同时也能

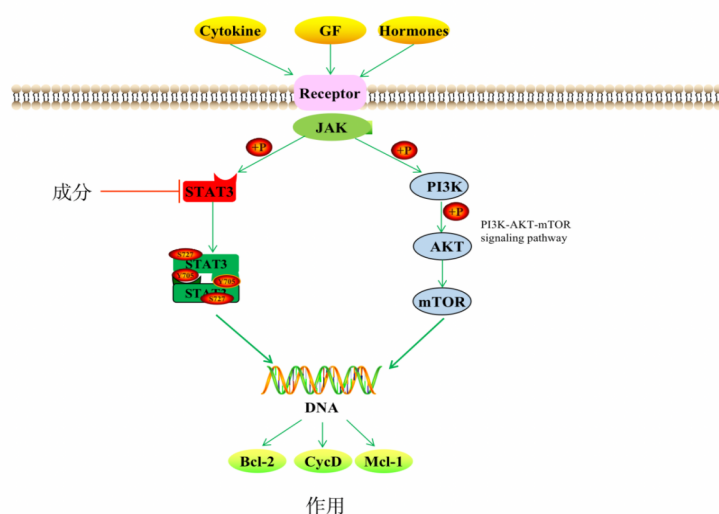


图1 STAT3/JAK和PI3K/Akt/mTOR信号通路作用机制

Fig. 1 Mechanism of action of STAT3/JAK and PI3K/Akt/mTOR signaling pathways

通过抑制细胞周期素B1蛋白的表达,使前列腺癌细胞周期阻滞于G₂/M期,其中细胞周期素B1是细胞周期调控基因,是进入G₂/M检测点的关键因子,其在G₁期表达很低,S期和G₂期逐渐升高,G₂/M期转变时达到高峰,抑制细胞周期素B1蛋白的表达可以使细胞周期阻滞于G₂/M期,抑制细胞过度增殖。

任帅等^[29]研究发现雪胆素乙促进p21Cip1蛋白的表达,下调周期蛋白细胞周期素A的表达,进而使前列腺癌细胞阻滞于G₂/M期;值得注意的是雪胆素乙处理的细胞中p21Cip1的表达与p53基因的表型呈现相关性,p53基因缺失型细胞会影响p21Cip1的表达,其中p53基因能调控细胞凋亡,激活的p53可以促进下游蛋白p21Cip1的表达,引起细胞周期阻滞。刘彦等^[32]研究发现葫芦素B可以抑制细胞周期素B1的表达,使喉癌细胞Hep-2的G₂/M期阻滞,并且与葫芦素B的浓度和时间呈正相关。Sikander等^[31]研究发现葫芦素D可以使前列腺癌细胞中的p21和p27蛋白上调,从而抑制CDKs的活性,使细胞周期阻滞于G₂/M期,从而抑制前列腺癌细胞的增殖。Dandawate等^[37]发现葫芦素B和葫芦素I诱导结肠癌G₂/M细胞周期阻滞,显著下调细胞周期蛋白B1和CDK1;还影响了参与细胞从S期向G₂/M过渡的蛋白质:细胞周期蛋白A2、CDK2、Wee1和细胞分裂周期蛋白25C抗体(CDC25C),导致细胞凋亡。

2.3 影响细胞骨架

细胞骨架主要由以下3种蛋白质组成:微管蛋白、肌动蛋白和形成中间丝的蛋白质,参与细胞的运动、黏附、形态改变、有丝分裂和凋亡等多种生命活动。细胞骨架的重排是恶性肿瘤转移中必需的一步,并且起核心作用;细胞骨架以特定的方式参与信号传导;细胞骨架的深度重组是细胞凋亡的必经过程^[48]。

李丽等^[35]研究表明葫芦素E可以使结肠癌Caco-2细胞的丝切蛋白的蛋白表达明显降低,其中丝切蛋白是肌动蛋白解聚因子(ADF)丝切蛋白家族的成员,用以调节肌动蛋白动力学,当丝切蛋白被转移到线粒体时会导致线粒体功能障碍,从而破坏细胞骨架。Yin等^[49]研究表明葫芦素B能使细胞形态发生明显的变化,可以破坏胶质母细胞瘤细胞和肺癌细胞的细胞骨架结构,包括细胞中的F-肌动蛋白和微管,同时也抑制了细胞的迁移。Yang等^[50]研究表明葫芦素B可以诱发多发性骨髓瘤细胞的丝切蛋白去磷酸化。Momma等^[51]研究表明葫芦素E

可以通过破坏肌动蛋白细胞骨架,使G-肌动蛋白裂解聚集,以及F-肌动蛋白裂解聚集,从而抑制细胞的生长。

3 结语

葫芦素类化合物在肿瘤治疗过程中具有良好的活性,对其药理机制研究具有重要的现实意义。葫芦素类化合物对肝癌、肺癌、乳腺癌、前列腺癌等多种恶性肿瘤均有良好的治疗作用,其中对葫芦素B、葫芦素E、葫芦素D、葫芦素I等研究较为广泛;它们主要通过调控STAT3、MARK、PI3K/Akt、Notch、NF-κB等通路的信号转导,释放相应的细胞因子,阻滞肿瘤细胞周期以及影响肿瘤细胞骨架等,进而抑制肿瘤细胞增殖,诱导肿瘤细胞凋亡,最终发挥抗肿瘤作用。

葫芦素通过多途径,多靶点调控发挥抗肿瘤药理作用,但是目前对葫芦素的抗肿瘤机制研究尚不全面,对于葫芦素抗肿瘤作用的临床应用还不够充足,基础研究还比较薄弱。其中对葫芦素B的研究较多^[52-53],葫芦素B还有抗血管生成、改变表观遗传、诱导自噬以及诱导细胞衰老等作用。对于其他种类葫芦素的研究相对较少,并且目前临床对于恶性肿瘤仍没有良好的治疗方式,因此关于葫芦素抗肿瘤的药理作用及其机制的研究有深远意义。本文通过对葫芦素类化合物的抗肿瘤药理活性及作用机制进行归纳综述,在明确葫芦素类化合物抗肿瘤机理的基础上,以期对葫芦素类的新药开发和临床应用提供理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] Wu C, Li M, Meng H, et al. Analysis of status and countermeasures of cancer incidence and mortality in China [J]. Sci China Life Sci, 2019, 62(5): 640-647.
- [3] Chen J C, Chiu M H, Nie R L, et al. Cucurbitacins and cucurbitane glycosides: Structures and biological activities [J]. Nat Prod Rep, 2005, 22(3): 386-399.
- [4] 许康, 白丽. 中药及中药提取物抗肿瘤研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(10): 54-59.
- [5] Xu K, Bai L. Research progress of Chinese medicine and its extracts against tumor [J]. Chin J Tradit Chin Med, 2022, 40(10): 54-59.
- [5] 杨凯, 郑刚. 葫芦素BE的药理作用研究进展 [J]. 国际

- 中医中药杂志, 2006, 28(1): 27-29.
- Yang K, Zheng G. Research progress on pharmacological effects of cucurbitin BE [J]. Int J Tradit Chin Med Chin Mater Med, 2006, 28(1): 27-29.
- [6] 张金芳, 张晓瑞, 郑敏思, 等. 葫芦素类化合物的药理作用研究进展 [J]. 医药导报, 2020, 39(12): 1710-1716.
- Zhang J F, Zhang X R, Zheng M S, et al. Research progress on pharmacological effects of cucurbitins [J]. Med Rev, 2020, 39(12): 1710-1716.
- [7] 王静, 刘静, 曲红卫, 等. 葫芦素片对移植性宫颈癌荷瘤小鼠的肿瘤作用机制研究 [J]. 山东中医药大学学报, 2018, 42(6): 544-548.
- Wang J, Liu J, Qu H W, et al. Study on the mechanism of tumor action of Cucurbitin Tablets on transplanted cervical cancer tumor bearing mice [J]. J Shandong Univ Tradit Chin Med, 2018, 42(6): 544-548.
- [8] 付康. 葫芦素B和纤细薯蓣皂苷对癌细胞的抑制活性研究 [D]. 哈尔滨: 东北林业大学, 2020.
- Fu K. Study on the inhibitory activity of cucurbitin-B and diosgenin on cancer cells [D]. Harbin: Northeast Forestry University, 2020.
- [9] Zhang M, Zhang H, Sun C, et al. Targeted constitutive activation of signal transducer and activator of transcription 3 in human hepatocellular carcinoma cells by cucurbitacin B [J]. Cancer Chemoth Pharm, 2009, 63(4): 635-642.
- [10] 昌友权. 葫芦素B的保肝作用及其机制的研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2006.
- Chang Y Q. Study on hepatoprotective effect and mechanism of cucurbitin B [D]. Changchun: Jilin University, 2006.
- [11] 沈杭, 陈宗科, 钱叶本. 葫芦素E诱导肝癌细胞凋亡及其机制 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2015, 31(12): 1339-1343.
- Shen H, Chen Z K, Qian Y B. Hepatocellular carcinoma cell apoptosis induced by cucurbit E and its mechanism [J]. J Clin Exp Pathol, 2015, 31(12): 1339-1343.
- [12] 李艳春, 张鹏飞, 罗杞瑜, 等. 葫芦素E通过诱导G₂/M周期阻滞抑制人肝癌细胞增殖 [J]. 沈阳药科大学学报, 2010, 27(5): 388-391.
- Li Y C, Zhang P F, Luo Q Y, et al. Cucurbit E inhibits proliferation of human hepatocellular carcinoma cells by inducing G₂/M cycle arrest [J]. J Shenyang Pharm Univ, 2010, 27(5): 388-391.
- [13] Liu Y, Yang H, Guo Q, et al. Cucurbitacin E inhibits Huh7 hepatoma carcinoma cell proliferation and metastasis via suppressing MAPKs and JAK/STAT3 pathways [J]. Molecules, 2020, 25(3): 560.
- [14] 吴思思, 朱国念, 倪银芸, 等. 葫芦素I (JSI-124) 通过p53信号通路诱导HepG2细胞凋亡 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2017, 33(1): 33-38.
- Wu S S, Zhu G N, Ni Y Y, et al. Cucurbitin-I (JSI-124) induces apoptosis of HepG2 cells through p53 signaling pathway [J]. J Cell Mol Immunol, 2017, 33(1): 33-38.
- [15] 王成志, 彭元亮, 史夏青, 等. 葫芦素I对肝癌细胞生长的抑制作用及其与STAT3通路相关抗凋亡因子的关系 [J]. 中国普通外科杂志, 2018, 27(1): 61-67.
- Wang C Z, Peng Y L, Shi X Q, et al. Inhibitory effect of cucurbitin-I on the growth of hepatocellular carcinoma cells and its relationship with STAT3 pathway related anti-apoptotic factors [J]. Chin J Gen Surg, 2018, 27(1): 61-67.
- [16] 崔译文, 全晶晶, 宋艳志, 等. 葫芦素D抗肿瘤作用研究进展 [J]. 中国现代中药, 2017, 19(9): 1350-1354.
- Cui Y W, Quan J J, Song Y Z, et al. Research progress of antitumor effect of cucurbit D [J]. China Mod Chin Mater Med, 2017, 19(9): 1350-1354.
- [17] 陈育林, 咸婧, 肖翠, 等. 雪胆素甲诱导非小细胞肺癌系NCI-H460和A549的凋亡效应及其作用机制初探 [J]. 中国药理学通报, 2017, 33(7): 922-927.
- Chen Y L, Xian J, Xiao C, et al. A preliminary study on the apoptotic effect and mechanism of Xuebilin A on non-small cell lung cancer lines NCI-H460 and A549 [J]. Chin Pharmacol Bull, 2017, 33(7): 922-927.
- [18] 陈育林. 雪胆素甲抑制非小细胞肺癌细胞系NCI-H460和A549的增殖效应及其作用机制 [D]. 成都: 西南交通大学, 2018.
- Chen Y L. The inhibitory effect and mechanism of Xuebilin A on the proliferation of non-small cell lung cancer cell lines NCI-H460 and A549 [D]. Chengdu: Southwest Jiaotong University, 2018.
- [19] 高中, 于孟可, 魏佳慧, 等. 雪胆甲素对人非小细胞肺癌A549细胞增殖的抑制作用 [J]. 中国生物制品学杂志, 2012, 25(1): 69-71.
- Gao S, Yu M K, Wei J H, et al. Cybopertin inhibits proliferation of human non-small cell lung cancer A549 cells [J]. Chin J Biol, 2012, 25(1): 69-71.
- [20] 何臣, 王菊辉, 丘韶校, 等. 葫芦素B抑制STAT3/Bcl-2表达诱导非小细胞肺癌H1975细胞凋亡 [J]. 中国实用医药, 2020, 15(13): 196-198.
- He C, Wang J H, Qiu S X, et al. Cucurbitin-B inhibits STAT3/Bcl-2 expression and induces apoptosis in non-small cell lung cancer H1975 cells [J]. Chin J Pract Med, 2020, 15(13): 196-198.
- [21] 杨锐, 武明薇, 向雨晨, 等. 葫芦素B诱导EGFR溶酶体降解并通过CIP2A/PP2A/Akt信号轴抑制吉非替尼耐药的非小细胞肺癌的作用机制 [J]. 湖北医药学院学报, 2020, 39(1): 7-15, 2.

- Yang R, Wu M W, Xiang Y C, et al. Cucurbitin-B induces lysosomal degradation of EGFR and inhibits gefitinib-resistant non-small cell lung cancer through CIP2A/PP2A/Akt signaling axis [J]. J Hubei Univ Med, 2020, 39 (1): 7-15, 2.
- [22] Guo H, Kuang S, Song Q L, et al. Cucurbitacin I inhibits STAT3, but enhances STAT1 signaling in human cancer cells *in vitro* through disrupting actin filaments [J]. Acta Pharmacol Sin, 2018, 39(3): 425-437.
- [23] 黄擎擎. 葫芦素抑制乳腺癌增殖并诱导凋亡、自噬 [D]. 苏州: 苏州大学, 2016.
Huang Q Q. Cucurbittins inhibit the proliferation of breast cancer and induce apoptosis and autophagy [D]. Suzhou: Soochow University, 2016.
- [24] Wakimoto N, Yin D, Said J, et al. Cucurbitacin B has a potent antiproliferative effect on breast cancer cells *in vitro* and *in vivo* [J]. Cancer Sci, 2008, 99: 1793-1797.
- [25] 蓝天, 徐谦, 刘卫国, 等. 葫芦素E对人乳腺癌细胞抑制作用及其机制的探讨 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2013, 20 (14): 1065-1069.
Lan T, Xu Q, Liu W G, et al. Inhibitory effect of cucurbitin-E on human breast cancer cells and its mechanism [J]. Chin J Cancer Preven Control, 2013, 20 (14): 1065-1069.
- [26] Zhang T, Li J, Dong Y, et al. Cucurbitacin E inhibits breast tumor metastasis by suppressing cell migration and invasion [J]. Breast Cancer Res Treat, 2012, 135(2): 445-458.
- [27] 史若诗, 姚万军, 郝新才, 等. 王瓜葫芦素D的提取及其对大鼠乳腺癌细胞增殖、凋亡和体内成瘤作用的影响 [J]. 山东医药, 2016, 56(31): 20-23.
Shi R S, Yao W J, Hao X C, et al. Extraction of Cucurbitin D and its effect on proliferation, apoptosis and tumorigenesis of rat breast cancer cells [J]. Shandong Med, 2016, 56(31): 20-23.
- [28] 张萌, 边志刚, 张毅, 等. 葫芦素B诱导G₂/M期阻滞抑制人前列腺癌DU145细胞增殖并诱导细胞凋亡研究 [J]. 中国医刊, 2016, 51(2): 63-67.
Zhang M, Bian Z G, Zhang Y, et al. Cucurbitin-B induces G₂/M phase arrest and inhibits proliferation and apoptosis of human prostate cancer DU145 cells [J]. Chin J Med, 2016, 51(2): 63-67.
- [29] 任帅, 徐丽慧, 曾龙辉, 等. 雪胆素乙通过破坏微丝结构和促进p21^(Cip1)表达抑制前列腺癌PC-3细胞的增殖 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2012, 26(6): 835-841.
Ren S, Xu L H, Zeng L H, et al. Cybilin B inhibits the proliferation of prostate cancer PC-3 cells by disrupting microfilament structure and promoting the expression of p21^(Cip1) [J]. Chin J Pharmacol Toxicol, 2012, 26(6): 835-841.
- [30] 任帅. 雪胆素乙对人前列腺癌细胞增殖的抑制作用及其分子机制研究 [D]. 广州: 暨南大学, 2013.
Ren S. Study on the inhibitory effect and molecular mechanism of Xuebilin B on human prostate cancer cell proliferation [D]. Guangzhou: Jinan University, 2013.
- [31] Sikander M, Malik S, Chauhan N, et al. Cucurbitacin D reprograms glucose metabolic network in prostate cancer [J]. Cancers (Basel), 2019, 11(3): 364.
- [32] 刘亨彦, 张美侠, 邓意辉, 等. 葫芦素B对喉癌细胞增殖和凋亡的影响及其机制研究 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2008, 43(9): 403-407.
Liu T Y, Zhang M X, Deng Y H, et al. Effect of cucurbitin-B on proliferation and apoptosis of laryngeal carcinoma cells and its mechanism [J]. J Clin Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2008, 43(9): 403-407.
- [33] 喻婷婷, 徐丽, 董超群, 等. 葫芦素B抑制骨肉瘤143B细胞的增殖和侵袭并促进其凋亡 [J]. 肿瘤, 2019, 39 (4): 249-258.
Yu T T, Xu L, Dong C Q, et al. Cucurbitin-B inhibits the proliferation and invasion of osteosarcoma 143B cells and promotes its apoptosis [J]. Oncology, 2019, 39(4): 249-258.
- [34] 文君, 陆俊霏, 向雨晨, 等. 葫芦素B通过阻断STAT3活化抑制胃癌发生发展的作用机制研究 [J]. 湖北医药学院学报, 2021, 40(4): 342-348, 322.
Wen J, Lu J F, Xiang Y C, et al. Mechanism of cucurbitin-B inhibiting gastric cancer by blocking STAT3 activation [J]. J Hubei Univ Med, 2021, 40(4): 342-348, 322.
- [35] 李丽, 随何欢, 黄家君. 葫芦素E对人结肠癌细胞Caco-2增殖与迁移的影响及其作用机制 [J]. 第三军医大学学报, 2015, 37(13): 1342-1348.
Li L, Sui H H, Huang J J. Effect of cucurbitin-E on proliferation and migration of human colon cancer cell line Caco-2 and its mechanism [J]. J Third Mil Med Univ, 2015, 37(13): 1342-1348.
- [36] Ku J M, Kim S R, Hong S H, et al. Cucurbitacin D induces cell cycle arrest and apoptosis by inhibiting STAT3 and NF- κ B signaling in doxorubicin-resistant human breast carcinoma (MCF7/ADR) cells [J]. Mol Cell Biochem, 2015, 409(1/2): 33-43.
- [37] Dandawate P, Subramaniam D, Panovich P, et al. Cucurbitacin B and I inhibits colon cancer growth by targeting the Notch signaling pathway [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 1290.
- [38] 隋强君. 阻断肝癌细胞STAT3信号通路激发机体抗肿瘤免疫应答作用机制研究 [D]. 济南: 山东大学, 2014.
Sui Q J. Mechanism of inhibiting STAT3 signaling pathway in hepatocellular carcinoma cells to stimulate

- antitumor immune response [D]. Jinan: Shandong University, 2014.
- [39] Uluer E T, Aydemir I, Inan S, et al. Effects of 5-fluorouracil and gemcitabine on a breast cancer cell line (MCF-7) via the JAK/STAT pathway [J]. *Acta Histochem*, 2012, 114(7): 641-646.
- [40] Shi C S, Kehrl J H. Pyk2 amplifies epidermal growth factor and c-Src-induced STAT3 activation [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(17): 17224-17231.
- [41] Fossey S L, Bear M D, Kisseberth W C, et al. Oncostatin M promotes STAT3 activation, VEGF production, and invasion in osteosarcoma cell lines [J]. *BMC Cancer*, 2011, 11: 125.
- [42] Chan K T, Meng F Y, Li Q, et al. Cucurbitacin B induces apoptosis and S phase cell cycle arrest in BEL-7402 human hepatocellular carcinoma cells and is effective via oral administration [J]. *Cancer Lett*, 2010, 294(1): 118-124.
- [43] Al-Harbi B, Aboussekhra A. Cucurbitacin I (JSI-124)-dependent inhibition of STAT3 permanently suppresses the pro-carcinogenic effects of active breast cancer-associated fibroblasts [J]. *Mol Carcinog*, 2021, 60(4): 242-251.
- [44] 李瑶, 廖霞, 郑少杰, 等. 植物多酚通过 MAPK 信号通路调控肿瘤作用机制研究进展 [J]. *食品科学*, 2017, 38(7): 296-301.
- Li Y, Liao X, Zheng S J, et al. Research progress on the mechanism of plant polyphenols regulating tumor through MAPK signaling pathway [J]. *Food Sci*, 2017, 38(7): 296-301.
- [45] Zheng Q, Liu Y, Liu W, et al. Cucurbitacin B inhibits growth and induces apoptosis through the JAK2/STAT3 and MAPK pathways in SH-SY5Y human neuroblastoma cells [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(1): 89-94.
- [46] Zhu X, Huang H, Zhang J, et al. The anticancer effects of Cucurbitacin I inhibited cell growth of human non-small cell lung cancer through PI3K/Akt/p70S6K pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(2): 2750-2756.
- [47] Qin S, Li J, Si Y, et al. Cucurbitacin B induces inhibitory effects via CIP2A/PP2A/Akt pathway in glioblastoma multiforme [J]. *Mol Carcinog*, 2018, 57(6): 687-699.
- [48] 刘亚利, 陈雪松. 细胞骨架在乳腺癌中的研究进展 [J]. *中华乳腺病杂志: 电子版*, 2021, 15(4): 235-237.
- Liu Y L, Chen X S. Research progress of cytoskeleton in breast cancer [J]. *Chin J Mammary Dis Elec Ed*, 2021, 15(4): 235-237.
- [49] Yin D, Wakimoto N, Xing H, et al. Cucurbitacin B markedly inhibits growth and rapidly affects the cytoskeleton in glioblastoma multiforme [J]. *Int J Cancer*, 2008, 123(6): 1364-1375.
- [50] Yang T, Liu J, Yang M, et al. Cucurbitacin B exerts anti-cancer activities in human multiple myeloma cells *in vitro* and *in vivo* by modulating multiple cellular pathways [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(4): 5800-5813.
- [51] Momma K, Masuzawa Y, Nakai N, et al. Direct interaction of cucurbitacin E isolated from *Alsomitra macrocarpa* to actin filament [J]. *Cytotechnology*, 2008, 56(1): 33-39.
- [52] 万露, 肖云芝, 程玲, 等. 葫芦素 B 磷脂复合物制备、表征及体外抗肿瘤活性研究 [J]. *中草药*, 2015, 46(1): 48-54.
- Wan L, Xiao Y Z, Cheng L, et al. Preparation and characterization of cucurbitacin B phospholipids complex and its *in vitro* antitumor activity [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2015, 46(1): 48-54.
- [52] 汪小莉, 李华, 李东, 等. 葫芦素 B 抗肿瘤作用机制研究进展 [J]. *中国药房*, 2021, 32(17): 2164-2170.
- Wang X L, Li H, Li D, et al. Research progress of antitumor mechanism of cucurbitacin B [J]. *China Pharm*, 2021, 32(17): 2164-2170.

[责任编辑 李红珠]