

藤黄酸抗肿瘤作用机制及联合用药研究进展

孙 强^{1,2}, 涂柯蓉^{1,2}, 姜先梅^{1,2}, 齐 瑶^{1,2}, 杨尚沁⁴, 吕亮亮⁴, 丁欢欢³, 刘红梅^{1,2}, 蔡璐璐^{1,2*}

1. 四川省医学科学院·四川省人民医院 药学部, 四川 成都 610072

2. 电子科技大学医学院, 个性化药物治疗四川省重点实验室, 四川 成都 610072

3. 西南交通大学生命科学与工程学院, 四川 成都 610031

4. 西南医科大学药学院, 四川 泸州 646000

摘 要: 恶性肿瘤是全球面临的共同难题, 同时也给世界各国带来了超负荷的经济负担。藤黄酸是藤黄 *Garcinia hanburyi* 中一种笼状咕吨酮类活性成分, 具有抗炎、改善视网膜病变、脏器保护等多种药理活性。近年来, 大量研究证实藤黄酸可作为一种潜力巨大的抗肿瘤化合物用于肝癌、肺癌、乳腺癌、结直肠癌等多种癌症的治疗, 其机制涉及抑制细胞增殖、阻碍迁移和侵袭、诱导凋亡和自噬、抑制血管生成、诱导铁死亡和焦亡、靶向肿瘤炎症微环境和免疫调控等。此外, 大量研究发现藤黄酸可与多种化疗药物或天然产物联合用于癌症的协同治疗。因此, 重点总结了藤黄酸的抗肿瘤作用机制及其协同其他药物抗肿瘤的研究进展, 为藤黄酸抗肿瘤研究提供参考依据。

关键词: 藤黄酸; 抗肿瘤; 凋亡; 迁移; 联合用药

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2024)07-2423-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.07.028

Research progress on antitumor mechanisms and combination therapies of gambogic acid

SUN Qiang^{1, 2}, TU Kerong^{1, 2}, JIANG Xianmei^{1, 2}, QI Yao^{1, 2}, YANG Shangqin⁴, LYU Liangliang⁴, DING Huanhuan³, LIU Hongmei^{1, 2}, CAI Lulu^{1, 2}

1. Department of Pharmacy, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's hospital, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610072, China

2. Personalized Drug Therapy Key Laboratory of Sichuan Province, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610072, China

3. School of Life Science and Engineering, Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031, China

4. School of Pharmacy, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China

Abstract: Malignant tumors are a common global problem, which bring an overloaded economic burden to countries around the world. Gambogic acid is a caged xanthone bioactive component derived from Tenghuang (*Garcinia hanburyi*), which endows various pharmacological activities such as anti-inflammatory, retinopathy improvement, organ protection and so on. In recent years, a large number of investigations have confirmed that gambogic acid can be applied as an antitumor compound with great potential in the treatment of liver cancer, lung cancer, breast cancer, colorectal cancer and others, its mechanism involves in inhibiting cell proliferation, impeding migration and invasion, inducing apoptosis and autophagy, inhibiting angiogenesis, inducing ferroptosis and pyroptosis, targeting tumor inflammatory microenvironment, immune regulation and so on. Additionally, numerous researches have reported that gambogic acid also can be utilized in combination with various chemotherapy agents or natural products for the synergistic treatment of cancers. Therefore, this paper focuses on summarizing the antitumor mechanism of gambogic acid and its

收稿日期: 2023-10-22

基金项目: 国家自然科学基金联合项目 (U2230123); 国家自然科学基金面上项目 (82304969); 国家自然科学基金青年项目 (82304789); 四川省科技厅重点研发项目 (2023YFS0110); 中国博士后科学基金面上项目 (2022M720670, 2022M710623); 四川省医学科学院·四川省人民医院博士后项目 (2022BH011); 四川省医学会青年创新项目 (Q22007, Q21015)

作者简介: 孙 强, 男, 博士, 从事中药抗肿瘤药理和智能药物递送系统开发。E-mail: sunqiang77889@163.com

***通信作者:** 蔡璐璐, 女, 研究员, 博士生导师, 从事天然产物创新制剂开发和机制研究。E-mail: cailulu@med.uestc.edu.cn

research progress in synergistic antitumor effects with other agents, providing a reference for the antitumor research of gambogic acid.

Key words: gambogic acid; antitumor; apoptosis; migration; combined medication

恶性肿瘤是全球范围内严重威胁人类健康的恶性疾病。尽管当前能够对癌症实现早诊早筛并借助早期干预减缓癌症发展和延长生存期, 但仍有约 50% 患者在确诊时已处于晚期^[1-2]。此外, 虽然现代治疗技术极大推动了临床上以手术、放疗和化疗为主的癌症治疗策略的持续更新迭代, 然而术后并发症、放疗和化疗伴随的药物不良反应及多药耐药常常受到患者诟病^[3-4]。因此, 探寻高效低毒的新型治疗药物迫在眉睫。作为我国极具传统特色的医疗形式, 中医药在癌症防治过程中可有效提高治疗率, 显著改善患者生活质量并降低化疗药物不良反应^[5-6]。近年来, 得益于国家政策的大力扶持, 中医药现代化和国际化进程持续加快, 多个传统中药成分凭借卓越的抗癌作用已跻身临床抗肿瘤辅助药物行列, 为肿瘤综合治疗提供了优势凸显的中国方案^[7-8]。

藤黄为藤黄科药用植物藤黄 *Garcinia hanburyi* Hook. f. 分泌的干燥树脂, 又名海藤、月黄等, 原产于印度、马来西亚和柬埔寨等国, 随后作为颜料传入我国并被引种栽培, 具有破血散结、祛腐敛疮、解毒及杀虫等多种功效, 被广泛用于痈疽肿毒、溃瘍、湿疮、顽癣、跌打肿痛、疮伤出血及烫伤等多种疾病的治疗^[9-11]。此外, 我国传统医籍《海药本草》记载其“主蚰牙蛀齿, 点之便落”。现代药理学研究表明, 藤黄中主要的笼状咕吨酮成分藤黄酸具有显著的抗癌作用, 其抗癌谱主要包括肺癌、乳腺癌、口腔癌、鼻咽癌、胃癌、肝癌和结直肠癌等, 且可与多种化疗药物或天然产物联合用于癌症的协同治疗^[12-14]。然而, 藤黄酸的抗肿瘤作用和机制缺乏系统且全面的整合与梳理。因此, 本文主要从抑制细胞增殖、阻碍迁移和侵袭、诱导凋亡和自噬、阻滞细胞周期、抑制血管生成、诱导铁死亡和焦亡、靶向肿瘤炎症微环境及免疫调控等多个方面系统阐述了藤黄酸的抗肿瘤作用及机制, 并从联合用药的视角总结了藤黄酸协同其他活性成分抗癌的作用与机制, 为藤黄酸的临床研究提供科学依据和理论基础。

1 藤黄酸的抗肿瘤作用及分子机制

1.1 抑制肿瘤细胞增殖

藤黄酸可通过多条信号途径抑制肿瘤细胞增殖。在人神经胶质瘤 U251 细胞中, 藤黄酸可抑制

p38、核糖体蛋白前体和上游结合因子的磷酸化, 进而通过下调磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) /蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) /哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路而阻碍胶质瘤细胞核糖体的形成^[15]。在人肺癌 A549 细胞中, 藤黄酸可呈剂量相关性抑制细胞增殖, 具体机制涉及上调活性氧水平、增加葡萄糖调节蛋白 78 (glucose-regulated protein 78, GRP78)、C/EBP 同源蛋白和激活转录因子 6 的表达, 及促进蛋白激酶 R-样 ER 激酶和肌醇酶-1 α 的磷酸化^[16]。CircRNA_ASAP2/miR-33a-5p/CDK7 轴在胃癌进展中扮演重要角色。研究证实, 藤黄酸可通过与 miR-33a-5p 结合促进 CDK7 的表达进而抑制胃癌细胞的增殖^[17]。此外, 藤黄酸可降低人结直肠癌 SW480 细胞活力并抑制增殖, 该效应可能与 miR-199a-3p 上调密切相关, 但仍需在体内研究中进一步证实^[18]。

1.2 抑制肿瘤细胞迁移和侵袭

肿瘤细胞常常通过血液、淋巴管或其他邻近结构的直接渗透播散于远端组织或器官并定植生长, 而该特性往往造成绝大多数患者死于肿瘤转移。miR-1275 与其分泌的富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白 (secreted protein acidic and rich in cysteine, SPARC) 在胃癌转移过程中具有重要作用, 且 SPARC 与 miR-1275 的表达呈负相关。研究表明, 藤黄酸能够通过上调 miR-1275 的水平抑制 SPARC 的表达, 进而抑制胃癌进展^[19]。上皮间质转化 (epithelial mesenchymal transition, EMT) 与肿瘤转移密切相关。研究发现, 藤黄酸能够阻碍转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 诱导的 EMT 过程进而抑制肺癌转移^[20]。在人恶性黑色素瘤 A375 细胞中, 藤黄酸可通过抑制 PI3K/Akt 和细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 通路降低 EMT 和基质金属蛋白酶 2 (matrix metalloproteinase 2, MMP2) 及 MMP9 的活性, 可能是对抗转移性黑色素瘤的候选药物^[21]。Gao 等^[22]研究发现藤黄酸可抑制人结直肠癌 HT29 细胞的 PI3K/Akt 通路, 并诱导磷酸酶和紧张素同源物 (phosphatase and tensin homolog, PTEN) 的

激活, 而 miR-21 能够逆转藤黄酸对 PI3K/Akt 通路的抑制并阻碍 PTEN 的激活, 证明 miR-21 可能是藤黄酸阻断 PI3K/Akt 通路并增强 PTEN 活性的效应子。

1.3 诱导肿瘤细胞凋亡

藤黄酸主要通过影响 p38 依赖性凋亡途径、内质网应激途径、线粒体膜通透性、活性氧积聚等诱导细胞凋亡。在口腔鳞状细胞癌中, 藤黄酸能够上调凋亡蛋白如血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (cystein-aspartate protease, Caspase) 的表达。同时, 藤黄酸对 HO-1 表达和 Caspase 切割的诱导效应因 p38 激酶的失活而受到抑制, 因此, 推测藤黄酸诱导凋亡可能与激活 p38 依赖途径密切相关^[23]。在淋巴瘤中, 藤黄酸以时间和剂量相关性抑制细胞生长并诱导凋亡, 其机制涉及抑制 Akt 通路及促进 Caspase-3 的释放^[24]。此外, 藤黄酸可显著诱导 SW480 细胞凋亡, 但对正常结肠细胞无明显影响。随后观察到 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2)/Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax) 的值降低和 Caspase-3 蛋白表达减少, 表明藤黄酸可能通过破坏线粒体膜通透性启动细胞凋亡程序^[25]。借助原子力显微镜, Liu 等^[26]观察到藤黄酸能够促进食管癌细胞活性氧的产生进而诱导细胞凋亡, 同时降低线粒体膜电位, 具体表现为增加膜高度分布和膜粗糙程度, 而该效应可通过去除过量活性氧而逆转。此外, 藤黄酸可与半胱氨酰硫醇反应形成 Michael 加合物, 导致蛋白质错误折叠并在内质网和线粒体内大量积聚, 最终引发内质网和线粒体双途径细胞凋亡^[27]。

1.4 诱导肿瘤细胞自噬

自噬广泛参与多种癌细胞的信号调节并在不同类型癌症中发挥双重作用^[28-29]。研究表明, 藤黄酸可通过上调 Beclin 1 (自噬体形成的起始因子) 的表达及促进自噬标记物微管相关蛋白 1 的轻链 3-I (microtubule associated protein 1 light chain 3-I, LC3-I) 向 LC3-II 的转化诱导肺癌细胞自噬。同时活性氧清除剂 N-乙酰半胱氨酸能够逆转藤黄酸诱导的自噬, 表明藤黄酸可通过活性氧依赖途径诱导细胞自噬, 该结果在异种移植瘤模型上也得到了证实^[30]。此外, Wang 等^[31]发现藤黄酸能够激活白血病细胞自噬, 其机制涉及下调 Wnt/ β -catenin 信号传导和上调糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β) 活性及促进 β -catenin 的降解。在人胰腺癌

PANC-1 细胞中, 藤黄酸可诱导细胞 LC3-II 和 Beclin 1 蛋白的表达和抑制 p62 蛋白的表达, 增加酸性囊泡细胞器、自噬体形成和自噬流量^[32]。突变型 p53 蛋白具有较强的致癌特性且与细胞自噬密切相关。研究表明, 藤黄酸可上调自噬相关蛋白 p53-R280K 和 p53-S241F 的表达水平, 进而诱导突变型 p53 蛋白降解, 最终促进细胞死亡^[33]。

1.5 阻滞肿瘤细胞周期

细胞分裂过程中 G₀/G₁ 期、S 期和 G₂/M 期被认为是肿瘤细胞周期的 3 个重要调控点^[34]。在人宫颈癌 SiHa 细胞和小鼠异种移植瘤模型上, 藤黄酸能够阻滞细胞于 G₀/G₁ 期并减少 S 期细胞数, 进一步的机制研究表明上述效应受到 p53 和 p21 的共同调节^[35]。基于胶质母细胞瘤模型, Xia 等^[36]证实藤黄酸通过 PI3K/Akt 途径阻滞细胞于 G₀/G₁ 期。此外, 藤黄酸在胆管癌细胞中可降低 β -catenin 转录水平, 抑制 Wnt/ β -catenin 通路下游靶基因 *c-Myc* 的表达, 同时促进 G₁ 周期阻滞并激活参与内质网应激的相关基因, 进而实现对胆管癌的抑制^[37]。此外, Huang 等^[38]发现藤黄酸处理的 A549 耐药细胞表现出 G₂/M 期阻滞和总凋亡细胞百分比的增加, 细胞周期关键因子如 CDK1 和 cyclin B 的蛋白表达显著降低, 表明藤黄酸可能是一种潜在的周期阻滞剂。

1.6 阻碍肿瘤血管生成

肿瘤血管持续地供给肿瘤细胞代谢需要的各种营养物质进而使其不断生长, 而其高通透性的结构缺陷则成为了肿瘤转移的重要条件^[39]。因此, 抗肿瘤血管生成已成为肿瘤治疗研究的焦点。近年来, 藤黄酸的抗血管生成作用也逐渐引起研究者广泛关注^[40]。血管生成素样蛋白 4 (angiopoietin-like protein 4, ANGPTL4), 作为 ANGPTLs 家族的重要成员之一, 与肿瘤血管生成密切相关。研究发现, 藤黄酸可通过抑制人结肠癌 LOVO 细胞中 ANGPTL4 蛋白的表达, 阻碍肿瘤血管生成, 进而发挥有效的抗结肠癌作用^[41]。此外, 控制血管生成因子表达的关键选择性转录因子 yes 相关蛋白 (yes-associated protein, YAP) 在抗血管生成治疗中受到广泛关注。研究表明, 藤黄酸可在体外显著抑制血管内皮生长因子诱导的内皮细胞增殖、迁移、出芽和微管形成, 进而通过阻止肿瘤血管生成和血管成熟来限制肿瘤生长。进一步研究表明, 上述过程与藤黄酸靶向 YAP/信号转导因子和转录激活因子 3 信号轴密切相关^[42-43]。

1.7 诱导肿瘤细胞铁死亡和焦亡

铁死亡在常规疗法难治愈的癌症治疗中有望带来全新突破。因此,针对靶向铁死亡的药物开发可能为恶性肿瘤的治疗提供极富前景的策略^[44]。脂质过氧化物在肿瘤部位的积累受到脂质氧化水平的限制,而该过程直接决定了细胞铁死亡的敏感性。研究表明,藤黄酸能够通过消耗谷胱甘肽削弱细胞的抗氧化能力,随后降低谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 的表达,进而破坏细胞内氧化还原稳态并最终促进肿瘤细胞铁死亡^[45]。此外,藤黄酸可通过破坏细胞氧化还原稳态,诱导细胞铁死亡并改变耐药肿瘤细胞的异质性和可塑性^[46]。在肾癌细胞中,藤黄酸能够升高线粒体活性氧和 Fe^{2+} 水平,且该效应可被铁死亡抑制剂 Ferrostatin-1 逆转。同时,铁死亡标志性蛋白铁蛋白重链 1 (ferritin heavy chain 1, FTH1) 和 GPX4 的表达在藤黄酸处理的肾癌细胞中呈现出降低趋势,且 Ferrostatin-1 部分恢复了 FTH1 和 GPX4 的水平,表明藤黄酸可能通过抑制 FTH1 和 GPX4 表达诱导肾癌细胞铁死亡^[47]。

细胞焦亡是由炎性小体引发的一种新型细胞死亡方式,其发生伴有大量促炎因子的释放,因而可作为机体重要的天然免疫反应用于癌症治疗。借助光学显微镜和透射电镜, Xu 等^[48]观察到藤黄酸处理的结直肠癌细胞中出现以多个孔状大气泡为主的细胞焦亡典型特征。随后的机制研究表明,藤黄酸能够裂解细胞焦亡标志性因子和促进 Caspase-3 的激活。同时,藤黄酸显著增加了肿瘤微环境中 CD3^{+} T 细胞、细胞毒性 T 淋巴细胞 (cytotoxic T lymphocytes, CTLs) 和树突状细胞的比例。此外,小鼠脾脏中 CTLs 和效应记忆 T 细胞的比例显著增加,表明藤黄酸的焦亡诱导效应触发了强烈的抗肿瘤免疫反应。

1.8 抑制肿瘤相关炎症反应

多种外环境刺激可在特定机体器官中诱导炎症反应,后者能够启动上皮细胞损伤与间质细胞浸润程序。随后,持续的慢性炎症致使组织损伤与修复作用不断更迭,在伴有基因改变的环境中促进癌变。因此,对于肿瘤相关炎症的控制可作为抑制癌前病变的重要手段^[49-50]。研究表明,藤黄酸可下调卵巢癌细胞中炎症相关标志因子如白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 和 IL-1 β 的表达,进而抑制卵巢癌局部炎症因子浸润^[51]。在一项关于藤黄酸

治疗膀胱癌相关炎症的研究中,藤黄酸能够靶向类胰岛素样生长因子 1/胰岛素受体底物 1 信号通路减轻膀胱炎症反应^[52]。近年来的研究发现,降低先天免疫系统中 GPR108 的表达可抑制核因子- κB 炎症通路的激活,而藤黄酸被证实能够与 GPR108 结合并促进其降解,进而在癌前炎症控制中发挥重要作用^[53]。

1.9 调节抗肿瘤免疫反应

免疫治疗利用机体自身免疫活性物质和免疫细胞对肿瘤进行杀伤和清除,已成为当前癌症治疗最具潜力的策略^[54-55]。免疫检查点 CD47 与鼻咽癌的远端转移和复发密切相关。研究发现,藤黄酸能够部分逆转化疗刺激所致的 CD47 升高,可能在控制鼻咽癌远端转移方面大有裨益^[56]。借助生物信息学和实验分析,研究者证实藤黄酸处理的 SW620 细胞呈现出 53 个与免疫相关的差异基因,且其调控效应主要侧重对抗原提呈和肠道免疫通路的调控^[57]。此外,藤黄酸可作为有效的免疫佐剂直接杀伤肿瘤细胞,还能通过调节肿瘤免疫微环境间接杀伤肿瘤,为结直肠癌的免疫治疗提供丰富的候选药物^[58]。在肝细胞癌中,Shao 等^[59]发现以藤黄酸为主要治疗药物构建的核壳纳米粒能够有效上调 CTLs 水平,促进辅助性 T 细胞 (T helper type, Th) 分化并诱导 Th1 的免疫反应。课题组前期制备了一种负载藤黄酸的可注射温敏水凝胶并通过一系列机制研究表明其能够下调程序性死亡受体 1 的表达,增加 CTLs 水平并减少免疫抑制细胞,从而增强口腔鳞状细胞癌荷瘤小鼠的抗肿瘤免疫能力^[60]。

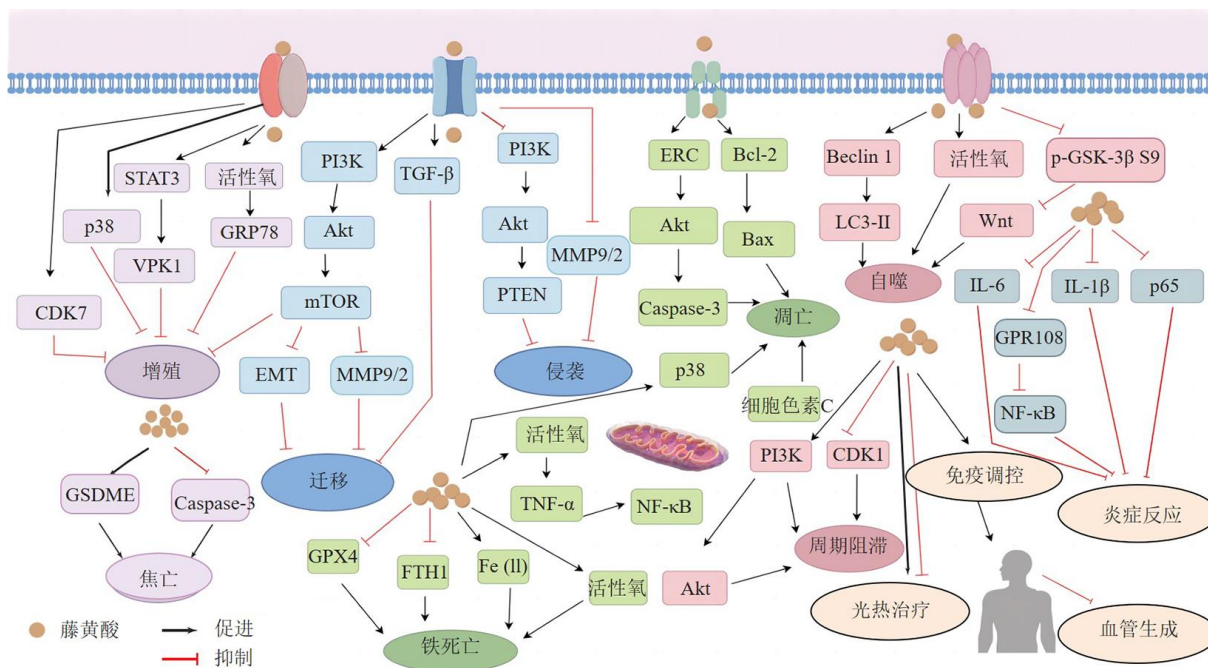
1.10 基于热休克反应的光热疗法

免疫疗法虽然在整体上改善了癌症患者的生活质量,但将其用于治疗部分具有免疫抗性的癌症时却收效甚微。光热疗法 (photothermal therapy, PTT) 凭借其诱导免疫原性细胞死亡、重编程肿瘤免疫微环境及促进内源性免疫细胞募集等多种优势为克服免疫治疗缺陷提供了一种极富前景的策略^[61]。然而,PTT 的疗效也常常受到热休克蛋白 (heat shock proteins, HSPs) 介导的细胞耐热性的限制。研究发现,藤黄酸能够双重抑制 HSP70 和 HSP90 的代偿性增加,进而分别与 PTT 和光动力疗法用于肿瘤的协同治疗^[62]。肿瘤细胞中活性氧水平不足和 HSPs 介导的耐热性是影响 PTT 疗效的 2 个关键障碍。研究证实,藤黄酸能够耗尽细胞内谷胱甘肽并阻断 HSP90 的表达,同时增加活性氧水平,并抑制耐热

性从而提高 PTT 疗效^[63]。在藤黄酸协同黑磷量子点用于肿瘤治疗时,其能够与 HSP90 特异性结合并促进细胞凋亡^[64]。此外,在人肝癌 HepG2 细胞上,藤黄酸同样表现出对于 HSP90 的抑制^[65]。进一步研究

发现藤黄酸抑制 HSP90 的作用主要涉及破坏 HSP90 与热休克因子 1 (heat shock factor 1, HSF1) 及 HSP90 和 HSF2 间的相互作用^[66]。

藤黄酸抗肿瘤作用的主要机制见图 1。



ERC-细胞质雌激素受体; VPK1-痘苗蛋白激酶; TNF- α -肿瘤坏死因子- α 。
ERC-cytoplasmic oestrogen receptor; VPK1-vaccinia protein kinase 1; TNF- α -tumor necrosis factor- α .

图 1 藤黄酸的抗肿瘤分子机制

Fig. 1 Antitumor molecular mechanisms of gambogic acid

2 藤黄酸抗肿瘤联合用药策略

近年来研究发现,抗肿瘤联合用药显示出比单一用药更优的治疗效果和更小的安全风险。当前,已有不少研究开始探索藤黄酸与其他药物联合用于肿瘤治疗的方案,以提高对化疗药物的敏感性或减少不良反应(图 2)。概括来说,目前基于藤黄酸的联合用药策略主要包括与化疗药物和天然产物的联合。

2.1 藤黄酸与化疗药物的联合策略

当前,藤黄酸主要与多西他赛、维甲酸-氯查耳酮、吉西他滨、伏立司他、伊立替康、奥沙利铂、顺铂和维拉帕米等化疗药物联合使用,以最大限度发挥抗肿瘤作用。在治疗肺癌骨转移的研究中,藤黄酸能够增强多西他赛对肺癌细胞的治疗作用并在骨转移原位小鼠模型中有效抑制肿瘤转移,进而显著延长小鼠生存期^[67]。在藤黄酸与维甲酸-氯查耳酮的联合中,二者能够协同抑制骨肉瘤细胞增殖并诱导凋亡,但具体分子机制有待进一步深入挖掘^[68]。

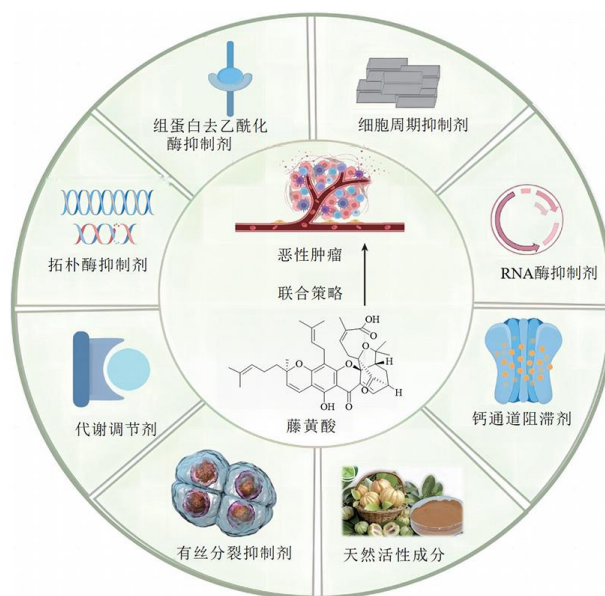


图 2 基于藤黄酸的联合用药策略

Fig. 2 Combined medication strategies based on gambogic acid

吉西他滨的耐药性是制约胰腺癌临床疗效的主要障碍。研究显示, 藤黄酸能够通过增强 Caspase-3/9、Bax 的表达及降低 Bcl-2 表达诱导细胞凋亡。此外, 藤黄酸被证实能够通过抑制 ERK 信号降低核糖核苷酸还原酶亚基-M2 的表达进而逆转吉西他滨耐药性^[69]。CD71 过表达是赋予神经母细胞瘤异质性的重要推手。研究发现, 藤黄酸和伏立司可协同降低 CD71 的表达水平进而抑制神经母细胞瘤生长^[70]。此外, 藤黄酸与奥沙利铂联合用药可通过上调 ATP 酶铜转运蛋白 α (ATPase copper transporting α , ATP7A) 和 ATP7B 水平逆转结直肠癌细胞对奥沙利铂的耐药性^[71]。

2.2 藤黄酸与天然产物的联合策略

近年来, 藤黄酸与多种天然活性成分如雷公藤红素、胡椒碱、姜黄素、人参皂苷 Rb₁ 等已被用于肿瘤联合治疗的策略。雌激素受体 α (estrogen receptor α , ER α)-Y537S 突变体与肿瘤耐药密切相关。研究发现, 藤黄酸和雷公藤红素可作为 ER α -Y537S 突变体的新型拮抗剂, 且二者在联用时表现出优异的协同抗乳腺癌细胞增殖和促凋亡作用^[72]。在藤黄酸和胡椒碱联合用于胆管癌时, 二者可通过外源性和内源性或线粒体介导的途径协同诱导细胞凋亡, 具体表现为 Caspase-3/9 活性的升高和线粒体膜电位的降低^[73]。此外, 藤黄酸与姜黄素的联用显示出对 HepG2 细胞良好的协同抗增殖作用^[74]。在一项关于藤黄酸与人参皂苷 Rb₁ 形成自组装纳米粒的研究中, Luo 等^[75]发现 HSPs 抑制剂藤黄酸能够借助人参皂苷 Rb₁ 的两亲性和膜渗透性顺利进入细胞并与其协同发挥抗肿瘤作用。

3 结语与展望

恶性肿瘤严重危害人类健康, 如何高效治疗肿瘤一直是科学研究的热点问题。尽管目前可通过手术、放疗、化疗等多种策略对肿瘤予以治疗, 但其复发率及药物引起的不良反应仍受到患者广泛诟病。因此, 亟待寻找新型高效低毒的抗肿瘤药物^[76]。天然产物具有高效低毒的优良特性, 在恶性肿瘤治疗中的价值持续受到关注。作为一种具有多重功效的天然成分, 藤黄酸在多种恶性肿瘤中均表现出极具潜力的抗癌特性。因此, 本文从抑制细胞增殖、阻碍肿瘤细胞迁移和侵袭、诱导凋亡和自噬、阻滞细胞周期、抑制血管生成、诱导铁死亡和焦亡、抑制肿瘤炎症微环境、免疫调控等多个方面全面总结了藤黄酸的抗肿瘤作用机制, 并从联合用药的角度

综述了藤黄酸协同其他药物活性成分抗肿瘤的作用和机制, 为藤黄酸在临床肿瘤治疗中的应用研究提供参考。

不同新颖骨架结构的天然产物是新药设计与开发的重要源泉。随着多种交叉学科技术的深度融合, 拥有新骨架结构的天然产物持续推陈出新, 为新药研发提供了丰富的化学结构信息, 同时也构成了极其庞大的天然先导化合物库。化学结构鉴定表明, 藤黄酸由多个环系结构联合而成, 其中 B、C、D 环共同构成了其咕吨酮化学结构, D 环上嵌合着藤黄属特征桥环骨架, B 环则联合了吡喃环 A 环。进一步的研究发现, 藤黄酸分子结构中 B、C 环平面区的 α 、 β -不饱和酮桥环骨架作为藤黄属天然产物的共有结构, 被认为是其发挥抗肿瘤活性的关键骨架基团^[77]。此外, 近年来基于藤黄酸药效骨架为模板开展的相关研究为获取结构新颖、药理活性增强及成药性改善的先导化合物或候选药物提供了重要策略。目前, 藤黄酸的结构修饰研究主要集中于 C-30 羧基和 C-34/39 烯丙基位置。其中, 将脂肪族胺和亲水性链烷醇胺引入 C-30 位的羧基则能够显著改善藤黄酸的溶解性能, 而在 C-34/39 的烯丙基位置引入亲水性脂肪族胺则有利于提高藤黄酸的抗肿瘤活性。总体来说, 以藤黄酸为结构母体进行多维修饰的化合物将极大促进临床抗肿瘤药物的开发。

藤黄酸作为一种天然活性成分, 能够通过多途径靶向肿瘤发生和发展的各个环节。与化学合成药物相比, 其来源广泛, 因而在恶性肿瘤的防治方面呈现出巨大潜力。然而, 藤黄酸作用靶点的广泛性和多条信号通路的复杂网络交错造成其在机制研究方面难以明确核心机制。此外, 藤黄酸众多靶点的交叉和堆叠及体内代谢成分是否也直接或间接地诱导了其不良反应的产生, 仍然值得深入挖掘。因此, 未来应紧巡国际新药研发趋势, 建立关键技术平台充分挖掘藤黄酸体内代谢过程、作用靶点及机制、潜在毒性和产生机制等关键问题, 促进其防治恶性肿瘤的新药创制研发。

此外, 尽管藤黄酸在癌症防治方面优势明显, 但其自身也存在水溶性差、生物利用度低、刺激性强等一系列难以成药的缺陷。近年来, 基于纳米技术的递送平台如脂质体、纳米粒、水凝胶、共聚物、金属有机框架等持续为改善藤黄酸的上述性质赋能, 但这些递送体系仍然面临着负载效率不佳、免疫排斥、快速清除、脱靶效应等多种缺陷, 其原因

可能部分归因于在动物模型水平上进行的药效学评估和机制研究通常不能真正反映人体内在的病理和生理过程。此外,绝大多数研究仅局限于细胞和动物层面,而未能真正实现藤黄酸产品的临床转化。另一方面,藤黄酸纳米制剂和结构修饰产物的安全性也亟需更为深入的药效评价和机制研究。患者来源的肿瘤异种移植(patient-derived tumor xenograft, PDX)模型是将来源于患者的肿瘤组织、原代细胞植入免疫缺陷鼠体内而形成的移植瘤模型,其在病理学、分子生物学及基因水平上保留了绝大多数原代肿瘤的特性如肿瘤的异质性和关键基因的突变等,可更加真实地反映人体内在的病理和生理过程。由于 PDX 模型具备良好的临床疗效预测性,其在新药研发的诸多关键环节如药物靶点筛选、药效学验证及临床试验等方面得到了广泛的应用。因此,未来可借助 PDX 模型、类器官技术及组织胚胎培养等技术从真实世界数据的角度客观评价并验证藤黄酸的疗效和安全性。

药物联合应用一直是抗肿瘤领域的核心用药法则。在传统中医药理论体系中,配伍是临床遣药组方的思想精髓,而在现代医学理论中,不同机制的药物联用是化疗药物抗肿瘤的惯用方式,二者在治疗方案中具有异曲同工之妙。目前,虽然藤黄酸被报道能够与多种化疗药物或天然产物联合用于恶性肿瘤的治疗,但联合用药的药效和机制研究及协同作用评判标准的制定仍有待进一步加强。此外,联合用药的用药剂量和理论指导原则等也迫切需要进行大样本的试验验证,为藤黄酸最大程度地发挥抗癌特性提供更为精确的临床前数据支撑。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(1): 5-29.
- [2] 徐世一, 刘秀波, 陆佳欣, 等. 黄芪活性成分抗肿瘤作用机制的研究进展 [J]. *中草药*, 2022, 53(23): 7613-7623.
- [3] Sun Q, Tao Q, Ming T Q, *et al.* Berberine is a suppressor of Hedgehog signaling cascade in colorectal cancer [J]. *Phytomedicine*, 2023, 114: 154792.
- [4] Yao X X, Chen D Y, Zhao B, *et al.* Acid-degradable hydrogen-generating metal-organic framework for overcoming cancer resistance/metastasis and off-target side effects [J]. *Adv Sci*, 2022, 9(10): e2101965.
- [5] 孙强, 何曼, 张梦, 等. 小檗碱抗肿瘤作用机制的研究进展 [J]. *中草药*, 2021, 52(2): 603-612.
- [6] 李小江, 邬明歆, 孔凡铭, 等. 中药有效成分抗肿瘤活性及作用机制研究进展 [J]. *中草药*, 2020, 51(9): 2587-2592.
- [7] Sun Q, He M, Zhang M, *et al.* Traditional Chinese medicine and colorectal cancer: Implications for drug discovery [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 685002.
- [8] 孙强, 刘茂伦, 任珊, 等. 黄连素抗结直肠癌的作用机制研究进展 [J]. *药学学报*, 2022, 57(2): 343-352.
- [9] 高慧敏, 彭代银, 王雷, 等. 藤黄化学成分和药理作用的研究进展及其质量标志物 (Q-Marker) 预测分析 [J]. *中草药*, 2023, 54(8): 2668-2685.
- [10] Zhou Y Q, Li W C, Zhang X X, *et al.* Global profiling of cellular targets of gambogic acid by quantitative chemical proteomics [J]. *Chem Commun*, 2016, 52(97): 14035-14038.
- [11] Hoch D G, Abegg D, Hannich J T, *et al.* Combined omics approach identifies gambogic acid and related xanthenes as covalent inhibitors of the serine palmitoyltransferase complex [J]. *Cell Chem Biol*, 2020, 27(5): 586-597.
- [12] Banik K, Harsha C, Bordoloi D, *et al.* Therapeutic potential of gambogic acid, a caged xanthone, to target cancer [J]. *Cancer Lett*, 2018, 416: 75-86.
- [13] Li L, Liang X Q, He T, *et al.* Multifunctional light-activatable nanocomplex conducting temperate-heat photothermal therapy to avert excessive inflammation and trigger augmented immunotherapy [J]. *Biomaterials*, 2022, 290: 121815.
- [14] Meyers N W, Karasik A, Kaitany K, *et al.* Gambogic acid and juglone inhibit RNase P through distinct mechanisms [J]. *J Biol Chem*, 2022, 298(12): 102683.
- [15] Luo G X, Jiang S Q, Zhang X, *et al.* Gambogic acid affects ribosomal occurrence in glioma cells by downregulating the phosphoinositide kinase-3/protein kinase B/mammalian target of rapamycin signaling pathway [J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2020, 20(6): 3361-3372.
- [16] Zhu M H, Jiang Y F, Wu H, *et al.* Gambogic acid shows anti-proliferative effects on non-small cell lung cancer (NSCLC) cells by activating reactive oxygen species (ROS)-induced endoplasmic reticulum (ER) stress-mediated apoptosis [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 3983-3988.
- [17] Lin D, Lin X Y, He T L, *et al.* Gambogic acid inhibits the progression of gastric cancer via circRNA_ASAP2/miR-33a-5p/CDK7 axis [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 9221-9233.
- [18] Wang X D, Li Y C, Zhou H H, *et al.* Effect of gambogic acid on miR-199a-3p expression and cell biological

- behavior in colorectal cancer cells [J]. *J Oncol*, 2021, 2021: 5140621.
- [19] Cai A, Xia P F, Zhou X K, *et al.* MiR-1275 targeting SPARC promotes gambogic acid-induced inhibition of gastric cancer [J]. *Biochem Genet*, 2023, 61(6): 2481-2495.
- [20] 曹悦. 藤黄酸对人肺腺癌 A549 细胞上皮-间质转化的影响及机制研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2023.
- [21] Li C Y, Wang Q, Wang X M, *et al.* Gambogic acid exhibits anti-metastatic activity on malignant melanoma mainly through inhibition of PI3K/Akt and ERK signaling pathways [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 864: 172719.
- [22] Gao G Y, Bian Y Z, Qian H Q, *et al.* Gambogic acid regulates the migration and invasion of colorectal cancer via microRNA-21-mediated activation of phosphatase and tensin homolog [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(3): 1758-1765.
- [23] Su S C, Chen Y T, Hsieh Y H, *et al.* Gambogic acid induces HO-1 expression and cell apoptosis through p38 signaling in oral squamous cell carcinoma [J]. *Am J Chin Med*, 2022, 50(6): 1663-1679.
- [24] Peng W, Chen B A. Gambogic acid induces cell apoptosis through endoplasmic reticulum stress triggered inhibition of Akt signaling pathways in extranodal NK/T-cell lymphoma cells [J]. *Chin J Nat Med*, 2018, 16(9): 693-699.
- [25] Vichitsakul K, Laowichuwakonnukul K, Soontornworajit B, *et al.* Anti-proliferation and induction of mitochondria-mediated apoptosis by *Garcinia hanburyi* resin in colorectal cancer cells [J]. *Heliyon*, 2023, 9(6): e16411.
- [26] Liu J X, Fan S H, Xiang Y H, *et al.* Nanoscale features of gambogic acid induced ROS-dependent apoptosis in esophageal cancer cells imaged by atomic force microscopy [J]. *Scanning*, 2022, 2022: 1422185.
- [27] Seo M J, Lee D M, Kim I Y, *et al.* Gambogic acid triggers vacuolization-associated cell death in cancer cells via disruption of thiol proteostasis [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(3): 187.
- [28] Chen L, He M, Zhang M, *et al.* The role of non-coding RNAs in colorectal cancer, with a focus on its autophagy [J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 226: 107868.
- [29] Nassour J, Aguiar L G, Correia A, *et al.* Telomere-to-mitochondria signalling by ZBP1 mediates replicative crisis [J]. *Nature*, 2023, 614(7949): 767-773.
- [30] Ye L J, Zhou J M, Zhao W, *et al.* Gambogic acid-induced autophagy in nonsmall cell lung cancer NCI-H441 cells through a reactive oxygen species pathway [J]. *J Cancer Res Ther*, 2018, 14(Suppl): S942-S947.
- [31] Wang T T, Du J, Kong D X, *et al.* Gambogic acid inhibits proliferation and induces apoptosis of human acute T-cell leukemia cells by inducing autophagy and downregulating β -catenin signaling pathway: Mechanisms underlying the effect of gambogic acid on T-ALL cells [J]. *Oncol Rep*, 2020, 44(4): 1747-1757.
- [32] Wang H C, Zhao Z, Lei S Z, *et al.* Gambogic acid induces autophagy and combines synergistically with chloroquine to suppress pancreatic cancer by increasing the accumulation of reactive oxygen species [J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19: 7.
- [33] Foggetti G, Ottaggio L, Russo D, *et al.* Gambogic acid counteracts mutant p53 stability by inducing autophagy [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2017, 1864(2): 382-392.
- [34] Yan N, Tang B Z, Wang W X. Cell cycle control of nanoplastics internalization in phytoplankton [J]. *ACS Nano*, 2021, 15(7): 12237-12248.
- [35] Niu J, Sun J Y, Liu Y H, *et al.* Gambogic acid lysinate-induced cervical cancer SiHa cells apoptosis *in vitro* and *in vivo* [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2023, 23(11): 1320-1326.
- [36] Xia Z X, Tang Z Y. Network pharmacology analysis and experimental pharmacology study explore the mechanism of gambogic acid against endometrial cancer [J]. *ACS Omega*, 2021, 6(16): 10944-10952.
- [37] Suksen K, Janpipatkul K, Reabroi S, *et al.* Gambogic acid inhibits Wnt/ β -catenin signaling and induces ER stress-mediated apoptosis in human cholangiocarcinoma [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2021, 22(6): 1913-1920.
- [38] Huang J, Zhu X L, Wu Y, *et al.* Combined effects of low-dose gambogic acid and NaI¹³¹ in drug-resistant non-small cell lung cancer cells [J]. *Oncol Lett*, 2021, 22(2): 588.
- [39] Li X, Zhou J B, Wang X, *et al.* New advances in the research of clinical treatment and novel anticancer agents in tumor angiogenesis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 163: 114806.
- [40] Liu Y L, Chen Y C, Lin L F, *et al.* Gambogic acid as a candidate for cancer therapy: A review [J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15: 10385-10399.
- [41] 魏建昌, 曹杰, 杨平, 等. 藤黄酸对结直肠癌 LOVO 细胞增殖和血管生成素样蛋白 4 表达的影响 [J]. 中国医药导报, 2015, 12(11): 4-6.
- [42] Wan L, Zhang Q, Wang S, *et al.* Gambogic acid impairs tumor angiogenesis by targeting YAP/STAT3 signaling axis [J]. *Phytother Res*, 2019, 33(5): 1579-1591.
- [43] 万莉. 藤黄酸对肿瘤血管生物系统的影响及其机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.
- [44] Stockwell B R. Ferroptosis turns 10: Emerging mechanisms, physiological functions, and therapeutic

- applications [J]. *Cell*, 2022, 185(14): 2401-2421.
- [45] Su X M, Cao Y B, Liu Y, *et al.* Localized disruption of redox homeostasis boosting ferroptosis of tumor by hydrogel delivery system [J]. *Mater Today Bio*, 2021, 12: 100154.
- [46] Pan H, Jansson K H, Beshiri M L, *et al.* Gambogic acid inhibits thioredoxin activity and induces ROS-mediated cell death in castration-resistant prostate cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(44): 77181-77194.
- [47] 谢若鑫, 邱剑光, 王德娟, 等. 藤黄酸对肾透明细胞癌凋亡及铁死亡的影响 [J]. *中成药*, 2023, 45(6): 2011-2016.
- [48] Xu H J, Zhang D Y, Wei R, *et al.* Gambogic acid induces pyroptosis of colorectal cancer cells through the GSDME-dependent pathway and elicits an antitumor immune response [J]. *Cancers*, 2022, 14(22): 5505.
- [49] Schmitt M, Greten F R. The inflammatory pathogenesis of colorectal cancer [J]. *Nat Rev Immunol*, 2021, 21(10): 653-667.
- [50] Sun Q, Yang H, Liu M L, *et al.* Berberine suppresses colorectal cancer by regulation of Hedgehog signaling pathway activity and gut microbiota [J]. *Phytomedicine*, 2022, 103: 154227.
- [51] 许娟秀, 吴海根. 藤黄酸通过增加 lncRNA GAS5 水平抑制卵巢癌细胞的增殖、炎症反应和转移标志物表达 [J]. *中成药*, 2021, 43(9): 2504-2508.
- [52] 梅玉献, 陈莎莎. 藤黄酸通过 IGF-1/IRS-1 通路抑制膀胱癌炎症和血管生成的机制研究 [J]. *浙江中西医结合杂志*, 2023, 33(7): 610-616.
- [53] Lyu S, Zhang X, Tu Z Z, *et al.* GPR108 is required for gambogic acid inhibiting NF- κ B signaling in cancer [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 182: 106279.
- [54] He M Y, Roussak K, Ma F Y, *et al.* CD5 expression by dendritic cells directs T cell immunity and sustains immunotherapy responses [J]. *Science*, 2023, 379(6633): eabg2752.
- [55] Casirati G, Cosentino A, Mucci A, *et al.* Epitope editing enables targeted immunotherapy of acute myeloid leukaemia [J]. *Nature*, 2023, 621(7978): 404-414.
- [56] Ren T, Bai X Y, Yang M Z, *et al.* Gambogic acid suppresses nasopharyngeal carcinoma via rewiring molecular network of cancer malignancy and immunosurveillance [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 150: 113012.
- [57] 徐亚杰, 刘彤. 藤黄酸对结肠癌细胞抑制机制及免疫作用研究 [J]. *沈阳药科大学学报*, 2022, 39(5): 541-546.
- [58] Huang F L, Zhang Q, Xiao J, *et al.* Cancer cell membrane-coated gambogic acid nanoparticles for effective anticancer vaccination by activating dendritic cells [J]. *Int J Nanomedicine*, 2023, 18: 2261-2273.
- [59] Shao F P, Zhang M M, Xu L, *et al.* Multiboosting of cancer immunotherapy by a core-shell delivery system [J]. *Mol Pharm*, 2020, 17(1): 338-348.
- [60] Chen X M, Chen D R, Liu H M, *et al.* Local delivery of gambogic acid to improve anti-tumor immunity against oral squamous cell carcinoma [J]. *J Control Release*, 2022, 351: 381-393.
- [61] Ge R L, Yan P N, Liu Y, *et al.* Recent advances and clinical potential of near infrared photothermal conversion materials for photothermal hepatocellular carcinoma therapy [J]. *Adv Funct Materials*, 2023, 33(29): 2301138.
- [62] Liu W T, Di J H, Ma Y, *et al.* Mitochondria-mediated HSP inhibition strategy for enhanced low-temperature photothermal therapy [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2023, 15(22): 26252-26262.
- [63] Wang Y H, Yue C Y, Zhang M Y, *et al.* Dually enhanced phototherapy by gambogic acid and hyperthermia-activated chemotherapy for synergistic breast cancer treatment [J]. *Chem Eng J*, 2023, 452: 139108.
- [64] Chen B Q, Kankala R K, Zhang Y, *et al.* Gambogic acid augments black phosphorus quantum dots (BPQDs)-based synergistic chemo-photothermal therapy through downregulating heat shock protein expression [J]. *Chem Eng J*, 2020, 390: 124312.
- [65] Sun T T, Chen X X, Wang X, *et al.* Enhanced efficacy of photothermal therapy by combining a semiconducting polymer with an inhibitor of a heat shock protein [J]. *Mater Chem Front*, 2019, 3(1): 127-136.
- [66] Pesonen L, Svartsjö S, Bäck V, *et al.* Gambogic acid and gambogenic acid induce a thiol-dependent heat shock response and disrupt the interaction between HSP90 and HSF1 or HSF2 [J]. *Cell Stress Chaperones*, 2021, 26(5): 819-833.
- [67] Zhang S Y, Zhang X Y, Zhang D, *et al.* Synergistic effect of docetaxel and gambogic acid on bone metastasis of lung cancer [J]. *Bull Cancer*, 2023, 110(5): 478-486.
- [68] Liu L, Qi X J, Zhong Z K, *et al.* Nanomedicine-based combination of gambogic acid and retinoic acid chlorochalcone for enhanced anticancer efficacy in osteosarcoma [J]. *Biomedecine Pharmacother*, 2016, 83: 79-84.
- [69] Xia G G, Wang H C, Song Z L, *et al.* Gambogic acid sensitizes gemcitabine efficacy in pancreatic cancer by reducing the expression of ribonucleotide reductase subunit-M2 (RRM2) [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1): 107.
- [70] Bishayee K, Habib K, Sadra A, *et al.* Targeting the

- difficult-to-drug CD71 and MYCN with gambogic acid and vorinostat in a class of neuroblastomas [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2019, 53(1): 258-280.
- [71] Wang Q, Wei J C, Wang C X, *et al.* Gambogic acid reverses oxaliplatin resistance in colorectal cancer by increasing intracellular platinum levels [J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(2): 2366-2372.
- [72] Liu X, Hu Q, Wang W Y, *et al.* A protein-fragment complementation assay reveals that celastrol and gambogic acid suppress ER α mutants in breast cancer [J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 188: 114583.
- [73] Yapasert R, Banjerdpongchai R. Gambogic acid and piperine synergistically induce apoptosis in human cholangiocarcinoma cell via caspase and mitochondria-mediated pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 6288742.
- [74] Wang J L, Guo M R, Lu F F, *et al.* Computer simulation on polymer micelles combined administration of gambogic acid and curcumin as a novel anti-cancer drug carrier [J]. *Nano*, 2021, 16(14): 2150154.
- [75] Luo Z, An J X, Shi W J, *et al.* One step assembly of ginsenoside Rb₁-based nanovehicles with fast cellular transport in photothermal-chemical combined cancer therapy [J]. *Nanotechnology*, 2021, 32(19): 195103.
- [76] Tian Y Y, Ma B B, Yu S Y, *et al.* Clinical antitumor application and pharmacological mechanisms of Dahuang Zhechong Pill [J]. *Chin Herb Med*, 2023, 15(2): 169-180.
- [77] Li M, Su F L, Zhu M T, *et al.* Research progress in the field of gambogic acid and its derivatives as antineoplastic drugs [J]. *Molecules*, 2022, 27(9): 2937.

[责任编辑 赵慧亮]