

## 关黄柏抗肿瘤活性成分及其作用机制研究进展

白洛宁, 李先娜, 孙 晖\*, 闫广利, 孔 玲, 韩 莹, 王喜军\*

黑龙江中医药大学, 经方与现代中药融合创新全国重点实验室, 国家中医药管理局中医方证代谢组学研究中心, 黑龙江哈尔滨 150040

**摘要:** 关黄柏源于芸香科植物黄檗 *Phellodendron amurense* 的干燥树皮, 具有清热燥湿、泻火解毒等功效。现代研究表明, 关黄柏中主要含有生物碱类、萜类、内酯类、黄酮类等多种化合物, 其中小檗碱、木兰碱、黄柏内酯等成分展现出显著的抗炎、抗肿瘤及免疫调节活性, 对前列腺癌、肺癌、肝癌、乳腺癌等恶性肿瘤细胞具有诱导自噬与凋亡, 抑制增殖、迁移和侵袭, 阻滞细胞周期, 调节代谢, 提高机体免疫功能等多重作用。通过对国内外文献进行整合分析, 筛选关黄柏抗肿瘤活性成分, 阐明其抗肿瘤作用机制, 为关黄柏在抗肿瘤领域的开发应用提供参考借鉴, 助力临床抗癌新药研发。

**关键词:** 关黄柏; 抗肿瘤; 小檗碱; 巴马汀; 木兰碱; 黄柏内酯

**中图分类号:** R285; R284 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)24-8664-14

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.24.033

## Research progress on antitumor bioactive compounds and mechanisms of *Phellodendri Amurensis Cortex*

BAI Luoning, LI Xianna, SUN Hui, YAN Guangli, KONG Ling, HAN Ying, WANG Xijun

State Key Laboratory of Integration and Innovation of Classic Formula and Modern Chinese Medicine, Chinmedomics Research Center of National Administration of Traditional Chinese Medicine, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

**Abstract:** Guanhuangbai (*Phellodendri Amurensis Cortex*) is derived from the dried bark of the Rutaceae plant *Phellodendron amurense* Rupr. It has the functions of clearing away heat and dampness, purging fire and detoxifying. Recent studies have demonstrated that *Phellodendri Amurensis Cortex* mainly contains alkaloids, terpenoids, lactones, flavonoids and other compounds, among which berberine, magnoflorine, obaculactone and other components show significant anti-inflammatory, antitumor and immunomodulatory activities. These compounds exhibit multiple effects, including inducing autophagy and apoptosis, inhibiting proliferation, migration and invasion, arresting the cell cycle, regulating metabolism and improving immune function of malignant tumor cells such as prostate cancer, lung cancer, liver cancer and breast cancer. Based on a comprehensive review of domestic and international literature, the antitumor active components of *Phellodendri Amurensis Cortex* were screened, and its anti-tumor mechanism was clarified, so as to provide a reference for the development and application of *Phellodendri Amurensis Cortex* in the anti-tumor field and aid the clinical development of new anticancer drugs.

**Key words:** *Phellodendri Amurensis Cortex*; antitumor; berberine; palmatine; magnoflorine; obaculactone

恶性肿瘤是一种高发病率、高死亡率的疾病, 癌症研究机构 (International Agency for Research on Cancer, IARC) 的最新预测, 2050 年恶性肿瘤新发

收稿日期: 2024-07-13

**基金项目:** 国家自然科学基金青年科学基金项目 (82204690); 中国博士后科学基金第 17 批特别资助项目 (2024T170257); 黑龙江省自然科学基金联合引导项目 (LH2023H069); 黑龙江省中医药经典普及化研究专项课题 (ZYW2022-065); 2022 年度黑龙江省省属高等学校基本科研业务费科研项目 (2022PT03); 2022 年度省教育科学规划重点课题 (GJB1422248); 黑龙江中医药大学科研基金项目 (青年科技创新能力培养计划) (2024XJJ-QNCX012)

**作者简介:** 白洛宁, 硕士研究生, 研究方向为中药药效物质基础。E-mail: bailuoning2024@163.com

**\*通信作者:** 王喜军, 教授, 博士生导师, 从事中药血清药物化学及中医方证代谢组学研究。E-mail: xijunw@sina.com

孙 晖, 教授, 博士生导师, 从事中药体内直接作用物质及中药质量标准研究。E-mail: sunhui7045@163.com

病例数量将比 2020 年增加 77%，凸显了人类在与肿瘤抗争中所面临的巨大压力<sup>[1]</sup>。恶性肿瘤的诱因复杂多样，包括个体的遗传易感性、免疫系统紊乱、营养不良、体内炎症反应及外界环境等诸多因素<sup>[2]</sup>。目前临床对于恶性肿瘤的治疗主要依赖于外科手术切除、放化疗、靶向治疗、免疫治疗、骨髓移植等手段<sup>[3]</sup>。但由于恶性肿瘤早期症状较隐匿，患者常常错过最佳手术治疗时机。同时，放化疗容易引起严重的不良反应和耐药性，且不能根除，极易复发<sup>[4-5]</sup>，使得恶性肿瘤的威胁始终存在。因此，选择一种安全性高、不良反应低、经济性合理的抗肿瘤药物成为突破当前肿瘤治疗瓶颈的关键策略。

中医药在治疗肿瘤方面拥有千年的历史，早在《神农本草经》中便有记载：“海藻：主瘰疬气，颈下核，破散结气，痈肿症瘕坚气，腹中上下鸣，下水十二肿”<sup>[6]</sup>。中医理论将其归于“瘰疬结气”“癌”“岩”的范畴，认为肿瘤是源于虚劳气机郁结，导致机体阴阳失衡所引发的全身性病理反应，治疗强调调畅气机、化痰散结，以达到标本兼治的目的<sup>[7-8]</sup>。多项研究表明，中医药在抗肿瘤方面展现出了显著的增效减毒的效果，能够显著改善患者生存质量，延长生存期<sup>[9]</sup>。因此，开发具有抗肿瘤效果的中药，深入挖掘其抗肿瘤活性成分或成分群，并阐明其抗肿瘤作用机制，对于中药抗肿瘤领域的深入发展及新型抗肿瘤药物的开发具有重要意义。

关黄柏是芸香科植物黄檗 *Phellodendron amurense* Rupr. 的干燥树皮，其性寒、味苦，归肾、膀胱经，具有清热燥湿、泻火除蒸、解毒疗疮的功效，收载于历版《中国药典》<sup>[10-11]</sup>。现已从关黄柏

中分离得到百余种化合物，主要包括生物碱类、萜类、黄酮类、酚酸类、苯丙素类及挥发油等，其中生物碱类和萜类是关黄柏发挥药理作用的主要药效成分<sup>[12]</sup>。现代药理研究表明，关黄柏具有抗肿瘤、抗菌、抗炎、抗氧化、免疫调节等药理活性，其展现出的抗癌潜力在众多药理活性中尤为显著<sup>[13]</sup>。关黄柏多成分、多靶点、多途径协同增效的作用机制与肿瘤发生发展的复杂病理过程相符，能够在肿瘤形成的不同阶段起到干预及治疗作用，相较于其他临床治疗手段，表现出安全性高、不良反应小等优势<sup>[14]</sup>。以关黄柏为主药的中成药包括黄柏口服液、黄柏胶囊等已广泛应用于临床，并受到了国内外学者的高度关注<sup>[15]</sup>。基于 PubMed 文献数据库，使用 Citexs 数据分析平台 (<https://www.citexs.com>)，以 *Phellodendron amurense* Rupr.、Guanhuangbai、*Phellodendri Amurensis Cortex* 和 cancer、tumor、malignancy、neoplasm、carcinoma 为关键词搜索，时间跨度选择 2004 年 5 月至 2024 年 5 月，结果显示，关黄柏及其活性成分在治疗乳腺癌、肝癌、肺癌、前列腺癌等癌症中的研究较多（图 1）。本文通过梳理国内外关黄柏相关报道，对关黄柏的化学成分进行归纳，并筛选出其中重要的活性成分，分析整理了关黄柏及其活性成分发挥抗肿瘤作用的多种机制，旨在为关黄柏的综合利用及抗癌创新药物研发提供参考及科学依据。

### 1 关黄柏的化学成分组成及活性成分筛选

关黄柏是芸香科植物黄檗的干燥树皮，其化学成分复杂。现代研究表明生物碱类、酚类、内酯类、萜类、甾醇类、挥发性成分至关黄柏主要化学成分<sup>[16]</sup>。

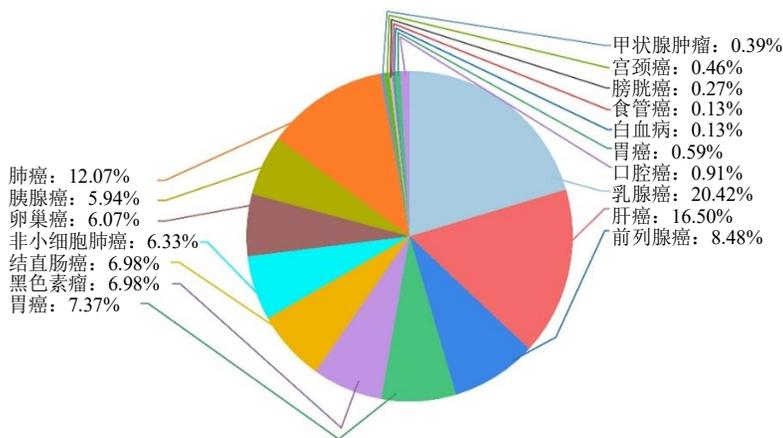


图 1 关黄柏与相关肿瘤疾病研究

Fig. 1 Study on *Phellodendri Amurensis Cortex* and related tumor diseases

基于 TCM Database@Taiwan 数据库 (<http://tcm.cmu.edu.tw/>)、HIT 数据库 (<http://hit2.badd-cao.net/>)、SymMap 数据库 (<http://www.symmap.org/>) 等分析平台及文献检索对关黄柏化学成分进行网络数据分析。截至目前,共筛选出 300 余种关黄柏化学成分。从中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)中检索关黄柏相关化学成分的吸收、分布、代谢、排泄(absorption, distribution, metabolism, excretion, ADME)参数,并根据 TCMSP 官网提供的推荐药物筛选标准,包括口服生物利用度(oral bioavailability, OB)  $\geq 30\%$ 、类药性(drug-likeness, DL)  $\geq 0.18$  进行初步筛选,再结合中国知网(<https://www.cnki.net/>)、PubMed(<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>)、NPASS (<https://bidd.group/NPASS/>) 等以关黄柏(*Phellodendron amurense* Rupr.、Guanhuangbai、*Phellodendri Amurensis Cortex*) 及化学成分

(chemical composition、chemical constituents)、活性成分(bioactive constituents、Chinese herb medicines、effective substances)、成分分析(component analysis、chemical composition analysis)、含量(content、chemical composition content)、肿瘤(tumor、cancer、neoplasm、mass)等为关键词检索,在共 300 余种化学成分中筛选出了 24 个关黄柏潜在的抗肿瘤活性成分,主要集中在生物碱类、萜类、黄酮类、甾醇类<sup>[17-23]</sup>等物质。关黄柏主要化学成分为黄柏酮(1.58~1.62 mg/g)、黄柏碱(2.44~8.66 mg/g)、木兰碱(1.53~1.90 mg/g)、盐酸药根碱(2.04~3.91 mg/g)、盐酸巴马汀(3.14~3.94 mg/g)、盐酸小檗碱(6.41~7.92 mg/g)、黄柏内酯(8.39~12.62 mg/g)等<sup>[24-27]</sup>。关黄柏中多类活性成分协同作用,共同发挥抗肿瘤作用,为关黄柏在肿瘤治疗中的应用提供了广阔的前景,关黄柏抗肿瘤主要活性成分见表 1。

表 1 关黄柏抗肿瘤主要活性成分

Table 1 Main antitumor active ingredients in *Phellodendri Amurensis Cortex*

| 编号 | 活性成分  | 成分类型 | 文献    | 编号 | 活性成分   | 成分类型 | 文献 |
|----|-------|------|-------|----|--------|------|----|
| 1  | 药根碱   | 生物碱类 | 13    | 13 | 黄柏内酯   | 萜类   | 13 |
| 2  | 小檗碱   | 生物碱类 | 14    | 14 | 黄柏酮    | 萜类   | 14 |
| 3  | 巴马汀   | 生物碱类 | 14    | 15 | 尼洛替星   | 萜类   | 17 |
| 4  | 表小檗碱  | 生物碱类 | 14    | 16 | 二氢尼洛替星 | 萜类   | 38 |
| 5  | 小檗红碱  | 生物碱类 | 14    | 17 | 黄柏呈    | 萜类   | 38 |
| 6  | 木兰碱   | 生物碱类 | 28    | 18 | 黄柏昔    | 黄酮类  | 39 |
| 7  | 蝙蝠葛任碱 | 生物碱类 | 29    | 19 | 槲皮素    | 黄酮类  | 39 |
| 8  | 四氢小檗碱 | 生物碱类 | 30-31 | 20 | 黄芩素    | 黄酮类  | 39 |
| 9  | 黄柏碱   | 生物碱类 | 32    | 21 | 汉黄芩素   | 黄酮类  | 39 |
| 10 | 去甲乌药碱 | 生物碱类 | 33-34 | 22 | 豆甾醇    | 甾醇类  | 40 |
| 11 | 盐酸黄柏碱 | 生物碱类 | 35-36 | 23 | 谷甾醇    | 甾醇类  | 40 |
| 12 | 四氢巴马汀 | 生物碱类 | 37    | 24 | 菜油甾醇   | 甾醇类  | 41 |

## 2 关黄柏及其活性成分抗肿瘤作用机制

### 2.1 调控肿瘤细胞周期和增殖

正常的细胞周期是细胞分裂和增殖的基础,由驱动机制和监控机制协同调控。在肿瘤细胞中,这些调控机制往往失去灵敏性或发生基因突变,导致细胞无限增殖,癌症持续恶化<sup>[42-43]</sup>。因此调控肿瘤细胞的周期和增殖是肿瘤治疗的关键。

研究发现,使用 5~10 mg/mL 木兰碱分别处理人非小细胞肺癌细胞 NCI-H1299、人乳腺癌细胞 MDA-MB-468、人脑胶质瘤细胞 T98G 和人横纹肌肉瘤细胞 TE671 48 h 后,采用流式细胞术进行细胞

周期分析,结果显示,木兰碱能够在 DNA 复制阶段中导致 S/G<sub>2</sub> 周期的阻滞,使肿瘤细胞无法进行复制和分裂,从而限制乳腺癌、肺癌、胶质瘤等多种恶性肿瘤的发展进程<sup>[44]</sup>。巴马汀在体外通过靶向抑制极光激酶 A (aurora kinase, AURKA) 的表达,使细胞周期阻滞于 G<sub>2</sub>/M 期,从而抑制人结肠癌 HCT-116、HT-29 和 SW480 细胞增殖,其半数抑制浓度(IC<sub>50</sub>)值分别为 100、500、500 nmol/L;另一方面,巴马汀还能促进促凋亡蛋白 p53 等的表达,增加活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生,多方面综合诱导结肠癌细胞死亡<sup>[45]</sup>。黄柏酮 80

$\mu\text{mol/L}$  在体外通过抑制线粒体膜线粒体融合蛋白 1 (mitofusin 1, Mfn1) 和线粒体融合蛋白 2 (mitofusin 2, Mfn2) 表达及皮质酮合成, 使细胞周期阻滞于  $G_1$  期, 从而抑制小鼠肾上腺皮质瘤 Y1 细胞的增殖<sup>[46]</sup>。黄柏苷 (2 mmol/L) 通过下调细胞周期蛋白激酶 (cyclin-dependent kinases, CDKs) 的表达, 阻滞细胞周期于  $G_2/M$  期, 从而抑制非小细胞肺癌 A549 细胞增殖, 抑制率高达 70.87%<sup>[47]</sup>。关黄柏中的植物甾醇, 以  $\beta$ -谷甾醇最具有代表性, 其通过影响细胞周期蛋白 D1 (cyclin D1) 与细胞分裂周期因子 25 (cell division cycle 25B, CDC25B) 等蛋白表达, 使细胞周期阻滞于  $G_0/G_1$  期、 $G_2/M$  期, 从而抑制肝癌、胃癌、结直肠癌等多种肿瘤细胞增殖<sup>[48]</sup>。关黄柏中的主要活性成分巴马汀能够与骨髓细胞瘤癌基因 (myelocytomatosis viral oncogene homolog, MYC) 基因中的 G-四链体结合, 通过降低 MYC 蛋白的表达, 实现对结肠癌细胞的增殖的干预, 且诱导了细胞凋亡, 100 mmol/L 巴马汀干预结肠癌 HCT116 细胞 24 h 的凋亡率为 28.79%<sup>[49]</sup>。此外, 小檗碱也表现出抑制肿瘤细胞增殖的作用, 研究发现浓度为 10、20、40、80  $\mu\text{mol/L}$  的小檗碱作用于子宫内膜癌 AN3CA 细胞 24、48、72 h 后, 呈浓度和时间相关性抑制细胞生长, 其 72 h 的  $IC_{50}$  为 13.5  $\mu\text{mol/L}$ <sup>[50]</sup>。

## 2.2 诱导肿瘤细胞自噬与凋亡

近年来, 多项研究表明关黄柏及其主要活性成分在诱导肿瘤细胞自噬与凋亡方面具有良好的活性。木兰碱、四氢巴马汀及黄柏碱等均能通过调控自噬与凋亡信号蛋白表达而发挥诱导细胞凋亡作用, 抑制恶性肿瘤的发展与转移。

经过对不同类别肿瘤细胞体外诱导自噬研究发现, 0.1~2.0 mg/mL 木兰碱通过抑制 ROS 的活性, 上调蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路, 从而减低肿瘤细胞的存活信号, 最终触发人肺癌 A549 细胞、人乳腺癌 MCF7 细胞和宫颈癌 HeLa 细胞的自噬凋亡, 其 96 h 的  $IC_{50}$  分别为 1960.8、296.7、315.4  $\mu\text{g/mL}$ <sup>[44]</sup>。四氢巴马汀则通过诱导细胞自噬和改变能量代谢表型, 降低线粒体呼吸活动, 从而削弱人肝癌细胞的能量供应, 抑制其异常增殖<sup>[51]</sup>。

关黄柏的主要活性成分能通过死亡受体介导的外源性途径和线粒体介导的内源性途径诱导癌细胞凋亡<sup>[52-54]</sup>。在细胞外源性凋亡途径中, 死亡受

体激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (cystein-aspartate protease, Caspase) 凋亡信号通路, 激活 Caspase-8, 剪切 Caspase-3 或 B 细胞淋巴瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 家族的促凋亡蛋白 (BH3 interacting domain death agonist, Bid), 从而启动线粒体凋亡途径<sup>[55]</sup>。不同浓度 (10、20、40  $\mu\text{mol/L}$ ) 的盐酸黄柏碱处理胰腺癌 PANC-1 细胞后, 通过激活 Caspase 细胞凋亡信号通路, 调控靶向蛋白 Caspase-3、Caspase-7、Caspase-9, 水解细胞中的蛋白质, 并通过诱导 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax)、多聚 ADP-核糖聚合酶 (poly ADP-ribose polymerase 1, PARP) 表达, 降低 Bcl-2 水平, 使线粒体功能发生障碍, 影响能量代谢, 共同促进癌细胞凋亡<sup>[54]</sup>。此外, 使用 100~500  $\mu\text{g/mL}$  药根碱处理人肝癌 HepG2 细胞 0~90 h, 通过上调 Caspase-3、Caspase-8、Caspase-9 及 Bax 的表达, 下调 Bcl-2 表达, 扰乱细胞生长周期, 减慢增殖速度, 减少肿瘤组织中血管生成, 最终诱导肿瘤细胞的凋亡<sup>[56]</sup>。

在细胞内源性凋亡途径中, Bcl-2 家族蛋白是细胞凋亡调控的主要信号物质, 通过影响线粒体膜通透性, 发挥着抑制与促进细胞凋亡的双重调控作用。Liu 等使用 150、200、250  $\mu\text{mol/L}$  小檗碱处理人宫颈癌 SiHa 和 CaSki 细胞 48 h, 呈剂量相关性抑制细胞活力, 其机制为小檗碱通过降低 Bcl-2 的表达、增加 Bax 和 Caspase-3 的表达, 提高 Bax 与 Bcl-2 的比例, 增加线粒体膜通透性, 导致细胞色素 C (cytochrome c, Cyt-c) 等凋亡因子被释放到胞质中, 从而诱导人宫颈癌细胞凋亡<sup>[57-58]</sup>。巴马汀 (1、5、10  $\mu\text{mol/L}$ ) 能降低非小细胞肺癌细胞中 Bcl-2 和 PARP 蛋白表达, 调控 Bax/Bcl-2 的水平, 引起线粒体功能障碍, 增强顺铂的化疗敏感性, 多途径促进非小细胞肺癌细胞凋亡<sup>[59]</sup>。

## 2.3 抑制肿瘤细胞迁移与侵袭

关黄柏中的有效成分可能通过 2 种机制抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭。首先, 通过抑制上皮间质转化过程来影响肿瘤细胞的迁移和侵袭<sup>[60]</sup>。肖华等<sup>[61]</sup>使用小檗碱 200  $\mu\text{mol/L}$  作用于宫颈癌 CaSki 细胞 24 h 后, 与对照组相比, 迁移率降至 20.69%, 且逆转了 CaSki 细胞的上皮-间充质转化 (epithelial to mesenchymal transition, EMT) 过程, 上调了 E 型钙黏蛋白 (E-cadherin) 的表达, 下调了基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase 9, MMP9)、N 型钙黏蛋白 (N-cadherin) 和波形蛋白 (vimentin) 的表

达, 从而抑制 CC 细胞的迁移和侵袭。此外, 去甲小檗碱也通过下调非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 中 EMT 相关基因蜗牛家族转录抑制因子 1 (Snail)、vimentin 和锌指 E 盒结合同源盒 1 (zinc finger E-box binding homeobox 1, ZEB1), 有效抑制 NSCLC 细胞的迁移<sup>[23]</sup>。陈林等<sup>[62]</sup>发现, 使用黄芩素 2.5、5、10  $\mu\text{mol/L}$  处理人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞后, E-cadherin 表达增加, vimentin 和整合素  $\alpha\text{v}$ 、 $\beta\text{3}$  表达减少, 逆转了细胞 EMT 过程, 从而抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭。其次, 关黄柏中的活性成分还可能通过抑制肿瘤血管生成, 调控肿瘤微环境进而抑制肿瘤的迁移和侵袭<sup>[63]</sup>。小檗碱通过阻断 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) / 细胞外信号调节激酶-环氧化酶 2 (extracellular regulated protein kinases-Cyclooxygenase2, ERK-COX2) 通路抑制肝癌血管生成, 减少肿瘤组织中血液供应, 进而阻断肿瘤组织氧气和营养物质的输送, 抑制肿瘤细胞的生长与转移<sup>[64]</sup>。关黄柏提取物对卵内新生血管的作用检测结果显示血管生成被抑制、血管密度降低, 同时研究证实关黄柏对结肠、宫颈、乳房和肺部的癌细胞系具有细胞毒性以及抗增殖能力, 说明关黄柏具有潜在的抗肿瘤临床应用价值<sup>[65]</sup>。

## 2.4 调节肿瘤细胞代谢

肿瘤细胞的代谢重编程是癌症发展的关键因素之一, 其能够在养分匮乏的环境中获取所需营养来维持其生长<sup>[66]</sup>。因此, 调节肿瘤细胞代谢过程中的关键酶成为当前临床肿瘤治疗的一个重要方向<sup>[67]</sup>。关黄柏中的活性成分通过调节机体的糖代谢、铁代谢、脂代谢、氨基酸代谢等, 来抑制肿瘤细胞的增殖和扩散。

**2.4.1 糖代谢** 肿瘤细胞可以通过有氧糖酵解将葡萄糖分解为乳酸, 导致肿瘤细胞周围环境酸化, 加速细胞生长, 这被称为“Warburg 效应”<sup>[68]</sup>。关黄柏中的木兰碱能够干扰肿瘤的糖酵解过程, 刘璨等<sup>[69]</sup>用木兰碱处理结肠癌 SW480 细胞后, 发现葡萄糖摄取量和乳酸产生量降低, 使酸中毒和肿瘤微环境的酸化程度减轻, 从而抑制癌细胞的生长和扩散。小檗碱可通过上调微小核糖核酸-145 (microRNA-145, miR-145) 的表达, 靶向抑制己糖激酶-2 (hexokinase-2, HK2) 的表达, 使人卵巢癌 SKOV3 细胞糖酵解水平受到抑制<sup>[70]</sup>。此外, Guo 等<sup>[71]</sup>使用三磷酸腺苷发光法和葡萄糖摄取实验分

析了小檗碱对人乳腺癌 MCF7 细胞、人肝癌 HEPG2 细胞和人乳腺癌 Hs 578Bst 细胞的三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 含量和葡萄糖摄取能力的影响, 发现小檗碱通过下调 Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) / 葡萄糖易化扩散转运蛋白 (facilitative glucose transporter, GLUT) 信号通路, 显著抑制细胞 ATP 合成和葡萄糖摄取能力, 逆转 Warburg 效应, 进而发挥抗肿瘤作用。

**2.4.2 铁代谢** 肿瘤细胞的增殖和生长与铁代谢密切相关, 铁的过度积累可促使氧化应激反应, 导致细胞 DNA 损伤, 进而引发肿瘤细胞的异常增殖和突变<sup>[72]</sup>。关黄柏中的黄柏酮能够通过激活核因子-E2 相关因子 2 (nuclearfactor erythroidderived 2-like 2, Nrf2) 来降低  $\text{Fe}^{2+}$  的浓度, 调控铁平衡代谢, 减少  $\text{Fe}^{2+}$  的积累, 降低由铁引发的氧化应激压力, 从而抑制肿瘤细胞的增殖<sup>[73]</sup>。药根碱在浓度为 75  $\mu\text{mol/L}$  时可以通过抑制铁死亡相关基因溶质载体家族 2 成员 3 (solute carrier family 2 member 3, SLC2A3) 和天冬酰胺合成酶 (ASNase, ASNS) 的表达发挥抗癌作用, 显著抑制人结肠癌 SW480 细胞生长<sup>[74]</sup>。

**2.4.3 脂代谢** 脂代谢异常可加速肿瘤细胞的增殖, 进而加速癌症的恶化<sup>[75]</sup>。木兰碱能通过降低肿瘤细胞中支链脂肪酸含量, 逆转脂肪酸  $\beta$ -氧化的代谢异常, 有效抑制前列腺癌 22RV1 细胞的增殖和能量代谢, 其 48 h 和 72 h 的  $\text{IC}_{50}$  值分别为 73.613  $\mu\text{mol/L}$  和 45.455  $\mu\text{mol/L}$ <sup>[76]</sup>。Yan 等<sup>[77]</sup>使用 GC-MS/MS 法对结肠癌 C57BL/6J 小鼠粪便中短链脂肪酸的含量进行检测, 发现小檗碱能通过重建肠道菌群, 改善短链脂肪酸代谢能力, 下调结肠癌的发生率和复发率。

**2.4.4 氨基酸代谢** 氨基酸代谢是肿瘤细胞合成蛋白质的主要方式之一, 其生成的  $\alpha$ -酮酸能够转变为糖类等物质, 为肿瘤细胞的增殖提供能量<sup>[78]</sup>。相较于正常细胞, 肿瘤细胞表现出氨基酸代谢重编程, 其对谷氨酰胺的需求量增加, 这对维持其生长状态至关重要。因此, 抑制谷氨酰胺代谢已成为一种精准治疗癌症的策略<sup>[79-80]</sup>。miR-145-5P 是一种具有肿瘤抑制作用的微小 RNA。肖华等<sup>[61]</sup>发现, 用浓度为 200  $\mu\text{mol/L}$  的小檗碱处理宫颈癌 CaSki 细胞, 与对照组相比, 细胞活力降至 16%, miR-145-5P 的表达上调, 谷氨酰胺消耗量降至 47%; 另一方面,

用 10 mg/kg 剂量的小檗碱给药宫颈癌 CaSki 细胞荷瘤小鼠,可显著提高肿瘤组织中的 miR-145-5p 表达水平,从而抑制癌细胞的增殖。Thu 等<sup>[54]</sup>研究发现,盐酸黄柏碱 20  $\mu\text{mol/L}$  可以通过氨基酸代谢途径抑制胰腺癌 PANC-1 细胞中谷氨酰胺的合成,同时引起 ROS 水平的升高,从而对肿瘤细胞的结构产生损伤,此外,盐酸黄柏碱还导致了线粒体膜电位的去极化,干扰了肿瘤细胞正常的能量代谢,对细胞的生存和增殖产生多方面的影响。这种综合作用使得盐酸黄柏碱成为有潜力的抗肿瘤药物。

## 2.5 免疫调节

近年来,越来越多研究表明关黄柏及其活性成分可通过免疫调节发挥抗肿瘤作用,其机制主要通过调节核因子- $\kappa\text{B}$  (nuclear factor- $\kappa\text{B}$ , NF- $\kappa\text{B}$ ) 通路、磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) /Akt/mTOR 信号通路、MAPK 通路、刺猬 (hedgehog, Hh) 信号通路以及信号转导子和转录激活子 (signal transducer and activator of transcription, STAT) 通路等免疫细胞传递通路,以及调控免疫细胞活性的方式诱导机体的免疫反应,抑制肿瘤细胞的增殖。

### 2.5.1 调节 NF- $\kappa\text{B}$ 通路

NF- $\kappa\text{B}$  通路在细胞的炎症反应、免疫应答、肿瘤生长等过程中发挥重要作用<sup>[81]</sup>。关黄柏提取物 Nexrutine 能够负向调控黏附斑激酶 (focal adhesion kinase, FAK) /信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) /NF- $\kappa\text{B}$  信号通路,抑制增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA)、Cyclin D1、Bcl-2 的表达,同时促进 Bax 的表达,在 2.5~20  $\mu\text{g/mL}$  浓度以剂量相关方式显著抑制胃癌细胞 SGC-7901 和 MGC-803 的活力,在胃癌体内异种移植瘤实验中,给予小鼠 200 mg/kg Nexrutine 21 d 可显著抑制瘤体体积及质量的增加<sup>[82]</sup>。木兰碱 8  $\mu\text{mol/L}$  可抑制乳腺癌 BT474 细胞 NF- $\kappa\text{B}$  信号通路中 RELA 原癌基因 (*RelA*、*p65*) 以及核因子抑制蛋白 (inhibitor of NF- $\kappa\text{B}$ , I $\kappa\text{B}\alpha$ ) 磷酸化,降低肿瘤细胞干性,减缓细胞的增殖速度和成球能力<sup>[83]</sup>。

### 2.5.2 调节 PI3K/Akt/mTOR 通路

PI3K/Akt/mTOR 信号通路是细胞生长代谢和细胞周期调控的核心,能够促使免疫细胞实现增殖和分化<sup>[84]</sup>。该通路的激活与乳腺癌、卵巢癌等多种癌症的发生密切相关,能够导致肿瘤细胞侵袭、转移和耐药

性增加<sup>[85]</sup>。Tak 等<sup>[86]</sup>发现,在人乳腺癌 MCF-7 和 MDA-MB-231 细胞中,小檗碱通过抑制 Akt 磷酸化并降低 Akt 蛋白表达,抑制 Akt 信号通路,导致乳腺癌细胞在 G<sub>1</sub> 期停滞,细胞活性下降,数目减少,进而提高细胞的死亡率。10  $\mu\text{g/mL}$  的黄柏苷与人骨肉瘤细胞 U2OS、Saos-2 共培养 48 h 可导致细胞中 PI3K/Akt/mTOR 信号通路失活,有效抑制细胞活力,并诱导其凋亡<sup>[87]</sup>。氧化巴马汀对乳腺癌细胞 MCF-7、HCC1937、DU4475 和 MDA-MB-231 的细胞增殖有良好的抑制作用,48 h 的 IC<sub>50</sub> 值分别为 40、40、40、80  $\mu\text{mol/L}$ ,其作用机制是通过阻断 PI3K/Akt 信号通路实现的<sup>[88]</sup>。此外,50  $\mu\text{mol/L}$  黄柏酮能够通过抑制 mTOR/核糖体蛋白 S6 (ribosomal protein S6, RPS6) 信号通路,干扰非小细胞肺癌 A549 细胞核糖体的合成,起到抑制肿瘤细胞增殖的作用<sup>[89]</sup>。

### 2.5.3 调节 MAPK 通路

MAPK 通路参与细胞分化、炎症反应和对环境适应的调节,对肿瘤细胞的生长和迁移具有关键影响<sup>[90]</sup>。其异常激活会刺激肿瘤细胞的转移和扩散,而抑制该通路能够增强肿瘤细胞免疫基因诱导<sup>[91-92]</sup>。小檗碱通过干扰人类表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 活性,阻止 EGFR 受体的磷酸化,从而抑制 MAPK 通路的激活,这种作用有助于诱导乳腺癌细胞进入凋亡状态,抑制其不受控制的生长和增殖<sup>[93]</sup>。体外实验证明,绿原酸在 30、50  $\mu\text{mol/L}$  浓度下能够显著增加肺癌 A549 细胞内 p38 MAP 激酶水平,使用 p38 MAP 激酶通路抑制剂能够阻断绿原酸诱导的 Bax 基因增加,表明绿原酸通过影响 p38/MAPK 通路,诱导 Bax 基因增加,从而促进癌细胞 A549 凋亡<sup>[94]</sup>。

### 2.5.4 调节 Hh 通路

Hh 通路与细胞的增殖分化和免疫抑制密切相关,其异常激活与多数癌症有密切联系<sup>[95]</sup>。胰腺星状细胞 (pancreatic stellate cells, PSCs) 参与结缔组织增生反应,诱导胰腺导管腺癌的发生,巴马汀通过抑制 Hh 通路信号传导,下调修补 1 (patched1, PTCH1)、GLI 家族锌指 1 (glioma-associated oncogene1, GLI1) 等蛋白表达,抑制 PSCs 和肿瘤细胞增殖,诱导肿瘤细胞凋亡<sup>[96]</sup>。小檗碱对结直肠癌 HCT116 细胞和 SW480 细胞 Hh 信号传导轴下游的细胞-骨髓细胞瘤致癌基因 (cellular-myelocytomatosis viral oncogene, *c-Myc*) 等表达的抑制呈剂量和时间相关性。此外,在结直肠癌

HCT116 体内异种移植瘤实验中, 小檗碱以 20 mg/kg 剂量干预 21 d 可显著抑制瘤体生长, 抑制 Hh 基因表达, 促进结直肠癌细胞凋亡<sup>[97]</sup>。

**2.5.5 调节 STAT 通路** STAT 信号通路涉及细胞增殖、分化、生存、凋亡和免疫调节等多个生物学过程, 其异常激活可使细胞生长失控, 加速癌症病程<sup>[98]</sup>。在结直肠癌 HCT116 和 SW480 细胞中, 黄柏内酯通过抑制 STAT3 信号传导, 下调多域同源盒转录因子 (homeobox protein NANOG, Nanog) 和 β-连环蛋白 (β-catenin, β-cat) 蛋白的表达, 进而抑制癌细胞干性; 同时, 黄柏内酯 20 μmol/L 在体内下调细胞增殖标志物 (Ki67) 的阳性表达。给予 ApcMin 小鼠 0.05% 黄柏内酯 8 周后, β-cat 转录被抑制, 肠道息肉数量明显减少, 从而抑制肿瘤生长<sup>[99-100]</sup>。小檗碱在鼻咽癌细胞中抑制 IL-6 引发的 STAT3 活化, 在胆管癌细胞中通过降低 STAT3 蛋白水平, 抑制了酪氨酸和丝氨酸的磷酸化, 从而抑制非受体型蛋白酪氨酸激酶 (Janus kinase, JAK) /STAT 通路, 抑制癌细胞的增殖分化<sup>[101]</sup>。

**2.5.6 调节免疫细胞活性** 免疫细胞活性调节已成为重要的抗癌手段<sup>[102]</sup>。关黄柏中的黄柏碱能够抑制巨噬细胞, 破坏谷氨酰胺的代谢, 呈时间和剂量相关性降低 KRAS 突变型胰腺癌异种移植瘤小鼠的肿瘤负荷, 为开发新的胰腺癌治疗策略提供了新思路<sup>[54,103-104]</sup>。M2 型巨噬细胞通常与肿瘤微环境中的免疫抑制状态相关, 其产生的抑制性细胞因子有助于促进肿瘤的逃避免疫检测和生长。Shah 等<sup>[105]</sup>在 B16F10 小鼠黑色素瘤模型中研究了小檗碱对巨噬细胞的影响, 通过流式细胞术和酶联免疫吸附实验 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 证实了小檗碱的介入会影响巨噬细胞的 M2 型极化, 并减少白细胞介素 -10 和转化生长因子 -β (transforming growth factor-β, TGF-β) 的释放。这种作用降低了免疫环境中的抑制性因子, 激活了免疫系统, 有助于机体对抗肿瘤细胞。关黄柏中活性成分通过免疫调节发挥抗癌作用机制见图 2。

**2.6 联合化疗药的增效减毒、增敏作用**

化疗是当前癌症治疗的主要手段之一, 但其副作用和耐药性限制了其疗效。中药联合化疗药的研究已成为当前研究的焦点<sup>[106]</sup>。Zhao 等<sup>[107]</sup>发现 5 μmol/L 的小檗碱对卵巢癌具有抵抗化疗后转移复发的作用, 通过下调化疗后转录因子 GLi1, 减缓细胞迁移和癌症干细胞 (cancer stem cell, CMC) 样特

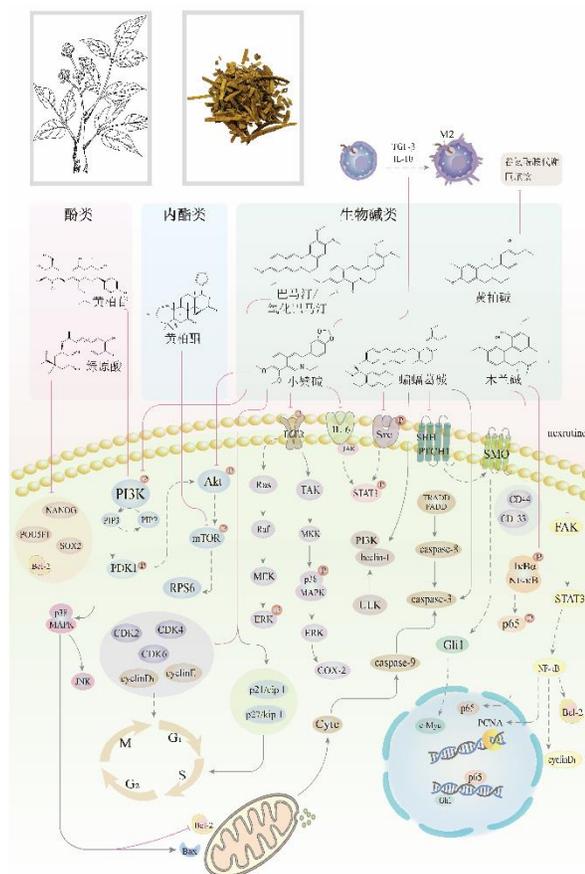


图 2 关黄柏活性成分通过免疫调节抗肿瘤机制  
 Fig. 2 Antitumor mechanism of active ingredients in *Phellodendri Amurensis Cortex* through immunomodulation

征; 该研究证明小檗碱可逆转由化疗药卡铂和依托泊苷引起的 GLi1/原癌基因 B 细胞特异性小鼠白血病病毒插入位点 1 (B-cell-specific moloney murine leukemia virus insertion site 1, BMI1) 通路激活, 有效预防卵巢癌的转移复发。巴马汀 108.20 μg/mL 能增加耐药性乳腺癌细胞对阿霉素 (doxorubicin, DOX) 的敏感性, 显著增加胞内化疗药物含量, 减轻由 DOX 引起的小鼠炎症反应、氧化损伤和心脏毒性<sup>[108-109]</sup>。木兰碱 5 μmol/L 能增加乳腺癌细胞 MCF-7 和 MDA-MB-231 对 DOX 的敏感性, 降低 Bcl-2 的表达, 增强 Caspase-3、9 的表达, 诱导肿瘤细胞自噬凋亡, 且能降低 DOX 对心脏、肝脏等器官的组织毒性<sup>[110-111]</sup>。20 μmol/L 浓度的木兰碱与化疗药顺铂 1 : 1 联合用药后, 产生了协同相加的药理效应, 不仅能够增强骨肉瘤细胞对顺铂的敏感性, 且抑制了骨肉瘤细胞的侵袭和上皮间质转化过程, 增强了对肿瘤的抑制效果<sup>[112-113]</sup>。关黄柏有效成分槲皮素与多种化疗药物联合使用均展现出协同增效作用。槲

皮素与吉西他滨联合用药后，增加了肺癌细胞对吉西他滨的敏感性；与顺铂联合用药，增强了宫颈癌 HeLa 和 SiHa 细胞对顺铂的敏感性；与阿霉素、紫杉醇或长春新碱联合用药，能够降低乳腺癌细胞耐药性<sup>[14]</sup>。

综上所述，关黄柏及其活性成分对已被证实对

多种恶性肿瘤具有较强的抑制作用，其作用机制能够通过调控细胞代谢、诱导肿瘤细胞自噬过程，以及通过调控多条信号通路和免疫环境等，进而影响肿瘤细胞增殖、凋亡、转移与侵袭等多个环节，发挥多成分、多靶点协同抗癌的作用。关黄柏及其活性成分抗癌作用机制见表 2 和图 3。

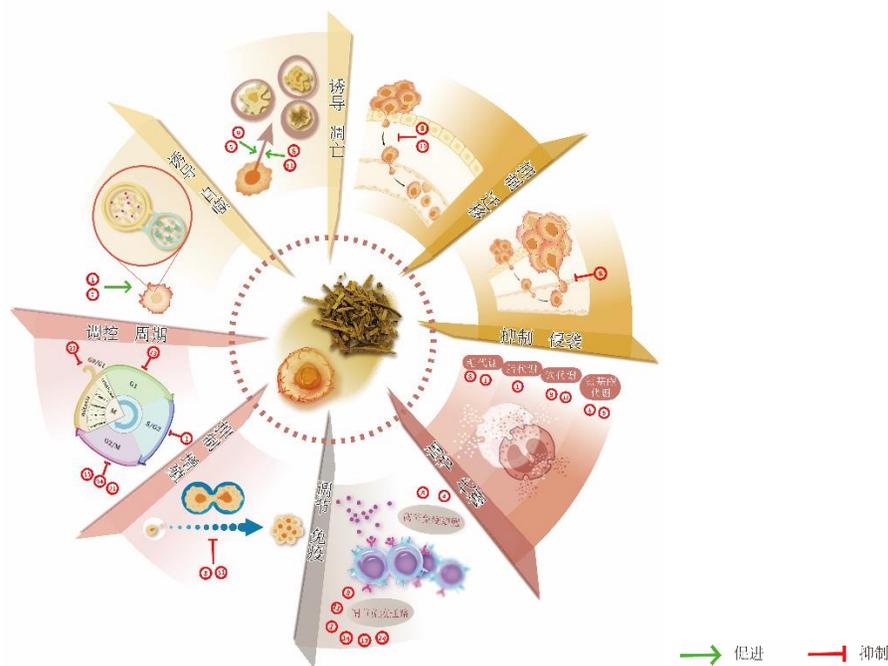
表 2 关黄柏及其活性成分抗肿瘤作用机制

Table 2 Antitumor mechanism of *Phellodendri Amurensis Cortex* and its active components

| 研究对象  | 细胞/动物模型                                     | 剂量   | 作用机制   | 文献  |
|-------|---|--|--|-----|
| 关黄柏   | 人前列腺癌 22RV1 细胞                              | 160、800、1600 mg·kg <sup>-1</sup>                         | 拮抗 α 受体，抑制 GLI 信号传导改变，上调 Caspase-3 的表达，  | 13  |
|       | BALB/c 裸鼠异位瘤模型                              |  | 下调 Bcl-2、AR、PSA、COX-2 的表达  |     |
| 关黄柏   | 人前列腺癌 22RV1 细胞                              | 0.2、1.15、2.3 g·kg <sup>-1</sup>                          | 逆转亚油酸代谢、花生四烯酸代谢、鞘脂类代谢、三羧酸循环、   | 14  |
|       | BALB/c 裸鼠异位瘤模型                              |  | 视黄醇代谢等异常代谢轮廓   |     |
| 小檗碱   | 人宫颈癌 SiHa、CaSki 细胞                          | 150~250 μg·L <sup>-1</sup>                               | 降低 MMP9、N-cadherin 和 Vimentin 的表达，增加 E-cadherin 的表达，抑制 EMT 的发生，上调 Bax、Caspase-3 的表达，   | 56  |
|       |   |  | 下调 Bcl-2 的表达   |     |
|       | 人宫颈癌 CaSki 细胞                               | 200 μmol·L <sup>-1</sup>                                 | 上调 miR-145-5p 表达，抑制谷氨酰胺代谢，抑制 EMT 过程  | 59  |
|       | C57BL/6J 小鼠                                 | 250 mg·kg <sup>-1</sup>                                  | 抑制 p38 MAPK/ERK-COX-2 通路   | 61  |
|       | 人卵巢癌 SKOV3 细胞                               | 40、80 μmol·L <sup>-1</sup>                               | 诱导 TET3/miR-145/HK2 信号通路，抑制 Warburg 效应   | 70  |
|       | 人乳腺癌 MCF7 细胞、人肝癌 HEPG2 细胞、人乳腺癌 HS 578Bst 细胞 | 10~100 μmol·L <sup>-1</sup>                              | 阻滞肿瘤细胞于 G <sub>2</sub> /M 期，下调 Akt/mTOR/GLUT1 信号通路，增强泛素结合酶 E2 与 GLUT1 的相互作用，逆转 Warburg 效应                                    | 71  |
|       | C57BL/6J 小鼠                                 | 50、100 mg·kg <sup>-1</sup>                               | 抑制 TLR4/p-NF-κB/IL-6/p-STAT3 通路，重塑肠道菌群结构，改善短链脂肪酸代谢能力   | 77  |
|       | 人乳腺癌 MCF-7、MDA-MB-231 细胞                    | 20、40、80 μmol·L <sup>-1</sup>                            | 抑制 Akt 磷酸化、降低 Akt 蛋白表达、阻滞肿瘤细胞于 S 期和 G <sub>2</sub> /M 期、上调 p21/cip 1 和 p27/kip 1 的表达、降低细胞周期蛋白 D1、E、CDK 2、CDK 4 和 CDK 6 的蛋白表达 | 84  |
|       | 人乳腺癌 MDA-MB231、MCF-7 细胞                     | 0~100 μmol·L <sup>-1</sup>                               | 抑制 p38、ERK、EGFR 和 Akt 的磷酸化，抑制 MAPK 通路  | 91  |
|       | 人结肠癌 HCT116、SW480 细胞；BALB/c 裸鼠异位瘤模型         | 25~120 μg·mL <sup>-1</sup> ；20、40、80 mg·kg <sup>-1</sup> | 抑制 Hedgehog 信号通路，下调周期蛋白 D1，阻滞肿瘤细胞于 G <sub>0</sub> /G <sub>1</sub> 期  | 95  |
| 去甲小檗碱 | 小鼠黑色素瘤 B16F10 细胞；C57BL/6 小鼠异位瘤模型            | 10 μmol·L <sup>-1</sup> ；10 m·kg <sup>-1</sup>           | 抑制 IL-6、STAT-3、IL-10、CD206、pSTAT-1 的表达，增加 MHC-II 和 CD40 表达，促进巨噬细胞 M2/M1 偏移   | 103 |
|       | 人肺癌 A549、NCI-H1299；BEAS-2B 细胞；小鼠异位瘤模型       | 0、20、40 μmol·L <sup>-1</sup> ；50 mg·kg <sup>-1</sup>     | 抑制 c-Myc/HIF-1α 通路，降低 Snail、Vimentin 和 ZEB-1 表达，抑制 EMT 过程，诱导细胞周期阻滞和细胞衰老  | 21  |
| 巴马汀   | 人结肠癌 HCT-116、HT-29、SW480 细胞                 | 0-1128 μmol·L <sup>-1</sup>                              | 抑制极光激酶 A 的表达，阻滞肿瘤细胞于 G <sub>2</sub> /M 期，抑制 Bcl-x1、Bcl-2 蛋白水平，促进 p53、p73、Caspase 3、9 的表达                                     | 42  |
|       | 人结肠癌 HCT116 细胞                              | 100 mmol·L <sup>-1</sup>                                 | 抑制 MYC 蛋白的表达，促进细胞凋亡  | 43  |
|       | 人肺癌 A549 细胞                                 | 5、10 μmol·L <sup>-1</sup>                                | 降低 Bcl-2 和 PARP 蛋白表达   | 57  |
| 药根碱   | 人肝癌 HepG2 细胞                                | 100~500 μg·mL <sup>-1</sup>                              | 上调 Caspase-3、8、9 及 Bax 的表达，下调 Bcl-2 表达   | 54  |
|       | 人结肠癌 SW480 细胞                               | 12.5~75 μmol·L <sup>-1</sup>                             | 抑制铁死亡 SLC2A3 和 ASNS 基因表达，抑制细胞增殖  | 72  |
| 木兰碱   | 人肺癌 A549 细胞、人乳腺癌 MCF7 细胞和宫颈癌 HeLa 细胞等       | 0.1~2 mg·mL <sup>-1</sup>                                | 诱导 Akt/mTOR 和 p38 信号通路，阻滞肿瘤细胞于 S/G <sub>2</sub> 期，诱导凋亡   | 36  |
|       | 人结肠癌 SW480 细胞                               | 0~40 μmol·L <sup>-1</sup>                                | 抑制 ROS/KRAS/AMPK 信号通路，下调 CD133 的表达，抑制糖酵解过程   | 67  |
|       | 人前列腺癌 22RV1 细胞                              | 5~160 μmol·L <sup>-1</sup>                               | 抑制脂代谢异常及肿瘤营养供给   | 74  |
| 黄柏碱   | 人乳腺癌 BT474 细胞                               | 2、4、8 μmol·L <sup>-1</sup>                               | 抑制 p-p65 以及 p-IκBα 蛋白表达，抑制 NF-κB 通路的激活；抑制 CD44、CD133 的蛋白表达，抑制细胞干性  | 81  |
|       | 人胰腺癌 PANC-1、MiaPaCa-2、BxPC-3；BALB/c 裸鼠异位瘤模型 | 5~40 μmol·L <sup>-1</sup> ；30、60 mg·kg <sup>-1</sup>     | 上调 Bax、Caspase-3、7、9 和 PARP 的表达，下调 Bcl-2 表达，抑制巨噬细胞，降低细胞内谷氨酰胺水平   | 52  |

表 2 (续)

| 研究对象 | 细胞/动物模型                             | 剂量  | 作用机制   | 文献  |
|------|-------------------------------------|---|--|-----|
| 黄柏内酯 | 结直肠癌 HCT116、SW480 细胞                | 10~60 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$                                     | 抑制 STAT3 磷酸化, 抑制癌细胞干性  | 99  |
|      | ApcMin 小鼠                           | 0.05%   | 抑制 $\beta$ -catenin 转录, 抑制细胞增殖   | 100 |
| 黄柏苷  | 人骨肉瘤 U2OS、Saos-2 细胞; BALB/c 裸鼠异位瘤模型 | 0 ~ 10 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ; 50 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ | 抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路, 抑制细胞活力  | 85  |
|      | 人非小细胞肺癌 A549 细胞                     | 2 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$   | 下调 CDKs 表达, 阻滞肿瘤细胞于 G2/M 期   | 47  |
| 绿原酸  | 人肺癌 A549 细胞                         | 0~50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$                                      | 降低 BCL-2、NANOG、POU5F1 和 SOX2 表达、诱导 Bax、p38 MAPK 和 JNK 表达                             | 92  |
| 黄芩素  | 人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞                  | 2.5、5、10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$                                  | 上调 E-cadherin 蛋白表达, 下调 vimentin、整合素 $\alpha\text{v}$ 、 $\beta\text{3}$ 表达, 逆转 EMT 过程 | 62  |
| 黄柏酮  | Y1 小鼠肾上腺皮质瘤细胞                       | 80 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  | 抑制线粒体膜 Mfn1、Mfn2 蛋白表达、抑制皮质酮合成, 阻滞肿瘤细胞于 G <sub>1</sub> 期                              | 46  |
|      | 人非小细胞肺癌 A549 细胞                     | 50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  | 抑制 RPS6 蛋白磷酸化, 抑制 mTOR/RPS6 通路, 抑制细胞核糖体的合成   | 89  |



序号与表 1 一致。

Serial numbers are consistent with those in Table 1.

图 3 关黄柏及其活性成分抗肿瘤作用机制

Fig. 3 Anti-tumor mechanisms of *Phellodendri Amurensis Cortex* and its active components

### 3 结语与展望

根据国家癌症中心与 IARC 联合测算的数据, 2022 年中国新发恶性肿瘤病例数量达 482.47 万例, 新发恶性肿瘤死亡数量达 257.42 万例<sup>[115]</sup>。当前临床治疗方式存在副作用较大, 易复发等问题, 治疗效果也有待提高<sup>[116]</sup>。在这一背景下, 关黄柏以其多样的活性成分和多重作用机制在胰腺癌、前列腺癌、乳腺癌、宫颈癌、肺癌等多种癌症中展现出显著的抗肿瘤活性而备受关注, 其抗肿瘤作用具有疗

效确切、安全性高、毒副作用低等优势, 以关黄柏为主药的中药方剂联合化疗药使用, 能够有效降低化疗药物的毒性和耐药性, 同时增强肿瘤细胞对化疗药物的敏感性<sup>[65,117]</sup>。

本文对近年来国内外相关文献进行梳理总结, 发现关黄柏中生物碱类、内酯类等成分是其发挥抗炎、抗肿瘤作用的主要药效物质群, 其中小檗碱、药根碱、黄柏内酯、黄柏酮等是其主要活性成分。本文综述了关黄柏各活性成分抗肿瘤的作用机制:

通过抑制 STAT3/NF- $\kappa$ B 途径和 AURKA、MYC 蛋白表达,促进 p53 表达等抑制肿瘤细胞周期和增殖;通过诱导 Akt 途径,促进 Beclin-1 蛋白表达等,诱导肿瘤细胞自噬;通过死亡受体途径和线粒体途径诱导肿瘤细胞凋亡;通过抑制 EMT 过程和抑制 p38 MAPK 通路等从而阻断肿瘤血管生成来抑制癌细胞迁移与侵袭。关黄柏活性成分除调控细胞周期和增殖,诱导细胞自噬与凋亡,抑制细胞迁移与侵袭作用外,还能够调控细胞代谢及多条免疫信号通路和影响免疫细胞活性,协同重塑肿瘤微环境,抑制肿瘤细胞扩散与转移,具有显著的潜在优势及开发价值。

大量实验研究表明关黄柏中的化学成分具有广泛的抗肿瘤作用。然而药物成分在体内吸收、代谢等复杂生物转化过程中存在潜在相互作用,因此关黄柏中的活性成分是否能被有效吸收并靶向肿瘤组织以实现其生物活性,仍是亟待解决的问题。因此,未来需要应用多种属动物模型对关黄柏抗肿瘤活性成分进行系统比较研究,深入挖掘其发挥抗肿瘤作用有效状态下的分子机制,比较各活性成分对关黄柏整体抗肿瘤作用的贡献度,从细胞、分子、动物等多层面验证其活性并阐释作用机制,揭示关黄柏多途径、多靶点协同抗肿瘤作用的科学内涵,有助于促使其更广泛地应用于临床肿瘤治疗,从而为抗肿瘤新药研发提供依据,推动中医药传承、创新和高质量发展。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

[1] Global cancer burden growing, amidst mounting need for services [J]. *Saudi Med J*, 2024, 45(3): 326-327.

[2] Wu S, Zhu W, Thompson P, et al. Evaluating intrinsic and non-intrinsic cancer risk factors [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 3490.

[3] Hiam-Galvez K J, Allen B M, Spitzer M H. Systemic immunity in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(6): 345-359.

[4] Dare A J, Bayle A, Hatoqai A, et al. Ensuring global access to cancer medicines: A generational call to action [J]. *Cancer Discov*, 2023, 13(2): 269-274.

[5] Brouquet A, Bachet J B, Huguet F, et al. NORAD01-GRECCAR16 multicenter phase III non-inferiority randomized trial comparing preoperative modified FOLFIRINOX without irradiation to radiochemotherapy for resectable locally advanced rectal cancer (intergroup

FRENCH-GRECCAR-PRODIGE trial) [J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 485.

[6] 魏·吴普等述. 清·孙星衍, 孙冯翼辑. 神农本草经 (三卷) [M]. 新 1 版. 北京: 人民卫生出版社, 1963: 41.

[7] 杨丹, 李敏, 方明治. 从癌症中医治疗原则探讨中药逆转结肠癌多药耐药性 [J]. *实用中医内科杂志*, 2024, 38(2): 141-143.

[8] 姜菊玲, 刘瑞, 郑红刚, 等. 基于中医药现代化抗肿瘤中药新药研发策略探讨和思考 [J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(1): 50-55.

[9] Yao C L, Zhang J Q, Li J Y, et al. Traditional Chinese medicine (TCM) as a source of new anticancer drugs [J]. *Nat Prod Rep*, 2021, 38(9): 1618-1633.

[10] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 153.

[11] 中国药典 [S]. 一部. 2015: 146.

[12] Chen Y, Zhang Z, Zhang Y, et al. A new method for simultaneous determination of phenolic acids, alkaloids and limonoids in *Phellodendri amurensis* cortex [J]. *Molecules*, 2019, 24(4): 709.

[13] Li X N, Zhang A H, Wang M J, et al. Screening the active compounds of *Phellodendri Amurensis Cortex* for treating prostate cancer by high-throughput chinmedomics [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 46234.

[14] 李先娜. 基于中医方证代谢组学的关黄柏抗前列腺癌药效物质基础及作用机制研究 [D]. 黑龙江中医药大学, 2017

[15] 李先娜, 孙晖, 金爽, 等. 关黄柏历史沿革及产业发展现状与策略探析 [J]. *中南药学*, 2023, 21(11): 2996-3002.

[16] Feng Y, Zheng Y G, Xin X D, et al. Study on chemical constituents and fingerprints of *Phellodendron amurense* Rupr. based on ultra-performance liquid chromatography-quadrupole-time-of-flight-mass spectrometry [J]. *J Sep Sci*, 2023, 46(17): e2300151.

[17] 冯媛, 牛敏格, 张清清. 关黄柏化学成分与药理活性研究进展 [J]. *中国现代中药*, 2021, 23(08): 1486-1498.

[18] 李先宽, 冯杉, 郑艳超, 等. 黄柏与关黄柏的化学成分及生物活性研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2019, 42(5): 1033-1037.

[19] 路舜, 崔红倩, 申远. 黄柏与关黄柏化学成分及药理作用研究进展 [J]. *新乡医学院学报*, 2023, 40(5): 478-482.

[20] 文珊珊, 李萍, 高雯. 基于 UHPLC-IM-Q-TOF-MS 的黄柏和关黄柏生物碱类成分分析 [J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(12): 3294-3307.

[21] 李道政, 鄂环宇, 丁国钰. 基于高效液相色谱-串联质谱和分子网络联合应用技术快速鉴定川黄柏和关黄柏中的化学成分 [J]. *中南药学*, 2023, 21(9): 2373-2378.

- [22] 冯媛, 郭龙, 常雅晴, 等. 基于指纹图谱和多成分含量测定的关黄柏及川黄柏差异性研究 [J]. 中草药, 2022, 53(16): 5179-5184.
- [23] Liu J F, Huang X F, Liu D D, *et al.* Demethyleneberberine induces cell cycle arrest and cellular senescence of NSCLC cells via c-Myc/HIF-1 $\alpha$  pathway [J]. *Phytomedicine*, 2021, 91: 153678.
- [24] 刘璇, 陈剑锋, 张司舵, 等. 高效液相色谱法测定关黄柏叶中黄柏酮的含量 [J]. 广东化工, 2023, 50(15): 165-166.
- [25] 陈志鸿. 川黄柏、关黄柏及其标准提取物的质量控制研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2020.
- [26] 张超. 关黄柏不同炮制品中黄柏酮与黄柏内酯的含量测定 [J]. 中药材, 2013, 36(2): 205-208.
- [27] 廉莲, 万国盛, 贾伟利, 等. HPLC 同时测定黄柏中 6 种化学成分含量 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(2): 94-97.
- [28] Mari G, Catalani S, Antonini E, *et al.* Synthesis and biological evaluation of novel heteroring-annulated pyrrolino-tetrahydroberberine analogues as antioxidant agents [J]. *Bioorg Med Chem*, 2018, 26(18): 5037-5044.
- [29] Han B J, Cao G Y, Jia L Y, *et al.* Cardioprotective effects of tetrahydropalmatine on acute myocardial infarction in rats [J]. *Am J Chin Med*, 2022, 50(7): 1887-1904.
- [30] Wang M M, Xia H M, Yang X Y, *et al.* Berberine hydrochloride-loaded liposomes gel: Preparation, characterization and antioxidant activity [J]. *Ind J Pharm Edu Res*, 2023, 57(1): 74-82.
- [31] Sun H, Wang H Y, Zhang A H, *et al.* Metabolic biomarkers of nonbacterial prostatitis, and the treatment evaluation of *Phellodendri Amurensis Cortex* and its main components [A] // Wang X J, Zhang A H, Sun H. *Chinmedomics* [M]. Amsterdam: Elsevier, 2015: 327-346.
- [32] Zhong F R, Chen Y, Chen J, *et al.* Jatrorrhizine: A review of sources, pharmacology, pharmacokinetics and toxicity [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 783127.
- [33] Xiao Y P, Deng J L, Li C M, *et al.* Epiberberine ameliorated diabetic nephropathy by inactivating the angiotensinogen (Agt) to repress TGF $\beta$ /Smad2 pathway [J]. *Phytomedicine*, 2021, 83: 153488.
- [34] Wei C M, Shi M N, Wang Z, *et al.* Epiberberine inhibits bone metastatic breast cancer-induced osteolysis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 327: 118039.
- [35] Erhan S E, Părvu A E, Ciorîță A, *et al.* Chemical composition and anti-inflammatory effect of *Phellodendron amurense* Rupr. stem bark extract [J]. *Not Bot Horti Agrobo*, 2023, 51(3): 13306.
- [36] Lian B L, Hu Y N, Zhang X G, *et al.* Research progress in main alkaloids of *Phellodendron amurense* Rupr. [J]. *Bot Res*, 2014, 3(1): 14-18.
- [37] Chen D T, Rao W, Shen X, *et al.* Pharmacological effects of higenamine based on signalling pathways and mechanism of action [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 981048.
- [38] Yan C, Zhang Y D, Wang X H, *et al.* Tirucallane-type triterpenoids from the fruits of *Phellodendron chinense* Schneid. and their cytotoxic activities [J]. *Fitoterapia*, 2016, 113: 132-138.
- [39] Tang M S, Xie X, Yi P J, *et al.* Integrating network pharmacology with molecular docking to unravel the active compounds and potential mechanism of Simiao Pill treating rheumatoid arthritis [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 5786053.
- [40] Plat J, Strandberg T E, Gylling H. Intestinal cholesterol and phytosterol absorption and the risk of coronary artery disease [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(3): 281-282.
- [41] Fan Y N, Zhang Z Q, Yao C S, *et al.* Amurensin H, a derivative from resveratrol, ameliorates lipopolysaccharide/cigarette smoke-induced airway inflammation by blocking the syk/NF- $\kappa$ B pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1157.
- [42] Liu F, Qu R F, Yang L M, *et al.* Circular RNA controls tumor occurrence and development via cell cycle regulation [J]. *Oncotargets Ther*, 2022, 15: 993-1009.
- [43] Wu G H, Xing Z, Tran E J, *et al.* DDX5 helicase resolves G-quadruplex and is involved in MYC gene transcriptional activation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(41): 20453-20461.
- [44] Okon E, Kukula-Koch W, Halasa M, *et al.* Magnoflorine-isolation and the anticancer potential against NCI-H1299 lung, MDA-MB-468 breast, T98G glioma, and TE671 rhabdomyosarcoma cancer cells [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(11): 1532.
- [45] Liu X J, Zhang Y R, Wu S Q, *et al.* Palmatine induces G<sub>2</sub>/M phase arrest and mitochondrial-associated pathway apoptosis in colon cancer cells by targeting AURKA [J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 175: 113933.
- [46] 谢海纳, 潘志强. 黄柏酮通过影响线粒体功能抑制肾上腺皮质瘤细胞皮质酮合成的研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2021, 37(2): 251-257.
- [47] 郭鹤云. 黄柏苷及绿原酸诱导 A549 细胞凋亡机制的研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2017.
- [48] 张文文, 向施, 陈慧, 等.  $\beta$ -谷甾醇对肿瘤的防治作用及其机制研究进展 [J]. 医药导报, 2024, 43(5): 757-761.
- [49] 温丽娜, 李建辉, 石汉平. 巴马汀结合 MYC G-四链体

- 干预结肠癌细胞增殖和凋亡的作用及分子机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(21): 98-104.
- [50] 姜玉婷, 孙雯雯, 李佳, 等. 小檗碱对低分化子宫内膜腺癌细胞 AN3CA 的抑制作用研究 [J]. 中国医药科学, 2022, 12(23): 23-26.
- [51] 尹逊哲, 刘作家, 汪劲. 延胡索乙素通过线粒体活性氧调控能量代谢表型转换促进人肝细胞癌凋亡 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(23): 6494-6504.
- [52] Liu J J, Wu F Z, Wang M H, *et al.* Caspase-3-responsive fluorescent/photoacoustic imaging of tumor apoptosis [J]. *Anal Chem*, 2023, 95(25): 9404-9408.
- [53] Carneiro B A, El-Deiry W S. Targeting apoptosis in cancer therapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(7): 395-417.
- [54] Thu P M, Zheng Z G, Zhou Y P, *et al.* Phellodendrine chloride suppresses proliferation of KRAS mutated pancreatic cancer cells through inhibition of nutrients uptake via macropinocytosis [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 850: 23-34.
- [55] Green D R. The death receptor pathway of apoptosis [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2022, 14(2): a041053.
- [56] Rolle J, Asante D O, Kok-Fong L L, *et al.* Jatrorrhizine: A review of its pharmacological effects [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2021, 73(6): 709-719.
- [57] Dadsena S, King L E, García-Sáez A J. Apoptosis regulation at the mitochondria membrane level [J]. *Biochim Biophys Acta Biomembr*, 2021, 1863(12): 183716.
- [58] Liu L P, Sun L, Zheng J, *et al.* Berberine modulates Keratin 17 to inhibit cervical cancer cell viability and metastasis [J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2021, 41(6): 521-531.
- [59] 黄亮, 黄旭, 张冠男. 巴马汀对 BRAF/KRAS 突变非小细胞肺癌细胞增殖凋亡和顺铂敏感性的影响 [J]. 河北医学, 2022, 28(8): 1247-1251.
- [60] Yang J, Antin P, Berx G, *et al.* Guidelines and definitions for research on epithelial-mesenchymal transition [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(6): 341-352.
- [61] 肖华, 梁永钢, 张春艳, 等. 小檗碱通过上调 miR-145-5p 抑制宫颈癌细胞的增殖、侵袭、迁移和谷氨酰胺代谢 [J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(22): 4058-4063.
- [62] 陈林, 梁秋果, 吉杨丹, 等. 黄芩素对人乳腺癌细胞系 MDA-MB-231 侵袭、迁移、上皮间充质转化的调控作用及其机制 [J]. 山东医药, 2024, 64(06): 10-13.
- [63] Cuypers A, Truong A C K, Becker L M, *et al.* Tumor vessel co-option: The past & the future [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 965277.
- [64] Luo Y, Tian G Y, Zhuang Z J, *et al.* Berberine prevents non-alcoholic steatohepatitis-derived hepatocellular carcinoma by inhibiting inflammation and angiogenesis in mice [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(5): 2668-2682.
- [65] Balážová L, Kurhajec S, Kello M, *et al.* Antiproliferative effect of *Phellodendron amurense* rupestris based on angiogenesis [J]. *Life*, 2022, 12(5): 767.
- [66] Geng Y K, Wang M, Wu Z Y, *et al.* Research progress of circRNA in malignant tumour metabolic reprogramming [J]. *RNA Biol*, 2023, 20(1): 641-651.
- [67] Stine Z E, Schug Z T, Salvino J M, *et al.* Targeting cancer metabolism in the era of precision oncology [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(2): 141-162.
- [68] 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.
- [69] 刘璨, 刘艾鑫, 姜昌镐. 木兰花碱通过 ROS/KRAS/AMPK 抑制结直肠癌 sw480 细胞干性特征和糖酵解 [J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(3): 344-347.
- [70] Li J, Zou Y L, Pei M L, *et al.* Berberine inhibits the Warburg effect through TET3/miR-145/HK2 pathways in ovarian cancer cells [J]. *J Cancer*, 2021, 12(1): 207-216.
- [71] Guo X H, Jiang S S, Zhang L L, *et al.* Berberine exerts its antineoplastic effects by reversing the Warburg effect via downregulation of the Akt/mTOR/GLUT1 signaling pathway [J]. *Oncol Rep*, 2021, 46(6): 253.
- [72] Wang D. Progress in the study of ferroptosis in cancer treatment: State-of-the-Art [J]. *Chem Biol Interact*, 2023, 371: 110348.
- [73] Li J, Deng S H, Li J, *et al.* Obacunone alleviates ferroptosis during lipopolysaccharide-induced acute lung injury by upregulating Nrf2-dependent antioxidant responses [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2022, 27(1): 29.
- [74] Huang L Y, Sha Y, Liang W K, *et al.* High-throughput sequencing reveals Jatrorrhizine inhibits colorectal cancer growth by ferroptosis-related genes [J]. *BMC Med Genomics*, 2023, 16(1): 217.
- [75] Chang X, Xing P. Identification of a novel lipid metabolism-related gene signature within the tumour immune microenvironment for breast cancer [J]. *Lipids Health Dis*, 2022, 21(1): 43.
- [76] 张天雷, 邱时, 李先娜, 等. 基于细胞代谢组学技术的关黄柏潜在有效成分木兰花碱对前列腺癌细胞的治疗作用研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2016, 18(10): 1740-1748.
- [77] Yan S H, Chang J Y, Hao X H, *et al.* Berberine regulates short-chain fatty acid metabolism and alleviates the colitis-associated colorectal tumorigenesis through remodeling intestinal flora [J]. *Phytomedicine*, 2022, 102: 154217.
- [78] Sivanand S, Vander Heiden M G. Emerging roles for

- branched-chain amino acid metabolism in cancer [J]. *Cancer Cell*, 2020, 37(2): 147-156.
- [79] Jin J, Byun J K, Choi Y K, *et al.* Targeting glutamine metabolism as a therapeutic strategy for cancer [J]. *Exp Mol Med*, 2023, 55(4): 706-715.
- [80] Wang M. Preferential glutamine uptake in cancer cells [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2021, 17(6): 368.
- [81] Rastogi S, Aldosary S, Saedan A S, *et al.* NF- $\kappa$ B mediated regulation of tumor cell proliferation in hypoxic microenvironment [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1108915.
- [82] Zhuang K, Guo H Q, Tang H L, *et al.* Suppression of FAK by nexrutine inhibits gastric cancer progression [J]. *Life Sci*, 2020, 257: 118100.
- [83] 仲美儒, 金颖, 周宪春. 木兰花碱对乳腺癌细胞 BT474 增殖和干性的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2020, 31(6): 1315-1317.
- [84] Glaviano A, Foo A S C, Lam H Y, *et al.* PI3K/AKT/mTOR signaling transduction pathway and targeted therapies in cancer [J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 138.
- [85] Shariati M, Meric-Bernstam F. Targeting AKT for cancer therapy [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2019, 28(11): 977-988.
- [86] Tak J, Sabarwal A, Shyanti R K, *et al.* Berberine enhances posttranslational protein stability of p21/cip1 in breast cancer cells via down-regulation of Akt [J]. *Mol Cell Biochem*, 2019, 458(1/2): 49-59.
- [87] Zhang H Z, Jiang H J, Zhang H X, *et al.* Anti-tumor efficacy of phellamurin in osteosarcoma cells: Involvement of the PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 858: 172477.
- [88] Lin X, Chen D, Chu X Y, *et al.* Oxypalmatine regulates proliferation and apoptosis of breast cancer cells by inhibiting PI3K/AKT signaling and its efficacy against breast cancer organoids [J]. *Phytomedicine*, 2023, 114: 154752.
- [89] 廉振颖, 阎星羽, 朱霞琳, 等. 黄柏酮对肺癌细胞核糖体合成、增殖的影响及机制 [J]. *山东医药*, 2021, 61(31): 22-25.
- [90] 丘佩容, 陈泽山, 朱文琳, 等. 中药对肝细胞癌相关信号通路的影响及潜在机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(23): 264-272.
- [91] Wen S Y, Hou Y X, Fu L X, *et al.* Cancer-associated fibroblast (CAF)-derived IL32 promotes breast cancer cell invasion and metastasis via integrin  $\beta$ 3-p38 MAPK signalling [J]. *Cancer Lett*, 2019, 442: 320-332.
- [92] Zhu X Y, Qiu J X, Zhang T, *et al.* MicroRNA-188-5p promotes apoptosis and inhibits cell proliferation of breast cancer cells via the MAPK signaling pathway by targeting Rap2c [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(3): 2389-2402.
- [93] Jabbarzadeh Kaboli P, Leong M P, Ismail P, *et al.* Antitumor effects of berberine against EGFR, ERK1/2, P38 and AKT in MDA-MB231 and MCF-7 breast cancer cells using molecular modelling and *in vitro* study [J]. *Pharmacol Rep*, 2019, 71(1): 13-23.
- [94] Yamagata K, Izawa Y, Onodera D, *et al.* Chlorogenic acid regulates apoptosis and stem cell marker-related gene expression in A549 human lung cancer cells [J]. *Mol Cell Biochem*, 2018, 441(1/2): 9-19.
- [95] 孙美琪, 贺亚楠, 焦宗林, 等. Hedgehog 信号通路与肿瘤的研究新进展 [J]. *现代肿瘤医学*, 2019, 27(21): 3933-3937.
- [96] Chakravarthy D, Muñoz A R, Su A, *et al.* Palmatine suppresses glutamine-mediated interaction between pancreatic cancer and stellate cells through simultaneous inhibition of survivin and COL1A1 [J]. *Cancer Lett*, 2018, 419: 103-115.
- [97] 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.
- [98] Trujillo-Cirilo L, Weiss-Steider B, Vargas-Angeles C A, *et al.* Immune microenvironment of cervical cancer and the role of IL-2 in tumor promotion [J]. *Cytokine*, 2023, 170: 156334.
- [99] Zhang W F, Ruan C W, Wu J B, *et al.* Limonin inhibits the stemness of cancer stem-like cells derived from colorectal carcinoma cells potentially via blocking STAT3 signaling [J]. *World J Clin Oncol*, 2024, 15(2): 317-328.
- [100] Shimizu S, Miyamoto S, Fujii G, *et al.* Suppression of intestinal carcinogenesis in Apc-mutant mice by limonin [J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2015, 57(1): 39-43.
- [101] Bose S, Banerjee S, Verma D K, *et al.* Mechanism, regulation, and inhibition of alkaloids in cancer therapy targeting JAK/STAT pathway [A] // *Innovations in Fermentation and Phytopharmaceutical Technologies* [M]. Amsterdam: Elsevier, 2022: 247-270.
- [102] Du Y, Zhu L, Li X, *et al.* Immunocyte infiltration analysis and immunohistochemistry identify EVL as a potential prognostic biomarker for pancreatic cancer [J]. *J Pers Med*, 2023, 13(3): 433.
- [103] Michalopoulou E, Bulusu V, Kamphorst J J. Metabolic scavenging by cancer cells: When the going gets tough, the tough keep eating [J]. *Br J Cancer*, 2016, 115(6): 635-640.
- [104] Jeong S, Byun J K, Cho S J, *et al.* Transcription factor Eb is required for macropinocytosis-mediated growth recovery of nutrient-deprived kras-mutant cells [J].

- Nutrients*, 2018, 10(11): 1638.
- [105] Shah D, Challagundla N, Dave V, *et al.* Berberine mediates tumor cell death by skewing tumor-associated immunosuppressive macrophages to inflammatory macrophages [J]. *Phytomedicine*, 2022, 99: 153904.
- [106] 王子健, 周春阳, 蒋树龙, 等. 中医药减毒增效作用在肿瘤放射治疗中的应用进展 [J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(08): 3732-3735.
- [107] Zhao Y W, Yang X H, Zhao J T, *et al.* Berberine inhibits chemotherapy-exacerbated ovarian cancer stem cell-like characteristics and metastasis through GLI1 [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 895: 173887.
- [108] Ativui S, Danquah C A, Osafo N, *et al.* Palmatine sensitizes chemoresistant triple negative breast cancer cells via efflux inhibition of multidrug resistant protein1 [J]. *Sci Afr*, 2021, 14: e01022.
- [109] Cheng D L, Liu P, Wang Z W. Palmatine attenuates the doxorubicin-induced inflammatory response, oxidative damage and cardiomyocyte apoptosis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 106: 108583.
- [110] Tian W, Xie X J, Cao P L. Magnoflorine improves sensitivity to doxorubicin (DOX) of breast cancer cells via inducing apoptosis and autophagy through AKT/mTOR and p38 signaling pathways [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121: 109139.
- [111] Okon E, Kukula-Koch W, Jarzab A, *et al.* Advances in chemistry and bioactivity of magnoflorine and magnoflorine-containing extracts [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(4): 1330.
- [112] Wang Y M, Shang G N, Wang W, *et al.* Magnoflorine inhibits the malignant phenotypes and increases cisplatin sensitivity of osteosarcoma cells via regulating miR-410-3p/HMGB1/NF- $\kappa$ B pathway [J]. *Life Sci*, 2020, 256: 117967.
- [113] Okon E, Luszczki J J, Kukula-Koch W, *et al.* Synergistic or additive pharmacological interactions between magnoflorine and cisplatin in human cancer cells of different histological origin [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(8): 2848.
- [114] 徐瑞雪, 王宇. 槲皮素抗肿瘤作用研究进展 [J]. *中成药*, 2024, 46(9): 3027-3032.
- [115] Han B F, Zheng R S, Zeng H M, *et al.* Cancer incidence and mortality in China, 2022 [J]. *Natl Cancer Cent*. 2024, 4(1): 47-53.
- [116] Hedigan K. Cancer: Herbal medicine reduces chemotherapy toxicity [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2010, 9(10): 765.
- [117] 李先娜, 邹迪, 李冰冰, 等. 基于体内过程的关黄柏在知柏地黄丸等类方配伍环境下血中移行成分分析 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2016, 18(10): 1730-1739.

[责任编辑 潘明佳]