

天然产物抗脑胶质瘤作用机制研究进展

蔡雨萌¹, 张晓青², 赵戈蕾¹, 韩亮¹, 刘培民¹, 李东东¹

1. 河南中医药大学第二附属医院, 河南 郑州 450002

2. 郑州大学第一附属医院, 河南 郑州 450052

摘要: 脑胶质瘤作为威胁人类健康的癌症之一, 是中枢神经系统最常见和最具有侵袭性的原发性恶性肿瘤。目前, 现代医学针对脑胶质瘤患者主要以手术切除为主, 并结合化疗、靶向治疗及免疫治疗等延长患者的生存时间, 但由于术后复发率、致残率和病死率高, 以及化疗药物靶向不确切, 长期用药易产生多药耐药等问题, 从而使脑胶质瘤的治疗难以取得理想疗效。近年来, 天然产物抗脑胶质瘤为其治疗的发展提供新的思路。研究表明, 天然产物对多种恶性肿瘤具有化学学预防和抗肿瘤活性, 其直接或间接(靶向 MAPK/Erk1/2、PI3K/Akt/NF- κ B 和 NF- κ B 等信号通路)调控脑胶质瘤免疫细胞、抑制肿瘤血管生成、诱导氧化应激、细胞凋亡、增殖与侵袭、细胞周期阻滞及逆转细胞耐药以发挥其抗脑胶质瘤作用。从天然产物抗脑胶质瘤发挥作用机制出发, 总结其抗肿瘤作用的研究成果, 以为脑胶质瘤治疗提供新的研究思路, 从而推动中医药现代化的发展进程。

关键词: 天然产物; 脑胶质瘤; 肿瘤血管生成; 氧化应激; 细胞凋亡; 细胞耐药

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2025)06-1670-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.06.026

Research progress on mechanism of action of natural products against brain glioma

CAI Yumeng¹, ZHANG Xiaoqing², ZHAO Gelei¹, HAN Liang¹, LIU Peimin¹, LI Dongdong¹

1. The Second Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China

2. The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Abstract: As one of the cancers threatening human health, brain glioma is the most common and aggressive primary malignant tumor of the central nervous system. At present, modern medicine mainly focuses on surgical resection for glioma patients, and combines chemotherapy, targeted therapy and immunotherapy to prolong the survival time of patients. However, due to the high recurrence rate, disability rate and mortality rate after surgery, as well as the inaccurate targeting of chemotherapy drugs, long-term drug use is easy to produce multi-drug resistance and other issues, so that the treatment of glioma is difficult to achieve ideal efficacy. In recent years, natural products against glioma have provided new ideas for the development of its treatment. Studies have shown that natural products have chemical preventive and antitumor activities on a variety of malignant tumors. It directly or indirectly (targeting MAPK/Erk1/2, PI3K/Akt/NF- κ B and NF- κ B signaling pathways) regulates glioma immune cells, inhibits tumor angiogenesis, induces oxidative stress, cell apoptosis, proliferation and invasion, cell cycle arrest and reverses cell resistance to exert its anti-glioma effect. Based on the mechanism of anti-tumor effects of natural products on brain glioma, this paper summarizes the research results of anti-tumor effects of natural products in order to provide new research ideas for brain glioma therapy and promote the modernization of traditional Chinese medicine.

Key words: natural products; brain glioma; tumor angiogenesis; oxidative stress; cell apoptosis; cell resistance

收稿日期: 2024-10-25

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82204981); 河南省特色骨干学科中医学学科建设项目(STG-ZYX06-202145); 河南省中医药科学研究专项课题(2021JDZX2002); 河南省中医药科学研究专项课题(2024ZY2061); 河南省中医药科学研究专项课题(2024ZY2061); 河南省中医院博士科研基金(2022BSJJ07); 河南省中医院博士科研基金(2023BSJJ02); 河南中医药大学2023年度研究生科研创新能力提升计划项目(2023KYCX043); 河南中医药大学2023年度研究生科研创新能力提升计划项目(2023KYCX051)

作者简介: 蔡雨萌(1995—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中医药防治恶性肿瘤。E-mail: ccc12122024@163.com

***通信作者:** 刘培民(1973—), 男, 医学博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为中医药防治恶性肿瘤。E-mail: lpm202302@163.com

李东东(1989—), 男, 医学博士, 主治医师, 硕士研究生导师, 研究方向为中医药防治恶性肿瘤。E-mail: dongdongli2018@126.com

脑胶质瘤是人体中枢神经系统的原发性颅内恶性肿瘤，占颅脑肿瘤总数的 35%~60%，占中枢神经系统肿瘤的 81%，且发病率及致死率居高不下^[1]。世界卫生组织（WHO）根据肿瘤核异型性、有丝分裂活性、血管增殖等病理特征将恶性胶质瘤分为 I~IV 级肿瘤，分别为低级别星形细胞瘤、少突胶质细胞瘤、高级别星形细胞瘤或胶质母细胞瘤（GBM）。I 级和 II 级肿瘤的特点是恶性程度低，大多数情况下手术干预可以完全恢复，而 III 级和 IV 级是具有高度侵袭性的浸润性和血管化的胶质瘤，GBM 占有中枢神经系统原发恶性肿瘤的 50.1%^[2]。研究显示，患者确诊后平均生存期为 8~12 个月，5 年生存率低于 5%^[3]。目前，脑胶质瘤临床治疗以手术切除为主，结合化学、靶向、免疫和放射治疗等措施以提高患者生存率，但由于脑胶质瘤细胞增殖迅速、侵袭性强，并呈浸润性生长，使手术难以完全切除，并对化疗药物靶向性不确切，不易穿透血脑屏障（BBB），且长期用药造成肿瘤细胞对药物不敏感性

和抵抗性，使脑胶质瘤的治疗难以取得理想效果，所以脑胶质瘤仍是预后差、复发率和致残率较高的恶性肿瘤之一^[4]。因此，提高药物的靶向递送、增强疗效、延长患者生存期是目前临床治疗脑胶质瘤亟待解决的问题。

近年来，传统医学在防治脑胶质瘤方面受到了广泛关注，祖国医学将脑胶质瘤归属于“头痛”“真头痛”“痫证”“厥逆”等范畴。中医药从整体观出发，在扶正祛邪、以毒攻毒等基础理论指导下，发挥天然产物多途径、多靶点、多功效的作用优势。研究表明，天然产物成分通过免疫细胞，抑制血管生成，诱导氧化应激（OS），调节脑胶质瘤恶性生物学行为，及逆转细胞耐药性等多种机制发挥其抗肿瘤作用（图 1）。但由于目前尚缺少相关文献综述，本文通过对现阶段天然产物抗脑胶质瘤作用机制研究进行归纳总结，旨在深入阐明脑胶质瘤发生发展的分子机制及探寻天然产物干预脑胶质瘤的临床诊疗思路，以便为临床提供更理想的治疗方案及科学依据。

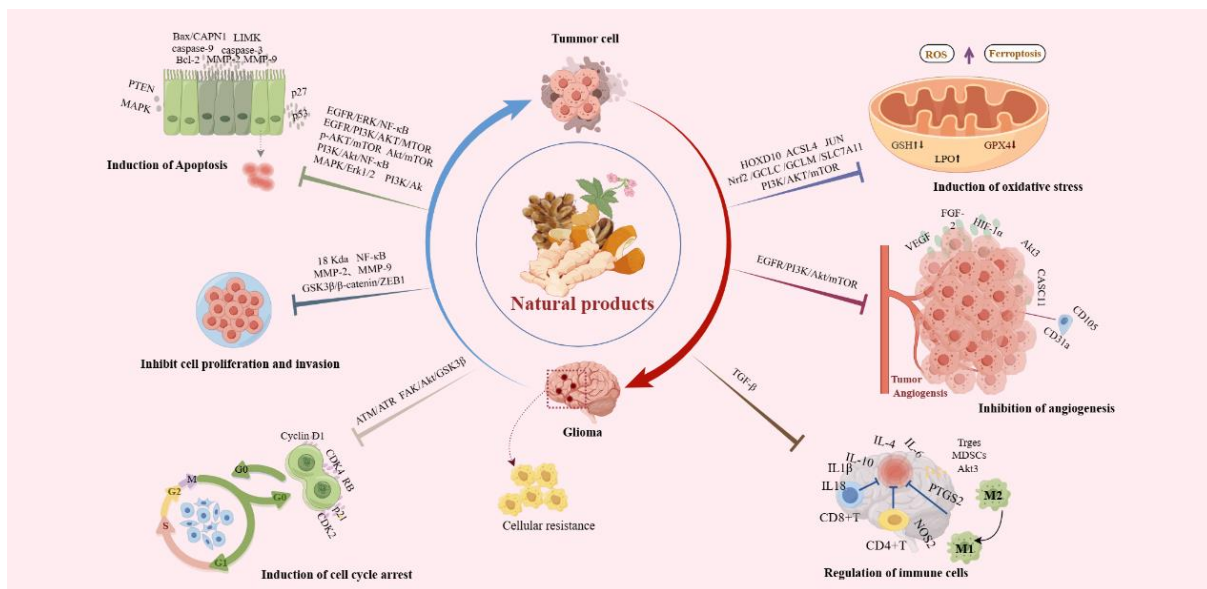


图 1 天然产物抗脑胶质瘤作用机制

Fig. 1 Mechanism of action of natural products against brain glioma

1 天然产物抗脑胶质瘤的作用机制

1.1 天然产物调节免疫细胞

肿瘤免疫微环境（TME）是脑胶质瘤细胞侵袭性生长的关键因素，其主要由肿瘤相关免疫细胞、肿瘤细胞、成纤维细胞、基质细胞和信号因子组成^[5]。免疫细胞在脑胶质瘤细胞的增殖和迁移中起着重要的作用，与脑胶质瘤的预后差和总生存率低密切相

关^[6]。然而在胶质瘤患者中大脑的免疫系统常常处于被抑制的状态^[7]，因此，逆转免疫抑制状态，改善 TME 对脑胶质瘤的作用尤为重要。天然产物可以通过以下机制调节脑胶质瘤的免疫细胞：（1）重塑肿瘤相关巨噬细胞（TAMs）；（2）抑制骨髓源抑制性细胞（MDSCs）和调节性 T 细胞（Tregs）；（3）重新激活免疫效应细胞；（4）调节炎症因子及免疫

相关信号通路。

绿原酸是酚类化合物,分布于金银花等多种植物中, Ye 等^[8]发现绿原酸包裹的甘露糖脂质体能够通过高效靶向 TAMs,有效促进巨噬细胞促癌 M2 表型向抑癌 M1 表型的极化,调节 TME,抑制 G422 脑胶质瘤肿瘤生长。香叶木素是从中药菊花等植物中提取的黄酮类化合物, Yan 等^[9]通过蛋白印迹法证实了香叶木素体内和体外均通过沉默转化生长因子- β (TGF- β) 信号通路表达,抑制 U251 胶质瘤细胞的发育和进展。芦荟大黄素是从多种天然植物中提取的蒽醌衍生物, Fang 等^[10]研究表明芦荟大黄素可以增强 CD8⁺T、CD4⁺T 及巨噬细胞 M1 亚型 GBM 的浸润,延长荷瘤小鼠的存活率。人参皂苷是人参的主要生物活性成分, Tang 等^[11]发现人参皂苷减弱了酸性神经胶质瘤 TME,增强了 T 细胞功能,并调控表皮生长因子受体 (EGFR)/磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路 (mTOR) 信号通路,抑制肿瘤血管生成、诱导细胞凋亡。Zhu 等^[12]发现人参皂苷 Rg₃ 的多功能脂质体系统 (Rg₃-LPs) 给药后, M2 型巨噬细胞 (CD206⁺) 减少,而 M1 型巨噬细胞 (iNOS⁺) 增加,表明 Rg₃-PTX-LPs (紫杉醇负载的 Rg₃-LPs) 具有良好的将 TAMs 从促瘤型 M2 重新培养为抗肿瘤型 M1 的能力;此外, Rg₃-PTX-LPs 通过激活胶质瘤中的 TME、促进 T 细胞免疫反应、增加 M1/M2 比率以及降低 Tregs 和 MDSCs,显著延长颅内携带 C6 的小鼠/大鼠的中位生存时间,是治疗神经胶质瘤的多功能潜在药物。芦丁是从陈皮等中药中分离出的黄酮类化合物,已被证明对人胶质母细胞瘤细胞系具有抗炎、抗氧化和抗肿瘤特性。DA 等^[13]研究发现,芦丁通过下调 *IL-6*、*IL-10* mRNA 的表达,高表达炎症细胞因子 *TNF* mRNA,调节脑胶质瘤 TME。此外,在体内致瘤实验中还观察到芦丁通过促进炎症因子 (IL1 β 、IL18、NOS2 和 PTGS2) 的高表达、并低表达抗炎或调节因子 (IL-10、IL-4、IL-6、TGF β),来调节脑胶质瘤免疫功能,进而抑制肿瘤细胞生长。川楝素是一种三萜类化合物,来自药用植物川楝子, Yang 等^[14]研究发现,川楝素通过诱导 TAMs 重塑,逆转肿瘤免疫抑制,并激活抗肿瘤 T 细胞免疫,增强了有效 T 细胞向 GBM 肿瘤细胞的浸润。

综上所述,绿原酸、人参皂苷 Rg₃ 通过促癌 M2 表型向抑癌 M1 表型的极化、芦荟大黄素通过促进

M1 型 TAMs 浸润,重塑 TAMs;人参皂苷 Rg₃ 抑制 MDSCs 和 Tregs;人参皂苷、人参皂苷 Rg₃ 及川楝素可激活 T 细胞,芦荟大黄素可以增强 CD8⁺T、CD4⁺T,并且芦丁还可以调节相关炎症因子,延缓脑胶质瘤进展;香叶木素通过沉默 TGF- β 信号通路抗脑胶质瘤。归纳可发现,来源于清热类、补虚类、理气类中药的天然产物通过调节免疫改善 TME,进而发挥抗脑胶质瘤作用。

1.2 天然产物抑制血管生成

脑胶质瘤是高度血管化的恶性肿瘤,其新生组织血管是维持脑胶质瘤发生发展、增殖、迁移和分化的重要条件。血管生成与脑胶质瘤的生长、增殖侵袭、转移和复发以及恶性程度和预后情况密切相关^[15],血管内皮生长因子 (VEGF)、缺氧诱导因子-1 (HIF-1) 是影响脑胶质瘤血管生成的重要因素。因此,天然产物抑制肿瘤新生血管的形成为脑胶质瘤的治疗提供了新思路。

小檗胺从黄柏中提取的生物碱类化合物, Kim 等^[16]使用人脐静脉内皮细胞 (HUVEC) 及鸡胚绒毛膜尿囊膜模型,证实了小檗胺通过抑制肿瘤血管生成的关键调节因子缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 及转录 VEGF 在 U87MG GBM 细胞中的表达,抑制 GBM 血管生成和肿瘤生长。柚皮苷是天然黄酮类产物,可从陈皮中提取得到, Aroui 等^[17]发现用柚皮苷预处理 HUVEC 细胞 6 h,再用 VEGF 刺激 5 min 后,VEGF 刺激增加磷酸化血管内皮生长因子受体 2 (p-VEGFR2) 的蛋白水平,而柚皮苷以剂量依赖的方式抑制 VEGF 诱导的血管内皮生长因子受体 2 (VEGFR2) 的磷酸化,并减弱了 VEGF 诱导的 AKT 和蛋白激酶 (ERK) 的磷酸化,此外柚皮苷可下调血管的内皮细胞标志物 *CD31a* 和 *CD105* mRNA,降低微血管的密度,减少细胞侵袭,阻止脑胶质瘤诱导的血管生成。薯蓣皂苷元是从葫芦巴和山药中提取的天然甾体皂苷元, Khathayer 等^[18]通过小管形成实验发现 (20、25 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 的薯蓣皂苷元显著抑制人乳腺上皮 (HME) 细胞的试管形成能力,薯蓣皂苷元 (15、20、25 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 在与人脑胶质母细胞瘤 (T98G) 细胞共培养时显著抑制了 HME 细胞的试管形成能力,高剂量给予薯蓣皂苷元后导致 C6 和 T98G 细胞中 VEGF 和纤维细胞生长因子 2 (FGF-2) 蛋白水平的降低,抑制 GBM 细胞血管生成,此外它通过抑制基质金属蛋白酶-2 (MMP2) 和 MMP9 表达,诱导 GBM 细胞迁移和侵袭抑制。重楼

皂苷 VII 来源于中药重楼, 是甾体皂苷类化合物。Bi 等^[19]发现缺氧环境诱导腺苷 A3 受体、HIF-1 α 和 VEGF 蛋白表达水平升高, 用 25、50、100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 重楼皂苷 VII 处理可明显逆转缺氧对 HIF-1 α 和 VEGF 表达水平的影响, 从而阻碍肿瘤新生血管的生成, 抑制脑胶质瘤发展。

因此, 天然产物可通过不同分子方式抑制脑胶质瘤血管生成, 如抑制肿瘤血管生成的关键调节因子 (HIF-1 α 、VEGF), 或下调血管的内皮细胞标志物 (CD31a、CD105 mRNA)、降低血管的密度, 或沉默相关蛋白水平表达 FGF-2, 抑制脑胶质瘤血管生成。

1.3 诱导脑胶质瘤发生 OS

OS 是肿瘤发生与发展的核心过程, 其标志性特征之一便是肿瘤细胞内活性氧 (ROS) 水平的异常。当 ROS 浓度上升至某一关键阈值时, 它们能够介入并调节关键的细胞内信号传导途径, 进而触发脑胶质瘤细胞的死亡。因此, 天然产物通过利用促氧化剂来提升脑胶质瘤细胞内的 ROS 水平, 诱导细胞死亡, 已成为一种颇具潜力的脑胶质瘤治疗策略。

木犀草素是存在于野菊花等中药中的黄酮类化合物, 具有抗炎、抗肿瘤等多种药理活性, Franco 等^[20]发现木犀草素导致 ROS 产生和 GBM 细胞线粒体膜的去极化, 从而促进 ERK、H2AX 磷酸化, 导致细胞凋亡, 抑制 U-251GBM 细胞迁移和肿瘤发生。此外, Kim 等^[21]发现人参皂苷 F₂ 通过减少线粒体膜电位, 抑制细胞耗氧, 激活 AMP 依赖的蛋白激酶 (AMPK) 诱导 OS, 进而导致 GBM 细胞死亡。丹参酮 I 是从丹参中分离出来的天然化合物, Shangguan 等^[22]发现丹参酮 I 加速细胞内 ROS 积累, 激活了内质网应激, 诱导脑胶质瘤细胞的 OS, 同时丹参酮 I 通过上调裂解的多腺苷二磷酸核糖聚合酶 (PARP) 和细胞凋亡调控因子 (Bax) 的表达以及下调 B 淋巴细胞瘤-2 基因 (Bcl-2) 的表达来诱导细胞凋亡。天麻素是一种分离自天麻植物根茎的酚类化合物, 谷胱甘肽 (GSH) 是 OS 的标志物, Cao 等^[23]发现天麻素干预后激活肿瘤抑制因子 HOXD10 的表达, 促进酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 (ACSL4) 的转录, 增加 ROS 和过氧化脂质的水平, 降低 GSH 的水平, 诱导细胞铁死亡发生, 抑制胶质瘤细胞增殖。松油烯-4-醇是存在于姜黄等植物中的一种萜类化合物。Cao 等^[24]发现松油烯-4-

醇通过沉默原癌基因 JUN 的表达, 抑制谷胱甘肽过氧化物酶 4 转录, 诱导脑胶质瘤细胞发生铁死亡, 进而抗脑胶质瘤。姜油酮是一种从生姜中发现的多酚类化合物, Chopra 等^[25]发现姜油酮通过其抗氧化特性上调 GSH 水平, 从而抑制 C6 胶质瘤细胞增殖的潜力, 并改善运动和记忆功能的状态, 恢复了神经元结构, 减轻 C6 胶质瘤细胞对大鼠大脑造成的损伤。Yu 等^[26]发现雷公藤甲素降低了核因子-红细胞 2 相关因子 2 (Nrf2) 及谷氨酸-半胱氨酸连接酶 (GCLC), 谷氨酸-半胱氨酸连接酶修饰亚基 (GCLM) 和溶质载体家族 7 成员 11 (SLC7A11) 的表达, 破坏了 GSH 代谢, 诱导严重的 DNA 断裂和氧化损伤, 从而导致细胞凋亡。 β -倒捻子素是从藤黄科藤黄属植物山竹子果壳中分离出的多酚类化合物。Li 等^[27]通过采用皮下异种移植模型研究发现 β -倒捻子素可以通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路, 在体外增加 OS 水平, 抑制胶质瘤细胞生长。青蒿素是一种具有独特过氧化物结构的倍半萜, 双氢青蒿素是青蒿素的主要衍生物, Gong 等^[28]研究发现, 双氢青蒿素可以激活牛磺酸上调基因 1 (TUG1)/MYC 相关锌指蛋白 (MAZ)/铁蛋白重链 1 (FTH1) 轴, 产生 ROS 和脂质过氧化, 诱导铁死亡发生, 抑制神经胶质瘤进展。研究还发现双氢青蒿素可以通过激活雌激素相关受体 (ERR α) 调节的线粒体凋亡途径, 诱导 OS 发生^[29]。此外双氢青蒿素可通过构建仿生纳米技术, 穿透 BBB 靶向作用于 GBM 细胞, 促进细胞内 ROS 积累和铁超载, 诱导脑胶质瘤细胞发生铁死亡^[30]。

综上所述, 天然产物主要直接或间接诱导细胞缺氧、促进 ROS 的过度产生, 调节氧化还原平衡, 诱导铁死亡发生以干预脑胶质瘤发生发展, 如木犀草素、人参皂苷 F₂、双氢青蒿素通过靶向线粒体途径; 木犀草素、丹参酮 I、天麻素、双氢青蒿素可通过促进 ROS 积累, 而松油烯-4-醇、姜油酮、雷公藤甲素直接或间接调节 GSH 水平, 破坏细胞内氧化还原平衡, 诱导 OS 产生, 导致脑胶质瘤细胞死亡。对于天然产物促进炎症反应诱导 OS 研究较为欠缺, 后期可挖掘此类天然产物为治疗脑胶质瘤提供更全面的数据。

1.4 天然产物调节脑胶质瘤恶性生物学行为

细胞凋亡、增殖和迁移等恶性生物学行为被认为是肿瘤发生和进展的重要机制, 而抑制凋亡是肿瘤细胞的特性之一。脑胶质瘤细胞在分裂、增殖、

凋亡过程中不受宿主调节控制,且顽强的增殖性仍是脑胶质瘤复发率高、预后差的主要原因,因此临床中抗癌治疗多从抑制肿瘤细胞增殖、迁移以及细胞周期阻滞、促进其凋亡入手。研究发现,天然产物通过抑制脑胶质瘤细胞恶性生物学行为阻止脑胶质瘤的发生发展。

金丝桃素是来自中药连翘的黄酮类化合物, Han 等^[31]发现金丝桃素可诱导 GBM 的外源性/内源性细胞凋亡,并抑制抗凋亡相关蛋白的表达,失活 GBM 中 EGFR/ERK/NF- κ B 介导的抗凋亡潜力。假马齿苋皂素 A 是来源于中药绞股蓝的萜类化合物, Liu 等^[32]发现假马齿苋皂素 A 上调细胞凋亡相关蛋白 (Bax 和 Caspase-9)、下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 和迁移相关基质金属蛋白酶 (MMP-2 和 MMP-9) 及上调自噬相关蛋白 (Beclin1 和 LC3 II), 下调 p62 蛋白表达,促进脑胶质瘤凋亡和自噬。木香内酯是来自中药木香的天然萜类化合物, Wang 等^[33]发现土木香内酯可能通过靶向抑制 LIM 激酶 (LIMK) 活性,诱导活化的肌动蛋白分离蛋白与 G-actin 共转位至线粒体,促进脑胶质瘤细胞凋亡,抑制 GBM 细胞迁移和侵袭。Wang 等^[34]发现姜黄素干预后增加抑癌基因 PTEN 和 p53 表达,促进脑胶质瘤细胞凋亡,此外,姜黄素通过降低磷酸化蛋白激酶 B(p-Akt)/mTOR 通路抑制细胞增殖。姜黄素、丹参酮 I 均能通过下调 Cyclin D1 和上调 p21 来促进胶质母细胞瘤细胞的细胞周期阻滞,抑制脑胶质瘤细胞增殖,并诱导细胞凋亡^[22,35]。

Navone 等^[36]发现木犀草素上调促凋亡介质 Caspase 和 Bcl-2 家族以及细胞周期调控因子 p53 和 p27,另发现木犀草素能够增加替莫唑胺 (TMZ) 的细胞毒性。Yao 等^[37]发现枸杞多糖上调周期昼夜调节蛋白 2 (PER2) 的表达,降低固醇调节元件结合蛋白 1c (SREBP1c) 的表达,阻碍 GBM 的脂质合成,进而抑制 GBM 细胞增殖。戈米辛 J 是在五味子中发现的木脂素类化合物, Li 等^[38]发现戈米辛 J 显著上调裂解的 Caspase-3 和细胞色素 C 的表达,进而诱导细胞凋亡,抑制神经胶质瘤的进展。桑黄酚 A 是从中药桑黄中分离出来的多酚化合物,具有抗氧化、抗增殖和抗肿瘤活性。研究发现^[39],桑黄酚 A 在干预后,促进 caspase-9 和 caspase-3 的活化和 PARP 切割,显著抑制 GBM 细胞增殖,诱导细胞凋亡。此外,桑黄酚 A 还诱导 GBM 细胞中的细胞周期 G₂/M 期阻滞。牛蒡酚是从牛蒡中提取的天然木

脂素类化合物, Jiang 等^[40]发现牛蒡酚以剂量相关性方式,通过 Akt/mTOR 信号通路,抑制胶质瘤细胞 (U87MG 和 T98G) 的生长和增殖以及侵袭和迁移,并阻止细胞周期并诱导细胞凋亡。Chen 等^[41]发现葫芦素 E 通过下调黏着斑激酶 (FAK) /Akt/肝酪合成酶激酶 3 (GSK3 β) 信号通路,降低了 cyclinD1 和 cyclinB1 的表达,抑制胶质母细胞瘤细胞的增殖。槲皮素来源于中药黄芪、侧柏叶、三七等, Chen 等^[42]研究发现槲皮素通过抑制 GSK3 β / β -catenin/锌指 E-box 结合同源盒 1 (ZEB1) 信号传导来抑制人胶质瘤细胞的迁移和侵袭。芍药苷是从芍药中分离出来的多酚类化合物, Gao 等^[43]研究发现芍药苷通过靶向转位蛋白 18 Kda,从而降低神经类固醇的表达 (黄体酮和别孕酮水平降低),对神经胶质瘤细胞产生抗增殖作用。

此外,独角金内酯类似物^[44]、花姜酮^[45]均能通过上调 Bax 蛋白及降低 Bcl-2 基因表达,诱导细胞凋亡及细胞周期阻滞发生。大戟二烯醇^[46]、圣草酚^[47]、山柰酚^[48]、新甾体皂苷化合物^[49]通过靶向相关通路,抑制细胞增殖和转移,并诱导胶质瘤细胞凋亡。

天然产物抗脑胶质瘤作用机制汇总见表 1。

2 天然产物逆转脑胶质瘤细胞耐药

肿瘤耐药是指肿瘤细胞对通常情况下能够杀死肿瘤细胞的抗肿瘤药物不敏感或敏感性降低,从而限制了其疗效。细胞耐药后相关靶向分子改变,侵袭和黏附能力更强,促使肿瘤进展。目前,脑胶质瘤常用化疗药物为替莫唑胺 (TMZ),至少 50% 的患者对 TMZ 治疗产生耐药性,而耐药性的产生会严重影响患者的治疗效果和预后,极易导致复发。因此,提高化疗药物的敏感性、逆转耐药性应受到高度重视。天然产物具有广泛的特性,除抗肿瘤作用外,研究发现天然产物可以逆转细胞耐药、协同增强化疗药物疗效,在调节脑胶质瘤细胞对抗癌药物的反应方面具有巨大的潜力。

β -氧化石竹烯来自番石榴叶,属于倍半萜烯类化合物, Cui 等^[50]发现 β -氧化石竹烯通过激活磷酸弗林蛋白酶酸性氨基酸簇分选蛋白-2 (PACS2),促进雌激素受体 (ER) 应激、线粒体功能障碍和细胞凋亡,克服 TMZ 耐药 GBM 细胞的不敏感性。Wu 等^[51] 研究发现和厚朴酚可通过激活 Caspase-9,诱导 TMZ 耐药的 U87-MG-R9 胶质母细胞瘤细胞凋亡,从而有效杀伤 TMZ 耐药的胶质母细胞瘤细胞。Maszczyk 等^[52]发现新补骨脂异黄酮增强了依托泊苷和多柔

表 1 天然产物抗脑胶质瘤的作用机制

Table 1 Mechanism of action of natural products against brain glioma

天然产物	来源中药	中药分类	作用机制	调控方式
绿原酸 ^[8]	金银花	清热药	↑M2 表型向 M1 表型的极化	调节免疫细胞
香叶木素 ^[9]	菊花		↓TGF-β	
芦荟大黄 ^[10]	芦荟		↑CD8+T、CD4+T 及巨噬细胞 M1 亚型 GBM 的浸润	
人参皂苷 ^[11]	人参	补虚药	↓酸性神经胶质瘤 TME, ↑T 细胞	
人参皂苷 Rg ₃ ^[12]			↑M2 表型向 M1 表型的极化、TME、T 细胞免疫反应、Trges、MDSCs	
芦丁 ^[13]	陈皮	理气药	↓IL-6 mRNA、IL-10 mRNA 的表达和↑TNF mRNA; ↑IL1β、IL18、NOS2 和 PTGS2、↓IL-10、IL-4、IL-6、TGFβ	
川楝素 ^[14]	川楝子		↑TAMs 重塑, 逆转肿瘤免疫抑制; ↑T 细胞免疫, ↑T 细胞向 GBM 肿瘤细胞的浸润	
小檗胺 ^[16]	黄柏	清热药	↓HIF-1α 及转录 VEGF 在 U87MG GBM 细胞中的表达	↓血管生成
柚皮苷 ^[17]	陈皮	理气药	↓VEGF 诱导的 VEGFR2、AKT 和 ERK 的磷酸化; 下调血管的内皮细胞标志物 CD31a 和 CD105mRNA, ↓微血管的密度, ↓细胞侵袭	
薯蓣皂苷元 ^[18]	葫芦巴/山药	补虚药	↓VEGF 和 FGF-2 蛋白水平	
重楼皂苷 VII ^[19]	重楼	清热药	↓HIF-1α 和 VEGF 表达	
木犀草素 ^[20]	野菊花		↑ROS 产生和 GBM 细胞线粒体膜的去极化, ↑ERK、H2AX 磷酸化	↑氧化应激
人参皂苷 F ₂ ^[21]	人参	补虚药	↓线粒体膜电位, ↓细胞耗氧, ↑AMPK 信号	
丹参酮 I ^[22]	丹参	活血化瘀药	↑ROS 积累, ↑内质网应激	
天麻素 ^[23]	天麻	平肝息风药	↑HOXD10 的表达, ↑ACSL4 的转录, ↑ROS 和过氧化脂质的水平, ↓GSH 的水平, 诱导细胞铁死亡	
松油烯-4-醇 ^[24]	姜黄	活血化瘀药	↑原癌基因 JUN 的表达, ↓谷胱甘肽过氧化物酶 4 转录, ↑细胞铁死亡	
姜油酮 ^[45]	生姜	发散风寒药	↑GSH 水平	
雷公藤甲素 ^[26]	雷公藤	祛风湿药	↓Nrf2 及 GCLC, GCLM 和 SLC7A11 的表达, ↓GSH 代谢, ↑氧化损伤	
β-倒捻子素 ^[27]	山竹子	清热药	↓PI3K/AKT/mTOR 信号通路, ↑细胞氧化损伤	
青蒿素	青蒿		↑TUG1/MAZ/FTH1 轴, ↑ROS 和脂质过氧化, ↑铁死亡发生 ^[28]	
			↑ERRα 调节的线粒体凋亡途径 ^[29]	
			↑ROS 积累和铁超载, ↑细胞铁死亡 ^[30]	
花姜酮 ^[44]	生姜	发散风寒药	↑ROS 的产生, 逆转了 ROS 诱导的细胞毒性	
金丝桃素 ^[31]	连翘	清热药	↑外源性/内源性细胞凋亡, ↓抗凋亡相关蛋白的表达, ↓EGFR/ERK/NF-κB 介导的抗凋亡潜力	↑细胞凋亡
马齿苋皂素 A ^[32]	马齿苋		↑Bax 和 caspase-9、↓抗凋亡蛋白 Bcl-2、MMP-2 和 MMP-9、Beclin1 和 LC3 II 和 p62 蛋白表达	↑细胞凋亡和自噬
木香内酯 ^[33]	木香	理气药	↓LIMK 酶活性, ↑活化的肌动蛋白分离蛋白与 G-actin 共转位至线粒体	↑细胞凋亡↓细胞迁移和侵袭
姜黄素 ^[34]	姜黄	活血化瘀药	↑PTEN 和 p53 表达, ↓p-AKT/mTOR 通路	↑细胞凋亡↓细胞增殖
丹参酮 I ^[22,35]	丹参		↓Cyclin D1、↑p21	↑细胞周期阻滞
木犀草素 ^[36]	野菊花	清热药	↑Caspase 和 Bcl-2、↑p53 和 p27	↓细胞增殖↑细胞凋亡

表 1 (续)

天然产物	来源中药	中药分类	作用机制	调控方式
枸杞多糖 ^[37]	枸杞	补益药	↑PER2 的表达, ↓SREBP1c 的表达,	↓细胞增殖
戈米辛 J ^[38]	五味子	收涩药	↑Caspase-3 和细胞分化细胞 c 的表达	↑细胞凋亡
桑黄酚 A ^[39]	桑黄	活血化瘀药	↑Caspase-9 和 Caspase-3 的活化和 PARP 切割	↓细胞增殖 ↑细胞凋亡 ↑细胞周期 G ₂ /M 期 阻滞
牛蒡酚 ^[40]	牛蒡根	清热药	靶向 Akt/mTOR 信号通路	↑细胞凋亡和白噬 ↓细胞增殖
葫芦素 E ^[41]	葫芦		↓FAK/Akt/GSK3β, ↓cyclinD1 和 cyclinB1 的表达	↓细胞增殖
槲皮素 ^[42]	黄芪	补虚药	↓GSK3β/β-catenin/ZEB1	↓细胞的迁移和侵袭
芍药苷 ^[43]	白芍	补虚药	靶向转位蛋白 18 Kda, ↓神经类固醇的表达	↓细胞增殖
独角金内酯 类似物 ^[44]	独角金	健脾药	↑Bax/CAPN1, ↓Bcl-2	↑G ₁ /M 细胞周期阻滞 发生 ↑细胞凋亡
花姜酮 ^[45]	生姜	发散风寒药	↑Bax, ↓Bcl-2	↑G ₂ /M 期细胞周期停 滞 ↑细胞凋亡
大戟二烯醇 ^[46]	桑寄生	祛风湿药	↑MAPK/Erk1/2 和 PI3K/Akt 通路	↓细胞增殖和转移 ↑细胞凋亡
圣草酚 ^[47]	龙葵	清热药	↓PI3K/Akt/NF-κB 信号通路	
山柰酚 ^[48]	银杏叶	活血化瘀药	↓NF-κB 通路	
新甾体皂苷 ^[49]	重楼	清热药	↑EGFR/PI3K/Akt/MTOR 信号通路	↑细胞凋亡

↑-促进; ↓-抑制。

↑-promote; ↓-inhibit.

比星在 U-87 MG 细胞中的促凋亡活性, 增强其化疗敏感性。鞣花酸是一种提取自覆盆子的天然多酚类化合物, Cetin 等^[53]发现鞣花酸联合伊立替康协同通过抑制 E-钙黏蛋白开关、促进抗血管生成过程来减少 C6 脑胶质瘤的细胞增殖, 更好发挥体外抗肿瘤活性。Daisy 等^[54]发现将柚皮素与间苯三酚、氯喹联合使用, 通过激活 caspase-8 和钙蛋白酶 1 (CAPN1), 沉默 BCL-2 蛋白, 抑制 VEGF, 抑制脑胶质瘤细胞增殖, 并有助于细胞周期阻滞, 从而增强 TMZ 诱导的细胞凋亡。此外, 白桦脂酸和抗癌药物联合治疗更有效地诱导神经母细胞瘤、髓母细胞瘤的细胞凋亡, 并能够通过抑制未折叠蛋白反应使抗性 GBM 细胞 (U87MGR、A172、P3、P5R) 对 TMZ 重新敏感^[55], 这可能是提高抗癌治疗疗效的新策略。Pehlivan 表明^[56]虎杖提取物增加了阿霉素的疗效, 其与阿霉素一起以不同剂量给药可降低 U87 胶质瘤细胞系的存活率 (48 h 导致细胞死亡率为 88.85%)。胡桃醌是提取自青皮等胡桃科植物的天然醌类化合物, Barciszewska 等^[3]发现胡桃醌通

过产生 ROS 诱导细胞毒性, 并与 TMZ 联用时, 诱导了强烈的 OS, 上调表观遗传标记物 m5C 和 8-oxo-dG 的水平, 更好地用于 GBM 治疗。白藜芦醇属于类黄酮多酚化合物。Kong 等^[57]发现白藜芦醇脂质体加表柔比星经甘露聚糖 (MAN) 和麦胚凝集素 (WGA) 修饰后表现出双重靶向作用, 其显著改善表柔比星/白藜芦醇在 BBB 中的转运能力, 进而靶向脑肿瘤细胞, 增强对脑胶质瘤治疗效果。Han 等^[58]发现小檗胺和茵黄素 A 联合干预后, 强烈激活 p53 介导的半胱天冬酶级联反应, 促进 ROS 和钙依赖性细胞凋亡, 显著降低了关键脑胶质瘤标志物的表达水平, 协同抑制脑胶质瘤细胞活力。β-榄香烯是从中药郁金中提取的化合物, Zhang 等^[59]发现 β-榄香烯能够穿透 BBB, 使 TMZ 进入脑内, 抑制模型小鼠体内肿瘤的生长, 并发现 β-榄香烯和 TMZ 的组合耐受性良好, 显著抑制胶质瘤异种移植植物中的肿瘤生长。

3 结语与展望

脑胶质瘤的主要特征是快速增殖, 且分化不

良, 呈弥漫性浸润至正常脑组织, 导致血管生成有坏死倾向, 对细胞凋亡有抵抗力, 这些特征使脑胶质瘤难以治疗, 且药物递送不良和固有的化疗耐药或初始治疗后获得性化疗耐药使抗胶质瘤治疗的疗效有限。因此, 开发新的、更有效的防治脑胶质瘤的策略是当务之急。近年来, 天然产物已成为脑胶质瘤药物研发领域的研究热点^[60], 多组分-多靶点-多途径的作用模式使天然产物具有更好的抗肿瘤效果。基于此, 笔者对脑胶质瘤用药规律进行分析, 发现多为补虚、理气、清热、活血药为主, 这些药物运用契合了祖国医学对肿瘤“正虚为本, 邪实为标”的认识, 其活性成分通过调节免疫细胞, 抑制血管生成, 诱导 OS 发生, 及调节脑胶质瘤恶性生物学行为抑制脑胶质瘤发生发展, 同时通过逆转细胞耐药性及协同治疗以增强药物疗效, 为脑胶质瘤治疗提供新的视角。

虽然天然产物在其独特的优势下可能在脑胶质瘤的治疗中发挥显著作用, 但仍远未达到理想的治疗效果, 还存在一些问题: (1) 目前针对天然产物抑制脑胶质瘤发生发展的研究仍聚焦于诱导细胞凋亡和增殖方面, 对于血管生成在脑胶质瘤的研究未得到深入探索, 应深入探究天然产物与脑胶质瘤血管生成之间的分子机制; (2) 尽管在细胞培养物和动物模型 (包括 GBM) 中有许多关于天然产物对脑胶质瘤的细胞毒性作用的发现, 但由于临床试验的稀缺性, 天然产物治疗脑胶质瘤的潜力仍然没有坚实的基础; (3) 由于胶质瘤个体化治疗的趋势, 天然产物多种治疗靶点如何有效结合利用, 发挥药物协同作用, 减轻不良反应, 还值得进一步的研究。综上所述, 笔者认为, 未来研究可深入探究天然产物抗脑胶质瘤具体作用机制, 加强临床转化率, 以及进一步优化天然产物在脑胶质瘤防治中的临床应用水平, 更好地促进天然产物抗脑胶质瘤的新药研发, 更好地发挥中医药在抗肿瘤治疗过程中的作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Xie Y D, Han Y H, Zhang X F, et al. Application of new radiosensitizer based on nano-biotechnology in the treatment of glioma [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 633827.
- [2] Ostrom Q T, Cioffi G, Gittleman H, et al. CBTRUS statistical report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2012-2016 [J]. *Neuro Oncol*, 2019, 21(Suppl 5): v1-v100.
- [3] Barciszewska A M, Belter A, Gawrońska I, et al. Juglone in combination with temozolomide shows a promising epigenetic therapeutic effect on the glioblastoma cell line [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(8): 6998.
- [4] Sonoda Y. Clinical impact of revisions to the WHO classification of diffuse gliomas and associated future problems [J]. *Int J Clin Oncol*, 2020, 25(6): 1004-1009.
- [5] Jarosz-Biej M, Smolarczyk R, Cichoń T, et al. Tumor microenvironment as A “game changer” in cancer radiotherapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(13): 3212.
- [6] Cai X M, Yuan F, Zhu J H, et al. Glioma-associated stromal cells stimulate glioma malignancy by regulating the tumor immune microenvironment [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 672928.
- [7] Huang Q, Pan X E, Zhu W H, et al. Natural products for the immunotherapy of glioma [J]. *Nutrients*, 2023, 15(12): 2795.
- [8] Ye J, Yang Y F, Jin J, et al. Targeted delivery of chlorogenic acid by mannosylated liposomes to effectively promote the polarization of TAMs for the treatment of glioblastoma [J]. *Bioact Mater*, 2020, 5(3): 694-708.
- [9] Yan Y L, Liu X Y, Gao J, et al. Inhibition of TGF- β signaling in gliomas by the flavonoid diosmetin isolated from *Dracocephalum peregrinum* L [J]. *Molecules*, 2020, 25(1): 192.
- [10] Fang X G, Chen Z, Zhou W H, et al. Boosting glioblastoma therapy with targeted pyroptosis induction [J]. *Small*, 2023, 19(30): e2207604.
- [11] Tang M, Deng H D, Zheng K L, et al. Ginsenoside 3 β -O-Glc-DM (C3DM) suppressed glioma tumor growth by downregulating the EGFR/PI3K/AKT/mTOR signaling pathway and modulating the tumor microenvironment [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2023, 460: 116378.
- [12] Zhu Y, Liang J M, Gao C F, et al. Multifunctional ginsenoside Rg3-based liposomes for glioma targeting therapy [J]. *J Control Release*, 2021, 330: 641-657.
- [13] da Silva A B, Cerqueira Coelho P L, das Neves Oliveira M, et al. The flavonoid rutin and its aglycone quercetin modulate the microglia inflammatory profile improving anti-glioma activity [J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 85: 170-185.
- [14] Yang F, Zhang D, Jiang H W, et al. Small-molecule toosendanin reverses macrophage-mediated immunosuppression to overcome glioblastoma resistance to immunotherapy [J]. *Sci Transl Med*, 2023, 15(683): eabq3558.
- [15] Ahir B K, Engelhard H H, Lakka S S. Tumor development and angiogenesis in adult brain tumor: Glioblastoma [J].

- Mol Neurobiol, 2020, 57(5): 2461-2478.
- [16] Kim Y J, Han J M, Jung H J. Antiangiogenic and antitumor potential of berbamine, a natural CaMKII γ inhibitor, against glioblastoma [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2021, 566: 129-134.
- [17] Aroui S, Fetoui H, Kenani A. Natural dietary compound naringin inhibits glioblastoma cancer neoangiogenesis [J]. BMC Pharmacol Toxicol, 2020, 21(1): 46.
- [18] Khathayer F, Ray S K. Diosgenin as a novel alternative therapy for inhibition of growth, invasion, and angiogenesis abilities of different glioblastoma cell lines [J]. Neurochem Res, 2020, 45(10): 2336-2351.
- [19] Bi L L, Liu Y, Yang Q, et al. Paris saponin H inhibits the proliferation of glioma cells through the A1 and A3 adenosine receptor-mediated pathway [J]. Int J Mol Med, 2021, 47(4): 30.
- [20] Franco Y E M, de Lima C A, Rosa M N, et al. Investigation of U-251 cell death triggered by flavonoid luteolin: Towards a better understanding on its anticancer property against glioblastomas [J]. Nat Prod Res, 2021, 35(22): 4807-4813.
- [21] Kim T J, Kim H J, Kang M Y, et al. Ginsenoside F2 induces cellular toxicity to glioblastoma through the impairment of mitochondrial function [J]. Phytomedicine, 2021, 83: 153483.
- [22] Shanguan J, Liang C, Lian M X, et al. Tanshinone I induces apoptosis and protective autophagy in human glioblastoma cells via a reactive oxygen species-dependent pathway [J]. Int J Mol Med, 2020, 45(4): 983-992.
- [23] Cao W P, Lan J Z, Zeng Z R, et al. Gastrodin induces ferroptosis of glioma cells via upregulation of homeobox D10 [J]. Molecules, 2023, 28(24): 8062.
- [24] Cao W P, Li Y M, Zeng Z R, et al. Terpinen-4-ol induces ferroptosis of glioma cells via downregulating JUN proto-oncogene [J]. Molecules, 2023, 28(12): 4643.
- [25] Chopra D, Chadha V D, Dhawan D K. Understanding the role of zingerone on biochemical and behavioral changes in rat brain inflicted with C6 glioma cells [J]. J Biochem Mol Toxicol, 2023, 37(11): e23477.
- [26] Yu D, Liu Y, Zhou Y Q, et al. Triptolide suppresses IDH1-mutated malignancy via Nrf2-driven glutathione metabolism [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2020, 117(18): 9964-9972.
- [27] Li K Q, Wu L L, Chen Y L, et al. Cytotoxic and antiproliferative effects of β -mangostin on rat C6 glioma cells depend on oxidative stress induction via PI3K/AKT/mTOR pathway inhibition [J]. Drug Des Devel Ther, 2020, 14: 5315-5324.
- [28] Gong H L, Gao M J, Lin Y C, et al. TUG1/MAZ/FTH1 axis attenuates the antiglioma effect of dihydroartemisinin by inhibiting ferroptosis [J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 7843863.
- [29] Zhang W X, Wang Y, Chen L, et al. Dihydroartemisinin suppresses glioma growth by repressing ERR α -mediated mitochondrial biogenesis [J]. Mol Cell Biochem, 2024, 479(10): 2809-2825.
- [30] Liang J T, Li L, Tian H L, et al. Drug repurposing-based brain-targeting self-assembly nanoplatfrom using enhanced ferroptosis against glioblastoma [J]. Small, 2023, 19(46): e2303073.
- [31] Hsu F T, Chen W T, Wu C T, et al. Hyperforin induces apoptosis through extrinsic/intrinsic pathways and inhibits EGFR/ERK/NF- κ B-mediated anti-apoptotic potential in glioblastoma [J]. Environ Toxicol, 2020, 35(10): 1058-1069.
- [32] Liu H Y, Ji Y L, Du H, et al. Bacoside a inhibits the growth of glioma by promoting apoptosis and autophagy in U251 and U87 cells [J]. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 2024, 397(4): 2105-2120.
- [33] Wang X, Zou S, Ren T, et al. Alantolactone suppresses the metastatic phenotype and induces the apoptosis of glioblastoma cells by targeting LIMK kinase activity and activating the cofilin/G-actin signaling cascade [J]. Int J Mol Med, 2021, 47(5): 68.
- [34] Wang Z X, Liu F, Liao W L, et al. Curcumin suppresses glioblastoma cell proliferation by p-AKT/mTOR pathway and increases the PTEN expression [J]. Arch Biochem Biophys, 2020, 689: 108412.
- [35] Nocito M C, De Luca A, Prestia F, et al. Antitumoral activities of curcumin and recent advances to improve its oral bioavailability [J]. Biomedicines, 2021, 9(10): 1476.
- [36] Navone S E, Guarnaccia L, Rizzaro M D, et al. Role of luteolin as potential new therapeutic option for patients with glioblastoma through regulation of sphingolipid rheostat [J]. Int J Mol Sci, 2023, 25(1): 130.
- [37] Yao J, Hui J W, Chen Y J, et al. *Lycium barbarum* glycopeptide targets PER2 to inhibit lipogenesis in glioblastoma by downregulating SREBP1c [J]. Cancer Gene Ther, 2023, 30(8): 1084-1093.
- [38] Li R L, Yang W D. Gomisin J inhibits the glioma progression by inducing apoptosis and reducing HKII-regulated glycolysis [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 529(1): 15-22.
- [39] Liao K F, Chiu T L, Chang S F, et al. Hispolon induces apoptosis, suppresses migration and invasion of glioblastoma cells and inhibits GBM xenograft tumor

- growth *in vivo* [J]. *Molecules*, 2021, 26(15): 4497.
- [40] Jiang Y A, Liu J Y, Hong W W, et al. Arctigenin inhibits glioblastoma proliferation through the AKT/mTOR pathway and induces autophagy [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 3542613.
- [41] Chen W, Liu F H, Lin X C, et al. Cucurbitacin E inhibits the proliferation of glioblastoma cells via FAK/AKT/GSK3 β pathway [J]. *Oncol Rep*, 2023, 50(6): 221.
- [42] Chen B, Li X L, Wu L H, et al. Quercetin suppresses human glioblastoma migration and invasion via GSK3 β / β -catenin/ZEB1 signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 963614.
- [43] Gao Z W, Huang Y Y, Zhang J Q, et al. Paeoniflorin elicits the anti-proliferative effects on glioma cell via targeting translocator protein 18 KDa [J]. *J Pharmacol Sci*, 2021, 145(1): 115-121.
- [44] Antika G, Cinar Z Ö, Seçen E, et al. Strigolactone analogs: Two new potential bioactives for glioblastoma [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2022, 13(5): 572-580.
- [45] Cao W P, Chen X Z, Xiao C L, et al. Ar-turmerone inhibits the proliferation and mobility of glioma by downregulating cathepsin B [J]. *Aging (Albany NY)*, 2023, 15(18): 9377-9390.
- [46] Gade I S, Chadéneau C, Tagne Simo R, et al. Euphol from *Tapinanthus* sp. induces apoptosis and affects signaling proteins in glioblastoma and prostate cancer cells [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2022, 23(12): 4205-4212.
- [47] Li W J, Du Q, Li X L, et al. Eriodictyol inhibits proliferation, metastasis and induces apoptosis of glioma cells via PI3K/Akt/NF- κ B signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 114.
- [48] Dos Santos J S, Suzan A J, Bonafé G A, et al. Kaempferol and biomodified kaempferol from *Sophora japonica* extract as potential sources of anti-cancer polyphenolics against high grade glioma cell lines [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(13): 10716.
- [49] Li T Y, Du Y, Wang M C, et al. Cytotoxic steroidal saponins containing a rare fructosyl from the rhizomes of *Paris polyphylla* var. *latifolia* [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(8): 7149.
- [50] Cui P, Chen F F, Ma G X, et al. Oxyphyllanene B overcomes temozolomide resistance in glioblastoma: Structure-activity relationship and mitochondria-associated ER membrane dysfunction [J]. *Phytomedicine*, 2022, 94: 153816.
- [51] Wu G J, Yang S T, Chen R M. Major contribution of caspase-9 to honokiol-induced apoptotic insults to human drug-resistant glioblastoma cells [J]. *Molecules*, 2020, 25(6): 1450.
- [52] Maszczyk M, Banach K, Karkoszka M, et al. Chemosensitization of U-87 MG glioblastoma cells by neobavaisoflavone towards doxorubicin and etoposide [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(10): 5621.
- [53] Cetin A, Biltekin B, Ozevren H. Antitumor activity of irinotecan with ellagic acid in C6 glioma cells [J]. *Rev Assoc Med Bras (1992)*, 2022, 68(7): 939-944.
- [54] Daisy Precilla S, Kuduvalli S S, Angeline Praveena E, et al. Integration of synthetic and natural derivatives revives the therapeutic potential of temozolomide against glioma-an *in vitro* and *in vivo* perspective [J]. *Life Sci*, 2022, 301: 120609.
- [55] Silva J D N, Monção N B N, de Farias R R S, et al. Toxicological, chemopreventive, and cytotoxic potentialities of rare vegetal species and supporting findings for the Brazilian Unified Health System (SUS) [J]. *J Toxicol Environ Health A*, 2020, 83(13/14): 525-545.
- [56] Pehlivan M, Karahan Coven H I, et al. The cytotoxic effect of *Polygonium cognatum* and chemotherapeutic effect of doxorubicin on glioblastoma cells [J]. *Eur J Ther*, 2021, 27(1): 50-54.
- [57] Kong D H, Hong W Y, Yu M, et al. Multifunctional targeting liposomes of epirubicin plus resveratrol improved therapeutic effect on brain gliomas [J]. *Int J Nanomedicine*, 2022, 17: 1087-1110.
- [58] Han J M, Jung H J. Synergistic anticancer effect of a combination of berbamine and arcyriaflavin A against glioblastoma stem-like cells [J]. *Molecules*, 2022, 27(22): 7968.
- [59] Zhang X M, Chen Y D, Yao J, et al. β -elemene combined with temozolomide in treatment of brain glioma [J]. *Biochem Biophys Rep*, 2021, 28: 101144.
- [60] 张悦, 刘爱迪, 范旭东, 等. 中药靶向递送系统治疗脑胶质瘤研究进展 [J]. *中草药*, 2021, 52(17): 5358-5368. Zhang Y, Liu A D, Fan X D, et al. Research progress of Chinese materia medica targeted delivery system in the treatment of glioma [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2021, 52(17): 5358-5368.