

南蛇藤及其有效成分抗胃癌作用机制的研究进展

冯心怡^{1,2,3}, 褚泽文^{1,2,3}, 罗园园^{1,2,3}, 刘延庆^{1,2,3}, 王海波^{1,2,3*}

1. 扬州大学医学院(转化医学研究院), 江苏 扬州 225001

2. 国家中医药管理局胃癌毒邪论治重点研究室, 江苏 扬州 225001

3. 扬州大学-扬州市肿瘤研究所, 江苏 扬州 225001

摘要: 随着中医药抗肿瘤研究的深入, 越来越多的中药被发现并证实具有很好的抗肿瘤效果。其中南蛇藤及其有效成分抗胃癌的研究已近 20 年, 许多研究已经证实南蛇藤及其有效成分具有很好的抗胃癌活性。已经被分离和证实具有抗肿瘤活性的成分包括萜类化合物、脂肪类化合物和苷类化合物等, 其中萜类化合物的抗肿瘤活性最强。南蛇藤及其有效成分抗胃癌的主要作用为抑制胃癌细胞的增殖、诱导胃癌细胞凋亡、抑制胃癌细胞侵袭转移和上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transformation, EMT)、抑制胃癌血管生成和逆转胃癌多药耐药等。这些研究结果对深入挖掘南蛇藤抗胃癌活性成分和分子机制具有重要意义。从南蛇藤抗胃癌的有效成分及其南蛇藤抗胃癌的作用机制研究 2 个方面对南蛇藤抗胃癌的相关研究进行综述, 为今后南蛇藤的进一步开发和利用提供参考。

关键词: 南蛇藤; 南蛇藤提取物; 南蛇藤多萜; 胃癌; 增殖; 凋亡; 侵袭转移; 骨架重塑; 血管生成

中图分类号: R285; R284 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)12-3863-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.12.033

Research progress on anti-gastric cancer mechanism of *Celastrus orbiculatus* and its active compounds

FENG Xin-yi^{1,2,3}, CHU Ze-wen^{1,2,3}, LUO Yuan-yuan^{1,2,3}, LIU Yan-qing^{1,2,3}, WANG Hai-bo^{1,2,3}

1. Institute of Translational Medicine, Medical College, Yangzhou University, Yangzhou 225001, China.

2. The Key Laboratory of Syndrome Differentiation and Treatment of Gastric Cancer of the State Administration of Traditional Chinese Medicine, Yangzhou 225001, China

3. Yangzhou University-Yangzhou Cancer Research Institute, Yangzhou 225001, China

Abstract: With the deepening of antitumor research in traditional Chinese medicine, more and more Chinese materia medica have been discovered and proved to have good antitumor effects. The research on antitumor effect of Nansheteng (*Celastrus orbiculatus* Thunb.) and its active components has been carried out for nearly 20 years. Many studies have been confirmed that *C. orbiculatus* and its active components have anti-gastric cancer activity. Terpenoids, lipids and glycosides have been isolated and confirmed to have antitumor activity, among which terpenoids have the strongest antitumor activity. The main anti-gastric cancer effects of *C. orbiculatus* and its active components were inhibition of gastric cancer cell proliferation, induction of gastric cancer cell apoptosis, inhibition of invasion and metastasis of gastric cancer cells and epithelial-mesenchymal transformation (EMT), inhibition of gastric cancer angiogenesis and reversal of multidrug resistance, etc. These results are of great significance to further explore the anti-gastric cancer active components and molecular mechanism of *C. orbiculatus*. In this paper, the relevant researches on anti-gastric cancer were reviewed from two aspects: The active components for anti-gastric cancer and the mechanism for anti-gastric cancer, and provides reference for further development and utilization of *C. orbiculatus* in the future.

Key words: *Celastrus orbiculatus* Thunb.; *Celastrus orbiculatus* extract; total terpenoids of *Celastrus orbiculatus*; gastric cancer; proliferation; apoptosis; invasion and metastasis; cytoskeleton remodeling; angiogenesis

收稿日期: 2021-12-11

基金项目: 国家自然科学基金项目(82104946); 国家自然科学基金项目(81773944); 江苏省自然科学基金项目(BK20210817); 江苏省中医药科技发展规划项目(QN202008); 江苏省研究生科技创新计划(KYCX21_3295)

作者简介: 冯心怡, 女, 本科生, 研究方向为中医药抗肿瘤的临床与基础研究。Tel: 18252777829 E-mail: 1428501491@qq.com

*通信作者: 王海波, 男, 讲师, 硕士生导师, 研究方向为中医药抗肿瘤的临床与基础研究。Tel: (0514)87970929 E-mail: whbosy@163.com

胃癌是消化系统最常见的恶性肿瘤，其发病率居全部消化系统肿瘤之首，占全部恶性肿瘤的 11%^[1-2]。胃癌的术后复发和转移是制约胃癌生存率提高的重要因素，目前临床常用的手术和放化疗等治疗手段价格昂贵，且放化疗不良反应较大，很大程度上影响了胃癌整体治疗效果^[3-4]，中医药一直是临床上治疗胃癌的重要手段之一，中医药因其疗效确切和不良反应少等特点，吸引了越来越多研究者的注意力，研究者们希望能从中寻找到高效、低毒的抗胃癌药物。

南蛇藤 *Celastrus orbiculatus* Thunb. 为卫矛属植物，药用部位为藤茎，别名降龙草、黄藤等，有祛风止痛、抗肿瘤、抗炎等作用^[5]。近年来研究发现，

南蛇藤对胃癌等多种恶性肿瘤治疗效果显著，具备很好的抗肿瘤药开发前景，相关研究结果受到了广泛关注^[6-9]。本文从南蛇藤的抗肿瘤有效成分研究及其抗胃癌的作用及机制研究等方面综述了近年来南蛇藤在治疗胃癌方面的研究进展，为今后南蛇藤的进一步开发和利用提供参考。

1 南蛇藤的抗肿瘤有效成分

药理研究表明，南蛇藤含有多种抗肿瘤有效成分，无论是提取物还是单体化合物，均表现出了不同程度的抗肿瘤活性。通过多种手段已经从南蛇藤成功分离鉴定出了 30 多种抗肿瘤活性成分，如萜类化合物、脂肪类化合物、苷类化合物、黄酮类化合物，此外还有生物碱类、鞣质类、有机酸类等（表 1）。

表 1 南蛇藤的主要抗肿瘤有效成分
Table 1 Some active ingredients of *C. orbiculatus*

序号	分类	主要成分	提取部位	其他作用
1	萜类	齐墩果酸、南蛇藤素、扁蒴藤素、异槲皮苷等	根皮	杀虫
2	脂肪类	正十三醇乙酸酯、 β -香树酯醇、 β -香树酯醇乙酸酯等	根皮	抗炎、驱虫
3	苷类	表儿茶素、表阿夫儿茶精等	根皮	抗菌、镇痛、镇静
4	黄酮类	山柰酚和槲皮素等	叶	抗炎、抗氧化
5	生物碱类	3-oxo-4-benzyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[2,1-c]oxazine-6-methylal 等	根皮和种子	活血调经、利水消肿、清热解毒
6	鞣质类	南蛇藤鞣质、表皮茶素、表三羟基醇等	根皮和地上部分	抗病毒、抗氧化、抗炎
7	有机酸	棕榈酸、卫矛醇等	皮	活血行气、祛风止痛

1.1 萜类化合物

南蛇藤中萜类化合物较多的成分是倍半萜化合物，具有杀虫、抗肿瘤等多种生物活性^[10]。从南蛇藤根皮中提取的二萜类、三萜类化合物对肿瘤的治疗效果显著，包括齐墩果酸、南蛇藤素等^[11-12]，通过影响肿瘤细胞的增殖和凋亡、侵袭转移等多种途径产生作用^[13]。

1.2 脂肪类化合物

南蛇藤脂肪类化合物包括石油醚提取物中的正十三醇乙酸酯等和乙醇、醋酸乙酯提取物中的 β -香树酯醇、 β -香树酯醇乙酸酯等，具有抗炎、驱虫等作用^[5]，其中醋酸乙酯提取物对肝癌、宫颈癌、胃癌等都具有显著的抑制作用^[14-16]。

1.3 苷类化合物

南蛇藤苷类化合物主要包括表儿茶素、表阿夫儿茶精等，以及一系列黄酮苷，如山柰酚-3- β -D-葡萄糖-7 α -L-鼠李糖苷、7- α -L-二鼠李糖苷、槲皮素-3-

β -D-葡萄糖-7- α -L-鼠李糖苷等，此类成分具有抗菌、镇痛、镇静和显著的抗肿瘤活性^[17-21]。

1.4 其他化合物

黄酮类化合物是从南蛇藤的叶中提取的有效成分，常见的有山柰酚和槲皮素等，具有显著的抗炎、抗氧化和抗肿瘤作用^[22-26]。南蛇藤的抗肿瘤生物碱类化合物从根皮和种子中分离得到，具有二氢沉香呋喃型的结构特征^[11,27]。此外，从南蛇藤的根皮和地上部分提取的鞣质类化合物 also 具有很好的抗病毒、抗氧化、抗炎和抗肿瘤作用。南蛇藤皮中的有机酸成分较少，常见的为棕榈酸、卫矛醇等，除了具有较好的活血行气、祛风止痛作用外，还具有明显的抗肿瘤作用^[28-32]。

2 南蛇藤抗胃癌作用及其分子机制

2.1 抑制胃癌细胞的增殖及诱导凋亡

细胞增殖是产生新细胞的主要方式，是细胞的重要生命活动。细胞凋亡是细胞的程序性死亡，是

细胞在一定生理病理条件下的正常行为。南蛇藤中多种有效成分均可以影响胃癌细胞增殖与凋亡的发生^[33]。

彭微等^[34]研究发现南蛇藤提取物可以影响丝氨酸代谢关键酶丝氨酸羟甲基转移酶 2 (serine hydroxymethyltransferase 2, SHMT2) 蛋白发生琥珀酰化, 而 SHMT2 酶活性与琥珀酰化程度呈负相关, 胃癌 MGC-803 细胞的丝氨酸/甘氨酸代谢受影响, 细胞增殖速度降低。提示南蛇藤提取物可以通过影响胃癌 MGC-803 细胞丝氨酸/甘氨酸代谢, 抑制胃癌细胞的增殖。此外, 南蛇藤还能通过调控细胞周期影响细胞的增殖凋亡, 彭微等^[35]研究发现, 在 10、20、40 mg/L 南蛇藤提取物作用于 MGC-803 细胞 24、48 h 后, G₀/G₁ 期细胞比例显著提高, S 期和 G₂/M 期细胞比例明显降低, 该研究证明南蛇藤提取物可以通过细胞周期阻滞的方式抑制胃癌细胞增殖。Wang 等^[36]研究发现南蛇藤提取物体外通过抑制磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B (phosphatidylinositol-3-hydroxy kinase/protein kinase B, PI3K/Akt) 通路的活性、改变线粒体结构和功能明显抑制细胞增殖。另有实验证实^[37], 南蛇藤提取物可能通过调控热休克蛋白 27、抗增殖蛋白、丝切蛋白 1 (cofilin 1, CFL1)、膜联蛋白 A5 等抑制胃癌细胞 SGC-7901 的增殖和能量代谢。曹玲等^[38]和 Qian 等^[39]研究发现, 不同剂量 (20、40、80、160 mg/L) 的南蛇藤提取物作用于胃癌 MGC-803 细胞后, 细胞中乳腺癌抑蛋白表达显著增加, 凋亡相关蛋白 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 和 B 淋巴细胞瘤-2 相关蛋白 12 (Bcl-2-like protein 12, Bcl2-L-12) 的表达明显降低, 提示南蛇藤提取物可以促进 MGC-803 细胞的凋亡, 其机制可能与 maspin 蛋白高表达相关。陆松花^[40]进一步研究发现, 南蛇藤提取物增加 maspin 蛋白的表达, 是通过调控 PI3K/Akt/雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路实现的。南蛇藤提取物可以通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路降低细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular regulated kinase 1/2, ERK1/2) 蛋白的表达水平, 提高 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (cysteine aspartate protease, Caspase-3)、磷酸化 ERK1/2 和磷酸化丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 蛋白的表达, 从而促进胃癌细胞的凋亡。

南蛇藤的单体成分同样具有良好的抗肿瘤效果, 褚泽文等^[41]研究发现, 南蛇藤有效成分齐墩果烷型三萜化合物可以通过改变线粒体膜电位, 影响线粒体膜的通透性, 促进细胞中 Bax 和 Caspase-3 蛋白的表达, Caspase 家族是细胞凋亡调控的关键蛋白, 其激活直接加速了细胞凋亡的发生。Wang 等^[36]通过体内外研究发现, 南蛇藤提取物可以影响胃癌细胞内线粒体的结构和功能, 从而改变线粒体膜通透性和膜电位水平, 通过线粒体途径来促进胃癌 BGC-823 细胞和 AGS 细胞的凋亡。

通过不同萃取介质提取的南蛇藤提取物表现出不同程度的抗肿瘤活性, 王维民等^[42]研究发现, 南蛇藤醋酸乙酯提取物和正丁醇提取物通过上调细胞中 p53 基因的表达抑制 SGC-7901 细胞增殖, 诱导其凋亡。朱耀东等^[43]通过建立胃癌裸鼠移植瘤模型, 并 ig 给予不同剂量的南蛇藤提取物, 结果发现不同剂量 (10、20、40 mg/kg) 的南蛇藤提取物在小鼠体内均能抑制胃癌 SGC-7901 细胞的生长。在南蛇藤提取物的作用下 p53 蛋白的表达升高, 抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达降低, 且呈剂量相关性。2 项研究均说明了南蛇藤提取物可以在体内外通过 p53 通路诱导胃癌细胞凋亡。

南蛇藤除了能激活上述凋亡途径外, 还能通过影响 DNA 损伤修复来促进胃癌细胞的凋亡。姜壮壮等^[44]研究发现, 不同质量浓度 (0、20、40、80、160、320 mg/L) 的南蛇藤多萜处理 AGS 和 MKN45 细胞 24、48、72 h 后, 细胞周期检测点激酶 1 磷酸化蛋白被抑制, 细胞核内 DNA 受损, 最终促进胃癌细胞凋亡。

2.2 抑制胃癌细胞的侵袭转移和上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transformation, EMT)

侵袭转移是胃癌治疗的最大难点, 胃癌的侵袭转移是指胃癌细胞从原发部位脱落, 经淋巴管、血管转移至远端、侵袭基底膜的过程。南蛇藤及其有效成分可以显著抑制胃癌细胞侵袭转移过程中的多个环节。

钱亚云等^[45]将不同质量浓度 (20、40、80、160 mg/L) 南蛇藤提取物作用胃癌 MGC-803 细胞 24 h 后发现, 南蛇藤提取物通过调控 PI3K/Akt 和 MAPK 信号通路, 降低 ERK 和 p38MAPK 蛋白的表达水平抑制胃癌细胞迁移。南蛇藤有效成分羟基-3-氧代齐墩果-12-烯-29-酸处理胃癌 SGC-7901 和 BGC-823 细胞后, p-PI3K、p-Akt 的蛋白表达水平降低,

PI3K/Akt 的磷酸化被抑制, 细胞侵袭转移受到明显抑制^[46]。南蛇藤提取物还可以提高金属蛋白酶组织抑制因子 (tissue inhibitor of metalloproteinase 1, TIMP1) 和 TIMP3 的转录水平和蛋白表达水平, 下调基质金属蛋白酶基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 家族中 MMP-2 和 MMP-9 因子的表达, 激活 ERK/MAPK 信号通路来抑制 MGC-803 细胞的侵袭和迁移^[47-49]。

EMT 与细胞侵袭转移密切相关, 南蛇藤可以抑制胃癌细胞 EMT 进程。巴赫等^[50]发现, 南蛇藤提取物可以上调胃癌 SGC-7901 细胞中 E-钙黏蛋白表达, 抑制 N-钙黏蛋白表达和波形蛋白的表达, 上调程序细胞死亡因子 4 (programmed cell death 4, PDCD4) 表达水平。南蛇藤有效成分 28-羟基-3-氧代齐墩果-12-烯-29-酸可通过抑制 PI3K/Akt 的磷酸化来调节转录因子锌指蛋白 Snail 的表达, 逆转胃癌细胞中的 EMT 进程^[46]。Zhu 等^[51-52]研究证实, 南蛇藤还可以通过调控热休克蛋白 27 的表达, 继而影响 EMT 相关的关键信号通路核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) /Snail 来抑制人胃癌 SGC-7901 细胞的 EMT。

2.3 抑制胃癌细胞骨架重塑和癌前病变

细胞骨架与细胞的形态结构、物质运输、运动等生命活动密切相关。其中 CFL1 对肿瘤细胞的侵袭转移和细胞骨架的重塑有重要调控作用^[53]。王海波等^[54-56]研究发现, 南蛇藤提取物能下调胃癌 SGC-7901、AGS 细胞中 CFL1 的表达水平, 抑制 CFL1 和纤维状肌动蛋白的结合以抑制纤维状肌动蛋白的解聚, 从而抑制胃癌细胞骨架蛋白的重新装配, 最终抑制 EMT 和侵袭转移。

南蛇藤在体内具有明显的抑制胃黏膜 EMT 的作用, 可以有效抑制胃癌的癌前病变。Zhu 等^[57]通过构建胃癌癌前病变大鼠模型, 并用南蛇藤提取物予以治疗, 结果发现, 南蛇藤提取物组胃癌癌前病变大鼠体质量、胃黏膜上皮细胞 E-钙黏蛋白表达水平明显高于模型组, 南蛇藤提取物组 N-钙黏蛋白、波形蛋白和富含亮氨酸重复序列的 G 蛋白偶联受体-5 的表达水平显著降低, 胃癌癌前病变的过程显著逆转。提示南蛇藤提取物可以通过抑制大鼠富含亮氨酸重复序列的 G 蛋白偶联受体-5 等的表达, 抑制胃黏膜上皮细胞的化生, 从而抑制胃癌的发展和转移。

2.4 抑制细胞血管生成

血管生成是肿瘤生成和转移的重要生物学过

程, 也是临床判定肿瘤恶性程度的重要参考指标。通过抑制肿瘤血管生成来抑制肿瘤的生长和转移已经成为研究热点, 南蛇藤及其有效成分可以明显抑制胃癌细胞血管生成。

黄熠伦等^[58]研究发现, 南蛇藤中的雷公藤红素 (又称南蛇藤素) 可以抑制血管内皮细胞体外增殖, 抑制内皮细胞株的迁移和小管生成, 从而体外抑制血管内皮生长。此外, 低浓度雷公藤红素可使血管内皮细胞 ECV304 阻滞于 S 期, 抑制血管内皮细胞的增殖, 高浓度雷公藤红素可以产生细胞毒性导致血管内皮细胞坏死, 从而影响血管的正常功能^[59]。杨庆伟等^[60]研究还发现, 不同质量浓度 (20、40、80、160 mg/L) 的南蛇藤总萜类化合物作用人脐静脉内皮细胞 24 h, Bcl-2 和血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 蛋白的表达显著降低, 南蛇藤总萜类化合物可以促进人脐静脉内皮细胞的凋亡, 抑制血管生成因子 VEGF 的产生, 进一步证实了南蛇藤抑制肿瘤血管生成的作用。

2.5 逆转肿瘤多药耐药

铂类药物被广泛用于治疗各种恶性肿瘤, 是一种高效的抗肿瘤药物, 但是长期用药容易使胃癌产生耐受。胃癌细胞对长期使用的化疗药物不敏感, 严重影响胃癌术后化疗的效果^[61]。因此逆转耐药, 增加胃癌细胞对化疗药物的敏感性, 已成为研究重点^[62]。

Wang 等^[63]研究发现南蛇藤提取物可以在体内外促进低浓度顺铂耐药细胞株 BGC-823 和 SGC-7901 细胞的凋亡, 增强胃癌细胞对顺铂的敏感性, 其作用机制是激活凋亡相关蛋白 Caspase 家族信号通路实现的, 南蛇藤提取物可以显著增加 cleaved-Caspase-3、cleaved-Caspase-8 和 cleaved-Caspase-9 蛋白的表达, 激活细胞凋亡信号, 促进胃癌细胞的凋亡。另有实验结果表明^[64], 南蛇藤素处理顺铂耐药胃癌细胞株 SGC7901/DDP 后, 细胞中的 PI3K/mTOR 信号通路关键蛋白 PI3K 和 mTOR 的磷酸化受到明显的抑制。同时南蛇藤素还有效降低了顺铂耐药相关蛋白移动相关蛋白 1 (mobile-related protein, MRP-1)、P 糖蛋白和乳腺癌耐药蛋白 (breast cancer resistance protein, BRCP) 的表达水平, 这说明南蛇藤素可以通过 PI3K/mTOR 信号通路影响耐药相关蛋白 MRP-1、P 糖蛋白和 BRCP 的表达从而逆转胃癌细胞 SGC-7901 的耐药性。

此外, 陶丽等^[65]通过药理学定量研究发现, 在

不同的细胞株中,南蛇藤多萜与 4 种化疗药物的相互作用的效应分布基本一致,2 种药物低剂量联用药理效应大于同等剂量药物单用,证明南蛇藤多萜对于化疗药物具有普遍的增敏作用。

2.6 降低胃癌干细胞的干性

胃癌干细胞是胃癌异质性的生物学基础,更是胃癌术后复发和化疗耐药的重要原因。胃癌干细胞的存在对肿瘤的异质性分化、增殖和耐药等都具有重要作用,也是胃癌治疗的研究热点。南蛇藤可以有效抑制胃癌干细胞的增殖和干性。

研究者通过建立胃癌干细胞模型,并用不同浓度的南蛇藤提取物处理,首次证实了南蛇藤提取物可以通过调节肿瘤抑制因子 PDCD4 和真核起始因子 3H 表达,抑制胃癌干细胞的干性来抑制胃癌细胞的生长^[66-67]。

3 结语与展望

南蛇藤在我国资源丰富,并且有广泛的生物活性,尤其在抗胃癌方面显示出较好的疗效。研究发现南蛇藤抗胃癌的有效成分包括萜类化合物、脂肪类化合物和苷类化合物等,其中对于萜类化合物的抗胃癌研究最多,其他种类的化合物研究不够深入。因此,目前萜类化合物被认为是南蛇藤抗胃癌的主要有效成分,但是仍不能确定是哪一种或者哪几种单体萜类化合物发挥主要的抗胃癌活性。对于南蛇藤有效成分的抗胃癌研究不够全面及代表性单体有效成分尚未确定等问题制约着南蛇藤进一步开发和应用,这些问题将是今后主要的研究方向。此外,对于南蛇藤的研究更多地集中在其抑制胃癌的药理作用及分子机制方面:①对胃癌细胞的增殖及诱导凋亡的研究;②对胃癌细胞侵袭转移的研究;③对于细胞血管生成的研究;④逆转肿瘤耐药的研究;⑤降低胃癌干细胞的干性。这些作用机制的研究涵盖了胃癌恶性生物学行为的各个方面和临床治疗中的难点,因此具有很好的研究和指导价值。这也再次证实了中药的多靶点和多通路发挥抗肿瘤效果的特性。但是这些研究中多数只确定了南蛇藤及其有效成分抗胃癌的相关靶点和信号通路,并没有将各个靶点或者信号通路与南蛇藤中的单体化合物对应起来。而本文对南蛇藤及其有效成分抗胃癌机制的总结有助于深入认识南蛇藤发挥药效的作用和机制,为南蛇藤的新药研发与临床应用提供科学依据。将南蛇藤广泛应用于临床,尚需大量的基础实验和临床试验研究。随着对南蛇藤的深入研究,其有效

成分和机制的不断明确,南蛇藤有望开发成不良反应少、药物效价高的新一代天然抗癌药物。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Liu X, Meltzer S J. Gastric cancer in the era of precision medicine [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2017, 3(3): 348-358.
- [3] Cunningham D, Allum W H, Stenning S P, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(1): 11-20.
- [4] Davidson M, Okines A F C, Starling N. Current and future therapies for advanced gastric cancer [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2015, 14(4): 239-250.
- [5] 卞俊. 南蛇藤活性成分及药理作用研究概况 [J]. 药学实践杂志, 2015, 33(3): 201-204.
- [6] 汪茂荣. 中药南蛇藤抗肿瘤作用的研究进展 [J]. 中医学报, 2010, 25(6): 1055-1057.
- [7] Yu Y Y, Zhao J, Li X N. Study on the regulation of the proliferation, invasion and migration of esophageal cancer cells through PI3K/Akt signaling pathway with the extract of *Celastrus orbicula*-tusand miR-302 [J]. *Chin Herb Med*, 2019, 50(10): 2371-2376.
- [8] 侯晶晶, 殷梓辛, 房传赐, 等. 南蛇藤提取物对 MGC803/miR-144+细胞增殖和迁移能力的影响 [J]. 中医学报, 2021, 36(7): 1497-1500.
- [9] 李雅娟, 戴小军, 钱亚云. 南蛇藤提取物协同 miR-144 靶向 mTOR 抑制人胃癌上皮间质转化的研究 [J]. 中药材, 2021(12): 2932-2938.
- [10] Kim S E, Kim Y H, Lee J J, et al. A new sesquiterpene ester from *Celastrus orbiculatus* reversing multidrug resistance in cancer cells [J]. *J Nat Prod*, 1998, 61(1): 108-111.
- [11] 张舰, 刘延庆. 南蛇藤属植物的化学成分与药理作用 [J]. 国外医药: 植物药分册, 2005, 20(5): 197-200.
- [12] 丁宗保, 李强, 佟丽, 等. 南蛇藤提取物化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中医药导报, 2010, 16(12): 110-112.
- [13] 卞俊. 南蛇藤活性成分及药理作用研究概况 [J]. 药学实践杂志, 2015, 33(3): 201-204.
- [14] 熊熙. 南蛇藤乙酸乙酯提取物对肝癌 HepG2 细胞毒作用及诱导其凋亡的实验研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2011.
- [15] 王维民, 刘延庆, 戴小军. 南蛇藤提取物诱导宫颈癌 HeLa 细胞凋亡 [J]. 肿瘤学杂志, 2009, 15(11): 985-987.

- [16] 张馨, 熊熙, 汪茂荣, 等. 南蛇藤乙酸乙酯提取物对肝癌原位荧光动物模型肿瘤 VEGF 表达影响的研究 [J]. 中国肝脏病杂志: 电子版, 2013, 5(4): 1-5.
- [17] 陈源旺, 丁立平, 欧阳明安. 南蛇藤化学成分研究进展 [J]. 亚热带植物科学, 2007, 36(1): 79-84.
- [18] 吴洪皓, 杨华, 吴鹏. 槲皮素对 A549 细胞 PI3K/Akt 信号通路及肿瘤恶性特征的调控机制 [J]. 中成药, 2021, 43(12): 3476-3479.
- [19] 冯磊, 杨建敏, 杨然, 等. 槲皮素对人宫颈鳞癌顺铂耐药细胞 SiHa/DDP 的逆转作用研究 [J]. 中国药房, 2021, 32(23): 2875-2879.
- [20] 蒋多晨. 槲皮素对人乳腺癌 MCF-7 细胞增殖和凋亡的影响及其机制研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2021.
- [21] 余苏云, 邓蕊, 王爱云, 等. 基于 TRPC5 探讨山奈酚抗胃癌转移的作用及机制 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2021, 35(10): 753.
- [22] Hwang B Y, Kim H S, Lee J H, *et al.* Antioxidant benzoylated flavan-3-ol glycoside from *Celastrus orbiculatus* [J]. *J Nat Prod*, 2001, 64(1): 82-84.
- [23] Ly T N, Shimoyamada M, Yamauchi R. Isolation and characterization of rosmarinic acid oligomers in *Celastrus hindsii* Benth leaves and their antioxidative activity [J]. *J Agric Food Chem*, 2006, 54(11): 3786-3793.
- [24] 李经蕾, 侯炜. 基于竞争内源性 RNA 网络探讨槲皮素在肺腺癌中的作用靶点 [J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(2): 195-199.
- [25] 邵延萱, 罗文哲, 张辉. 槲皮素调控 p53 表达对胃癌细胞恶性行为的作用 [J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(21): 4803-4806.
- [26] 王丽君, 戴志升. 山奈酚对胃癌细胞 PARP1 以及 P53 基因表达的影响研究 [J]. 基因组学与应用生物学, 2020, 39(3): 1270-1274.
- [27] 胡高勇, 刘彩艳, 李勇, 等. 生物碱干预肿瘤微环境的研究进展 [J/OL]. 中国免疫学杂志, [2022-06-06]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/22.1126.R.20211222.1800.008.html>.
- [28] 汪茂荣. 中药南蛇藤抗肿瘤作用的研究进展 [J]. 中医学报, 2010, 25(6): 1055-1057.
- [29] 匡浩, 康金麟, 王芬, 等. 低糖联合棕榈酸通过诱导活性氧产生和 DNA 损伤促进结肠癌细胞放射增敏 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2021, 30(6): 619-624.
- [30] 黄凤娇. 富含棕榈酸饮食对前列腺癌小鼠肿瘤生长及上皮间质转化的影响 [D]. 无锡: 江南大学, 2021.
- [31] 申雅娟, 邓楠, 丁辉, 等. 二去水卫矛醇和二乙酰二去水卫矛醇抗肿瘤作用的研究进展 [J]. 天津中医药大学学报, 2021, 40(5): 653-658.
- [32] 吴余燕, 刘华钢, 徐佳佳, 等. 二乙酰二去水卫矛醇对 5 种肿瘤细胞的体外抑制作用 [J]. 广西医学, 2017, 39(12): 1891-1894.
- [33] 林樱, 舒鹏. 中药诱导胃癌细胞凋亡机制的研究进展 [J]. 河北中医, 2013, 35(5): 783-785.
- [34] 彭微, 陈琳, 刘洁, 等. 南蛇藤影响胃癌细胞丝氨酸/甘氨酸代谢和增殖的作用机制研究 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2020, 25(6): 481-486.
- [35] 彭微, 袁桂, 刘洁, 等. 南蛇藤提取物抑制人胃癌 MGC-803 细胞生长的作用机制 [J]. 中国社区医师, 2019, 35(30): 7-8.
- [36] Wang H B, Tao L D, Ni T Y, *et al.* Anticancer efficacy of the ethyl acetate extract from the traditional Chinese medicine herb *Celastrus orbiculatus* against human gastric cancer [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 205: 147-157.
- [37] 朱耀东, 刘延庆, 李平. 南蛇藤提取物对人胃癌 SGC-7901 细胞蛋白组学的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(2): 86-90.
- [38] 曹玲, 钱亚云, 刘延庆, 等. 南蛇藤提取物对高表达 maspin 的人胃癌 MGC-803 细胞凋亡的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(14): 97-101.
- [39] Qian Y Y, Lu S H, Shi Y Y, *et al.* *Celastrus orbiculatus* extracts induce apoptosis and inhibit invasion by targeting the maspin gene in human gastric adenocarcinoma cells [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(1): 243-249.
- [40] 陆松花. 南蛇藤提取物通过 maspin 促进人胃癌 MGC-803 细胞凋亡的机制研究 [D]. 扬州: 扬州大学, 2017.
- [41] 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.
- [42] 王维民, 刘延庆, 戴小军. 南蛇藤提取物诱导 SGC-7901 胃癌细胞凋亡及其机制 [J]. 中国生物制品学杂志, 2010, 23(2): 154-156.
- [43] 朱耀东, 刘延庆, 钱亚云, 等. 南蛇藤提取物对人胃癌 SGC-7901 裸鼠移植瘤生长及凋亡相关蛋白表达的影响 [J]. 中草药, 2015, 46(5): 697-702.
- [44] 姜壮壮, 游越, 赵阳, 等. 南蛇藤多萜通过抑制 Chk1 介导胃癌细胞 DNA 损伤并诱导其凋亡 [J]. 中国药理学通报, 2021, 37(3): 417-423.
- [45] 钱亚云, 曹玲, 刘延庆, 等. 南蛇藤提取物靶向 maspin 抑制胃癌转移机制 [J]. 扬州大学学报: 农业与生命科学版, 2014, 35(4): 6-9.
- [46] Chu Z W, Wang H B, Ni T Y, *et al.* 28-hydroxy-3-oxoolean-12-en-29-oic acid, a triterpene acid from *Celastrus orbiculatus* extract, inhibits the migration and invasion of human gastric cancer cells *in vitro* [J]. *Molecules*, 2019, 24(19): 3513.
- [47] 马霜, 向亮亮, 文佩宇, 等. 南蛇藤提取物对 ERK/MAPK 通路介导的人胃癌 MKN45 细胞侵袭转移的研究 [J]. 中医学报, 2021, 36(6): 1241-1245.

- [48] 朱耀东, 钱亚云, 马慧, 等. 南蛇藤总萜对 MGC-803 细胞侵袭和迁移能力的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(22): 180-183.
- [49] 王海波, 顾昊, 赵雪煜, 等. 南蛇藤提取物通过调控基质金属蛋白酶组及其抑制因子抑制人胃癌 SGC-7901 细胞侵袭转移的研究 [J]. 中草药, 2016, 47(8): 1345-1350.
- [50] 巴赫, 彭强, 朱耀东. 抑癌基因 PDCD4 的表达对南蛇藤提取物抑制人胃癌裸鼠移植瘤生长的影响 [J]. 安徽医科大学学报, 2021, 56(3): 358-362.
- [51] Zhu Y D, Liu Y Q, Qian Y Y, *et al.* Antimetastatic effects of *Celastrus orbiculatus* on human gastric adenocarcinoma by inhibiting epithelial-mesenchymal transition and NF- κ B/snail signaling pathway [J]. *Integr Cancer Ther*, 2015, 14(3): 271-281.
- [52] Zhu Y D, Liu Y Q, Qian Y Y, *et al.* Research on the efficacy of *Celastrus orbiculatus* in suppressing TGF- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition by inhibiting HSP27 and TNF- α -induced NF- κ B/Snail signaling pathway in human gastric adenocarcinoma [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2014, 14: 433.
- [53] 吴勇军, 唐仪, 张漾, 等. Cofilin1 在胃癌组织中表达的临床病理意义 [J]. 肿瘤防治研究, 2012, 39(3): 295-298.
- [54] 王海波, 钱亚云, 朱耀东, 等. 南蛇藤提取物通过 Cofilin 1 调控细胞骨架重组抑制人胃癌细胞上皮间质转化 (EMT) 的研究 [J]. 时珍国医国药, 2016, 27(2): 303-307.
- [55] Wang H B, Gu H, Feng J, *et al.* *Celastrus orbiculatus* extract suppresses the epithelial-mesenchymal transition by mediating cytoskeleton rearrangement via inhibition of the Cofilin 1 signaling pathway in human gastric cancer [J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(3): 2926-2932.
- [56] 王海波, 倪腾洋, 冯俊, 等. 南蛇藤提取物通过 Cofilin1 抑制胃癌 BGC-823 细胞转移的机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(19): 112-116.
- [57] Zhu Y D, Hu L, Li P, *et al.* Effects of *Celastrus orbiculatus* on epithelial mesenchymal transition in gastric mucosal epithelial cells by inhibiting Lgr5 expression from rats with gastric precancerous lesions [J]. *Am J Chin Med*, 2018, 46(5): 1129-1143.
- [58] 黄煜伦, 周幽心, 周岱, 等. 雷公藤红素抑制血管生成的实验研究 [J]. 中华肿瘤杂志, 2003, 25(5): 429-432.
- [59] 周幽心, 孙成法, 许期年, 等. 雷公藤红素抑制血管内皮细胞株增殖的体外研究 [J]. 实用癌症杂志, 2004, 19(6): 564-566.
- [60] 杨庆伟, 刘延庆, 梁海鹏, 等. 南蛇藤总萜类化合物对人脐静脉内皮细胞增殖抑制及诱导凋亡的实验研究 [J]. 中国民族民间医药, 2020, 29(11): 19-22.
- [61] 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.
- [62] 宋婷婷, 赵红燕. 逆转胃癌顺铂耐药的研究进展 [J]. 医学研究杂志, 2021, 50(9): 15-18.
- [63] Wang W M, Zhou Y, Yao Q, *et al.* *Celastrus orbiculatus* extract potentiates the sensitivity of cisplatin via caspase-dependent apoptosis in gastric cancer [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2018, 18(15): 2206-2211.
- [64] Zhan D M, Ni T Y, Wang H B, *et al.* Celastrol inhibits the proliferation and decreases drug resistance of cisplatin-resistant gastric cancer SGC7901/DDP cells [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2022, 22(2): 270-279.
- [65] 陶丽, 刘延庆. 南蛇藤多萜对 4 种化疗药物增效作用的实验研究 [J]. 江苏中医药, 2018, 50(12): 71-73.
- [66] Matsushashi S, Manirujjaman M, Hamajima H, *et al.* Control mechanisms of the tumor suppressor PDCD4: Expression and functions [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(9): 2304.
- [67] Zhu Y D, Ba H, Chen J, *et al.* *Celastrus orbiculatus* extract reduces stemness of gastric cancer stem cells by targeting PDCD4 and EIF3H [J]. *Integr Cancer Ther*, 2021, 20: 1-13.

[责任编辑 潘明佳]