

• XXXX •

## 基于 AMPK/mTOR 信号通路探讨中药单体抗肝癌的研究进展

胡洋<sup>1</sup>, 胡素芹<sup>2\*</sup>, 曾朔<sup>1</sup>, 罗磊<sup>2</sup>, 李明彦<sup>2</sup>, 张勤生<sup>2\*</sup>

(1. 河南中医药大学, 郑州 450053; 2. 河南中医药大学第二附属医院, 郑州 450002)

**[摘要]** 肝癌作为全球范围内发病率和死亡率位居前列的恶性肿瘤,在我国其发病与死亡数据呈逐年递增趋势。当前,西医治疗在肝癌临床干预中于抑制肿瘤生长、缓解患者症状及延缓病情恶化方面取得了一定成效,然而,其存在的弊端也不容忽视,显著的不良反应、不断增强的药物耐药性及有限的患者生存率提升空间等问题使得整体抗肝癌治疗效果难以契合理想预期。因此,探寻更为高效且安全的治疗方案,成为肿瘤医学领域亟需突破的关键要点。腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路在肝癌细胞的增殖、分化、凋亡和自噬等生理过程中发挥着核心调节作用,被认为是抗肝癌治疗的关键分子靶点。中医药凭借多途径、多机制协同作用的抗肝癌特性,已成为当下抗肝癌综合治疗体系中的重要组成部分,其中中药单体因其明确的化学结构及可精准解析的药效机制,是当前抗肝癌药物研发的重要突破口。研究表明,黄酮类、生物碱类、多酚类、皂苷类、萜类、醌类等多种中药单体,能通过调节 AMPK/mTOR 信号通路及上下游蛋白表达,诱导肝癌细胞自噬和凋亡、抑制有氧糖酵解、逆转肝癌耐药性、促进铁死亡、阻断上皮间质转化及抑制血管生成,有效抑制肝癌细胞生长与扩散。基于此,该文系统梳理近年来中药单体抗肝癌的研究,深入剖析其调控 AMPK/mTOR 信号通路抗肝癌的机制,为抗肝癌新药研发提供思路与参考。

**[关键词]** 腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK); 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR); 中药单体; 肝癌; 研究进展

**[中图分类号]** R273;R287;R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(XXXX)XX-0001-10

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20251528

**[网络出版地址]**

**[网络出版日期]** XXXX-XX-XX **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>



## Anti-liver Cancer Effect of Traditional Chinese Medicine Monomers Based on AMPK/mTOR Signaling Pathway: A Review

HU Yang<sup>1</sup>, HU Suqin<sup>2</sup>, ZENG Shuo<sup>1</sup>, LUO Lei<sup>2</sup>, LI Mingyan<sup>2</sup>, ZHANG Qinsheng<sup>2</sup>

(1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450053, China;

2. Second Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China)

**[Abstract]** Liver cancer, as a malignant tumor with high incidence and mortality worldwide, has shown a year-by-year increase in both incidence and mortality in China. Currently, Western medicine has achieved certain efficacy in the clinical management of liver cancer in terms of inhibiting tumor growth, alleviating patient symptoms, and delaying disease progression. However, its limitations cannot be ignored. Significant side effects, increasingly severe drug resistance, and limited improvement in patient survival collectively make the overall therapeutic outcomes fall short of ideal expectations. Therefore, exploring more effective and safer treatment strategies has become a critical issue that urgently needs to be addressed in the field of oncology. The adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK)/mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling pathway plays a central regulatory role in the physiological processes of liver cancer cells, including proliferation, differentiation, apoptosis, and autophagy, and is considered a key molecular target for anti-liver cancer therapy. Traditional Chinese medicine (TCM),

**[收稿日期]** 2025-04-08

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目(82305074);国家中医药管理局中国中医药科技发展中心联合研究项目(CXZH202304);河南省中医药传承与创新人才工程(仲景工程)中医药学科领军人才项目(豫卫中医函[2021]08号);2022年度河南省重点研发与推广专项(科技攻关)支持项目(222102310240);河南省中医药科学研究专项(2023ZY2074)

**[第一作者]** 胡洋,在读硕士,住院医师,从事消化系统疾病的中西医结合防治及内镜下诊疗研究,E-mail:2528856234@qq.com

**[通信作者]** \*张勤生,博士,主任医师,从事消化系统疾病的中西医结合防治及内镜下诊疗研究,E-mail:ZhangQS0725@163.com;

\*胡素芹,博士,主治医师,从事消化系统疾病的中西医结合防治及内镜下诊疗研究,E-mail:18568228052@163.com

characterized by its multi-pathway and multi-mechanism synergistic effects, has become an important component of the current comprehensive treatment system for liver cancer. Among these, TCM monomeric compounds, owing to their well-defined chemical structures and precisely analyzable pharmacological mechanisms, represent an important breakthrough in anti-liver cancer drug development. Studies have shown that various TCM monomeric compounds, including flavonoids, alkaloids, polyphenols, saponins, terpenoids, and quinones, can regulate the AMPK/mTOR signaling pathway and its upstream and downstream protein expression. Through these mechanisms, they induce autophagy and apoptosis in liver cancer cells, inhibit aerobic glycolysis, reverse drug resistance, promote ferroptosis, block epithelial-mesenchymal transition, and inhibit angiogenesis, thereby effectively suppressing the growth and metastasis of liver cancer cells. Based on this, this article systematically reviews recent studies on TCM monomeric compounds in the treatment of liver cancer, and further analyzes in depth their mechanisms in regulating the AMPK/mTOR signaling pathway, so as to provide ideas and references for the development of new anti-liver cancer drugs.

**[Keywords]** Adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK); mammalian target of rapamycin (mTOR); monomer of traditional Chinese medicine; liver cancer; research progress

在全球癌症统计数据中,肝癌是世界第六大常见癌症与第三大癌症致死主因,其发病率和死亡率存在显著地理差异,其中我国肝癌形势日趋严峻,近二十年来发病率和死亡率持续攀升,已分别位居所有癌症的第四位和第二位<sup>[1-2]</sup>。现阶段肝癌的治疗手段较为丰富,早期肝癌患者通常采用肝切除、肝移植及消融等手术治疗,但因缺乏有效早期监测手段,多数患者确诊时已至晚期,手术干预不再可行,而其他治疗方式如放疗、化疗、靶向治疗及免疫治疗等,虽能在一定程度上延缓疾病进展,但仍存在特异性低、全身毒性显著、药物耐药性普遍及患者生存率改善有限等局限性,导致当前抗肝癌治疗整体成效难以达到理想水平<sup>[3-4]</sup>。因此,在肝癌治疗面临众多难题的当下,寻求兼具安全性与高效性的抗肝癌治疗方案已成为肿瘤学界高度聚焦的核心议题。中医药基于辨证论治与整体观念的抗癌理念备受国内外关注,诸多中药复方和中成药能有效抑制肝癌进展,而中药单体作为中药有效提取物,围绕其开展的肝癌研究成果丰富,由此在抗癌研究领域获得高度重视<sup>[5]</sup>。腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)是一种细胞能量传感器,在肿瘤细胞能量代谢调控中起重要作用,其下游信号分子哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)可调控肿瘤细胞内的氨基酸代谢、线粒体功能、蛋白质合成与降解、脂质代谢及自噬等过程,协调合成代谢与分解代谢的平衡,AMPK/mTOR信号通路深度关联肝癌的起始、演进、侵袭与转移进程,在抗肝癌机制的研究领域中占据关键靶点地位<sup>[6-7]</sup>。经研究揭示,多种中药单体可通过靶向调节AMPK/mTOR信号通路,显著干预肝癌的进程,鉴于此,本文对当前中药单体调控AMPK/mTOR信号通路抑制肝癌生长和转移的作用机制进行全面梳理和系统性综述,以期对中药抗肝癌的后续研究及临床应用提供参考。

## 1 AMPK/mTOR信号通路概述

AMPK是一种进化上高度保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,作为细胞能量代谢的核心调节器,在腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)水平下降而单磷酸腺苷(AMP)或二磷酸腺苷(ADP)水平升高时,通过其 $\alpha$ 亚基Thr172位点的磷酸化被激活,进而调控葡萄糖、氨基酸和脂肪酸代谢等生理过程,以维持细胞内能量稳态和内环境平衡<sup>[8]</sup>。mTOR是调控细胞生长和代谢的关键因子,不仅参与调控蛋白质合成、基因转录和肿瘤代谢,还在程序性细胞死亡机制如自噬和凋亡中发挥重要

作用<sup>[9]</sup>。研究显示,mTOR通过调控合成代谢过程,推动核糖体生物生成及蛋白质、核苷酸、脂肪酸和脂质的合成进程,同时抑制分解代谢过程,包括自噬体形成早期阶段到溶酶体降解晚期阶段的自噬过程,从而协调细胞代谢平衡并支持细胞生长<sup>[10]</sup>。作为mTOR的上游调控通路,当营养供应不足引起AMP/ATP升高时,AMPK信号通路被激活,AMPK通过磷酸化直接抑制mTORC1活性,并激活其抑制剂结节性硬化复合体1/2(TSC1/2)和TBC1域家族成员7(TBC1D7),mTORC1活性降低进一步募集富含脯氨酸的Akt底物蛋白40(PRAS40)和mTOR相互作用蛋白(DEPTOR),增强对mTORC1的抑制作用,导致葡萄糖、蛋白质等合成代谢受阻,从而干扰肿瘤细胞的能量和营养代谢,阻碍肿瘤的发生与发展进程<sup>[11]</sup>。此外,当AMPK磷酸化水平降低,mTOR活性相应升高,AMPK/mTOR信号通路受到抑制,这一变化削弱了该信号通路对下游肿瘤抑制因子如p16的激活作用,同时减弱了对促癌因子如缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )、 $\beta$ -链蛋白( $\beta$ -catenin)、环氧合酶-2(COX-2)、高迁移率族蛋白B1(HMGB1)的抑制效应,这种双重调控失衡进一步加剧了肿瘤微环境中能量代谢紊乱、慢性炎症、缺氧及细胞衰老等不良状况的恶化程度,为肿瘤尤其是肝癌的发生与发展提供了潜在条件<sup>[12]</sup>。鉴于AMPK/mTOR信号通路在癌症的发生发展中扮演着重要角色,针对该通路的激活策略在癌症治疗领域颇具潜力,特别是在肝癌治疗中,通过靶向激活AMPK/mTOR信号通路,能有效调节肝癌细胞能量代谢,促进其恢复稳态,并显著抑制肝癌细胞的增殖、迁移及侵袭能力,为肝癌治疗提供了新的干预途径<sup>[13-14]</sup>。

## 2 AMPK/mTOR信号通路在肝癌中的作用机制

在细胞信号传导体系中,AMPK/mTOR信号通路作为关键组成部分,与肿瘤细胞的增殖、代谢、迁移等功能和活动紧密交织,尤其是在肝癌的发生与发展中发挥重要作用,该通路通过调控肝癌细胞自噬与凋亡、抑制肝癌细胞糖酵解、逆转肝癌耐药性、诱导肝癌细胞铁死亡、阻止肝癌上皮间质转化及抑制肿瘤血管生成等多种机制,全方位影响肝癌的进展及预后,是抗肝癌研究中的重要分子靶点。

**2.1 调控肝癌细胞自噬** 细胞自噬作为一种高度保守的细胞程序性死亡形式,在蛋白质、脂质和细胞器的质量控制及细胞内环境的稳定中起着重要作用<sup>[15]</sup>。研究显示,激活细胞

自噬能去除长寿命或错误折叠的蛋白质、不溶性蛋白质聚集体、入侵的微生物和受损或过量的细胞器,从而有效维持细胞内环境的稳定,确保细胞正常生理功能的运行<sup>[16]</sup>。尤为重要的是,在肿瘤研究领域,细胞自噬在肝癌的发生发展过程中发挥着关键作用<sup>[17]</sup>。研究发现,细胞自噬不仅能显著抑制肝癌细胞的增殖能力,还能通过诱导肿瘤细胞凋亡,从而对肝癌的病理进程进行有效干预<sup>[18]</sup>。AMPK/mTOR信号通路在细胞自噬调控中扮演着核心角色,当细胞处于营养缺乏状态时,AMPK被显著激活并抑制下游mTOR活性,激活AMPK/mTOR信号通路,促使自噬相关基因(ATG)、苜蓿素-1(Beclin-1)、微管相关蛋白1A/1B轻链3(LC3)等关键因子的表达上调,从而启动细胞自噬反应<sup>[19-20]</sup>。肝叉头盒蛋白A2(FOXA2)是调节肝脏发育和代谢稳态的重要转录因子,其低表达与肝癌患者肝切除术后肿瘤复发风险升高及长期生存率降低密切相关,WANG等<sup>[21]</sup>研究发现FOXA2过表达可通过促进AMPK的磷酸化,抑制mTOR的磷酸化,激活AMPK/mTOR信号通路,诱导Hep3B细胞自噬,最终抑制肝癌细胞增殖和侵袭。

**2.2 调控肝癌细胞凋亡** 细胞凋亡是细胞程序性死亡的主要类型,依据其作用受体、信号传导途径及分子机制的差异,主要分为死亡受体介导的外源性途径,以及由缺氧、DNA损伤、内质网应激等因素介导的内源性/线粒体途径,尽管二者启动因素和上游机制不同,但最终都通过激活胱天蛋白酶(Caspase)级联反应来诱导细胞凋亡<sup>[22]</sup>。在肿瘤研究范畴内,大量研究成果充分证实诱导肿瘤细胞凋亡是抑制肿瘤发展的有效手段,基于此,诱导肿瘤细胞凋亡已成为当前抗肝癌药物研发聚焦的关键方向<sup>[23-24]</sup>。在肿瘤细胞凋亡的复杂调控网络中,AMPK/mTOR信号通路占据关键节点,通过靶向激活AMPK,阻断mTOR信号转导,可显著诱导肿瘤细胞凋亡,从而发挥抗肿瘤效应<sup>[25-26]</sup>。B细胞淋巴瘤B基因(BCLB)是一种肿瘤抑制基因,其表达阳性的肝癌患者总生存率显著高于阴性患者,研究发现,BCLB可通过促进AMPK磷酸化并抑制mTOR表达,激活AMPK/mTOR信号通路,诱导Hep3B细胞凋亡,显著抑制其增殖和侵袭<sup>[27]</sup>。

**2.3 调控肝癌细胞糖酵解** 在正常生理条件下,细胞在缺氧环境下通过糖酵解途径将葡萄糖或糖原分解为乳酸并产生ATP,然而,由于肿瘤细胞快速增殖的能量需求,即使在有氧条件下,肿瘤细胞也会优先通过糖酵解途径将葡萄糖分解为乳酸,即“瓦博格效应”<sup>[28]</sup>。近年来,大量研究证据表明糖酵解代谢重编程是促进肝癌发生发展的重要危险因素<sup>[29]</sup>。研究显示,葡萄糖转运蛋白(GLUT)及多种糖酵解关键酶如己糖激酶(HK)、丙酮酸激酶M2(PKM2)、6-磷酸果糖激酶(PFK)在肝癌组织中呈现高表达状态,且其表达水平与肝癌患者的总体生存率呈显著负相关<sup>[30-31]</sup>。在肿瘤研究领域,AMPK/mTOR信号通路在调控糖酵解进程中发挥着重要作用,研究表明,当AMPK活化时,可有效降低下游靶标mTOR的磷酸化水平,而mTOR是糖酵解和蛋白质合成的关键调节因子,其激活会上调糖酵解相关基因表达,从而推动肿瘤细胞有氧糖酵解进程,因此,靶向激活AMPK并抑制mTOR信号通路,能够显著抑制肿瘤细胞糖酵解<sup>[32-33]</sup>。糖原合成酶激

酶-3 $\beta$ (GSK-3 $\beta$ )是葡萄糖代谢的关键酶,其过表达与肝癌患者预后不良密切相关,研究发现,敲低GSK-3 $\beta$ 可提高磷酸化(p)-AMPK表达,降低p-mTOR、磷酸化P70核糖体蛋白S6激酶(p-P70S6K)、磷酸化真核翻译起始因子4E结合蛋白1(p-4EBP1)表达,激活AMPK/mTOR信号通路,显著下调GLUT1、GLUT4、HK1、HK2、PFKFB2、PFKFB3、PKM2表达,从而有效抑制Hep3B、CSQT-2细胞有氧糖酵解,最终发挥抗肝癌作用<sup>[34]</sup>。基于以上研究结果,AMPK信号通路在肝癌细胞糖酵解代谢网络中占据重要地位,针对该通路的靶向干预有望重塑肝癌细胞糖酵解模式,为肝癌代谢治疗提供新方向。

**2.4 调控肝癌细胞耐药** 肿瘤耐药是导致抗肿瘤治疗效率低下的重要原因,AMPK/mTOR信号通路作为影响肿瘤耐药的关键信号转导途径,在肿瘤治疗效果调控中发挥重要作用<sup>[35-36]</sup>。晚期糖化终产物受体(Rage)是一种致癌因子,在肝癌组织中过表达,研究发现,敲除Rage可以通过激活AMPK/mTOR信号通路提高自噬水平,进而减弱Bel7402、HCCLM3细胞对索拉非尼的耐药性,显著增强治疗效果<sup>[37]</sup>。REYES等<sup>[38]</sup>研究发现2-脱氧葡萄糖(2DG)可通过上调p-AMPK的表达水平,下调p-mTOR、p-P70S6K、p-4EBP1的表达水平,激活AMPK/mTOR信号通路,进而增强索拉非尼对索拉非尼耐药肝癌细胞的抑制作用。此外,肿瘤细胞对放疗的敏感性也与AMPK/mTOR信号通路之间存在显著相关性<sup>[39]</sup>。研究发现二甲双胍可以增强AMPK的磷酸化,抑制mTOR的磷酸化,激活AMPK/mTOR信号通路,最终增强Huh7、HepG2细胞对放疗的敏感性<sup>[40]</sup>。因此,调控AMPK/mTOR信号通路在逆转肝癌细胞耐药性及增强放疗敏感性方面具有极大的应用潜力。

**2.5 调控肝癌细胞铁死亡** 铁死亡是一种铁依赖性的非凋亡性调节细胞死亡(RCD)形式,在氧化还原活性Fe<sup>2+</sup>存在下,通过芬顿反应将过氧化氢(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)转化为大量羟基自由基(HO $\cdot$ ),进而引发脂质过氧化反应,同时,氨基酸反转运系统X<sub>c</sub><sup>-</sup>[由溶质载体家族3成员2(SLC3A2)和溶质载体家族7成员11(SLC7A11)亚基组成]受到抑制,使得谷胱甘肽(GSH)生物合成减少、谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4)失活,无法有效清除脂质过氧化物,最终细胞因过度的脂质过氧化而死亡<sup>[41]</sup>。肿瘤细胞常表现出对凋亡的逃逸特性,这一特性是导致肿瘤产生治疗抗性与复发的关键因素,鉴于此,大量研究聚焦于癌细胞的替代死亡过程,如坏死性凋亡、焦亡、铁死亡与铜死亡,相关研究发现,肿瘤细胞普遍对铁死亡呈现出高敏感性,其中肝癌细胞尤为显著,这彰显出铁死亡在肝癌治疗领域具有独特潜力<sup>[42-43]</sup>。研究表明,AMPK/mTOR信号通路在诱导铁死亡过程中发挥关键作用,该通路通过增强AMPK的磷酸化,降低mTOR的活性,激活细胞自噬反应,最终导致脂质过氧化与铁离子积累,促使铁死亡发生<sup>[44]</sup>。烟酰胺单核苷酸(NMN)是烟酰胺腺嘌呤二核苷酸生物合成中的关键中间体,具有显著的抗癌作用,研究发现, NMN可以通过增加活性氧(ROS)、丙二醛(MDA)、酰基辅酶A合成酶长链家族成员4(ACSL4)及铁的表达,降低GSH、GPX4、超氧化物歧化酶(SOD)、SLC7A11的表达,从而有效促进HepG2、Huh-7细胞发生铁死亡,而抑制AMPK/mTOR信号通路可逆转

NMN对细胞内铁水平、铁死亡相关蛋白及脂质过氧化的调控作用,显著阻碍肝癌细胞的铁死亡进程<sup>[45]</sup>。由此可见,靶向AMPK/mTOR信号通路可激活肝癌细胞内的级联反应,调控铁死亡关键因子表达,对肝癌铁死亡靶向治疗意义重大。

**2.6 调控肝癌上皮间质转化** 上皮间质转化(EMT)是正常胚胎发育和组织再生的重要过程,然而,EMT的异常激活与肿瘤恶性进展密切相关,其通过促进肿瘤细胞迁移和侵袭、增强肿瘤干细胞特性及诱导化疗和免疫治疗耐药性等机制,在癌症转移中发挥重要作用<sup>[46]</sup>。近年来的研究揭示,EMT过程与AMPK信号通路存在密切关联,mTOR作为AMPK通路的主要作用靶点,其活性受AMPK的抑制,激活AMPK可降低mTOR复合物及下游分子磷酸化,进而调控上皮型钙黏蛋白(E-cadherin)、N-钙黏蛋白(N-cadherin)、扭曲螺旋转录因子1(Twist1)、波形纤维蛋白(Vimentin)等EMT相关转录因子的表达,从而介导肿瘤细胞EMT进展<sup>[47-48]</sup>。SRY相关高迁移率族盒基因18(SOX18)在肝癌细胞中呈现高表达状态,且对肝癌细胞上皮间质转化的进展具有显著的促进作用,研究发现,SOX18敲低可增加AMPK的磷酸化水平,降低mTOR的磷酸化水平,激活AMPK/mTOR信号通路,并上调E-cadherin的表达,下调Vimentin的表达,进而阻止MHCC-97H细胞上皮间质转化,显著抑制其迁移和侵袭能力<sup>[49]</sup>。鉴于此,通过激活AMPK/mTOR信号通路能有效抑制肝癌细胞上皮间质转化进程,为研发肝癌治疗新策略提供了重要的分子靶点和可行干预路径。

**2.7 抑制肝癌肿瘤血管形成** 当原发性肿瘤生长至特定体积后,便需依赖新生血管向内生长,为其输送充足营养,以维持快速生长,并最终得以进入循环系统,进而转移至全身各处,因此,肿瘤血管生成是促进肿瘤生长和转移的关键环节<sup>[50]</sup>。多项研究证实,肿瘤血管生成是致使肝癌恶化与转移风险增加的关键因素,该过程主要受HIF-1 $\alpha$ 与血管内皮生长因子(VEGF)协同调控<sup>[51-52]</sup>。进一步机制研究显示,HIF-1 $\alpha$ 作为VEGF的上游调节因子在肿瘤缺氧微环境下过表达,与VEGF基因启动子内的缺氧反应元件结合并激活其转录,而VEGF作为血管生成的关键调控因子则通过刺激内皮细胞迁移、增殖及增强细胞渗透性,促使肝癌组织新生血管生成,为肿瘤的生长与转移提供必要支持<sup>[53]</sup>。mTOR信号通路在内皮细胞增殖和血管生成过程中发挥关键调控作用,其通过增强HIF-1 $\alpha$ 的基因转录和蛋白表达,进而上调VEGF的表达水平,促进肿瘤血管生成,因此,靶向抑制mTOR信号通路被认为是阻断肿瘤血管形成的有效策略<sup>[54-55]</sup>。作为mTOR的上游调控分子,AMPK可通过抑制mTOR信号传导,阻断促血管生成信号通路的激活,从而减弱促肿瘤和促转移因子诱导的血管生成过程,发挥显著的抗血管生成作用<sup>[56]</sup>。杆状病毒介导的内皮抑素和血管抑素融合蛋白(BDS-hEA)是一种重组蛋白,可有效抑制血管内皮细胞的血管生成和肝癌肿瘤生长,研究发现,BDS-hEA可以通过增强AMPK的磷酸化表达,降低mTOR的磷酸化表达,激活AMPK/mTOR信号通路,进而下调VEGF表达,抑制肝癌小鼠肿瘤血管生成<sup>[57]</sup>。综上所述,AMPK/mTOR信号通路在

肿瘤血管形成中发挥关键调控作用,靶向调控该通路为肝癌抗血管治疗提供了极具前景的策略。

### 3 中药单体调控AMPK/mTOR信号通路抗肝癌的作用

**3.1 诱导肝癌细胞自噬** 甜橙黄酮(SIN)是一种主要存在于柑橘类水果中的黄酮类化合物,KIM等<sup>[58]</sup>研究发现SIN可升高p-AMPK/AMPK表达,降低p-mTOR/mTOR表达,激活AMPK/mTOR信号通路,并以剂量依赖性地上调Beclin-1、微管相关蛋白1A/1B轻链3B-II(LC3B-II)表达,下调整合体1(p62)表达,诱导HepG2细胞自噬反应,抑制其增殖生长。延胡索乙素(I-THP)是一种来源于中药延胡索的天然生物碱类化合物,YIN等<sup>[59]</sup>研究发现I-THP可以通过提高p-AMPK/AMPK、p-UNC-51样激酶1(ULK1)表达,降低p-mTOR/mTOR表达,激活AMPK/mTOR/ULK1信号通路,上调自噬相关基因(ATG)5、ATG12、Beclin-1表达及LC3 II/I比值,下调p62表达,进而激活细胞自噬反应,阻止HepG2肝癌荷瘤小鼠皮下转移瘤的生长。山柰酚是一种存在于多种中药中的黄酮类化合物,HAN等<sup>[60]</sup>研究发现山柰酚可增加AMPK $\alpha$ 1、p-AMPK $\alpha$ 1、p-乙酰辅酶A羧化酶(ACC)、p-ULK1表达,降低p-P70S6K、p-4EBP1表达,激活AMPK/mTOR/ULK1信号通路,上调Beclin-1、ATG5表达及LC3B II/I,下调p62表达,诱导HepG2细胞自噬,抑制其增殖。秋水仙碱是一种来源于秋水仙的生物碱类化合物,ZHANG等<sup>[61]</sup>研究发现秋水仙碱可提高p-AMPK、p-ULK1表达,降低p-mTOR表达,激活AMPK/mTOR/ULK1信号通路,并以剂量依赖性地上调Beclin-1、ATG5表达及LC3 II/I,下调p62表达,激活自噬反应,从而抑制HBV核心蛋白(HBc)诱导的Huh-7细胞迁移和侵袭。黑果枸杞花青素(ALR)是一种天然多酚类化合物,FAN等<sup>[62]</sup>研究发现ALR可以提高p-AMPK/AMPK表达,降低p-mTOR/mTOR表达,激活AMPK/mTOR信号通路,并以浓度依赖性地上调Beclin-1、LC3 II/I比值,诱导HepG2细胞自噬。4-乙酰氨基苯酚LT3(4AALT3)是一种来源于中药材牛樟芝的泛醌类化合物,CHEN等<sup>[63]</sup>研究发现4AALT3可以通过增强AMPK、ACC的磷酸化,降低mTOR、P70S6K的磷酸化,激活AMPK/mTOR信号通路,上调LC3B表达,下调p62表达,激活HepG2细胞自噬反应。苦杏仁苷(Amy)是一种来源于中药苦杏仁的氰苷类化合物,EL-SEWEDY等<sup>[64]</sup>研究发现,Amy联合索拉非尼可提高AMPK表达,降低mTOR表达,激活AMPK/mTOR信号通路,上调Beclin-1、ATG5、LC3表达,诱导HepG2细胞自噬,显著发挥抗肝癌作用。紫杉醇(PTX)是一种来源于太平洋紫杉树的二萜类化合物,AL-ZAHRANI等<sup>[65]</sup>研究发现PTX联合二甲双胍可提高p53、AMPK- $\alpha$ 表达,降低mTOR表达,激活p53/AMPK/mTOR信号通路,上调Beclin-1、ATG4A表达,诱导HepG2细胞自噬,显著降低其增殖生长速率。二烯丙基二硫(DAS)是一种来源于大蒜的有机硫化合物,YU等<sup>[66]</sup>研究发现DAS可提高p-AMPK表达,降低p-mTOR表达,激活AMPK/mTOR信号通路,上调LC3 II/I,激活HepG2、Huh7细胞自噬反应,并显著抑制小鼠HepG2异种移植模型生长速率。由此可见,SIN、I-THP、山柰酚、秋水仙

碱、ALR、4AALT3、Amy、PTX、DAS等成分可通过激活AMPK/mTOR信号通路,诱导肝癌细胞自噬反应,以抑制其生长增殖,在抗肝癌方面发挥显著作用。

**3.2 诱导肝癌细胞凋亡** 异槲皮苷(ISO)是一种来自于杨梅的天然黄酮类化合物,SHUI等<sup>[67]</sup>研究发现ISO可提高p-AMPK表达,降低p-mTOR、p-P70S6K表达,激活AMPK/mTOR信号通路,并以剂量依赖性地上调(切割型)cleaved Caspase-3、cleaved多聚ADP核糖聚合酶(PARP)表达及Bcl-2相关X蛋白(Bax)/B淋巴细胞瘤-2基因(Bcl-2)比值,诱导HepG2、Huh7细胞凋亡,显著抑制其增殖生长速率。没食子单宁是来源于传统中药五倍子的多酚类化合物,KWON等<sup>[68]</sup>研究发现没食子单宁可以增强AMPK $\alpha$ 1的磷酸化,降低mTOR的磷酸化,激活AMPK/mTOR信号通路,提高cleaved PARP、cleaved Caspase-3表达,诱导HepG2和SK-Hep1细胞凋亡。补骨脂酚是一种来源于传统中药补骨脂的天然多酚类化合物,LEE等<sup>[69]</sup>研究发现补骨脂酚可通过上调p53、p-AMPK/AMPK表达,降低p-mTOR/mTOR表达,激活p53/AMPK/mTOR信号通路,并提高截断型Bid(tBid)/BH3结构域凋亡激动剂(Bid)、Bax/Bcl-2比值及cleaved Caspase-3、cleaved PARP表达,诱导HepG2细胞凋亡,显著提高增殖抑制率。人参皂苷Rk1是传统中药人参的重要活性成分,WU等<sup>[70]</sup>研究发现人参皂苷Rk1增强AMPK的磷酸化,抑制mTOR的磷酸化,激活AMPK/mTOR信号通路,并以剂量依赖性地上调cleaved Caspase-3、cleaved Caspase-8、cleaved PARP表达,下调Bcl-2表达,诱导HepG2细胞凋亡。旋复花内酯(Bri)是从中药旋覆花中分离得到的一种倍半萜类化合物,CUI等<sup>[71]</sup>研究发现Bri可增强AMPK的磷酸化,减弱mTOR的磷酸化,激活AMPK/mTOR信号通路,提高ROS的表达,并以剂量依赖性地上调cleaved Caspase-3/8/9、Bax、Fas相关死亡结构域蛋白(FADD)、死亡受体4(DR4)、DR5表达,下调Bcl-2表达,进而诱导HepG2细胞凋亡,显著抑制肝癌异种移植物的生长。胡桃醌(JG)是一种来源于胡桃楸的醌类化合物,WANG等<sup>[72]</sup>研究发现JG可增强p53、p-p53、p-AMPK $\alpha$ 、p-ACC表达,降低p-mTOR表达,激活p53/AMPK/mTOR信号通路,并以浓度依赖性提高Caspase-8、cleaved Caspase-3、cleaved PARP表达,进而诱导细胞凋亡,显著缩小鼠HepG2肝癌肿瘤异种移植物的体积。小檗碱(BBR)是一种来源于中药黄连的天然生物碱类化合物,VISHNOI等<sup>[73]</sup>研究发现BBR可提高p-AMPK的表达,降低p-P70S6K、p-4EBP1的表达,激活AMPK/mTOR信号通路,并上调cleaved PARP、cleaved Caspase-3、cleaved Caspase-8、细胞色素C(Cyt C)、膜联蛋白V表达,诱导Huh7、Hep3B细胞线粒体凋亡,显著抑制其增殖和迁移能力。高车前素是从雪莲花中提取的一种黄酮类化合物,HAN等<sup>[74]</sup>研究发现高车前素能增强AMPK的磷酸化,降低mTOR的磷酸化,激活AMPK/mTOR信号通路,上调cleaved PARP、cleaved Caspase-3/9/12、Cyt C、Bax表达,下调Bcl-2表达,诱导SMMC7721、Huh7细胞凋亡,抑制其增殖生长速率。基于此,ISO、没食子单宁、补骨脂酚、人参皂苷

Rk1、Bri、JG、BBR、高车前素等可调节AMPK/mTOR信号通路关键蛋白的磷酸化水平,进而诱导肝癌细胞凋亡,有效遏制其恶性进展,在肝癌治疗中展现出显著抗肝癌活性。

**3.3 抑制肝癌细胞糖酵解** 桑辛素是一种来源于桑树根的黄酮类化合物,CHO等<sup>[75]</sup>研究发现桑辛素可以增强AMPK及其底物ACC的磷酸化,降低mTOR的磷酸化表达,激活AMPK/mTOR信号通路,下调HK2、PKM2、乳酸脱氢酶A(LDHA)、乳酸和葡萄糖表达,显著抑制Hep3B、Huh7细胞糖酵解。蛇床子素是来源于传统中药蛇床子的天然香豆素类化合物,HUANG等<sup>[76]</sup>研究发现蛇床子素联合放疗可以提高p-AMPK/AMPK表达,降低p-mTOR/mTOR表达,激活AMPK/mTOR信号通路,下调GLUT1、GLUT3、GSK-3 $\beta$ 、PKM2、HK、PFK、LDH及乳酸表达,进而显著抑制细胞糖酵解,阻止HCC-LM3肝癌荷瘤小鼠皮下转移瘤生长。由此可见,桑辛素及蛇床子素能够特异性靶向AMPK/mTOR信号级联通路,通过调节其信号转导活性,有效抑制肝癌细胞的糖酵解代谢重编程,遏制其增殖与生长。

**3.4 逆转肝癌细胞耐药** ZHANG等<sup>[77]</sup>研究发现与单纯索拉非尼组相比,BBR联合索拉非尼可明显提高p-AMPK表达,降低p-mTOR、p-S61表达,激活AMPK/mTOR信号通路,并显著促进ROS产生,上调膜联蛋白V、cleaved PARP-1、cleaved Caspase-3、cleaved Caspase-9表达,诱导BEL-7402、Huh7细胞凋亡,显著增强肝癌细胞对索拉非尼的敏感性。柴胡皂苷-d(SSd)是一种来源于传统中药柴胡的皂苷类化合物,WANG等<sup>[78]</sup>研究发现SSd可增强p53、p-AMPK表达,降低p-mTOR表达,激活p53/AMPK/mTOR信号通路,并显著上调LC3 II、Beclin-1、cleaved Caspase-3、cleaved PARP表达,下调p62表达,诱导MHCC-97L细胞自噬及凋亡,协助增强MHCC-97L细胞对放疗的敏感性。基于以上研究结果,BBR与SSd能够通过靶向调节AMPK/mTOR信号通路上下游分子,显著逆转肝癌细胞耐药性并发挥协同增效作用,在肝癌靶向治疗领域展现出良好应用前景。

**3.5 诱导肝癌细胞铁死亡** 五味子甲素(SchA)是一种来源于中药五味子的醇类化合物,HE等<sup>[79]</sup>研究发现SchA可提高p-AMPK表达,降低p-mTOR、p-S6K表达,激活AMPK/mTOR信号通路,并显著升高ACSL4、MDA、Fe<sup>2+</sup>水平,下调GPX4、GSH、SLC7A11水平,诱导Huh7细胞铁死亡,进而抑制其增殖、侵袭和迁移。因此,SchA可以通过靶向激活AMPK/mTOR信号转导通路启动级联反应,促进细胞发生铁死亡,显著干预肝癌病理进程,从而有效遏制其发展。

**3.6 抑制肝癌上皮间质转化** 黄当归醇(XAG)是一种来源于中草药明日叶的黄酮类化合物,YANG等<sup>[80]</sup>研究发现XAG可以提高p-AMPK表达,降低p-mTOR表达,激活AMPK/mTOR信号通路,并显著上调E-cadherin表达,降低N-cadherin、Vimentin表达,进而阻止Hep3B和Huh7细胞上皮间质转化,并改善Huh7细胞诱导的肺组织病理损伤和肺转移性结节数量,最终抑制肝癌的肺转移。依据以上实验结果,XAG能通过调节AMPK/mTOR信号通路,阻断细胞上皮间质转化进程,进而降低肿瘤细胞的迁移及侵袭能力,发挥显著的抗肝癌作用。

3.7 抑制肝癌肿瘤血管形成 三白草酮是一种来源于中药三白草的木脂素类化合物, KIM等<sup>[81]</sup>研究发现三白草酮可以提高 p-AMPK、p-ACC 表达, 降低 p-mTOR、p-S6 K1、p-4EBP1 表达, 激活 AMPK/mTOR 信号通路, 下调 VEGF、HIF-1 $\alpha$  表达, 抑制 Huh7 细胞的血管生成能力, 显著降低其增殖、迁移和侵袭。根

据上述结果, 三白草酮可以通过激活 AMPK/mTOR 信号通路, 调节其下游靶因子表达, 有效抑制肿瘤血管生成, 最终发挥显著的抗肝癌效应。中药单体调控 AMPK/mTOR 信号通路抗肝癌的作用机制总结见增强出版附加材料。中药单体调控 AMPK/mTOR 信号通路抗肝癌的作用机制见图 1。

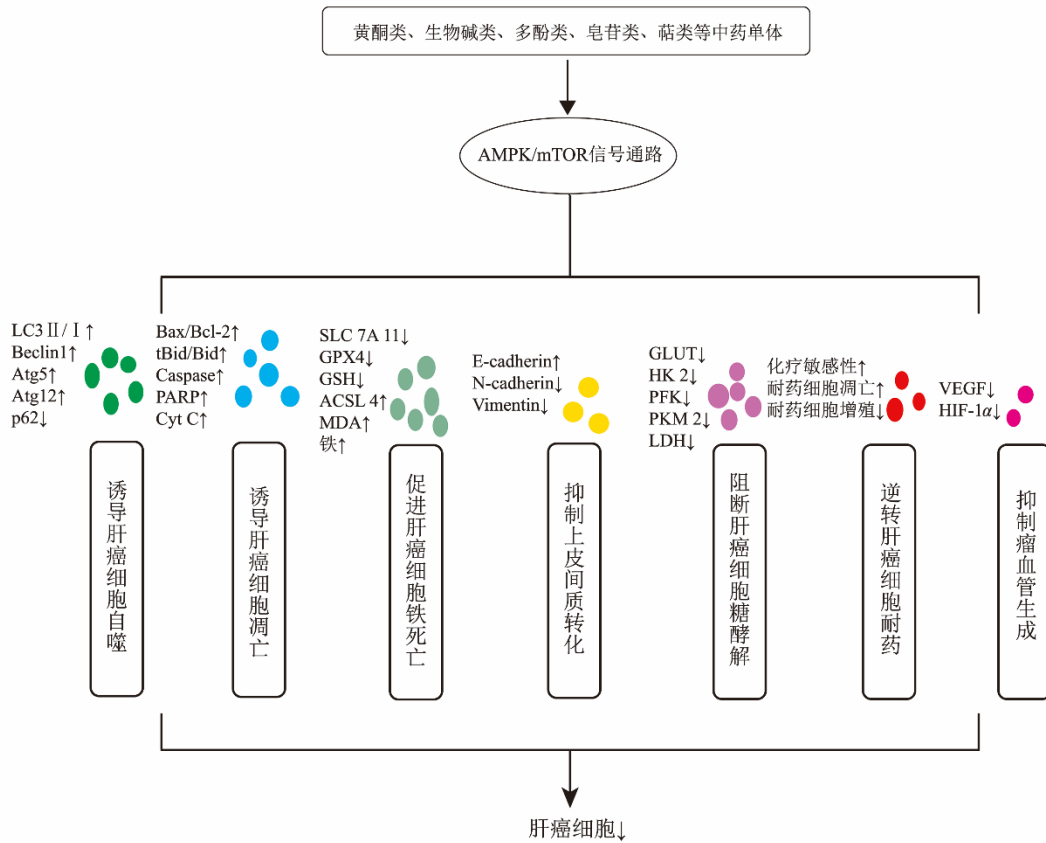


图 1 中药单体调控 AMPK/mTOR 信号通路抗肝癌的作用机制

Fig. 1 Mechanism of traditional Chinese medicine monomers regulating AMPK/mTOR signaling pathway against liver cancer

#### 4 总结与展望

综上, AMPK/mTOR 信号通路与肝癌发病机制紧密相连, 已成为抗肝癌治疗领域的重点研究对象。近年来研究表明, 中药单体能够通过 AMPK/mTOR 信号通路的调控, 在抗肝癌治疗中发挥重要作用。深入的研究总结揭示, AMPK/mTOR 信号通路并非孤立存在, 而是与 AMPK/mTOR/p70S6K、AMPK/ULK1/mTOR、p53/AMPK/mTOR 等多条信号通路存在复杂的交互关系, 共同构建起肝癌细胞内的信号调控网络。在抗肝癌机制方面, 黄酮类、生物碱类、多酚类、皂苷类、萜类及醌类等多种中药单体能够通过多靶点、多途径对 AMPK/mTOR 及其交互信号通路进行调控, 其作用机制主要包括诱导肝癌细胞自噬与凋亡、阻断有氧糖酵解、逆转耐药性、触发铁死亡、抑制上皮间质转化及肿瘤血管形成, 全方位抑制肝癌细胞的增殖与转移能力, 展现出良好的抗肝癌应用前景。

然而当前中药单体抗肝癌研究在多个关键环节仍存在诸多不足: ①中药单体抗肝癌的作用网络极为复杂, 然而现有研究主要围绕自噬与凋亡调控机制展开, 在铁死亡、上皮间质转化等其他抗癌机制方面, 研究仍处于起始阶段, 大量

调控机制与潜在靶点有待深入挖掘; ②中药单体种类繁多, 化学成分丰富多样。尽管黄酮类、生物碱类、多酚类和皂苷类等成分已得到较为深入的研究, 但甾萜类、醇类、香豆素类等的研究相对匮乏, 众多潜在的活性成分及其作用机制尚未被揭示, 存在大量研究空白; ③中药活性成分体系极为复杂, 不同成分化学性质差异巨大, 杂质含量较高, 导致提取效率低下, 有效成分大量损失, 严重影响中药产品的质量控制和临床应用的安全性; ④中药复方在多成分协同抗癌方面具有显著优势, 但目前对调控 AMPK/mTOR 信号通路抗肝癌方面的研究严重不足, 无法充分发挥中医药多靶点、多途径协同抗癌的特色; ⑤多数中药单体抗肝癌研究仅停留在细胞和动物实验层面, 鉴于人体生理环境的高度复杂性及个体间的显著差异, 其在人体中的实际治疗效果与安全性还需通过大规模、多中心的临床试验进行验证; ⑥肝癌发生发展过程中信号通路相互交织, 除 AMPK/mTOR 信号通路外, 中药对其他信号通路的协同调控机制尚不明晰。因此, 未来需从机制探索、成分提取、临床转化 3 方面推进中药抗肝癌研究。机制探索上, 综合运用转录组学、蛋白质组学和代谢组学等多

组学技术,系统阐释中药单体对铁死亡等程序性死亡途径的调控机制,全面揭示中药干预肝癌细胞的分子机制,并借助基因编辑技术,高通量筛选并鉴定新的作用靶点,突破氰苷类、醇类等成分的作用机制研究瓶颈,运用磷酸化蛋白质组学技术,深入研究 AMPK/mTOR 信号通路的交互网络,揭示其在中药抗肝癌过程中的调控机制,同时利用网络药理学方法,解析中药复方多成分协同作用的分子机制;成分提取方面应引入超临界流体萃取、高速逆流色谱等先进技术,提高中药单体的提取效率,降低杂质含量,实现有效成分的高纯度分离,并采用高效液相色谱-质谱联用技术,构建多维质量控制体系,确保中药产品质量的稳定性和可靠性;在临床转化中,开展大规模、多中心的临床试验,并结合真实世界研究,全面验证中药抗肝癌的疗效与安全性,加速抗肝癌新药的研发进程,推动中药抗肝癌研究成果向临床实践的转化。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

#### [参考文献]

- [ 1 ] MAOMAO C, HE L, DIANQIN S, et al. Current cancer burden in China: Epidemiology, etiology, and prevention[J]. *Cancer Biol Med*, 2022, 19(8): 1121-1138.
- [ 2 ] MCGLYNN K A, PETRICK J L, GROOPMAN J D. Liver cancer: Progress and priorities[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2024, 33(10): 1261-1272.
- [ 3 ] HUANG P S, WANG L Y, WANG Y W, et al. Evaluation and application of drug resistance by biomarkers in the clinical treatment of liver cancer[J]. *Cells*, 2023, 12(6): 869.
- [ 4 ] XUE Y, RUAN Y, WANG Y, et al. Signaling pathways in liver cancer: Pathogenesis and targeted therapy[J]. *Mol Biomed*, 2024, 5(1): 20.
- [ 5 ] 徐藜寓,朱永平,刘艳青,等. 中医药基于表观遗传调控肝细胞癌的作用机制研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(23): 281-291.
- XU X Y, ZHU Y P, LIU Y Q, et al. Mechanism of treatment of hepatocellular carcinoma with traditional Chinese medicine based on epigenetic regulation: A review [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2024, 30(23): 281-291.
- [ 6 ] MA Y N, JIANG X, TANG W, et al. Influence of intermittent fasting on autophagy in the liver[J]. *Biosci Trends*, 2023, 17(5): 335-355.
- [ 7 ] XIANG H, ZHANG J, LIN C, et al. Targeting autophagy-related protein kinases for potential therapeutic purpose[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(4): 569-581.
- [ 8 ] PENUGURTI V, MISHRA Y G, MANAVATHI B. AMPK: An odyssey of a metabolic regulator, a tumor suppressor, and now a contextual oncogene[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2022, 1877(5): 188785.
- [ 9 ] KHALIL M I, ALI M M, HOLAIL J, et al. Growth or death? Control of cell destiny by mTOR and autophagy pathways[J]. *Prog Biophys Mol Biol*, 2023, 185: 39-55.
- [ 10 ] MOSSMANN D, PARK S, HALL M N. mTOR signalling and cellular metabolism are mutual determinants in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(12): 744-757.
- [ 11 ] GE Y, ZHOU M, CHEN C, et al. Role of AMPK mediated pathways in autophagy and aging[J]. *Biochimie*, 2022, 195: 100-113.
- [ 12 ] MENG S S, GU H W, ZHANG T, et al. Gradual deterioration of fatty liver disease to liver cancer via inhibition of AMPK signaling pathways involved in energy-dependent disorders, cellular aging, and chronic inflammation[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1099624.
- [ 13 ] CUI J, SHEN H M, LIM L H K. The role of autophagy in liver cancer: Crosstalk in signaling pathways and potential therapeutic targets[J]. *Pharmaceutics (Basel)*, 2020, 13(12): 432.
- [ 14 ] LIU G, KUANG S, CAO R, et al. Sorafenib kills liver cancer cells by disrupting SCD1-mediated synthesis of monounsaturated fatty acids via the ATP-AMPK-mTOR-SREBP1 signaling pathway[J]. *Faseb j*, 2019, 33(9): 10089-10103.
- [ 15 ] HERNANDEZ G A, PERERA R M. Autophagy in cancer cell remodeling and quality control[J]. *Mol Cell*, 2022, 82(8): 1514-1527.
- [ 16 ] MILLER D R, THORBURN A. Autophagy and organelle homeostasis in cancer[J]. *Dev Cell*, 2021, 56(7): 906-918.
- [ 17 ] CHAO X, QIAN H, WANG S, et al. Autophagy and liver cancer [J]. *Clin Mol Hepatol*, 2020, 26(4): 606-617.
- [ 18 ] RAHMAN M A, RAKIB-UZ-ZAMAN S M, CHAKRABORTI S, et al. Advancements in utilizing natural compounds for modulating autophagy in liver cancer: Molecular mechanisms and therapeutic targets[J]. *Cells*, 2024, 13(14): 1186.
- [ 19 ] CAO W, LI J, YANG K, et al. An overview of autophagy: Mechanism, regulation and research progress[J]. *Bull Cancer*, 2021, 108(3): 304-322.
- [ 20 ] WANG H, LIU Y, WANG D, et al. The upstream pathway of mTOR-mediated autophagy in liver diseases[J]. *Cells*, 2019, 8(12): 1597.
- [ 21 ] WANG Z, SHEN J, CHEN C, et al. FOXA2 plays a critical role in hepatocellular carcinoma progression and lenvatinib-associated drug resistance [J]. *Biosci Trends*, 2023, 17(2): 136-147.
- [ 22 ] 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.
- [ 23 ] BORAEI A T A, ELTAMANY E H, ALI I A I, et al. Synthesis of new substituted pyridine derivatives as potent anti-liver cancer agents through apoptosis induction: *In vitro*, *in vivo*, and in silico integrated approaches[J]. *Bioorg Chem*, 2021, 111: 104877.
- [ 24 ] CARNEIRO B A, EL-DEIRY W S. Targeting apoptosis in cancer therapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(7): 395-417.
- [ 25 ] XIE G, SUN L, LI Y, et al. Periplocin inhibits the growth of pancreatic cancer by inducing apoptosis via AMPK-mTOR signaling[J]. *Cancer Med*, 2021, 10(1): 325-336.
- [ 26 ] ZHENG Y, WANG K, WU C, et al. COTI-2 suppresses the malignancy of bladder cancer by inducing apoptosis via the

- AMPK-mTOR signaling pathway[J]. Iran J Basic Med Sci, 2025, 28(3): 240-246.
- [27] LIU X, HU X, KUANG Y, et al. BCLB, methylated in hepatocellular carcinoma, is a starvation stress sensor that induces apoptosis and autophagy through the AMPK-mTOR signaling cascade[J]. Cancer Lett, 2017, 395: 63-71.
- [28] VAN NOORDEN C J F, YETKIN-ARIK B, SERRANO MARTINEZ P, et al. New insights in ATP synthesis as therapeutic target in cancer and angiogenic ocular diseases[J]. J Histochem Cytochem, 2024, 72(5): 329-352.
- [29] FENG J, LI J, WU L, et al. Emerging roles and the regulation of aerobic glycolysis in hepatocellular carcinoma[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2020, 39(1): 126.
- [30] DU D, LIU C, QIN M, et al. Metabolic dysregulation and emerging therapeutical targets for hepatocellular carcinoma[J]. Acta Pharm Sin B, 2022, 12(2): 558-580.
- [31] WANG B, PU R. Association between glycolysis markers and prognosis of liver cancer: A systematic review and meta-analysis [J]. World J Surg Oncol, 2023, 21(1): 390.
- [32] BOUROUH M, MARIGNANI P A. The tumor suppressor kinase LKB1: Metabolic nexus [J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10: 881297.
- [33] ZEB A, KHAN W, UL ISLAM W, et al. Exploring the anticancer potential of astragaloside in triple negative breast cancer cells by attenuating glycolytic pathway through AMPK/mTOR[J]. Curr Med Chem, 2024. doi: 10.2174/0109298673304759240722064518.
- [34] FANG G, ZHANG P, LIU J, et al. Inhibition of GSK-3 $\beta$  activity suppresses HCC malignant phenotype by inhibiting glycolysis via activating AMPK/mTOR signaling[J]. Cancer Lett, 2019, 463: 11-26.
- [35] YE H, LIU Y, WU K, et al. AMPK activation overcomes anti-EGFR antibody resistance induced by KRAS mutation in colorectal cancer[J]. Cell Commun Signal, 2020, 18(1): 115.
- [36] ZHANG H, YU J, MA L, et al. Reversing multi-drug resistance by polymeric metformin to enhance antitumor efficacy of chemotherapy[J]. Int J Pharm, 2022, 624: 121931.
- [37] LI J, WU P W, ZHOU Y, et al. Rage induces hepatocellular carcinoma proliferation and sorafenib resistance by modulating autophagy[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(2): 225.
- [38] REYES R, WANI N A, GHOSHAL K, et al. Sorafenib and 2-deoxyglucose synergistically inhibit proliferation of both sorafenib-sensitive and -resistant HCC cells by inhibiting ATP production[J]. Gene Expr, 2017, 17(2): 129-140.
- [39] CHEKI M, MOSTAFAEI S, HANAFI M G, et al. Radioproteomics modeling of metformin-enhanced radiosensitivity: An animal study[J]. Jpn J Radiol, 2023, 41(11): 1265-1274.
- [40] KIM E H, KIM M S, FURUSAWA Y, et al. Metformin enhances the radiosensitivity of human liver cancer cells to  $\gamma$ -rays and carbon ion beams[J]. Oncotarget, 2016, 7(49): 80568-80578.
- [41] BATTAGLIA A M, CHIRILLO R, AVERSA I, et al. Ferroptosis and cancer: Mitochondria meet the "iron maiden" cell death[J]. Cells, 2020, 9(6): 1505.
- [42] TONG X, TANG R, XIAO M, et al. Targeting cell death pathways for cancer therapy: Recent developments in necroptosis, pyroptosis, ferroptosis, and cuproptosis research[J]. J Hematol Oncol, 2022, 15(1): 174.
- [43] ZHANG B, ZHAO J, LIU B, et al. Development and validation of a novel ferroptosis-related gene signature for prognosis and immunotherapy in hepatocellular carcinoma [J]. Front Mol Biosci, 2022, 9: 940575. doi: 10.3389/fmolb.2022.940575.
- [44] HAN D, JIANG L, GU X, et al. SIRT3 deficiency is resistant to autophagy-dependent ferroptosis by inhibiting the AMPK/mTOR pathway and promoting GPX4 levels[J]. J Cell Physiol, 2020, 235(11): 8839-8851.
- [45] SUN Z, LIU L, LIANG H, et al. Nicotinamide mononucleotide induces autophagy and ferroptosis via AMPK/mTOR pathway in hepatocellular carcinoma[J]. Mol Carcinog, 2024, 63(4): 577-588.
- [46] HUANG Y, HONG W, WEI X. The molecular mechanisms and therapeutic strategies of EMT in tumor progression and metastasis [J]. J Hematol Oncol, 2022, 15(1): 129.
- [47] LI Z, LIU B, LI C, et al. NRBP2 functions as a tumor suppressor and inhibits epithelial-to-mesenchymal transition in breast cancer [J]. Front Oncol, 2021, 11: 634026.
- [48] QUE T, REN B, FAN Y, et al. Capsaicin inhibits the migration, invasion and EMT of renal cancer cells by inducing AMPK/mTOR-mediated autophagy[J]. Chem Biol Interact, 2022, 366: 110043.
- [49] SUN Y, LEI B, HUANG Q. SOX18 affects cell viability, migration, invasiveness, and apoptosis in hepatocellular carcinoma (HCC) cells by participating in epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) progression and adenosine monophosphate activated protein kinase (AMPK)/mammalian target of rapamycin (mTOR) [J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 6244-6254.
- [50] HEAD S A, SHI W Q, YANG E J, et al. Simultaneous targeting of NPC1 and VDAC1 by itraconazole leads to synergistic inhibition of mTOR signaling and angiogenesis[J]. ACS Chem Biol, 2017, 12(1): 174-182.
- [51] FU C, AN N, LIU J, et al. The transcription factor ZFH3 is crucial for the angiogenic function of hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  in liver cancer cells[J]. J Biol Chem, 2020, 295(20): 7060-7074.
- [52] WEI H, XU Z, CHEN L, et al. Long non-coding RNA PAARH promotes hepatocellular carcinoma progression and angiogenesis via upregulating HOTTIP and activating HIF-1 $\alpha$ /VEGF signaling [J]. Cell Death Dis, 2022, 13(2): 102.
- [53] JIANG D, QI Z, XU Z Y, et al. F13B regulates angiogenesis and tumor progression in hepatocellular carcinoma via the HIF-1 $\alpha$ /VEGF pathway[J]. Biomol Biomed, 2024, 25(1): 189-209.
- [54] LEI H W, CAI J, LI C M, et al. Rapamycin combi with TAE on the growth, metastasis, and prognosis of hepatocellular carcinoma in rat models[J]. Ann Hepatol, 2018, 17(4): 645-654.
- [55] PAKRAVAN K, BABASHAH S, SADEGHIZADEH M, et al. MicroRNA-100 shuttled by mesenchymal stem cell-derived

- exosomes suppresses *in vitro* angiogenesis through modulating the mTOR/HIF-1 $\alpha$ /VEGF signaling axis in breast cancer cells[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2017, 40(5):457-470.
- [56] LI Y, SUN R, ZOU J, et al. Dual roles of the AMP-activated protein kinase pathway in angiogenesis [J]. *Cells*, 2019, 8(7):752.
- [57] WEI T, CHENG J, JI Y, et al. Baculovirus-mediated endostatin and angiostatin activation of autophagy through the AMPK/AKT/mTOR pathway inhibits angiogenesis in hepatocellular carcinoma [J]. *Open Life Sci*, 2024, 19(1):20220914.
- [58] KIM S M, HA S E, LEE H J, et al. Sinensetin induces autophagic cell death through p53-Related AMPK/mTOR signaling in hepatocellular carcinoma HepG2 cells[J]. *Nutrients*, 2020, 12(8):2462.
- [59] YIN X, LI W, ZHANG J, et al. AMPK-mediated metabolic switching is high effective for phytochemical levotetrahydropalmatine (l-THP) to reduce hepatocellular carcinoma tumor growth[J]. *Metabolites*, 2021, 11(12):811.
- [60] HAN B, YU Y Q, YANG Q L, et al. Kaempferol induces autophagic cell death of hepatocellular carcinoma cells via activating AMPK signaling[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(49):86227-86239.
- [61] ZHANG H, SU X, GU L, et al. Colchicine-mediated selective autophagic degradation of HBV core proteins inhibits HBV replication and HBV-related hepatocellular carcinoma progression [J]. *Cell Death Discov*, 2024, 10(1):352.
- [62] FAN H, JI Y, WANG Y, et al. Anthocyanins from *Lycium ruthenicum murray* inhibit HepG2 cells growth, metastasis and promote apoptosis and G<sub>2</sub>/M phase cycle arrest by activating the AMPK/mTOR autophagy pathway[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022:9609596.
- [63] CHEN Y L, YEN I C, LIN K T, et al. 4-Acetyltrocamol LT3, a New ubiquinone from *Antrodia cinnamomea*, inhibits hepatocellular carcinoma HepG2 cell growth by targeting YAP/TAZ, mTOR, and Wnt/ $\beta$ -catenin signaling[J]. *Am J Chin Med*, 2020, 48(5):1243-1261.
- [64] EL-SEWEDY T, SALAMA A F, MOHAMED A E, et al. Hepatocellular carcinoma cells: Activity of amygdalin and sorafenib in targeting AMPK/mTOR and BCL-2 for anti-angiogenesis and apoptosis cell death [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2023, 23(1):329.
- [65] AL-ZAHRANI N S, ZAMZAMI M A, BAGHDADI M A, et al. Regulation of protein-induced apoptosis and autophagy in human hepatocytes treated with metformin and paclitaxel *in silico* and *in vitro*[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(10):2688.
- [66] YU H, HAO Z, LIU X, et al. Autophagy blockage and lysosomal dysfunction are involved in diallyl sulfide-induced inhibition of malignant growth in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Environ Toxicol*, 2023, 38(9):2100-2110.
- [67] SHUI L, WANG W, XIE M, et al. Isoquercitrin induces apoptosis and autophagy in hepatocellular carcinoma cells via AMPK/mTOR/p70S6K signaling pathway[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(23):24318-24332.
- [68] KWON H Y, KIM J H, KIM B, et al. Regulation of SIRT1/AMPK axis is critically involved in galloctannin-induced senescence and impaired autophagy leading to cell death in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Arch Toxicol*, 2018, 92(1):241-257.
- [69] LEE Y G, JANG S A, SONG H S, et al. Bakuchiol from *Cullen corylifolium* and its efficacy on apoptosis and autophagy in HepG2 cells[J]. *Heliyon*, 2024, 10(23):e40758.
- [70] WU H, QU L, BAI X, et al. Ginsenoside Rk1 induces autophagy-dependent apoptosis in hepatocellular carcinoma by AMPK/mTOR signaling pathway[J]. *Food Chem Toxicol*, 2024, 186:114587.
- [71] CUI Y Q, LIU Y J, ZHANG F. The suppressive effects of Britannin (Bri) on human liver cancer through inducing apoptosis and autophagy via AMPK activation regulated by ROS [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 497(3):916-923.
- [72] WANG P, ZHANG S D, JIAO J, et al. ROS-mediated p53 activation by juglone enhances apoptosis and autophagy *in vivo* and *in vitro*[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2019, 379:114647.
- [73] VISHNOI K, KE R, SAINI K S, et al. Berberine represses  $\beta$ -catenin translation involving 4E-BPs in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Mol Pharmacol*, 2021, 99(1):1-16.
- [74] HAN M, GAO H, XIE J, et al. Hispidulin induces ER stress-mediated apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells *in vitro* and *in vivo* by activating AMPK signaling pathway[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2019, 40(5):666-676.
- [75] CHO A R, PARK W Y, LEE H J, et al. Antitumor effect of morusin via G1 arrest and antiglycolysis by AMPK activation in hepatocellular cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19):10619.
- [76] HUANG H, XUE J, XIE M L, et al. Osthole inhibits GSK-3 $\beta$ /AMPK/mTOR pathway-controlled glycolysis and increases radiosensitivity of subcutaneous transplanted hepatocellular carcinoma in nude mice[J]. *Strahlenther Onkol*, 2024, 200(5):444-452.
- [77] ZHANG R, WANG N, FAN B, et al. Potentiation of sorafenib's action by berberine via suppression of the mTOR signaling pathway in human hepatoma cells[J]. *Nutr Cancer*, 2025, 77(4-5):553-565.
- [78] WANG B, MIN W, LIN S, et al. Saikosaponin-d increases radiation-induced apoptosis of hepatoma cells by promoting autophagy via inhibiting mTOR phosphorylation[J]. *Int J Med Sci*, 2021, 18(6):1465-1473.
- [79] HE L W, LIN C J, ZHUANG L J, et al. Targeting hepatocellular carcinoma: Schisandrin a triggers mitochondrial disruption and ferroptosis[J]. *Chem Biol Drug Des*, 2024, 104(6):e70010.
- [80] YANG X, XIE J, LIU X, et al. Autophagy induction by xanthoangelol exhibits anti-metastatic activities in hepatocellular carcinoma[J]. *Cell Biochem Funct*, 2019, 37(3):128-138.
- [81] KIM Y W, JANG E J, KIM C H, et al. Sauchinone exerts anticancer effects by targeting AMPK signaling in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Chem Biol Interact*, 2017, 261:108-117.

[责任编辑 张丰丰]

