

【 综述 】

中药调控 AMPK 信号通路抗消化道肿瘤的研究进展

马祯慧¹, 李洪霖^{2*}, 李娜娜¹, 张颖¹, 王琳璇¹, 张玉新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 郑州 450002

摘要: 消化道肿瘤是全球疾病致死的主要原因之一, 其发病率和死亡率不断增加, 严重危害人类的健康。由于消化道肿瘤大多发病机制复杂, 转移复发率较高, 治疗难度大, 生存率较低, 其防治工作已成为全球重大科学问题。腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 是调节细胞内部能量代谢的重要感受器, 而 AMPK 信号通路 with 消化道肿瘤细胞生长、增殖、凋亡、侵袭等息息相关, 是抗消化道肿瘤治疗的关键通路。中医药以整体观念、辨证论治的总理念, 具有标本兼顾、灵活配伍、高效低毒等显著优势, 在抗消化道肿瘤方面疗效突出, 广受青睐。中药活性成分如黄酮类、生物碱类、萜类、皂苷类、内酯类以及中药复方如虎七散、固本消积方、固正消癌方、左金丸以及固脾消积饮等可通过调控 AMPK 及其互作信号通路, 诱导细胞自噬和凋亡、调节能量代谢、抑制有氧糖酵解、抑制上皮间质转化、逆转细胞耐药等机制, 发挥抗消化道肿瘤作用。对近年来中药治疗消化道肿瘤的研究成果进行归纳和总结, 从中药活性成分及中药复方调控 AMPK 信号通路抑制消化道肿瘤进展的角度进行综述, 旨在为抗消化道肿瘤新药开发提供思路 and 参考。

关键词: 中药; 腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK); 信号通路; 消化道肿瘤; 自噬; 凋亡; 糖酵解; 上皮间质转化

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674 - 6376(2025)07 - 1992 - 12

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.07.026

Research progress on traditional Chinese medicine regulating AMPK signaling pathway against gastrointestinal tumors

MA Zhenhui¹, LI Honglin², LI Nana¹, ZHANG Ying¹, WANG Linxuan¹, ZHANG Yuxin¹

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

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

Abstract: Digestive tract tumors are one of the main causes of death worldwide. Their morbidity and mortality are increasing, which seriously endangers human health and well-being. Due to the complex pathogenesis of digestive tract tumors, high recurrence rate of metastasis, difficult treatment and low survival rate, its prevention and treatment has become a major scientific problem in the world. Adenosine monophosphate activated protein kinase (AMPK) is an important receptor regulating energy metabolism in cells. AMPK signaling pathway is closely related to the growth, proliferation, apoptosis, invasion and other life activities of digestive tract tumor cells, and is a key pathway for anti-digestive tract tumor therapy. Traditional Chinese medicine, based on the holistic concept and the overall concept of syndrome differentiation and treatment, has significant advantages such as specimen consideration, flexible compatibility, high efficiency and low toxicity, and has outstanding efficacy in anti-digestive tract tumors, and is widely favored. It has been found that the active ingredients of traditional Chinese medicine such as flavonoids, alkaloids, terpenoids, saponins and lactones, as well as the compounds of traditional Chinese medicine such as Huqi Powder, Gubenxiaoji Prescription, Guzheng Xiaoyou Prescription, Zuojin Pill and Gupi Xiaoji Yin can induce autophagy and apoptosis of cells, regulate energy metabolism, inhibit aerobic glycolysis, inhibit epithelial mesenchymal transformation and reverse cell resistance by regulating AMPK and its interaction signaling pathway. To play an anti-digestive tract tumor role. In this paper, the research results on the treatment of digestive tract tumors by

收稿日期: 2024-12-08

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81804057); 河南省中医药科学研究专项课题 (2022ZY2018)

作者简介: 马祯慧, 硕士研究生, 住院医师, 从事中医药防治恶性肿瘤的临床及基础研究。E-mail: 1326537894@qq.com

*通信作者: 李洪霖, 博士后, 副主任医师, 硕士研究生导师, 主要从事中医药防治恶性肿瘤的临床及基础研究。E-mail: 46991701@qq.com

traditional Chinese medicine in recent years were summarized and reviewed from the perspective of regulating AMPK signaling pathway and inhibiting digestive tract tumor progression, aiming to provide ideas and references for anti-digestive tract tumors.

Key words: traditional Chinese medicine; adenylate activated protein kinase (AMPK); signaling pathway; digestive tract neoplasms; autophagy; apoptosis; aerobic glycolysis; epithelial mesenchymal transformation

消化道肿瘤是一类发生在消化道的肿瘤疾病的总称,主要包括肝癌、胃癌、食管癌、胰腺癌以及结直肠癌等^[1]。最新数据显示,消化道肿瘤的发病率和死亡率均占全球癌症新发病例和死亡病例的 50%以上,并且呈现逐年上升趋势^[2]。尽管消化道肿瘤的西医治疗手段如手术、放化疗、免疫及靶向治疗取得一些成效,但由于较高的转移复发率、明显的不良反应以及突出的耐药问题等诸多不足,导致患者生活质量较低、治疗信心不足^[3]。因此,寻找一种更高效、更安全的消化道肿瘤治疗手段已成为众多肿瘤学者共同关注的话题。腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)是影响多种消化道肿瘤增殖、侵袭、凋亡和生长的关键分子,而 AMPK 信号通路在消化道肿瘤中被广泛描述,被认为是抗消化道肿瘤研究的关键通路^[4]。近年来,中药抗消化道肿瘤得到越来越多的关注和认可,一些中药活性成分和中药复方具有多途径、多层次、多通路的抗癌活性^[5]。研究发现,多种中药活性成分及中药复方等可通过调控 AMPK 信号通路,发挥显著的抗消化道肿瘤作用,本文就目前中药调控 AMPK 信号通路在抑制消化道肿瘤生长和转移中的作用机制进行总结,旨在为消化道肿瘤治疗中药的开发利用提供参考。

1 AMPK 信号通路概述

AMPK 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,它主要有 7 个亚基亚型,包括 2 个 α 亚基、2 个 β 亚基和 3 个 γ 亚基。 α 亚基具有催化活性, β 亚基充当支架,结合 α 和 γ 亚基形成功能性 AMPK 异源三聚体复合物, γ 亚基具有调节功能^[6]。AMPK 广泛存在于真核生物中,主要协调细胞内能量代谢和转化,在维持细胞生长、增殖、自噬和生存等活动所需能量方面发挥重要作用^[7]。当细胞内部能量水平较低时,ATP 结合在 AMPK 的调节 γ 亚基处被 AMP 取代,促进 AMPK α 亚基在苏氨酸-172 位点的磷酸化,进而激活 AMPK,随后阻断 ATP 的合成代谢途径,并启动 ATP 的分解代谢途径,抑制能量消耗,维持能量稳态平衡,这种维持能量变化的功能使得 AMPK 在消化道肿瘤的发生发展中扮演重要角色^[8]。作为一种影响细胞能量稳态的重要分子,AMPK 主要通过

磷酸化乙酰辅酶 A 羧化酶(ACC)、线粒体裂变因子(MFF)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体 1(mTORC1)、UNC-51 样激酶 1(ULK1)诸多下游靶标来调节消化道肿瘤细胞的葡萄糖代谢、脂质产生、蛋白质合成、细胞周期调节、免疫反应等多种生物过程^[9]。AMPK 信号通路对多种疾病具有广泛的调节作用,其可通过自身及上下游互作信号通路网络广泛参与消化道肿瘤细胞的多种生命活动,在消化道肿瘤的发生、发展、转移的不同阶段表现出不同的调节机制,激活该通路可通过多个途径、多个机制来参与调控消化道肿瘤的预后和转归,这也是提高抗消化道肿瘤治疗有效性的关键^[10]。

2 AMPK 信号通路在消化道肿瘤中的作用

AMPK 信号通路是一条重要的信号传导通路,其本身及众多互作信号通路与消化道肿瘤细胞的功能和活动密切相关,在多种消化道肿瘤的发生、发展过程中被广泛提到,该通路可通过诱导细胞自噬和凋亡、调控肿瘤细胞能量代谢、逆转肿瘤细胞耐药、调控肿瘤细胞上皮间质转化(EMT)等不同机制,来影响消化道肿瘤的进展和转归,是抗消化道肿瘤研究的重要通路。

2.1 调控消化道肿瘤细胞自噬

细胞自噬是细胞的一种自我防御途径,在某些应激条件下,细胞的自噬相关基因会被激活,在这些基因的调控下利用溶酶体降解受损的大分子物质和细胞器,为细胞本身提供营养^[11]。自噬与肿瘤的发生和发展关系密切,有研究表明,自噬参与胃癌细胞增殖、凋亡和转移等生物学过程,在胃癌的发生发展过程中发挥重要作用^[12]。有研究发现,AMPK 信号通路 with mTOR 通路存在交叉,mTOR 含有 2 种复合体 mTORC1 和 mTORC2;P53 可以激活 AMPK,活化的 AMPK 会使 mTORC1 的表达下调,同时会活化 ULK1,诱导肿瘤细胞自噬^[13]。AMPK/沉默信息调节因子 2 相关酶类 3(SIRT3)信号通路可调控自噬相关途径,某些分子通过刺激 AMPK 的磷酸化提高 SIRT3 的表达水平而增强细胞自噬,研究表明,二甲双胍可通过 AMPK/SIRT3 信号通路促进细胞自噬^[14]。细胞在缺氧或者缺乏营

养的状况下, AMPK 被激活, 可通过磷酸化 TSC1/2 复合物或者直接磷酸化 Raptor, 从而显著抑制 mTOR 的活性, 调节自噬相关蛋白的表达, 最终促进肿瘤细胞自噬反应发生^[15]。

2.2 调控消化道肿瘤细胞凋亡

细胞凋亡是一种细胞自身有序的、程序性的死亡方式, 是维持细胞内环境相对稳定所必需的一种的基本生物活动^[16]。BCL-2 相关 X 蛋白 (Bax)、B 淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2) 是调控细胞凋亡的重要因子, 其中 Bax 可加速细胞凋亡过程, 而 Bcl-2 具有显著的抗凋亡作用, Bax/Bcl-2 变化对于细胞凋亡有着重要的调控作用; 半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶 (Caspase) 是细胞凋亡的核心, Caspase-3/8/9 均可传递激活凋亡信号, 并诱发凋亡蛋白酶级联反应, 是促进细胞凋亡的关键蛋白^[17]。在肿瘤发生的早期阶段, 由于血液、氧气等供应不足, 新出现的瘤体或瘤体中心缺乏营养物质的供应, 此时 AMPK 被激活, 抑制 mTOR 信号通路, 之后可诱导肿瘤细胞凋亡, 抑制其生长与迁移^[18]。研究表明, AMPK 信号通路参与食管癌的发生、发展全过程, 该通路与食管癌细胞的凋亡密切相关, 激活 AMPK 信号通路可诱导食管癌细胞发生凋亡反应, 并抑制该细胞的生长、增殖和侵袭^[19]。

2.3 调控消化道肿瘤能量代谢

能量代谢是肿瘤细胞的显著特征, 包括糖酵解、脂质代谢、氨基酸代谢和蛋白质重编程等多种形式, 调控细胞能量代谢被认为是抗消化道肿瘤治疗的新靶点^[20]。AMPK 是调节肿瘤细胞能量代谢的关键因素, 而 AMPK 信号通路可参与多种消化道肿瘤的能量代谢过程^[21]。AMPK 可通过调控其下游固醇调节元件结合蛋白 1c (SREBP-1c)、脂肪酸合酶 (FASN) 等关键酶的表达, 来调节代谢相关性脂肪性肝病 (MAFLD) 的脂质代谢过程, 并最终有效防止 MAFLD 相关性肝癌的发生和发展^[22]。研究发现, 在缺乏能量的条件下, AMPK 被激活, 并磷酸化乙酰辅酶 A 羧化酶 (ACC)、mTORC1 复合体上的 Raptor 而使 ACC 和 mTOR 失活, 从而调节消化道肿瘤细胞内糖、脂肪、胆固醇的能量代谢, 抑制肿瘤细胞的生长、增殖、凋亡等活动^[23]。

2.4 调控消化道肿瘤细胞耐药

肿瘤细胞耐药问题是患者治疗失败的主要原因, 耐药后的肿瘤细胞通常具有细胞凋亡抵抗、替代代谢系统和异常转运蛋白等显著特征^[24]。研究表

明, 肿瘤细胞耐药与多个信号通路关系密切, 而 AMPK 信号通路作为调节肿瘤细胞能量稳态的关键因素, 在肿瘤细胞耐药方面受到越来越多的关注, 调控该信号通路对于改善肿瘤细胞耐药问题具有较大的潜力^[25]。有研究表明, 降低三重基序蛋白 14 (TRIM14) 的表达可通过抑制 AMPK/mTOR 通路激活, 进而阻止胃癌 5-氟尿嘧啶 (5-FU) 耐药细胞株 SGC7901/5-FU 细胞发生自噬反应, 最终改善该细胞的耐药性, 抑制其生长和转移^[26]。研究发现, 异黏蛋白 (MTDH) 可显著提高 AMPK 磷酸化水平, 激活 AMPK/mTOR 信号通路, 并提高自噬蛋白 Atg 5 的表达, 进而促进胃癌细胞自噬, 增加胃癌细胞耐药性^[27]。

2.5 调控消化道肿瘤 EMT

EMT 是指肿瘤细胞上皮细胞失去极性、黏附能力下降、细胞骨架发生变化, 间充质特性增加, 最终提高肿瘤细胞转移和侵袭能力的过程^[28]。EMT 发生与黏钙蛋白 E (E-cadherin)、神经钙黏蛋白 (N-cadherin)、波形蛋白 (vimentin)、蜗牛家族转录抑制因子 (Snail) 等蛋白的表达相关, 可能涉及众多信号通路, 其中 AMPK 信号通路在多种消化道肿瘤 EMT 过程中发挥重要作用, 调控 AMPK 信号通路抑制 EMT 是抗消化道肿瘤的重要靶点^[29]。蛋白激酶 AMP 激活的催化亚基 alpha 1 (PRKAA1) 是 AMPK 的一个重要亚基, 长基因间非蛋白编码 RNA473 (LINC00473) 可通过抑制 miR-497-5p/PRKAA1 轴, 来调节 EMT 相关蛋白的表达, 最终显著抑制食管癌 ESCC 细胞的 EMT 过程^[30]。有研究发现, 激活 AMPK 信号通路, 可显著降低热休克因子-1 (HSF1) 的活性, 提高 E-cadherin 的表达, 进而抑制胰腺癌细胞的 EMT 过程, 降低其增殖和侵袭可能^[31]。

3 中药活性成分及复方调控 AMPK 信号通路抗消化道肿瘤作用机制

3.1 中药活性成分

中药在抗消化道肿瘤综合治疗方面具有独特优势, 大量研究发现, 中药活性成分黄酮类、生物碱类、萜类、皂苷类、内酯类、蒽醌类、醇类、木脂素类等可调节 AMPK 及其上下游互作信号通路, 通过诱导肿瘤细胞自噬和凋亡、调节肿瘤细胞能量代谢、抑制肿瘤细胞糖酵解、抑制 EMT 等多种作用机制, 最终来发挥抗消化道肿瘤作用。

3.1.1 黄酮类 中药黄酮类成分存在于多种中草药中, 其结构复杂, 种类繁多, 具有广泛的药理作用,

可通过影响消化道肿瘤细胞的自噬和凋亡、增殖和侵袭以及细胞周期,来发挥突出的抗癌作用^[32]。中药黄酮类如木犀草素、橘红素、槲皮素以及根皮素等,可调节 AMPK 及其相关信号通路的活性,通过诱导细胞自噬、调节能量代谢、抑制糖酵解等途径,抑制肝癌、胃癌、结肠癌等的进展。

木犀草素具有抗炎、抗氧化以及抗肿瘤等药理作用,因其突出的抗肝癌作用得到诸多学者的关注^[33]。研究发现,40、60、80、100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的木犀草素可提高抑癌基因肝激酶 B1(LKB1)/p-LKB1、AMPK/p-AMPK 等的表达,激活 LKB1/AMPK 信号通路,降低葡萄糖转运蛋白 4 型(GLUT4)、乳酸脱氢酶 A(LDHA)、磷酸肌醇依赖性蛋白激酶-1(PDK1)、己糖激酶 2(HK2)和丙酮酸激酶 M2(PKM2)等的表达水平,进而减少肝癌 HepG2、Huh7 细胞葡萄糖消耗和乳酸含量,抑制其糖酵解过程,阻止其增殖和侵袭^[34]。60 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的橘红素可提高 p-AMPK、SIRT3 表达,激活 AMPK/SIRT3 信号通路,并上调微管相关蛋白 1A/1B-轻链 3II(LC3II)蛋白的表达量,下调 p62 蛋白表达,诱导胃癌 AGS 细胞自噬反应,抑制其生长和侵袭^[35]。研究发现,0.02、0.04、0.06、0.08 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的槲皮素可浓度相关性地提高 p53、AMPK 等的表达,降低 mTOR 的表达,来激活 p53/AMPK/mTOR 信号通路,并上调 LC3II/LC3I,增加胃癌 SGC-7901 细胞自噬水平,最终抑制其进展^[36]。25、50、100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的根皮素可通过上调 p53、p-AMPK、AMPK 等蛋白的表达,激活 p53/AMPK 信号通路,并明显降低 GLUT-1、HK2、磷酸果糖激酶 M(PFKM)等的表达,减少细胞内葡萄糖含量,抑制结肠癌 SW-480 细胞的有氧糖酵解过程,延缓其进展速度^[37]。

3.1.2 生物碱类 中药生物碱类成分来源广泛,生物活性广泛,具有抗炎、调节免疫以及抗肿瘤等作用,是重要的抗癌物质来源^[38]。小檗碱、苦参碱、木兰花碱、异常山碱、澳洲茄边碱以及吴茱萸碱等均对 AMPK 信号通路具有显著的激活作用,通过抑制有氧糖酵解、诱导细胞自噬、促进细胞凋亡等不同机制,发挥抗食管癌、结肠癌及肝癌作用。

研究发现,15、30 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的小檗碱可上调 AMPK、p-AMPK 蛋白表达,下调 mTOR、p-mTOR 蛋白表达,激活 AMPK/mTOR 信号通路,并显著降低基础与代偿糖酵解和线粒体代谢率,抑制食管癌 EC9706 细胞的有氧糖酵解,减少其增殖和转移率^[39]。

1.0、1.5、2.0 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的苦参碱可显著升高 p-LKB1/LKB1、p-AMPK/AMPK 等表达,降低 p-mTOR/mTOR 表达,激活 LKB1/AMPK/mTOR 通路,并提高 LC3-II/LC3-I以及 Beclin-1 表达,降低 p62 蛋白表达,诱导食管癌 Eca-109 细胞自噬,抑制其生长和侵袭^[40]。另一项研究表明,200 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的苦参碱可提高 p-AMPK 蛋白表达,降低 p-mTOR 蛋白表达,激活 AMPK/mTOR 信号通路,上调 Bax、Caspase-3 等的表达,下调 Vemintin、Snail、Cyclin D1 等的表达,最终促进结肠癌 HCT116 细胞凋亡,并抑制该细胞的增殖和侵袭^[41]。木兰花碱主要来自中药防己,具有突出的抗肿瘤活性。研究发现,10、20、40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的木兰花碱可升高 Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物(KRAS)、p-AMPK 等的表达,降低活性氧(ROS)的表达,抑制 ROS/KRAS/AMPK 信号通路,显著降低 SW480 细胞的葡萄糖摄取和乳酸生成,抑制有氧糖酵解过程^[42]。1、2 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的异常山碱可上调 p-AMPK 蛋白表达,下调 p-mTOR、p-ACC 蛋白表达,激活 AMPK/mTOR 信号通路,并降低食管癌 EC9706 细胞的补偿糖酵解速率、基础糖酵解速率,进而抑制该细胞的糖酵解能力^[43]。澳洲茄边碱是一种来自中药龙葵的生物碱活性成分,对多种肿瘤疾病具有显著的抑制作用^[44]。研究发现,4、6、8 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的澳洲茄边碱可上调 AMPK α 、p-AMPK α 等的表达,激活 AMPK 信号通路,并提高 Bax、Caspase-3、cleaved Caspase-3 蛋白表达,降低 Bcl-2 蛋白表达,进而诱导肝癌 HepG2 细胞凋亡,抑制其生长和转移^[45]。研究发现,3、6 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的吴茱萸碱可呈浓度相关性地上调 p-AMPK 蛋白表达,下调 p-mTOR 蛋白表达,激活 AMPK 信号通路,并提高 LC3-II/LC3-I,降低 p62 表达,进而促进结肠癌 HCT-116 细胞自噬,抑制其增殖和转移^[46]。

3.1.3 萜类 中药萜类成分生物活性多样,药理作用广泛,对多种肿瘤相关信号通路均具有调控作用,其显著的抗肿瘤活性已得到许多学者的关注^[47]。来自中药丹参、雷公藤、夏枯草的萜类成分如丹参酮 II_A、雷公藤红素、熊果酸等,通过调控 AMPK 信号通路,调节肝癌细胞的脂代谢、抑制其增殖速率,并抑制胰腺癌细胞的增殖和侵袭。

2.5、5.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的丹参酮 II_A 可上调 AMPK、p-AMPK 表达,下调 mTOR 表达,激活 AMPK/mTOR 信号通路,同时还可以提高 E-cadherin 蛋白表达,降低 Snail 蛋白表达,最终抑制胰腺癌 SW1990 细

胞的增殖和侵袭^[48]。1.0、2.5、5.0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的雷公藤红素可提高 p-AMPK α 蛋白表达, 激活 AMPK 信号通路, 下调 SREBP-1、FASN、ACC 等蛋白表达, 抑制肝癌 HepG2 细胞脂代谢; 并下调 CDK2、Cyclin A2 等蛋白表达, 抑制该细胞的增殖^[49]。0.01 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的熊果酸可显著提高 p-AMPK 蛋白表达, 激活 AMPK 信号通路, 降低磷脂酸磷酸水解酶 1 (LPIN1) 蛋白表达, 抑制肝癌 HepG2 细胞的脂质代谢, 最终发挥抗肝癌作用^[50]。

3.1.4 皂苷类 中药皂苷类成分具有较高的抗癌活性, 可通过抑制肿瘤细胞增殖、促进细胞自噬和凋亡、抑制肿瘤血管生成、调节肿瘤免疫微环境等不同机制来发挥抗癌作用^[51]。白头翁皂苷 D、重楼皂苷 A 可激活 AMPK 信号通路, 促进食管癌细胞凋亡、诱导结肠癌细胞自噬, 发挥抗癌作用。

10、20、40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的白头翁皂苷 D 可浓度相关性地上调 p-AMPK α 、p-ACC 等的表达, 下调环氧化酶 (COX) 蛋白表达, 激活 AMPK/COX-2 信号通路, 并提高 Bax、p53 蛋白的表达, 降低 Bcl-2 蛋白的表达, 最终促进食管癌 EC9706 细胞凋亡^[52]。1.4、1.6、1.8 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的重楼皂苷 A 可显著提高 p-AMPK 的表达, 降低 p-mTOR 的表达, 激活 AMPK 信号通路, 并增加 LC3-II 的表达, 最终诱导结直肠癌 RKO、HRT18 细胞自噬反应发生^[53]。

3.1.5 内酯类 小白菊内酯是一种来自小白菊的内酯类活性成分, 具有良好的抗肿瘤活性^[54]。研究发现, 10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的小白菊内酯可提高 LKB1、p-AMPK α 等的表达, 激活 AMPK 信号通路, 并减少食管癌 Eca109 细胞葡萄糖摄取以及 ATP 合成, 并抑制该细胞增殖, 促进其凋亡^[55]。

3.1.6 蒽醌类 蒽醌类成分具有较大的抗癌潜力, 对肝癌、胃癌、食管癌、结肠癌等多种消化道肿瘤均具有显著的抑制作用^[56]。25、50、100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的大黄酚可增强 AMPK α 的磷酸化水平, 降低 p-mTOR/mTOR 的表达, 激活 AMPK 信号通路, 同时提高 E-cadherin 的表达, 降低 VEGF、N-cadherin、Vimentin 等蛋白表达, 抑制结肠癌 SW480 细胞的 EMT 过程^[57]。10、30、50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的芦荟大黄素可上调 p53、AMPK 的表达, 下调 mTOR 的表达, 促进 p53/AMPK/mTOR 信号通路, 并提高 LC3I/LC3II 值以及 Beclin-1 的表达, 诱导胃癌 SGC-7901 细胞发生自噬反应, 抑制其增殖和转移^[58]。

3.1.7 醇类 罗汉果醇是一种来自罗汉果的活性

成分, 具有良好的抗炎、保肝、降血糖以及抗肿瘤作用^[59]。研究发现, 20、40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的罗汉果醇可上调 p-AMPK α 蛋白表达, 下调 SREBP-1c、FASN 等蛋白表达, 激活 AMPK 信号通路, 并显著降低三酰甘油 (TG)、总胆固醇 (TC) 含量以及脂质累积, 进而抑制肝癌 HepG2 细胞能量代谢, 发挥抗肝癌作用^[60]。

3.1.8 木脂素类 五味子乙素来自中药五味子, 可通过抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤血管生成等机制发挥突出的抗癌作用^[61]。研究发现, 5、8、10、15、20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的五味子乙素联合阿帕替尼可上调 p-P38 AMPK、p-JNK 的表达, 激活 AMPK 信号通路, 提高 Vimentin 的表达, 降低 E-cadherin、基质金属蛋白酶 2 (MMP-2)、MMP-9 等的表达, 进而抑制肝癌 Hep3B、HepG2、Huh7 细胞的迁移能力^[62]。

3.1.9 其他 研究发现, 乌药挥发油、虫草素、青蒿琥酯可通过激活 AMPK 信号通路, 诱导胃癌和胰腺癌细胞自噬、抑制胃癌细胞 EMT、诱导结肠癌细胞凋亡等, 最终发挥抑癌作用。15、30、60 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的乌药挥发油可提高 p-AMPK 表达, 降低 p-mTOR 的表达, 激活 AMPK/mTOR 信号通路, 上调 Beclin-1 表达以及 LC3II/LC3I, 下调 p62 的表达, 进而诱导胃癌 AGS 细胞自噬反应, 抑制其生长和转移^[63]。5、25、50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的虫草素可增加 p-AMPK 表达, 激活 AMPK 信号通路, 提高 E-cadherin 蛋白表达, 降低 vimentin、Snail、Slug 以及 MMP2、MMP9 等的表达, 最终抑制胃癌 MGC-803、HGC-27 细胞的 EMT 进程^[64]。25、50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的华蟾素具有良好的抗肿瘤作用, 研究发现, 华蟾素可增加 p-AMPK、p-AMPK/AMPK 等的表达, 激活 AMPK 信号通路, 提高 cleaved-Caspase-3 的表达, 降低 Bcl-2 表达, 进而诱导结肠癌 HCT116 细胞凋亡, 抑制该细胞的生长转移^[65]。研究发现, 200 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的青蒿琥酯^[66]可提高 p-AMPK α /AMPK α 表达, 降低 p-mTOR/mTOR 表达, 激活 AMPK/mTOR 信号通路, 并上调 LC3II/LC3I, 下调 p62 表达, 增强胰腺癌 CFPAC-1、Capan-2、PC3 细胞的自噬水平, 抑制其生长和侵袭^[67]。

中药活性成分调控 AMPK 信号通路抗消化道肿瘤的作用机制总结见表 1。

3.2 中药复方

中药复方如虎七散、固本消积方、固正消癌方、左金丸以及固脾消积饮等均表现出对 AMPK 及其交互信号通路的调节作用, 通过抑制糖酵解、调节能

表 1 中药活性成分调控 AMPK 信号通路抗消化道肿瘤的作用机制

Table 1 Mechanism of action of AMPK signaling pathway regulated by traditional Chinese medicine active ingredients against digestive tract tumors					
分类	成分	来源	动物/细胞模型	调控 AMPK 信号通路	作用机制
黄酮类	木犀草素 ^[34]	木犀草	HepG2、Huh7 细胞	LKB1/AMPK↑	糖酵解↓
	橘红素 ^[35]	橘皮	AGS 细胞	AMPK/SIRT3↑	细胞自噬↑
	槲皮素 ^[36]	槲皮	SGC-7901 细胞	p53/AMPK/mTOR↑	细胞自噬↑
	根皮素 ^[37]	根皮	SW480 细胞	p53/AMPK↑	糖酵解↓
生物碱类	小檗碱 ^[39]	黄连	EC9706 细胞	AMPK/mTOR↑	糖酵解↓
	苦参碱 ^[40-41]	苦参	Eca-109 细胞	LKB1/AMPK/mTOR↑	细胞自噬↑
			HCT116 细胞	AMPK/mTOR↑	细胞凋亡↑
	木兰花碱 ^[42]	防己	SW480 细胞	ROS/KRAS/AMPK↓	糖酵解↓
萜类	异常山碱 ^[43]	常山	EC9706 细胞	AMPK/mTOR↑	糖酵解↓
	澳洲茄边碱 ^[45]	龙葵	HepG2 细胞	AMPK↑	细胞凋亡↑
	吴茱萸碱 ^[46]	吴茱萸	HCT-116 细胞	AMPK/mTOR↑	细胞自噬↑
	丹参酮IIA ^[48]	丹参	SW1990 细胞	AMPK/mTOR↑	EMT↓
皂苷类	雷公藤红素 ^[49]	雷公藤	HepG2 细胞	AMPK↑	脂质代谢↓
	熊果酸 ^[50]	夏枯草	HepG2 细胞	AMPK↑	脂质代谢↓
	白头翁皂苷 D ^[52]	白头翁	EC9706 细胞	AMPK/COX-2↑	细胞凋亡↑
	重楼皂苷 A ^[53]	重楼	RKO、HRT18 细胞	AMPK/mTOR↑	细胞自噬↑
内酯类	小白菊内酯 ^[55]	菊花	Eca109 细胞	AMPK↑	糖酵解↓
蒽醌类	大黄酚 ^[57]	大黄	SW480 细胞	AMPK↑	EMT↓
	芦荟大黄素 ^[58]	芦荟、大黄	SGC-7901 细胞	p53/AMPK/mTOR↑	细胞自噬↑
醇类	罗汉果醇 ^[60]	罗汉果	HepG2 细胞	AMPK↑	能量代谢↓
木脂素类	五味子乙素 ^[62]	五味子	Hep3B、HepG2、Huh7 细胞	AMPK↑	增殖和迁移↓
其他	乌药挥发油 ^[63]	乌药	AGS 细胞	AMPK/mTOR↑	细胞自噬↑
	虫草素 ^[64]	冬虫夏草	MGC-803、HGC-27 细胞	AMPK↑	EMT↓
	华蟾素 ^[65]	蟾蜍	HCT116 细胞	AMPK↑	细胞凋亡↑
	青蒿琥酯 ^[67]	青蒿	CFPAC-1、Capan-2、PC3 细胞	AMPK/mTOR↑	细胞自噬↑

↑-上调; ↓-下调。
↑- up regulation; ↓-down regulated.

量代谢、诱导自噬和凋亡、逆转细胞耐药等不同作用机制抑制食管癌、肝癌、结肠癌及胃癌的生长和转移。虎七散由壁虎和三七组成,具有通络散结、散瘀止血的功效,其治疗食管癌方面具有良好的疗效^[68-69]。研究发现,大鼠 ig 给予该方 0.8、1.6、3.2 g·kg⁻¹,每天 1 次,连续 7 d,制备含药血清;后以体积分数为 20%作用于人食管癌 Ec9706 细胞,结果显示,其可下调 p-AMPK/AMPK 表达,上调叉头框蛋白 O3(FOXO3a)表达,抑制 AMPK/FOXO3a 信号通路,降低 Ec9706 细胞的葡萄糖摄取、乳酸生成量、HK 活性及乳酸脱氢酶(LDH)活性,进而抑制该细胞的糖酵解过程,抑制其迁移及侵袭^[70]。固本消积方由人参、白术、茯苓等共同组成,以 52.65 g·kg⁻¹ ig 给予大鼠,每天 2 次,连续 6 d,后制备含药血

清;发现 5%、10%、15%、20%固本消积方含药血清可提高 p-AMPK 的表达,降低 SREBP1c、ACC1 等的表达,激活 AMPK/SREBP1c/ACC1 信号通路,上调 CD68 的表达,进而诱导 M0 巨噬细胞极化,降低共培养组肝癌 HepG2 细胞的能量代谢,减少该细胞的营养支持,最终抑制其生长和转移^[71]。固正消癌方主要由白花蛇舌草、茯苓、麦冬等组成,具有良好的抗结肠癌作用^[72]。以 40 g·kg⁻¹ 固正消癌方 ig 给予大鼠 14 d 制备含药血清,分别以 10%、20%、30%含药血清作用于人结肠癌 HT-29 细胞 24 h,结果发现其可提高 p-AMPKα 的表达,激活 AMPK 信号通路,并显著降低葡萄糖含量、乳酸消耗量及 LDH 表达,进而抑制 HT-29 细胞的糖酵解和 ATP 产生速率,最终抑制其生长和转移^[73]。左金丸由黄

连、吴茱萸组成，其具有多机制、多通路的抗肿瘤作用，尤其在抗胃癌方面具有较大的研究潜力^[74]。研究发现，100 μg·mL⁻¹ 的左金丸溶液可显著提高 p-AMPK/AMPK 表达，降低 p-mTOR/mTOR 表达，从而激活 AMPK/mTOR 信号通路，并上调 Bax 蛋白表达以及 LC3-II/LC3-I 值，下调 Bcl-2、p62 蛋白表达，最终促进胃癌 SNU-1 细胞自噬和凋亡，逆转其耐药性^[75]。固脾消积饮由白参、黄芪等组成，具有良好的抗癌作用，大鼠 ig 给予 21.6 g·kg⁻¹ 的固脾消积饮浓缩液，连续 5 d 后制备含药血清；以 5%、

10%、20%含药血清分别作用于单独培养的 Hep G2 细胞和共培养体系 24 h，结果显示，含药血清可显著升高 p-AMPKα/AMPKα 的值，激活 AMPK 信号通路，并降低 TG、TC、葡萄糖等的含量，提高丙二醛（MDA）、丙二酸等的含量，进而显著抑制肝癌 HepG2 细胞的糖酵解速率，调节该细胞的能量代谢，最终阻止其进展^[76]。

中药复方调控 AMPK 信号通路抗消化道肿瘤的作用机制总结见表 2。中药活性成分及复方调控 AMPK 信号通路抗消化道肿瘤的作用机制见图 1。

表 2 中药复方调控 AMPK 信号通路抗消化道肿瘤的作用机制
Table 2 Mechanism of action of traditional Chinese medicine compounds regulating AMPK signaling pathway against digestive tract tumors

中药复方	主要组成	动物/细胞模型	调控 AMPK 通路	作用机制
虎七散 ^[70]	壁虎、三七	Ec9706 细胞	AMPK/FOXO3a↓	糖酵解↓
固本消积方 ^[71]	人参、白术等	HepG2 细胞	AMPK/SREBP1c/ACC1↑	能量代谢↓
固正消癌方 ^[73]	白花蛇舌草、茯苓等	HT-29 细胞、荷瘤裸鼠模型	AMPK↑	糖酵解↓
左金丸 ^[75]	黄连、吴茱萸	SNU-1 细胞	AMPK/mTOR↑	细胞耐药↓
固脾消积饮 ^[76]	白参、黄芪	HepG2 细胞	AMPK↑	糖酵解↓

↑-上调；↓-下调。
↑- up regulation; ↓-down regulated.

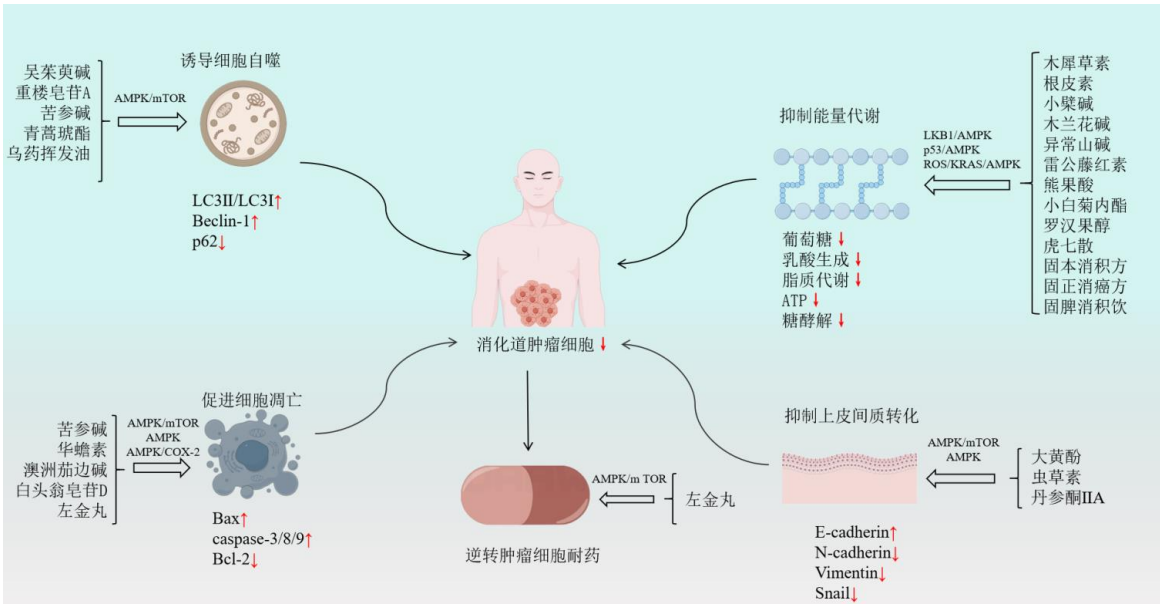


图 1 中药活性成分及复方调控 AMPK 信号通路抗消化道肿瘤的作用机制
Fig. 1 Mechanism of action of AMPK signaling pathway regulated by traditional Chinese medicine active ingredients and compounds against digestive tract tumors

4 结语与展望

AMPK 及其上下游交互信号通路如 LKB1/AMPK、AMPK/SIRT3、p53/AMPK/mTOR、

AMPK/mTOR、ROS/KRAS/AMPK、AMPK/COX-2 等影响多种消化道肿瘤的预后和转归，对于当前抗消化道肿瘤的研究具有重要意义。中药活性成分及

中药复方表现出显著的抗消化道肿瘤作用,而通过调控 AMPK 信号通路发挥抗癌作用的机制各有不同。在抗结直肠癌方面,中药活性成分根皮素、木兰花碱及中药复方固正消癌方通过抑制糖酵解;苦参碱、华蟾素通过促进细胞凋亡;吴茱萸碱、重楼皂苷 A 通过诱导细胞自噬;大黄酚通过抑制 EMT 等机制,最终抑制结直肠癌的进展。而木犀草素、中药复方固本消积方、固脾消积饮抑制糖酵解;澳洲茄边碱促进细胞凋亡;雷公藤红素、熊果酸、罗汉果醇抑制脂质代谢;五味子乙素抑制细胞增殖和迁移等不同途径来发挥抗肝癌作用。在抗胃癌方面,橘红素、槲皮素、芦荟大黄素、乌药挥发油诱导细胞自噬;虫草素抑制 EMT;左金丸诱导细胞自噬和凋亡,并逆转细胞耐药,进而抑制胃癌的生长和转移。小檗碱、异常山碱、小白菊内酯及中药复方虎七散等抑制糖酵解;苦参碱诱导细胞自噬;白头翁皂苷 D 促进细胞凋亡来发挥抗食管癌作用;丹参酮II_A 抑制 EMT、青蒿琥酯诱导细胞自噬来抑制胰腺癌的进展。

然而当前研究还存在一些不足:(1)当前研究多是细胞或动物实验,缺少临床数据的支撑,在人体内是否有相同作用仍未可知;(2)AMPK 及其上下游信号通路交织复杂,它们之间存在互作关系,相互作用、相互影响,共同参与多种消化道肿瘤的调控过程,中药发挥抗消化道肿瘤作用可能还存在一些其他信号通路仍需加强研究;(3)中药活性成分及中药复方调控 AMPK 信号通路抗消化道肿瘤的机制多是关于诱导细胞自噬和凋亡、抑制糖酵解、抑制 EMT、逆转肿瘤细胞耐药等,除此之外还可能涉及其他机制,需进一步探究及阐述;(4)中药调控 AMPK 信号通路抗消化道肿瘤的研究多是结肠癌、肝癌、胃癌等,而胰腺癌相关研究较少,应继续丰富中医药抗消化道肿瘤的研究基础。

未来关于中药调控 AMPK 信号通路抗消化道肿瘤的研究应在现有细胞或者动物实验研究成果的基础上,结合最新的临床需求,开展大量真实、可靠的临床研究,以拓宽临床研究数据支撑基础,并加强 AMPK 及其交互信号通路的分子基础研究,阐述并标明更多影响消化道肿瘤发生发展的主要通路和新靶点^[77],增强中医药调控 AMPK 以发挥抗消化道肿瘤的机制研究,同时还要充分发挥中医中药灵活配伍、标本兼顾的优势,加强中药经典方剂、临床经验方剂以及相关中药制剂等调控 AMPK

信号通路抗消化道肿瘤的机制研究,更重要的是,继续结合现有先进技术如网络药理学、代谢组学、生物及基因信息学等,针对中药调控 AMPK 信号通路抗每一类消化道肿瘤的具体靶点,促进研究成果转化和临床新药研发,使中药显著的抗癌活性转化为实际可用的临床新手段,展现中药在抗消化道肿瘤方面的巨大作用和价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Qiu H B, Cao S M, Xu R H. Cancer incidence, mortality, and burden in China: A time-trend analysis and comparison with the United States and United Kingdom based on the global epidemiological data released in 2020 [J]. *Cancer Commun*, 2021, 41(10): 1037-1048.
- [2] Gonzalez R S, Raza A, Propst R, et al. Recent advances in digestive tract tumors: Updates from the 5th edition of the World Health Organization "blue book" [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2021, 145(5): 607-626.
- [3] 马新平, 韩双印. 消化系统恶性肿瘤免疫治疗的研究进展 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2022, 29(1): 80-85.
Ma X P, Han S Y. Research progress on immunotherapy for malignant gastrointestinal cancers [J]. *Chin J Cancer Biother*, 2022, 29(1): 80-85.
- [4] Chomanicova N, Gazova A, Adamickova A, et al. The role of AMPK/mTOR signaling pathway in anticancer activity of metformin [J]. *Physiol Res*, 2021, 70(4): 501-508.
- [5] 刘一帆, 席作武, 王成志, 等. 中药活性成分调控细胞线粒体凋亡抗胃癌的研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2025, 48(3): 770-779.
Liu Y F, Xi Z W, Wang C Z, et al. Research progress of active ingredients of traditional Chinese medicine regulating mitochondrial apoptosis against gastric cancer [J]. *Drug Eval Res*, 2025, 48(3): 770-779.
- [6] Saikia R, Joseph J. AMPK: A key regulator of energy stress and calcium-induced autophagy [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2021, 99(11): 1539-1551.
- [7] Li J, Wang Y, Chen D, et al. Oral administration of berberine limits post-traumatic osteoarthritis development and associated pain via AMP-activated protein kinase (AMPK) in mice [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2022, 30(1): 160-171.
- [8] Shen Q, Yang H, Kong Q P, et al. Metabolic modeling identifies a novel molecular type of glioblastoma associated with good prognosis [J]. *Metabolites*, 2023, 13(2): 172.
- [9] Steinberg G R, Grahame Hardie D. New insights into activation and function of the AMPK [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24(4): 255-272.
- [10] Hsu C C, Peng D, Cai Z, et al. AMPK signaling and its

- targeting in cancer progression and treatment [A] // Seminars in Cancer Biology [C]. Newyork: Academic Press, 2022.
- [11] McMann E, Gorski S M. Last but not least: Emerging roles of the autophagy-related protein ATG4D [J]. Autophagy, 2024, 20(9): 1916-1927.
- [12] Levine B, Kroemer G. Biological functions of autophagy genes: A disease perspective [J]. Cell, 2019, 176(1/2): 11-42.
- [13] Nguyen T N, Dubreucq E, Perrier V, et al. Interactions between trans-resveratrol and CpLIP2 lipase/acyltransferase: Evidenced by fluorescence and in silico [J]. Food Chem, 2020, 318: 126482.
- [14] Yan Q T, Han C J, Wang G H, et al. Activation of AMPK/mTORC1-mediated autophagy by metformin reverses Clk1 deficiency-sensitized dopaminergic neuronal death [J]. Mol Pharmacol, 2017, 92(6): 640-652.
- [15] Holczer M, Besze B, Zámbo V, et al. Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) promotes autophagy-dependent survival via influencing the balance of mTOR-AMPK pathways upon endoplasmic reticulum stress [J]. Oxid Med Cell Longev, 2018, 2018: 6721530.
- [16] Wang N, Luo L, Xu X Z, et al. Focused ultrasound-induced cell apoptosis for the treatment of tumours [J]. Peer J, 2024, 12: e17886.
- [17] Harrington J S, Ryter S W, Plataki M, et al. Mitochondria in health, disease, and aging [J]. Physiol Rev, 2023, 103(4): 2349-2422.
- [18] Chomanicova N, Gazova A, Adamickova A, et al. The role of AMPK/mTOR signaling pathway in anticancer activity of metformin [J]. Physiol Res, 2021: 501-508.
- [19] Wu A S, Sun W L, Mou F Y. lncRNA-MALAT1 promotes high glucose-induced H9C2 cardiomyocyte pyroptosis by downregulating miR-141-3p expression [J]. Mol Med Rep, 2021, 23(4): 259.
- [20] Li X, Tang L F, Deng J X, et al. Identifying metabolic reprogramming phenotypes with glycolysis-lipid metabolism discoordination and intercellular communication for lung adenocarcinoma metastasis [J]. Commun Biol, 2022, 5(1): 198.
- [21] Cho A R, Park W Y, Lee H J, et al. Antitumor effect of morusin via G1 arrest and antiglycolysis by AMPK activation in hepatocellular cancer [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(19): 10619.
- [22] Zadra G, Photopoulos C, Tyekucheva S, et al. A novel direct activator of AMPK inhibits prostate cancer growth by blocking lipogenesis [J]. EMBO Mol Med, 2014, 6(4): 519-538.
- [23] Leprore S, Kautbally S, Octave M, et al. AMPK-ACC signaling modulates platelet phospholipids and potentiates thrombus formation [J]. Blood, 2018, 132(11): 1180-1192.
- [24] Allegri L, Domenis R, Navarra M, et al. Dihydrotanshinone exerts antitumor effects and improves the effects of cisplatin in anaplastic thyroid cancer cells [J]. Oncol Rep, 2021, doi: 10.3892/or.2021.8155
- [25] Ozdemir Kutbay N, Biray Avci C, Sarer Yurekli B, et al. Effects of metformin and pioglitazone combination on apoptosis and AMPK/mTOR signaling pathway in human anaplastic thyroid cancer cells [J]. J Biochem Mol Toxicol, 2020, 34(10): e22547.
- [26] Xiao F, Ouyang B S, Zou J, et al. Trim14 promotes autophagy and chemotherapy resistance of gastric cancer cells by regulating AMPK/mTOR pathway [J]. Drug Dev Res, 2020, 81(5): 544-550.
- [27] Wu T, Wang M C, Jing L, et al. Autophagy facilitates lung adenocarcinoma resistance to cisplatin treatment by activation of AMPK/mTOR signaling pathway [J]. Drug Des Devel Ther, 2015, 9: 6421-6431.
- [28] 王江陵, 魏远福, 江海. 转录因子 Snail 介导 E-cadherin 表达在食管鳞癌迁移和侵袭中的作用 [J]. 临床外科杂志, 2019, 27(7): 562-565.
Wang J L, Wei Y F, Jiang H. Snail mediating the migration and invasion in esophageal squamous cell carcinoma by regulating E-cadherin [J]. J Clin Surg, 2019, 27(7): 562-565.
- [29] Xiao J B, Ma J Q, Yakefu K, et al. Effect of the SIRT3-AMPK/PPAR pathway on invasion and migration of cervical cancer cells [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2020, 13(10): 2495-2501.
- [30] He Z. LINC00473/miR-497-5p regulates esophageal squamous cell carcinoma progression through targeting PRKAA1 [J]. Cancer Biother Radiopharm, 2019, 34(10): 650-659.
- [31] Chen K, Qian W K, Li J, et al. Loss of AMPK activation promotes the invasion and metastasis of pancreatic cancer through an HSF1-dependent pathway [J]. Mol Oncol, 2017, 11(10): 1475-1492.
- [32] 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.
- [33] 张燕燕, 陈月桥, 裴浩, 等. 中药黄酮类成分抗肝癌作用机制的研究进展 [J/OL]. 中华中医药学刊, 2024: 1-13. (2024-09-04). <https://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20240904.1332.012.html>.
Zhang Y Y, Chen Y Q, Pei H, et al. Research progress on anti-liver cancer mechanism of flavonoids from traditional Chinese medicine [J/OL]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2024: 1-13. (2024-09-04). <https://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20240904.1332.012.html>.

- [34] 李雪彦, 李小宝, 姜虹羽. 木犀草素对人肝癌细胞株增殖凋亡、迁移、糖酵解的影响及其机制 [J]. 山东医药, 2024, 64(24): 1-7.
Li X Y, Li X B, Jiang H Y. Effects and mechanism of luteolin on proliferation, apoptosis, migration and glycolysis of human hepatocellular carcinoma cell lines [J]. Shandong Med J, 2024, 64(24): 1-7.
- [35] 李强, 王刚, 王凡, 等. 橘红素通过调控 AMPK/SIRT3 信号轴影响胃癌 AGS 细胞自噬的机制 [J]. 西北药学杂志, 2022, 37(5): 52-58.
Li Q, Wang G, Wang F, et al. Mechanism of tangeretin affecting autophagy in gastric cancer AGS cells by regulating AMPK/SIRT3 signaling axis [J]. Northwest Pharm J, 2022, 37(5): 52-58.
- [36] 李欣, 林明哲, 赵久达. 槲皮素对胃癌相关 p53/AMPK/mTOR 信号通路的影响 [J]. 天津医药, 2021, 49(11): 1143-1147.
Li X, Lin M Z, Zhao J D. Effects of quercetin on p53/AMPK/mTOR signaling pathway related to gastric cancer [J]. Tianjin Med J, 2021, 49(11): 1143-1147.
- [37] 周立强, 李世豪, 刘力, 等. 根皮素调控有氧糖酵解激活 AMPK-P53 信号通路抑制结肠癌细胞生长 [J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(5): 515-522.
Zhou L Q, Li S H, Liu L, et al. Phloretin regulates aerobic glycolysis to activate AMPK-P53 signaling pathway and inhibit colon cancer cell growth [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2020, 31(5): 515-522.
- [38] 石艺璇, 李志浩, 孔令旗, 等. 生物碱类化合物抗肝癌活性及其机制研究进展 [J]. 湖北医药学院学报, 2024, 43(4): 457-462.
Shi Y X, Li Z H, Kong L Q, et al. Research progress on anti-liver cancer activity and mechanism of alkaloid compounds [J]. J Hubei Univ Med, 2024, 43(4): 457-462.
- [39] 刘洋, 陈星, 周哲旭, 等. 小檗碱基于 AMPK/mTOR 通路对 EC9706 细胞能量代谢的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2025, 43(1): 97-101, 270-271.
Liu Y, Chen X, Zhou Z X, et al. Effect of berberine on energy metabolism in EC9706 cells based on AMPK/mTOR pathway [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2025, 43(1): 97-101, 270-271.
- [40] 侯敏杰, 林淑璇, 吕洋. 苦参碱对食管癌 Eca-109 细胞自噬的影响及作用机制 [J]. 新乡医学院学报, 2023, 40(10): 901-908.
Hou M J, Lin S X, Lyu Y. Effect and mechanism of matrine on autophagy of esophageal cancer Eca-109 cells [J]. J Xinxiang Med Univ, 2023, 40(10): 901-908.
- [41] 时军利, 王磊, 李萍, 等. 吉非替尼联合苦参碱对人结肠癌细胞的抑制作用 [J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(3): 317-324, 331.
Shi J L, Wang L, Li P, et al. Anti-cancer effect of gefitinib combined with oxymatrine in human colon cancer cell lines [J]. Chin J Immunol, 2020, 36(3): 317-324, 331.
- [42] 刘璨, 刘艾鑫, 姜昌镐. 木兰花碱通过 ROS/KRAS/AMPK 抑制结直肠癌 sw480 细胞干性特征和糖酵解 [J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(3): 344-347.
Liu C, Liu A X, Jiang C H. Magnoflorine inhibits stemness characteristics and glycolysis of colorectal cancer sw480 cells through ROS/KRAS/AMPK [J]. Chin J Immunol, 2022, 38(3): 344-347.
- [43] 孟丹华, 尚艺婉, 武颖烁, 等. 基于 AMPK/mTOR 信号通路研究异常山碱对 EC9706 细胞能量代谢的调控机制 [J]. 中草药, 2020, 51(17): 4482-4488.
Meng D H, Shang Y W, Wu Y S, et al. Isofebrifuzine regulates energy metabolism of EC9706 cells based on AMPK/mTOR signaling pathway [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2020, 51(17): 4482-4488.
- [44] 杨丽杰, 张春梅, 赵鹤, 等. 澳洲茄边碱的抗肿瘤活性研究进展 [J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(5): 705-711.
Yang L J, Zhang C M, Zhao H, et al. Research progress on anticancer activity of solamargine [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2023, 40(5): 705-711.
- [45] 吴晶晶, 张文娟, 张骏鸿, 等. 澳洲茄边碱对人肝癌 HepG2 细胞生长和凋亡的影响及机制初探 [J]. 中国药房, 2021, 32(24): 2963-2969.
Wu J J, Zhang W J, Zhang J H, et al. Preliminary study on effects of solamargine on the growth and apoptosis of human hepatocarcinoma cells HepG2 and its mechanism [J]. China Pharm, 2021, 32(24): 2963-2969.
- [46] 吕艳伟, 郭星娴, 周鹏, 等. 吴茱萸碱激活结肠癌细胞自噬抑制其增殖的研究 [J]. 中草药, 2018, 49(20): 4851-4856.
Lv Y W, Guo X X, Zhou P, et al. Evodiamine activates autophagy and inhibits the proliferation in colon cancer cell [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2018, 49(20): 4851-4856.
- [47] 石小艺, 程菊, 陈建军, 等. 天然二萜化合物抗肿瘤作用的研究进展 [J]. 华西药理学杂志, 2024, 39(4): 471-475.
Shi X Y, Cheng J, Chen J J, et al. Research progress on antitumor effects of natural diterpenoids [J]. West China J Pharm Sci, 2024, 39(4): 471-475.
- [48] 高剑敏, 田宏艳, 相秀英, 等. 丹参酮 II_A 对人胰腺癌细胞的增殖和迁移抑制作用研究 [J]. 解剖科学进展, 2023, 29(6): 615-617.
Gao J M, Tian H Y, Xiang X Y, et al. Inhibitory effect of tanshinone II_A on proliferation and migration of human pancreatic cancer cells [J]. Prog Anat Sci, 2023, 29(6): 615-617.
- [49] 孙懿, 宋莹莹, 张聪, 等. 雷公藤红素激活 AMPK 信号通路抑制肝癌 HepG2 细胞增殖的作用研究 [J]. 中国药师, 2021, 24(11): 1961-1966, 1982.
Sun Y, Song Y Y, Zhang C, et al. Effects and mechanism

- of celastrol on the proliferation of hepatocellular carcinoma HepG2 cells by activating AMPK signal pathway [J]. China Pharm, 2021, 24(11): 1961-1966, 1982.
- [50] 文荣, 周成江, 王翠峰, 等. 熊果酸对 HepG2 细胞 AMPK 和 LPIN1 表达的影响 [J]. 中国新药杂志, 2019, 28(2): 208-213.
Wen R, Zhou C J, Wang C F, et al. Effects of ursolic acid on expression of AMPK and LPIN1 in HepG2 cells [J]. Chin J New Drugs, 2019, 28(2): 208-213.
- [51] 祝明涛, 孙延平, 王艺萌, 等. 中药皂苷类成分的抗癌作用及机制研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(10): 236-245.
Zhu M T, Sun Y P, Wang Y M, et al. Anti-cancer effect and mechanism of Chinese herbal medicine saponins: A review [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2024, 30(10): 236-245.
- [52] 王凯, 李伟伟, 王佳. 白头翁皂苷 D 介导 AMPK/COX-2 通路对食管癌细胞增殖、凋亡的影响 [J]. 河北医药, 2022, 44(13): 1943-1947.
Wang K, Li W W, Wang J. Effects of Pulsatilla saponin D mediated AMPK/COX-2 pathway on the proliferation and apoptosis of esophageal cancer cells *in vitro* [J]. Hebei Med J, 2022, 44(13): 1943-1947.
- [53] 彭鹏, 杨书胜, 向雨晨, 等. 重楼皂苷 A 直接靶向活化 AMPK 诱导结直肠癌细胞自噬 [J]. 江苏大学学报(医学版), 2021, 31(4): 290-295.
Peng P, Yang S S, Xiang Y C, et al. Polyphyllin A directly activates AMPK to induce autophagy in colorectal cancer cells [J]. J Jiangsu Univ Med Ed, 2021, 31(4): 290-295.
- [54] 徐博涛, 柴杰, 王永胜. 生物提取物小白菊内酯抗肿瘤作用及机制的研究进展 [J]. 山东第一医科大学(山东省医学科学院)学报, 2024, 45(6): 378-384.
Xu B T, Chai J, Wang Y S. Advances in the study of antitumor activity and mechanism of biological extract parthenolide [J]. J Shandong First Med Univ Shandong Acad Med Sci, 2024, 45(6): 378-384.
- [55] 王晓芬, 陈雪芬, 戴小燕. 小白菊内酯对食管癌细胞增殖 凋亡和能量代谢的影响 [J]. 中国药物与临床, 2023, 23(7): 428-435.
Wang X F, Chen X F, Dai X Y. Effects of parthenolide on proliferation, apoptosis and energy metabolism of esophageal cancer cells [J]. Chin Remedies Clin, 2023, 23(7): 428-435.
- [56] 胡旭昊, 孟昆, 王哲, 等. 蒽醌类化合物抗肿瘤活性的研究进展 [J]. 中国医药导刊, 2023, 25(12): 1223-1229.
Hu X H, Meng K, Wang Z, et al. Research progress on anti-tumor activity of anthraquinone derivatives [J]. Chin J Med Guide, 2023, 25(12): 1223-1229.
- [57] 代继源, 刘文杰, 王春辉. 大黄酚介导 AMPK 依赖性信号通路抑制结肠癌 SW480 细胞的增殖、侵袭和裸鼠体内肿瘤形成 [J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(14): 1688-1694.
Dai J Y, Liu W J, Wang C H. Chrysophanol inhibits proliferation, invasion and tumorigenesis of colon cancer SW480 cells in nude mice through AMPK-dependent signaling pathway [J]. Chin J Immunol, 2020, 36(14): 1688-1694.
- [58] 刘豪杰, 陈文礼, 陈雪蕾. 芦荟大黄素对胃癌 SGC-7901 细胞凋亡、自噬及 p53/AMPK/mTOR 信号通路的影响 [J]. 中国药师, 2019, 22(10): 1829-1834.
Liu H J, Chen W L, Chen X L. Effects of Aloe emodin on apoptosis, autophagy and p53/AMPK/mTOR signaling pathway in gastric cancer SGC-7901 cells [J]. China Pharm, 2019, 22(10): 1829-1834.
- [59] 韦栋, 杨林杰, 杨玉丹, 等. 罗汉果醇及其衍生物的药理作用研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2022, 37(11): 2659-2664.
Wei D, Yang L J, Yang Y D, et al. Research progress on pharmacological action of mogrol and its derivatives [J]. Drugs Clin, 2022, 37(11): 2659-2664.
- [60] 黄琰菁, 王琳, 李赛, 等. 罗汉果醇通过激活 AMPK 信号通路调控肝细胞癌 HepG2 细胞的脂代谢 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2019, 26(8): 876-881.
Huang Y J, Wang L, Li S, et al. Effect of mogrol on lipid metabolism of hepatocellular carcinoma HepG2 cells by activating AMPK signaling pathway [J]. Chin J Cancer Biother, 2019, 26(8): 876-881.
- [61] 张译敏, 王雪妮, 庞宇舟, 等. 五味子乙素抗肿瘤作用研究进展 [J]. 中医药导报, 2021, 27(3): 180-184.
Zhang Y M, Wang X N, Pang Y Z, et al. Research progress on antitumor effect of schisandrin B [J]. Guid J Tradit Chin Med Pharm, 2021, 27(3): 180-184.
- [62] 朱彤, 饶井芬, 刘承一, 等. 五味子乙素对阿帕替尼抗肝癌细胞的增强作用 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(11): 1503-1506.
Zhu T, Rao J F, Liu C Y, et al. Enhancement of schisandrin B on apatinib against hepatoma [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2020, 36(11): 1503-1506.
- [63] 梁霄, 李娅兰, 张筠昊, 等. 乌药挥发油通过 AMPK/mTOR 信号通路诱导胃癌 AGS 细胞凋亡和自噬 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(15): 42-50.
Liang X, Li Y L, Zhang J H, et al. Volatile oil of *Linderae Radix* induces apoptosis and autophagy of gastric cancer AGS cells via AMPK/mTOR signaling pathway [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2023, 29(15): 42-50.
- [64] 张鑫, 周雪冰, 高铭, 等. 虫草素通过激活 AMPK 和 MAPK 信号通路抑制脂代谢抑制人胃癌细胞的增殖和迁移 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2022, 38(6): 513-521.
Zhang X, Zhou X B, Gao M, et al. Cordycepin inhibits the proliferation and migration of human gastric cancer cells by suppressing lipid metabolism via AMPK and MAPK activation

- [J]. Chin J Cell Mol Immunol, 2022, 38(6): 513-521.
- [65] 李慧霞, 尤伟波, 陈丽, 等. 华蟾素诱导 AMPK 磷酸化促进结肠癌细胞免疫原性凋亡的抗肿瘤机制研究 [J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(21): 2659-2664.
- Li H X, You W B, Chen L, et al. Study on the anti-tumor mechanism of cinobufacin-induced AMPK phosphorylation to promote immunogenic apoptosis of colorectal cancer cells [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2021, 38(21): 2659-2664.
- [66] Dai X, Zhang X, Chen W, et al. Dihydroartemisinin: A potential natural anticancer drug [J]. Int J Biol Sci, 2021, 17(2): 603-622.
- [67] 任自敬, 徐红霞, 李星阁, 等. *N*-乙酰-*L*-半胱氨酸通过 AMPK/mTOR 途径激活保护性自噬降低青蒿琥酯诱导的胰腺癌细胞死亡 [J]. 西安交通大学学报(医学版), 2022, 43(3): 354-360.
- Ren Z J, Xu H X, Li X Y, et al. *N*-acetylcysteine reduces artesunate-induced pancreatic carcinoma cell death by activating protective autophagy via the AMPK/mTOR pathway [J]. J Xi'an Jiaotong Univ Med Sci, 2022, 43(3): 354-360.
- [68] 李吉磊, 杨莉丽, 许彦超, 等. 虎七散加减方治疗食管癌有效性及安全性的 Meta 分析 [J]. 中医药通报, 2021, 20(1): 61-65.
- Li J L, Yang L L, Xu Y C, et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of Huqi Powder plus or minus prescription in the treatment of esophageal cancer [J]. Tradit Chin Med J, 2021, 20(1): 61-65.
- [69] 马纯政, 李吉磊, 陈梦利, 等. 虎七散通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路抑制自噬的机制研究 [J]. 中国中医急症, 2020, 29(8): 1330-1334.
- Ma C Z, Li J L, Chen M L, et al. Mechanism of huqi powder inhibiting autophagy through PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. J Emerg Tradit Chin Med, 2020, 29(8): 1330-1334.
- [70] 李洪霖, 高付彦, 李娜娜, 等. 虎七散含药血清对食管癌细胞 Ec9706 糖酵解的影响及 AMPK/FOXO3a 通路的调节作用研究 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2024, 26(2): 328-335.
- Li H L, Gao F Y, Li N N, et al. Effect of Huqi San contained serum on glycolysis of esophageal cancer cells Ec9706 and regulation of AMPK/FOXO3a pathway [J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol, 2024, 26(2): 328-335.
- [71] 李佳颖. 基于 AMPK 通路探讨固本消积方干预人肝癌 HepG2 与巨噬细胞代谢竞争的作用机制 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2022.
- Li J Y. Study on the mechanism of Guben Xiaoji Formula in the metabolic competition between human liver cancer HepG2 and macrophages based on AMPK pathway [D]. Changsha: Hunan University of Chinese Medicine, 2022.
- [72] 江静, 肖刚, 罗璐, 等. 固正消癌方联合卡培他滨和奥沙利铂方案治疗晚期结肠癌疗效及对免疫功能的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2023, 32(3): 376-380.
- Jiang J, Xiao G, Luo L, et al. Efficacy of Guzheng Xiaoi Decoction combined with capecitabine and oxaliplatin in the treatment of advanced colon cancer and its influence on immune function [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2023, 32(3): 376-380.
- [73] 周胖. 固正消癌方对结肠癌糖代谢作用机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2021.
- Zhou X. Study on the mechanism of Guzheng Xiaoi recipe on glucose metabolism of colon cancer [D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2021.
- [74] 黄钰凯, 梁明坤, 吴发胜, 等. 基于网络药理学的左金丸治疗胃癌作用机制研究 [J]. 湖南中医药大学学报, 2020, 40(6): 709-716.
- Huang Z K, Liang M K, Wu F S, et al. Mechanism of Zuojin Pills in the treatment of gastric cancer based on network pharmacology [J]. J Hunan Univ Chin Med, 2020, 40(6): 709-716.
- [75] 刘艳, 孙健. 左金丸调控 AMPK/mTOR 通路介导的自噬途径逆转胃癌耐药机制研究 [J]. 重庆医学, 2022, 51(1): 6-11.
- Liu Y, Sun J. Study on mechanism of Zuojin Pill in reversing drug resistance of gastric cancer by regulating AMPK/mTOR pathway-mediated autophagy approach [J]. Chongqing Med, 2022, 51(1): 6-11.
- [76] 柳卓, 田雪飞, 谭小宁, 等. 固脾消积饮对肝星状细胞共培养条件下 HepG2 细胞氨基酸代谢和能量代谢的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2023, 30(4): 94-99.
- Liu Z, Tian X F, Tan X N, et al. Effects of Gupi Xiaoji decoction on amino acid metabolism and energy metabolism of HepG2 cells under co-culture of hepatoma stellate cells [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2023, 30(4): 94-99.
- [77] 陈子平, 何勇, 黄庆宝, 等. 左金方靶向特洛细胞抗胃癌的作用机制研究 [J]. 药物评价研究, 2024, 47(12): 2800-2805.
- Chen Z P, He Y, Huang Q B, et al. Research on mechanism of Zuojin Fang targeting telocytes in anti-gastric cancer [J]. Drug Eval Res, 2024, 47(12): 2800-2805.

[责任编辑 刘东博]