

中药活性成分调控细胞线粒体凋亡抗胃癌的研究进展

刘一帆¹, 席作武^{2*}, 王成志¹, 杨娅娟², 王炎炎¹

1. 河南中医药大学, 河南 郑州 450053

2. 河南中医药大学第二附属医院 (河南省中医院), 河南 郑州 450002

摘要: 胃癌是最常见的消化道肿瘤之一, 其高发病率和致死率已严重危害人类身心健康。细胞凋亡是机体细胞维持自身稳态环境的一种自发性死亡方式, 在胃癌的发生、发展过程中被广泛关注, 始终影响着胃癌的转归和预后。中医药治疗胃癌在改善患者症状、提高生活质量、延长生存期等方面具有不可替代的优势。研究发现, 中药活性成分如多糖类、皂苷类、黄酮类、生物碱类以及内酯类等可通过调控胃癌相关信号通路, 提高促凋亡蛋白 Bax、Bad、Bim 的表达, 降低抗凋亡蛋白 Bcl-2、Bcl-xL、Bcl-W 的表达, 破坏胃癌细胞线粒体结构, 降低线粒体膜电位水平, 激活 Caspase 级联反应, 最终诱导胃癌细胞线粒体凋亡, 抑制胃癌的进展。通过对近年来中药活性成分治疗胃癌的相关研究进行归纳总结, 从中药活性成分调控线粒体凋亡抗胃癌的作用机制方面进行详细综述, 以期对临床治疗胃癌新药研发提供思路和参考。

关键词: 中药活性成分; 线粒体凋亡; 胃癌; 多糖; 皂苷; 黄酮; 生物碱; 内酯

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2025)03-0770-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.03.023

Research progress of active ingredients of traditional Chinese medicine regulating mitochondrial apoptosis against gastric cancer

LIU Yifan¹, XI Zuowu², WANG Chengzhi¹, YANG Yajuan², WANG Yanyan¹

1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450053, China

2. The Second Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine (Henan Province Hospital of TCM), Zhengzhou 450002, China

Abstract: Gastric carcinoma (GC) is one of the most common malignant tumors of the digestive system with high incidence and mortality, posing a significant risk to human physical and mental health. Apoptosis is a spontaneous death mode of body cells to maintain their homeostasis environment, which is widely described in the occurrence and development of GC, and always affects the outcome and prognosis of GC. Traditional Chinese medicine (TCM) treatment of GC has irreplaceable advantages in improving symptoms, improving quality of life and prolonging survival. Research has demonstrated that the active constituents of traditional Chinese medicine, including polysaccharides, saponins, flavonoids, alkaloids, and lactones, can modulate the expression of pro-apoptotic proteins such as Bax, Bad, and Bim, while concurrently downregulating the expression of anti-apoptotic proteins Bcl-2, Bcl-xL, and Bcl-W. This modulation disrupts the mitochondrial architecture of GC cells by influencing GC-related signaling pathways. Additionally, these active ingredients decrease mitochondrial membrane potential, activate the caspase cascade, and ultimately induce mitochondrial apoptosis in GC cells, thereby inhibiting the progression of gastric cancer. This paper provides a comprehensive summary of recent studies on the treatment of GC using active components of TCM. Additionally, it offers an in-depth review of the anti-GC mechanisms, specifically focusing on the regulation of mitochondrial apoptosis by these active components. The objective is to furnish insights and references that could facilitate the development of novel therapeutic agents for the clinical management of GC.

Key words: active ingredients of traditional Chinese medicine; mitochondrial apoptosis; gastric cancer; polysaccharides; saponins; flavonoids; alkaloids; lactones

收稿日期: 2024-08-26

基金项目: 河南省重点研发与推广专项 (科技攻关) 项目 (232102310280); 张仲景经方合方的临床应用及其作用机制研究项目 (GZY-KJS-2022-041); 河南中医药大学领军人才项目 (豫卫中医函[2021]8 号); 河南省中医药科学研究专项课题 (2023ZY2071); 河南省中医药科学研究专项课题 (2021JDZX2003)

作者简介: 刘一帆 (1998—), 女, 博士研究生, 研究方向为中医药防治肛肠病。E-mail: a756840@126.com

***通信作者:** 席作武 (1964—), 男, 教授, 主任医师, 博士生导师, 研究方向为中医药防治肛肠病。E-mail: xizuowu@126.com

胃癌作为一种常见的消化道肿瘤疾病,居于全球范围内癌致死原因的第 3 位,而我国胃癌的发病率和死亡率均超世界平均水平,抗胃癌治疗已成为急需解决的重大科学问题^[1]。在胃癌的早期阶段,一般缺乏典型症状,因此,大多数胃癌患者确诊时已是晚期阶段,失去了手术机会,化疗、免疫及靶向治疗等西医治疗手段具有一定的临床作用,但同时也伴随着骨髓抑制、损害免疫功能以及耐药性等突出问题,严重影响胃癌患者的治疗信心及生活质量^[2]。中医药在抗胃癌综合治疗中应用广泛,疗效显著,在提高患者生活质量、提高免疫功能以及改善预后等方面优势突出^[3]。细胞凋亡是一种自发性、基因决定性的特殊死亡方式,由多种信号通路和多种蛋白共同调控,对调控胃癌细胞数量和相对稳定具有重要意义^[4-5]。而线粒体凋亡作为一种主要的内源性凋亡途径,始终影响胃癌细胞的增殖和迁移,因此,调控线粒体凋亡已成为当前抗胃癌治疗研究的热门领域之一^[6]。B 淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2) 家族蛋白被认为是影响线粒体凋亡的重要靶点,促凋亡蛋白和抗凋亡蛋白之间的相对平衡是决定线粒体凋亡能否正常发生的关键所在^[7]。研究发现,中药活性成分可通过调控 Bcl-2 家族蛋白来诱导胃癌细胞线粒体凋亡,进而抑制胃癌细胞的增殖、侵袭和转移。

1 线粒体凋亡及其与胃癌的关系

线粒体是细胞内维持动态平衡、调节细胞能量代谢的重要细胞器,也是产生活性氧 (ROS) 的主要场所,而当肿瘤细胞内产生过量 ROS 时,会引起氧化应激反应,损伤细胞线粒体,增加线粒体通透性,降低线粒体膜电位,进而诱导线粒体凋亡,而线粒体凋亡作为主要的内源性凋亡途径之一,靶向调控线粒体凋亡途径可能是抗肿瘤治疗的重要靶点^[8-10]。Bcl-2 家族蛋白对于诱导线粒体凋亡途径具有重要作用,该家族主要由位于细胞质的促凋亡蛋白 Bax、Bad、Bak、Bim、Bid 以及位于线粒体外膜的抗凋亡蛋白 Bcl-2、Bcl-xL 等共同组成^[11]。在线粒体细胞凋亡的过程中,蛋白水解酶半胱氨酸-天冬氨酸蛋白酶 (Caspase) 家族同样发挥着重要作用,其中 Caspase-3 是线粒体细胞凋亡的主要介导者^[12-13]。Bax/Bcl-2 的稳态平衡可以维持线粒体外膜完整,稳定线粒体膜电位水平,此时不会出现线粒体凋亡反应。而当胃癌细胞受到 DNA 损伤、生长因子丧失或细胞毒性物质等刺激后,Bax/Bcl-2 的平衡被打破,

线粒体膜出现离子通道,导致线粒体膜电位下降,线粒体膜通透性增加,释放大细胞色素 C (Cyt C)、半胱天冬蛋白酶激活剂 (SMAC)、细胞凋亡诱导因子 (AIF)、核酸内切酶 G (ENDOG) 到胞质内,与凋亡蛋白酶激活因子 1 (Apaf-1) 结合形成凋亡小体,促进 Caspase 裂解,激活 Caspase 级联反应,最终诱导细胞线粒体凋亡^[14-16]。

研究表明,线粒体 DNA 损伤及功能障碍可诱导胃癌细胞通透性增加,促进大量凋亡因子释放,进而抑制胃癌 AGS 细胞的增殖和侵袭^[17]。线粒体处于几种细胞活动的十字路口,例如通过氧化磷酸化途径以三磷酸腺苷 (ATP) 的形式产生能量和产生 ROS。胃癌组织中通过线粒体功能障碍,进而显著升高线粒体活性氧 (mtROS) 水平,增加 ATP 的释放,促进肿瘤的发展^[18]。胃癌患者存在线粒体 DNA (mtDNA) 的突变、大规模缺失、插入和拷贝数的异常,影响 mtDNA 的转录和复制,造成线粒体功能障碍,进而促进细胞内 ROS 的积累,进一步大量释放 ATP 能量,最终促进肿瘤的发生发展^[19-20]。线粒体乙酰辅酶 A 合成酶 (ACSS) 在胃癌进展中作用显著,敲低 ACSS3 可以抑制胃癌细胞的生长和侵袭,因此 ACSS 可作为胃癌进展的重要生物性特征指标^[21]。脑转移的长链非编码 RNA (Lnc-BM) 作为一种胃癌转移相关的长链非编码 RNA (LncRNA),可直接与 Fas 激活的丝氨酸/苏氨酸激酶家族 (FASTK) 蛋白结合,进而增强线粒体呼吸功能,产生大量 ATP,以促进胃癌细胞的增殖和侵袭^[22]。胃泌素作用于胃癌细胞后可诱发线粒体途径凋亡相关蛋白 Bcl-2 的表达升高,并通过抑制 Cyt C 释放,下调 Caspase-9 及 Caspase-3 的表达,最终抑制癌细胞的凋亡^[23]。有学者发现,在人胃癌 AGS 细胞、MKN-45 细胞中的 Caspase-3 表达显著降低,导致线粒体凋亡途径信号传导功能受损,线粒体凋亡率明显下降,进而会促进胃癌的进展^[24-25]。中医药抗胃癌作用显著,而中药活性成分可通过多种途径来提高抗胃癌治疗的有效性,尤其在调控线粒体凋亡途径方面具有重要作用^[26]。

2 中药活性成分调控线粒体凋亡抗胃癌治疗

根据胃癌的发病部位和临床表现等,祖国传统医学将胃癌归属于“胃脘痛”“伏梁”“翻胃”“积聚”等。如《素问·腹中论》云:“病名曰伏梁……裹大脓血,居肠胃之外,不可治,治之每切按之致死”。《圣济总录》载:“癥瘕癖结者,积聚之异名而”。关于

胃癌的中医病因病机，各大医家观点不同，总的来说，胃癌病位主要在胃，与肝、脾、肾三脏密切相关，以痰、瘀、气、虚为常见病因，该病的本质为本虚标实。张光霁^[27]认为气机郁滞是胃癌发生、发展的重要病机，因此，从“郁”论治胃癌，“调神治郁”应贯穿抗胃癌治疗的始终。刘启全^[28]认为胃癌的基本病机为浊毒内蕴、气机失常，“浊毒”始终贯穿胃癌发生、发展的全过程，因此他主张临床治疗应重视化浊解毒，调理气机。郑玉玲^[29]认为胃癌的基本病机为正虚毒聚，脾胃虚损为本，湿热瘀毒为标，因此，治疗时强调“以和为贵”，和调脾胃、顾护正气，以正克邪。中医药治疗胃癌历史悠久，疗效肯定，相对于现代医学抗胃癌治疗手段而言，中

医药治疗胃癌具有高效低毒、获取方便、价格低廉等优势。临床常用抗胃癌中药如黄芪、人参、重楼、灵芝、乌药、红景天等，均被证明具有显著的诱导胃癌细胞线粒体凋亡的作用。近年来，许多药理研究表明，大量中药活性成分具有良好的抗胃癌作用，其中通过不同通路、靶点、机制等来破坏胃癌细胞线粒体膜电位水平，诱导线粒体内源性凋亡途径，进而发挥抗胃癌作用的研究已取得部分成果。现将近年来关于中药活性成分调控线粒体凋亡途径（图 1）治疗胃癌的研究成果按成分类别进行归纳总结，以期为临床抗胃癌新药研发提供思路和指导，拓展中医药治疗胃癌的应用。

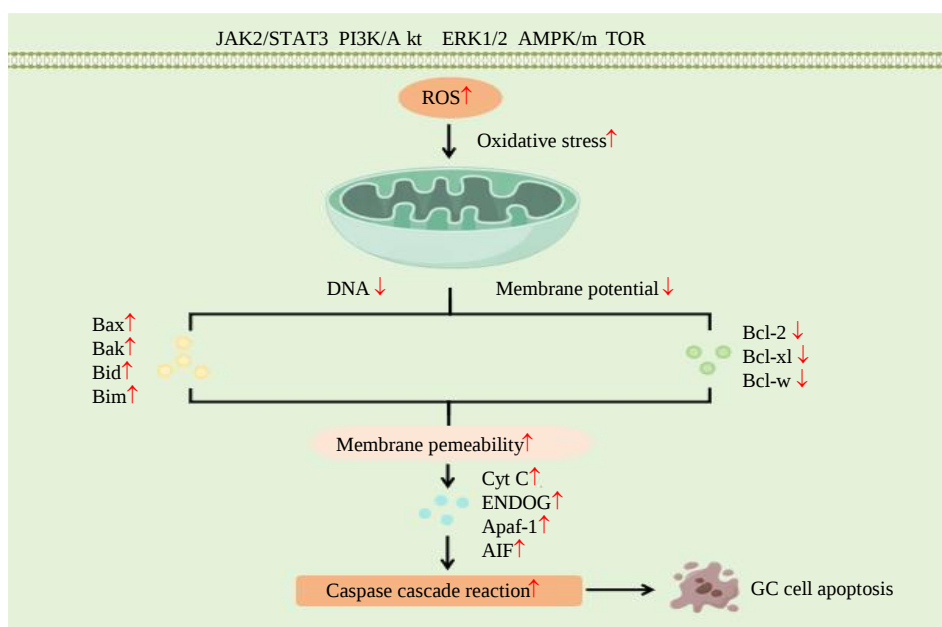


图 1 中药活性成分调控细胞线粒体凋亡抗胃癌作用主要机制

Fig. 1 Main mechanism of Chinese herbal medicine active ingredients regulating cell mitochondrial apoptosis against gastric cancer

2.1 多糖类

多糖类作为最常见的一种中药活性成分，具有显著的抗肿瘤活性，其可通过诱导细胞凋亡有效抑制胃癌的进展^[30]。中药多糖类成分大多药理作用广泛，活性较高，其中黄芪多糖、灵芝多糖、珠子参多糖、无花果叶片多糖等可通过调控胃癌相关信号通路，降低胃癌细胞线粒体膜电位，调节 Bax/Bcl-2 凋亡蛋白的表达，最终诱导胃癌细胞线粒体凋亡途径，以抑制胃癌的生长和侵袭。

黄芪多糖可通过激活 AMP 活化蛋白激酶（AMPK），下调线粒体膜电位水平，释放 Cyt C 到

胞质中，并提高 Bax 表达、降低 Bcl-2 表达，进而提高 Caspase-3/9 表达，激活 Caspase 级联反应，最终诱导线粒体凋亡，抑制 SGC-7901 细胞增殖^[31]。Zhong 等^[32]研究表明，灵芝多糖可提高 Bax、多聚 ADP 核糖聚合酶切割产物（cleaved-PARP）的表达，降低 Bcl-2、pro-Caspase-3 的表达，进而诱导胃癌 AGS 细胞凋亡。珠子参多糖可通过调控抑癌 microRNA（Let-7a）/细胞周期蛋白依赖性激酶 6（CDK6）分子轴，提高 Caspase-3、Caspase-8 表达，降低 Bcl-2 表达，进而诱导胃癌 MKN45 细胞凋亡^[33]。无花果叶片多糖可以增加人胃癌 SGC-

7901 细胞内 ROS 的含量, 激活细胞膜氧化应激反应, 降低线粒体膜电位, 并提高 Bax 表达, 降低 Bcl-2 表达, 进而诱导 SGC-7901 细胞凋亡^[34]。

2.2 皂苷类

皂苷类成分是中药中一类较重要的活性成分, 具有抗氧化、抗病毒以及抗肿瘤活性^[35]。而人参、重楼在抗胃癌治疗中应用较多, 人参皂苷 Rd、人参皂苷 Rg₃、重楼皂苷对 Bax/Bcl-2 等凋亡相关因子具有显著的调节作用, 被认为是调控胃癌细胞线粒体凋亡的重要活性成分。

研究发现, 人参皂苷 Rd 可以提高 Bax/Bcl-2 的值, 上调 Caspase-3/9 表达, 进而诱导胃癌 SGC-7901、MKN-45 细胞凋亡, 抑制其增殖和侵袭^[36]。人参皂苷 Rg₃ 可呈浓度相关性地调控 E2F 转录因子 1 (E2F1), 并提高 Bax 表达, 下调 Bcl-2 表达, 进而诱导 SGC-7901 细胞凋亡, 抑制其迁移和侵袭^[37]。重楼皂苷 A 可通过直接靶向 E26 转化特异性序列 1 (ETS1), 阻断蛋白磷酸酶 2A 的癌性抑制因子 (CIP2A)/蛋白激酶 B (Akt) 信号通路, 增加 ROS 含量, 损伤线粒体膜电位, 增加多腺苷二磷酸核糖聚合酶 (PARP) 切割带表达, 降低 pro-Caspase-3/9 的表达, 激活 Caspase 级联反应, 最终诱导胃癌 SGC7901、MGC803 细胞线粒体凋亡^[38]。

2.3 黄酮类

中药黄酮类成分具有良好的抗肿瘤活性, 其可以通过多途径、多通路、多机制的方式来发挥抗肿瘤作用^[39]。毛蕊异黄酮、高良姜素、芹菜素等活性成分对胃癌细胞具有显著的杀伤和抑制作用, 其机制主要涉及增加胃癌细胞 ROS 含量、破坏线粒体膜电位水平以及调节凋亡蛋白的表达水平等。

毛蕊异黄酮是从黄芪中提取出来的一种黄酮类活性成分, 研究发现, 毛蕊异黄酮可破坏 AGS 细胞线粒体膜电位, 释放大量 Cyt C, 并提高 Bax、cleaved Caspase-3/9 的表达, 降低 Bcl-2 表达, 进而激活 Caspase 级联反应, 诱导线粒体凋亡, 抑制 AGS 细胞的增殖^[40]。高良姜素可通过抑制蛋白酪氨酸激酶-2 (JAK2)/信号转导和转录激活因子-3 (STAT3) 信号通路, 增加胃癌 MGC803 细胞内 ROS 的含量, 损伤线粒体膜电位, 提高 Bax、Caspase-3、cleaved PARP 的表达, 降低 Bcl-2 的表达, 从而诱导线粒体凋亡, 抑制胃癌 MGC803 细胞的增殖和侵袭^[41]。芹菜素是来自中药菊花的一种黄酮类活性成分, 研究

发现, 芹菜素可通过抑制 STAT3/JAK2 信号通路激活, 增加 ROS 含量, 降低线粒体膜电位, 并提高 Bax、Caspase-3/9、PARP 的表达, 降低 Bcl-2 表达, 进而诱导线粒体凋亡^[42]。

2.4 萜类

中药萜类成分具有抗炎、抗病毒以及抗肿瘤等药理作用, 在抗胃癌方面也具有较大的潜力^[43]。川楝素、桦木酸、土槿皮乙酸、雷酚萜、蒲公英萜醇、南蛇藤茎提取物齐墩果烷型三萜化合物等可调节凋亡蛋白的表达水平, 下调胃癌细胞线粒体膜电位, 激活 Caspases 级联反应, 最终诱导胃癌细胞线粒体凋亡, 抑制其增殖和侵袭。

川楝素是一种来自川楝子的四环三萜类活性成分, 具有良好的抗肿瘤活性^[44]。徐兴军等^[45]研究发现, 川楝素可降低线粒体膜电位水平, 提高 Bax、Cyt C、凋亡蛋白酶活化因子-1 (APAF-1) 的表达, 降低 Bcl-2 的表达, 促进 Caspase-3 级联反应, 最终诱导 MGC-803 细胞凋亡。桦木酸是一种主要来源于白桦树的五环三萜类活性成分, 桦木酸可显著降低线粒体膜电位水平, 提高 Bax、Caspase-3 表达, 降低 Bcl-2 表达, 从而诱导胃癌 SGC-7901 细胞凋亡^[46]。土槿皮乙酸是一种二萜类活性成分, 主要来自中药土槿皮, 土槿皮乙酸可通过调控磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (Akt)、细胞外信号调节激酶 1/2 (ERK1/2) 信号通路, 降低线粒体膜电位, 释放 Cyt C, 并提高 Bax、Caspase-3 表达, 降低 Bcl-2 表达, 最终诱导人胃癌 BGC-823 细胞、MKN-45 细胞线粒体凋亡^[47]。雷酚萜主要来自中药南蛇藤, 是一种二萜类活性成分, 研究发现, 雷酚萜可以促进细胞内 ROS 的产生, 降低线粒体膜电位, 促进 Cyt C 释放到胞浆中, 并提高 Bax、Caspase-3 表达, 降低 Bcl-2、Bcl-xL 表达, 激活 Caspases 级联反应, 最终诱导线粒体凋亡, 抑制 BGC-823 细胞的增殖和侵袭^[48]。蒲公英萜醇是一种提取自蒲公英的萜类活性成分, 其可通过抑制 PI3K/Akt 信号通路, 提高 Bax、Cyt C 表达, 降低 Bcl-2 表达, 激活 Caspase 级联反应, 诱导人胃癌 HGC-27、NCI-N87 细胞线粒体凋亡^[49]。南蛇藤茎提取物齐墩果烷型三萜化合物 28-hydroxy-3-oxoolean-12-en-29-oic acid 可通过破坏人胃癌 BGC-823 细胞线粒体膜电位, 提高 Bax、Cyt C、Caspase-3 的表达, 降低 Bcl-2 的表达, 进而诱导线粒体凋亡, 抑制 BGC-823 细胞的增殖和转移^[50]。

2.5 生物碱类

盐酸青藤碱、小檗碱诱导胃癌细胞线粒体凋亡主要是通过下调胃癌细胞线粒体膜电位的下调以及对凋亡蛋白表达的调节来实现的。盐酸青藤碱是青藤碱的水溶性盐酸盐,而青藤碱是来自青风藤的一种生物碱活性成分,具有良好的抗肿瘤活性^[51]。王新等^[52]研究发现,盐酸青藤碱可促使线粒体膜电位崩溃,增加线粒体膜通透性,释放大量的 Cyt C,提高 Caspase-3 表达,激活 Caspase 级联反应,诱导人胃癌 BGC-823 细胞线粒体凋亡。小檗碱可以增加 Ca^{2+} 含量,降低线粒体膜电位,并上调 Bax 表达,下调 Bcl-2 表达,进而释放大量的 Cyt C 到胞质内,激活 Caspase 级联反应,最终诱导胃癌细胞线粒体凋亡的发生^[53]。另一项研究发现小檗碱可抑制蛋白激酶 B (AKT)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR)/p70 核糖体蛋白 S6 激酶 (p70S6) 信号通路,并显著下调胃癌细胞线粒体膜电位,还可提高 Bad、PARP、Caspase-9 等表达,降低 Bcl-2 表达,最终诱导胃癌细胞线粒体凋亡^[54]。

2.6 酚类

酚类活性成分迷迭香酸、白藜芦醇对凋亡蛋白 Bax/Bcl-2 具有显著的调节作用,可通过下调胃癌细胞线粒体膜电位,增加膜通透性等途径来诱导胃癌细胞线粒体凋亡。迷迭香酸是来自迷迭香的一种酚类活性成分,可通过调控核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2)/血红素加氧酶-1 (HO-1) 通路,增加 ROS 含量,激活氧化应激反应,破坏线粒体膜电位,释放 Cyt C,并提高 Bax/Bcl-2 值以及 cleaved Caspase-3 表达,最终诱导人胃癌细胞 SGC-7901 线粒体凋亡^[55]。白藜芦醇是主要来自虎杖的一种天然多酚类活性成分,研究发现,其可通过下调 miR-155-5p 的表达,降低 Bcl-2 的表达,提高 Caspase-3 的表达,进而诱导人胃癌 SGC7901 细胞凋亡^[56]。

2.7 内酯类

木香烯内酯是源自中药木香的一种内酯类活性成分,研究发现,其可呈时间和浓度相关性降低胃癌 BGC-823 细胞线粒体膜电位水平,释放大量的 Cyt C,并提高 Bax、cleaved Caspase 3/7/9、cleaved PARP 的表达,降低 Bcl-2、pro-Caspase3/7/9 的表达,最终诱导胃腺癌 BGC-823 细胞线粒体凋亡^[57]。

2.8 醌类

隐丹参酮是从丹参根茎中提取的一种醌类化

合物,曹叶芝等^[58]研究发现,其可通过抑制 JAK2/STAT3 通路,提高 Bax 的表达,降低 Bcl-2 的表达,从而诱导人胃癌 5-氟尿嘧啶耐药细胞 (SGC-7901/5-FU) 线粒体凋亡,改善胃癌化疗的耐药性。

通过调控线粒体凋亡途径发挥抗胃癌作用的主要活性成分及主要机制汇总见表 1。

3 结语与展望

祖国医学认为胃癌属本虚标实、虚实夹杂之证,而中医药治疗胃癌强调辨证论治、整体观念,坚持扶正祛邪、标本兼顾的治疗原则,在预防胃癌癌前病变、术后复发转移、延长生存周期等方面均具有突出优势^[59-60]。中药活性成分是中药发挥抗肿瘤作用的主要物质基础,大多具有多途径、多通路的抗多种癌细胞的广谱抗癌作用^[61],因此,已成为诸多学者研究抗肿瘤机制的关键对象,也被认为是抗肿瘤新药研发的重要来源^[62-63]。

中药活性成分多糖类如黄芪多糖、灵芝多糖、珠子参多糖、无花果叶片多糖;皂苷类如人参皂苷 Rd、人参皂苷 Rg₃、重楼皂苷 A;黄酮类如毛蕊异黄酮、高良姜素、芹菜素;萜类如川楝素、梓木酸、土槿皮乙酸、雷酚萜、蒲公英萜醇、南蛇藤茎提取物齐墩果烷型三萜化合物;生物碱类如盐酸青藤碱;酚类如迷迭香酸、白藜芦醇;内酯类如木香烯内酯;醌类如隐丹参酮等可通过调控 CIP2A/Akt、JAK2/STAT3、PI3K/Akt、ERK1/2、AMPK/mTOR 等信号通路,提高促凋亡蛋白 Bax、Bad、Bim 等的表达,降低抗凋亡蛋白 Bcl-2、Bcl-xL 等的表达^[64],并增加胃癌细胞内 ROS 含量,激活胃癌细胞氧化应激反应,损伤胃癌细胞线粒体 DNA,下调线粒体膜电位水平,释放大量的凋亡因子 Cyt C、细胞凋亡诱导因子 (AIF) 等到胞质中,进而激活 Caspase 级联反应,诱导胃癌细胞线粒体凋亡,最终有效发挥抗胃癌作用。

然而,当前有关中药活性成分调控线粒体凋亡抗胃癌的研究还存在一些不足:(1) 中药活性成分大多提取难度较大,成药性较差,安全性、靶向性和精准性仍有所欠缺;(2) 相关研究大多停留在细胞及动物实验阶段,缺乏大量可靠的临床数据支持,在人体上是否能够发挥同样的作用仍未知;(3) 部分研究所涉及的相关信号通路不够明确,仍需进一步探究和阐述;(4) 研究大多集中于对 Bcl-2 家族蛋白、Caspase 家族蛋白的调控,其可能涉及不同的作用机制,仍有待深入研究。

表 1 中药活性成分调控线粒体凋亡抗胃癌作用机制

Table 1 Mechanism of Chinese herbal medicine active ingredients regulating mitochondrial apoptosis against gastric cancer

类别	活性成分	浓度/质量浓度	胃癌细胞模型	调控线粒体凋亡作用机制
多糖类	黄芪多糖	50~200 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	SGC-7901 细胞	激活 AMPK, 下调线粒体膜电位, 提高 Cyt C、Bax、Caspase-3/9 表达、降低 Bcl-2 表达 ^[31]
	灵芝多糖	2.0、2.5、3.0、3.5 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$	AGS 细胞	提高 Bax、cleaved-PARP 表达, 降低 Bcl-2 表达 ^[32]
	珠子参多糖	10、50、100、120 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	MKN45 细胞	调控 let-7a/CDK6, 提高 Caspase-3/8 表达, 降低 Bcl-2 表达 ^[33]
	无花果叶片多糖	0.5、1.0、2.0、4.0 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$	SGC-7901 细胞	提高 ROS 含量, 促进氧化应激, 增加线粒体通透性, 提高 Bax 表达, 降低 Bcl-2 表达 ^[34]
皂苷类	人参皂苷 Rd	40、80、120 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	SGC-7901 细胞、MKN-45 细胞	提高 Bax/Bcl-2、Caspase-3/9 比例 ^[36]
	人参皂苷 Rg ₃	80、160、320 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	SGC-7901 细胞	调控 E2F1, 提高 Bax 表达, 下调 Bcl-2 表达 ^[37]
	重楼皂苷 A	0.6、0.8、1.0、1.4、1.8、2.0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	SGC7901 细胞、MGC803 细胞	阻断 CIP2A/Akt 信号通路, 增加 ROS 含量, 损伤线粒体膜电位 ^[38]
黄酮类	毛蕊异黄酮	30、60、120 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	AGS 细胞	破坏线粒体膜电位, 提高 Cyt C、Bax、cleaved Caspase-3/9 表达, 降低 Bcl-2 表达 ^[40]
	高良姜素	5、10、20、40、80、120、160、200 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	MGC803 细胞	抑制 JAK2/STAT3 信号通路, 增加 ROS 含量, 损伤线粒体膜电位 ^[41]
	芹菜素	10、20、50、100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	SGC-7901、MGC-803 细胞	抑制 STAT3/JAK2 信号通路激活, 增加 ROS 含量, 提高 Bax、Caspase-3/9、PARP 的表达, 降低 Bcl-2 表达 ^[42]
萜类	川楝素	30、50、70 $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$	MGC-803 细胞	降低线粒体膜电位, 提高 Bax、Cyt C、APAF-1 表达, 降低 Bcl-2 表达 ^[45]
	桦木酸	10、20、30 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	SGC-7901 细胞	降低线粒体膜电位, 提高 Bax、Caspase-3 表达, 降低 Bcl-2 表达 ^[46]
	土槿皮乙酸	0.625、1.250、2.500、5.000、10.000 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	BGC-823、MKN-45 细胞	调控 PI3K/Akt、ERK1/2 通路, 降低线粒体膜电位, 提高 Cyt C、Bax、Caspase-3 表达, 降低 Bcl-2 表达 ^[47]
	雷酚萜	20、40、80、160 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	BGC-823 细胞	促进 ROS 产生, 降低线粒体膜电位, 提高 Cyt C、Bax、Caspase-3 表达, 降低 Bcl-2、Bcl-xL 表达 ^[48]
	蒲公英萜醇	0.5、1.0、2.0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	HGC-27、NCI-N87 细胞	抑制 PI3K/Akt 信号通路, 提高 Bax、Cyt C 表达, 降低 Bcl-2 表达, 激活 Caspase 级联反应 ^[49]
	28-hydroxy-3-oxoolean-12-en-29-oic acid	0、20、40、80、160 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	BGC-823 细胞	破坏线粒体膜电位, 提高 Bax、Cyt C、Caspase-3 表达, 降低 Bcl-2 表达 ^[50]
生物碱类	盐酸青藤碱	0.5、1.0、2.0、4.0 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	BGC-823 细胞	促进线粒体膜电位崩溃, 提高 Cyt C、Caspase-3 表达, 激活 Caspase 级联反应 ^[52]
	小檗碱	25~200 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	SNU-5 细胞	增加 Ca^{2+} 含量, 降低线粒体膜电位, 上调 Bax, 下调 Bcl-2 ^[53]
		10、20、50、100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	BGC823、SGC7901 细胞	抑制 Akt/mTOR/p70S6/S6 通路, 下调线粒体膜电位, 提高 Bad、PARP、Caspase-9 表达, 降低 Bcl-2 表达 ^[54]
酚类	迷迭香酸	10、20、40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	SGC-7901 细胞	调控 Nrf2/HO-1 通路, 增加 ROS 含量, 破坏线粒体膜电位, 提高 Cyt C、Bax/Bcl-2 比例 ^[55]
	白藜芦醇	25、50、100、200 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	SGC7901 细胞	提高 Caspase-3 表达, 降低 Bcl-2 表达 ^[56]
内酯类	木香烯内酯	5、10、15、20、25、30、35、40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	BGC-823 细胞	降低线粒体膜电位, 提高 Cyt C、Bax、Caspase 3/7/9、PARP 表达, 降低 Bcl-2 表达 ^[57]
醌类	隐丹参酮	60 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	SGC-7901 细胞	抑制 JAK2/STAT3 通路激活, 提高 Bax 表达, 降低 Bcl-2 表达 ^[58]

未来关于中药活性成分调控线粒体凋亡抗胃癌的研究,应在提高中药活性成分的提取和纯化技术基础上,加强中药活性成分成药性的研究;并应着重以临床为导向,开展大量临床研究,提供真实、可靠的临床数据,继续深入探究和阐述所涉及的信号通路,运用现代医学技术如生物信息学、网络药理学、代谢与能量组学、分子对接等,增加中药活性成分的安全性、靶向性和精准性研究,为临床新药研发提供确切的指导,提高中医药治疗胃癌的有效性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Thrift A P, Wenker T N, El-Serag H B. Global burden of gastric cancer: Epidemiological trends, risk factors, screening and prevention [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(5): 338-349.
- [2] Yang H, Zou X M, Yang S F, et al. Identification of lactylation related model to predict prognostic, tumor infiltrating immunocytes and response of immunotherapy in gastric cancer [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1149989.
- [3] Zhong Y L, Wang P Q, Hao D L, et al. Traditional Chinese medicine for transformation of gastric precancerous lesions to gastric cancer: A critical review [J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2023, 15(1): 36-54.
- [4] Wolf P. Inhibitor of apoptosis proteins as therapeutic targets in bladder cancer [J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1124600.
- [5] Gao L M, Fu S, Liu F, et al. Astragalus polysaccharide regulates miR-182/bcl-2 axis to relieve metabolic memory through suppressing mitochondrial damage-mediated apoptosis in retinal pigment epithelial cells [J]. *Pharmacology*, 2021, 106(9/10): 520-533.
- [6] Giamogante F, Poggio E, Barazzuol L, et al. Apoptotic signals at the endoplasmic reticulum-mitochondria interface [J]. *Adv Protein Chem Struct Biol*, 2021, 126: 307-343.
- [7] Xie Q Q, Liu Y, Li X F. The interaction mechanism between autophagy and apoptosis in colon cancer [J]. *Transl Oncol*, 2020, 13(12): 100871.
- [8] Johnson J, Mercado-Ayon E, Mercado-Ayon Y, et al. Mitochondrial dysfunction in the development and progression of neurodegenerative diseases [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2021, 702: 108698.
- [9] Tan Y Q, Zhang X, Zhang S W, et al. Mitochondria: The metabolic switch of cellular oncogenic transformation [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021, 1876(1): 188534.
- [10] Wang B Q, Wang Y, Zhang J, et al. ROS-induced lipid peroxidation modulates cell death outcome: Mechanisms behind apoptosis, autophagy, and ferroptosis [J]. *Arch Toxicol*, 2023, 97(6): 1439-1451.
- [11] Yuan Z, Dewson G, Czabotar P E, et al. VDAC2 and the BCL-2 family of proteins [J]. *Biochem Soc Trans*, 2021, 49(6): 2787-2795.
- [12] Dong X, Fu J, Yin X B, et al. Induction of apoptosis in HepaRG cell line by aloe-emodin through generation of reactive oxygen species and the mitochondrial pathway [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(2): 685-696.
- [13] Jang S, Chapa-Dubocq X R, Parodi-Rullán R M, et al. Beta-amyloid instigates dysfunction of mitochondria in cardiac cells [J]. *Cells*, 2022, 11(3): 373.
- [14] 亢晶, 王娟娟, 田继华, 等. 中介素通过抑制内质网应激保护缺氧复氧损伤的大鼠肾小管上皮细胞 [J]. *中国药理学杂志*, 2020, 55(2): 105-110.
- [15] Kang J, Wang J J, Tian J H, et al. Protective effect of intermedin on rat renal tubular epithelial cells hypoxia-reoxygenation injury by inhibiting endoplasmic reticulum stress [J]. *Chin Pharm J*, 2020, 55(2): 105-110.
- [16] Liu Z, Mou G Z, Liang Z M, et al. Selenomethionine alleviates intestinal ischemia-reperfusion injury in mice through the bax-caspase pathway [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2022, 200(7): 3205-3214.
- [17] Ramesh P, Lannagan T R M, Jackstadt R, et al. BCL-XL is crucial for progression through the adenoma-to-carcinoma sequence of colorectal cancer [J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(12): 3282-3296.
- [18] Bao X T, Zhang J H, Huang G M, et al. The crosstalk between HIFs and mitochondrial dysfunctions in cancer development [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(2): 215.
- [19] Liu W L, Gao Y, Li H, et al. Association between oxidative stress, mitochondrial function of peripheral blood mononuclear cells and gastrointestinal cancers [J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 107.
- [20] 杨婷, 于景翠. 线粒体 DNA 变异在胃癌中的研究进展 [J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2021, 30(10): 1081-1085.
- [21] Yang T, Yu J C. Research progress of mitochondrial DNA variation in gastric cancer [J]. *Chin J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 30(10): 1081-1085.
- [22] Chang T C, Lee H T, Pan S C, et al. Metabolic reprogramming in response to alterations of mitochondrial DNA and mitochondrial dysfunction in gastric adenocarcinoma [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1857.

- [21] Chang W C, Cheng W C, Cheng B H, et al. Mitochondrial acetyl-CoA synthetase 3 is biosignature of gastric cancer progression [J]. *Cancer Med*, 2018, 7(4): 1240-1252.
- [22] 张明月, 陈晨, 王萌, 等. Lnc-BM 通过 FASTK/MT-ND6 轴调节线粒体呼吸功能促进胃癌进展 [J]. *肿瘤防治研究*, 2024, 51(4): 249-258.
- Zhang M Y, Chen C, Wang M, et al. Lnc-BM promotes gastric cancer progression by regulating mitochondrial respiratory function through FASTK/MT-ND6 axis [J]. *Cancer Res Prev Treat*, 2024, 51(4): 249-258.
- [23] 封兰兰, 朱吉海, 孙伟, 等. 胃泌素及线粒体途径凋亡相关蛋白在胃癌组织中的表达及意义 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2017, 33(11): 1557-1561.
- Feng L L, Zhu J H, Sun W, et al. Expressions of gastrin and apoptosis-associated proteins involved in mitochondrial pathway in gastric cancer tissues and the clinical significance [J]. *Chin J Cell Mol Immunol*, 2017, 33(11): 1557-1561.
- [24] Toth A, Aufschnaiter A, Fedotovskaya O, et al. Membrane-tethering of cytochrome c accelerates regulated cell death in yeast [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(9): 722.
- [25] Chen X T, Wei C, Huang L T, et al. Non-coding RNAs regulate mitochondrial dynamics in the development of gastric cancer [J]. *Front Mol Biosci*, 2023, 10: 1107651.
- [26] Naeem A, Hu P Y, Yang M, et al. Natural products as anticancer agents: Current status and future perspectives [J]. *Molecules*, 2022, 27(23): 8367.
- [27] 陈滨海, 于一鸿, 张光霁, 等. 胃癌从郁论治 [J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(11): 6585-6588.
- Chen B H, Yu Y H, Zhang G J, et al. Treat gastric cancer from stagnation [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2022, 37(11): 6585-6588.
- [28] 张霞, 陈苹苹, 王斌, 等. 基于浊毒理论探讨升降散治疗胃癌的思路 [J]. *中华中医药杂志*, 2024, 39(4): 1840-1842.
- Zhang X, Chen P P, Wang B, et al. Discussion on the treatment of gastric cancer with Shengjiang Powder based on turbid toxin theory [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2024, 39(4): 1840-1842.
- [29] 桑天庆, 郑玉玲. 基于培土固本思想以和法辨治胃癌经验 [J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(11): 5315-5318.
- Sang T Q, Zheng Y L. Experience in the treatment of gastric cancer based on the idea of invigorating spleen and supporting healthy energy with the method of harmony [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2023, 38(11): 5315-5318.
- [30] 王金鑫, 黎丽群, 黄茂光, 等. 中药多糖类成分诱导胃癌细胞凋亡的研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(24): 202-209.
- Wang J X, Li L Q, Huang M G, et al. Chinese medicine polysaccharides induce apoptosis of gastric cancer cells: A review [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2023, 29(24): 202-209.
- [31] Song J, Chen Y M, He D H, et al. Astragalus polysaccharide promotes adriamycin-induced apoptosis in gastric cancer cells [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 2405-2414.
- [32] Zhong J Y, Fang L, Chen R, et al. Polysaccharides from sporoderm-removed spores of *Ganoderma lucidum* induce apoptosis in human gastric cancer cells via disruption of autophagic flux [J]. *Oncol Lett*, 2021, 21(5): 425.
- [33] 王炳淑, 梁荣珍, 戢楠楠. 珠子参多糖通过靶向 let-7a/CDK6 分子轴调控胃癌 MKN45 细胞的增殖与凋亡 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2020, 27(2): 135-141.
- Wang B S, Liang R Z, Ji N N. Panax japonicus var polysaccharide regulates proliferation and apoptosis of gastric cancer MKN45 cells by targeting let-7a/CDK6 molecular axis [J]. *Chin J Cancer Biother*, 2020, 27(2): 135-141.
- [34] 邓佳丽, 李晓, 安玉艳, 等. 无花果叶片多糖抑制胃癌细胞增殖与促进凋亡效应 [J]. *天然产物研究与开发*, 2021, 33(8): 1282-1291.
- Deng J L, Li X, An Y Y, et al. Inhibition of proliferation and promotion of apoptosis of gastric cancer cells by leaf polysaccharides of *Ficus carica* [J]. *Nat Prod Res Dev*, 2021, 33(8): 1282-1291.
- [35] Dong J Y, Liang W, Wang T X, et al. Saponins regulate intestinal inflammation in colon cancer and IBD [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 144: 66-72.
- [36] Tian Y Z, Liu Y P, Tian S C, et al. Antitumor activity of ginsenoside Rd in gastric cancer via up-regulation of Caspase-3 and Caspase-9 [J]. *Pharmazie*, 2020, 75(4): 147-150.
- [37] 王建新, 王琳茜, 朱波, 等. 人参皂苷 Rg3 通过调控 E2F1 对人胃癌 SGC-7901 细胞生物行为学的影响 [J]. *中国药理学通报*, 2024, 40(5): 853-858.
- Wang J X, Wang L Q, Zhu B, et al. Effects of ginsenoside Rg3 on biobehavior of human gastric cancer SGC-7901 cells by regulating E2F1 [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2024, 40(5): 853-858.
- [38] 张亮, 熊艺璇, 任宇亮, 等. 重楼皂苷 A 直接靶向 ETS-1 抑制胃癌细胞增殖并诱导凋亡的作用机制 [J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(6): 1650-1657.
- Zhang L, Xiong Y L, Ren Y L, et al. Mechanism of polyphyllin A in inhibition of proliferation and induction

- of apoptosis of gastric cancer cells by directly targeting ETS-1 [J]. China J Chin Mater Med, 2022, 47(6): 1650-1657.
- [39] 张瑛煜, 申光焕, 崔琳琳, 等. 黄酮类化合物结构修饰及抗肿瘤活性研究进展 [J]. 化学通报, 2023, 86(12): 1467-1474.
- Zhang Y Y, Shen G H, Cui L L, et al. Advances in structural modification and antitumor activity of flavonoids [J]. Chemistry, 2023, 86(12): 1467-1474.
- [40] 杜亚青, 李向英, 张丽晓, 等. 毛蕊异黄酮抑制胃癌干细胞样细胞的增殖、迁移与侵袭并诱导凋亡 [J]. 中国病理生理杂志, 2023, 39(1): 37-44.
- Du Y Q, Li X Y, Zhang L X, et al. Calycosin inhibits proliferation, migration and invasion of gastric cancer stem cell-like cells [J]. Chin J Pathophysiol, 2023, 39(1): 37-44.
- [41] Liang X H, Wang P, Yang C, et al. Galangin inhibits gastric cancer growth through enhancing STAT3 mediated ROS production [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 646628.
- [42] Sun Q, Lu N N, Feng L. Apigenin inhibits gastric cancer progression through inducing apoptosis and regulating ROS-modulated STAT3/JAK2 pathway [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 498(1): 164-170.
- [43] 陈家毅, 施冲煜, 石宣宣, 等. 天然萜类木脂素化学结构及药理作用研究进展 [J]. 天然产物研究与开发, 2024, 36(9): 1625-1637.
- Chen J Y, Shi C Y, Shi X Y, et al. Research progress on chemical structures and pharmacological effects of terpenoid lignans from natural sources [J]. Nat Prod Res Dev, 2024, 36(9): 1625-1637.
- [44] 王昆阳, 聂安政. 中药川楝子药理毒理探讨与合理用药思考 [J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(3): 54-58.
- Wang K Y, Nie A Z. Discussion and consideration on pharmacology and toxicology of Chuanlianzi (*Toosendan Fructus*) and its rational application [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2022, 40(3): 54-58.
- [45] 徐兴军, 李珊珊, 刘畅, 等. 川楝素诱导人胃癌 MGC-803 细胞凋亡及其机制 [J]. 中国应用生理学杂志, 2021, 37(3): 262-265, 292.
- Xu X J, Li S S, Liu C, et al. Toosendanin induces apoptosis of human gastric cancer MGC-803 cells and its mechanism [J]. Chin J Appl Physiol, 2021, 37(3): 262-265, 292.
- [46] 丁璐, 邵淑丽, 何孟奇, 等. 桦木酸对胃癌 SGC-7901 细胞凋亡的影响 [J]. 中国应用生理学杂志, 2021, 37(5): 495-499, 547.
- Ding L, Shao S L, He M Q, et al. Effects of betulinic acid on apoptosis in human gastric cancer SGC-7901 cells [J]. Chin J Appl Physiol, 2021, 37(5): 495-499, 547.
- [47] Wang D, Xin Y, Tian Y Q, et al. Pseudolaric acid B inhibits gastric cancer cell metastasis *in vitro* and in haematogenous dissemination model through PI3K/AKT, ERK1/2 and mitochondria-mediated apoptosis pathways [J]. Exp Cell Res, 2017, 352(1): 34-44.
- [48] 欧诗雅, 于彦威, 罗园园, 等. 南蛇藤中萜类化合物雷酚萜促进胃癌细胞的凋亡研究 [J]. 时珍国医国药, 2023, 34(10): 2383-2388.
- Ou S Y, Yu Y W, Luo Y Y, et al. Triptonoterpene, a terpenoid compound from *Celastrus orbiculatus* Thunb. promote apoptosis of gastric cancer cells [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2023, 34(10): 2383-2388.
- [49] Huo B J, Song Y R, Tan B B, et al. Research on the mechanisms of taraxerol for the treatment of gastric cancer effect based on network pharmacology [J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2022, 36: 20587384211063962.
- [50] 褚泽文, 王海波, 倪腾洋, 等. 南蛇藤茎提取物齐墩果烷型三萜化合物对胃癌细胞 BGC-823 增殖和凋亡的作用 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(10): 63-66, 263-264.
- Chu Z W, Wang H B, Ni T Y, et al. Extracted from Nansheteng (*Celastrus orbiculatus*) inhibits proliferation and apoptosis of gastric cancer BGC-823 cells [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2021, 39(10): 63-66, 263-264.
- [51] Gao L, Zhong B, Wang Y. Mechanism underlying antitumor effects of sinomenine [J]. Chin J Integr Med, 2019, 25(11): 873-878.
- [52] 王新, 张旭, 李雅睿, 等. 盐酸青藤碱通过线粒体凋亡途径诱导胃癌细胞死亡 [J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2020, 41(6): 854-858, 866.
- Wang X, Zhang X, Li Y R, et al. Sinomenine hydrochloride induces gastric cancer cell death through mitochondrial apoptotic pathway [J]. J Xi'an Jiaotong Univ Med Sci, 2020, 41(6): 854-858, 866.
- [53] Lin J P, Yang J S, Lee J H, et al. Berberine induces cell cycle arrest and apoptosis in human gastric carcinoma SNU-5 cell line [J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(1): 21-28.
- [54] Yi T T, Zhuang L H, Song G, et al. Akt signaling is associated with the berberine-induced apoptosis of human gastric cancer cells [J]. Nutr Cancer, 2015, 67(3): 523-531.
- [55] 杨晓南, 丁玉忠, 杨桃, 等. 迷迭香酸对胃癌细胞 SGC-7901 增殖和凋亡的影响及机制 [J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(16): 4002-4006.
- Yang X N, Ding Y Z, Yang T, et al. Effect of rosmarinic acid on proliferation and apoptosis of gastric cancer cell

- line SGC-7901 and its mechanism [J]. Chin J Gerontol, 2022, 42(16): 4002-4006.
- [56] Su N N, Li L L, Zhou E L, et al. Resveratrol downregulates miR-155-5p to block the malignant behavior of gastric cancer cells [J]. Biomed Res Int, 2022, 2022: 6968641.
- [57] Yan Z P, Xu T T, An Z T, et al. Costunolide induces mitochondria-mediated apoptosis in human gastric adenocarcinoma BGC-823 cells [J]. BMC Complement Altern Med, 2019, 19(1): 151.
- [58] 曹叶芝, 张琦, 汪玲虎, 等. 隐丹参酮调节 JAK2/STAT3 通路抑制胃癌耐药细胞增殖 [J]. 中医学报, 2024, 39(5): 1036-1044.
- Cao Y Z, Zhang Q, Wang L H, et al. Cryptotanshinone inhibits proliferation of drug resistant gastric cancer cells by regulating JAK2/STAT3 signaling pathway [J]. Acta Chin Med, 2024, 39(5): 1036-1044.
- [59] 邵威, 马小娜, 邵奇, 等. 国医大师王庆国“扶正祛邪、调枢守神”法治疗胃癌前病变思路 [J]. 中国中医药信息杂志, 2023, 30(7): 178-181.
- Shao W, Ma X N, Shao Q, et al. National TCM master Wang Qingguo's thinking for the treatment of precancerous lesion of gastric carcinoma with the method of “reinforcing the healthy qi to eliminate pathogenic factors, regulating the pivot to guard the spirit” [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2023, 30(7): 178-181.
- [60] 许婉, 孙明瑜. 国医大师刘嘉湘以益气养阴法治疗胃癌术后经验 [J]. 上海中医药杂志, 2020, 54(12): 28-30.
- Xu W, Sun M Y. Experience of traditional Chinese medicine master Liu Jiaxiang: Treatment of gastric cancer after surgery by supplementing *qi* and nourishing *Yin* [J]. Shanghai J Tradit Chin Med, 2020, 54(12): 28-30.
- [61] 王成志, 刘一帆, 张晓青, 等. 中药活性成分调控免疫细胞抗肺癌研究进展 [J]. 药物评价研究, 2024, 47(9): 2157-2167.
- Wang C Z, Liu Y F, Zhang X Q, et al. Research progress of active components of Chinese materia medica regulating immune cells against lung cancer [J]. Drug Eval Res, 2024, 47(9): 2157-2167.
- [62] 范媛媛, 陈苏宁, 梁靓靓. 姜黄素抗胃癌药理作用机制研究进展 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(12): 2731-2738.
- Fan Y Y, Chen S N, Liang J J. Progress on pharmacological mechanism of curcumin against gastric cancer [J]. Drug Eval Res, 2021, 44(12): 2731-2738.
- [63] 张明发, 沈雅琴. 槐定碱的抗肿瘤药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(2): 452-460.
- Zhang M F, Shen Y Q. Research advances on effects of sophoridine against tumors [J]. Drug Eval Res, 2021, 44(2): 452-460.
- [64] 李佳莉, 张利, 辛佳芸, 等. 隐丹参酮药理作用及其新型制剂技术的研究进展 [J]. 中草药, 2024, 55(14): 4930-4938.
- Li J L, Zhang L, Xin J Y, et al. Research progress on pharmacological effects of cryptotanshinone and its novel preparation technology [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(14): 4930-4938.

[责任编辑 刘东博]