

常春藤素抗肿瘤作用及机制研究进展

张小雨, 王雪振, 夏雷*

(山东中医药大学, 济南 250355)

[摘要] 常春藤素是一种从紫草、白头翁、铁线莲等多种草本植物中提取的单枝三萜皂苷类天然活性成分, 其因抗炎、抗痉挛、抗氧化、抗利什曼原虫病等多重药理功效备受关注。研究发现, 常春藤素具有显著的抗肿瘤生物活性, 有望成为潜在治疗恶性肿瘤的药物。迄今为止, 多项研究表明, 常春藤素可通过促进肿瘤细胞凋亡, 抑制肿瘤细胞增殖、转移及侵袭, 诱导肿瘤细胞自噬等作用在乳腺癌、肺癌、肝癌和胰腺癌等多种恶性肿瘤中均表现出其有抗肿瘤功效, 其抗肿瘤活性的作用机制主要体现在可通过调节胞内磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)通路、线粒体中活性氧(ROS)、微小RNA(miRNA)触发肿瘤凋亡; 其抗增殖活性主要体现在对细胞周期蛋白(cyclin)和细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)的调节作用; 其通过阻断上皮间转化(EMT)进程等抑制肿瘤细胞的转移和侵袭。此外常春藤素还可以通过影响肿瘤代谢重编程, 诱导肿瘤细胞自噬等发挥其抗肿瘤作用。常春藤素抗肿瘤作用机制广泛, 将来可能成为新型抗肿瘤药物, 为常春藤素在抗肿瘤领域的研究开拓思路。目前, 针对常春藤素的研究较少且缺乏对常春藤素抗肿瘤作用机制的系统性综述, 为此, 该研究基于常春藤素抗肿瘤作用进行文献综述, 以期为科研和临床工作者提供借鉴及参考信息。

[关键词] 常春藤素; 肿瘤; 分子机制; 研究进展

[中图分类号] R22; R242; R2-031; R2-0; R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)15-0275-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20220829

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220216.1055.004.html>

[网络出版日期] 2022-02-16 14:55

Anti-tumor Effect and Mechanisms of Hederin: A Review

ZHANG Xiaoyu, WANG Xuezheng, XIA Lei*

(Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China)

[Abstract] Hederin is a natural active component of triterpenoid saponins extracted from many medicinal herbs, such as *Lithospermum erythrorhizon*, *Pulsatilla chinensis*, and *Clematis florida*. It has attracted much attention from doctors for its anti-inflammatory, anti-convulsive, anti-oxidation and anti-leishmaniasis activities. Hederin has significant anti-tumor bioactivity and is expected to be a potential drug for the treatment of malignant tumors. The available studies have demonstrated that hederin can promote the apoptosis, inhibit the proliferation, metastasis, and invasion, and induce the autophagy of tumor cells, exhibiting a promising prospect in the treatment of breast cancer, lung cancer, liver cancer, and pancreatic cancer. Specifically, hederin can regulate the phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B (PI3K/Akt) pathway, reactive oxygen species (ROS), and microRNA (miRNA) to trigger tumor cell apoptosis. Its anti-proliferation activity is mainly reflected in the regulation of cyclin and cyclin-dependent kinase (CDK). Hederin inhibits the metastasis and invasion of tumor cells by blocking epithelial-mesenchymal transformation (EMT). In addition, hederin can influence metabolic reprogramming to induce tumor cell autophagy. Hederin is involved in a variety of pathways to exert its anti-tumor activity and may become a novel anti-tumor drug in the future, which give new sights into

[收稿日期] 2022-01-02

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81703839)

[第一作者] 张小雨, 在读硕士, 从事中西医结合肿瘤的防治研究, E-mail: zxy970116@gmial.com

[通信作者] * 夏雷, 博士, 副教授, 从事中西医结合肿瘤的防治研究, E-mail: pathology001@sina.com

the study of hederin in the anti-tumor field. There are few studies about hederin and no systematic review of its anti-tumor mechanisms. Therefore, this study reviewed the studies about the anti-tumor mechanism of hederin, aiming to provide reference and information for researchers and clinical staff.

[**Keywords**] hederin; tumor; molecular mechanisms; research progress

恶性肿瘤是20世纪最危险的疾病之一,并在21世纪继续蔓延,发病率不断上升^[1-2],全球每8例死亡中就有1例死于恶性肿瘤^[3]。癌症正在成为一个日益严重的公共安全问题^[4]。因此,寻找恶性肿瘤潜在的有效治疗方案及其抗肿瘤的机制是目前研究者的主要热点。

常春藤素是一种有效的抗肿瘤化合物,广泛存在于常春藤属或黑草种属等植物中^[5],可从白头翁^[6]、紫草^[7]、铁线莲^[8]等中药中提取。常春藤素已被发现具有多种的生物和药理特性,如抗炎^[9]、抗痉挛^[10]、抗氧化^[11]、抗利什曼原虫病^[12]等,此外,常春藤素最近被报道在体外或体内均具有很好的抗肿瘤潜力^[13],具有剂量依赖性的抗肿瘤活性^[14],可通过抑制肿瘤细胞生长和促进肿瘤细胞凋亡,对多种癌细胞起作用,如乳腺癌^[8]、肺癌^[15]、肝癌^[13]和胰腺癌^[16]等。迄今为止,研究者认为常春藤素可能与胆固醇的相互作用和促进细胞凋亡来发挥其抗肿瘤的功效^[17-18],但是常春藤素诱导细胞凋亡的分子和细胞机制目前仍未完全阐明。随着常春藤素药理作用研究的不断深入,其抗肿瘤作用研究逐渐被科研人员所关注。就目前研究状况而言,常春藤素具有显著的抗肿瘤作用及应用前景,机制作用较为广泛,但缺乏系统性的文献综述,为此,本文就常春藤素在恶性肿瘤中作用机制进行总结,以期为其对恶性肿瘤的治疗提供参考。

1 诱导肿瘤细胞凋亡

肿瘤细胞凋亡是肿瘤细胞在生理和病理条件下发生程序性死亡的过程,在肿瘤发生和发展中扮演着重要角色^[19]。癌症的一个重要标志是肿瘤细胞凋亡机制的破坏^[20],因此在选择抗癌药物时,是否能诱导肿瘤细胞凋亡是关键因素之一^[21]。在生物医学领域,针对肿瘤细胞凋亡治疗具有巨大的治疗潜力^[22],小分子药物诱导肿瘤细胞凋亡,进而使肿瘤细胞消失,在临床治疗中是一种广泛应用的治疗策略。

细胞凋亡的途径通常可分为外源性凋亡途径、内源性(线粒体)凋亡途径和内质网应激诱导的细胞凋亡^[23]。尽管有报道认为常春藤素可以诱导胱天蛋白酶(Caspase)-8活化^[24],但从目前的研究发

现,常春藤素主要通过内源性凋亡途径诱导多种肿瘤细胞凋亡,其机制主要涉及氧化应激和PI3K/Akt信号途径。

1.1 通过氧化应激途径诱导细胞凋亡 线粒体中活性氧(ROS)产生具有双重作用,ROS生成是癌症发生的一个重要特征^[25],其通过导致肿瘤相关基因组不稳定、修饰基因表达和参与信号通路来促进癌症的发展^[26]。但过量生成也可诱导细胞凋亡。LI等^[13]通过用不同浓度的常春藤素对肝癌细胞株smmc-7721、HepG2、Huh-7进行干预,测得24h的半抑制浓度(IC₅₀)分别为13.880、18.450、25.520 μmol·L⁻¹。进一步对smmc-7721细胞的干预,结果显示常春藤素可减少谷胱甘肽(GSH)和腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)的含量,从而导致ROS生成增多,改变线粒体膜电位,上调B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)相关X蛋白(Bax)、凋亡酶激活因子(Apaf-1)、细胞凋亡诱导因子(AIF)、细胞色素C(Cyt C)、Caspase-3和Caspase-9的表达,下调Bcl-2、凋亡抑制基因(survivin)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)和基质金属蛋白酶-2(MMP-2)的蛋白水平,降低肝癌细胞活力,诱导肝癌细胞凋亡。因此,作者认为常春藤素通过促进ROS生成从而激活线粒体介导的凋亡途径来发挥其抗肿瘤的作用。

DENG等^[27]采用裸鼠异种移植瘤模型,进行常春藤素体内实验,其实验结果说明常春藤素与顺铂联合治疗时,可增强顺铂诱导胃癌(GC)细胞的凋亡效应。在小鼠异种移植瘤模型中,顺铂与常春藤素联合较单用任何一种药物显著提高对肿瘤的抑制作用。同时,通过体外实验,其实验结果证实顺铂与常春藤素联合增加了GC细胞系中ROS的积累,同时降低了MMP的表达,从而抑制了GC细胞的增殖,促进了GC细胞的凋亡。由此可见,常春藤素通过促进ROS积累和降低MMP,联合顺铂诱导的GC细胞凋亡在体内外均发挥抗肿瘤作用。LIU等^[28]用常春藤素对化疗耐受的GC细胞株HGC27/DDP进行干预,发现常春藤素呈浓度和时间依赖性抑制HGC27/DDP细胞增殖,诱导其凋亡,同时HGC27/DDP细胞的侵袭和转移能力也受到抑制。常春藤素可耗尽HGC27/DDP细胞内GSH并导致ROS的

增多,从而改变细胞膜电位,上调 Bax 水平,下调 Bcl-2 表达水平。同时,导致 Apaf-1、AIF、Cyt C、Caspase-3 和 Caspase-9 水平升高。因此,作者认为诱导 ROS 生成从而激活线粒体介导的凋亡是常春藤素抗肿瘤的重要作用。CHENG 等^[5]发现常春藤素显著降低乳腺癌细胞株 MCF-7 和 MDA-MB-231 细胞线粒体膜电位,从而使 Apaf-1 和 Cyt C 从膜间隙释放到细胞质中,继而使 Caspase-9 和 Caspase-3 活化并诱导乳腺癌细胞凋亡。

SWAMY 等^[29]研究发现,常春藤素对血液系统肿瘤 P388 呈剂量和时间依赖的抑制作用,其机制同样与 ROS 生成有关。其实验结果表明常春藤素在诱导细胞凋亡前,GSH 明显降低,ROS 含量明显增加,使用乙酰半胱氨酸(NAC)干预,常春藤素促凋亡作用明显减弱。因此常春藤素促 P388 细胞凋亡也是与氧化应激有关。但研究发现,线粒体通透性增加发生在 GSH 耗尽后,ROS 产生前。ADAMSKA 等^[7]观察常春藤素对卵巢癌细胞 SKOV-3 细胞干预作用,结果显示以剂量依赖性诱导 SKOV-3 细胞系凋亡,促进 Caspase-9、Caspase-3 的活化,其机制与诱导 Bcl-2 失活有关。WANG 等^[30]进行了 JC-1 测定线粒体膜电位和蛋白免疫印迹法等实验,结果显示常春藤素显著抑制食管鳞状细胞癌细胞增殖,诱导食管鳞状细胞癌细胞凋亡,并阻滞细胞周期至 G₁ 期,同时常春藤素诱导 ROS 积累、ATP 水平降低和 MMP 破坏。此外,线粒体和细胞质蛋白检测结果显示 AIF、Apaf-1 和 Cyt C 在细胞质中释放增加,Caspase-3、Caspase-9 和 Bax 表达增加,Bcl-2 水平降低。因此常春藤素显著抑制异种移植瘤的生长,且具有良好的效果。

1.2 通过 PI3K/Akt 通路诱导细胞凋亡 PI3K/Akt 信号调节癌细胞凋亡和存活^[31],并被证明是一种潜在的癌症治疗靶点^[32],在肿瘤发展和化疗耐药中具有重要作用。BAHR 等^[33]利用小鼠结肠恶性肿瘤模型观察常春藤素对肿瘤细胞的抑制作用。实验结果显示,肿瘤细胞抗原 ki-67 表达明显降低,同时 PI3K/Akt 磷酸化水平明显降低,酪氨酸激酶(JAK)磷酸化水平明显升高,并伴有周期素 D₁ 表达降低,Caspase-3 表达明显升高。实验表明,常春藤素联合卡铂可以明显抑制上皮细胞的增殖,诱导其凋亡。因此,研究认为常春藤素诱导结肠癌细胞凋亡可能与 PI3K/Akt/JAK 信号途径有关。CHENG 等^[34]对乳腺癌细胞株 MCF-7、MDA-MB-231、BT474、SUM1315 细胞进行干预,发现常春藤素可以明显抑

制乳腺癌的生长,其机制也与线粒体凋亡途径有关。实验结果表明,常春藤素可通过减少 Bcl-2 表达,增加 Bax 的表达,诱导乳腺癌细胞 Caspase-9、Caspase-3 表达增多,同时可以抑制 PI3K/Akt 信号途径来促进肿瘤细胞凋亡。

2 抑制肿瘤细胞增殖

细胞增殖是细胞生长和分化的重要组成部分^[35],癌症的一个典型特征是异常的细胞增殖^[36],因此,抑制肿瘤细胞增殖对于抗肿瘤而言具有重要作用^[37]。细胞周期依靠细胞周期蛋白(Cyclin)和细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)的推动^[38],细胞周期调节的异常导致细胞增殖,使其成为癌症治疗中具有吸引力的治疗靶点。

WANG 等^[24]对 GC 细胞进行了细胞增殖与活性检测-8(CCK-8)法,结果表明常春藤素对 GC 细胞株的增殖具有一定的抑制作用,且抑制作用呈剂量和时间依赖性。同时细胞活力抑制率曲线拟合表明,常春藤素对 GC 细胞 HGC 27 和 SGC 7901 的 IC₅₀ 分别为 20.86、25.91 μmol·L⁻¹。结果显示,常春藤素可明显增加 p16、p21、p53 和 CDK2 表达,同时减少 cyclin D₁ 的表达。使细胞周期阻滞在 G₁ 期,且随药物浓度的增加而增加。因此,此研究认为常春藤素通过阻滞细胞周期从而抑制 GC 细胞株增殖。SUN 等^[39]用白细胞介素-6(IL-6)处理 SW620 细胞,体外模拟肿瘤细胞的炎症微环境,评估常春藤素对人类结肠癌细胞的功效。结果显示常春藤素呈浓度依赖性抑制 SW620 细胞增殖,其机制与降低 Bcl-2 表达,增加 Bax 表达引起的线粒体凋亡途径有关。同时通过减少 Cyclin B₁ 和 CDK1 表达引起 G₂/M 周期阻滞,其作用机制可能与抑制核转录因子-κB(NF-κB)和细胞外调节蛋白酶(ERK)信号途径有关。

3 微小 miRNA(miRNA)

miRNA 是一种非编码小分子 RNA^[40],通过影响细胞生理和疾病发展的多种分子^[41],在调控基因表达水平方面发挥着重要作用。目前,许多研究证实外泌体 miRNAs 与内源性 miRNAs 具有相同机制,皆是通过调节靶基因表达来影响肿瘤细胞发生发展^[42-44]。miRNA 与肿瘤的发生发展过程有着密切的联系^[45]。常春藤素可通过外泌体 miRNA 影响肿瘤生长

CHEN 等^[46]通过 MTT 比色法,流式细胞术分析,蛋白免疫印迹法等实验,观察到常春藤素在乳腺癌细胞 MCF-7/S 中表现出抗增殖和促凋亡活

性,发现常春藤素能够抑制外泌体分泌,外泌体被乳腺癌细胞吸收和内化后的水平与细胞生长呈正相关。并通过分析外泌体和MCF-7/S的miRNA谱,发现了前5个miRNA(miRNA-130a、miRNA-183、miRNA-206、miRNA-25和miRNA-425)主要在外泌体中表达。通过敲低前5位外泌体miRNAs和MCF-7/S增殖实验表明,外泌体miRNA-130a和miRNA-425可能增强MCF-7/S细胞的活力。靶基因预测和通路分析显示miRNA-130a和miRNA-425参与了恶性细胞增殖相关通路。以上这些结果表明,常春藤素通过减少外泌体miRNA-130a和miRNA-425释放抑制了MCF-7/S细胞的生长。

4 抑制肿瘤细胞转移及侵袭

癌症转移是肿瘤细胞和肿瘤微环境中的细胞共同作用的结果^[47]。肿瘤细胞的侵袭性是转移级联的关键因素,涉及细胞形态的典型变化^[48]。抑制肿瘤细胞的转移和侵袭在癌症治疗中起至关重要的作用。

上皮细胞-间充质转化(EMT)是上皮细胞获得间充质特征的过程^[49]。在癌症中,EMT与肿瘤起始、侵袭、转移和对治疗的抵抗有关^[50]。因此,阻断EMT进程对于抗肿瘤具有重要意义。SUN等^[51]通过用IL-6处理SW620细胞观察常春藤素对结肠癌相关EMT标志物的干预作用,结果显示IL-6抑制E-钙黏蛋白(E-cadherin),增加N-钙黏蛋白(N-cadherin)、波形蛋白(VP)、纤维连接蛋白(FN)、twist转录因子和Snail转录因子的表达,而常春藤素可以逆转这些蛋白的表达。同时,常春藤素减少IL-6诱导的酪氨酸激酶2(JAK2)和信号转导子和转录因子3(STAT3)的磷酸化,且呈浓度依赖性。这些研究表明,常春藤素对EMT的抑制与IL-6刺激的SW620细胞中JAK2/STAT3信号通路的中断有关。研究认为常春藤素通过阻断EMT的进程发挥其抗肿瘤的作用。乳腺癌细胞RNPC1属于RNA结合蛋白家族之一,能有效抑制乳腺癌生长和转移^[52]。CHENG等^[53]发现RNPC1在高侵袭性乳腺癌MDA-MB-231和SUM1315中表达明显降低,但在低侵袭性乳腺癌MCF-7中表达相对较高。尽管较高浓度常春藤素可抑制MDA-MB-231的活性,但其抗MDA-MB-231转移的能力更强。同时,常春藤素可明显增加乳腺癌细胞中RNPC1、C-钙黏蛋白(C-cadherin)的表达,但对VP的表达影响不明显。当RNPC1敲除后,常春藤素诱导的MDA-MB-231细胞RNPC1和ECAD的表达上调被抑制,同时,常

春藤素抗肿瘤转移能力也被抑制。因此作者认为,常春藤素抑制MDA-MB-231转移主要通过调节RNPC1表达有关。

5 对肿瘤代谢重编程的作用

肿瘤代谢重编程被认为是癌症进展的一个关键标志之一^[54],此过程涉及到脂类、氨基酸、葡萄糖以及各种酶类,涉及的代谢物量大而广^[55-56]。癌细胞需要满足其生物能量和生物合成的需求来支持快速增殖。为此,将能量代谢转变为糖酵解模式,即使在有氧条件下,也能快速产生能量^[55]。有氧糖酵解是肿瘤细胞中最常见的代谢改变之一,抑制癌症细胞中的糖酵解是克服与线粒体呼吸缺陷和缺氧相关的耐药性的一种新策略^[57]。目前为止,针对靶向糖酵解的治疗仍然是癌症治疗的有力干预措施。

FANG等^[6]通过蛋白免疫印迹法、免疫组织化学等实验,发现常春藤素抑制肺癌细胞A549(IC₅₀ 13.75 μmol·L⁻¹)、NCI-H460(IC₅₀ 17.57 μmol·L⁻¹)和NCI-H292(IC₅₀ 18.04 μmol·L⁻¹)增殖,抑制葡萄糖摄取和ATP生成,减少乳酸盐的产生。此外,实验结果表明常春藤素显著抑制己糖激酶2(HK2)、葡萄糖转运体1(GLUT1)、丙酮酸激酶M2(PKM2)、乳酸脱氢酶A(LDA)、单羧酸转运体(MTC1)、低氧诱导因子-1a(HIF-1a),并激活SIRT6蛋白表达。使用SIRT6抑制剂,证明了常春藤素通过激活SIRT6抑制糖酵解。同时使用肺癌肿瘤移植小鼠模型证实常春藤素通过在体内抑制糖酵解抑制肺癌生长。

6 诱导肿瘤细胞自噬

肿瘤细胞自噬是一个进化保守的过程^[58],自噬小体包住细胞的细胞质成分,并将它们传递给溶酶体进行降解^[59]。自噬除了对受损细胞器或生物大分子物质进行降解外,还具有多种病理和生理作用^[60]。此外,肿瘤细胞自噬在包括癌症在内的许多人类疾病中发挥着相当重要的作用^[61]。

SUN等^[62]观察常春藤素对结肠癌细胞HCT116和HCT8细胞的作用,结果显示常春藤素不仅可通过线粒体途径诱导癌细胞凋亡,还可促进细胞自噬,电镜观察显示常春藤素可诱导自噬小体形成,免疫组化显示轻链(LC)形成。同时诱导磷酸化雷帕霉素靶蛋白(p-mTOR)去磷酸化和轻链1(LC I)降解为轻链3(LC III)。作者认为常春藤素在结肠癌细胞中不仅可以通过ROS激活的线粒体信号通路触发细胞凋亡,还可以启动自噬过程,而腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)是自噬的主要激活子。ROS通过激活AMPK,诱导哺乳动物雷帕霉素靶蛋白

(mTOR)去磷酸化,继而与ULK1分离,ULK1去磷酸化后启动自噬过程。ZHAN等^[15]为了证实常春藤素对肺癌细胞NSCLC细胞自噬的影响,检测了LC3蛋白表达和定位。结果表明常春藤素可促进人类NSCLC细胞自噬体数量增加。在研究中常春藤素在NSCLC细胞中呈时间和剂量依赖性上调p62, p62可与LC3结合,结合后可同时被降解。当自噬过程被抑制时, p62降解被抑制,因此含量会升高,

提示常春藤素可能是一种自噬抑制剂。作者进一步观察常春藤素对溶酶体的影响,在自噬后期自噬体与溶酶体结合形成自噬溶酶体,如果溶酶体功能异常,会导致自噬过程受阻,而溶酶体通过与溶酶体pH和组织蛋白酶活性有关。结果显示常春藤素可以通过改变溶酶体pH和抑制溶酶体组织蛋白酶D成熟来阻断NSCLC细胞自噬。常春藤素抗肿瘤作用机制见图1。

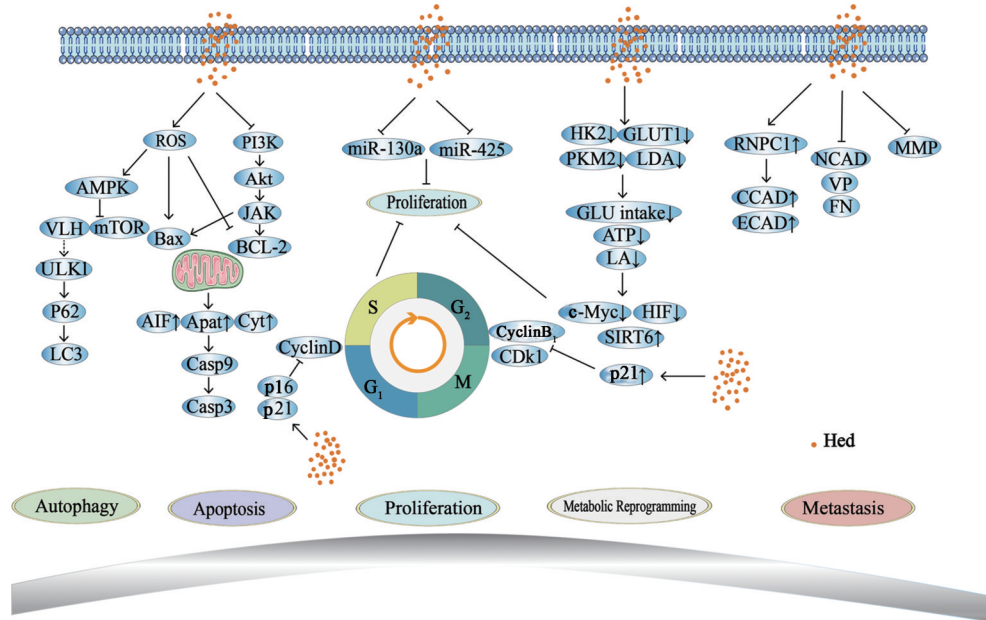


图1 常春藤素抗肿瘤作用机制
Fig. 1 Antitumor mechanism of Hederin

7 结语和展望

近年来,癌症的发病率和死亡率逐年上升,越来越引起科研工作者的重视。中医药目前已被业内人士广泛认可,尤其是在肿瘤中展现了独有的效果。近来,中药中含有的诸多化学成分已被提取并广泛应用于临床实践,均显示出较好的疗效。常春藤素是从白头翁、紫草、铁线莲等中药中提取,具有剂量依赖性的抗肿瘤活性,是一种有效的抗肿瘤化合物。常春藤素以其抗氧化、抗痉挛、抗炎等多重药理功效备受医者关注。同时,常春藤素被报道对乳腺癌、肺癌、肝癌和胰腺癌等恶性肿瘤具有很好的抗肿瘤潜力。常春藤素通过诱导细胞凋亡、抑制肿瘤细胞增殖、抑制肿瘤细胞转移及侵袭、诱导肿瘤细胞自噬等途径发挥其抗肿瘤的作用。但至今常春藤素尚未开发成为产品应用于临床,究其原因可能与常春藤素制剂抗癌作用机制研究报道较少,且目前流行病学关于常春藤素摄入量与癌症发生率方面的研究较少,故尚无法证实其在人体内的抑

瘤作用,是今后的工作中值得研究的方向。

[参考文献]

[1] ROY P S, SAIKIA B J. Cancer and cure: A critical analysis [J]. Indian J Cancer, 2016, 53 (3) : 441-442.

[2] WANG J J, LEI K F, HAN F. Tumor microenvironment: Recent advances in various cancer treatments [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(12): 3855-3864.

[3] STRATTON M R, CAMPBELL P J, FUTREAL P A. The cancer genome [J]. Nature, 2009, 458(7239) : 719-724.

[4] HOLOHAN C, VAN SCHAEYBROECK S, LONGLEY D B, et al. Cancer drug resistance: an evolving paradigm [J]. Nat Rev Cancer, 2013, 13 (10): 714-726.

[5] CHENG L, XIA T S, WANG Y F, et al. The anticancer effect and mechanism of α -hederin on breast cancer cells [J]. Int J Oncol, 2014, 45(2): 757-763.

- [6] FANG C, LIU Y, CHEN L, et al. α -Hederin inhibits the growth of lung cancer A549 cells *in vitro* and *in vivo* by decreasing SIRT6 dependent glycolysis [J]. *Pharm Biol*, 2021, 59(1): 11-20.
- [7] ADAMSKA A, STEFANOWICZ-HAJDUK J, OCHOCKA J R. Alpha-hederin, the active saponin of *nigella sativa*, as an anticancer agent inducing apoptosis in the SKOV-3 cell line [J]. *Molecules*, 2019, doi:10.3390/molecules24162958.
- [8] CHEN W X, XU L Y, QIAN Q, et al. d Rhamnose- β -hederin reverses chemoresistance of breast cancer cells by regulating exosome-mediated resistance transmission [J]. *Biosci Rep*, 2018, doi: 10.1042/BSR20180110.
- [9] LI D W, HYUN J E, JEONG C S, et al. Antiinflammatory activity of alpha-hederin methyl ester from the alkaline hydrolysate of the butanol fraction of *Kalopanax pictus* bark extract [J]. *Biol Pharm Bull*, 2003, 26(4): 429-433.
- [10] TRUTE A, GROSS J, MUTSCHLER E, et al. *In vitro* antispasmodic compounds of the dry extract obtained from *Hedera helix*[J]. *Planta Med*, 1997, 63(2): 125-129.
- [11] GÜLÇİN I, MSHVILDADZE V, GEPDIREMEN A, et al. Antioxidant activity of saponins isolated from ivy: Alpha-hederin, hederasaponin-C, hederacolchiside-E and hederacolchiside-F [J]. *Planta Med*, 2004, 70(6): 561-563.
- [12] RIDOUX O, DI GIORGIO C, DELMAS F, et al. *In vitro* antileishmanial activity of three saponins isolated from ivy, alpha-hederin, beta-hederin and hederacolchiside A (1), in association with pentamidine and amphotericin B [J]. *Phytother Res*, 2001, 15(4): 298-301.
- [13] LI J, WU D D, ZHANG J X, et al. Mitochondrial pathway mediated by reactive oxygen species involvement in α -hederin-induced apoptosis in hepatocellular carcinoma cells [J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(17): 1901-1910.
- [14] LEE K T, SOHN I C, PARK H J, et al. Essential moiety for antimutagenic and cytotoxic activity of hederagenin monodesmosides and bisdesmosides isolated from the stem bark of *Kalopanax pictus* [J]. *Planta Med*, 2000, 66(4): 329-332.
- [15] ZHAN Y, WANG K, LI Q, et al. The novel autophagy inhibitor alpha-hederin promoted paclitaxel cytotoxicity by increasing reactive oxygen species accumulation in non-small cell lung cancer cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, doi:10.3390/ijms19103221.
- [16] ROONEY S, RYAN M F. Effects of alpha-hederin and thymoquinone, constituents of *Nigella sativa*, on human cancer cell lines [J]. *Anticancer Res*, 2005, 25(3b): 2199-2204.
- [17] LORENT J H, LÉONARD C, ABOUZI M, et al. α -Hederin induces apoptosis, membrane permeabilization and morphologic changes in two cancer cell lines through a cholesterol-dependent mechanism [J]. *Planta Med*, 2016, 82(18): 1532-1539.
- [18] GEPDIREMEN A, MSHVILDADZE V, SüLEYMAN H, et al. Acute anti-inflammatory activity of four saponins isolated from ivy: alpha-hederin, hederasaponin-C, hederacolchiside-E and hederacolchiside-F in carrageenan-induced rat paw edema [J]. *Phytomedicine*, 2005, 12(6/7): 440-444.
- [19] WONG R S. Apoptosis in cancer: From pathogenesis to treatment [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, doi: 10.1186/1756-9966-30-87.
- [20] PISTRITTO G, TRISCIUOGLIO D, CECI C, et al. Apoptosis as anticancer mechanism: Function and dysfunction of its modulators and targeted therapeutic strategies [J]. *Aging*, 2016, 8(4): 603-619.
- [21] BACUS S S, GUDKOV A V, LOWE M, et al. Taxol-induced apoptosis depends on MAP kinase pathways (ERK and p38) and is independent of p53 [J]. *Oncogene*, 2001, 20(2): 147-155.
- [22] KASHYAP D, GARG V K, GOEL N. Intrinsic and extrinsic pathways of apoptosis: Role in cancer development and prognosis [J]. *Adv Protein Chem Str*, 2021, doi:10.1016/bs.apcsb.2021.01.003.
- [23] XU X, LAI Y, HUA Z C. Apoptosis and apoptotic body: Disease message and therapeutic target potentials [J]. *Bioscience Rep*, 2019, doi: 10.1042/BSR20180992.
- [24] WANG J, DENG H, ZHANG J, et al. α -Hederin induces the apoptosis of gastric cancer cells accompanied by glutathione decrement and reactive oxygen species generation via activating mitochondrial dependent pathway [J]. *Phytother Res*, 2020, 34(3): 601-611.
- [25] KLEIN K, HE K, YOUNES A I, et al. Role of mitochondria in cancer immune evasion and potential therapeutic approaches [J]. *Front Immunol*, 2020, doi:10.3389/fimmu.2020.573326.
- [26] YANG Y, KARAKHANOVA S, HARTWIG W, et al. Mitochondria and mitochondrial ROS in cancer:

- Novel targets for anticancer therapy [J]. *J Cell Physiol*, 2016, 231(12): 2570-2581.
- [27] DENG H, MA J, LIU Y, et al. Combining α -Hederin with cisplatin increases the apoptosis of gastric cancer *in vivo* and *in vitro* via mitochondrial related apoptosis pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, doi: 10.1016/j.biopha.2019.109477.
- [28] LIU Y, LEI H, MA J, et al. α -Hederin increases the apoptosis of cisplatin-resistant gastric cancer cells by activating mitochondrial pathway *in vivo* and *in vitro* [J]. *Oncotargets Ther*, 2019, doi: 10.2147/OTT.S221005.
- [29] SWAMY S M, HUAT B T. Intracellular glutathione depletion and reactive oxygen species generation are important in alpha-hederin-induced apoptosis of P388 cells [J]. *Mol Cell Biochem*, 2003, 245 (1-2) : 127-139.
- [30] WANG J, WU D, ZHANG J, et al. α -Hederin induces apoptosis of esophageal squamous cell carcinoma via an oxidative and mitochondrial-dependent pathway [J]. *Digest Dis Sci*, 2019, 64 (12): 3528-3538.
- [31] CALLEJA V, LAGUERRE M, PARKER P J, et al. Role of a novel PH-kinase domain interface in PKB/Akt regulation: Structural mechanism for allosteric inhibition [J]. *PLoS Biol*, 2009, doi: 10.1371/journal.pbio.1000017.
- [32] XIA P, XU X Y. PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in cancer stem cells: From basic research to clinical application [J]. *Am J Cancer Res*, 2015, 5(5): 1602-1609.
- [33] BAHR H I, IBRAHIEM A T, GABR A M, et al. Chemopreventive effect of α -hederin/carboplatin combination against experimental colon hyperplasia and impact on JNK signaling [J]. *Toxicol Mech Method*, 2021, 31(2): 138-149.
- [34] CHENG L, XIA T S, WANG Y F, et al. The apoptotic effect of D rhamnose β -hederin, a novel oleanane-type triterpenoid saponin on breast cancer cells [J]. *PLoS One*, 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0090848.
- [35] DiAZ-CORÁNGUEZ M, LIU X, ANTONETTI D A. Tight junctions in cell proliferation [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, doi:10.3390/ijms20235972.
- [36] JARRETT A M, LIMA E, HORMUTH D A, et al. Mathematical models of tumor cell proliferation: A review of the literature [J]. *Expert Rev Anticanc*, 2018, 18(12): 1271-1286.
- [37] CARDANO M, TRIBIOLI C, PROSPERI E. Targeting proliferating cell nuclear antigen (PCNA) as an effective strategy to inhibit tumor cell proliferation [J]. *Curr Cancer Drug Tar*, 2020, 20(4): 240-252.
- [38] ZHENG K, HE Z, KITAZATO K, et al. Selective autophagy regulates cell cycle in cancer therapy [J]. *Theranostics*, 2019, 9(1): 104-125.
- [39] SUN D, SHEN W, ZHANG F, et al. α -Hederin arrests cell cycle at G₂/M checkpoint and promotes mitochondrial apoptosis by blocking nuclear factor- κ B signaling in colon cancer cells [J]. *Biomed Res Int*, 2018, doi:10.1155/2018/2548378.
- [40] MOLLAEI H, SAFARALIZADEH R, ROSTAMI Z. MicroRNA replacement therapy in cancer [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(8): 12369-12384.
- [41] ALI SYEDA Z, LANGDEN S S S, MUNKHZUL C, et al. Regulatory mechanism of microRNA expression in cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, doi: 10.3390/ijms21051723.
- [42] CHEN W X, CAI Y Q, LV M M, et al. Exosomes from docetaxel-resistant breast cancer cells alter chemosensitivity by delivering microRNAs [J]. *Tumour Bio*, 2014, 35(10): 9649-9659.
- [43] KOSAKA N, IGUCHI H, HAGIWARA K, et al. Neutral sphingomyelinase 2 (nSMase2)-dependent exosomal transfer of angiogenic microRNAs regulate cancer cell metastasis [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288 (15): 10849-10859.
- [44] MOREL L, REGAN M, HIGASHIMORI H, et al. Neuronal exosomal miRNA-dependent translational regulation of astroglial glutamate transporter GLT1 [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(10): 7105-7116.
- [45] 王雪振, 夏雷. MiRNA-145在肿瘤表达中的生物学意义研究进展 [J]. *重庆医学*, 2021, 50(16): 2826-2830.
- [46] CHEN W X, CHENG L, PAN M, et al. D Rhamnose β -hederin against human breast cancer by reducing tumor-derived exosomes [J]. *Oncol Lett*, 2018, 16 (4): 5172-5178.
- [47] SUHAIL Y, CAIN M P, VANAJA K, et al. Systems biology of cancer metastasis [J]. *Cell Syst*, 2019, 9 (2): 109-127.
- [48] DART A E, GORDON-WEEKS P R. The role of drebrin in cancer cell invasion [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, doi:10.1007/978-4-431-56550-5-23.
- [49] PASTUSHENKO I, BLANPAIN C. EMT transition states during tumor progression and metastasis [J]. *Trends Cell Biol*, 2019, 29(3): 212-226.

- [50] BAKIR B, CHIARELLA A M, PITARRESI J R, et al. EMT, MET, plasticity, and tumor metastasis[J]. *Trends Cell Biol*, 2020, 30(10): 764-776.
- [51] SUN D, SHEN W, ZHANG F, et al. α -Hederin inhibits interleukin 6-induced epithelial-to-mesenchymal transition associated with disruption of JAK2/STAT3 signaling in colon cancer cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, doi: 10.1016/j.biopha.2018.02.062.
- [52] ZHENG L, ZHANG Z, ZHANG S, et al. RNA binding protein RNPC1 inhibits breast cancer cell metastasis via activating STARD13-correlated ceRNA network [J]. *Mol Pharmaceut*, 2018, 15(6): 2123-2132.
- [53] CHENG L, XIA T S, SHI L, et al. D Rhamnose β -hederin inhibits migration and invasion of human breast cancer cell line MDA-MB-231 [J]. *Biochem Bioph Res Co*, 2018, 495(1): 775-780.
- [54] HANAHAN D, WEINBERG R A. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646-674.
- [55] WARD P S, THOMPSON C B. Metabolic reprogramming: A cancer hallmark even warburg did not anticipate [J]. *Cancer Cell*, 2012, 21(3): 297-308.
- [56] WISHART D S. Emerging applications of metabolomics in drug discovery and precision medicine [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2016, 15(7): 473-484.
- [57] ZHENG M, WU C, YANG K, et al. Novel selective hexokinase 2 inhibitor Benitrobenrazide blocks cancer cells growth by targeting glycolysis [J]. *Pharmacol Res*, 2021, doi: 10.1016/j.phrs.2020.105367.
- [58] KOCATURK N M, AKKOC Y, KIG C, et al. Autophagy as a molecular target for cancer treatment [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2019, doi: 10.1016/j.ejps.2019.04.011.
- [59] LEVY J M M, TOWERS C G, THORBURN A. Targeting autophagy in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(9): 528-542.
- [60] NAZIO F, BORDI M, CIANFANELLI V, et al. Autophagy and cancer stem cells: Molecular mechanisms and therapeutic applications [J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(4): 690-702.
- [61] MIZUSHIMA N, KOMATSU M. Autophagy: Renovation of cells and tissues [J]. *Cell*, 2011, 147(4): 728-741.
- [62] SUN J, FENG Y, WANG Y, et al. α -hederin induces autophagic cell death in colorectal cancer cells through reactive oxygen species dependent AMPK/mTOR signaling pathway activation [J]. *Int J Oncol*, 2019, 54(5): 1601-1612.

[责任编辑 张丰丰]