

• XXXX •

中医药调控 AMPK 通路抗胃癌的研究进展

胡洋¹, 胡素芹^{2*}, 曾朔¹, 罗磊², 李明彦², 张勤生^{2*}

(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] 胃癌作为消化系统中致死率极高的恶性肿瘤,在我国形势尤为严峻。目前,西医治疗在抑制肿瘤生长、缓解患者症状及延缓病情发展上有一定成效,但仍存在不良反应明显、药物耐药性持续增强及患者生存率提升受限等问题,导致抗胃癌治疗的整体效果难以尽如人意。因此,寻求更为高效、安全的治疗策略成为肿瘤医学领域亟待解决的关键问题。腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)信号通路在胃癌细胞的增殖、分化、凋亡和自噬等病理过程中扮演着关键调节角色,是抗胃癌治疗研究的重要靶点。中医药在抗胃癌治疗中展现出独特优势,通过多途径、多机制、多通路协同作用,既能有效预防术后复发转移,又能显著减轻放疗的不良反应,提高患者的生活质量,已然成为抗胃癌综合治疗体系中的关键组成部分。诸多研究成果表明,生物碱类、萜类、黄酮类、多酚类、异硫氰酸盐类及多糖类等中药活性成分,以及金果胃康胶囊、胃宁颗粒、八宝丹、左金丸等经典中药复方对 AMPK 及其互作信号通路展现出显著的调控效能,主要通过诱导胃癌细胞自噬与凋亡、抑制上皮间质转化、逆转耐药性、抑制脂质代谢及阻滞细胞周期等机制,来实现对胃癌的有效抑制。该文全面梳理并总结了近年来中医药抗胃癌的相关研究,聚焦于中医药调控 AMPK 信号通路治疗胃癌的作用机制,旨在为临床抗胃癌新药研发提供新思路与参考依据。

[关键词] 腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)信号通路; 中医药; 胃癌; 研究进展

[中图分类号] R256;R285;R735.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(XXXX)XX-0001-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20251229

[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>



Gastric Cancer Treatment in Traditional Chinese Medicine by Regulation of AMPK Pathway: A Review

HU Yang¹, HU Suqin², ZENG Shuo¹, LUO Lei², LI Mingyan², ZHANG Qinsheng²

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

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

[Abstract] Gastric cancer, as a highly lethal malignant tumor in the digestive system, is particularly severe in China. At present, Western medicine treatment has shown some effectiveness in inhibiting tumor growth, alleviating patient symptoms, and delaying disease progression. However, there are still significant side effects, sustained increase in drug resistance, and limited improvement in patient survival rates, which make it difficult for the overall effectiveness of gastric cancer treatment to be satisfactory. Therefore, seeking more efficient and safe treatment strategies has become a key issue that urgently needs to be addressed in the field of oncology. The adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) signaling pathway plays a key regulatory role in the pathological processes of gastric cancer cell proliferation, differentiation, apoptosis, and autophagy, and is an important target for gastric cancer treatment research. Traditional Chinese medicine has shown unique advantages in the treatment of gastric cancer. Through multiple pathways, mechanisms, and synergistic effects, it can effectively prevent postoperative recurrence and metastasis, significantly reduce adverse reactions of radiotherapy and chemotherapy, and improve patients' quality

[收稿日期] 2025-02-23

[基金项目] 国家自然科学基金项目(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);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

of life. It has become a key component of the comprehensive treatment system for gastric cancer. Numerous research results have shown that active ingredients in traditional Chinese medicine, such as alkaloids, terpenes, flavonoids, polyphenols, isothiocyanates, and polysaccharides, as well as classic traditional Chinese medicine compounds such as Jinguoweikang capsules, Weining granules, Babaodan, and Zuojin pills, exhibit significant regulatory effects on AMPK and its interaction signaling pathways. This is mainly achieved through mechanisms such as inducing autophagy and apoptosis in gastric cancer cells, inhibiting epithelial-mesenchymal transition, reversing drug resistance, inhibiting lipid metabolism, and arresting the cell cycle, thereby effectively inhibiting gastric cancer. This article comprehensively reviewed and summarized the relevant research on the anti-gastric cancer effects of traditional Chinese medicine in recent years, focusing on the mechanism of traditional Chinese medicine regulating the AMPK signaling pathway in the treatment of gastric cancer. The aim is to provide new ideas and reference for the development of new anti-gastric cancer drugs in clinical practice.

[Keywords] adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK); signaling pathway; traditional Chinese medicine; gastric cancer; research progress

在全球癌症统计数据中,胃癌是世界第五大常见癌症,同时为第四大癌症致死主因。临床数据显示,被诊断为晚期转移性的胃癌患者,其5年生存率仅在5%以下。而我国的胃癌形势尤为严峻,其发病率和死亡率在各类癌症中均位居第三,全球范围内近44.0%的新增胃癌病例及48.6%的胃癌相关死亡病例都集中在我国^[1-2]。当前胃癌的治疗手段较为多样,对于早期胃癌患者,根治性胃切除是主要的治疗策略,然而由于早期症状隐匿,加之定期筛查普及度不高,多数患者确诊时已处于晚期,单纯依靠手术难以实现对该恶性肿瘤的有效控制。此外,手术、放疗、化疗、靶向治疗及免疫治疗等治疗手段,虽在一定程度上能够延缓病情发展,但存在诸如不良反应显著、药物耐药性逐渐增强、患者生存率提升有限等弊端,致使现阶段抗胃癌治疗的总体效果难以达到理想状态^[3-4]。在当前胃癌治疗面临诸多挑战的背景下,探寻兼具安全性与高效性的抗胃癌治疗策略,已成为医学科研领域高度聚焦的关键议题。在当代医学研究进程中,中医药以辨证论治和整体观为基石的抗癌策略获得了全球学界的高度肯定,在抗胃癌领域展现出关键价值,多项研究充分表明中医药具备独特的抗胃癌作用机制,一方面能切实有效地延缓胃癌病情发展,降低肿瘤恶化风险,另一方面能显著改善胃癌患者生存状态,优化治疗结局^[5]。腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)作为维持细胞物质与能量代谢平衡的关键调控元件,广泛参与细胞生长、发育及程序性死亡等基础性生理过程,研究表明,AMPK信号通路与胃癌的起始、恶化、浸润及转移等深度关联,已成为抗胃癌机制研究的关键靶点,对深入解析胃癌发病机制和探寻新型治疗策略具有重要意义^[6]。目前,已有研究发现多种中药活性成分及复方能通过对AMPK信号通路进行有效调控,在抗胃癌方面展现可观效应,基于此,本文将针对目前中医药调控AMPK信号通路在抑制胃癌细胞增殖、侵袭与转移等过程中所涉及的作用机制展开系统梳理与全面综述,以期对相关研究和临床应用提供参考。

1 AMPK信号通路概述

AMPK是一种在进化上高度保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,为细胞能量代谢的核心调控因子。当细胞内腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)水平下降,同时单磷酸腺苷(AMP)或二磷酸腺苷(ADP)水平上升时,AMPK会被激活^[7]。AMPK是由 α (催化亚基)、 β 和 γ (调节亚基)组成的异三聚体,每个亚基由

不同的基因编码($\alpha_1, \alpha_2; \beta_1, \beta_2; \gamma_1, \gamma_2, \gamma_3$)。 α 亚基N端包含催化核心区,而C端则负责与 β 和 γ 亚基结合, β 亚基包含碳水化合物结合模块(CBM)和羧基末端结构域(β -CTD),其中 β -CTD能与 α 和 γ 亚基相互作用, γ 亚基则包含4个与AMPK及AMP连接相关的CBS结构域^[8]。AMPK的激活机制包括直接和间接两种方式,直接激活依赖于AMP或ADP与 γ 亚基的结合,这种结合会诱导AMPK发生构象变化,并促进 α 亚基Thr172位点的磷酸化,从而激活AMPK,间接激活则通过上游激酶如肝激酶B1(LKB1)、 Ca^{2+} /钙调蛋白依赖性蛋白激酶2(CaMKK2)实现,这些激酶通过磷酸化 α 亚基的Thr172位点,进一步增强AMPK的活性^[9]。作为调控细胞代谢与能量平衡的关键因子,AMPK不仅广泛参与肿瘤细胞葡萄糖代谢、脂质合成、蛋白质代谢、细胞周期调控及免疫应答等过程,其信号通路激活后还可通过调节与之存在交互作用和层级关联的其他信号传导路径,协同干预肿瘤的起始与演进过程^[9]。研究表明,AMPK活性降低是驱动肿瘤发生的重要机制^[10]。当AMPK激活水平下降时,细胞代谢稳态失衡,即便处于氧气充裕的环境,肿瘤细胞依然偏好利用糖酵解途径获取能量,即典型的“瓦尔堡效应”,其不仅促进了肿瘤细胞对葡萄糖的大量摄取和乳酸生成,还为肿瘤的发生和发展提供了代谢基础^[11]。此外,AMPK活性降低会削弱其对下游肿瘤抑制因子如p27、p53的激活作用,同时减弱对促癌信号通路如哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路的抑制作用,这种双重调控失衡导致肿瘤细胞增殖失控、凋亡逃逸及基因组不稳定性增加,为肿瘤的发生和发展创造了条件^[12]。鉴于AMPK活性降低与癌症的发生密切相关,因此激活AMPK通路被认为是一种具有重要前景的癌症治疗策略,特别是在胃癌治疗中,通过靶向激活AMPK通路,可以有助于恢复胃癌细胞的代谢平衡,抑制其过度增殖和侵袭能力,从而为胃癌的治疗提供新的突破方向^[13]。

2 AMPK信号通路在胃癌中的作用机制

细胞内的AMPK信号通路作为关键调控网络,在肿瘤尤其是胃癌的发生发展中发挥着重要作用,其通过调控胃癌细胞自噬和凋亡、抑制胃癌上皮间质转化、逆转胃癌细胞耐药性、抑制胃癌细胞脂质代谢及阻滞胃癌细胞周期等机制,全方位影响胃癌的发展和转归,成为抗胃癌研究的关键靶点。

2.1 诱导胃癌细胞自噬 细胞自噬作为一种高度保守的程

序性细胞死亡过程,在细胞质组分的质量控制和细胞内环境稳定的维持中起着至关重要的作用^[14]。研究表明,当细胞自噬被激活时,其能将细胞内的危险成分如错误折叠、聚集和受损的蛋白质和受损的细胞器及细胞内病原体标记并将其递送至溶酶体,随后由溶酶体水解酶降解,从而维持细胞内环境的稳定状态^[15]。在肿瘤生物学领域,细胞自噬是调控肿瘤细胞生物学行为的关键因素,尤其是在胃癌研究中,研究发现,细胞自噬能显著抑制胃癌细胞增殖,并积极促进肿瘤细胞凋亡,进而有效遏制胃癌细胞的生长与扩散^[16]。AMPK信号通路深刻影响着肿瘤细胞的自噬过程,当细胞处于营养不足状态时,细胞内AMP/ATP值升高,AMPK被激活,活化的AMPK通过磷酸化修饰下游关键靶蛋白如mTOR、UNC-51样激酶1(ULK1)等,启动细胞自噬相关基因(ATG)、苺氯素1(Beclin-1)、微管相关蛋白1A/1B轻链3(LC3)等表达,显著诱导肿瘤细胞自噬^[17]。二甲双胍是治疗2型糖尿病的一线血糖控制药物,其可促进AMPK的磷酸化,抑制mTOR的磷酸化,激活AMPK/mTOR信号通路,诱导MGC803细胞自噬反应,最终抑制胃癌细胞增殖、迁移和侵袭^[18]。综上所述,AMPK是细胞自噬的关键调控因子,在激活AMPK信号通路后,能通过启动相关基因表达,显著诱导肿瘤细胞自噬,对于抑制胃癌细胞增殖、阻滞其生长进程意义重大。

2.2 调控胃癌细胞凋亡 细胞凋亡是典型的I型程序性细胞死亡,依据作用靶点、传导路径和作用原理的区别,主要归类为依赖外源性死亡受体启动的凋亡路径,以及依靠内源性的线粒体和内质网触发的凋亡路径,尽管这3种途径的起始方式有所差异,但最终都会通过激活胱天蛋白酶(Caspase)级联反应诱导细胞走向凋亡^[19]。在肿瘤研究领域,诱导肿瘤细胞凋亡被证实是抑制肿瘤生长的有效策略,基于此,诱导肿瘤细胞凋亡成为当下众多抗癌药物研发的主要方向^[20]。在肿瘤细胞凋亡的调控进程中,AMPK处于核心地位,激活AMPK信号通路可显著推动细胞凋亡进程,有效抑制肿瘤生长^[21]。ESCO2基因与肿瘤细胞增殖密切相关,研究发现,ESCO2敲除可上调AMPK α 、p53、磷酸化(p)-AMPK α 、p-p53表达,激活AMPK/p53信号通路,诱导AGS细胞凋亡,显著抑制其增殖^[22]。此外,活性氧(ROS)也是细胞凋亡的关键调控因子,研究发现,二甲双胍通过激活AMPK信号通路,能显著增加细胞内ROS含量,导致线粒体功能障碍,最终诱导AGS细胞线粒体凋亡^[23]。因此,AMPK在细胞凋亡调控网络中占据关键节点,激活AMPK信号通路能通过一系列分子机制有效促进肿瘤细胞凋亡,为抗胃癌治疗提供了颇具潜力的分子靶点和干预方向。

2.3 抑制胃癌上皮间质转化 上皮-间充质转化(EMT)是上皮细胞可塑性的典型过程,肿瘤细胞通过该过程会摆脱上皮细胞的特征,获得间充质特征,从而增强自身的运动性、侵袭性、干性及对凋亡的抗性,而上皮标志物E-钙黏蛋白(E-cadherin)、间质标记物波形蛋白(Vimentin)、锌指E盒结合同源蛋白1(Zeb1)、N-钙黏蛋白(N-cadherin)、扭曲螺旋转录因子1(Twist1)、蜗牛同源蛋白(Snail)作为EMT的关键调节因子,其变化与AMPK信号通路密切相关^[24]。近年来研

究揭示,AMPK信号通路在肿瘤细胞上皮间质转化过程中扮演着关键角色。研究发现,肿瘤细胞中信号转导与转录激活因子3(STAT3)及核转录因子- κ B(NF- κ B)蛋白磷酸化水平的升高会诱导其上皮间质化的发生发展,而激活AMPK通路可通过抑制STAT3/NF- κ B信号通路,进而阻滞肿瘤细胞上皮间质转化^[25]。另有研究表明,肿瘤抑制因子p53可通过调节长链基因间非蛋白编码RNA 00893(LINC00893)表达,显著抑制胃癌细胞EMT蛋白的表达水平^[26]。而AMPK作为p53的上游调节因子,激活AMPK信号通路能明显促进p53活化,最终抑制AGS细胞上皮间质化,减弱其增殖和侵袭^[27]。综上,AMPK及其相关信号通路的激活可以显著抑制肿瘤细胞上皮间质转化,是抗胃癌治疗研究中的重要潜在靶点策略。

2.4 阻滞胃癌细胞周期 哺乳动物细胞周期是一个高度有序且受到严格调控的生理过程,该过程依赖于生长调节与遗传完整性维持这两大核心机制协同运作,而癌症的显著特征便是细胞周期调控机制出现紊乱,当细胞周期出现异常活跃并以极快的速度推进时,肿瘤细胞会摆脱正常生长约束,呈现失控的异常增殖态势^[28]。研究表明,细胞周期调控因子的基因改变在胃癌的发生发展过程中扮演着至关重要的角色,这些基因改变不仅影响了细胞周期的正常进程,还与胃癌的发生、发展及预后密切相关,因此靶向作用于细胞周期蛋白激酶及相关信号通路已被广泛认为是一种极具潜力的抗胃癌治疗策略^[29-30]。通过激活AMPK通路,上调p53及其下游周期细胞依赖性激酶(CDK)的抑制因子p21 CIP1/WAF1表达,可显著诱导胃癌细胞周期阻滞^[31]。在最近的一项研究中,还发现提高AMPK磷酸化水平能够降低肝细胞核因子4 α (HNF4 α)表达,下调细胞周期蛋白(Cyclin)A、Cyclin B、Cyclin D₁表达,进而阻滞胃癌细胞周期于G₂/M期^[32]。由于AMPK在阻滞细胞周期进程、调节细胞增殖等关键环节中发挥着重要作用,因此深入研究并有效调控AMPK及其上下游信号通路对抑制胃癌发展有着关键意义^[33]。

2.5 抑制胃癌细胞脂质代谢 在癌症众多代谢变化中,脂质代谢失调尤为显著,研究显示,肿瘤细胞借助脂质代谢获取能量、生物膜组成成分及信号分子,以此支持自身快速增殖、存活、侵袭和转移^[34]。固醇调节元件结合转录因子1(SREBF1)作为调控脂质代谢的关键因子,其低表达与胃癌患者更优的5年生存率相关,研究发现,相较于胃旁正常组织,SREBF1在胃癌组织中呈现显著激活状态,进而促使脂肪合成酶(FASN)、硬脂酰辅酶A去饱和酶1(SCD1)、乙酰辅酶A羧化酶(ACC)、ATP柠檬酸裂解酶(ACLY)等一系列参与脂肪合成的代谢酶表达上调,而当SREBF1被敲低时,AGS、SGC-7901细胞的脂质代谢及迁移和侵袭能力受到显著抑制^[35]。已有研究证实,AMPK磷酸化水平在脂质代谢过程中与SREBF1表达存在紧密联系^[36]。磷脂酶C_e(PLC_e)是一种致癌基因,能够驱动肿瘤增殖、进展及脂质代谢,研究发现,AMPK抑制剂能够逆转因PLC_e敲除所引发的SREBF1表达及脂质代谢抑制,进而推动肿瘤细胞的增殖与迁移^[37]。因此,AMPK信号通路在肿瘤细胞脂质代谢过程中具有核心调控功能,针对该通路的靶向干预在重塑肿瘤细

胞脂质代谢模式方面有着巨大潜力。

2.6 逆转胃癌细胞耐药性 肿瘤耐药是致使抗肿瘤治疗效果欠佳、效率低下的主要因素,其产生机制较为复杂,涵盖药物内流受阻、药物外排增多、药物与靶蛋白解离、药物代谢失活及细胞抗凋亡机制增强等多个方面^[38]。研究发现,与正常胃上皮细胞和5-氟尿嘧啶(5-FU)敏感胃癌细胞比较,5-FU耐药胃癌细胞中的p-AMPK水平显著降低,而AMPK激活剂AICAR可显著逆转胃癌细胞耐药性,增强5-FU的促凋亡作用^[39]。谷胱甘肽过氧化物酶3(GPX3)的高表达与胃癌患者预后不良存在关联,进一步研究发现,GPX3低表达可提升胃癌细胞对5-FU、阿霉素等药物的敏感性,而GPX3过表达则会通过降低AMPK的磷酸化水平,促使mTOR磷酸化,从而抑制AMPK/mTOR信号通路,最终导致胃癌细胞耐药性增强^[40-41]。综上所述,AMPK信号通路在耐药肿瘤细胞中发挥关键调控作用,靶向调控该通路能为逆转肿瘤耐药性带来广阔前景。

3 中医药调控AMPK信号通路治疗胃癌的作用

3.1 中药活性成分

3.1.1 生物碱类 中药生物碱类成分丰富多样,作用机制多元,其通过抑制肿瘤细胞增殖、诱导凋亡、停滞细胞周期、抑制血管生成和糖酵解等多种方式,在肿瘤防治领域发挥着重要作用,展现出较大的研究价值和应用潜力^[42]。长春质碱是一种来源于中草药长春花的生物碱类化合物,其被进一步修饰为易溶于有机溶剂的硫酸长春质碱,潘光照^[43]研究发现硫酸长春质碱可上调p-AMPK α 、p-ULK1表达,激活AMPK/ULK1信号通路,并以剂量依赖性提高LC3B、Beclin-1表达,诱导SGC-7901和MKN-45细胞自噬,显著抑制其增殖能力。澳洲茄铵是一种从中药龙葵中分离出来的甾体生物碱,SU等^[44]研究发现澳洲茄铵可增加p-AMPK表达,降低p-STAT3、NF- κ B表达,激活AMPK/STAT3/NF- κ B信号通路,上调E-cadherin表达,下调N-cadherin、Vimentin的表达,阻止HGC27和AGS细胞上皮间质转化,降低其增殖和侵袭率。小檗碱是一种存在于多种中草药中的天然异喹啉类生物碱,HU等^[45]研究发现小檗碱可增强p-AMPK表达,降低HNF4 α 表达,激活AMPK/HNF4 α 信号通路,下调Cyclin D1及增殖基因C-myc表达,进而将AGS和SGC7901细胞周期阻滞在G0/G1期。虫草素是一种从中药蛹虫草中分离得到的嘌呤类生物碱,张鑫等^[46]研究发现虫草素可增加p-AMPK/AMPK表达,降低SREBF1表达,激活AMPK/SREBF1信号通路,下调脂质代谢相关蛋白FASN、ACC1表达,进而抑制MGC803、HGC27细胞脂质代谢,降低其增殖和转移率。川芎嗪(TMP)是一种来自传统中药川芎的天然类生物碱,陈杨林^[47]研究发现TMP可上调p-AMPK α 、p53表达,激活AMPK/p53信号通路,提高E-cadherin表达,降低Vimentin表达,进而阻止MGC803、SNU-1细胞上皮间质转化,抑制其侵袭和迁移能力。由此可见,长春新碱、小檗碱、澳洲茄铵、虫草素及TMP等生物碱类成分对AMPK相关信号通路展现出显著的调控作用,可通过诱导肿瘤细胞自噬、阻滞细胞周期、抑制脂质代谢及降低肿瘤细胞增殖和迁移率等途径,发挥显著的抗胃癌作用。

3.1.2 萜类 萜类化合物在动植物领域广泛分布,是最大类的天然产物,也是药物研发候选化合物的重要来源,其药理活性丰富,可以通过多通路、多机制、多途径发挥抗肿瘤作用,因此通过修饰其化学结构以设计和开发高生物活性的萜类化合物分子,已成为当下医药研究领域的热点方向^[48]。紫杉醇(PTX)是一种从红豆杉提取的二萜类化合物,白蛋白结合型紫杉醇(Nab-PTX)是一种新型水溶性微管抑制剂,由PTX衍生而来,CHENG等^[49]研究发现Nab-PTX联合5-FU可显著提高p-AMPK、p-ULK1表达,激活AMPK/ULK1信号通路,上调LC3 II/LC3 I值及B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)相关X蛋白(Bax)表达,下调整合体1(p62)表达,诱导AGS细胞自噬及凋亡,显著抑制其增殖生长。18 β -甘草次酸(18 β -GRA)是从中药甘草中提取的三萜类化合物,LI等^[50]研究发现18 β -GRA可提高AMPK、ULK1表达,激活AMPK/ULK1信号通路,并上调LC3 II表达,下调p62表达,激活AGS和HGC-27细胞自噬反应。科罗索酸是一种来源于中药大叶紫薇或锦带花的三萜类化合物,PARK等^[51]研究发现科罗索酸可提高p-AMPK表达,降低p-mTOR、p-真核翻译起始因子4E结合蛋白1(4EBP1)表达,激活AMPK/mTOR信号通路,上调细胞色素C(Cyt C)、Caspase-3、剪切的(Cleaved)-多聚ADP核糖聚合酶(PARP)表达,下调耐药调节因子胸苷合酶(TS)表达,诱导5-FU耐药胃癌细胞(SNU-620/5-FUR)凋亡,协助增强其对5-FU的敏感性。紫苏醛(PAH)是一种来自中草药紫苏的天然单环萜类化合物,ZHANG等^[52]研究发现PAH可增加LKB1、p-AMPK、p53表达,激活LKB1/AMPK/p53信号通路,上调Beclin-1、LC3 II、Caspase-3表达,进而诱导细胞自噬和凋亡,阻止MFC胃癌荷瘤裸鼠皮下转移瘤的生长。山楂酸(MA)是一种来源于山楂、枇杷叶等多种中药的五环三萜酸,龚婷^[53]研究发现MA可增加p-AMPK表达,降低p-mTOR表达,激活AMPK/mTOR信号通路,并以剂量依赖性上调LC3B表达及LC3 II/LC3 I,诱导SGC-7901细胞自噬,显著提高增殖抑制率。基于此,PTX、18 β -GLY、科罗索酸、PAH、MA等萜类化合物均可通过调节AMPK信号通路关键蛋白的磷酸化状态,激活AMPK信号通路,进而诱导肿瘤细胞自噬和凋亡,并增强肿瘤细胞对化疗药物的敏感性,最终发挥显著的抗胃癌效应。

3.1.3 黄酮类 中药黄酮类活性成分在多种中草药中广泛分布,其不仅可通过诱导肿瘤细胞凋亡、自噬、铁死亡、逆转耐药性等多种途径发挥抗癌作用,且具备良好的安全性,因此黄酮类化合物在抑制胃癌中的作用越来越受到人们的重视^[54]。芹菜素(Apg)是一种来源于芹菜、甘菊等的天然黄酮类化合物,KIM等^[55]研究发现APG可提高p-AMPK α 、p-ULK1表达,降低p-mTOR、p-P70核糖体蛋白S6激酶(P70S6K)表达,激活AMPK/mTOR/ULK1信号通路,上调ATG5、Beclin-1、LC3 II、Cleaved Caspase-3、Cleaved Caspase-9表达,下调p62表达,诱导AGS和SNU-638细胞自噬及凋亡。槲皮素(QE)是一种常见的黄酮类化合物,李欣等^[56]研究发现QE可提高p53、AMPK表达,降低mTOR表达,激活p53/AMPK/mTOR信号通路,以剂量依赖性上调LC3 II/LC3 I,

诱导SGC-7901细胞自噬反应。据此,Apg与QE可通过靶向作用于AMPK信号级联系统,干预其信号转导过程,从而激活胃癌细胞自噬和凋亡,抑制其增殖生长。

3.1.4 多酚类 多酚类化合物作为中草药中的一类关键生物活性成分,可通过诱导细胞凋亡和自噬、抑制肿瘤血管生成和转移、增强肿瘤细胞对化疗药物的敏感性及调节胃肠道微生物群等多种途径发挥显著的抗肿瘤效果,因此受到学术界的广泛关注,有望成为研发新型抗肿瘤药物或辅助治疗手段的重要方向^[57]。原花青素B2(PB2)是一种从葡萄籽内提取的天然多酚类化合物,在原花青素中是最常见的一种成分,邓雅文^[58]研究发现PB2可提高AMPK、p-AMPK表达,降低mTOR表达,激活AMPK/mTOR信号通路,并呈剂量依赖性地上调Bax、Caspase-3表达,降低Bcl-2表达,诱导AGS、HGC-27细胞线粒体凋亡,抑制其增殖迁移速率。菊苣酸(CA)是一种来自紫锥菊和菊苣的多酚类活性成分,SUN等^[59]研究发现CA可以提高p-AMPK表达,激活AMPK信号通路,上调LC3 II、LC3B、ATG 5、Beclin-1表达,下调p62表达,诱导SGC7901、MGC803细胞自噬,经药代动力学进一步分析发现CA在体内呈现出良好的吸收特性,且安全性良好。经上述可知,PB2、CA可以通过激活AMPK信号通路,调控上下游靶蛋白,诱导胃癌细胞自噬或凋亡,以降低其增殖和侵袭能力,从而有效抑制胃癌的发展进程。

3.1.5 异硫氰酸盐类 异硫氰酸盐是一类主要来源于十字花科蔬菜的生物活性化合物,因其具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤等效用,在生物医学研究领域备受关注^[60]。萝卜硫素是一种来源于西兰花的天然异硫氰酸酯类化合物,CHOI等^[61]研究发现萝卜硫素可上调ROS表达,提高p-AMPK、p53表达,激活AMPK/p53信号通路,并提高凋亡标志物膜联蛋白V、Cleaved-PARP、Cyt C表达,降低线粒体膜电位(MMP),诱导AGS细胞线粒体凋亡;同时还可增加组蛋白H3(histone H3)的磷酸化及p21、Cyclin B₁表达,进而阻滞胃癌细胞有丝分裂及将细胞周期阻滞在G₂/M期。由此可见,萝卜硫素能通过激活AMPK/p53信号通路来诱导细胞凋亡,同时阻滞胃癌细胞有丝分裂与细胞周期进程,展现出显著的抗胃癌功效。

3.1.6 多糖类 多糖类化合物作为中药中重要的功能性成分,可通过诱导胃癌细胞自噬与凋亡、抑制血管生成、调控免疫应答、降低耐药性等多重机制,发挥关键的抗胃癌作用^[62]。黄芪多糖(APS)是从中药黄芪中提取的一种多糖类化合物,SONG等^[63]研究发现黄芪多糖(APS)可提高AMPK、p-AMPK表达,激活AMPK信号通路,上调Cleaved-Caspase-3表达,促进胃癌细胞凋亡,此外还可上调肿瘤抑制基因SEMA 3F、p21、FBXW 7表达,下调多药耐药基因(MDR1)表达,改善阿霉素耐药性,增强阿霉素对SGC-7901细胞、阿霉素耐药SGC-7901/ADR细胞的促凋亡作用。根据以上结果,APS可靶向激活AMPK信号通路,显著促进胃癌细胞凋亡并逆转耐药性,在抗胃癌方面展现出良好效应。

3.1.7 醌类 醌类化合物是一类广泛分布于草本中药中的天然活性成分,因其显著的抗肿瘤活性,在抗肿瘤药物研发领域展现出重要的应用前景^[64]。芦荟大黄素(AE)是一种从芦

荟、大黄及决明子等中药中提取的天然蒽醌类活性成分,刘豪杰等^[65]研究发现AE可显著增加p53、AMPK表达,降低mTOR表达,激活p53/AMPK/mTOR信号通路,呈剂量依赖性升高Beclin-1表达及LC3 II/LC3 I比值,诱导SGC-7901细胞自噬,提高增殖抑制率。因而可见,AE可通过对AMPK上下游通路进行靶向调控,激活细胞自噬反应,进而显著抑制胃癌进展。

3.1.8 硫化物 大蒜作为一味传统中药,具有多种药理活性,在抗菌、抗血栓、抗癌、降血糖及降血脂等方面均有体现,其中抗癌功效尤为显著,已被证实对多种肿瘤细胞均有抑制效果^[66]。二烯丙基三硫(DATS)是一种来源于大蒜的有机硫化物,CHOI等^[67]研究发现DATS可提高p-AMPK、p53表达,激活AMPK/p53信号通路,并以剂量依赖性提高ROS表达,上调膜联蛋白V、Caspase-3、Cleaved PARP表达,诱导AGC细胞凋亡,抑制其生长增殖。基于上述研究结果,DATS能靶向激活AMPK/p53信号通路,促进胃癌细胞凋亡,最终遏制胃癌的发生与发展进程。

3.1.9 其他类 乌药是我国传统的中药材,具有行气止痛、温肾散寒的功效,近年来,随着研究不断深入,其在抗肿瘤领域的积极作用逐渐凸显,特别是抗胃癌方面展现出较大的研究价值与应用潜力^[68]。乌药挥发油是乌药中的有效活性成分,梁霄等^[69]研究发现乌药挥发油可增加p-AMPK/AMPK表达,降低p-mTOR/mTOR表达,激活AMPK/mTOR信号通路,并以浓度依赖性上调LC3 II/LC3 I、Bax/Bcl-2值及Beclin-1、Cleaved Caspase-3、Cleaved PARP表达,下调p62表达,诱导AGS细胞自噬和凋亡,显著抑制增殖与迁移能力。根据以上实验结果,乌药挥发油可以通过调控AMPK/mTOR信号通路,有效促进细胞自噬与凋亡,从而阻断胃癌的发展进程。中药活性成分调控AMPK信号通路抗胃癌的作用机制总结见增强出版附加材料。

3.2 中药复方 在现代医学与传统中医药交叉研究领域,科研工作取得重要进展,研究明确揭示了金果胃康胶囊、胃宁颗粒、左金丸、八宝丹等中药复方在抗胃癌研究中具有关键价值。金果胃康胶囊基本方主要由半枝莲、朱砂七等组成,具有解毒化痰、清解散滞之功效,研究发现,应用高剂量的金果胃康胶囊可以显著提高p-AMPK、AMPK、ULK1表达,降低p-mTOR、mTOR表达,激活AMPK/mTOR/ULK1信号通路,并上调LC3 II/LC3 I值,降低p62表达,诱导细胞自噬,进而明显修复胃癌前病变大鼠胃黏膜^[70]。胃宁颗粒由黄芪、茯苓等组成,具有益气补肾、健脾化痰之功效,研究发现,该方可通过上调AMPK、p-AMPK/AMPK表达,下调mTOR、p-mTOR/mTOR表达,激活AMPK/mTOR信号通路,并提高LC3、LC3 II/LC3 I表达,降低p62表达,显著增加SGC-7901、MKN-45细胞自噬率,抑制其增殖^[71]。左金丸由黄连、吴茱萸两味中药材组成,具有清肝泻火、降逆止呕的功效,其联合5-FU可提高p-AMPK/AMPK表达,降低p-mTOR/mTOR表达,激活AMPK/mTOR信号通路,上调LC3 II/LC3 I值及Bax表达,下调Bcl-2、p62表达,最终增强SNU-1细胞的化疗敏感性,逆转细胞耐药性^[72]。八宝丹主要由牛黄、蛇胆等组成,具有清利湿热、活血解毒的功效,其可明显上调

p-AMPK α /AMPK α 表达,下调 p-mTOR/mTOR 表达,激活 AMPK/mTOR 信号通路,并以剂量依赖性地升高 Caspase-3/8/9、Bax、Beclin-1 及 LC3 II / I,降低 p62、Bcl-2 表达,诱导细胞自噬及凋亡,阻止 MGC80-3 胃癌荷瘤小鼠皮下转移瘤的生长^[73]。基于以上研究结果,金果胃康胶囊、胃宁颗粒、左金丸、八宝丹等中药复方能通过调节 AMPK 的关键

作用位点,激活 AMPK/mTOR/ULK1、AMPK/mTOR 信号通路,诱导胃癌细胞自噬和凋亡、逆转化疗药物耐药,显著发挥抗胃癌作用,为胃癌的综合治疗策略提供了新思路与潜在的临床应用方案。中药复方调控 AMPK 信号通路抗胃癌的作用机制总结见增强出版附加材料。中医药调控 AMPK 信号通路抗胃癌的作用机制见图 1。

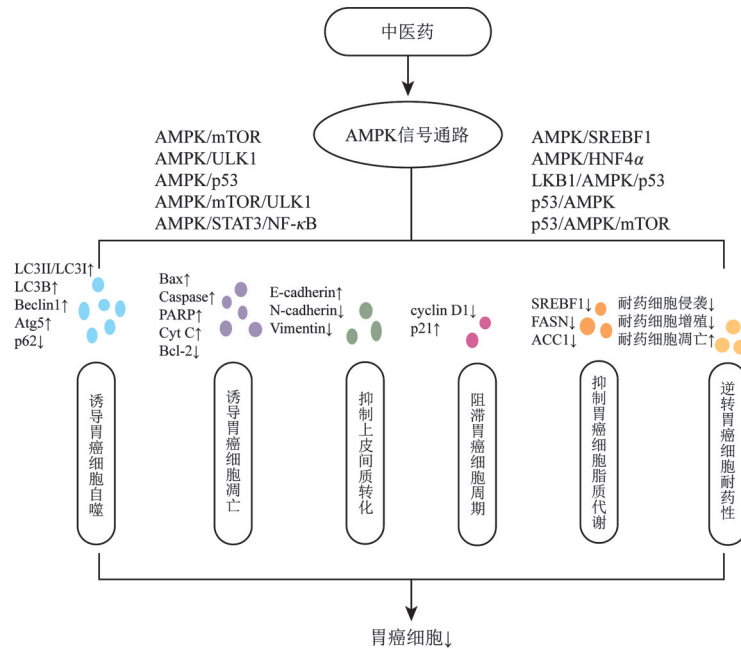


图 1 中医药调控 AMPK 信号通路抗胃癌的作用机制

Fig. 1 Mechanism of traditional Chinese medicine regulating AMPK signaling pathway in anti-gastric cancer

4 总结与展望

综上所述,AMPK 信号通路在胃癌发病机制中扮演关键角色,是抗胃癌治疗领域的重点探索方向,近年来,中医药通过靶向调控该通路展现出明确的抗胃癌作用,为胃癌的治疗提供了新的思路与策略。研究表明,AMPK 信号通路与 AMPK/mTOR、AMPK/ULK1、AMPK/p53、AMPK/mTOR/ULK1、AMPK/HNF4 α 、AMPK/SREBF1、AMPK/STAT3/NF- κ B、LKB1/AMPK/p53、p53/AMPK 及 p53/AMPK/mTOR 等多种信号通路存在复杂的交互作用,这些交互作用形成了精密的调控网络,在胃癌的发生、发展和治疗中具有重要意义。在抗胃癌作用机制方面,中药活性成分与中药复方各有特点。中药活性成分如生物碱类、萜类、黄酮类、多酚类、异硫氰酸盐类及多糖类等,均可对 AMPK 及其交互信号通路进行精准调控,发挥多重抗肿瘤作用,其作用机制主要涵盖诱导胃癌细胞自噬与凋亡、抑制上皮间质转化、阻滞细胞周期进程、抑制脂质代谢及逆转肿瘤耐药性等多个方面,从而全方位抑制胃癌细胞的增殖与转移。中药复方如金果胃康胶囊、胃宁颗粒、八宝丹,主要通过诱导胃癌细胞自噬,进而有效抑制胃癌细胞的生长与转移,左金丸则侧重于改善胃癌细胞对化疗药物的敏感性,逆转肿瘤细胞的耐药现象,增强化疗效果。

然而,当前中医药抗胃癌研究虽取得一定进展,但仍存在不少局限:①中医药抗胃癌机制展现出多元交织特性,现

阶段研究多聚焦于自噬与凋亡调控范畴,而在上皮间质转化、细胞周期调控、脂质代谢重塑及肿瘤耐药性逆转等关键方向的探索相对匮乏,此外尚有未被阐明的作用机制,有待在更多维度开展深入探究;②中药活性成分多样化,现有研究主要集中于生物碱类、萜类、黄酮类及多酚类等成分的抗胃癌机制,而对异硫氰酸盐类、多糖类和醌类成分的作用机制研究相对不足,未来需进一步系统探索各类成分的抗胃癌效应,以填补研究空白;③中药活性成分组成复杂,各类成分化学性质差异大,且与杂质相互交织,致使提取效率低、有效成分损失大等诸多问题,影响最终效果与安全性,后续应优化提取工艺,加强质量控制,提升成药性;④当下中医药通过调控 AMPK 信号通路实现抗胃癌的机制研究主要集中于单一活性成分,对中药复方的挖掘明显不足,未来需进一步强化复方研究以全面阐明其作用机制;⑤目前中医药与化疗、免疫治疗及靶向治疗在胃癌中的协同作用研究较为有限,缺乏系统性探索,应结合现代药理学和临床医学技术,深入剖析中医药与多种治疗手段的协同机制;⑥胃癌的病理进程涉及众多信号通路的复杂调控网络,中医药干预胃癌的机制除 AMPK 信号通路外,还包括对其他关键信号途径的调节,应进一步探索这些不同信号通路之间的协同调控机制;⑦现阶段中医药抗胃癌研究大多停留在细胞实验与动物模型层面,虽然取得一定成果,但由于人体生理环境的复杂性和个体差异性,其在人体中的实际

治疗效果与安全性有待开展更多的临床研究进一步验证。因此,未来相关研究应加强中药活性成分提取与利用技术的研发,克服成分复杂、杂质干扰的困境,提升提取效率与纯度,融合跨领域专业资源扩大中药活性组分抗胃癌研究的化合物覆盖度,并探究其分子互作机制,同时强化中药复方研究,阐明其多成分协同作用机制,填补单一活性成分研究的不足,以体内外实验模型的量化数据为基石,紧密贴合实际诊疗需求,全面开展中药活性成分及复方在抗胃癌领域的分子作用模式与信号传导路径研究,并运用计算生物学、分子模拟技术及基因编辑技术等现代医学手段,明确作用靶点,剖析中医药与化疗、免疫治疗及靶向治疗的协同效应,聚焦核心信号通路推动抗胃癌创新药物开发,将中医药抗胃癌的独特优势转化为临床治疗新策略,充分展现其在胃癌治疗中的重要价值。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] YANG W J, ZHAO H P, YU Y, et al. Updates on global epidemiology, risk and prognostic factors of gastric cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(16):2452-2468.

[2] ZENG Y, JIN R. Molecular pathogenesis, targeted therapies, and future perspectives for gastric cancer[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86(Pt 3):566-582.

[3] FANG X, XU J, JIN K, et al. Combining of immunotherapeutic approaches with chemotherapy for treatment of gastric cancer: Achievements and limitations[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 118:110062.

[4] GUAN W L, HE Y, XU R H. Gastric cancer treatment: Recent progress and future perspectives[J]. *J Hematol Oncol*, 2023, 16(1):57.

[5] 陈露露,陈玉婵,宋忠阳,等. 线粒体凋亡在胃癌中的调控机制及中医药干预研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(14): 259-269.

CHEN L L, CHEN Y C, SONG Z Y, et al. The regulatory mechanism of mitochondrial apoptosis in gastric cancer and the research progress of traditional Chinese medicine intervention [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2024, 30(14):259-269.

[6] HU X L, ZHU Y J, HU C H, et al. Ghrelin affects gastric cancer progression by activating AMPK signaling pathway[J]. *Biochem Genet*, 2021, 59(3):652-667.

[7] 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.

[8] YUAN W, FANG W, ZHANG R, et al. Therapeutic strategies targeting AMPK-dependent autophagy in cancer cells [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2023, 1870(7):119537.

[9] PENG B, ZHANG S Y, CHAN K I, et al. Novel anti-cancer products targeting AMPK: Natural herbal medicine against breast cancer[J]. *Molecules*, 2023, 28(2):740.

[10] KEERTHANA C K, RAYGINIA T P, SHIFANA S C, et al. The role of AMPK in cancer metabolism and its impact on the

immunomodulation of the tumor microenvironment[J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1114582.

[11] LIU X, LI Z, ZHAO Q, et al. Capsaicin reverses cisplatin resistance in tongue squamous cell carcinoma by inhibiting the Warburg effect and facilitating mitochondrial-dependent apoptosis via the AMPK/Akt/mTOR axis[J]. *Cell Biol Int*, 2024, 48(8):1097-1110.

[12] HSU CC, PENG D, CAI Z, et al. AMPK signaling and its targeting in cancer progression and treatment[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 85:52-68.

[13] LAI Y, WANG X, MA J, et al. Knockdown of EIF2AK2-OAS1 axis reduces ATP production inducing AMPK phosphorylation to inhibit the malignant behavior of gastric cancer cells[J]. *J Bioenerg Biomembr*, 2024, 56(4):433-449.

[14] LIU J, WU Y, MENG S, et al. Selective autophagy in cancer: Mechanisms, therapeutic implications, and future perspectives [J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1):22.

[15] RAKESH R, PRIYADHARSHINI L C, SAKTHIVEL K M, et al. Role and regulation of autophagy in cancer[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2022, 1868(7):166400.

[16] RAHMAN M A, AHMED K R, RAHMAN M H, et al. Potential therapeutic action of autophagy in gastric cancer managements: Novel treatment strategies and pharmacological interventions[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:813703.

[17] GE Y, ZHOU M, CHEN C, et al. Role of AMPK mediated pathways in autophagy and aging[J]. *Biochimie*, 2022, 195:100-113.

[18] LIU S, YUE C, CHEN H, et al. Metformin promotes beclin1-dependent autophagy to inhibit the progression of gastric cancer [J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13:4445-4455.

[19] EMDAD L, BHOOPATHI P, TALUKDAR S, et al. Recent insights into apoptosis and toxic autophagy: The roles of MDA-7/IL-24, a multidimensional anti-cancer therapeutic [J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 66:140-154.

[20] TANPRASERT P, LIMPAKAN Y S, CHATTIPAKORN S C, et al. Targeting mitochondria as a therapeutic anti-gastric cancer approach[J]. *Apoptosis*, 2022, 27(3/4):163-183.

[21] KRISHAN S, SAHNI S, LECK L Y W, et al. Regulation of autophagy and apoptosis by Dp44mT-mediated activation of AMPK in pancreatic cancer cells[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(5):165657.

[22] CHEN H, ZHANG L, HE W, et al. ESCO2 knockdown inhibits cell proliferation and induces apoptosis in human gastric cancer cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 496(2):475-481.

[23] LU C C, CHIANG J H, TSAI F J, et al. Metformin triggers the intrinsic apoptotic response in human AGS gastric adenocarcinoma cells by activating AMPK and suppressing mTOR/Akt signaling[J]. *Int J Oncol*, 2019, 54(4):1271-1281.

[24] LIANG M, LI J W, LUO H, et al. Epithelial-mesenchymal transition suppresses AMPK and sensitizes cancer cells to pyroptosis under energy stress[J]. *Cells*, 2022, 11(14):2208.

[25] ESPARZA-LÓPEZ J, ALVARADO-MUÑOZ J F, ESCOBAR-ARRIAGA E, et al. Metformin reverses mesenchymal phenotype

- of primary breast cancer cells through STAT3/NF- κ B pathways [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 728.
- [26] OU X, ZHOU X, LI J, et al. p53-Induced LINC00893 regulates RBFOX2 stability to suppress gastric cancer progression [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 796451.
- [27] YUAN C X, ZHOU Z W, YANG Y X, et al. Danusertib, a potent pan-Aurora kinase and ABL kinase inhibitor, induces cell cycle arrest and programmed cell death and inhibits epithelial to mesenchymal transition involving the PI3K/Akt/mTOR-mediated signaling pathway in human gastric cancer AGS and NCI-N78 cells [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 1293-1318.
- [28] ZHANG L Q, ZHOU S L, LI J K, et al. Identification of a seven-cell cycle signature predicting overall survival for gastric cancer [J]. *Aging (Albany NY)*, 2022, 14(9): 3989-3999.
- [29] MACHLOWSKA J, MACIEJEWSKI R, SITARZ R. The pattern of signatures in gastric cancer prognosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(6): 1658.
- [30] ZHANG H, QIAN J, JIN M, et al. Jolkinolide B induces cell cycle arrest and apoptosis in MKN45 gastric cancer cells and inhibits xenograft tumor growth *in vivo* [J]. *Biosci Rep*, 2022, 42(6): BSR20220341.
- [31] ZHOU Y, LIU F. Coordination of the AMPK, Akt, mTOR, and p53 pathways under glucose starvation [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(23): 14945.
- [32] CHANG H R, NAM S, KOOK M C, et al. HNF4 α is a therapeutic target that links AMPK to Wnt signalling in early-stage gastric cancer [J]. *Gut*, 2016, 65(1): 19-32.
- [33] LI H, LIU L, CHEN H Y, et al. Mogrol suppresses lung cancer cell growth by activating AMPK-dependent autophagic death and inducing p53-dependent cell cycle arrest and apoptosis [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2022, 444: 116037.
- [34] BIAN X, LIU R, MENG Y, et al. Lipid metabolism and cancer [J]. *J Exp Med*, 2021, 218(1): e20201606.
- [35] SUN Q, YU X, PENG C, et al. Activation of SREBP-1c alters lipogenesis and promotes tumor growth and metastasis in gastric cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 128: 110274.
- [36] HUANG C, SUN Y, LI W, et al. Nlrp6 overexpression inhibits lipid synthesis to suppress proliferation of hepatocellular carcinoma cells by regulating the AMPK-Srebp1c axis [J]. *J South Med Univ*, 2024, 44(10): 1910-1917.
- [37] ZHENG Y, JIN J, GAO Y, et al. Phospholipase C ϵ regulates prostate cancer lipid metabolism and proliferation by targeting AMP-activated protein kinase (AMPK)/sterol regulatory element-binding protein 1 (SREBP-1) signaling pathway [J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e924328.
- [38] NUSSINOV R, TSAI C J, JANG H. Anticancer drug resistance: An update and perspective [J]. *Drug Resist Updat*, 2021, 59: 100796.
- [39] WU Y, QI Y, LIU H, et al. AMPK activator AICAR promotes 5-FU-induced apoptosis in gastric cancer cells [J]. *Mol Cell Biochem*, 2016, 411(1/2): 299-305.
- [40] HE Q, CHEN N, WANG X, et al. Prognostic value and immunological roles of GPX3 in gastric cancer [J]. *Int J Med Sci*, 2023, 20(11): 1399-1416.
- [41] 张耀文. 基于氨基酸代谢预后模型探讨GPX3介导AMPK/mTOR信号通路影响胃癌中的嘧啶代谢水平 [D]. 百色: 右江民族医学院, 2024.
- ZHANG Y W. Exploring the effect of GPX3 mediated AMPK/mTOR signaling pathway on pyrimidine metabolism levels in gastric cancer based on amino acid metabolism prognostic model [D]. Baise: Youjiang Medical University for Nationalities, 2024.
- [42] EFFERTH T, OESCH F. Repurposing of plant alkaloids for cancer therapy: Pharmacology and toxicology [J]. *Semin Cancer Biol*, 2021, 68: 143-163.
- [43] 潘光照. 硫酸长春质碱抑制胃癌作用机制及应用研究 [D]. 重庆: 西南大学, 2021.
- PAN G Z. Study on the mechanism and application of vinblastine sulfate in inhibiting gastric cancer [D]. Chongqing: Southwest University, 2021.
- [44] SU K, YAO X, GUO C, et al. Solasodine suppresses the metastasis of gastric cancer through claudin-2 via the AMPK/STAT3/NF- κ B pathway [J]. *Chem Biol Interact*, 2023, 379: 110520.
- [45] HU Q, LI L, ZOU X, et al. Berberine attenuated proliferation, invasion and migration by targeting the AMPK/HNF4 α /WNT5A pathway in gastric carcinoma [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1150.
- [46] 张鑫, 周雪冰, 高铭, 等. 虫草素通过激活AMPK和MAPK信号通路抑制脂代谢抑制人胃癌细胞的增殖和迁移 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2022, 38(6): 513-521.
- ZHANG X, ZHOU X B, GAO M, et al. Cordycepin inhibits lipid metabolism and suppresses proliferation and migration of human gastric cancer cells by activating AMPK and MAPK signaling pathways [J]. *Chin J Cell Mol Immunol*, 2022, 38(6): 513-521.
- [47] 陈杨林. AMPK α 及其相关通路在川芎嗪抗胃癌细胞侵袭和迁移作用中的机制研究 [D]. 南昌: 南昌大学, 2021.
- CHEN Y L. Mechanism study of AMPK α and its related pathways in the anti invasion and migration effects of ligustrazine on gastric cancer cells [D]. Nanchang: Nanchang University, 2021.
- [48] CHOPRA B, DHINGRA A K, DHAR K L, et al. Emerging role of terpenoids for the treatment of cancer: A review [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2021, 21(16): 2300-2336.
- [49] CHENG X, YANG F, WANG Y, et al. Albumin paclitaxel compared with 5-penflourouracil, lobaplatin, and albumin paclitaxel combined with 5-penflourouracil in the treatment of human gastric cancer cell AGS line autophagy and apoptosis [J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 2022: 6015877.
- [50] LI X, MA X L, NAN Y, et al. 18 β -glycyrrhetic acid inhibits proliferation of gastric cancer cells through regulating the miR-345-5p/TGM2 signaling pathway [J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(23): 3622-3644.
- [51] PARK J B, LEE J S, LEE M S, et al. Corosolic acid reduces 5-FU chemoresistance in human gastric cancer cells by activating AMPK [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(3): 2880-2888.
- [52] ZHANG Y, LIU S, FENG Q, et al. Perilaldehyde activates AMP-

- activated protein kinase to suppress the growth of gastric cancer via induction of autophagy[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(2): 1716-1725.
- [53] 龚婷. 山楂酸对胃癌 SGC-7901 细胞自噬及增殖的影响[D]. 衡阳:南华大学, 2021.
- GONG T. The effect of hawthorn acid on autophagy and proliferation of gastric cancer SGC-7901 cells[D]. Hengyang: University of South China, 2021.
- [54] CAI J, TAN X, HU Q, et al. Flavonoids and gastric cancer therapy: From signaling pathway to therapeutic significance[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2024, 18:3233-3253.
- [55] KIM T W, LEE H G. Apigenin induces autophagy and cell death by targeting EZH2 under hypoxia conditions in gastric cancer cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(24): 13455.
- [56] 李欣, 林明哲, 赵久达. 槲皮素对胃癌相关 p53/AMPK/mTOR 信号通路的影响[J]. *天津医药*, 2021, 49(11): 1143-1147.
- LI X, LIN M Z, ZHAO J D. The effect of quercetin on the p53/AMPK/mTOR signaling pathway associated with gastric cancer [J]. *Tianjin Med J*, 2021, 49(11): 1143-1147.
- [57] LI M, ZHENG Y, ZHAO J, et al. Polyphenol mechanisms against gastric cancer and their interactions with gut microbiota: A review [J]. *Curr Oncol*, 2022, 29(8): 5247-5261.
- [58] 邓雅文. 基于多组学原花青素 B₂ 作用于胃癌细胞系 HGC-27 和 AGS 的机制研究[D]. 保定:河北大学, 2023.
- DENG Y W. Mechanism study of anthocyanin B₂ acting on gastric cancer cell lines HGC-27 and AGS based on multi omics analysis[D]. Baoding: Hebei University, 2023.
- [59] SUN X, ZHANG X, ZHAI H, et al. Chicoric acid (CA) induces autophagy in gastric cancer through promoting endoplasmic reticulum (ER) stress regulated by AMPK [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 118: 109144.
- [60] HOCH C C, SHOYKHET M, WEISER T, et al. Isothiocyanates in medicine: A comprehensive review on phenylethyl-, allyl-, and benzyl-isothiocyanates[J]. *Pharmacol Res*, 2024, 201: 107107.
- [61] CHOI Y H. ROS-mediated activation of AMPK plays a critical role in sulforaphane-induced apoptosis and mitotic arrest in AGS human gastric cancer cells[J]. *Gen Physiol Biophys*, 2018, 37(2): 129-140.
- [62] CHEN L, HE C, ZHOU M, et al. Research progress on the mechanisms of polysaccharides against gastric cancer [J]. *Molecules*, 2022, 27(18): 5828.
- [63] SONG J, CHEN Y, HE D, et al. Astragalus polysaccharide promotes adriamycin-induced apoptosis in gastric cancer cells [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 2405-2414.
- [64] 鲁孟丽, 邱彤, 詹斯文, 等. 中药活性成分单用及联合化疗药物抗肿瘤研究进展[J]. *中国医院药学杂志*, 2023, 43(4): 450-457.
- LU M L, QIU T, ZHAN S W, et al. Research progress on anti-tumor effects of active ingredients in traditional Chinese medicine alone and in combination with chemotherapy drugs [J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2023, 43(4): 450-457.
- [65] 刘豪杰, 陈文礼, 陈雪蕾. 芦荟大黄素对胃癌 SGC-7901 细胞凋亡、自噬及 p53/AMPK/mTOR 信号通路的影响[J]. *中国药*
- 师, 2019, 22(10): 1829-1834.
- LIU H J, CHEN W L, CHEN X L. The effect of aloe emodin on apoptosis, autophagy, and p53/AMPK/mTOR signaling pathway in gastric cancer SGC-7901 cells[J]. *China Pharm*, 2019, 22(10): 1829-1834.
- [66] PANDEY P, KHAN F, ALSHAMMARI N, et al. Updates on the anticancer potential of garlic organosulfur compounds and their nanoformulations: Plant therapeutics in cancer management[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1154034.
- [67] CHOI Y H. Diallyl trisulfide induces apoptosis and mitotic arrest in AGS human gastric carcinoma cells through reactive oxygen species-mediated activation of AMP-activated protein kinase[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 94: 63-71.
- [68] 梁霄, 张筠昊, 白皓天, 等. 基于网络药理学及体外实验验证探讨乌药抗胃癌的作用机制[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(18): 5008-5021.
- LIANG X, ZHANG Y H, BAI H T, et al. Exploring the mechanism of Wu Yao's anti gastric cancer effect based on network pharmacology and in vitro experimental validation[J]. *J Tradit Chin Med*, 2022, 47(18): 5008-5021.
- [69] 梁霄, 李娅兰, 张筠昊, 等. 乌药挥发油通过 AMPK/mTOR 信号通路诱导胃癌 AGS 细胞凋亡和自噬[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(15): 42-50.
- LIANG X, LI Y L, ZHANG Y H, et al. Wu Yao volatile oil induces apoptosis and autophagy in gastric cancer AGS cells through the AMPK/mTOR signaling pathway[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2023, 29(15): 42-50.
- [70] 沈家林, 许雨晴, 曹若彤, 等. 金果胃康胶囊对胃癌前病变模型大鼠胃黏膜 ULK1/AMPK/mTOR 信号通路的影响[J]. *陕西中医*, 2024, 45(4): 446-450.
- SHEN J L, XU Y Q, CAO R T, et al. The effect of Jinguo Weikang capsules on the ULK1/AMPK/mTOR signaling pathway in gastric mucosa of rats with gastric precancerous lesions model [J]. *Shaanxi J Tradit Chin Med*, 2024, 45(4): 446-450.
- [71] 梁媛. 胃宁颗粒诱导胃癌细胞自噬的实验研究[D]. 南宁:广西中医药大学, 2022.
- LIANG Y. Experimental study on the induction of autophagy in gastric cancer cells by Weining granules[D]. Nanning: Guangxi University of Chinese Medicine, 2022.
- [72] 刘艳, 孙健. 左金丸调控 AMPK/mTOR 通路介导的自噬途径逆转胃癌耐药机制研究[J]. *重庆医学*, 2022, 51(1): 6-11.
- LIU Y, SUN J. Study on the mechanism of Zuojin pill regulating AMPK/mTOR pathway mediated autophagy pathway to reverse gastric cancer drug resistance[J]. *Chongqing Med*, 2022, 51(1): 6-11.
- [73] 尚海霞. 八宝丹通过调控 mTOR 通路抑制胃癌细胞增殖及诱导其凋亡和自噬的机制研究[D]. 福州:福建中医药大学, 2020.
- SHANG H X. Study on the mechanism of Babao Dan inhibiting gastric cancer cell proliferation and inducing apoptosis and autophagy by regulating the mTOR pathway[D]. Fuzhou: Fujian University of Traditional Chinese Medicine, 2020.

[责任编辑 张丰丰]