

中药调控肿瘤细胞自噬的研究进展

何 曼, 陈 莉, 曾 沙, 孙 强, 赵 晖, 刘茂伦, 杨 寒, 任 珊, 张 梦, 徐海波*

成都中医药大学药学院 药理系, 四川 成都 611137

摘 要: 自噬是细胞自我吞食并通过溶酶体降解丧失功能的废旧细胞器和蛋白质等细胞内物质, 以实现循环再利用、产生能量、对抗应激等现象。自噬可分为巨自噬、微自噬、分子伴侣介导的自噬 3 类。细胞自噬与肿瘤的增殖、凋亡、侵袭、转移和耐药性等密切相关。研究发现, 中药能够增强肿瘤细胞自噬以诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞侵袭与转移、降低肿瘤耐药性, 从而发挥抗肿瘤作用。但是, 某些中药也可以诱导肿瘤细胞产生保护性自噬, 从而促进肿瘤细胞增殖、抑制肿瘤细胞凋亡。另外, 中药也可以抑制肿瘤细胞保护性自噬, 以逆转肿瘤耐药性。少数中药还能够双向调控肿瘤细胞自噬。中药调控肿瘤细胞自噬的信号机制主要分为哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 依赖性通路和非 mTOR 依赖性通路。随着自噬生物学的发展, 研究开发基于精准调控细胞自噬的抗癌中药, 将助力临床肿瘤的防治。

关键词: 自噬; 肿瘤; 中药; 双向调控; 信号通路

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)10-3142-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.10.033

Research progress on regulation of autophagy of tumor cells by traditional Chinese medicine

HE Man, CHEN Li, ZENG Sha, SUN Qiang, ZHAO Hui, LIU Mao-lun, YANG Han, REN Shan, ZHANG Meng, XU Hai-bo

Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

Abstract: Autophagy is a cellular process of degradation of the worn and dysfunctional components, including proteins and organelles, in lysosomes to recycle cellular materials and supply energy under the stress situation. Autophagy falls into three categories, such as macroautophagy, microautophagy, and chaperone-mediated autophagy. It is well known that autophagy is associated with the proliferation, apoptosis, invasion, metastasis and chemoresistance of various cancer cells. Traditional Chinese medicine (TCM) may increase cancer autophagy to induce apoptosis, retard the invasion, metastasis and chemoresistance of a variety of cancers. However, some kinds of TCM may also enhance cancer autophagy to promote proliferation and suppress apoptosis of some cancer types. Besides, TCM may reduce the protective autophagy of certain cancers to reverse the therapeutic resistance. In addition, some TCM exhibit dual effects on cancer autophagy. The underlying mechanisms are the regulation of the mTOR-dependent pathway and the mTOR-independent pathway by TCM. With the development of autophagy biology, the innovation of TCM targeting cancer autophagy will be beneficial to the prevention and treatment of malignancies in the clinical setting.

Key words: autophagy; cancer; traditional Chinese medicine; dual effects; signaling pathway

自噬是细胞自我吞食并通过溶酶体降解丧失功能的废旧细胞器和蛋白质等细胞内物质, 以实现循环再利用、产生能量、对抗饥饿应激等生物学现象。自噬可以分为巨自噬、微自噬、分子伴侣介导自噬

3 种类型, 其中巨自噬存在最广泛^[1]。在自噬相关基因 (autophagy-related gene, *ATG*) 和 *Beclin-1* 等调控下, 具有双层膜结构的自噬泡通过 P62 调节蛋白等介导吞食、包裹细胞内物质形成自噬体, 此时自噬

收稿日期: 2021-01-18

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81573813); 国家自然科学基金资助项目 (81173598); 四川省教育厅省属高校科研创新团队建设计划项目 (18TD0017); 成都中医药大学“杏林学者”基金资助项目 (YXRC2019002, ZRYY1917); 成都中医药大学西南特色中药资源重点实验室开放研究基金资助项目 (2020XSGG006)

作者简介: 何 曼, 女, 硕士研究生, 主要从事中药抗肿瘤药理研究。Tel: 18482114646 E-mail: 2423559623@qq.com

***通信作者:** 徐海波, 教授, 博士生导师, 主要从事中药抗肿瘤药理研究。E-mail: xuhb@hotmail.com

相关蛋白 LC3-I 与磷脂酰乙醇胺结合形成脂化的 LC3-II 并转移至自噬体膜上。随后,自噬体与溶酶体融合形成具有单层膜结构的自噬溶酶体,后者所含的水解酶进一步降解其吞食的内容物^[2]。细胞自噬受哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)依赖性和非 mTOR 依赖性 2 类信号通路的调控。mTOR 是自噬的负性调控因子,蛋白激酶 B (protein kinase B, PBK/Akt) /mTOR 通路、有丝分裂原激活的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK) /mTOR 通路可抑制细胞自噬;而单磷酸腺苷活化的蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)和 p53 抑制 mTOR,形成 AMPK/mTOR 和 p53/mTOR 的正性调控自噬通路^[3]。非 mTOR 依赖性自噬调控通路主要有活性氧簇(reactive oxygen species, ROS) / c-Jun N 端蛋白激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)氧化应激通路、CCAAT 增强子结合蛋白的同源蛋白(CCAAT-enhancer-binding proteins homologous protein, CHOP)通路等^[4]。

早在 2004 年,Shintani 等^[5]报道了自噬与肿瘤之间的紧密关系。目前发现,肿瘤细胞存在具有自我保护作用的生理性自噬,以实现肿瘤的增殖、抗凋亡、转移和产生耐药性。但是,抗癌药物又可以诱导肿瘤细胞发生过度的死亡性自噬,以产生抗癌作用^[6]。近几年,中药对肿瘤细胞自噬的调控是中医药领域的研究热点,但由于肿瘤细胞存在保护性自噬和死亡性自噬 2 种截然不同的现象,以及中药多成分、多靶点的作用特点,导致中药调控肿瘤细胞自噬的作用及其机制甚为复杂。因此,本文系统地综述了近年来中药对肿瘤细胞自噬调控的研究进展,旨在从细胞自噬方面探讨中药抗肿瘤的作用机制。

1 中药增强肿瘤细胞自噬

1.1 中药增强自噬以抗肿瘤

大量研究表明,中药可增强肿瘤细胞自噬以促进肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤侵袭与转移、降低肿瘤耐药性等。

1.1.1 诱导肿瘤细胞凋亡 中药可增强肿瘤细胞自噬以促进肿瘤细胞凋亡。自噬抑制剂氯喹与大黄素共同处理结直肠癌 SW480 细胞后,LC3-II 蛋白表达量较氯喹组显著升高,促凋亡基因半胱氨酸蛋白酶-3(cysteiny aspartate specific proteinase-3, *Caspase-3*)、p53 表达量上调,而 ROS 抑制剂 N-乙酰半胱氨酸能

逆转大黄素引发的自噬性凋亡^[7]。丹参酮 II_A 能促进骨肉瘤 143B 细胞异种移植小鼠后肿瘤组织中自噬相关蛋白 Beclin-1、ATG5、ATG7 表达,增加脱氧核苷酸末端转移酶(terminal deoxynucleotidyl transferase, TdT)介导的 dUTP 缺口末端标记(TdT-mediated dUTP nick-end labeling, TUNEL)技术阳性细胞数量,降低抗凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤-2 蛋白(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)的表达水平,从而诱导移植瘤发生凋亡^[8]。泽泻醇 A 通过诱导乳腺癌 MDA-MB-231 细胞中 ROS 产生和 DNA 损伤,提高 LC3-II 水平,进而促进依赖于自噬的凋亡蛋白 Caspase-3、Caspase-9 表达^[9]。

1.1.2 抑制肿瘤侵袭与转移 重楼皂苷 I 能提高胃癌 HGC-27 细胞中 LC3-II 和上皮标志物钙粘附蛋白 E 的表达水平,抑制基质金属蛋白酶-9、波形蛋白和纤维连接蛋白表达,提示重楼皂苷 I 通过诱导细胞自噬抑制胃癌上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)和转移进程^[10]。青藤碱可升高胶质瘤 U-87 细胞内游离 Ca²⁺ 浓度,启动内质网应激反应,进而增强自噬,抑制上皮性间充质标志蛋白 Snail 和 Slug 表达和肿瘤侵袭。内质网应激抑制剂 4-苯基丁酸、自噬抑制剂 3-甲基腺嘌呤或沉默 ATG5 基因能减弱青藤碱的抗肿瘤转移作用^[11]。

1.1.3 降低肿瘤耐药性 研究发现,黄芩苷可以提高顺铂耐药性宫颈癌 C-33A 细胞的 LC3-II/LC3-I 值,促进细胞内 Beclin-1、ATG5、ATG12 基因表达,提高细胞自噬水平,增强 C-33A 细胞对顺铂的敏感性^[12]。长春新碱能促进耐药性胃癌 SGC7901 细胞中 ATG12 基因表达,提高细胞自噬水平,恢复胃癌细胞对 5-氟尿嘧啶和顺铂的化疗敏感性^[13]。

1.2 中药增强自噬以促进肿瘤发生发展

某些抗癌中药能诱导肿瘤细胞发生保护性自噬,从而促进肿瘤细胞增殖、抑制肿瘤细胞凋亡。

1.2.1 促进肿瘤增殖 羟基喜树碱诱导的自噬能促进 A549 细胞增殖,使用自噬抑制剂 3-甲基腺嘌呤能增强羟基喜树碱抗肺癌细胞的作用^[14]。苦参碱可引发白血病 K562 细胞和伊马替尼耐药性 K562/IM 细胞产生防御性的自噬反应,从而在一定程度上促进白血病细胞增殖^[15]。

1.2.2 抑制肿瘤细胞凋亡 酸浆果红素 A 通过促进黑色素瘤 A375-S2 细胞中一氧化氮合酶表达而提高细胞 NO 水平,诱导癌细胞发生保护性自噬,进而抑制 NO 生成,而 NO 有促癌细胞凋亡作用,表明

自噬和 NO 生成可形成负反馈回路, 最终保护癌细胞免于凋亡^[16]。枸杞多糖可诱导肝癌 HepG2 细胞凋亡, 同时升高细胞 LC3-II/LC3-I 值, 诱导 HepG2 细胞自噬。枸杞多糖组凋亡率低于枸杞多糖和 3-甲基腺嘌呤联用组, 提示枸杞多糖诱导的自噬能抵抗凋亡、保护肝癌细胞^[17]。

2 中药抑制肿瘤细胞自噬

大量文献报道, 中药可抑制肿瘤细胞的保护性自噬, 延缓或逆转多药耐药性。但未见报道中药抑制肿瘤细胞的死亡性自噬。

云南藤黄提取物 oblongifolin C 可阻断宫颈癌 HeLa 细胞中自噬体与溶酶体融合, 下调溶酶体蛋白水解酶表达, 从而抑制肿瘤细胞自噬, 减弱肿瘤细胞对饥饿的耐受, 最终发挥抗肿瘤作用。同时, 限制小鼠能量摄入也促进 oblongifolin C 的体内抗肿瘤作用^[18]。同样地, 北豆根碱和北豆根苏林碱也可抑制自噬过程中自噬体与溶酶体融合和溶酶体降解, 导致 HeLa 细胞保护性自噬减弱, 从而使 HeLa 细胞对喜树碱的抗肿瘤作用增敏^[19]。芒柄花素能抑制乳腺癌耐药性 MCF-7/ADR 细胞增殖, 其机制在于下调耐药蛋白 P-糖蛋白和自噬标志物 LC3A/B 表达, 抑制癌细胞的保护性自噬^[20]。Wang 等^[21]发现小檗碱也能抑制 MCF-7/ADR 细胞自噬, 逆转乳腺癌细胞对阿霉素的耐药性。另外, 黄芪甲苷 II 可抑制肝癌 Bel-7402/5-FU 细胞自噬流, 表现为升高肝癌细胞内 LC3-II 和 P62 蛋白水平, 抑制溶酶体蛋白水解酶表达, 影响溶酶体酸化, 从而提高肝癌细胞对顺铂的敏感性^[22]。

3 中药双向调控肿瘤细胞自噬

中药对肿瘤自噬的调控作用可能因疾病阶段、细胞株种类、药物剂量、作用时间而异, 甚至对自噬产生促进和抑制双向调控作用。如莲花汤处理子宫内膜癌 Ishikawa 细胞 12 h 可升高细胞 LC3 mRNA 水平而激活自噬, 但处理 24 h 则降低 LC3 mRNA 表达而抑制细胞自噬^[23]。熊果酸可促进小鼠肺癌 TC-1 细胞的线粒体自噬蛋白 PINK1 和 Nix 表达, 诱导 TC-1 细胞发生死亡性自噬^[24], 但是自噬抑制剂 3-甲基腺嘌呤能增强熊果酸抗肺癌 PC9 细胞增殖的作用, 提示熊果酸可能诱导 PC9 细胞发生保护性自噬^[25]。另外, 蟾蜍灵能够引发肝癌 HCC 细胞、胃癌 MGC803 细胞和 U-87 细胞的保护性自噬, 以对抗肿瘤细胞凋亡^[26-28], 但是蟾蜍灵也可诱导结直肠癌 HT-29 和 Caco-2 细胞及肝癌 SK-HEP-1、Huh7、

Hep3B 和 HA22T 细胞发生死亡性自噬, 并促进肿瘤细胞凋亡^[29-30]。

4 中药调控肿瘤细胞自噬相关的信号通路

调控细胞自噬的信号通路主要有 mTOR 依赖性和非 mTOR 依赖性 2 类, 其中 mTOR 依赖性信号通路占主导作用。研究发现, 中药对这 2 类自噬相关的信号通路都具有调控作用。

4.1 mTOR 依赖性信号通路

竹节香附素 A 抑制结直肠癌 HCT116 细胞增殖, 诱导 HCT116 细胞凋亡, 并增强自噬相关蛋白 Beclin-1 和 LC3 表达以及自噬体形成从而激活自噬, 其机制在于降低 mTOR 蛋白磷酸化水平, 以抑制 mTOR 信号通路活性^[31]。粉防己碱是一种 L 型 Ca^{2+} 通道拮抗剂, 能够通过灭活乳腺癌 MCF-7 细胞 mTOR 信号, 诱导细胞发生非 Ca^{2+} 依赖性的自噬性死亡^[32]。愈创木醇可升高 A549 细胞 LC3-II/LC3-I 值, 引发细胞自噬性死亡, 抑制肺癌细胞增殖, 其机制在于抑制细胞 mTOR 磷酸化以减弱 mTORC1 和 mTORC2 信号^[33]。

4.1.1 Akt/mTOR 信号通路 某些中药可通过调节 Akt/mTOR 信号通路以诱导肿瘤细胞发生死亡性自噬。如半枝莲总黄酮抑制小鼠异种移植的黑色素瘤 B16 细胞生长, 促进肿瘤凋亡, 诱导肿瘤死亡性自噬, 提高肿瘤内 LC3-II/LC3-I 值, 同时伴有 p-磷脂酰肌醇-3 激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K)、p-Akt 及 p-mTOR 蛋白表达降低^[34]。雷公藤红素可抑制 HeLa 细胞增殖, 阻滞细胞周期于 G_0/G_1 期, 并诱导 HeLa 细胞自噬, 表现为提高 LC3-II/LC3-I 值和 Beclin-1 表达, 其机制在于抑制细胞 Akt、P70 核糖体蛋白 S6 激酶 (P70 ribo-somal protein S6 kinase, P70S6K) 及 mTOR 磷酸化水平^[35]。槐耳提取物能抑制 MCF-7 细胞增殖和转移, 诱导细胞凋亡, 同时也可通过抑制 Akt/mTOR 信号通路, 诱导乳腺癌细胞自噬^[36]。

另一些中药能够调节 Akt/mTOR 信号通路以引发肿瘤保护性自噬。如大根香叶酮通过诱导前列腺癌 PC-3 和 22RV1 细胞凋亡而抗癌细胞增殖, 但大根香叶酮也增强 LC3B-II 蛋白表达, 引发肿瘤细胞的保护性自噬, 其机制在于抑制 Akt 和 mTOR 磷酸化以下调 Akt/mTOR 信号通路活性^[37]。海蓬子皂苷甲可诱导 MCF-7 细胞发生保护性自噬, 其机制在于减少 mTOR 磷酸化, 抑制 mTOR 下游 P70S6K 蛋白丝氨酸、苏氨酸磷酸化以及 4EBP1 磷酸化, 并降低

Akt 和蛋白激酶样内质网激酶 (protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase, PERK) 表达^[38]。另外, β -榄香烯通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路诱导 A549 细胞发生保护性自噬^[39]。

少数中药能够调节 Akt/mTOR 信号通路以抑制肿瘤自噬。如小檗碱能逆转 MCF-7 细胞对阿霉素的耐药性, 抗 MCF-7/ADR 细胞增殖, 同时减少肿瘤细胞中 LC3-II 水平和自噬体形成, 增加 P62 蛋白蓄积, 从而抑制自噬, 其机制在于增强磷脂酶和张力蛋白同源物 (phosphatase and tensin homolog, PTEN) / Akt/mTOR 信号通路活性^[21]。

4.1.2 AMPK/mTOR 信号通路 某些中药可通过调节 AMPK/mTOR 信号通路以诱导肿瘤细胞发生死亡性自噬。如新藤黄酸抗 B16 细胞增殖, 诱导 B16 细胞线粒体自噬, 表现为 AMPK、沉默调节蛋白 3 (recombinant Sirtuin 3, SIRT3) 及 LC3-II 蛋白水平上调, 而 LC3-I 和 mTOR 蛋白减少, 提示新藤黄酸通过抑制 AMPK/mTOR 信号通路诱导肿瘤死亡性自噬^[40]。雷公藤甲素抑制前列腺癌 LNCaP、C4-2 和 PC-3 细胞增殖, 诱导癌细胞凋亡, 并提高细胞 LC3-II 蛋白水平, 抑制 P62 蛋白表达, 促进肿瘤细胞形成自噬体和自噬流, 从而诱导自噬发生。其机制在于雷公藤甲素能激发细胞内质网应激反应, 促进 AMPK 磷酸化以激活 AMPK, 进而抑制 mTOR 激酶的活性^[41]。

红景天苷诱导 HCT116 细胞发生保护性自噬, 增强自噬相关蛋白 LC3B 和 Beclin-1 表达, 其机制在于提高 p-AMPK 蛋白水平以激活 AMPK, 减少 mTOR 磷酸化从而抑制 AMPK/mTOR 通路活性^[42]。另外, 紫参提取物抗肿瘤环己肽 RA-XII 能够抗 HepG2 细胞增殖, 诱导 HepG2 细胞凋亡, 并减少 HepG2 细胞中 AMPK 蛋白磷酸化, 激活 mTOR/P70S6K 信号通路, 从而抑制肝癌细胞保护性自噬^[43]。

4.1.3 MAPK/mTOR 信号通路 中药可通过抑制 MAPK/mTOR 信号通路而诱导肿瘤细胞自噬。如甘草查耳酮 A 能诱导口腔癌 SCC-25 细胞凋亡, 并增强细胞 LC3-II、beclin1 蛋白表达, 从而诱导癌细胞自噬, 其机制在于降低 SCC-25 细胞中 MAP4K3 和 p-mTOR 蛋白水平, 以抑制 MAP4K3-mTOR 信号级联^[44]。据报道, 灵芝三萜类可抑制 HT-29 细胞增殖, 阻滞细胞分裂于 G₀/G₁ 期, 并且通过抑制 p38 MAPK 激酶活性, 促进 LC-3 和 Beclin-1 蛋白表达以及自

噬泡形成, 从而诱导细胞自噬^[45]。另外, 丹参酮 II_A 抑制 143B 细胞增殖, 诱导癌细胞凋亡, 升高 PI3KC3 蛋白水平, 激活 MAP4K4, 诱导细胞发生 sestrin 2 依赖性而非 Beclin-1 依赖性自噬^[8]。

4.2 非 mTOR 依赖性信号通路

4.2.1 ROS/JNK 信号通路 雷公藤红素可以抑制骨肉瘤 HOS 细胞生长, 阻滞细胞分裂于 G₂/M 期, 诱导细胞凋亡, 并促进自噬体形成和 LC3B-II 聚集以诱导细胞自噬, 其机制在于促进细胞产生 ROS 以激活 JNK^[46]。青藤碱能够抑制 U-87 细胞活性, 通过产生 ROS 和激活自噬-溶酶体途径, 诱导细胞发生死亡性自噬, 表现为细胞内 LC3-II 蓄积增多、自噬流形成和 JNK 活性增强^[47]。

4.2.2 CHOP 信号通路 蟾蜍灵可抑制神经胶质瘤细胞增殖, 诱导细胞凋亡, 并促进自噬泡和自噬溶酶体形成以及 LC3-II 蓄积, 从而引发瘤细胞保护性自噬, 其机制在于调节细胞内质网应激反应和 PERK/磷酸化 α 亚基真核起始因子 2 (phosphorylated α subunit of eukaryotic initiation factor 2, eIF2 α) / CHOP 信号通路^[28]。此外, 18 β -甘草次酸可诱导肝癌 SMMC-7721、HLF、HLE、LM3、HepG2 和 Hep3B 细胞凋亡, 阻滞细胞分裂于 G₀/G₁ 期, 并通过激活转录激活因子 4 (activating transcription factor 4, ATF4) / CHOP 通路而诱导肝癌细胞发生保护性自噬^[48]。

4.2.3 其他信号通路 目前发现, 中药还可通过调控 STAT3、Hedgehog 等信号通路来影响肿瘤自噬^[49]。如贞术消积汤能抑制小鼠肝癌 H₂₂ 细胞荷瘤生长, 促进肿瘤体组织中自噬体和自噬溶酶体形成, 诱导肝癌细胞自噬, 其机制在于降低瘤体组织 STAT3 和 Survivin 蛋白表达, 从而抑制 STAT3/Survivin 信号通路活性^[50]。

5 结语与展望

相比正常细胞, 肿瘤细胞存在更强的保护性自噬, 以加快废物循环利用, 提供细胞能量代谢, 从而支撑肿瘤细胞的快速增殖, 乃至转移和产生抗药性。但是, 过度的自噬又可导致肿瘤细胞死亡, 发生死亡性自噬。由于不同类型肿瘤的不同疾病阶段、以及不同癌细胞系的自噬水平不同, 因此药物调控自噬的精准性对于自噬的基础研究和转化应用至关重要。

中药对于肿瘤细胞自噬具有增强、抑制或双向调控等多重作用 (表 1), 这些正是中药多成分、多靶点作用特点的体现。在评价中药对自噬的影响时, 应综合考量中药的多成分对自噬过程的多环节、多

表 1 中药调控肿瘤细胞自噬

Table 1 Regulation and control of traditional Chinese medicine on autophagy of tumor cells

分类	中药单体或复方	作用的细胞	机制	对肿瘤进程的影响	文献
抑制保护性自噬	oblongifolin C	HeLa 细胞	抑制组织蛋白酶 B 和 D 的表达和激活	抑制饥饿耐受的癌细胞, 诱导细胞凋亡	18
	北豆根碱和北豆根苏林碱	HeLa 细胞	抑制溶酶体 V 型 ATPase 活性并升高溶酶体 pH 值	增强细胞对喜树碱的敏感性	19
	芒柄花素	MCF-7/ADR 细胞	提高自噬标志物 LC3A/B 表达	逆转阿霉素耐药	20
	小檗碱	MCF-7、MCF-7/ADR 细胞	激活 PTEN/Akt/mTOR	逆转阿霉素耐药	21
	紫参提取物 RA-XII	HepG2 细胞	激活 AMPK/mTOR/P70S6K	抑制细胞增殖	40
	黄芪甲苷 II	Bel-7402/5-FU 细胞	升高细胞 LC3-II 和 P62 水平, 影响溶酶体酸化	逆转顺铂引起的保护性自噬	22
	羟基喜树碱	A549 细胞	促进 LC3-I 向 LC3-II 转化	促进癌细胞增殖	14
诱导保护性自噬	苦参碱	K562/IM 细胞	激起防御性自噬反应	促进癌细胞增殖	15
	酸浆苦素 A	A375-S2 细胞	抑制活性氮 (RNS) 和 ROS 生成	保护细胞免于凋亡	16
	枸杞多糖	HepG2 细胞	促进 LC3 表达	保护细胞免于凋亡	17
	红景天苷	HCT116 细胞	激活 AMPK 信号通路	保护作用	41
	18 β -甘草次酸	HCC 细胞	激活 ATF4/CHOP 级联	保护作用	48
	β -榄香烯	A549 细胞	抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路	保护作用	39
		MGC803、SGC7901 细胞	抑制 PI3K/Akt/mTOR	抑制人胃癌细胞凋亡	51
	海蓬子皂苷甲	MCF-7 细胞	抑制 mTOR	保护作用	37
	雷公藤甲素	HepG2 细胞	激发内质网应激反应	保护作用	43
	汉黄芩素	人鼻咽癌 NPC 细胞	抑制 mTOR/P70S6K 途径	保护细胞免于凋亡	52
	沙蟾蜍精	HepG2 细胞	抑制 PI3K/Akt/mTOR	保护肿瘤细胞免于凋亡	53
	紫杉醇	鼻咽癌 CNE-1/Taxol 细胞	促进 Beclin-1、LC3-II 表达而诱导自噬	抑制细胞凋亡	54
	大黄素	SW480 细胞	促进结肠癌细胞 ROS 表达	癌细胞自噬性凋亡	27
诱导死亡性自噬	丹参酮 II _A	143B 细胞	激活 SESN2/AMPK- α 信号通路	癌细胞自噬性凋亡	8
	泽泻醇 A	MDA-MB-231 细胞	诱导 ROS 和 DNA 损伤	诱导自噬依赖性凋亡	9
	重楼皂苷 I	HGC-27 细胞	上调自噬蛋白 LC3-II	抑制细胞侵袭迁移	10
	青藤碱	U-87 细胞	激活自噬-溶酶体途径	通过内质网应激介导的自噬	11
			逆转 EMT		
	黄芩苷	C-33A 细胞	LC3-II/LC3-I 值, 促进 Beclin-1、ATG5、ATG12 基因表达	增强细胞对顺铂化疗敏感性	12
	长春新碱	SGC7901 细胞	促进 ATG12 基因表达	恢复癌细胞对化疗药敏感性	13
	粉防己碱	HeLa、MCF-7 细胞	抑制 mTOR	诱导细胞自噬性死亡	32
	愈创木醇	A549 细胞	抑制 mTORC1 和 mTORC2 信号	诱导细胞自噬性死亡	33
	槐耳提取物	MCF-7 细胞	抑制 Akt/mTOR	抑制癌细胞增殖	36
	雷公藤红素	HeLa、HOS 细胞	抑制 Akt 信号通路, 通过 ROS 激活 JNK	抗细胞增殖, 促进细胞死亡	35,46

续表 1

分类	中药单体或复方	作用的细胞	机制	对肿瘤进程的影响	文献
诱导死亡	半枝莲总黄酮	B16 细胞	抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路	抑制裸鼠移植瘤生长	34
性自噬	竹节香附素 A	HCT116 细胞	抑制 PI3K/Akt/mT	促进细胞凋亡	31
	新藤黄酸	B16 细胞	激活 ROS/SIRT3/AMPK 信号通路	抑制瘤细胞增殖	42
	甘草查耳酮 A	SCC-25 细胞	抑制 MAP4K3-mTOR 信号	抑制瘤细胞增殖	44
	灵芝三萜类	HT-29 细胞	抑制 p38 MAPK 激酶	促进癌细胞自噬性死亡	45
	青藤碱	U-87 细胞	激活 ROS/JNK	抑制瘤细胞生长	47
	As ₂ O ₃	K562 细胞	抑制 Hedgehog 信号通路	引发细胞晚期衰老	49
	贞术消积汤	H ₂₂ 细胞	抑制 STAT3/Survivin 信号通路	抑制体内肿瘤生长	50
	靛玉红	K562 细胞、急性白血 病 JM1 细胞	促进 LC3-II 表达	诱导细胞死亡	55
	白花丹素	肺癌 H ₂₃ 细胞	抑制 PI3K/Akt/mTOR	诱导细胞自噬性死亡	56
	双氢青蒿素	胶质瘤 SKMG-4 细胞、 肝癌 HepG2215 细胞	促进细胞中 Caspase-1 炎性小体形成, 促进 Bcl-2 磷酸化	抑制瘤细胞增殖, 增强替莫唑胺疗效, 诱导细胞死亡	57-59
	麦冬碱 B	A549 细胞	促进 LC3-II 和 Beclin-1 表达	诱导细胞死亡	60
	蓝粤乙素	宫颈癌 SiHa 细胞、 HeLa 细胞	抑制 PI3K/Akt	抑制人宫颈癌细胞的增殖	61
	南蛇藤醋酸乙酯提取物	HT-29 细胞	抑制 PI3K/Akt/mTOR	抑制大肠癌细胞存活	62
	当归补血汤	小鼠结肠癌 CT26 细胞	上调 Atg7 和抑制 mTOR/P70s6k 信号通路	诱导癌细胞自噬性死亡	63
	蜘蛛香环烯醚萜类	MCF-7、MDA-MB-231 细胞	促进自噬体形成和 LC3-II 表达	诱导细胞自噬死亡	64
双重调节	补中益气汤	A549/DDP 细胞	诱导 ROS 积累而逆转耐药性, 激活细胞凋亡和自噬	逆转耐药性, 诱导细胞凋亡	65
	常山酮	MCF-7 细胞	促进自噬体形成和 LC3-II 表达, 降解 P62 蛋白	诱导细胞自噬性死亡	66
	黄芪多糖	HeLa 细胞	促进 LC3-II 和 Beclin-1 表达, 降解 P62 蛋白	增加细胞对顺铂敏感性	67
	姜黄素	喉癌 Tu212 细胞	促进自噬体形成, 升高 Beclin-1 表达和 LC3-II/LC3-I 值, 降解 P62 蛋白	增强喉癌放射敏感性	68
	迷迭香酸	HeLa 细胞	促进 Beclin-1 和 LC3-II 表达	诱导细胞凋亡, 抑制迁移	69
	柴胡皂苷 D	SMMC-7721 细胞	抑制 mTORC 信号传导通路	诱发细胞自噬性死亡	70
	蝎毒多肽提取物	肉瘤 S ₁₈₀ 细胞	促进 Beclin-1 和 LC3A 表达	抑制肿瘤生长	71
	麦冬皂苷 B	HeLa 细胞	抑制 Akt/mTOR 信号通路	抗增殖	72
	连花汤醇提物	Ishikawa 细胞	处理 12 h 时增加 LC3 mRNA 而激活自噬; 24 h 后减少 LC3 mRNA 而抑制自噬	先促进后抑制癌细胞增殖	23
	熊果酸	TC-1、PC9 细胞	上调线粒体自噬蛋白 PINK1 和 Nix 表达, 促进自噬基因 ATG5 表达	细胞自噬性死亡, 促进癌细胞增殖	24-25
	蟾蜍灵	MGC803、HT-29、Caco-2、SK-HEP-1、Huh7、Hep3B、U-87 细胞	调节 CHOP 信号通路, 激活内质网应激; 抑制 Akt/mTOR/P70S6K 和激活 ERK 信号; 激活 ROS/JNK; 抑制 Akt/mTOR; 抑制 MAPK; 激活 AMPK/mTOR	阻止癌细胞凋亡, 诱导细胞死亡	26-30

个信号靶点的整合作用。在基于自噬调控评价中药的抗肿瘤作用时,也应纳入中药对肿瘤细胞凋亡、焦亡、铁死亡等现象的影响,系统评估中药的抗肿瘤疗效和机制。

目前,中药调控肿瘤细胞自噬的研究大多是针对巨自噬。为了全面揭示中药对肿瘤细胞自噬的影响,需要进一步研究中药对肿瘤细胞的微自噬和分子伴侣介导自噬的调控作用。关于中药经非 mTOR 依赖性信号通路调控肿瘤自噬的研究,也需要拓展至 ROS/JNK、CHOP 以外,以便全面揭示中药调控肿瘤细胞自噬的机制。随着自噬生物学的发展,研究开发基于精准调控细胞自噬的抗癌中药,将助力临床肿瘤的防治。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Andrade-Tomaz M, de Souza I, Rocha C R R, *et al.* The role of chaperone-mediated autophagy in cell cycle control and its implications in cancer [J]. *Cells*, 2020, 9(9): E2140.
- [2] Verma A K, Bharti P S, Rafat S, *et al.* Autophagy paradox of cancer: Role, regulation, and duality [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 8832541.
- [3] Shi Y, Norberg E, Vakifahmetoglu-Norberg H. Mutant p53 as a regulator and target of autophagy [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 607149.
- [4] Wu X Q, Liu Z M, Yu X Y, *et al.* Autophagy and cardiac diseases: Therapeutic potential of natural products [J]. *Med Res Rev*, 2021, 41(1): 314-341.
- [5] Shintani T, Klionsky D J. Autophagy in health and disease: A double-edged sword [J]. *Science*, 2004, 306(5698): 990-995.
- [6] Chang H C, Zou Z Z. Targeting autophagy to overcome drug resistance: Further developments [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 1-18.
- [7] 李灵玲, 蒲吉. 大黄素促进结肠癌细胞自噬性凋亡的作用及其机制 [J]. *华西药理学杂志*, 2017, 32(6): 603-606.
- [8] Yen J H, Huang S T, Huang H S, *et al.* HGK-sestrin 2 signaling-mediated autophagy contributes to antitumor efficacy of tanshinone II_A in human osteosarcoma cells [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(10): 1003.
- [9] Shi Y Y, Wang M P, Wang P, *et al.* Alisol A is potentially therapeutic in human breast cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2020, 44(3): 1266-1274.
- [10] 刘燕群, 周中银, 谭诗云. 重楼皂苷I通过调节细胞自噬抑制胃癌细胞侵袭能力 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2019, 28(1): 44-47.
- [11] Jiang Y M, Jiao Y, Liu Y, *et al.* Sinomenine hydrochloride inhibits the metastasis of human glioblastoma cells by suppressing the expression of matrix metalloproteinase-2/-9 and reversing the endogenous and exogenous epithelial-mesenchymal transition [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(3): E844.
- [12] 陈璐, 张娟, 栾丽平. 黄芩苷通过增强自噬介导顺铂对宫颈癌 C-33A/cis 细胞敏感性的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2018, 34(5): 44-47.
- [13] An Y, Zhang Z, Shang Y, *et al.* miR-23b-3p regulates the chemoresistance of gastric cancer cells by targeting ATG12 and HMGB2 [J]. *Cell Death Dis*, 2015, 6: e1766.
- [14] 刘小霞, 陈益, 熊伟, 等. 人参皂苷 Rh₂ 通过自噬途径对 KG1 α 细胞增殖和凋亡的影响 [J]. *中草药*, 2017, 48(2): 305-311.
- [15] 胡美薇, 傅丽娟, 范翠华, 等. 苦参碱诱导人白血病耐药细胞 K562/IM 自噬和凋亡的研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2018, 38(2): 213-218.
- [16] He H, Feng Y S, Zang L H, *et al.* Nitric oxide induces apoptosis and autophagy; autophagy down-regulates NO synthesis in physalin A-treated A375-S2 human melanoma cells [J]. *Food Chem Toxicol*, 2014, 71: 128-135.
- [17] 张多强, 王吉军, 辛国军, 等. 枸杞多糖对 HepG2 肝癌细胞自噬的影响 [J]. *宁夏医科大学学报*, 2018, 40(7): 762-765.
- [18] Lao Y Z, Wan G, Liu Z Y, *et al.* The natural compound oblongifolin C inhibits autophagic flux and enhances antitumor efficacy of nutrient deprivation [J]. *Autophagy*, 2014, 10(5): 736-749.
- [19] Wu M Y, Wang S F, Cai C Z, *et al.* Natural autophagy blockers, dauricine (DAC) and daurisolone (DAS), sensitize cancer cells to camptothecin-induced toxicity [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(44): 77673-77684.
- [20] 李甜, 唐润薇, 袁帅, 等. 芒柄花素抑制自噬逆转激素受体阳性人乳腺癌细胞多药耐药的机制研究 [J]. *上海中医药杂志*, 2020, 54(S1): 147-152.
- [21] Wang Y, Liu Y F, Du X Y, *et al.* Berberine reverses doxorubicin resistance by inhibiting autophagy through the PTEN/Akt/mTOR signaling pathway in breast cancer [J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 1909-1919.
- [22] Yang C, Wu C, Xu D J, *et al.* Astragaloside II inhibits autophagic flux and enhance chemosensitivity of cisplatin in human cancer cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 81: 166-175.
- [23] 包晓霞, 唐瑶, 鲁周南, 等. 清热解毒方莲花汤提取物诱导子宫内膜癌 HEC-1A 及 Ishikawa 细胞自噬的作用及其机制研究 [J]. *中国妇产科临床杂志*, 2018, 19(2): 150-154.
- [24] 黄丽, 谢珊珊, 洪乐鹏, 等. 熊果酸通过影响线粒体功

- 能诱导 TC-1 肿瘤细胞自噬性死亡 [J]. 解剖学研究, 2015, 37(5): 375-382.
- [25] 罗敏, 吴爱祥, 郑林龙, 等. 自噬在熊果酸抑制人肺癌 PC9 细胞增殖中的作用 [J]. 中国病理生理杂志, 2018, 34(3): 464-468.
- [26] Qi H Y, Qu X J, Liu J, *et al.* Bufalin induces protective autophagy by Cbl-b regulating mTOR and ERK signaling pathways in gastric cancer cells [J]. *Cell Biol Int*, 2019, 43(1): 33-43.
- [27] Tsai S C, Yang J S, Peng S F, *et al.* Bufalin increases sensitivity to AKT/mTOR-induced autophagic cell death in SK-HEP-1 human hepatocellular carcinoma cells [J]. *Int J Oncol*, 2012, 41(4): 1431-1442.
- [28] Shen S Y, Zhang Y, Wang Z, *et al.* Bufalin induces the interplay between apoptosis and autophagy in glioma cells through endoplasmic reticulum stress [J]. *Int J Biol Sci*, 2014, 10(2): 212-224.
- [29] Hsu C M, Tsai Y, Wan L, *et al.* Bufalin induces G₂/M phase arrest and triggers autophagy via the TNF, JNK, BECN-1 and ATG8 pathway in human hepatoma cells [J]. *Int J Oncol*, 2013, 43(1): 338-348.
- [30] Xie C M, Chan W Y, Yu S, *et al.* Bufalin induces autophagy-mediated cell death in human colon cancer cells through reactive oxygen species generation and JNK activation [J]. *Free Radic Biol Med*, 2011, 51(7): 1365-1375.
- [31] 孟春芹, 滕钰浩, 吴存恩, 等. 竹节香附素 A 调控 mTOR 通路对肠癌 HCT116 细胞自噬及凋亡的影响 [J]. 重庆医学, 2018, 47(14): 1845-1849.
- [32] Wong V K W, Zeng W, Chen J, *et al.* Tetrandrine, an activator of autophagy, induces autophagic cell death via PKC- α inhibition and mTOR-dependent mechanisms [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 351.
- [33] Yang X H, Zhu J B, Wu J C, *et al.* (-)-Guaiol regulates autophagic cell death depending on mTOR signaling in NSCLC [J]. *Cancer Biol Ther*, 2018, 19(8): 706-714.
- [34] 陈明, 王举涛, 吴珍妮, 等. 半枝莲总黄酮通过 PI3K/AKT/mTOR 通路诱导肿瘤细胞自噬的体内实验研究 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(7): 1358-1364.
- [35] 李娜, 张天栋, 王月峰, 等. 雷公藤红素体内外诱导人宫颈癌 HeLa 细胞自噬作用及分子机制 [J]. 中国药理学杂志, 2018, 53(7): 513-517.
- [36] Qi W, Sun M, Kong X, *et al.* Huaier extract synergizes with tamoxifen to induce autophagy and apoptosis in ER-positive breast cancer cells [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(18): 26003-26015.
- [37] Yu Z Q, Xu J P, Shao M F, *et al.* Germacrone induces apoptosis as well as protective autophagy in human prostate cancer cells [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 4009-4016.
- [38] 管福琴, 单宇, 黄真真, 等. 海蓬子皂苷甲通过 mTOR 信号通路诱导 MCF7 细胞发生自噬 [J]. 中国药理学通报, 2018, 34(2): 197-201.
- [39] 刘静冰, 刘雄伟, 吴夏慧, 等. β -榄香烯通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路诱导 A549 细胞发生保护性自噬研究 [J]. 肿瘤药理学, 2018, 8(1): 12-15.
- [40] 陆莹, 李庆林. 新藤黄酸诱导黑色素瘤 B16 细胞线粒体自噬的机制研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(19): 2079-2082.
- [41] 赵飞. 雷公藤甲素诱导肿瘤细胞凋亡和自噬的分子机制研究 [D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2016.
- [42] Li H, Chen C. Inhibition of autophagy enhances synergistic effects of salidroside and anti-tumor agents against colorectal cancer [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17(1): 538.
- [43] Song L H, Wang Z, Wang Y R, *et al.* Natural cyclopeptide RA-XII, a new autophagy inhibitor, suppresses protective autophagy for enhancing apoptosis through AMPK/mTOR/P70S6K pathways in HepG2 cells [J]. *Molecules*, 2017, 22(11): E1934.
- [44] 曾光, 卫克文. MAP4K3-mTOR 信号在甘草查而酮 A 诱导的鳞癌细胞自噬与凋亡中的作用研究 [J]. 口腔医学研究, 2017, 33(12): 1241-1245.
- [45] Thyagarajan A, Jedinak A, Nguyen H, *et al.* Triterpenes from *Ganoderma lucidum* induce autophagy in colon cancer through the inhibition of p38 mitogen-activated kinase (p38 MAPK) [J]. *Nutr Cancer*, 2010, 62(5): 630-640.
- [46] Li H Y, Zhang J, Sun L L, *et al.* Celastrol induces apoptosis and autophagy via the ROS/JNK signaling pathway in human osteosarcoma cells: An *in vitro* and *in vivo* study [J]. *Cell Death Dis*, 2015, 6: e1604.
- [47] Jiang Y, Jiao Y, Wang Z, *et al.* Sinomenine hydrochloride inhibits human glioblastoma cell growth through reactive oxygen species generation and autophagy-lysosome pathway activation: An *in vitro* and *in vivo* study [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(9): 1945.
- [48] Chen J, Zhang Z Q, Song J, *et al.* 18 β -Glycyrrhetic-acid-mediated unfolded protein response induces autophagy and apoptosis in hepatocellular carcinoma [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 1-13.
- [49] Jimenez-Sanchez M, Menzies F M, Chang Y Y, *et al.* The Hedgehog signalling pathway regulates autophagy [J]. *Nat Commun*, 2012, 3: 1200.
- [50] 孙阳, 吴勃岩, 孙敏, 等. 贞术消积汤抑制 STAT3/Survivin 信号通路诱导肝癌细胞自噬实验研究 [J]. 中医药信息, 2017, 34(6): 41-44.

- [51] Liu J, Zhang Y, Qu J L, *et al.* B-Elemene-induced autophagy protects human gastric cancer cells from undergoing apoptosis [J]. *BMC Cancer*, 2011, 11(1): 1-10.
- [52] Chow S E, Chen Y W, Liang C A, *et al.* Wogonin induces cross-regulation between autophagy and apoptosis via a variety of Akt pathway in human nasopharyngeal carcinoma cells [J]. *J Cell Biochem*, 2012, 113(11): 3476-3485.
- [53] Zhang D M, Liu J S, Deng L J, *et al.* Arenobufagin, a natural bufadienolide from toad venom, induces apoptosis and autophagy in human hepatocellular carcinoma cells through inhibition of PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Carcinogenesis*, 2013, 34(6): 1331-1342.
- [54] 陈亦龙, 李维, 苏雪萍, 等. 抑制自噬通过促进 Caspase 依赖性细胞凋亡逆转鼻咽癌紫杉醇耐药性的研究 [J]. *中国肿瘤*, 2018, 27(8): 626-633.
- [55] Lee M Y, Liu Y W, Chen M H, *et al.* Indirubin-3'-monoxime promotes autophagic and apoptotic death in JM1 human acute lymphoblastic leukemia cells and K562 human chronic myelogenous leukemia cells [J]. *Oncol Rep*, 2013, 29(5): 2072-2078.
- [56] Li Y C, He S M, He Z X, *et al.* Plumbagin induces apoptotic and autophagic cell death through inhibition of the PI3K/Akt/mTOR pathway in human non-small cell lung cancer cells [J]. *Cancer Lett*, 2014, 344(2): 239-259.
- [57] Zhang Z S, Wang J, Shen Y B, *et al.* Dihydroartemisinin increases temozolomide efficacy in glioma cells by inducing autophagy [J]. *Oncol Lett*, 2015, 10(1): 379-383.
- [58] Shi X L, Wang L, Ren L F, *et al.* Dihydroartemisinin, an antimalarial drug, induces absent in melanoma 2 inflammasome activation and autophagy in human hepatocellular carcinoma HepG2215 cells [J]. *Phytother Res*, 2019, 33(5): 1413-1425.
- [59] Wang L, Li J C, Shi X L, *et al.* Antimalarial dihydroartemisinin triggers autophagy within HeLa cells of human cervical cancer through Bcl-2 phosphorylation at Ser70 [J]. *Phytomedicine*, 2019, 52: 147-156.
- [60] Chen M J, Guo Y Y, Zhao R L, *et al.* Ophiopogonin B induces apoptosis, mitotic catastrophe and autophagy in A549 cells [J]. *Int J Oncol*, 2016, 49(1): 316-324.
- [61] Pan Y, Bai J Y, Shen F F, *et al.* Glaucocalyxin B induces apoptosis and autophagy in human cervical cancer cells [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(2): 1751-1755.
- [62] Yang L, Liu Y Q, Wang M, *et al.* *Celastrus orbiculatus* extract triggers apoptosis and autophagy via PI3K/Akt/mTOR inhibition in human colorectal cancer cells [J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(5): 3771-3778.
- [63] Chen S T, Lee T Y, Tsai T H, *et al.* Traditional Chinese medicine Danggui Buxue Tang inhibits colorectal cancer growth through induction of autophagic cell death [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(51): 88563-88574.
- [64] Yang B, Zhu R, Tian S S, *et al.* Jatamanvaltrate P induces cell cycle arrest, apoptosis and autophagy in human breast cancer cells *in vitro* and *in vivo* [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 89: 1027-1036.
- [65] Yu N, Xiong Y, Wang C. Bu-Zhong-yi-qi decoction, the water extract of Chinese traditional herbal medicine, enhances cisplatin cytotoxicity in A549/DDP cells through induction of apoptosis and autophagy [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 3692797.
- [66] Xia X, Wang L, Zhang X, *et al.* Halofuginone-induced autophagy suppresses the migration and invasion of MCF-7 cells via regulation of STMN1 and p53 [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(5): 4009-4020.
- [67] 翟秋丽, 胡向丹, 肖静, 等. 黄芪多糖可能通过调控细胞自噬提高宫颈癌 HeLa 细胞对顺铂的敏感性 [J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(4): 805-812.
- [68] Dai L B, Yu Q, Zhou S H, *et al.* Effect of combination of curcumin and GLUT-1 AS-ODN on radiosensitivity of laryngeal carcinoma through regulating autophagy [J]. *Head Neck*, 2020, 42(9): 2287-2297.
- [69] 唐阳芳, 陈蕊, 廖立冬, 等. 迷迭香酸对宫颈癌 HeLa 细胞凋亡、迁移的影响及与自噬的关系 [J]. *国际妇产科学杂志*, 2020, 47(5): 550-553, 588.
- [70] 王宗明, 王敏, 肖欢智. 柴胡皂苷 D 通过调控 mTORC 信号通路诱发肝癌细胞自噬的作用研究 [J]. *中国药理学杂志*, 2018, 53(19): 1652-1657.
- [71] 张璐璐, 张维东, 武力存, 等. 蝎毒多肽提取物促进自噬抑制 S₁₈₀ 肉瘤作用机制的研究 [J]. *中草药*, 2015, 46(8): 1190-1194.
- [72] 许秋菊, 侯莉莉, 胡国强, 等. 麦冬皂苷 B 诱导人宫颈癌 HeLa 细胞自噬的机制 [J]. *药学报*, 2013, 48(6): 855-859.

[责任编辑 崔艳丽]