

苍术中有效成分抗肿瘤作用机制研究进展

严世豪¹, 黎红^{2*}, 赵蓓蓓¹, 龚文慧¹, 辛力¹, 郭静英¹, 郑郁清¹, 张金莲^{1*}

1. 江西中医药大学, 江西 南昌 330004

2. 抚州市中医医院, 江西 抚州 344000

摘要: 苍术为菊科植物茅苍术 *Atractylodes lancea* 或北苍术 *A. chinensis* 的干燥根茎。具有燥湿健脾、祛风散寒之功效, 苍术作为一种传统的中药材, 具有多种药理作用, 其中抗肿瘤作用受到了广泛的关注。现代研究证明, 苍术中萜类、多糖类等化合物能抑制肿瘤细胞的增殖、黏附、侵袭和转移, 诱导细胞凋亡和自噬, 抑制肿瘤血管生成, 阻滞细胞周期和信号转导, 还可通过提高机体免疫功能, 抑制肿瘤的发生发展, 对不同类型的恶性肿瘤均有良好的拮抗作用, 具有多成分、多靶点、多通路的特点。因此, 通过近年来国内外相关文献, 综述了苍术的化学成分组成以及活性成分的抗肿瘤作用机制, 以期为苍术抗肿瘤的深入研究和新药开发提供参考依据。

关键词: 苍术; 抗肿瘤; 萜类; 多糖类; 苍术内酯; 苍术素

中图分类号: R286.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)11-3916-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.11.033

Mechanism of anti-tumor effect of active ingredients of *Atractylodes Rhizoma*

YAN Shihao¹, LI Hong², ZHAO Beibei¹, GONG Wenhui¹, XIN Li¹, GUO Jingying¹, ZHENG Yuqing¹, ZHANG Jinlian¹

1. Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

2. Fuzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 344000, China

Abstract: Cangzhu (*Atractylodes Rhizoma*) is the dried rhizome of *Atractylodes lancea* (Thunb.) DC. or *Atractylodes chinensis* (DC.) Koidz. of Asteraceae. It has the efficacy of drying dampness, strengthening the spleen, dispelling wind and dispersing cold. *Atractylodes Rhizoma*, as a traditional Chinese herbal medicine, has various pharmacological effects, among which the antitumor effect has received wide attention. Modern research has proved that flavonoids, terpenoids, polysaccharides and other compounds of *Atractylodes Rhizoma* can inhibit the proliferation, adhesion, invasion and metastasis of tumor cells, induce apoptosis and autophagy, inhibit tumor angiogenesis, and block cell cycle and signaling. Inhibit tumor development by improving the immune function of the body, and have good antagonistic effects on different types of malignant tumors, with the characteristics of multi-component, multi-target and multi-pathway. Therefore, this paper reviews the chemical composition of *Atractylodes Rhizoma* and the anti-tumor effect mechanism of the active ingredients through the relevant literature at home and abroad in recent years, with a view to providing reference basis for the in-depth study of *Atractylodes Rhizoma*'s anti-tumor and the development of new drugs.

Key words: *Atractylodes Rhizoma*; antitumor; terpenoids; polysaccharides; atractylodes lactones; atractylodin

肿瘤是指体内细胞的异常增生, 可以是良性的或恶性的。良性肿瘤(例如息肉)生长缓慢且通常局限在一个区域, 不会侵犯周围组织或扩散到其他

部位。恶性肿瘤(即癌症)具有侵袭性, 可以快速生长并通过血液或淋巴系统扩散到其他身体部位, 形成远处转移。癌症是一种严重威胁人类健康和生

收稿日期: 2023-10-02

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82060724); 国家自然科学基金资助项目(81560651); 江西省标准化项目(2021B01、2021B02、2023A19); 2022 年江西省高水平本科教学团队《中成药学本科教学团队》(2252201013); 2022 年校级虚拟教研室《临床中医学虚拟教研室》(2252300109); 省重点研究室(KP202203006); 省科技厅重点研发计划项目(20223BBG71001); 抚州市重大技术项目攻关“揭榜挂帅”项目(建昌帮特色饮片炮制工艺及质量标准规范化研究)

作者简介: 严世豪, 硕士研究生, 研究方向为中药炮制。Tel: 13960773330 E-mail: y1097973577@126.com

***通信作者:** 张金莲, 博士, 教授, 从事中药学及中药炮制教学研究。Tel: (0791)87118995 E-mail: jxjzzjl@163.com

黎红, 副主任中药师, 从事中药工作。E-mail: 596017624@qq.com

命的疾病，2020 年全球有 1 930 万新增癌症病例和 1 000 万癌症死亡病例，且我国癌症发病率和死亡率均位居全球第一^[1]。最常见的癌症类型是乳腺癌、肺癌、结直肠癌和前列腺癌。因此，寻找新的抗肿瘤药物，阐明抗肿瘤药物的分子机制，是解决当前临床肿瘤治疗难点的有效策略。中药具有多种有效成分，因其不良反应低、多靶点、多通路等优点，已成为抗肿瘤药物开发的重要来源和研究热点^[2]。目前，常规的肿瘤症治疗方法为手术、放射治疗和化学治疗等，但这些方法往往伴随着较大的不良反应和毒性，而且对某些难治性或复发性肿瘤效果不佳^[3]。因此，寻找有效、低毒的抗肿瘤药物是当前临床研究的重要方向。

苍术是一种常用的中药材，分为茅苍术 *Atractylodes lancea* (Thunb.) DC. 和北苍术 *A. chinensis* (DC.) Koidz.，分别来源于菊科植物茅苍术或北苍术的干燥根茎。苍术具有燥湿健脾、祛风散寒的功效，在《神农本草经》中列为上品^[4]。近年来，苍术在抗微生物、抗炎、抗肿瘤、免疫调节、调节消化系统、心血管系统和神经系统等方面的药理作用受到了广泛关注。苍术中含有挥发油、多糖、倍半萜类、聚乙炔类等^[5]多种化学成分。其中一些成分已经被证实具有抑制或杀伤多种肿瘤细胞的能力，其作用机制涉及诱导凋亡、抑制增殖、迁移、侵袭和转移，以及调控免疫功能等方面^[6]。然而，苍术中的抗肿瘤活性成分及其作用机制尚未完全明确，需要进一步深入地探索和验证。本文通过整理国内外研究文献，对苍术活性成分、

苍术与其他药物联合抗肿瘤及其分子机制进行总结，探讨苍术在抗肿瘤方面的应用规律和思路，为苍术资源的开发利用以及抗肿瘤临床疗法的研究提供理论参考。

1 苍术主要化学成分

茅苍术与北苍术化学成分相似，药理作用也较为相似，目前已从苍术中分离出多种化学成分，主要含有包括萜类、聚乙烯炔类、有机酸类、糖苷类化合物等^[7-8]。苍术主要抗肿瘤化学成分，见图 1。茅苍术与北苍术中主要化学成分如表 1 所示。

2 苍术的抗肿瘤机制

苍术中含有苍术内酯 I、II、III、苍术酮、 β -桉叶醇和苍术素等有效成分，这些成分不仅可以抗炎、抗氧化、抗菌、保肝、降血糖，还可以抗肿瘤^[14-15]。近年来，苍术及其有效成分对肿瘤的抑制作用受到了广泛的关注。研究发现，苍术有效成分对多种肿瘤细胞都有抑制作用，可以通过多种途径和机制影响肿瘤细胞的生长、迁移、侵袭和血管生成，诱导肿瘤细胞的凋亡和自噬，调节肿瘤微环境和免疫系统。

2.1 抑制肿瘤细胞增殖

肿瘤是由于细胞增殖失控而形成的一种疾病^[16]。细胞周期是细胞增殖的基本过程，由细胞周期蛋白 (cyclin, CCN) 和细胞周期蛋白依赖性激酶 (cyclin-dependent kinase, CDK) 复合物共同调控^[17]。干预细胞周期是抑制肿瘤发展的有效策略之一^[18]。Kotawong 等^[19]发现，苍术中的苍术素、苍术内酯 I 和 β -桉叶醇等有效成分可以通过影响肿瘤细胞周期的不同阶段来抑制肿瘤细胞的增殖。这些成分可以

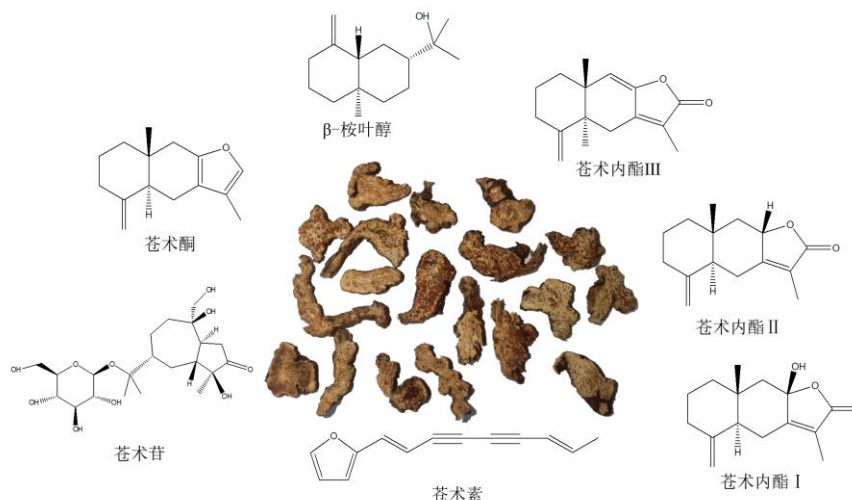


图 1 茅苍术、北苍术主要抗肿瘤成分

Fig. 1 Common antitumor components of *A. lancea* and *A. chinensis*

表 1 苍术主要化学成分

Table 1 Main chemical constituents of *Atractylodis Rhizoma*

分类	化合物名称	植物来源	文献
单萜及倍半萜类	(+)-柠檬烯	北苍术	8
	β-terpinene	茅苍术	8
	茅苍术醇	茅苍术	8
	苍术素	茅苍术、北苍术	9-10
	苍术酮	茅苍术、北苍术	9-12
	苍术内酯III	茅苍术、北苍术	9,13
	苍术内酯II	茅苍术、北苍术	9,13
	二乙酰苍术素醇	茅苍术、北苍术	10
	乙酰苍术素醇	茅苍术、北苍术	10
	β-桉叶醇	茅苍术、北苍术	10
	3β-羟基苍术酮	茅苍术、北苍术	10
	苍术内酯I	茅苍术、北苍术	10
	芹子二烯酮	茅苍术、北苍术	10,12
	木香烯内酯	茅苍术、北苍术	10,12
有机酸类	棕榈酸	茅苍术、北苍术	9-10
	紫丁香苷	茅苍术、北苍术	9-10
	香草酸	茅苍术、北苍术	10
	齐墩果酸	茅苍术、北苍术	10
	肉豆蔻酸	茅苍术、北苍术	10
	十六碳烯酸	茅苍术、北苍术	10
	9,10-环氧-12(Z)-十八碳烯酸	茅苍术、北苍术	11
	(9Z,11E,15Z)-13-羟基-9,11,15-十八碳三烯酸	茅苍术、北苍术	11
	十八碳-9,12-二烯酸	茅苍术、北苍术	11
	十八碳-9-烯酸	茅苍术、北苍术	11
	异绿原酸	茅苍术、北苍术	12
	苹果酸	茅苍术、北苍术	12-13
	阿魏酸	茅苍术、北苍术	12-13
	壬二酸	茅苍术、北苍术	12-13
	三棱酸	茅苍术、北苍术	12-13
糖苷类	肉桂酰奎宁酸	茅苍术、北苍术	13
	苍术苷 E	茅苍术、北苍术	9-10
	苍术苷 I	茅苍术、北苍术	10
	苍术苷 F	茅苍术、北苍术	10
	苍术苷 G	茅苍术、北苍术	10
	二氢紫丁香苷	茅苍术、北苍术	10
	淫羊藿次苷	茅苍术、北苍术	10
	淫羊藿次苷 D1	茅苍术、北苍术	10
	苍术苷 G 2-O-β-D-吡喃葡萄糖苷	茅苍术	11
	(5R,7R,10S)-14-羧基异紫檀醇酮-11-O-β-D-吡喃葡萄糖苷	茅苍术	11
	糖苷		
	奎宁酸	茅苍术、北苍术	13
其他类	L-苯丙氨酸	茅苍术、北苍术	9
	3D-色氨酸	茅苍术、北苍术	9
	邻苯二甲酸二丁酯	茅苍术、北苍术	10
	莰萜亭	茅苍术、北苍术	10
	黄樟素	茅苍术、北苍术	10
	5-羟甲基-2-呋喃甲醛	茅苍术、北苍术	10
	2-(联苯基-4-基)乙醛	茅苍术、北苍术	11
	羟甲香豆素	茅苍术、北苍术	12

通过抑制磷脂酰肌醇-3-羟激酶(phosphatidylinositol 3-hydroxy kinase, PI3K)、磷酸化蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT) 和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路来诱导肿瘤细胞在 G₁ 期停滞; Yu 等^[20]发现苍术内酯 I 通过上调周期蛋白依赖性激酶抑制剂 1A (cyclin-dependent kinase inhibitor 1A, p21) 和下调 cyclinB1、CDK1 和细胞分裂周期 25C 蛋白 (cell division cyclin25, Cdc25c) 等关键分子来抑制肿瘤细胞在 G₂/M 期的进入, 在动物模型中, 苍术内酯 I 可以显著抑制膀胱癌的生长, 且无明显不良反应。Zhang 等^[21]实验发现苍术内酯II可以通过改变结直肠癌细胞内的蛋白表达从而抑制结直肠癌细胞的增殖和活性, 并且还显著增强了结直肠癌细胞的化疗敏感性。Pongsakorn 等^[22]发现, 苍术提取物可以通过抑制细胞外信号调节激酶信号级联 (ERK-signaling cascade, ERK) 信号通路来抑制胆管癌细胞的增殖。ERK 信号通路是一种重要的细胞内信号转导机制, 参与调节细胞生长、分化和凋亡等过程。苍术提取物可以下调 ERK 及其下游分子的表达, 从而抑制胆管癌细胞的生长和增殖, 不同类型的胆管癌细胞对苍术提取物的敏感度不同, 其中人胆管 HuCCT-1 癌细胞最为敏感。

2.2 诱导肿瘤细胞凋亡

细胞凋亡是一种程序性细胞死亡形式, 它通过限制细胞的增殖和分化来维持组织稳态或去除潜在的有害细胞^[23]。目前已知的细胞凋亡途径主要有 3 种, 即外源性途径(死亡受体介导)、内源性途径(线粒体介导)和内质网途径。其中, 线粒体途径是最重要的一种, 它涉及线粒体外膜透化 (outer mitochondrial membrane, MOMP)、细胞色素 C 释放和半胱天冬酶 (cysteine aspartic acid protease, Caspase) 激活^[24]。多项研究发现, 苍术酮可以通过降低线粒体膜电位、提高活性氧水平、抑制 B 细胞淋巴瘤-2 基因 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 表达、促进 BCL2-相关 X 蛋白 (BCL2-associated X protein, Bax) 裂解和 Caspase-3 表达^[25], 以及下调 PI3K/AKT/mTOR 信号通路来诱导肿瘤细胞凋亡^[26]。Narahara 等^[27]研究表明, β -桉叶醇和苍术内酯III^[27]可以通过增加 Caspase-3、Caspase-8、Caspase-9 和 Bax 等凋亡相关蛋白的表达、下调 Bcl-2 表达、释放细胞色素 C 和降低线粒体膜电位来诱导胆管癌细胞凋亡。此外, Li 等^[28]使用 β -桉叶醇处理的白血病

HL60 细胞, 发现 β -桉叶醇可以通过激活 c-JunN 端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路来诱导白血病 HL60 细胞凋亡。Li 等^[29]研究发现, 苍术素可以通过降低 Bcl-2 表达、激活 p53 肿瘤蛋白 (p53 tumor protein, p53)、Bax 和 Caspase-3、-8、-9 等凋亡因子来诱导人乳腺癌 MCF-7 细胞凋亡, 并表现出浓度依赖的毒性效应。Li 等^[30]研究表明, 苍术内酯 I 和苍术内酯II^[31]可以通过与对两面针激酶 2 (Janus kinase 2, JAK2) 直接相互作用而负调节信号传导及转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 磷酸化, 从而抑制其活化, 进而导致糖酵解的抑制和结肠、直肠癌细胞凋亡的诱导。

2.3 抑制肿瘤细胞转移

肿瘤细胞转移是指肿瘤细胞通过血液循环从原发部位转移到其他部位的过程, 这是癌症治疗的难点, 也是癌症死亡的主要原因^[32]。上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 是一种与癌症发生相关的细胞程序, 它使癌细胞具有移动性、侵袭性和抗凋亡能力, 从而促进转移。苍术的一些活性成分具有抑制肿瘤细胞转移的潜在作用, 其机制可能涉及对 EMT 的调控^[33]。Acharya 等^[34]研究发现, β -桉叶醇可以改变 EMT 相关标志物的表达, 从而抑制结肠癌细胞的增殖、迁移和侵袭。同时它还可以影响 PI3K、AKT、p38 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38MAPK) 信号通路, 以及肺癌细胞中的活性氧水平, 从而降低癌细胞的黏附和迁移能力^[35]。麦静怡等^[36]发现苍术酮可以通过抑制 EMT 过程等途径抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭能力, 此外, 苍术酮还可以通过下调基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 的表达从而抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭能力。MMP 是一类能够降解细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的锌依赖性内肽酶, 在癌症进展中的作用与它们参与 ECM 降解以及黏附和细胞骨架蛋白、生长因子、趋化因子的调节和加工有关^[37]。且有动物实验表明, 苍术酮可以明显抑制肝癌生长, 没有明显的毒性。Zhong 等^[38]在观察了苍术多糖在 U-2 OS 人骨肉瘤细胞中对内皮细胞选择素 (endothelial cell selectin, E-Selectin) 和路易斯 X 三糖 (Lewis-X Trisaccharide, LacCer Lex) 的影响, 发现苍术多糖可通过降低 U-2 OS 细胞上的 E-Selectin 抑制 U-2 OS 细胞对人脐静脉内皮细胞

HUVECs 的黏附、迁移和侵袭。肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophages, TAMs) 在促进肿瘤转移中发挥重要作用, Zhang 等^[39]发现苍术内酯 II 可以有效抑制肿瘤细胞极化, 从而抑制肺癌细胞在体内和体外的转移。铁死亡是一种新的细胞死亡模式, 其特征是铁过载导致脂质过氧化而导致膜损伤, 过度的铁死亡会影响肿瘤的转移, 从而抑制肿瘤的进展^[40]。He 等^[41]发现, 苍术素可通过抑制谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 和铁蛋白轻链 (ferritin light chain, FTL) 的表达, 以及上调酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 (acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4) 和转铁蛋白受体 (transferrin receptor, TFR1) 的表达来诱导肝癌 HCCM 细胞的铁死亡。

2.4 诱导肿瘤细胞自噬

细胞自噬是一种分解代谢通路, 能清除不必要的或功能失调的细胞成分并回收代谢底物^[42]。目前已知有 3 种主要的细胞死亡方式: 细胞凋亡 (I 型)、自噬性细胞死亡 (II 型) 和坏死 (III 型)。自噬性细胞死亡是指自噬过程中产生的自噬体过多或过大, 导致细胞质溶解和细胞死亡。自噬体是由双层膜包裹的囊泡, 内含被降解的细胞器和蛋白质。微管相关蛋白 1 轻链 3 (microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3) 是自噬体形成的关键标志物, 它以微管相关蛋白 1A/1B-轻链 3 (microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3-I) 和微管相关蛋白 1 轻链 3 的脂化形式 (lipidated form of microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3-II) 2 种形式存在, LC3-I 转化为 LC3-II 是自噬体形成的必要步骤^[43-44]。Li 等^[29]使用苍术素处理乳腺癌 MCF-7 细胞时发现, 苍术素可以增加 LC3I 向其脂化形式的 LC3II 的转化, 并增加了苺氯素 1 (beclin-1, BECN1) 的表达, 下调了人乳腺癌 MCF-7 细胞中的 p62 蛋白 (p62 protein, p62) 表达, 改变凋亡和自噬相关生物标志物。Acharya 等^[45]研究发现, 苍术素通过调节 PI3K、AKT、mTOR、p38MAPK 信号通路的活性, 可以诱导胆管癌 HuCCT-1 细胞发生自噬, 并抑制其生长、迁移和侵袭, SB202190 (p38MAPK 诱导剂) 和 3-MA (p38MAPK 抑制剂) 分别显著增加和降低苍术素诱导的自噬速率。

2.5 抑制肿瘤血管生成

血管生成本身不会导致恶性肿瘤的形成, 但可以为肿瘤的生长和转移提供条件。肿瘤在发展到一

定阶段后, 需要依赖新生血管来满足其对氧气和营养的增加的需求, 以及排除代谢废物, 因此, 抑制血管生成是一种有效的抗肿瘤策略^[46]。血红素加氧酶 1 (heme oxygenase 1, HO-1) 是一种在肿瘤组织中高表达的酶, 它可以促进肿瘤的血管生成和抗氧化应激, 为肿瘤细胞提供生存优势。因此, 抑制 HO-1 的表达或活性是治疗肿瘤的另一种有效策略之一。Mathema 等^[47]研究发现, 苍术素可以抑制胆管癌 CL6 肿瘤细胞的集落形成和伤口愈合能力, 其机制与抑制 HO-1 的表达、下调信号转导及转录激活蛋白 1/3 (signal transducer and activator of transcription 1/3, STAT1/3) 和核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 的信号通路有关。 β -桉叶醇也具有抑制胆管癌细胞中 HO-1 的表达的能力, 其机制与浓度依赖性地抑制 STAT1/3 和 NF- κ B 信号通路有关^[48]。 β -桉叶醇还可以通过抑制生长因子信号通路中的环磷腺苷效应元件结合蛋白 (cyclic-AMP response binding protein, CREB) 激活来阻断血管生成, 从而抑制肿瘤的发展^[49]。Tsuneki 等^[50]有动物实验表明, β -桉叶醇可以通过激活丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 来刺激大鼠嗜铬细胞瘤细胞中的神经突生长, 且 β -桉叶醇还表现出了体外和体内的抗血管生成活性, 其阻断了由碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF) 或血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 诱导的人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cell, HUVEC) 中 CREB 蛋白的磷酸化, 从而抑制 bFGF 刺激的 HUVEC 迁移和 HUVEC 在基质胶中的管形成。同时, 它还能显著降低小鼠皮下植入的 Matrigel 栓塞和小鼠佐剂诱导的肉芽肿中的血管生成^[51]。

2.6 免疫调节作用

随着肿瘤的发生和发展, 或在接受化疗、放疗等治疗的过程中, 肿瘤患者机体免疫力的显著下降。因此, 调节或刺激机体免疫能力, 可能是一种有效的主动抗癌策略。免疫治疗作为一种新型的抗癌手段, 已经引起了广泛的关注和研究^[52]。巨噬细胞是机体内重要的免疫细胞, 在机体免疫中发挥着重要的作用^[53]。Qin 等^[54]从苍术中分离得到两种多糖成分: 中性多糖和酸性多糖。研究表明, 酸性多糖能够显著地刺激小鼠单核巨噬细胞白血病细胞 (RAW264.7) 细胞的增殖、吞噬能力、NO 产生和细胞因子分泌, 并且呈现出剂量相关性, 而中性多糖

则相对较弱。此外，中性多糖和酸性多糖均能够激活淋巴结 Peyer's patch 细胞中的 T 细胞，并促进集落刺激因子的产生。而酸性多糖也表现出比中性多糖更好的肠道免疫调节活性。吲哚胺-2,3-二氧化酶（indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO）是一种通过犬嘌呤途径氧化分解色氨酸的限速酶，是抗肿瘤免疫治疗中小分子药物开发的潜在目标。IDO 可在肿瘤微环境中通过与许多肿瘤相关的自发炎症和 T 细胞激活而被诱导。Liu 等^[55]研究发现，苍术内酯 I 可以通过下调 Toll 样受体 4/髓样分化蛋白 2 复合物（toll-like receptor 4/myeloid differentiation 2 complex, TLR4/MD-2）的表达，抑制人卵巢癌细胞（EOCSKOV3）中髓样分化主要反应蛋白 88（myeloid differentiation primary response protein 88, MyD88）、NF- κ B、Akt 和 IDO1 的信号通路的活化，从而减少白细胞介素-6（interleukin-6, IL-6）、转化生长因子- β 1（transforming growth factor beta 1, TGF- β 1）、VEGF 和白细胞介素-17A（interleukin-17A, IL-17A）等促进肿瘤免疫逃逸的因子的分泌。同时，还可以降低调节性 T 细胞（Treg 细胞）在肿瘤微环境中的比例，改善 T 淋巴细胞受到 EOCSKOV3 细胞上清液抑制而导致的增殖反应降低和抗肿瘤细胞毒性减弱。Liu 等^[56]研究发现，苍术内酯 III 可以通过直接结合 JAK3 蛋白，从而抑制 γ -干扰素（interferon gamma, IFN- γ ）触发的 JAK3/STAT3 通路，从而达到抑制 IDO 激活的目的。

苍术抗肿瘤成分的潜在分子机制见图 2。对苍术抗肿瘤有效成分及其抗肿瘤作用进行归纳总结，见表 2。

3 联合用药

西医治疗肿瘤的常用手段有手术切除、药物化疗和高能射线放疗等，这些手段去除肿瘤西医的治疗方式更为直接，适合前期控制病情，化疗药物虽然能够杀死肿瘤细胞，但同时也伴有严重的副作用，影响患者的生活质量和治疗效果。中药具有不良反应小、安全性高的特点，因此中药与化疗药物的联合应用被广泛关注和探索^[57]。

阿帕替尼是全球第一个在晚期胃癌被证实安全有效的小分子抗血管生成靶向药物，也是晚期胃癌标准化疗失败后，明显延长生存期的单药。Zhou 等^[58]分析了不同苍术多糖提取方法的影响。比较了热水浸提法、超声浸提法和酶浸提法提取苍术多糖的得率、总糖含量、相对分子质量分布、单糖组成、并测定苍术多糖与阿帕替尼的协同活性。结果发现其中超声浸提法表现出最强的协同作用。这也与超声浸提的苍术多糖相对分子质量小、 β -构型高、半乳糖含量高的事实相一致。Srijwangsa 等^[59]发现， β -桉叶醇可以通过抑制胆管癌细胞和细胞裂解物中的 NAD（P）H 醌氧化还原酶 1 [NAD（P）H quinonedehydrogenase 1, NQO1] 的活性和蛋白表达，增强氟尿嘧啶和多柔比星对细胞迁移的细胞毒性活性和抑制活性。Mai 等^[60]将不同浓度的苍术内酯 I、

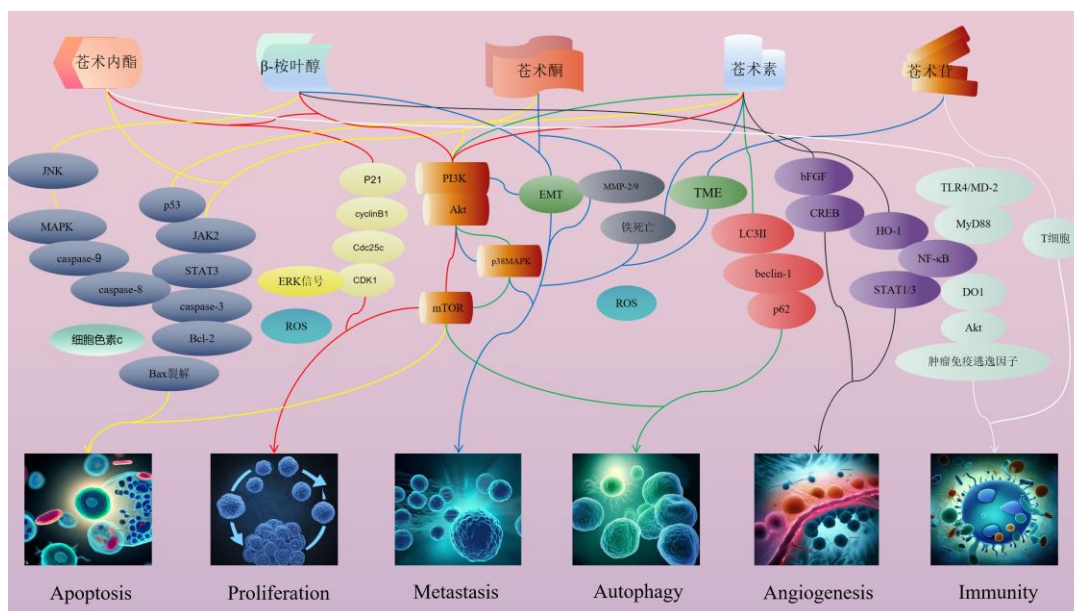


图 2 苍术抗肿瘤活性成分作用机制

Fig. 2 Mechanism of anti-tumor active ingredients of *Atractylodes Rhizoma*

表 2 苍术抗肿瘤活性成分及其作用机制

Table 2 Anti-tumor active ingredients of *Atractylodis Rhizoma* and their anti-tumor mechanism of action

成分	研究对象	半数抑制浓度/实验剂量	作用机制	文献
苍术素	CL6 胆管癌细胞	IC ₅₀ =216.8 μmol·L ⁻¹	抑制 HO-1 的产生, STAT1/3 的磷酸化, 以及 p50、p52 和 p65 蛋白的表达	47
		IC ₅₀ =41.66 μg·mL ⁻¹	PI3K/Akt/mTOR 途径, G ₁ 期细胞周期停滞	19
	MCF-7 乳腺癌细胞	IC ₅₀ =24.54 μmol·L ⁻¹	降低 Bcl-2 表达, 增加 p53、Bax、Caspase-3、Caspase-8、Caspase-9 和 Beclin-1 的表达, 阻断 PI3K/Akt/mTOR 信号通路	29
	Huh7 肝癌细胞	IC ₅₀ =22.36 μmol·L ⁻¹	抑制 GPX4 和 FTL 蛋白的表达, 以及上调 ACSL4 和 TFR1 蛋白的表达	41
	HCCM 肝癌细胞	IC ₅₀ =59.71 μmol·L ⁻¹		
	HuCCT1 胆管癌细胞	IC ₅₀ =234.67~245.33 μmol·L ⁻¹	抑制 PI3K、AKT、mTOR、p38MAPK 的磷酸化, 并增加 Beclin-1 表达和 LC3 转化率	45
β-桉叶醇	CL6 胆管癌细胞	IC ₅₀ =166.75 μmol·L ⁻¹	抑制 STAT1/3 和 NF-κB 信号通路和 HO-1 的产生	48
		IC ₅₀ =39.33 μg·mL ⁻¹	G ₁ 期促进细胞周期停滞, 激活 caspase-3/7	19
	HUVEC 细胞	IC ₅₀ =53.3 μmol/L	抑制 bFG 刺激的 HUVEC 迁移和 HUVEC 在基质胶中的管形成	50
		IC ₅₀ =50~100 μmol·L ⁻¹	阻止 VEGF 诱导的 HUVEC 中 CREB 的磷酸化	51
	白血病 HL60 细胞	IC ₅₀ =35.1 μmol·L ⁻¹	c-JunN 端激酶信号传导控制	28
	A549 人肺癌细胞	IC ₅₀ =38 μmol·L ⁻¹	癌细胞中超氧化物的产生	35
	HT29 结肠癌细胞	IC ₅₀ =97 μmol·L ⁻¹		
	Caco-2 癌细胞	IC ₅₀ =107 μmol·L ⁻¹		
	胆管癌 CCA 细胞系	IC ₅₀ =92.25~185.67 μmol·L ⁻¹	调节 PI3K/AKT 和 p38MAPK 信号通路而抑制 EMT	34
	HCT116 结肠癌细胞	IC ₅₀ =126.8 μmol·L ⁻¹	对 JAK2/STAT3 的阻断	32
苍术内酯I	SW480 结肠癌细胞	IC ₅₀ =97.19 μmol·L ⁻¹		
	RT4 膀胱癌细胞	IC ₅₀ =44.5 μmol·L ⁻¹	上调 p21, 下调 cyclinB1、CDK1 和 Cdc25c, 抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路, G2/M 细胞周期阻滞	20
	5637 膀胱癌细胞	IC ₅₀ =18.4 μmol·L ⁻¹		
	253J 膀胱癌细胞	IC ₅₀ =63.7 μmol·L ⁻¹		
	T-24 膀胱癌细胞	IC ₅₀ =12.8 μmol·L ⁻¹		
	MyD88+EOC 卵巢癌细胞	IC ₅₀ =100 μmol·L ⁻¹	阻断 MD-2/TLR4 复合物介导的 MyD88/NF-κB 信号通路	55
	HCT116 结肠癌细胞	IC ₅₀ =28.13 μg·mL ⁻¹	改变了结肠癌细胞内 XIST、miR、30a、5p 和 ROR1 的蛋白表达	21
	SW620 结肠癌细胞	IC ₅₀ =47.86 μg·mL ⁻¹		
苍术内酯II	Lovo 结肠癌细胞	IC ₅₀ =11.20 μg·mL ⁻¹		
	DU145 前列腺癌细胞	IC ₅₀ =94 μmol·L ⁻¹	对 JAK2/STAT3 的阻断	31
	LNCaP 前列腺癌细胞	IC ₅₀ =100 μmol·L ⁻¹		
	LLC 人肺癌细胞小鼠	50 mg·kg ⁻¹	抑制肿瘤相关巨噬细胞	39
苍术内酯III	LLC 人肺癌细胞	8、16、32 μmol·L ⁻¹	对 JAK3/STAT3 的阻断	56
	HCT-116 结肠癌细胞	IC ₅₀ =120.88 μmol/L	促进 caspase-9 和 caspase-3 的表达, 调控 Bax/Bcl-2 凋亡信号通路。	27
苍术酮	直肠癌 HT29 细胞	IC ₅₀ =30 μg·mL ⁻¹	基因表达下降, 而 PI3K、AKT 和 mTOR 基因和蛋白表达下降	26
	肝癌 HepG2 细胞	IC ₅₀ =26.19 μmol·L ⁻¹	降低线粒体膜电位、增加 ROS 水平、抑制 Bcl-2 表达、促进 Bax 裂解和 caspase-3 表达	25
	肝癌荷瘤小鼠	低、高剂量组分别按照 5、10 mg·kg ⁻¹ 剂量 ig 给药	抑制上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 过程、下调 MMP-2 和 MMP-9 表达	36
苍术乙醇提取物	CL-6 胆管癌细胞	IC ₅₀ =29.77 μg·mL ⁻¹	抑制 ERK 信号分子	22
	HuCCT-1 胆管癌细胞	IC ₅₀ =35.45 μg·mL ⁻¹		
	HuH28 胆管癌细胞	IC ₅₀ =35.32 μg/mL		
苍术苷	RAW264.7 免疫细胞	50~2 000 μg·mL ⁻¹ 呈剂量相关性	促进巨噬细胞增殖作用、NO 和细胞因子的产生	54
	U-2OS 细胞	0.5、1、2 mg·mL ⁻¹ 黏附率为 72.57%、52.86%、48.39%	降低 sLex 的表达, 抑制 U-2OS 细胞对 HUVECs 的黏附、迁移和侵袭	38

硼替佐米以及硼替佐米+苍术内酯 I 作用于 U266 细胞结果研究发现, 苍术内酯可以调节 JAK2/STAT3 通路上的 IL-6、JAK2、STAT3 等基因表达抑制 U266 肿瘤细胞的增殖和促进其凋亡并呈剂量依赖性, 并能与硼替佐米产生协同作用, 当苍术内酯 I 与硼替佐米联合使用时, 可显著增强对 U266 细胞增殖的抑制作用。

紫杉醇是第一个获得批准的草药衍生化疗药物^[61]。并且作为一种已知的 Toll 受体 4 配体 (toll-like receptor 4 ligand, TLR4), 可激活 TLR4/MyD88 依赖性途径, 该通路介导了上皮性卵巢癌的耐药性和肿瘤进展。苍术内酯 I 是一种新型 TLR4 拮抗剂, 通过干扰紫杉醇与人白细胞膜 TLR4 的结合, 来抑制 TLR4 信号传导。Huang 等^[62]研究发现苍术

内酯-I 可以减弱紫杉醇诱导的 IL-6、VEGF 和存活蛋白的蛋白表达,并增强 MyD88 (+) EOC 人卵巢癌细胞的早期凋亡和生长抑制;苍术内酯 I 被发现更加亲和髓样分化蛋白 2 (myeloid differentiation 2, MD-2) 的疏水囊,并通过对接模拟与紫杉醇的结合位点部分重叠,这表明苍术内酯-I 可能阻断 MyD88(+)EOC 细胞中 MD-2 介导的 TLR4/MyD88 依赖性紫杉醇信号传导。因此,苍术内酯-I 可以通过阻断 MD-2 介导的 TLR4/MyD88 信号传导,显著提高 MyD88 (+) EOC 细胞对紫杉醇的反应。

结缔组织生长因子 (connective Tissue Growth Factor, CTGF) 是一种多功能信号调节剂,可通过调节细胞增殖、迁移、侵袭、耐药性和 EMT 来促进癌症的发生、进展和转移。CTGF 还参与大多数节点的肿瘤微环境,包括血管生成、炎症和肿瘤相关成纤维细胞 (cancer-associated fibroblasts, CAFs) 激活^[63]。Wang 等^[64]研究发现,苍术内酯-I 可以下调

三阴性乳腺癌细胞中 CTGF 的表达和分泌。除了通过 CTGF 抑制三阴性乳腺癌细胞迁移外,苍术内酯-I 还下调了成纤维细胞中 CTGF 的表达,降低了乳腺癌细胞将成纤维细胞转化为 CAFs 的能力,从而增加了三阴性乳腺癌细胞对紫杉醇的敏感性。在 小鼠肿瘤模型中,发现苍术内酯-I 治疗可以增强紫杉醇对肿瘤的化疗作用,减少肿瘤向肺和肝的转移。在用苍术内酯-I 与紫杉醇联合治疗的小鼠中,源自接种肿瘤的原代培养的成纤维细胞表达相对较低水平的 CAFs 标志物。

研究表明了苍术内酯-I 可以通过阻断 CTGF 表达和成纤维细胞活化来使三阴性乳腺癌细胞对紫杉醇敏感,还可以通过阻断 MD-2 介导的 TLR4/MyD88 信号传导,显著提高肿瘤细胞对紫杉醇的反应并。这些机制有助于未来研究以确定苍术内酯 I 在临床环境中的价值。对苍术化学成分联合治疗归纳总结,见表 3。

表 3 苍术化学成分联合化疗药物抗肿瘤作用

Table 3 Antitumor effects of chemical constituents of <i>Atractylodis Rhizoma</i> in combination with chemotherapeutic drugs			
联用药物	研究对象	作用效果	文献
苍术中的多糖浸提物+阿帕替尼	胃癌 SGC-7901 细胞	加强阿帕替尼对人胃 SGC-7901 癌细胞的凋亡作用	58
β-桉叶醇+氟尿嘧啶和多柔比星	胆管癌 KKU-100 细胞	增强氟尿嘧啶和多柔比星对细胞迁移的细胞毒性活性和抑制活性	59
硼替佐米+苍术内酯 I	人多发性骨髓 U266 癌细胞	增强对 U266 细胞增殖的抑制作用。	60
苍术内酯 I+紫杉醇	MyD88 (+) EOC 人卵巢癌细胞	提高 MyD88 (+) EOC 细胞对紫杉醇的反应	62
	三阴性乳腺癌 (TNBC) 细胞	TNBC 细胞对紫杉醇敏感	64

4 结语与展望

苍术中含有多种抗肿瘤成分,其中多为倍半萜类成分,如苍术酮、苍术素和苍术内酯等,这些成分多是通过调控 PI3K/Akt/mTOR 通路来发挥抗肿瘤的作用,但作用靶点与方式却各不相同。例如苍术内酯主要通过降低 Akt 的磷酸化水平、上调 Bax 和 Bad 蛋白表达、增加脂质磷酸酶 (PTEN) 活性来抑制该通路进而诱导肿瘤细胞凋亡^[20];β-桉叶醇能通过激活 p27 抑制 cyclinD1 和 CDK4 蛋白表达最终导致细胞周期停滞于 G₁ 期^[9]。这些成分通过多途径、多靶点影响肿瘤细胞的生存、运动、代谢和迁移进而共同发挥抗肿瘤作用。正因为其作用机制的不同,使其各有效成分对不同肿瘤的作用具有一定特异性。因此苍术抗肿瘤活性成分联合化疗药物减副增效在科学研究及临床用药时可根据其作用机制进行选择。目前关于苍术化合物对肿瘤细胞的研究

还存在一些不足之处,如缺乏对不同肿瘤细胞类型和不同剂量的系统比较、缺乏对苍术化合物与其他药物或放化疗的协同作用的评价,以及缺乏对苍术化合物在体内代谢和药效学的深入分析等。

因此,今后还需要加强对苍术化合物抗肿瘤作用的基础和临床研究。后续可以根据苍术有效成分的抗肿瘤作用机制,筛选出具有最强抗肿瘤活性和最低毒性的化合物,作为候选药物进行进一步的优化和改造,提高其药效和安全性;分析苍术中有效成分的药代动力学特征,研究其在体内的吸收、分布、代谢和排泄等过程,确定其最佳的给药途径、剂量和方案,减少其不良反应和药物相互作用;根据苍术中有效成分的药效学特征,研究其对不同类型、分期和分子标志物的肿瘤细胞的作用差异,确定其最适合的治疗对象和指标,提高其个体化和精准化的治疗效果;根据苍术有效成分的协同增效或

拮抗作用,探索其与其他抗癌药物或放化疗的联合应用,实现其对肿瘤细胞的多靶点、多途径和多机制的综合干预,增强其抗肿瘤效能和克服肿瘤耐药性,以期开发新型的抗肿瘤药物提供更多的选择和可能性。

苍术与化疗药物的联合应用被广泛关注和探索。作为苍术的主要成分,现有研究已表明倍半萜类具有显著的抗肿瘤活性,其与化疗药物的联合临床用药有着巨大的潜力。但倍半萜类化合物分子结构中含有多个疏水基团,导致它们的极性较低,难以与水分子形成氢键或静电相互作用,在水中的溶解度小、生物利用度低。随着现代药物研究技术的现代化和多学科的交叉融合,这些问题也可以通过引入基团、采用纳米技术制备纳米载体、采用共晶技术制备倍半萜类化合物的共晶体等方式来提高其水溶性,进而增强其生物利用度。这些技术在药物化学领域已比较成熟,也已逐步应用于临床药物的开发。例如,抗疟活性药物青蒿素同样具有水溶性差应用困难的问题,通过引入羧酸基团,显著提高了其水溶性和生物利用度^[65-66];

此外,共晶体可以改变倍半萜类化合物的晶型和晶格参数,从而降低其结晶度和熔点,增加其自由能和溶解度^[67]。苍术内酯也可通过与尼可替尼(一种具有较高水溶性的抗肿瘤药物)制备共晶体,可以显著提高其水溶性。因此,苍术抗肿瘤有效成分和化疗药物的联合用药在临床环境中的开发和应用具有很高的研究价值。

苍术作为中医临床常用的化湿药。其药性辛、苦、温,归脾、胃、肝经,其苦温燥湿,可以去湿浊、辛温健脾以和脾胃,多用于湿阻中焦证。《本草纲目》中记载苍术:“治湿痰留饮,或挟瘀血成窠囊,及脾湿下流,浊沥带下,滑泻肠风。”晋代陶弘景亦曰苍术能“除恶气,弭灾疹”。中医观点认为,正虚邪积是导致恶性肿瘤发生的原因,即正气内虚,气滞、血瘀、痰结、湿聚、热毒等相互搏结,积聚日久而成有形肿块,可以划分为平衡失调、癌毒形成和正虚邪积3个阶段,其病机是一个连续不断的演化过程。而苍术通过针对这3个阶段消除湿邪、化解癥块、增强正气,在中医治疗恶性肿瘤中同样发挥着重要作用。

与中医治疗方式不同,西医治疗肿瘤的常用手段有手术切除、药物化疗和高能射线放疗等。这与中医中“消癥”不谋而合,只是方式更为直接,对

病灶直接处理以期达到快速消灭肿瘤的目的,适合前期控制病情。中医治疗方式更为温和全面,可以减轻不良反应和痛苦,增强免疫力。因此,在中医理论指导下结合西医治疗肿瘤,可以发挥中西医各自的优势,提高治疗效果,减少不良反应。然而目前中西医结合的理论基础尚不完善,中西医之间存在着理念、语言、方法等方面的差异和障碍,需要加强沟通和协调,建立共同的理论框架和评价标准。

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] 张晓平, 邵骏菁, 马大龙, 等. 天然药物抗肿瘤活性成分及其作用机制研究进展 [J]. *药学报*, 2019, 54(11): 1949-1957.
- [3] 田劭丹, 陈信义. 中医药治疗恶性肿瘤特色与优势 [J]. *现代中医临床*, 2019, 26(2): 8-17.
- [4] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 168-169.
- [5] 关颖丽. 苍术化学成分的现代研究进展 [J]. *人参研究*, 2007, 19(1): 28-29.
- [6] 李涵, 金香环, 赵百慧, 等. 北苍术的化学成分及药理活性的研究进展 [J]. *吉林农业*, 2019(3): 72-73.
- [7] 周洁, 汤维维, 陈君. 基于 UPLC-QTOF-MS/MS 法的茅苍术与北苍术化学成分分析 [J]. *药学与临床研究*, 2020, 28(5): 321-328.
- [8] 王蝉, 赵文燕, 向茜, 等. 基于 HS-GC-MS 考察苍术米泔水漂制前后挥发性成分的变化 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(18): 127-134.
- [9] 邓爱平, 李颖, 吴志涛, 等. 苍术化学成分和药理的研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2016, 41(21): 3904-3913.
- [10] 刘菊燕, 巢建国, 谷巍, 等. 茅苍术水溶性成分的 HPLC 指纹图谱分析 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(4): 44-47.
- [11] 王艺萌, 王知斌, 孙延平, 等. 苍术属植物中倍半萜类化合物化学结构和生物活性研究进展 [J]. *中草药*, 2021, 52(1): 299-309.
- [12] Yan G L, Zou D, Zhang A H, *et al.* UPLC-Q-TOF-MS/MS fingerprinting for rapid identification of the chemical constituents of Ermiao Wan [J]. *Anal Methods*, 2015, 7(3): 846-862.
- [13] Lu J J, Hu X W, Li P, *et al.* Global identification of chemical constituents and rat metabolites of Si-Miao-Wan by liquid chromatography-electrospray ionization/quadrupole time-of-flight mass spectrometry [J]. *Chin J*

- Nat Med*, 2017, 15(7): 550-560.
- [14] 杨光义, 叶方, 刘斌, 等. 苍术多糖的研究进展 [J]. 中国药师, 2014, 17(8): 1393-1395.
 - [15] 李涵, 于妮娜, 孙淑雯, 等. 响应面法优化麸炒北苍术多糖的提取工艺 [J]. 东北农业科学, 2022, 47(3): 156-160.
 - [16] Sherr C J. Cancer cell cycles [J]. *Science*, 1996, 274(5293): 1672-1677.
 - [17] Gao X, Leone G W, Wang H. Cyclin D-CDK4/6 functions in cancer [J]. *Adv Cancer Res*, 2020, 148: 147-169.
 - [18] Otto T, Sicinski P. Cell cycle proteins as promising targets in cancer therapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(2): 93-115.
 - [19] Kotawong K, Chaijaroenkul W, Muhamad P, et al. Cytotoxic activities and effects of atractylodin and β -eudesmol on the cell cycle arrest and apoptosis on cholangiocarcinoma cell line [J]. *J Pharmacol Sci*, 2018, 136(2): 51-56.
 - [20] Yu R, Yu B X, Chen J F, et al. Anti-tumor effects of atractylenolide I on bladder cancer cells [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2016, 35: 40.
 - [21] Pongsakorn M, Luxsana P, Pathanin C, et al. Suppression of cholangiocarcinoma cell growth and proliferation by *Atractylodes lancea* (Thunb) DC. through ERK-signaling cascade. [J]. *APJCP*, 2021, 22(11): 3633-3640.
 - [22] Martviset P, Panrit L, Chantree P, et al. Suppression of cholangiocarcinoma cell growth and proliferation by *Atractylodes lancea* (thunb) DC. through ERK-signaling cascade [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2021, 22(11): 3633-3640.
 - [23] Morana O, Wood W, Gregory C D. The apoptosis paradox in cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1328.
 - [24] Xu X B, Lai Y Y, Hua Z C. Apoptosis and apoptotic body: Disease message and therapeutic target potentials [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(1): BSR20180992.
 - [25] 杨雪丽, 薛建华, 陈天阳, 等. 苍术酮对肝癌 HepG2 细胞活性、凋亡的影响及其相关机制 [J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(11): 2589-2594.
 - [26] 耿玮, 梁巍, 叶智斌, 等. 苍术酮对结直肠癌细胞 HT29 凋亡的机制 [J]. 中成药, 2018, 40(4): 937-940.
 - [27] Narahara C, Sacheng T, Chaijaroenkul W, et al. β -Eudesmol induces the expression of apoptosis pathway proteins in cholangiocarcinoma cell lines [J]. *J Res Med Sci*, 2020, 25: 7.
 - [28] Li Y C, Li T, Miao C X, et al. β -Eudesmol induces JNK-dependent apoptosis through the mitochondrial pathway in HL60 cells [J]. *Phytother Res*, 2013, 27(3): 338-343.
 - [29] Li Z W, Song Y L, Hou W J, et al. Atractylodin induces oxidative stress-mediated apoptosis and autophagy in human breast cancer MCF-7 cells through inhibition of the PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2022, 36(8): e23081.
 - [30] Li Y X, Wang Y P, Liu Z X, et al. Atractylenolide I induces apoptosis and suppresses glycolysis by blocking the JAK2/STAT3 signaling pathway in colorectal cancer cells [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 273.
 - [31] Jing W, Nasser M I, Adlat S, et al. Atractylenolide II induces apoptosis of prostate cancer cells through regulation of AR and JAK2/STAT3 signaling pathways [J]. *Molecules*, 2018, 23(12): 3298.
 - [32] Fu B M. *Tumor Metastasis in the Microcirculation* [M]. Cham: Springer, 2018: 201-218.
 - [33] Mittal V. Epithelial mesenchymal transition in tumor metastasis [J]. *Annu Rev Pathol*, 2018, 13: 395-412.
 - [34] Acharya B, Chajaroenkul W, Na-Bangchang K. β -eudesmol inhibits the migration of cholangiocarcinoma cells by suppressing epithelial-mesenchymal transition via PI3K/AKT and p38MAPK modulation [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2022, 23(8): 2573-2581.
 - [35] Ben Sghaier M, Mousslim M, Pagano A, et al. β -Eudesmol, a sesquiterpene from *Teucrium ramosissimum*, inhibits superoxide production, proliferation, adhesion and migration of human tumor cell [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2016, 46: 227-233.
 - [36] 麦静情, 陈澍, 柯碧莲, 等. 苍术酮对肝癌荷瘤小鼠肿瘤生长、上皮-间充质转化和凋亡标志物表达的影响 [J]. 中医药信息, 2022, 39(6): 28-32.
 - [37] Gonzalez-Avila G, Sommer B, Mendoza-Posada D A, et al. Matrix metalloproteinases participation in the metastatic process and their diagnostic and therapeutic applications in cancer [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2019, 137: 57-83.
 - [38] Zhong K H, Fan S X, Yao S J, et al. A *Atractylodes lancea* polysaccharide inhibits metastasis of human osteosarcoma U-2 OS cells by blocking sialyl Lewis X (sLe^x)/E-selectin binding [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(21): 12789-12798.
 - [39] Zhang R J, Wang Z J, Yu Q Y, et al. Atractylenolide II reverses the influence of lncRNA XIST/miR-30a-5p/ROR1 axis on chemo-resistance of colorectal cancer cells [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23: 26-36.
 - [40] Meng Y F, Cao J D, Li Y D, et al. Emerging role of ferroptosis-related circular RNA in tumor metastasis [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1168458.
 - [41] He Y F, Fang D L, Liang T Y, et al. Atractylodin may induce ferroptosis of human hepatocellular carcinoma cells [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(20): 1535.
 - [42] Noguchi M, Hirata N, Tanaka T, et al. Autophagy as a modulator of cell death machinery [J]. *Cell Death Dis*,

- 2020, 11(7): 517.
- [43] Satoh K, Takemura Y, Satoh M, *et al.* Loss of FYCO1 leads to cataract formation [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 13771.
- [44] Yu B, Zhao Y H, Teng S C, *et al.* Atractylodin alleviates cancer anorexia-cachexia syndrome by regulating NPY through hypothalamic Sirt1/AMPK axis-induced autophagy [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 625: 154-160.
- [45] Acharya B, Chaijaroenkul W, Na-Bangchang K. Atractylodin inhibited the migration and induced autophagy in cholangiocarcinoma cells via PI3K/AKT/mTOR and p38MAPK signalling pathways [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2021, 73(9): 1191-1200.
- [46] Yang Y S, Ma L L, Xu Y M, *et al.* Enalapril overcomes chemoresistance and potentiates antitumor efficacy of 5-FU in colorectal cancer by suppressing proliferation, angiogenesis, and NF- κ B/STAT3-regulated proteins [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(6): 477.
- [47] Mathema V B, Chaijaroenkul W, Na-Bangchang K. Cytotoxic activity and molecular targets of atractylodin in cholangiocarcinoma cells [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2019, 71(2): 185-195.
- [48] Mathema V B, Chaijaroenkul W, Karbwang J, *et al.* Growth inhibitory effect of β -eudesmol on cholangiocarcinoma cells and its potential suppressive effect on heme oxygenase-1 production, STAT1/3 activation, and NF- κ B downregulation [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2017, 44(11): 1145-1154.
- [49] Acharya B, Chaijaroenkul W, Na-Bangchang K. Therapeutic potential and pharmacological activities of β -eudesmol [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2021, 97(4): 984-996.
- [50] Tsuneki H, Ma E L, Kobayashi S, *et al.* Antiangiogenic activity of beta-eudesmol *in vitro* and *in vivo* [J]. *Eur J Pharmacol*, 2005, 512(2/3): 105-115.
- [51] Ma E L, Li Y C, Tsuneki H, *et al.* Beta-eudesmol suppresses tumour growth through inhibition of tumour neovascularisation and tumour cell proliferation [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2008, 10(1/2): 159-167.
- [52] Ribas A, Wolchok J D. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade [J]. *Science*, 2018, 359(6382): 1350-1355.
- [53] DeNardo D G, Ruffell B. Macrophages as regulators of tumour immunity and immunotherapy [J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(6): 369-382.
- [54] Qin J, Wang H Y, Zhuang D, *et al.* Structural characterization and immunoregulatory activity of two polysaccharides from the rhizomes of *Atractylodes lancea* (Thunb.) DC. [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 136: 341-351.
- [55] Liu H, Zhang G N, Huang J M, *et al.* Atractylenolide I modulates ovarian cancer cell-mediated immune-suppression by blocking MD-2/TLR4 complex-mediated MyD88/NF- κ B signaling *in vitro* [J]. *J Transl Med*, 2016, 14(1): 104.
- [56] Liu J B, Chen D, Bao T T, *et al.* The anticancer effects of atractylenolide III associate with the downregulation of Jak3/Stat3-dependent IDO expression [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1505.
- [57] 姚健, 信红亚, 曾贵荣, 等. 中药康莱特联合放化疗对 Lewis 肺癌小鼠的抑瘤作用及机制 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(11): 956-962.
- [58] Zhou P F, Xiao W W, Wang X S, *et al.* A comparison study on polysaccharides extracted from *Atractylodes chinensis* (DC.) Koidz. using different methods: Structural characterization and anti-SGC-7901 effect of combination with apatinib [J]. *Molecules*, 2022, 27(15): 4727.
- [59] Srijiwangsa P, Ponnikorn S, Na-Bangchang K. Effect of β -eudesmol on NQO1 suppression-enhanced sensitivity of cholangiocarcinoma cells to chemotherapeutic agents [J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2018, 19(1): 32.
- [60] 高杨, 刘岩, 丛力宁, 等. 去甲斑蝥素对人黑色素瘤 A375 细胞周期、活性氧自由基及细胞凋亡的影响 [J]. 中国实验血液学杂志, 2020, 28(1): 177-184.
- [61] Yu D L, Lou Z P, Ma F Y, *et al.* The interactions of paclitaxel with tumour microenvironment [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 105: 108555.
- [62] Huang J M, Zhang G N, Shi Y, *et al.* Atractylenolide-I sensitizes human ovarian cancer cells to paclitaxel by blocking activation of TLR4/MyD88-dependent pathway [J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 3840.
- [63] Shen Y W, Zhou Y D, Chen H Z, *et al.* Targeting CTGF in cancer: An emerging therapeutic opportunity [J]. *Trends Cancer*, 2021, 7(6): 511-524.
- [64] Wang M, Li X Z, Zhang M X, *et al.* Atractylenolide-I sensitizes triple-negative breast cancer cells to paclitaxel by blocking CTGF expression and fibroblast activation [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 738534.
- [65] 李英, 虞佩琳, 陈一心, 等. 青蒿素衍生物的合成 [J]. 科学通报, 1979(14): 667-669.
- [66] 王会敏, 王萌. 治疗类风湿性关节炎的中药纳米制剂研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(18): 3908-3916.
- [67] 周新波, 吴素香, 孙梦莹, 等. 中药难溶性有效成分共晶的研究进展 [J]. 中草药, 2016, 47(2): 336-343.

[责任编辑 时圣明]