

蒲公英中有效成分抗肿瘤作用机制的研究进展

刘晓燕¹, 龙凤^{1,2,3*}, 赵玉¹, 李雪¹, 叶海琳¹, 周旋¹

1. 甘肃中医药大学基础医学院, 甘肃 兰州 730000

2. 甘肃省中医药防治慢性疾病重点实验室, 甘肃 兰州 730000

3. 甘肃省高校重大疾病分子医学与中医药防治研究省级重点实验室, 甘肃 兰州 730000

摘要: 癌症已成为全球第二大致死病因, 寻找抗肿瘤新药、阐明药物抗肿瘤分子机制是解决目前临床癌症治疗困难的有效策略。中药具有多种有效成分, 因其不良反应小, 且具有多靶点、多途径等优势而成为抗肿瘤药物研发的重要来源及研究热点。蒲公英具有清热解毒、消肿散结等功效, 传统中医临床实践和现代中药药理学研究均表明蒲公英具有显著的抗肿瘤作用, 能够抑制乳腺癌、肺癌、肝癌等多种癌症的发生发展。通过整合近年来国内外相关文献, 对蒲公英的化学成分组成和有效成分的提取以及有效成分抗肿瘤的作用机制进行综述, 为临床新型高效低毒抗癌药物研发提供药理学依据及科学参考。

关键词: 蒲公英; 有效成分提取; 抗肿瘤; 蒲公英萜醇; 蒲公英甾醇; 凋亡; 迁移; 侵袭; 增殖

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2023)10-3391-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.10.035

Research progress on mechanism of anti-tumor effect of active ingredients of *Taraxaci Herba*

LIU Xiao-yan¹, LONG Feng^{1,2,3}, ZHAO Yu¹, LI Xue¹, YE Hai-lin¹, ZHOU Xuan¹

1. College of Basic Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

2. Gansu Key Laboratory of Chinese Medicine for Prevention and Treatment of Chronic Diseases, Lanzhou 730000, China

3. Provincial-Level Key Laboratory for Molecular Medicine of Major Disease and Treatment with Traditional Chinese Medicine Research in Gansu Colleges and Universities, Lanzhou 730000, China

Abstract: Cancer has become the second leading cause of death worldwide. Finding new anti-tumor drugs and elucidating the molecular mechanisms of anti-tumor drugs are effective strategies to solve the current difficulties in clinical cancer treatment. Traditional Chinese medicine has a variety of active ingredients and has become an important source and research hotspot for anti-tumor drug development because of its advantages of low adverse effects, multi-target and multi-pathway. *Pugongying (Taraxaci Herba)* has the effect of clearing heat and removing toxin, and edema-alleviating and dissipating mass, and has been shown to have significant anti-tumor effects of clearing heat and removing toxin, in both traditional Chinese medicine clinical practice and modern pharmacological studies, inhibiting the development of various cancers such as breast, lung, and liver cancers. By integrating the relevant domestic and foreign literatures in recent years, the composition of chemical components and extraction of active ingredients of *Taraxaci Herba* as well as the anti-tumor mechanism of action of active ingredients were reviewed in this paper, with view to providing pharmacological basis and scientific reference for the development of new efficient and low-toxic anti-cancer drugs in clinical settings.

Key words: *Taraxaci Herba*; active ingredient extraction; anti-tumor; taraxerol; taraxasterol; apoptosis; migration; invasion; proliferation

癌症是一种常见且复杂的疾病, 已成为全球第 2 大致死病因, 严重威胁人类健康^[1]。最新研究数

据显示, 2020 年全球有 1930 万新增癌症病例和 1000 万癌症死亡病例, 且我国癌症发病率和死亡率均位

收稿日期: 2022-10-15

基金项目: 甘肃省“双一流”科研重点项目 (GSSYLXM-01); 甘肃省高等学校创新基金项目 (2021A-078)

作者简介: 刘晓燕, 硕士研究生, 研究方向为中药抗肿瘤分子机制。E-mail: 1592002457@qq.com

*通信作者: 龙凤, 硕士生导师, 从事中药抗肿瘤分子机制研究。E-mail: nicole.8808@163.com

居全球第一^[2]。手术治疗、化疗、放疗是目前临床治疗癌症的常规方法。由于癌症早期症状并不明显,大多数患者就诊时往往处于癌症中晚期,已不适合手术治疗;而放疗、化疗虽然是治疗癌症的标准方法,但因放疗、化疗对机体的不良反应严重,常常引起肿瘤耐药性等问题,其预后和疗效不尽人意^[3]。因此,寻找安全、高效、低毒、增敏且能提高机体免疫力的抗肿瘤药物,阐明药物抗肿瘤分子机制是解决目前临床癌症治疗困难的有效策略^[4]。

中药一直是抗肿瘤药物的重要来源,自古以来就被广泛用于单独或辅助治疗癌症,且现代临床应用的许多抗肿瘤药物亦均来自中药及其生物活性成分^[5]。中药及其有效成分在防治癌症方面相较于其他药物具有更明显的优势及广阔的应用前景。一方面,中药常包含多种活性成分,能通过多靶点、多途径产生相互叠加或协同的抗癌药理活性^[6];另一方面,中药有效成分多源于天然药物,不良反应小,更易于被机体吸收利用,目前已从中药中发现多种具有抗癌作用且能明显减轻化疗药物不良反应的有效成分^[7]。因此,从中药中寻找更有效、更安全的化学成分对抗癌药物的开发具有建设性意义。

蒲公英为菊科植物蒲公英 *Taraxacum mongolicum* Hand. -Mazz.、碱地蒲公英 *T. borealsinense* Kitam.或同属数种植物的干燥全草,具有清热解毒、消肿散结、利尿通淋之功效,可用于治疗乳痈、瘰疬、疔疮肿毒等症^[8]。传统中医临床研究发现,蒲公英在治疗乳腺癌、胃癌、肠癌等多种恶性肿瘤中疗效显著^[9-11]。现代临床及药理学研究表明,蒲公英及其有效成分除具有抗炎、抗氧化等药理活性外,其抗肿瘤作用更为显著^[12]。目前已有多项研究表明蒲公英有效成分对乳腺癌、肺癌、肝癌等多种癌症具有显著抑制作用,但其分子作用机制尚不清楚,极大地限制了其作为抗癌药物的研发及临床应用。因此,本文对蒲公英的化学成分组成和有效成分的提取以及有效成分抗肿瘤的作用机制进行综述,以期临床新型高效低毒抗癌药物研发提供药理学依据及科学参考。

1 化学成分组成和有效成分的提取

1.1 化学成分组成

目前已从蒲公英中分离出多种化学成分,主要含有三萜类、糖类、黄酮类、酚酸类、倍半萜类、香豆素、脂肪酸类、有机酸类、色素类等,除此外还富含维生素(A、B、C、D和E)、氨基酸、碳

水化合物、胆碱、肌醇、卵磷脂、矿物质和微量元素(钙、钠、镁、铁、硅、铜、磷、锌、锰、钾)^[12-14]。蒲公英中主要化学成分如表1所示。

1.2 有效成分的提取

蒲公英全草提取物及蒲公英根提取物富含多种有效成分,主要包括蒲公英萜醇、蒲公英甾醇、蒲公英多糖、蒲公英黄酮等。现代研究揭示蒲公英具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化、抗病毒等多种药理活性^[13],但由于提取方法的不同,相同剂量提取的蒲公英各种有效成分的含量不同,药理作用也不尽相同。蒲公英有效成分传统提取方法为水提醇沉法,但该方法耗能高、得率低、操作时间长^[26]。与水提醇沉法相比,超声波提取法可高效、快速击破细胞壁,显著提高蒲公英有效成分的萃取率^[27]。相较于水提醇沉法,微波萃取法可使细胞膜和细胞壁中的酶失活,减少萃取剂的用量,缩短提取时间,提高有效成分的产量^[28]。纤维素是蒲公英细胞壁的主要成分,用纤维素酶提取蒲公英有效成分,可以提高蒲公英有效成分的含量^[20]。此外,超高压提取法也可用于蒲公英有效成分的提取^[28]。

2 抗肿瘤作用机制

2.1 诱导肿瘤细胞凋亡

细胞凋亡是一种程序性的细胞死亡,诱导细胞凋亡是抗肿瘤的常见机制,也是筛选、研发抗肿瘤新药的重要措施之一^[29]。研究证实,导致细胞凋亡的主要途径有2种:线粒体应激参与的内源性途径和死亡受体介导的外源性途径。线粒体途径主要由低氧、感染、细胞内钙离子浓度增加、氧化应激等凋亡刺激因子来激活,这些凋亡刺激因子激活了B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)蛋白家族中Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)和Bcl-2蛋白拮抗剂(Bcl-2 antagonist/killer, Bak)的表达,并结合到线粒体外膜形成Bax-Bak孔道,导致线粒体外膜通透性增加并介导细胞色素C(cytochrome c, Cyt-c)的释放,进入胞质的Cyt-c与凋亡蛋白酶激活因子-1(apoptotic protease activating factor-1, Apaf-1)和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-9(cystein aspartate protease-9, Caspase-9)结合形成凋亡体,并激活Caspase-3引发Caspase级联反应,诱导细胞凋亡。在死亡受体途径中,通过死亡信号与死亡因子受体配体(如Fas/FasL和肿瘤坏死因子)的结合来激活信号转导级联反应,一旦接收到细胞外的死亡信号,Caspase-8被激活,并

表 1 蒲公英的化学成分组成

Table 1 Chemical composition of *Taraxaci Herba*

分类	化合物	分子式	文献	分类	化合物	分子式	文献
三萜类	蒲公英萜醇	C ₃₀ H ₅₀ O	12, 15-17	黄酮类	木犀草素	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	13, 15, 17, 19, 20, 23-25
	蒲公英甾醇	C ₃₀ H ₅₀ O			香叶木素	C ₁₆ H ₁₂ O ₆	
	羽扇豆醇	C ₃₀ H ₅₀ O			橙皮苷	C ₂₈ H ₃₄ O ₁₅	
	谷甾醇	C ₂₉ H ₅₀ O			槲皮素	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	
	β-谷甾醇	C ₂₉ H ₅₀ O			芦丁	C ₁₂ H ₂₂ O ₁₀	
	豆甾醇-7-醇	C ₂₉ H ₄₆ O			异鼠李素	C ₁₆ H ₁₂ O ₇	
	β-香草素	C ₃₀ H ₅₀ O			芹菜素	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	
	豆甾醇	C ₂₉ H ₄₈ O			木犀草素己糖苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	
糖类	阿拉伯糖	C ₅ H ₅ O ₅	18		槲皮素-3- <i>O</i> -葡萄糖苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	
	葡萄糖	C ₆ H ₁₂ O ₆			槲皮素-3- <i>O</i> -半乳糖苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	
	甘露糖	C ₆ H ₁₂ O ₆			木犀草素 7- <i>O</i> -芸香苷	C ₅₆ H ₁₀₀ O ₆	
	鼠李糖	C ₆ H ₁₂ O ₅			槲皮素 7- <i>O</i> -葡萄糖苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	
	半乳糖	C ₆ H ₁₂ O ₆			大黄菊醇	C ₁₅ H ₈ O ₆	
	半乳糖醛酸	C ₆ H ₁₀ O ₇			芦丁糖苷	C ₁₂ H ₂₂ O ₁₀	
酚酸类	咖啡酸	C ₉ H ₈ O ₄	15, 17, 19-22		戊糖苷	C ₂₀ H ₁₈ O ₁₂	
	没食子酸	C ₇ H ₆ O ₅			木犀草素-7- <i>O</i> -葡萄糖苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	
	绿原酸	C ₁₆ H ₁₈ O ₉			木犀草素-7- <i>O</i> -芦丁糖苷	C ₅₆ H ₁₀₀ O ₆	
	香豆酸	C ₉ H ₈ O ₃			异鼠李素-3,7- <i>O</i> -β- <i>D</i> -双葡萄糖苷	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₂	
	苹果酸	C ₄ H ₆ O ₅			栎素-7- <i>O</i> -葡萄糖苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	
	阿魏酸	C ₁₀ H ₁₀ O ₄			芹菜素-7- <i>O</i> -葡萄糖苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀	
	丁香酸	C ₉ H ₁₀ O ₅		倍半萜类	蒲公英酸	C ₁₅ H ₁₈ O ₄	20
	香草酸	C ₈ H ₈ O ₄			内酯四氢吡喃 B	C ₁₅ H ₂₄ O ₄	
	对香豆酸	C ₉ H ₈ O ₃			内酯- <i>O</i> -β-吡喃葡萄糖苷	C ₇ H ₁₄ O ₆	
	菊苣酸	C ₂₂ H ₁₈ O ₁₂			苦参素 D	C ₂₁ H ₃₀ O ₉	
	4-香豆酸	C ₉ H ₈ O ₃			11,13-二氢蒲公英酸	C ₂₁ H ₃₀ O ₉	
	3-香豆酸	C ₉ H ₈ O ₃			β- <i>D</i> -吡喃葡萄糖苷	C ₆ H ₁₀ O ₇	
	单咖啡酰酒石酸	C ₁₃ H ₁₂ O ₉			蒲公英皂苷	C ₁₈ H ₂₂ O ₁₀	
	4-咖啡酰奎宁酸	C ₁₆ H ₁₈ O ₉			酰化 γ-丁内酯糖苷	C ₄ H ₆ O ₂	
	<i>R</i> -羟基苯甲酸	C ₇ H ₆ O ₃			<i>p</i> -羟基苯乙酸	C ₈ H ₈ O ₃	
	原儿茶酸	C ₇ H ₆ O ₄			苜蓿基葡萄糖苷	C ₂₀ H ₂₂ O ₉	
	ρ-羟基苯乙酸	C ₈ H ₈ O ₃			二氢松柏苷	C ₁₆ H ₂₄ O ₈	
	伞形酮	C ₉ H ₆ O ₃			丁香苷	C ₁₇ H ₂₄ O ₉	
	七叶皂苷	C ₅₅ H ₈₆ O ₂₄			二氢丁香苷	C ₁₇ H ₂₆ O ₉	
	东七叶乙素	C ₁₀ H ₁₈ O			β- <i>D</i> -葡萄糖苷	C ₂₂ H ₁₈ O ₁₂	
	灯盏花素	C ₂₁ H ₁₈ O ₁₂			β-谷甾醇	C ₂₉ H ₅₀ O	
	羟基肉桂酸	C ₉ H ₈ O ₃			对羟基苯乙酸	C ₈ H ₈ O ₃	
香豆素	伞形酮	C ₉ H ₆ O ₃	12,17,19,21	脂肪酸类	油酸	C ₁₈ H ₃₄ O ₂	12, 15, 20
	菊苣苷	C ₁₅ H ₁₆ O ₉			棕榈油酸	C ₁₆ H ₃₀ O ₂	
	七叶树苷	C ₁₅ H ₁₆ O ₉			亚油酸	C ₁₈ H ₃₂ O ₂	
	七叶树精	C ₅₄ H ₈₄ O ₂₃			亚麻酸	C ₁₈ H ₃₂ O ₂	
	木脂素	C ₂₅ H ₃₀ O ₈			十六酸	C ₁₆ H ₃₂ O ₂	
	香东茛菪素	C ₁₀ H ₈ O ₄		色素类	萆菜黄素	C ₄₀ H ₅₆ O ₄	15
	秦皮乙素	C ₉ H ₆ O ₄			黄色素	C ₄₀ H ₅₆ O ₂	
	秦皮甲素	C ₁₅ H ₁₆ O ₉			环氧叶黄质	C ₄₀ H ₅₆ O ₃	
有机酸	草酸	C ₂ H ₂ O ₄	15		叶黄呋喃素	C ₄₀ H ₅₆ O ₂	
	奎宁酸	C ₇ H ₁₂ O ₆			菊黄素	C ₁₅ H ₁₄ O ₃	
	抗坏血酸	C ₆ H ₈ O ₆					

引发下游 Caspase 的活化, 诱导细胞凋亡^[30]。大量研究证实, 蒲公英有效成分既能通过线粒体途径诱导肿瘤细胞凋亡, 也能通过死亡受体途径诱导肿瘤细胞凋亡。

2.1.1 线粒体途径 蒲公英有效成分诱导细胞凋亡大多数是通过线粒体途径来实现的。与正常胚胎肺成纤维 MRC-5 细胞相比, 蒲公英提取物能够引起抗凋亡蛋白 Bcl-2 和 Bcl-xL 表达下调, 通过激活 Caspase-9 和 Caspase-3 的级联反应产生诱导人肺癌 A549 细胞凋亡的效应, 其半数抑制浓度 (median inhibition concentration, IC₅₀) 为 97.7 μg/mL^[31]。蒲公英提取物 100 mg/mL 还可通过破坏线粒体完整性来诱导儿童肿瘤 SH-SY5Y、Kelly 细胞凋亡, 凋亡率分别为 33.4% 和 34.0%^[32]。在人乳腺癌 MDA-MB-231、人胰腺癌 PANC-1 细胞中, 蒲公英根提取物通过破坏线粒体膜电位, 激活 Caspase-9 和 Caspase-3 以及下调 Bcl-2 的表达来诱导细胞凋亡, 蒲公英根提取物 15 g/L 可使 MDA-MB-231 细胞的凋亡率达到 85%^[33-34]。蒲公英根提取物还能通过上调 Bax 蛋白表达, 下调 Bcl-2 蛋白表达, 激活腺苷酸活化蛋白激酶信号通路, 来诱导人肝癌 HepG2 细胞发生凋亡^[35]。此外, 蒲公英根提取物亦可呈剂量相关性抑制 Bcl-2 表达和磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路的激活, 诱导人舌癌 Tca-8113 细胞凋亡^[36]。多项研究表明, 蒲公英萜醇在诱导细胞凋亡中也发挥着重要作用。不同浓度 (5、10、20 μmol/L) 的蒲公英萜醇处理 A549 细胞后, 与对照组相比, 凋亡率分别为 10%、20% 和 29%^[37]。蒲公英萜醇还可呈剂量相关性的上调 Bax 蛋白表达, 下调 Bcl-2 蛋白表达, 从而导致 Cyt-c 的释放和 Caspase-9 的激活, 诱导人宫颈癌 HeLa 细胞和人胃癌 HGC-27、NCI-N87 细胞凋亡, 其作用机制可能与抑制 PI3K/Akt 信号通路有关^[38-39]。蒲公英甾醇可通过线粒体途径诱导肿瘤细胞凋亡。在人舌癌 CAL-27 细胞中, 蒲公英甾醇能以剂量相关性诱导 CAL-27 细胞凋亡, 与此同时, 引发凋亡诱导的一系列生化反应, 包括线粒体膜电位的丧失、Cyt-c 向胞质的释放、Caspase-3 的激活和 Bcl-2 下调^[40]。

2.1.2 死亡受体途径 与正常结肠粘膜上皮 NCM460 细胞相比, 蒲公英根提取物可增加人结直肠癌 HT-29 细胞死亡受体通路中 Caspase-8 蛋白表达而导致细胞凋亡, 且口服蒲公英根提取物 40

mg/(kg·d)不会对小鼠产生毒性^[41]。蒲公英根提取物通过激活 Caspase-8 和 Caspase-3 的级联反应诱导人胰腺癌 BXPC-3 和 PANC-1 细胞凋亡^[42]。此外, 蒲公英根提取物 40、80、120 μg/mL 可通过抑制内质网应激相关信号来介导 MDA-MB-231 细胞凋亡, 凋亡率分别为 3.2%、12.8%、27.1%^[43]。

2.2 抑制肿瘤细胞迁移和侵袭

肿瘤细胞迁移和侵袭是恶性肿瘤转移扩散的重要过程, 称为侵袭-迁移级联反应, 涉及多环节、多因素的参与^[44]。近年来, 国内外众多基础实验及临床研究证实, 上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 进程在肿瘤的迁移与侵袭过程中发挥重要作用。在 EMT 进程中, 肿瘤细胞间的黏附性减弱, 上皮细胞特性减弱, 而间质细胞特性增强, 具体表现为 N-钙黏蛋白 (N-cadherin) 表达升高, E-cadherin 表达降低^[4,45]。桑利升等^[46]发现, 蒲公英黄酮类醇提取物 0.5 μg/mL 处理人食管鳞癌 KYSE30 和 TE-1 细胞, 与对照组相比, 迁移率分别降至 19.33% 和 18.32%, 侵袭率分别降至 31.12% 和 14.54%, 且下调了锌指转录因子-1、闭锁小带蛋白-1 及 N-cadherin 的表达, 上调了 E-cadherin 的表达。经历 EMT 的细胞会增加基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMPs) 表达, 因此, 抑制 MMPs 的表达也是抑制癌症侵袭和转移的关键。郭钦钰等^[47-48]研究发现, 蒲公英提取物 2.5 mg/mL 作用于人胃癌 BGC823 细胞后, MMP-2 mRNA 表达水平降低, 与对照组相比, 细胞迁移率和侵袭率分别降为 64.64%、68.80%。在人乳腺癌 MCF-7 细胞中, 蒲公英黄酮降低 MMP-2 和 MMP-9 蛋白的表达水平, 且与对照组相比, 蒲公英黄酮 500 μmol/L 可使细胞划痕愈合率和穿膜细胞数分别下降 23.67%、49.05%^[49]。过表达胰腺癌缺失位点 4 (deleted in pancreatic carcinoma 4, DPC4) 可通过促进肿瘤细胞中 EMT 进程和 MMP-2 表达使细胞间黏附降低, 促进 HT-29 细胞的迁移和侵袭, 与对照组相比, 蒲公英提取物可逆转这种促进作用^[50]。此外, 蒲公英甾醇既可通过调控 EMT 相关基因, 也可抑制 MMP-2 和 MMP-9 表达而抑制人甲状腺乳头状癌 TPC-1 和 BCPAP 细胞的迁移和侵袭^[51]。蒲公英有效成分也可通过调控长链非编码 RNA (long non-coding RNA, LncRNA) 的表达而抑制肿瘤细胞迁移和侵袭。与正常胃上皮 GES-1 细胞相比, 蒲公英根提取物 3 mg/mL 可通过靶向下调 LncRNA 结肠癌相关转录因

子 1 的表达, 抑制人胃癌 SGC7901 和 BGC823 细胞的迁移和侵袭能力^[52]。蒲公英萜醇可通过抑制 LncRNA α/β 水解酶域 11 反义 RNA1 介导的 EMT 相关蛋白的表达, 增加人膀胱癌 EJ 细胞间的黏附, 与对照组相比, 蒲公英萜醇 100 $\mu\text{mol/L}$ 可使细胞侵袭及迁移率分别降低 68.23%、51.05%^[53]。肿瘤的迁移与侵袭离不开信号分子之间的相互作用, 研究证实蒲公英有效成分通过调节相关通路, 发挥抗肿瘤作用。蒲公英根提取物对人食管鳞状细胞癌 KYSE 450 和 NEC 细胞迁移与侵袭具有良好的抑制作用, IC_{50} 值分别为 11.34、6.97 mg/mL , 其作用机制是通过阻断 PI3K/Akt 和 Ras/Raf/Erk 信号通路实现的^[54]。Deng 等^[55]发现, 在人乳腺癌 MDA-MB-468、MDA-MB-231 细胞中, 蒲公英提取物通过抑制信号转导与转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 信号通路上调细胞程序性死亡配体 1 的表达及 M2 型巨噬细胞向 M1 型转化的诱导, 从而抑制肿瘤细胞迁移和侵袭。在人膀胱癌 T24 细胞中, 蒲公英萜醇可通过抑制基质细胞衍生因子-1 (stromal cell derived factor-1, SDF-1) /趋化因子受体 4 (chemokine receptor 4, CXCR4) 和 Akt/雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 通路, 下调 MMP-2 和 MMP-9 的活化, 而抑制 T24 细胞迁移与侵袭^[56]。

2.3 调节肿瘤细胞的周期和增殖

细胞周期调控因子在细胞分裂增殖中发挥重要作用, 其异常表达使肿瘤细胞过度分裂与增殖, 导致肿瘤扩散与转移, 故抑制细胞周期调控因子的异常表达是抑制肿瘤细胞增殖的关键, 而抑制肿瘤细胞增殖和肿瘤生长是抗肿瘤策略之一, 亦是筛选、研发抗肿瘤药物的主要目标^[57]。研究表明, 蒲公英有效成分可通过影响细胞周期调控因子的表达而阻滞肿瘤细胞周期进程、抑制肿瘤细胞增殖。蒲公英萜醇 1 $\mu\text{mol/L}$ 可通过影响细胞周期调控因子的表达, 即下调细胞周期蛋白 D1、增殖细胞核抗原的表达、上调 p21 的表达阻滞细胞周期于 G_0/G_1 期, 从而抑制 HGC-27 和 NCI-N87 细胞增殖^[39]; 此外蒲公英萜醇还可通过诱导癌细胞发生氧化应激性损伤而抑制 MCF-7 细胞增殖^[58]。最新研究结果表明, 蒲公英萜醇在体内外生物学模型中均能通过影响细胞周期调控因子的表达而显著抑制肝癌、胃癌细胞的增殖。在肝癌中, 蒲公英萜醇在体外通过上调组氨酸三联体核苷酸结合蛋白 1 (histidine triad

nucleotide-binding protein 1, Hint1) 的表达以及下调细胞周期蛋白 D1 的表达, 使细胞周期阻滞于 G_0/G_1 期, 从而抑制人肝癌 SK-Hep1、HepG2 细胞增殖, 其 IC_{50} 值分别为 17.0、9.9 $\mu\text{mol/L}$; 同时, 蒲公英甾醇 5.0、7.5 mg/kg 在体内呈剂量相关性降低 Ki-67 的表达抑制肝癌荷瘤小鼠的肿瘤生长^[59-60]。在胃癌体内异种移植瘤实验中, 蒲公英甾醇 25 $\mu\text{g/mL}$ 干预 16 d 可显著抑制瘤体生长^[61]。此外, 蒲公英多糖 50、100、200、400 $\mu\text{g/mL}$ 可呈剂量相关性上调细胞周期调控因子抑癌基因 p53 的表达而抑制 MCF-7 细胞增殖活性^[62]。

2.4 调节细胞代谢

2.4.1 调节糖代谢 与正常细胞不同, 癌症的主要特征是代谢重编程, 即使在氧气充足的条件下, 癌细胞也会将葡萄糖转化为乳酸, 这种被称为 Warburg 效应的有氧糖酵解有利于多种癌症的生长^[63], 因此, 引发糖酵解功能障碍有利于抑制肿瘤的发生发展。蒲公英各有效成分恰好能够通过多种途径调节糖代谢水平, 进而发挥抗肿瘤作用。用蒲公英萜醇处理人肺癌 H1299 和 A549 细胞后, 有氧糖酵解中的关键酶己糖激酶的活性降低, 糖酵解水平受到抑制^[64]。蒲公英萜醇单体成分羽扇豆醇可通过抑制细胞能量代谢途径中乙酰辅酶 A 和三磷酸腺苷的生成, 抑制 MCF-7 细胞糖代谢; 蒲公英黄酮单体成分木犀草素通过阻滞有氧糖酵解中磷酸戊糖代谢酶活性抑制 MCF-7 细胞糖代谢^[26]。在 HGC-27 细胞中研究蒲公英甾醇对糖代谢的影响, 结果发现蒲公英甾醇降低了有氧糖酵解中 3-磷酸甘油脱氢酶的水平^[65]。

2.4.2 调节铁代谢 癌细胞对铁的依赖性相较于正常细胞有所增加, 巨噬细胞将铁传递给癌细胞, 从而促进肿瘤生长^[66]。蒲公英多糖 200 mg/L 可通过调节铁代谢而发挥抗肿瘤作用, 一方面, 蒲公英多糖在体外能通过降低铁代谢中包括铁调素、铁转运蛋白、铁负荷的表达发挥抗癌活性, 显著抑制人肝癌 Huh7、HepG2 细胞的生长; 另一方面, 蒲公英多糖 200 mg/kg 可显著抑制小鼠肝癌 Hepa1-6 和 H22 细胞荷瘤小鼠肿瘤组织中的铁沉积^[67]。

2.4.3 抑制甘油磷脂代谢和嘌呤代谢 脂代谢异常是恶性肿瘤的重要特征, 肿瘤细胞需要大量的脂质合成来满足各种细胞器的形成和其本身的特殊需求。在肿瘤细胞中, 磷脂酰胆碱 (phosphatidylcholines, PC) 由 Kennedy 途径合成, 即胆碱在胆碱激酶的作用下转化为磷酸胆碱, 然后转化为胞二磷胆碱 (cytidine

diphosphate choline, CDPC), 最后 CDPC 和二酰甘油缩合形成 PC。而蒲公英提取物 25 $\mu\text{g/mL}$ 时可以通过甘油磷脂代谢和嘌呤代谢途径抑制 A549 细胞中 PC 和嘌呤的合成发挥抗肿瘤作用^[68]。

2.5 其他作用

2.5.1 诱导肿瘤细胞自噬 自噬是细胞自我降解和保护的过程, 在维持细胞内环境稳定中发挥着重要作用。自噬在癌细胞中发挥双重作用, 一方面, 自噬可以为癌细胞提供营养以维持其生存; 另一方面, 过度激活自噬可导致癌细胞自噬性死亡, 从而为肿瘤治疗提供新途径^[69]。进一步研究发现蒲公英有效成分能通过诱导细胞过度自噬而发挥抗肿瘤作用。蒲公英萜醇干预 MCF-7 细胞后, mTOR/真核细胞翻译起始因子 4E 结合蛋白 1 (eukaryotic translation initiation factor 4E binding protein 1, 4EBP1) 途径受到抑制, 同时, 自噬相关蛋白酵母 Atg6 同系物 (Beclin1) 表达上调, 微管相关蛋白 1 轻链 3-I (microtubule-associated protein1 light chain 3-I, LC3-I) 转变成 LC3-II 示蒲公英萜醇可靶向抑制 mTOR/4EBP1 途径而诱导细胞自噬^[70-71]。蒲公英甾醇 50 $\mu\text{g/mL}$ 可抑制促癌基因环指蛋白 31 (ring finger protein, RNF31) 通过 Pub 结构域催化 p53 蛋白泛素化和降解而诱导人结肠癌 HCT116 和 SW480 细胞自噬^[72]。

2.5.2 抑制肿瘤血管生成 血管生成是肿瘤生长和转移的重要过程, 为肿瘤细胞提供了充足的营养物

质以加速肿瘤细胞的生长, 这一过程涉及内皮细胞的增殖、侵袭、迁移和分化为毛细血管, 因此, 抑制血管生成是抑制肿瘤生长和转移的有效方法^[73-74]。在肝癌体内外生物模型研究中发现, 蒲公英多糖降低了肝癌缺氧诱导因子-1 α 和血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 蛋白表达, 并抑制 PI3K/Akt 信号通路的激活, 说明蒲公英多糖抗血管生成的作用机制与抑制血管生成诱导的信号通路有关^[75]。

2.5.3 联合化疗药物的增效减毒作用 化疗耐药是癌症治疗的一个障碍, 而中药提供了解决这一障碍的新方法。多项研究表明, 蒲公英有效成分在体内外均能增加化疗药物的治疗效果、减少化疗药物对机体的损伤。蒲公英根提取物 4 mg/mL 与化疗药物紫杉醇和米托蒽醌联合用药后对癌细胞具有协同促凋亡作用, 不仅能够增强人前列腺癌 DU-145 细胞对紫杉醇和米托蒽醌的敏感性, 且能够降低人前列腺癌异种移植瘤小鼠的肿瘤负荷, 对小鼠的饮食和体重无显著影响^[76]。蒲公英总黄酮 100、200 mg/kg 能增加 Lewis 肺癌小鼠对化疗药环磷酰胺的敏感性, 这种增敏作用是通过提高宿主的保护性免疫应答来实现的, 且蒲公英总黄酮抑制小鼠肿瘤生长比环磷酰胺更加温和^[77]。

蒲公英各有效活性成分抗肿瘤潜在分子机制, 见图 1。

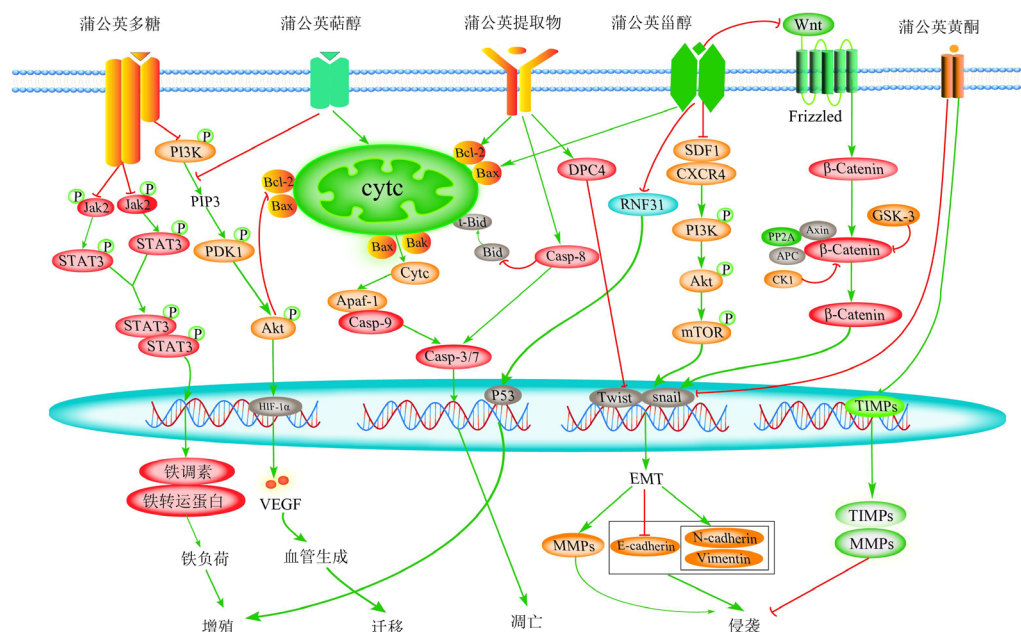


图 1 蒲公英有效成分抗肿瘤机制图

Fig. 1 Anti-tumor mechanism of *Taraxaci Herba* active ingredients

3 总结与展望

癌症的发病率和死亡率在逐年递增,严重威胁着人类健康与生命。恶性肿瘤常用治疗方法放疗和化疗虽然在一定程度上能抑制肿瘤生长,却无法避免治疗带来的不良反应和耐药性等问题。蒲公英抗肿瘤因其增效减毒作用而备受关注,蒲公英种子提取物能够增强化疗药顺铂对人食管鳞状细胞癌的敏感性^[78];蒲公英水提物不仅能够增加肿瘤细胞对化疗药阿霉素的敏感性,而且还能降低阿霉素诱导的心脏毒性^[79]。本文总结了蒲公英有效活性成分抗肿瘤的显著疗效,发现蒲公英根提取物及蒲公英中三萜类化合物蒲公英萜醇和蒲公英甾醇抗肿瘤作用研究最为广泛,且对正常细胞及小鼠没有毒性作用,在抗肿瘤药物研发及临床肿瘤治疗或辅助治疗中具有一定的优势和良好的应用前景。本文综述了蒲公英各有效活性成分抗肿瘤潜在分子机制,首先,通过抑制 Janus 激酶 (Janus kinase, JAK) /STAT 途径和促进 p53 表达抑制肿瘤细胞周期进程和细胞增殖;其次,通过线粒体途径和死亡受体途径诱导肿瘤细胞凋亡;此外,通过抑制 EMT 进程、MMP 表达及阻止 PI3K/Akt 通路来抑制肿瘤细胞迁移和侵袭。蒲公英有效活性成分除了具有诱导细胞凋亡、抑制细胞迁移和侵袭、阻滞肿瘤细胞周期进程、抑制细胞增殖的作用外,还能在调节细胞代谢、诱导细胞自噬、抑制血管生成等方面发挥重要作用。

然而,现阶段蒲公英抗肿瘤研究主要集中在蒲公英根提取物和三萜类化合物,而对其他蒲公英有效活性成分抗肿瘤的作用机制研究较少,且关于蒲公英有效活性成分抗肿瘤的研究大多集中在基础药理机制方面,机制研究上形式较为单一,为了阐明具体抗肿瘤机制,有研究利用网络药理学、分子药理学和代谢组学方法,全面展示了蒲公英抗三阴性乳腺癌的多靶点作用机制^[80]。这些方法将为进一步更准确寻找、确认和优化蒲公英中发挥抗肿瘤效应的有效成分与靶点的作用关系提供新的见解。此外,目前大多数研究以体外细胞实验为主,研究结果缺乏临床应用性,未来需要大量的体内动物模型深入研究各有效成分抗肿瘤分子作用机制及靶点,以使其能够尽早进入临床,为肿瘤治疗提供新的方法。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Zhang X Y, Qiu H, Li C S, *et al.* The positive role of traditional Chinese medicine as an adjunctive therapy for

cancer [J]. *Biosci Trends*, 2021, 15(5): 283-298.

- [2] 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.
- [3] Chu M Y, Huang H C, Li E M, *et al.* CypA: A potential target of tumor radiotherapy and/or chemotherapy [J]. *Curr Med Chem*, 2021, 28(19): 3787-3802.
- [4] Wang X Z, Xia L, Zhang X Y, *et al.* The multifaceted mechanisms of paeoniflorin in the treatment of tumors: State-of-the-art [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 149: 112800.
- [5] Zhang X W, Liu W, Jiang H L, *et al.* Chinese herbal medicine for advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Am J Chin Med*, 2018, 46(5): 923-952.
- [6] Yang M H, Baek S H, Ha I J, *et al.* Brassinin enhances the anticancer actions of paclitaxel by targeting multiple signaling pathways in colorectal cancer cells [J]. *Phytother Res*, 2021, 35(7): 3875-3885.
- [7] 杨晨宇, 尚新悦, 姚国栋. 中药活性成分通过调控 PKM2 发挥抗肿瘤作用的研究进展 [J]. *中草药*, 2022, 53(2): 590-598.
- [8] 邹传宗, 王红娟, 李纪纲, 等. 蒲公英对急性高尿酸血症大鼠的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(4): 170-172.
- [9] 李星星, 叶威, 周丽. 基于中医传承辅助平台挖掘郭勇治疗大肠癌用药及组方规律 [J]. *浙江中西医结合杂志*, 2022, 32(5): 465-469.
- [10] 宋涵, 葛婷婷, 康姣姣, 等. 中医治疗中晚期肿瘤的策略及理论研究现状 [J]. *世界中医药*, 2021, 16(6): 1008-1012.
- [11] 陈银, 许鸣, 周玲名, 等. 76 例多发肿瘤患者的中医症状分析及林胜友用药规律分析 [J]. *浙江中西医结合杂志*, 2022, 32(4): 364-367.
- [12] González-Castejón M, Visioli F, Rodríguez-Casado A. Diverse biological activities of dandelion [J]. *Nutr Rev*, 2012, 70(9): 534-547.
- [13] Zhang Y, Hu Y F, Li W, *et al.* Updates and advances on pharmacological properties of *Taraxacum mongolicum* Hand. -Mazz. and its potential applications [J]. *Food Chem*, 2022, 373(Pt A): 131380.
- [14] Hu C. *Taraxacum*: Phytochemistry and health benefits [J]. *Chin Herb Med*, 2018, 10(4): 353-361.
- [15] 张振华, 马青, 王艳艳, 等. 蒲公英药效物质基础研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2022, 1(11): 1673-7717.
- [16] Lin C J, Liu S T, Yang R C, *et al.* Anticancer effects of *Taraxacum* via cell cycle arrest, necrosis, apoptosis, and

- endoplasmic reticulum stress [J]. *Am J Chin Med*, 2022, 50(2): 569-587.
- [17] Han J Y, Jo H J, Kwon E K, *et al.* Cloning and characterization of oxidosqualene cyclases involved in taraxasterol, taraxerol and baueranol triterpene biosynthesis in *Taraxacum coreanum* [J]. *Plant Cell Physiol*, 2019, 60(7): 1595-1603.
- [18] Gao J Y, Zhu L, Huang J, *et al.* Effect of dandelion root polysaccharide on the pasting, gelatinization, rheology, structural properties and *in vitro* digestibility of corn starch [J]. *Food Funct*, 2021, 12(15): 7029-7039.
- [19] Schütz K, Kammerer D R, Carle R, *et al.* Characterization of phenolic acids and flavonoids in dandelion (*Taraxacum officinale* WEB. ex WIGG.) root and herb by high-performance liquid chromatography/electrospray ionization mass spectrometry [J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2005, 19(2): 179-186.
- [20] Wang L B, Li T F, Liu F C, *et al.* Ultrasonic-assisted enzymatic extraction and characterization of polysaccharides from dandelion (*Taraxacum officinale*) leaves [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 126: 846-856.
- [21] Sharifi-Rad M, Roberts T H, Matthews K R, *et al.* Ethnobotany of the genus *Taraxacum*-phytochemicals and antimicrobial activity [J]. *Phytother Res*, 2018, 32(11): 2131-2145.
- [22] Xu P, Xu X B, Khan A, *et al.* Antibiofilm activity against *Staphylococcus aureus* and content analysis of *Taraxacum officinale* phenolic extract [J]. *Pol J Vet Sci*, 2021, 24(2): 243-251.
- [23] 杨怡萌, 陈星宇, 吴娅, 等. 蒲公英黄酮抗氧化活性的构效关系分析 [J]. 化学通报, 2020, 83(11): 1031-1037.
- [24] 史栋栋. 蒲公英代谢物的抗乳腺癌细胞 MCF-7 活性成分及其作用机理研究 [D]. 上海: 上海交通大学, 2014.
- [25] Li J W, Luo J Y, Chai Y Y, *et al.* Hypoglycemic effect of *Taraxacum officinale* root extract and its synergism with *Radix Astragali* extract [J]. *Food Sci Nutr*, 2021, 9(4): 2075-2085.
- [26] 宁乐, 郑楠, 蔡建岩, 等. 蒲公英多糖的提取及其饮料的研制 [J]. 粮食与油脂, 2021, 34(12): 86-89.
- [27] 余瑶瑶, 刘义梅. 虎杖中大黄素提取技术的研究进展 [J]. 食品安全质量检测学报, 2019, 10(15): 4988-4993.
- [28] 张静. 蒲公英根多糖的提取纯化、结构分析及其应用研究 [D]. 哈尔滨: 哈尔滨商业大学, 2018.
- [29] Fan Y Q, Ma Z, Zhao L L, *et al.* Anti-tumor activities and mechanisms of traditional Chinese medicines formulas: A review [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 132: 110820.
- [30] Li H J, Fan J J, Zhao Y F, *et al.* Calcium alleviates fluoride-induced kidney damage via Fas/FasL, TNFR/TNF, DR5/TRAIL pathways in rats [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2021, 226: 112851.
- [31] Hsu H F, Huang K H, Lu K J, *et al.* *Typhonium blumei* extract inhibits proliferation of human lung adenocarcinoma A549 cells via induction of cell cycle arrest and apoptosis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 135(2): 492-500.
- [32] Menke K, Schwermer M, Felenda J, *et al.* *Taraxacum officinale* extract shows antitumor effects on pediatric cancer cells and enhance mistletoe therapy [J]. *Complement Ther Med*, 2018, 40: 158-164.
- [33] 陈子涵, 蒋继宏, 鞠秀云, 等. 蒲公英根水提物诱导 MDA-MB-231 细胞凋亡及其作用机制研究 [J]. 中国药理学通报, 2019, 35(3): 353-358.
- [34] 宗玲. 蒲公英根提取物联合 NaHCO₃ 诱导胰腺癌细胞 PANC-1 凋亡的研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2021.
- [35] Rehman G, Hamayun M, Iqbal A, *et al.* Effect of methanolic extract of dandelion roots on cancer cell lines and AMP-activated protein kinase pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 875.
- [36] 常红梅, 张栋, 郭国英, 等. 蒲公英根水提物通过磷脂酰肌醇-3-激酶-蛋白激酶 B 途径调控人舌癌细胞 Tca-8113 凋亡迁移 [J]. 中国药物与临床, 2020, 20(14): 2301-2304.
- [37] Chen Q, Wang M, Shen C J. Bauerane induces S-phase cell cycle arrest, apoptosis, and inhibition of proliferation of A549 human lung cancer cells through the phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/Akt and signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) signaling pathway [J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e919558.
- [38] Yao X, Lu B Y, Lü C, *et al.* Taraxerol induces cell apoptosis through a mitochondria-mediated pathway in HeLa cells [J]. *Cell J*, 2017, 19(3): 512-519.
- [39] Huo B J, Song Y R, Tan B B, *et al.* Research on the mechanisms of taraxerol for the treatment of gastric cancer effect based on network pharmacology [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2022, 36: 20587384211063962.
- [40] 刘学超, 关键, 张国梁, 等. 蒲公英甾醇对人舌癌 CAL-27 细胞增殖的影响及机制 [J]. 微量元素与健康研究, 2020, 37(2): 39-41.
- [41] Ovadje P, Ammar S, Guerrero J A, *et al.* Dandelion root extract affects colorectal cancer proliferation and survival through the activation of multiple death signalling pathways [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(45): 73080-73100.
- [42] Ovadje P, Chochkeh M, Akbari-Asl P, *et al.* Selective induction of apoptosis and autophagy through treatment with dandelion root extract in human pancreatic cancer cells [J]. *Pancreas*, 2012, 41(7): 1039-1047.

- [43] Li X H, He X R, Zhou Y Y, *et al.* Taraxacum mongolicum extract induced endoplasmic reticulum stress associated-apoptosis in triple-negative breast cancer cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 206: 55-64.
- [44] Liu S J, Dang H X, Lim D A, *et al.* Long noncoding RNAs in cancer metastasis [J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(7): 446-460.
- [45] Chen F Y, Pan Y X, Xu J, *et al.* Research progress of matrine's anticancer activity and its molecular mechanism [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 286: 114914.
- [46] 桑利升, 吴杰, 曹雅杰, 等. 蒲公英黄酮类醇提物对食管鳞癌细胞增殖和侵袭的影响 [J]. 食品工业科技, 2020, 41(12): 291-295.
- [47] 郭钦钰, 陈逸轩, 杨剑, 等. 蒲公英对胃癌 BGC823 细胞迁移、侵袭作用的影响 [J]. 卫生职业教育, 2015, 33(9): 142-144.
- [48] 郭钦钰. 蒲公英对人胃癌 BGC823 细胞及小鼠肝癌 H22 细胞的影响 [D]. 兰州: 兰州大学, 2015.
- [49] 史易暖. 蒲公英黄酮对乳腺癌 MCF-7 细胞迁移和侵袭能力的影响及相关的机制研究 [D]. 西宁: 青海大学, 2021.
- [50] 杨庆华, 陈栋. 蒲公英提取物调控 DPC4 对大肠癌细胞凋亡、迁移、侵袭的影响及其机制研究 [J]. 新中医, 2020, 52(8): 1-5.
- [51] Zhu J, Li X, Zhang S, *et al.* Taraxasterol inhibits TGF- β 1-induced epithelial-to-mesenchymal transition in papillary thyroid cancer cells through regulating the Wnt/ β -catenin signaling [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2021, 40(12_suppl): S87-S95.
- [52] Zhu H H, Zhao H Y, Zhang L J, *et al.* Dandelion root extract suppressed gastric cancer cells proliferation and migration through targeting lncRNA-CCAT1 [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 93: 1010-1017.
- [53] 孟然, 郑秀霞, 朱磊, 等. 蒲公英萜醇调控 ABHD11-AS1 介导上皮间质转化对膀胱癌细胞侵袭转移的作用 [J]. 肿瘤学杂志, 2022, 28(1): 53-57.
- [54] Duan X F, Pan L M, Deng Y Y, *et al.* Dandelion root extract affects ESCC progression via regulating multiple signal pathways [J]. *Food Funct*, 2021, 12(19): 9486-9502.
- [55] Deng X X, Jiao Y N, Hao H F, *et al.* Taraxacum mongolicum extract inhibited malignant phenotype of triple-negative breast cancer cells in tumor-associated macrophages microenvironment through suppressing IL-10/STAT3/PD-L1 signaling pathways [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 274: 113978.
- [56] 陈翔, 郑雷, 陈大可, 等. 蒲公英甾醇调控膀胱癌 T24 细胞迁移与侵袭能力的作用及机制研究 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2020, 26(2): 217-221.
- [57] Leal-Esteban L C, Fajas L. Cell cycle regulators in cancer cell metabolism [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(5): 165715.
- [58] 朱坤, 丁米娜, 李月, 等. 蒲公英萜醇对乳腺癌细胞增殖及发生氧化应激反应的影响 [J]. 当代医药论丛, 2017, 15(19): 10-12.
- [59] Bao T H, Ke Y, Wang Y F, *et al.* Taraxasterol suppresses the growth of human liver cancer by upregulating Hint1 expression [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2018, 96(7): 661-672.
- [60] Ren F, Zhang Y, Qin Y H, *et al.* Taraxasterol prompted the anti-tumor effect in mice burden hepatocellular carcinoma by regulating T lymphocytes [J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 264.
- [61] Chen W, Li J W, Li C, *et al.* Network pharmacology-based identification of the antitumor effects of taraxasterol in gastric cancer [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2020, 34: 2058738420933107.
- [62] 牛虎. 蒲公英多糖对乳腺癌细胞增殖和凋亡的影响 [D]. 济南: 山东大学, 2017.
- [63] Ghanavat M, Shahrouzian M, Deris Zayeri Z, *et al.* Digging deeper through glucose metabolism and its regulators in cancer and metastasis [J]. *Life Sci*, 2021, 264: 118603.
- [64] 刘冬, 赵鹏, 王磊, 等. 蒲公英萜醇对肺癌细胞的增殖及糖酵解的影响 [J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(3): 465-471.
- [65] Zhao Y, Zhang L, Guo M, *et al.* Taraxasterol suppresses cell proliferation and boosts cell apoptosis via inhibiting GPD2-mediated glycolysis in gastric cancer [J]. *Cytotechnology*, 2021, 73(6): 815-825.
- [66] Chen Y, Fan Z M, Yang Y, *et al.* Iron metabolism and its contribution to cancer (review) [J]. *Int J Oncol*, 2019, 54(4): 1143-1154.
- [67] Ren F, Yang Y Y, Wu K X, *et al.* The effects of dandelion polysaccharides on iron metabolism by regulating hepcidin via JAK/STAT signaling pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 7184760.
- [68] Man J, Wu L J, Han P, *et al.* Revealing the metabolic mechanism of dandelion extract against A549 cells using UPLC-QTOF MS [J]. *Biomed Chromatogr*, 2022, 36(3): e5272.
- [69] Babaei G, Aziz S G G, Jaghi N Z Z. EMT, cancer stem cells and autophagy; The three main axes of metastasis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 133: 110909.
- [70] 朱坤, 丁米娜, 李月, 等. 蒲公英萜醇通过 mTOR 信号通路诱导乳腺癌细胞自噬 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(21): 32-37.
- [71] 朱坤. 蒲公英萜醇对乳腺癌 MCF-7 细胞的抑制作用及

- 机制研究 [D]. 延吉: 延边大学, 2018.
- [72] Tang C T, Yang J, Liu Z D, *et al.* Taraxasterol acetate targets RNF31 to inhibit RNF31/p53 axis-driven cell proliferation in colorectal cancer [J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 66.
- [73] Wang K L, Chen Q, Shao Y Y, *et al.* Anticancer activities of TCM and their active components against tumor metastasis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 133: 111044.
- [74] 于淼, 狄舒男, 周妍妍, 等. 现代医学背景下建构恶性肿瘤中医病机 [J]. *世界中医药*, 2022, 17(9): 1311-1315.
- [75] Ren F, Wu K X, Yang Y, *et al.* Dandelion polysaccharide exerts anti-angiogenesis effect on hepatocellular carcinoma by regulating VEGF/HIF-1 α expression [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 460.
- [76] Nguyen C, Mehaidli A, Baskaran K, *et al.* Dandelion root and lemongrass extracts induce apoptosis, enhance chemotherapeutic efficacy, and reduce tumour xenograft growth *in vivo* in prostate cancer [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 2951428.
- [77] Kang L, Miao M S, Song Y G, *et al.* Total flavonoids of *Taraxacum mongolicum* inhibit non-small cell lung cancer by regulating immune function [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 281: 114514.
- [78] Li Y X, Deng Y Y, Zhang X L, *et al.* Dandelion seed extract affects tumor progression and enhances the sensitivity of cisplatin in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 897465.
- [79] Qu J M, Ke F, Yang X, *et al.* Induction of P-glycoprotein expression by dandelion in tumor and heart tissues: Impact on the anti-tumor activity and cardiotoxicity of doxorubicin [J]. *Phytomedicine*, 2022, 104: 154275.
- [80] Qu J M, Ke F, Liu Z R, *et al.* Uncovering the mechanisms of dandelion against triple-negative breast cancer using a combined network pharmacology, molecular pharmacology and metabolomics approach [J]. *Phytomedicine*, 2022, 99: 153986.

[责任编辑 王文倩]