

吴茱萸碱抗肿瘤的药理活性及作用机制研究进展

徐思怡^{1,2,3}, 刘思璐^{1,2}, 尹双双^{1,2}, 王虹^{3*}, 于海洋^{1,2*}

1. 天津中医药大学中医药研究院, 天津 301617

2. 现代中医药海河实验室, 天津 301617

3. 天津中医药大学医学技术学院, 天津 301617

摘要: 中医药作为中华民族的非物质文化遗产, 已成为全球大健康治理体系的一环。针对传统中药吴茱萸中的主要生物碱类成分吴茱萸碱进行研究。吴茱萸碱 (evodiamine, Evo) 作为一种吲哚类生物碱, 具有抗肿瘤、抗炎、止呕止痛、降压等多种药理学活性, 在肝癌、卵巢癌、结直肠癌、肺癌、肾癌等多种癌症类型中均展现出显著的抗肿瘤活性。深入探究吴茱萸碱抗肿瘤药理作用的分子机制, 是吴茱萸碱类抗肿瘤药物研究领域的重点之一。通过分析多项国内外研究报道, 综述了吴茱萸碱通过促进肿瘤细胞凋亡、自噬、铁死亡, 阻滞细胞周期、影响糖代谢、调节肿瘤免疫微环境等方式抗肿瘤的具体分子机制, 同时还探讨了吴茱萸碱抗肿瘤的协同疗效以及临床应用的局限性, 为吴茱萸碱类抗肿瘤药物的研发提供参考。

关键词: 吴茱萸碱; 抗肿瘤; 凋亡; 自噬; 铁死亡; 细胞周期; 糖代谢; 肿瘤免疫微环境

中图分类号: R286 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)09-3390-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.09.034

Research advances in antitumor pharmacological activities and mechanisms of evodiamine

XU Siyi^{1,2,3}, LIU Silu^{1,2}, YIN Shuangshuang^{1,2}, WANG Hong³, YU Haiyang^{1,2}

1. College of Chinese Materia Medica, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. Haihe Laboratory of Modern Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

3. School of Medical Technology, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: As an intangible cultural heritage of the Chinese nation, traditional Chinese medicine (TCM) has been deeply integrated into the global healthcare governance system. This article focuses on the study of the main alkaloid component, evodiamine (Evo), in the traditional Chinese herb *Tetradium ruticarpum* (A. Juss.) T. G. Hartley. Evo, an indole alkaloid, possesses various pharmacological activities such as anti-tumor, anti-inflammatory, antiemetic, analgesic, and antihypertensive effects. It has shown significant anti-tumor activity in various cancers including liver cancer, ovarian cancer, colorectal cancer, lung cancer, and kidney cancer. Exploring the molecular mechanisms of Evo's anti-tumor pharmacological effects is one of the key focuses in the research field of Evo-based anti-tumor drugs. Through comprehensive analysis of multiple domestic and international studies, this article reviews the specific molecular mechanisms of Evo's anti-tumor effects, including promoting tumor cell apoptosis, autophagy, and ferroptosis, blocking the cell cycle, influencing glucose metabolism, and regulating the tumor immune microenvironment. It also discusses the synergistic anti-tumor efficacy of Evo and the limitations of its clinical application, providing a reference for the development of Evo-based anti-tumor drugs.

Key words: evodiamine; anti-tumor; apoptosis; autophagy; ferroptosis; cell cycle; glucose metabolism; tumor immune microenvironment

根据国际癌症研究机构 (international agency for research on cancer, IARC) 发布的 GLOBOCAN

2022 全球癌症统计报告显示, 全球新发癌症病例已突破 2 000 万例 (约占全球总死亡人数的 1/6), 平

收稿日期: 2024-12-06

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目 (82304792); 中国博士后基金项目 (2024T170657); 天津市自然科学基金项目 (23JCJCJC00040)

作者简介: 徐思怡, 硕士研究生, 研究方向为中药抗肿瘤药理。E-mail: 1561722376@qq.com

*通信作者: 王虹, 教授, 博士生导师, 从事心脏免疫学和中药治疗心血管疾病相关研究。E-mail: wanghongsys@tjutcm.edu.cn

于海洋, 教授, 博士生导师, 从事中药药理与毒理研究。E-mail: hyyu@tjutcm.edu.cn

均每 3 秒就会出现 1 例因癌症导致的死亡病例^[1]。癌症的发生与基因突变、表观遗传学改变(如 DNA 异常甲基化、组蛋白修饰紊乱)、慢性炎症及代谢重编程等病理过程密切相关,其核心特征是细胞生长与分化失控,最终形成恶性肿瘤^[2]。作为全球第二大死亡诱因,恶性肿瘤的发病率正在持续攀升,且死亡率居高不下,值得注意的是,我国恶性肿瘤患者的五年总体生存率显著低于发达国家平均水平,已成为亟待解决的重大公共卫生挑战^[3]。癌症常用的治疗方法包括手术治疗、放疗、化疗、靶向治疗、免疫治疗等,但这些方式均存在一定的不足之处,如放疗、化疗对患者身体伤害较大,靶向治疗药物易产生耐药性等,这些问题提示我们,探索新的有效治疗方式迫在眉睫。

中医药作为中华文明传承的知识体系与文化遗产,其诊疗实践可追溯至《黄帝内经》成书时期(约公元前 2 世纪),在中医“扶正固本”理念的支持下,中药复方及单体成分通过多靶点调控、减毒增效等机制,在肿瘤综合治疗中展现出独特优势^[4]。许多证据表明,中药及其天然产物在世界范围内被用于人类健康问题的管理,如癌症、糖尿病、心血管疾病和神经退行性疾病等^[5-6]。同时,药理学研究证实中药中的小分子化合物,如白藜芦醇、黄芩素、青蒿素、吴茱萸碱等,为其发挥抗肿瘤作用的主要活性成分,具有明确的抗肿瘤药效物质基础^[7-9]。因此,近年来越来越多的研究学者对中药来源的小分子化合物的抗肿瘤作用机制进行研究,以期寻求新的治疗方案。

1 吴茱萸碱

吴茱萸 *Tetradium ruticarpum* (A. Juss.) T. G. Hartley 来源于芸香科植物吴茱萸、石虎或疏毛吴茱萸的干燥近成熟果实,始载于《神农本草经》,具有散寒止痛,降逆止呕、助阳止泻之功效,在《本草纲目》进一步描述其具有“散寒温经,破癥瘕积聚”之效^[10]。在中医理论中,吴茱萸性味辛、苦、热,归肝、脾、胃、肾经,其中“癥瘕积聚”即为古代中医对肿瘤的描述,提示吴茱萸在古代就能被运用于治疗肿瘤的潜力^[11]。因此近年来,许多用于治疗肿瘤的中医方剂使用吴茱萸作为主要成分,这些方剂借助吴茱萸的特性,在肿瘤治疗中发挥着重要作用。元代《丹溪心法》中记载的中医名方左金丸为黄连、吴茱萸 2 种中药按 6:1 的比例配伍而得,具有清肝泻火、降逆止呕之效,目前被广泛应用于

抗肿瘤治疗领域,对胃癌、肝癌等多种癌症均有较好的治疗作用^[12]。东汉《伤寒论》中记载的吴茱萸汤由吴茱萸、生姜、人参、大枣 4 味药组成,具有温中补虚、降逆止呕之效,现代研究发现其与姜半夏及白术配伍可有效治疗晚期胃癌呕吐^[13]。

吴茱萸中的化学成分涵盖生物碱类、萜类和挥发油类等,其中生物碱类成分是其发挥抗肿瘤作用的主要活性成分^[14]。生物碱类成分在植物、真菌、动物体内均广泛存在,其结构多样,多以杂环形式存在,是天然药物抗肿瘤研究的重要来源之一。吴茱萸中活性较强的生物碱类成分包括以吴茱萸碱为代表的喹啉类生物碱和以吴茱萸新碱为代表的喹诺酮类生物碱,其中,吴茱萸碱为其发挥抗肿瘤作用的主要生物碱成分之一^[15]。吴茱萸碱不仅对多种肿瘤细胞均有抑制作用,显示出较强的抗肿瘤活性,同时具有抗炎、抗菌、止呕止痛、降压等多种药理学活性,对心血管系统、消化系统和神经系统也有一定的保护作用,具有较强的研究价值。

如图 1 所示,吴茱萸碱的分子式为 $C_{19}H_{17}N_3O$, 相对分子质量为 303.36,其结构可分为 A、B、C、D、E 5 个环,其中喹啉环和吲哚环结合的含氮杂环化合物是发挥其抗肿瘤功效的核心组成部分^[16]。吴茱萸碱因结构特性存在明显的药动力学缺陷,如水溶性差、生物利用度低、光敏感性和酸性条件下易水解等。为了提高吴茱萸碱的抗肿瘤效果,研究人员正致力于通过结构修饰等手段来改善这些性质,以提高吴茱萸碱的抗肿瘤疗效。

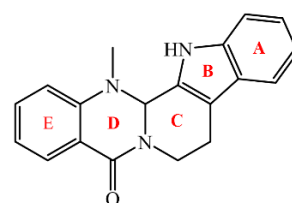


图 1 吴茱萸碱化学结构式

Fig. 1 Chemical structural formula of evodiamine

2 吴茱萸碱发挥抗肿瘤活性的作用机制

近年药理学研究揭示,吴茱萸碱在多种肿瘤中具有良好的抗肿瘤潜力,提示其可以作为抗肿瘤治疗的候选药物或者辅助药物。因此,探究吴茱萸碱抗肿瘤药理作用及其分子作用机制对开发新的临床用药及临床治疗方案具有深远意义,本文针对其抗肿瘤活性及机制展开综述,吴茱萸碱通过调控凋亡、自噬、铁死亡、细胞周期阻滞等发挥抗肿瘤活性机制图见图 2。

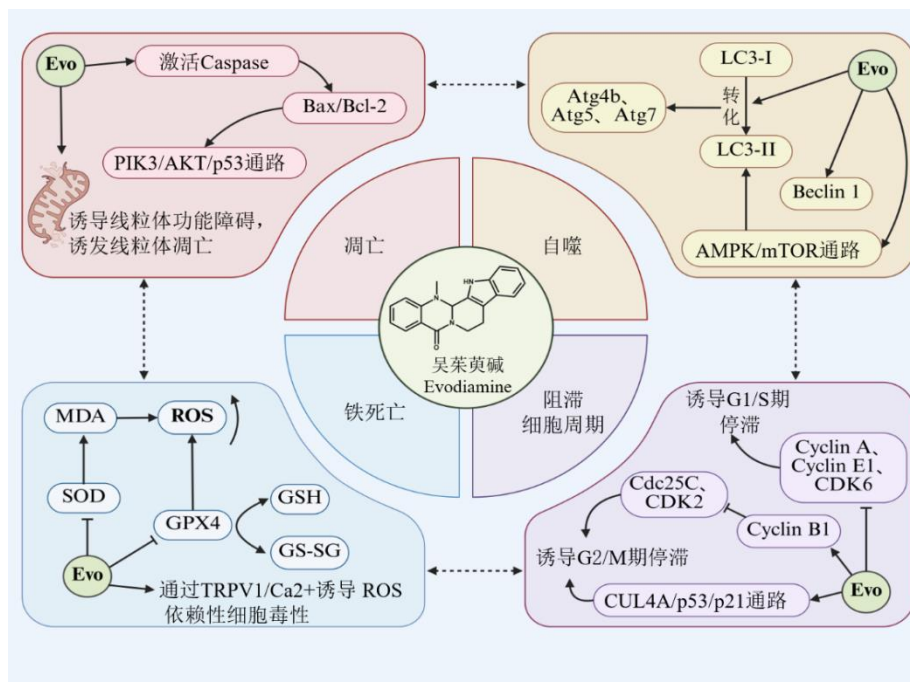


图 2 吴茱萸碱通过调控凋亡、自噬、铁死亡、细胞周期阻滞等发挥抗肿瘤活性

Fig. 2 Evodiamine exerts its anti-tumor activity through regulation of apoptosis, autophagy, ferroptosis, and cell cycle arrest

通过对文献的查阅发现, 吴茱萸碱具有诱导肿瘤细胞发生凋亡、自噬、铁死亡等死亡形式抑制肿瘤细胞的恶性行为, 还可以通过诱导细胞周期阻滞、调控有氧糖酵解、调节肿瘤免疫微环境、诱导 DNA 损伤、抑制血管生成等途径发挥抗肿瘤作用。

2.1 诱导细胞凋亡

凋亡是一种细胞程序性死亡, 是一种由基因控制的、有序的细胞死亡过程, 对维持生物体的稳态和健康至关重要^[17]。细胞凋亡是一个主动过程, 它涉及一系列基因的激活、表达以及调控, 如凋亡相关蛋白 Caspase 酶家族、B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma 2, Bcl-2) 家族、肿瘤抑制蛋白 53 (tumor protein 53, p53) 等^[18]。许多学者致力于探明细胞凋亡的具体分子机制, 寻找细胞凋亡的调控因素, 以期开发癌症治疗新靶点。

通常来说, 凋亡可大致分为 2 条核心调控途径: 内源性途径和外源性途径, 分别响应细胞内、外凋亡信号, 通过不同分子机制协同调控细胞命运。

2.1.1 内源性凋亡途径 内源性凋亡途径又称为线粒体途径, 主要特征为细胞受到细胞内应激信号激活后, 线粒体膜电位破坏, 进而释放细胞色素 c, 激活 Caspase 级联反应 (Caspase-9 激活下游 Caspase-3/Caspase-7), 调控 Bcl-2 家族表达^[19]。例如, Gao 等^[20]发现吴茱萸碱通过氢键与 Caspase-3

和 Caspase-9 直接结合, 诱发肝癌细胞 HepG2 凋亡; 郭星娴^[21]发现吴茱萸碱通过含核苷酸结合寡聚化结构域 1 (nucleotide oligomerization domain 1, NOD1) 通路抑制丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、Bcl-2 表达, 促进 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2-associated X protein, Bax) 和 p53 表达, 来诱导肝癌细胞 HepG2 和 SMMC-7721 发生凋亡; Yun 等^[22]发现吴茱萸碱通过诱导线粒体功能障碍介导肝癌 Hep3B 和 Huh-7 细胞凋亡。唐小雨^[23]发现在抑瘤素 M (oncostatin-M, OSM) 介导的子宫内膜癌细胞 (Lshikawa 及 HEC-1A) 中, 吴茱萸碱能够上调 Bax 的 mRNA 水平, 同时抑制 Bcl-2 和丝氨酸/苏氨酸激酶 1 (serine/threonine kinases 1, AKT1) 的 mRNA 水平, 这些分子层面的调控作用显示吴茱萸碱具有抵抗由 OSM 介导的子宫内膜癌发展进程的作用。肾母细胞瘤是婴幼儿阶段最常见的恶性肿瘤之一, 郑鹤^[24]发现吴茱萸碱可以使增殖相关标志物 Ki-67 (antigen Kiel 67) 表达下调, 凋亡相关蛋白 Caspase-3 及 Caspase-9 表达上调, 进而抑制肾母细胞瘤 SK-NEP-1 的增殖并促进其发生凋亡。此外, 在结直肠癌 SW480、HCT116、HT29 细胞和胃癌 SGC-7901 细胞中, 吴茱萸碱可激活磷脂酰肌醇 3-激酶 A (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶

B (protein kinase B, AKT) /p53 凋亡信号通路, 下调 Bcl-2 表达并上调 Bax 表达, 从而诱导细胞凋亡^[25-27]。类似的, 吴茱萸碱可以通过活化 Caspase-1、Caspase-9, 增加 Bax/Bcl-2 比值来诱导肺癌 NCI-H1299 及 A549 细胞和胃癌 SGC-7901 及 BGC-823 细胞的凋亡^[28-30]。

2.1.2 外源性凋亡途径 外源性凋亡途径又称为死亡受体途径, 由细胞外死亡配体结合受体 (death receptor 4, DR4) 启动, 死亡受体激活后会激活 Caspase-8, 最终激活 Caspase-3 诱发凋亡^[19]。例如, Zhang 等和魏丽娟^[31-32]发现吴茱萸碱还可以通过下调 pro-Caspase-3、pro-Caspase-8、pro-Caspase-9 的表达, 诱导结直肠癌细胞 LoVo 和卵巢癌细胞 HO-8910PM 发生 Caspase 依赖性细胞凋亡。同时, 王心雨等^[33]发现, 吴茱萸碱通过下调叉头框蛋白 3 (Forkhead box protein 3, Foxp3) 的表达, 升高 Caspase-3 表达, 从而促进甲状腺癌细胞 TPC-1 凋亡, 抑制甲状腺癌发展进程。

2.1.3 双重凋亡途径 内源性凋亡和外源性凋亡并非独立存在, 在许多情况下, 二者会同时存在, 共同诱导细胞凋亡。例如在食管鳞状细胞癌细胞 EC1、Eca109 和 Kyse150 中, Zhang 等^[34]发现吴茱萸碱通过上调 cleaved Caspase-3、cleaved Caspase-8 和 cleaved Caspase-9 的表达, 激活 Noxa (Phorbol-12-myristate-13-acetate-induced protein 1, 即 PMAIP1) 依赖性内源性凋亡通路及 DR4 依赖性外源性凋亡通路。蒋杭遇^[35]的研究表明, 在食管鳞状细胞癌细胞 TE-1 和 Kyse150 中, 吴茱萸碱诱导凋亡可能依赖于 PI3K/AKT/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路。袁晓龙^[36]证实, 吴茱萸碱还可以通过上调凋亡诱导相关基因白细胞介素-1 (interleukin-1, IL-1)、肿瘤坏死因子受体相关死亡结构域蛋白 (tumor necrosis factor receptor-associated death domain, TRADD)、白介素-1 受体相关激酶 (interleukin-1 receptor-associated kinase, IRAK) 的表达, 下调凋亡抑制相关基因 PI3K 和蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 的表达来诱导核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 通路介导的肾癌细胞 Caki-1 细胞自噬和线粒体凋亡。

综上所述, 国内外的多项研究均证实, 吴茱萸碱可以通过多种途径诱导肿瘤细胞凋亡: 吴茱萸碱通过激活 Caspase 家族, 增加 Bax/Bcl-2 比例, 激活 p53 凋亡通路, 诱导线粒体功能障碍, 促进死亡配

体结合受体, 最终诱导细胞凋亡。

2.2 诱导细胞自噬

与凋亡类似, 自噬也是一种细胞程序性死亡方式, 其通常作为一种细胞自我防御机制, 在肿瘤的发生发展中往往起到“双刃剑”的作用。自噬可在代谢应激条件下激活, 满足快速增殖的肿瘤细胞对能量与代谢物的需求促进肿瘤细胞在肿瘤微环境营养缺乏的条件下存活, 并对肿瘤微环境中的细胞毒性刺激作出反应, 防止肿瘤细胞损伤; 但自噬的过度激活又会导致不同于凋亡途径的自噬性细胞死亡^[37-38]。自噬的“双刃剑”特性提示了 2 种抗癌策略: 抑制自噬可增强传统疗法的效果, 而激活自噬则可能诱导肿瘤细胞发生自噬依赖性死亡^[39-40]。自噬过程受到不同自噬相关基因和通路的调控, 包括自噬相关基因 (autophagy-related gene, Atg)、自噬标志物微管相关蛋白 1 轻链 3 (microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3, LC3)、mTOR 信号通路等^[41-42]。

Tu 等^[43]发现, 在 Lewis 肺癌细胞中, 吴茱萸碱通过促进 LC3 从 I 型向 II 型转化及上调自噬基因 Atgs 表达, 诱导保护性自噬以维持细胞稳态。Wang 等^[25]发现, 吴茱萸碱可以通过增强 LC3-II 和 苧氯素 1 (Beclin 1) 的表达, 激活结直肠癌细胞 SW480 发生自噬, 起到抗结直肠癌的作用。同样, RASUL 等^[26]还证实, 吴茱萸碱通过激活 Beclin 1 的表达, 诱导胃癌细胞 SGC-7901 发生自噬。吕艳伟^[39]还发现, 吴茱萸碱可以通过激活 AMPK/mTOR 通路, 上调其关键蛋白 LC3-II 表达, 激活结直肠癌细胞 HCT116 自噬。

总之, 现阶段的研究结果已证实吴茱萸碱可以通过促进 LC3-I/LC3-II 转化、激活 mTOR 通路等方式诱导自噬进而发挥抗肿瘤作用, 而吴茱萸碱能否通过抑制自噬增强传统疗法的疗效仍需进一步研究。

2.3 诱导细胞铁死亡

近年来, 随着多种新型细胞死亡机制的发现, 代谢性细胞死亡逐渐成为突破肿瘤耐药瓶颈的研究热点。其中, 铁死亡 (Ferroptosis) 作为一种新兴的代谢性细胞死亡的方式, 在 2012 年被首次提出, 其发生主要依赖于细胞内铁离子 (Fe^{2+}) 浓度和活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 含量的改变^[44]。细胞受到刺激后导致细胞内铁代谢调节及脂质代谢调节紊乱, Fe^{2+} 浓度和脂质过氧化水平显著升高, 破坏细胞内铁稳态平衡, 最终引发铁死亡。生物信息学

分析鉴定出主要的铁死亡调控因子,包括谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4)、溶质载体家族 7 成员 11 (solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)、谷胱甘肽 (glutathione, GSH)、丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 等^[45]。通过检测以上调节因子可间接证明细胞内发生铁死亡。

Gao 等^[20]证明,吴茱萸碱可以抑制清除超氧自由基的关键抗氧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 的活性,升高细胞内脂质过氧化分解的主要产物 MDA 的含量,诱导肝癌细胞 HepG2 发生铁死亡。同时 Hu 等^[46]的研究表明,吴茱萸碱可以提高 ROS 水平及抑制 GPX4 表达,诱导膀胱癌细胞 TCCSUP 发生铁死亡,表现出显著的抗癌活性。在前列腺癌细胞 PC-3 及 DU145 中, Yu 等^[47]发现,吴茱萸碱不仅可以明显抑制 GPX4 表达,促进细胞内 ROS、Fe²⁺ 水平升高和脂质液滴积累,同时还能促进线粒体膜电位损伤,诱导细胞发生铁死亡。在胃癌细胞 BGC-823 中, Liu 等^[48]还发现,吴茱萸碱可以通过瞬时受体电位香草醛亚家族 1 (transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1) /Ca²⁺途径诱导 ROS 依赖性细胞毒性,提示吴茱萸碱在胃癌中同样可能通过诱导铁死亡发挥抗肿瘤作用。

综上,吴茱萸碱可以通过抑制 GPX4 表达、增加 ROS 生成等途径诱导铁死亡,发挥其抗癌作用。但关于吴茱萸碱通过铁死亡抗肿瘤的机制的研究还不够透彻,这还需要进一步深入探究。

2.4 抑制细胞周期

细胞周期阻滞作为抑制肿瘤恶性进展的重要策略,其与细胞程序性死亡在抗肿瘤领域中都发挥重要作用。细胞周期是指细胞从一次分裂结束到下一次分裂结束所经历的全过程,通常将其分为 2 个阶段:间期 (interphase) 与分裂期 (mitotic phase, M 期),其中间期又可以进一步细分为 G₁ 期、S 期和 G₂ 期。周期蛋白依赖性激酶 (cyclin-dependent kinases, CDK)、细胞周期蛋白 Cyclin 家族、周期抑制蛋白 p53、细胞分裂周期因子 (cell division cycle, Cdc) 是细胞周期改变的关键调节因子^[49-52]。肿瘤的发生发展与细胞周期调控密不可分,肿瘤细胞的恶性增殖意味着细胞周期调控机制的破坏,许多抗肿瘤研究都聚焦于调控肿瘤细胞周期的关键因子。

已发表的许多研究表明,吴茱萸碱可以在细胞周期的不同阶段发挥抑制作用。如 Zheng 等^[27]和

Zhang 等^[31]发现,吴茱萸碱可诱导结直肠癌 LoVo、HCT116 和 HT29 细胞阻滞在 G₁/S 期。还有许多研究发现,吴茱萸碱可以促进 Cdc2 磷酸化和 p53 表达,降低 Cyclin B1、Cyclin A、CDK2 的表达,升高细胞分裂周期因子 25C (cell division cycle 25C, Cdc25C) 表达水平,将卵巢癌 HO-8910PM 细胞、胃癌 SGC-7901 和 BGC-823 细胞、肺癌 NCI-H1299 和 A549 细胞、肾癌 Caki-1 细胞、膀胱癌 TCCSUP 细胞阻滞在 G₂/M 期^[26, 28-29, 32, 36, 46]。Zhu 等^[53]还发现,瞬时吴茱萸碱处理 (16 h) 还可以通过增加 Cyclin B1 和 Cyclin E 的表达水平,抑制其有丝分裂及后续的有丝分裂滑脱,将胃癌 SGC-7901 细胞阻滞在 G₂/M 期。Zhang 等^[34]还发现,在食管鳞状细胞癌中,吴茱萸碱可以增强 Cyclin B1 的表达,降低 Wee1 样蛋白激酶 (Wee1-like protein kinase, Wee1)、p-Cdc2 和 Cdc25C 的表达,通过 p53/细胞周期依赖性蛋白激酶抑制因子 1A (cyclin-dependent kinase inhibitor 1A, p21) 信号通路诱导食管鳞状细胞癌细胞 EC1、Eca109 和 Kyse150 停滞于 M 期。

综上,通过调节 Cyclin 家族、Cdc、CDK 等相关基因的表达,抑制其有丝分裂进程,吴茱萸碱能将细胞周期阻滞于 G₁/S 期、G₂/M 期或 M 期,从而阻碍癌症的发展。

2.5 影响糖代谢

糖代谢作为生命活动的核心生物学特征,始终是肿瘤发生发展研究的关键科学命题。铁死亡相关的代谢重编程 (包括脂质代谢及铁代谢) 与糖代谢共同构成生物体基础代谢网络的关键组成模块。糖代谢是细胞通过分解葡萄糖获取能量和合成前体物质的核心生化过程,主要包括糖酵解、三羧酸循环 (又称为 TCA 循环) 和氧化磷酸化^[54]。在肿瘤中,多种代谢途径发生重塑以适应其快速增殖的需求。有氧糖酵解是多种肿瘤的主要代谢变化之一,在正常细胞中,葡萄糖主要通过线粒体氧化磷酸化产生能量,仅在氧气供应不足时才进行有氧糖酵解;而在肿瘤细胞中,葡萄糖即使在氧气供应充足条件下,仍优先通过糖酵解快速生成三磷酸腺苷 (adenosine 5'-triphosphate, ATP) 并积累乳酸,这种现象被称为 Warburg 效应^[54-55]。

磷酸果糖激酶 (phosphofructokinase 1, PFK1) 为有氧糖酵解中的关键蛋白,PFK1 的表达水平与细胞内 ATP 的浓度和需求密切相关。早在 2015 年,

江燕妮^[56]通过研究发现, 吴茱萸碱抑制肝癌细胞 HepG2 中 PFK1 的表达水平, 阻碍糖代谢相关通路的激活, 抑制肿瘤的发生发展。李娜^[57]发现, 在肾母瘤细胞 SK-NEP-1 中, 吴茱萸碱的处理浓度与葡萄糖消耗量和乳酸生成量呈负相关, 且能显著降低 PFK1 和 AKT 的表达水平, 证明吴茱萸碱可以通过 AKT/PFK1 轴抑制有氧糖酵解, 抑制肿瘤细胞的增殖及迁移进程。除此之外, Wu 等^[58]的研究发现可通过靶向葡萄糖转运蛋白 1 设计一种吴茱萸碱-葡萄糖偶联物, 该偶联物可以通过诱导细胞凋亡、影响糖代谢、阻滞细胞周期等多种方式抑制肿瘤生长, 并且可以改善吴茱萸碱的体内生物利用度。这些发现提示, 靶向肿瘤糖代谢重编程通过调控关键分子节点, 有望成为干预肿瘤恶性进程的新型策略。

2.6 调节肿瘤免疫微环境

吴茱萸碱在直接诱导肿瘤细胞死亡、抑制细胞周期的同时, 其可通过重塑肿瘤免疫微环境 (tumor immune microenvironment, TIME), 逆转免疫逃逸, 激活系统性抗肿瘤免疫应答, 协同发挥抗肿瘤作用。肿瘤免疫微环境是指肿瘤组织内及其周围由免疫细胞、信号分子及物理、化学因素共同构成的动态网络系统, 其核心特征是免疫抑制与免疫激活的动态平衡, 直接决定肿瘤的进展、转移和治疗反应^[59]。

如图 3 所示, 吴茱萸碱通过影响免疫检查点细

胞程序性死亡-配体 1 (programmed cell death ligand 1, PD-L1) 的表达和免疫效应细胞 (如 CD4⁺ T、CD8⁺ T 细胞) 的数量发挥抗肿瘤作用。Jiang 等^[60]发现, 在非小细胞肺癌中, 吴茱萸碱通过增加 CD8⁺ T 细胞、抑制免疫检查点 PD-L1 的表达来抑制肿瘤细胞的生长。除此之外, 江丽^[61]发现在黑色素瘤细胞 B16-F10 中吴茱萸碱通过调控 PI3K/AKT 信号通路抑制 PD-L1 的表达, 升高小鼠 CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞数目, 从而改善肿瘤免疫微环境, 发挥抗肿瘤作用。

吴茱萸碱还可以抑制多种细胞因子的表达, 如转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、白细胞介素-10 (interleukin-10, IL-10), 进而抑制肿瘤的发生发展。Zhang 等^[62]对葡聚糖硫酸钠 (dextran sulfate sodium salt, DSS) 诱导的结直肠癌模型小鼠进行体内检测实验发现, 吴茱萸碱可抑制 NF- κ B 介导多种细胞因子, 包括白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素-2 (interleukin-2, IL-2)、NF- κ B、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、kappa B 抑制因子激酶 (inhibitor of kappa B kinase, IKK) 的水平, 抑制细胞生存活力, 以达到抗结直肠癌的作用。

2.7 其他

除了以上几种方式外, 如图 3 所示, 吴茱萸碱还可以通过其他途径在多种癌症中发挥其抗肿瘤作用。

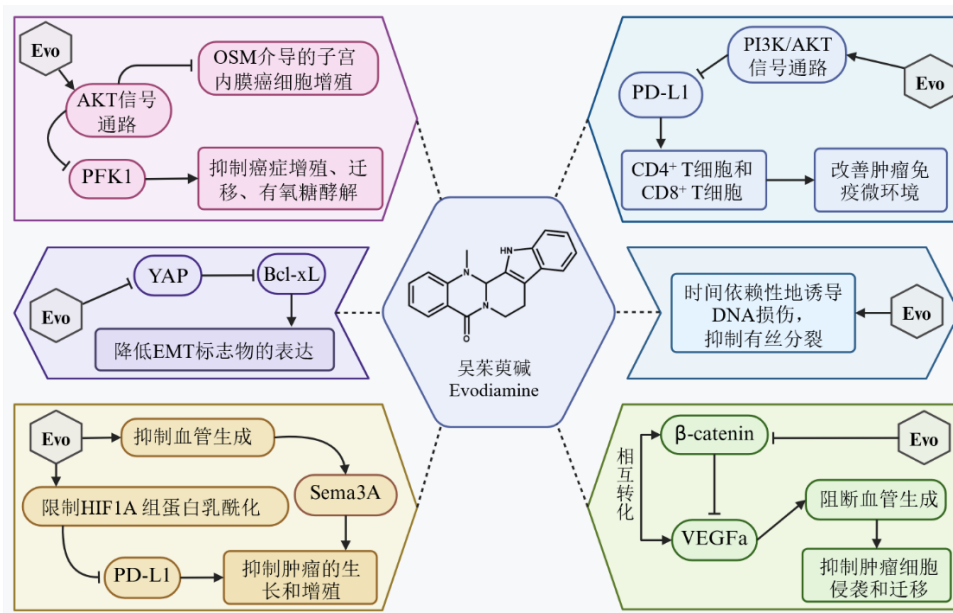


图 3 吴茱萸碱通过其他方式抗肿瘤

Fig. 3 Evodiamine exerts anti-tumor effects through other ways

袁晓龙^[36]的实验结果证明, 吴茱萸碱能诱导细胞 DNA 损伤。如在肾癌 Caki-1 细胞中, 吴茱萸碱可以诱导其发生 DNA 损伤。Yun 等^[22]的研究又发现, 吴茱萸碱还可以通过降低肝细胞癌治疗的关键靶标之一的 Yes 相关蛋白 (Yes-associated protein, YAP) 的水平, 通过 YAP/Bcl-xL 途径降低上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 标志物的表达, 发挥抗肿瘤的作用。早年 Shi 等^[63]的研究发现, 在肝癌细胞 HepG2、SMMC-7721、H22 中, 吴茱萸碱可以抑制肿瘤细胞生长并降低 β -连环蛋白 (β -catenin) 和血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGFa) 的水平, 此外 β -catenin 和 VEGFa 还能相互作用并进一步降低 VEGFa 表达, 从而抑制肿瘤血管生成, 起到协同抗肿瘤的作用。信号素 3A (semaphorin 3A, Sema3A) 与病理恶性肿瘤呈负相关, 研究证明, 在前列腺癌中 Sema3A 表达可以抑制 VEGFa 的表达, 抑制血管生成^[64]。Liu 等^[47]发现, 吴茱萸碱在前列腺癌中通过限制组蛋白乳酸化和缺氧诱导因子 1- α 亚基 (hypoxia-inducible factor 1- α , HIF1A) 的表达, 显著增加 Sema3A 表达, 阻断乳酸诱导的血管生成, 同时抑制 PD-L1 转录, 进而抑制癌症细胞的生长和增殖。

3 吴茱萸碱联合用药价值的挖掘

综合现有研究成果表明, 吴茱萸碱作为源自传统中药吴茱萸的天然活性成分, 在抗肿瘤治疗领域展现出显著的临床应用潜力。同时研究发现, 吴茱萸碱不仅能直接发挥抗肿瘤作用, 还通过与化疗药物及新型靶向治疗药物的协同作用, 这进一步为抗肿瘤药物研究提供了新策略。Panda 等^[65]通过临床前动物实验证明, 吴茱萸碱可与多种药物 (如顺铂) 联用, 在抗肿瘤治疗中能降低肿瘤细胞的化学抗性和放射抗性。崔娟^[66]通过体内和体外实验发现, 吴茱萸碱联合 CDK1 抑制剂 (R03306) 并序贯用药能增强对鼠结肠癌细胞 CT26 的杀伤作用, 协同抑制肿瘤生长。陈慧等^[67]和沈星星等^[68]通过体外实验证明, 吴茱萸碱与自噬抑制剂氯喹或索拉菲尼联合使用时, 可以明显增加肝癌细胞 HepG2 中自噬小体的数量, 促进细胞自噬, 增加 Bax/Bcl-2 比例, 诱导细胞凋亡, 并能降低细胞内 VEGFa 的表达, 抑制肿瘤血管生成, 增强药物的抗肝癌效果。Wei 等^[69]发现, 在人胰腺癌细胞系 SW1990 中, 吴茱萸碱可直接或间接负调节 PI3K/Akt 通路, 降低 NF- κ B 的活化和

NF- κ B 调节产物的表达, 增强抗肿瘤药物吉西他滨对胰腺癌的治疗效果。同样, Guo 等^[70]也发现, 在人舌鳞状细胞癌细胞系 Tca8113 和 CAL-27 中, 吴茱萸碱与吉西他滨联用也可以通过抑制 NF- κ B 活性抑制癌细胞, 体内实验同样证明, 二者联用可增加舌鳞状细胞癌细胞对吉西他滨的敏感性。

吴茱萸碱的协同抗癌作用不仅局限于以上化学药物, 其与传统中药活性成分的配伍应用同样具有显著优势: Wang 等^[71]通过体外实验发现, 吴茱萸碱与小檗碱联用能促进对肝癌细胞 SMMC-7721 凋亡的诱导能力; 刘裕民等^[72]发现, 吴茱萸碱与去甲斑蝥素联合处理肝癌 HepG2 细胞可显著抑制细胞生长增殖, 并促进细胞凋亡; 同样, 张元新等^[73]发现, 吴茱萸碱与紫杉醇协同处理能显著抑制胃癌 SGC-7901 细胞的生长, 并且二者联合能激活 Casapase-3、Casapase-8、Casapase-9, 进而诱导癌症细胞凋亡; Han 等^[74]发现, 在胶质细胞瘤细胞 U-87MG 中, 吴茱萸碱和异葫芦素 B 联合使用可通过 PI3K/AKT 通路, 增加 Bax/Bcl-2 比例, 诱导细胞凋亡, 抑制细胞活性, 协同发挥抗肿瘤效果。

以上研究均证明, 吴茱萸碱不仅自身具有一定的抗肿瘤效果, 还可以通过与靶向治疗药物或天然活性成分联合治疗, 协同增效, 进一步增强抗肿瘤效果, 并且为深入探讨不同联合用药方案的作用机制提供了研究基础。

4 结语与展望

吴茱萸碱作为一种来源于中药的小分子生物碱类成分, 在抗肿瘤领域展现出了显著的潜力和效果。现在已有许多研究表明, 吴茱萸碱在多种癌症的不同细胞系中均具有一定的抗肿瘤作用, 但其作为中药抗肿瘤有效成分的具体分子机制还未完全探究明晰。因此, 进一步探明吴茱萸碱作为新兴的潜在抗肿瘤药物的具体作用机制十分有必要。现阶段针对吴茱萸碱抗肿瘤的研究多停留在细胞层面, 但吴茱萸碱与其他药物联用在动物模型中也表现出显著的抗肿瘤效果, 这证明吴茱萸碱在临床上具有一定的潜在应用价值。

现阶段的研究表明, 吴茱萸碱可以通过抑制肿瘤细胞的增殖, 促进肿瘤细胞凋亡、自噬、铁死亡, 阻滞细胞周期, 抑制肿瘤微血管形成等方式来抑制肿瘤的发生发展, 发挥其抗肿瘤的作用。PI3K/AKT 通路、p53/p21 通路、NF- κ B 通路等相关信号通路在吴茱萸碱抗肿瘤中的作用也正在被进一步揭示。许

多研究也揭示,除了抗肿瘤活性外,在长时间、高剂量的情况下,吴茱萸碱具有一定的细胞毒性,会对小鼠造成一定程度的肝损伤,因此需要注意给药时间及给药剂量,以降低其不良反应^[75]。

吴茱萸碱在抗炎领域中也发挥了重要的作用。Yang 等^[76]的研究发现,吴茱萸碱能通过抑制 NF- κ B 信号通路,减少促炎因子(如 IL-1 β 、IL-2、TNF- α)的产生来抑制炎症的发生。巨噬细胞是一种重要的免疫细胞,根据其状态和功能不同可分为 M1 型和 M2 型,其中 M1 型巨噬细胞分泌促炎因子,而 M2 型可分泌抗炎因子。樊垒垒等^[77]发现吴茱萸碱能显著抑制 IL-4 诱导的 M2 型巨噬细胞分泌抗炎因子,从而抑制炎症反应。这提示可以进一步探究吴茱萸碱与炎症反应、免疫微环境之间的关系,深入研究吴茱萸碱与肿瘤免疫之间的潜在关联,为抗肿瘤药物研发提供了新思路。

在代谢性细胞死亡研究领域,目前已发现多种调控机制各异的细胞死亡亚型,包括铁死亡、铜死亡、钠死亡、锌死亡等,其虽然同为金属离子依赖性细胞死亡方式,其调控机制依旧存在显著差异。其中,铁死亡为研究最为深入的调控性细胞死亡形式,且现已有充分证据表明吴茱萸碱可特异性诱导肿瘤细胞铁死亡。铜死亡(Cuproptosis)为新近发现的新型金属依赖性细胞死亡模式,其核心机制涉及线粒体铜离子超载引发的脂酰化蛋白聚合及铁硫簇生物合成障碍^[78]。陈伟毅等^[79]的研究证明,铜死亡相关基因如多重肿瘤抑制基因(multiple tumor suppressor1, MTS1)、二氢硫辛酰胺 S-乙酰转移酶(dihydrolipoamide S-acetyltransferase, DLAT)的表达水平与免疫细胞浸润和免疫检查点表达相关呈显著正相关,而 Jiang 等^[60]已证实吴茱萸碱可通过 PD-L1 降解、增加免疫效应细胞数量来重塑免疫微环境。这提示吴茱萸碱可能通过免疫细胞-铜死亡发挥协同抗肿瘤效应。当前阶段的研究尚未完全解析吴茱萸碱与除铁死亡之外的其他金属依赖性细胞死亡(如铜死亡、钠死亡、锌死亡)之间的分子互作机制。但吴茱萸碱是否能通过重塑肿瘤免疫微环境、增加免疫效应细胞数量进而动态影响铜死亡相关代谢枢纽,这仍需进一步的研究来深入探索和验证。

虽然吴茱萸碱在体外表现出较强的抗肿瘤活性,但由于其水溶性低,生物利用度较差,其在体内的抗肿瘤活性仍存在一定的局限性^[80]。目前进一

步开发利用吴茱萸碱的途径主要包括:骨架修饰(对吴茱萸碱中 E 环 C-3 位进行修饰对活性影响最大)、分子杂交、骨架跃迁(如对吴茱萸碱的 C 环进行翻转)、材料包载(如纳米脂质体)4 种^[81]。通过这些途径可以改善吴茱萸碱的体内生物活性,提高其生物利用度,或使其具有缓释和靶向作用,从而起到减毒增效的作用,为其开发临床用药提供理论依据。除此之外,现有研究发现吴茱萸碱开环又可用于制备色胺衍生物,增强对肿瘤的抑制作用,为获得抗肿瘤先导化合物提供了一个新的可行方案^[82]。现已有许多以吴茱萸碱为先导结构的研究,通过进一步研究吴茱萸碱抗肿瘤的分子机制、改善吴茱萸碱的体内生物利用度、增加靶向及缓释作用,进而推动基于吴茱萸碱的抗肿瘤药物研发进程,加速此类药物的上市。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] Hanahan D, Weinberg R A. Hallmarks of cancer: The next generation [J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646-674.
- [3] Ahmedin Jemal DVM P. Cancer statistics, 2024 [J]. *CA A Cancer J Clin*, 2024, 74(1): 12-49.
- [4] 周禄荣.《黄帝内经》“结”病机在积聚类疾病中的演化规律研究:以肺结节、肺癌为例 [D]. 沈阳:辽宁中医药大学, 2022.
- [5] Kong F, Wang C, Zhang J, *et al.* Chinese herbal medicines for prostate cancer therapy: From experimental research to clinical practice [J]. *Chin Herb Med*, 2023;15(4):485-495.
- [6] Kong F, Wang C, Zhao L, *et al.* Traditional Chinese medicines for non-small cell lung cancer: Therapies and mechanisms [J]. *Chin Herb Med*, 2023;15(4):509-515.
- [7] Cecerska-Heryć E, Wiśniewska Z, Serwin N, *et al.* Can compounds of natural origin be important in chemoprevention? anticancer properties of quercetin, resveratrol, and curcumin-a comprehensive review [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(8): 4505.
- [8] Wen L, Chan B C, Qiu M H, *et al.* Artemisinin and its derivatives as potential anticancer agents [J]. *Molecules*, 2024, 29(16): 3886.
- [9] Wang J M, Wu Z H, Peng J Y, *et al.* Multiple roles of baicalin and baicalein in the regulation of colorectal cancer [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1264418.
- [10] 毛佳, 资晓飞, 谭超, 等. 吴茱萸碱抗肿瘤作用研究进

- 展 [J]. 南昌大学学报: 医学版, 2022, 62(3): 84-87.
- [11] 崔钰桐, 周京旭, 畦道顺, 等. 基于数据挖掘探索“以毒攻毒”治疗癥瘕积聚的用药规律 [J]. 中医肿瘤学杂志, 2023, 5(3): 45-56.
- [12] 张汗顺, 谢斌, 余功. 左金丸抗肿瘤作用机制研究进展 [J]. 江西中医药大学学报, 2024, 36(5): 108-111.
- [13] 潘守杰, 殷常春, 丰育来. 吴茱萸汤治疗晚期胃癌呕吐 32 例临床观察 [J]. 辽宁中医杂志, 2009, 36(9): 1519-1520.
- [14] 李吉莹, 黄凤娇. 吴茱萸的活性成分和抗炎作用的研究进展 [J]. 湖北成人教育学院学报, 2024, 30(4): 113-118.
- [15] 刘万丽, 邵进明, 黄晓蝶, 等. 吴茱萸生物碱类化学成分临床应用及现代药理药效研究进展 [J]. 广东化工, 2024, 51(4): 83-86.
- [16] 王奇志, 严奇, 靳桐, 等. 吴茱萸属植物中唑啉生物碱的分布、生物活性和化学合成 [J]. 植物资源与环境学报, 2019, 28(4): 84-98.
- [17] Ai Y W, Meng Y T, Yan B, *et al.* The biochemical pathways of apoptotic, necroptotic, pyroptotic, and ferroptotic cell death [J]. *Mol Cell*, 2024, 84(1): 170-179.
- [18] Kashyap D, Garg V K, Goel N. Intrinsic and extrinsic pathways of apoptosis: Role in cancer development and prognosis [J]. *Adv Protein Chem Struct Biol*, 2021, 125: 73-120.
- [19] Kist M, Vucic D. Cell death pathways: Intricate connections and disease implications [J]. *EMBO J*, 2021, 40(5): e106700.
- [20] 高亚东, 朱安, 李璐迪, 等. 吴茱萸碱对 HepG2 细胞毒性及其机制 [J]. 北京大学学报(医学版), 2021, 53(06): 1107-1114.
- [21] 郭星嫻. 吴茱萸碱通过 NOD1 通路调控肝癌细胞的增殖及凋亡 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2019.
- [22] Yun U J, Bae S J, Song Y R, *et al.* A critical YAP in malignancy of HCC is regulated by evodiamine [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1855.
- [23] 唐小雨. 吴茱萸碱通过 AKT 信号通路抑制 OSM 介导的子宫内膜癌增殖的作用及机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2024.
- [24] 郑鹤. 吴茱萸碱抑制肾母细胞瘤增殖及诱导凋亡的体内研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2022.
- [25] Wang D, Ge S K, Chen Z, *et al.* Evodiamine exerts anticancer effects via induction of apoptosis and autophagy and suppresses the migration and invasion of human colon cancer cells [J]. *J BUON*, 2019, 24(5): 1824-1829.
- [26] Rasul A, Yu B, Zhong L L, *et al.* Cytotoxic effect of evodiamine in SGC-7901 human gastric adenocarcinoma cells via simultaneous induction of apoptosis and autophagy [J]. *Oncol Rep*, 2012, 27(5): 1481-1487.
- [27] Zheng Q, Jing S N, Hu L, *et al.* Evodiamine inhibits colorectal cancer growth via RTKs mediated PI3K/AKT/p53 signaling pathway [J]. *J Cancer*, 2024, 15(8): 2361-2372.
- [28] 雷天翔. 吴茱萸碱在人肺癌 NCI H-1299 细胞的抗肿瘤作用研究 [D]. 青岛: 青岛大学, 2021.
- [29] 张涵妮. 吴茱萸碱对人胃癌细胞 BGC-823、SGC-7901 的抗肿瘤作用及其分子机制的研究 [D]. 青岛: 青岛大学, 2019.
- [30] Hong J Y, Park S H, Min H Y, *et al.* Anti-proliferative effects of evodiamine in human lung cancer cells [J]. *J Cancer Prev*, 2014, 19(1): 7-13.
- [31] Zhang C, Fan X, Xu X, *et al.* Evodiamine induces caspase-dependent apoptosis and S phase arrest in human colon lovo cells [J]. *Anticancer Drugs*, 2010, 21(8): 766-776.
- [32] 魏丽娟. 吴茱萸碱对人高转移卵巢癌细胞 HO-8910PM 的影响 [D]. 杭州: 浙江大学, 2015.
- [33] 王心雨, 陈红跃, 杨萌萌, 等. 中医药通过凋亡与自噬途径干预甲状腺癌研究进展 [J]. 中医学报, 2024, 39(5): 986-993.
- [34] Zhang L, Li L H, Chen X H, *et al.* Evodiamine inhibits ESCC by inducing M-phase cell-cycle arrest via CUL4A/p53/p21 axis and activating noxa-dependent intrinsic and DR4-dependent extrinsic apoptosis [J]. *Phytomedicine*, 2023, 108: 154493.
- [35] 蒋杭遇. 吴茱萸碱抗食管鳞癌细胞生长的机制研究 [D]. 南充: 川北医学院, 2023.
- [36] 袁晓龙. 吴茱萸碱诱导人肾癌细胞凋亡的分子机制研究 [D]. 北京: 中国农业科学院, 2018.
- [37] Liu S Z, Yao S J, Yang H, *et al.* Autophagy: Regulator of cell death [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(10): 648.
- [38] Duraes F V, Niven J, Dubrot J, *et al.* Macroautophagy in endogenous processing of self- and pathogen-derived antigens for MHC class II presentation [J]. *Front Immunol*, 2015, 6: 459.
- [39] 吕艳伟. 吴茱萸碱通过 AMPK/mTOR 信号通路激活自噬抑制结肠癌细胞增殖的研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2019.
- [40] Wu L, Shen B W, Li J P, *et al.* STAT3 exerts pro-tumor and anti-autophagy roles in cervical cancer [J]. *Diagn Pathol*, 2022, 17(1): 13.
- [41] Cicchini M, Karantza V, Xia B. Molecular pathways: Autophagy in cancer: A matter of timing and context [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(3): 498-504.
- [42] Peña-Martínez C, Rickman A D, Heckmann B L. Beyond autophagy: LC3-associated phagocytosis and endocytosis

- [J]. *Sci Adv*, 2022, 8(43): eabn1702.
- [43] Tu Y J, Fan X, Yang X, *et al.* Evodiamine activates autophagy as a cytoprotective response in murine Lewis lung carcinoma cells [J]. *Oncol Rep*, 2013, 29(2): 481-490.
- [44] Dixon S J, Lemberg K M, Lamprecht M R, *et al.* Ferroptosis: An iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072.
- [45] Tang B F, Yan R C, Zhu J Y, *et al.* Integrative analysis of the molecular mechanisms, immunological features and immunotherapy response of ferroptosis regulators across 33 cancer types [J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(1): 180-198.
- [46] Hu C Y, Wu H T, Shan Y S, *et al.* Evodiamine exhibits anti-bladder cancer activity by suppression of glutathione peroxidase 4 and induction of ferroptosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7): 6021.
- [47] Yu Y, Huang X, Liang C Q, *et al.* Evodiamine impairs HIF1A histone lactylation to inhibit Sema3A-mediated angiogenesis and PD-L1 by inducing ferroptosis in prostate cancer [J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 957: 176007.
- [48] Liu L P, Sun X D, Guo Y L, *et al.* Evodiamine induces ROS-Dependent cytotoxicity in human gastric cancer cells via TRPV1/Ca²⁺ pathway [J]. *Chem Biol Interact*, 2022, 351: 109756.
- [49] Sunada S, Saito H, Zhang D D, *et al.* CDK1 inhibitor controls G2/M phase transition and reverses DNA damage sensitivity [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 550: 56-61.
- [50] Taylor W R, Stark G R. Regulation of the G2/M transition by p53 [J]. *Oncogene*, 2001, 20(15): 1803-1815.
- [51] Schmidt M, Rohe A, Platzer C, *et al.* Regulation of G2/M transition by inhibition of WEE1 and PKMYT1 kinases [J]. *Molecules*, 2017, 22(12): E2045.
- [52] Ding L, Xu Y J, Xu L, *et al.* Programmed cell death 11 modulates but not entirely relies on p53-HDM2 loop to facilitate G2/M transition in colorectal cancer cells [J]. *Oncogenesis*, 2023, 12: 57.
- [53] Zhu L H, Bi W, Liu X D, *et al.* Induction of apoptosis by evodiamine involves both activation of mitotic arrest and mitotic slippage [J]. *Oncol Rep*, 2011, 26(6): 1447-1455.
- [54] Chandel N S. Carbohydrate metabolism [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2021, 13(1): a040568.
- [55] Abdel-Wahab A F, Mahmoud W, Al-Harizy R M. Targeting glucose metabolism to suppress cancer progression: Prospective of anti-glycolytic cancer therapy [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 150: 104511.
- [56] 江燕妮. 吴茱萸碱干预肿瘤特异糖代谢研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2015.
- [57] 李娜. 吴茱萸碱对肾母细胞瘤生长和糖酵解的影响及机制的探究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2023.
- [58] Wu Z, Chen S Q, Chen Z P, *et al.* Design of evodiamine-glucose conjugates with improved *in vivo* antitumor activity [J]. *J Med Chem*, 2024, 67(9): 7373-7384.
- [59] Lv B Z, Wang Y P, Ma D J, *et al.* Immunotherapy: Reshape the tumor immune microenvironment [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 844142.
- [60] Jiang Z B, Huang J M, Xie Y J, *et al.* Evodiamine suppresses non-small cell lung cancer by elevating CD8⁺ T cells and downregulating the MUC1-C/PD-L1 axis [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 249.
- [61] 江丽. 吴茱萸碱通过 PI3K/AKT 通路影响小鼠黑色素瘤 PD-L1 表达的研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2023.
- [62] Zhang Y F, Zhang Y Q, Zhao Y, *et al.* Protection against ulcerative colitis and colorectal cancer by evodiamine via anti-inflammatory effects [J]. *Mol Med Rep*, 2022, 25(5): 188.
- [63] Shi L, Yang F, Luo F, *et al.* Evodiamine exerts anti-tumor effects against hepatocellular carcinoma through inhibiting β -catenin-mediated angiogenesis [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(9): 12791-12803.
- [64] Luo Y W, Yang Z H, Yu Y, *et al.* HIF1 α lactylation enhances KIAA1199 transcription to promote angiogenesis and vasculogenic mimicry in prostate cancer [J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 222(Pt B): 2225-2243.
- [65] Panda M, Tripathi S K, Zengin G, *et al.* Evodiamine as an anticancer agent: A comprehensive review on its therapeutic application, pharmacokinetic, toxicity, and metabolism in various cancers [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2023, 39(1): 1-31.
- [66] 崔娟. 吴茱萸碱联合 CDK1 抑制剂对鼠结肠癌的协同杀伤作用 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2011.
- [67] 陈慧, 宁琳, 蔡丽, 等. 索拉非尼联合吴茱萸碱对肝癌 HepG2 细胞的协同抗肿瘤作用 [J]. 湖北科技学院学报: 医学版, 2023, 37(6): 461-464.
- [68] 沈星星, 时乐, 姚亮宇, 等. 吴茱萸碱联合自噬抑制剂氯喹抗肝癌作用的研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2021, 37(3): 400-403.
- [69] Wei W T, Chen H, Wang Z H, *et al.* Enhanced antitumor efficacy of gemcitabine by evodiamine on pancreatic cancer via regulating PI3K/Akt pathway [J]. *Int J Biol Sci*, 2012, 8(1): 1-14.
- [70] Guo Q, Liu Y M, Zhao J Y, *et al.* Evodiamine inactivates NF- κ B and potentiates the antitumor effects of gemcitabine on tongue cancer both *in vitro* and *in vivo* [J]. *OncoTargets Ther*, 2019, 12: 257-267.
- [71] Wang X N, Han X, Xu L N, *et al.* Enhancement of apoptosis of human hepatocellular carcinoma SMMC-

- 7721 cells through synergy of berberine and evodiamine [J]. *Phytomedicine*, 2008, 15(12): 1062-1068.
- [72] 刘裕民, 张景勍, 游智梅, 等. 去甲斑蝥素和吴茱萸碱联合处理对 HepG2 人肝癌细胞生长的抑制作用 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2014, 30(8): 824-828.
- [73] 张元新, 葛雅琨. 吴茱萸碱与紫杉醇协同抑制胃癌细胞 SGC-7901 的研究 [J]. 吉林农业大学学报, 2014, 36(3): 314-318.
- [74] Mehta V V, Benzeroual K E. Cucurbitacin B and Evodiamine imparts anti-neoplastic effects against Glioblastoma Multiforme via PI3K/AKT signaling pathway [J]. *FASEB J*, 2022, 36: 36-45.
- [75] 魏舒婷. 吴茱萸致肝损伤的“量-时-毒”关系及物质基础探索 [D]. 上海: 中国医药工业研究总院, 2022.
- [76] Yang C Q, Wu X J, Jiang Z Y, *et al*. Evodiamine rescues lipopolysaccharide-induced cognitive impairment via C/EBP- β -COX2 axis-regulated neuroinflammation [J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 300: 139597.
- [77] 樊垒垒, 朱飞云, 崔琳, 等. 吴茱萸碱抑制 M2 型巨噬细胞功能的机制研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2015, 17(11): 2322-2327.
- [78] Xie J M, Yang Y N, Gao Y B, *et al*. Cuproptosis: Mechanisms and links with cancers [J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 46.
- [79] 陈伟毅, 胡柯, 刘雨, 等. 肝癌铜死亡相关基因及其与预后、免疫浸润的关系分析 [J]. 中国普通外科杂志, 2024, 33(1): 74-87.
- [80] 孔奕丹, 齐英, 崔娜, 等. 吴茱萸化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中医药信息, 2023, 40(5): 79-83.
- [81] 夏哲炜, 孙驭航, 黄天乐, 等. 以天然产物吴茱萸碱为先导结构的抗肿瘤药物设计策略研究进展 [J]. 药化学报, 2024, 59(3): 532-542.
- [82] 郭伟航. TFA 介导吴茱萸碱开环制备色胺衍生物及其抗肿瘤活性研究 [D]. 遵义: 遵义医科大学, 2022.

[责任编辑 时圣明]