

## 中药单体调控PI3K/Akt信号通路抑制膀胱癌的研究进展

白婕<sup>1</sup>, 龚华<sup>2\*</sup>

(1. 上海中医药大学 研究生院, 上海 200120;  
2. 上海健康医学院 附属周浦医院, 上海 200120)

**[摘要]** 膀胱癌是我国泌尿系发病率最高的恶性肿瘤, 西医治疗疗效显著, 包括长期、定期的内窥镜检查, 膀胱内化疗, 免疫治疗和膀胱根治术等, 但其高复发率仍困扰着医患双方。在膀胱癌的形成、发展过程伴随着许多经典信号通路的参与, 其中磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)信号通路是重要的调控通路之一。中医药治疗是有效的补充治疗方法, 现代药理研究表明中药及其单体成分在肿瘤治疗中可以减轻患者的不适症状、延长患者生存时间以及提高生活质量。通过检索近10年的文献发现, 多种天然药物来源的黄酮类、萜类、多糖、藤黄酸类、联苜类和生物碱类的研究证实了许多单体成分均具有抗膀胱癌活性, 中药单体可以通过调控PI3K/Akt信号通路对膀胱癌细胞增殖、凋亡、侵袭和迁移、逆转耐药和自噬等过程发挥着不可或缺的作用。尽管部分中药单体在膀胱癌治疗方面的一些作用靶点及潜在机制已经明确, 但这些中药单体的相关研究也仅停留在体外细胞实验及动物体内研究层面, 研究者们面临着“中药单体转化于临床应用中”这一巨大挑战。基于国内外目前的研究, 笔者归纳总结了近年来中药单体通过调控PI3K/Akt信号通路干预膀胱癌的研究进展, 希望为膀胱癌药物治疗研究开拓新的思路, 同时也为后续更深入的机制研究提供有益参考。

**[关键词]** 膀胱癌; 中药提取物; 磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)信号通路; 研究进展

**[中图分类号]** R22; R242; R2-031; R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)18-0252-09

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20221325 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220323.2038.003.html>

**[网络出版日期]** 2022-03-24 14:23

### Monomer Components of Chinese Herbal Medicines Regulate PI3K/Akt Signaling Pathway to Inhibit Bladder Cancer: A Review

BAI Jie<sup>1</sup>, GONG Hua<sup>2\*</sup>

(1. Graduate School of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200120, China;  
2. Shanghai Zhoupu Hospital Affiliated to Shanghai University of Medicine & Health Sciences, Shanghai 200120, China)

**[Abstract]** Bladder cancer is the most prevalent malignant tumor in the urinary tract in China. Western medical treatments, including long-term regular endoscopy, intravesical chemotherapy, immunotherapy, and radical cystectomy, are effective, whereas the high recurrence rate still plagues both doctors and patients. Among the classical signaling pathways involved in the formation and progression of bladder cancer, the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt) signaling pathway is a key one. Modern pharmacological studies have demonstrated that Chinese herbal medicines and their monomer components can alleviate the discomfort, prolong the survival, and improve the quality of life of the patients undergoing tumor treatment. The relevant literature in the past decade has revealed that flavonoids, terpenoids, polysaccharides, gambogic acids, bibenzyls, and alkaloids from Chinese herbal medicines regulate the PI3K/Akt signaling

**[收稿日期]** 2022-02-07

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81774064)

**[第一作者]** 白婕, 在读硕士, 从事膀胱癌中西医结合治疗的基础研究, E-mail: bj06140@163.com

**[通信作者]** \* 龚华, 博士, 主任医师, 硕士生导师, 从事中西医结合治疗膀胱癌的理论、基础和临床研究, E-mail: drgonghua@126.com

pathway to play a role in the proliferation, apoptosis, invasion, migration, drug resistance, and autophagy of bladder cancer cells, thereby exerting the activity against bladder cancer. Although some targets and the potential mechanisms of the monomer components in the treatment of bladder cancer have been clarified, the research on the monomer components is limited to *in vitro* cellular experiments and animal experiments. Researchers face the great challenge in the application of the monomer components from Chinese herbal medicines into clinical practice. We summarized the recent studies about the regulatory effects of monomer components from Chinese herbal medicines on the PI3K/Akt signaling pathway in bladder cancer, aiming to give insights into the research on the drug therapy of bladder cancer and the underlying mechanism.

**[Keywords]** bladder cancer; extracts of Chinese herbal medicines; phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt) signaling pathway; research progress

膀胱癌是全球第11大恶性肿瘤,也是泌尿系统最常见的恶性肿瘤之一,男性的发病率和死亡率均高于女性<sup>[1]</sup>。预计2021年美国有83 730例膀胱癌新发病例(男性64 280例,女性19 450例),17 200例相关死亡病例发生(男性12 260例,女性4 940例)<sup>[2]</sup>。该疾病可表现为非肌肉浸润性膀胱癌(NMIBC)和肌肉浸润性膀胱癌(MIBC),70%~80%的膀胱癌患者被诊断为NMIBC,具有良好的预期寿命(5年生存率>85%)。膀胱癌患者的标准治疗策略包括经尿道膀胱肿瘤电切术(TURBT)、膀胱根治切除术、放疗及辅助化疗等<sup>[3]</sup>。临床上首选手术治疗,术后复发率高,常予以化疗药物膀胱灌注减少复发,但患者灌注化疗后易出现尿频、尿急、尿痛、血尿等不良反应,降低膀胱癌患者的生活质量。因此进一步提高患者的生活质量,并降低膀胱癌患者术后复发,仍是临床工作者面临的一项长期临床挑战。中医药凭借其独特的优势,在肿瘤的治疗中发挥了重要影响,许多中药复方、中成药在临床治疗肿瘤中取到良好的治疗效果,同时中药单体是源自于中药的有效提取物,其关于肿瘤的基础研究甚多,因此备受关注。随着分子生物学针对膀胱癌发病机制的研究日益深入,各种诱发膀胱癌的信号通路引起了广泛的关注,如磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)信号通路<sup>[4]</sup>,核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)信号通路<sup>[5]</sup>,Wnt/ $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)信号通路<sup>[6]</sup>,蛋白酪氨酸激酶2/信号传导及转录活化因子3(JAK2/STAT3)信号通路<sup>[7]</sup>等。因此,运用中药单体调控PI3K/Akt信号通路在治疗膀胱癌方面得到了较高的关注,本文基于PI3K/Akt信号通路以中药单体干预膀胱癌的研究为切入点进行综述,以期对膀胱癌的临床治疗提供新的思路,并为新药的研究提供有益参考。

## 1 PI3K/Akt 信号通路

PI3K/Akt信号通路包括PI3K和Akt。PI3K是位于细胞内的酯酶,当细胞受生长因子和细胞因子等刺激后,活化细胞内的PI3K,活化的PI3K使得底物3,4二磷酸磷脂酰肌醇(PIP2)发生磷酸化,PIP2进而转化为3,4,5三磷酸磷脂酰肌醇(PIP3),PIP3作为第二信使具有磷酸化的功能,调控着许多下游信号通路<sup>[8]</sup>。Akt是PI3K的下游分子,具有3个亚型: Akt1、2和3(也称为PKB $\alpha$ 、 $\beta$ 和 $\gamma$ ),3个Akt亚型具有序列的高度一致性,85%的氨基酸序列同源性以及重叠的底物特异性<sup>[9]</sup>,Akt将细胞表面受体与PI3K相连,通过磷酸化不同的细胞底物来调节多种下游因子和信号通路<sup>[10]</sup>。

## 2 PI3K/Akt信号通路与膀胱癌的关系

PI3K/Akt信号通路是影响肿瘤发生和发展的经典通路之一,其在抑制肿瘤细胞增殖、诱导凋亡及自噬、抑制血管形成、肿瘤耐药及调节肿瘤基因的表达等方面发挥着至关重要的作用<sup>[11]</sup>。胡林义<sup>[12]</sup>通过临床收集89例初发NMIBC患者肿瘤组织,并通过免疫组化的方法检测磷酸化Akt(p-Akt)的表达水平,研究发现p-Akt在正常组织中的阳性率显著低于肿瘤组织,并且p-Akt的表达水平可作为一个独立的危险因素,预测NMIBC患者TURBT术后无复发生存率。董自强等<sup>[13]</sup>通过Akt抑制剂鱼藤素阻断人膀胱癌T-24细胞中PI3K/Akt信号通路,同时鱼藤素联合紫杉醇对人膀胱癌T-24细胞细胞的抑制率明显高于单用紫杉醇,这说明抑制PI3K/Akt信号通路可以提高膀胱癌化疗药物的效果。因此,抑制PI3K/Akt信号通路的活化可发挥抑制膀胱癌细胞生长,促进细胞凋亡的作用。

## 3 中医药与膀胱癌的关系

中医学无膀胱癌病名的记载,根据其排尿不适,尿痛,血尿等症状,将其归于“血淋”“癃闭”“尿

血”等范畴<sup>[14]</sup>。中医古籍也对膀胱癌的病因病机有所描述,《金匱要略·五脏风寒积聚病脉证并治》曰:“热在下焦者,则尿血,亦令淋秘不通。”《黄帝内经·素问·标本病传论》说:“膀胱病,小便闭。”又如《黄帝内经·素问·宣明五气》说:“膀胱不利为癃,不约为遗溺。”现代医家对其认识与之类似,黎月恒教授认为膀胱癌的根本病机与正气亏虚、邪毒内蕴密切相关,膀胱癌术后患者呈耗气伤血,虚实夹杂之证<sup>[14]</sup>。因此,膀胱癌病因病机总属本虚标实、虚实夹杂,其中正虚为本,邪毒为标<sup>[15]</sup>。

目前,中医药在膀胱癌治疗中发挥着至关重要的作用,其中包括中药复方、中成药、单味中药及中药单体。①中药复方,刘兵等<sup>[16]</sup>发现中药消癥汤联合羟基喜树碱膀胱灌注能改善患者膀胱灌注的不良反应,降低血清中血管内皮生长因子(VEGF)水平,并且明显降低膀胱癌术后2年内的复发率。CHEN等<sup>[17]</sup>研究发现芪慈三苓汤抑制体内外膀胱肿瘤的生长,其作用机制可能是通过下调谷氨酰胺酶1(GLS1)、溶质载体家族1成员5(SLC1A5)和c-Myc表达,诱导膀胱癌T24细胞的凋亡。郁超等<sup>[18]</sup>发现对于非肌层浸润性膀胱癌术后患者,采用芪慈三苓汤联合吡柔比星灌注治疗1年,可以提高患者免疫指标自然杀伤细胞(NK)、CD4<sup>+</sup>及CD8<sup>+</sup>水平,改善排尿及肠道症状,降低肿瘤复发率。②中成药,周洁等<sup>[19]</sup>研究发现消痔灵注射液可通过上调Bax及胱天蛋白酶-3(Caspase-3)基因的表达,下调Bcl-2表达,诱导膀胱癌EJ细胞的凋亡。张丽惠等<sup>[20]</sup>发现复方苦参注射液能抑制T24细胞增殖并诱导其发生凋亡和自噬,其作用机制可能是与下调Bcl-2和自噬选择性底物(p62)的表达,上调Bax、活化的Caspase-3(cleaved Caspase-3)、自噬关键分子酵母Atg6同系物(Beclin1)和微管相关蛋白1轻链3 II(LC3 II)的表达有关。③中药单体:汇总了具有抗膀胱癌作用的中药单体,汇总表见增强出版附加材料。

### 3.1 黄酮类

**3.1.1 甘草查尔酮** 甘草查尔酮是从豆科植物甘草中提取的查尔酮类化合物,存在于甘草的根茎中。HONG等<sup>[21]</sup>发现甘草查尔酮A(LCA)可以通过细胞内活性氧(ROS)诱导T24细胞凋亡并阻滞细胞周期在G<sub>2</sub>/M期,诱导G<sub>2</sub>/M阻滞与细胞周期蛋白A、B<sub>1</sub>和Wee1表达的减少和p21表达的增加有关;其诱导细胞凋亡的具体机制与上调活化的Caspase-3、8、9水平,增加Bax/Bcl-2表达有关。YANG等<sup>[22]</sup>研究发现LCA诱导细胞内Ca<sup>2+</sup>的释放,促进ROS积累,

调节线粒体凋亡相关基因(Bax、Bim、Apaf1、Caspase-9和Caspase-3表达)和内质网应激诱导凋亡相关基因(钙蛋白2和Caspase-4)的表达,从而通过内质网应激通路诱导T24细胞凋亡。WANG等<sup>[23]</sup>发现甘草查尔酮C(LCC)诱导T24细胞凋亡,可能是通过下调Bcl-2、Bcl-w和Bcl-xL mRNA水平,上调Bax和Bim mRNA水平;同时Bcl-2家族抑制剂ABT-737可以有效阻断LC诱导的细胞凋亡相关蛋白(pro-Caspase-3和cleaved-PARP)。ZHAO等<sup>[5]</sup>报道甘草查尔酮B(LCB)能显著抑制T24细胞转移,同时显著下调基质金属蛋白酶(MMP)-9、NF-κB与p65的表达水平,减少核转录因子-κB(NF-κB)的核易位;说明LCB可能通过抑制MMP-9/NF-κB活性发挥抗膀胱癌作用。YUAN等<sup>[24]</sup>发现LCB抑制T24和EJ细胞的增殖,其中,上调凋亡经典蛋白Bax表达,下调Bcl-2、PARP、Caspase-3及细胞周期蛋白(Cyclin)A,细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)1、2表达;表明LCB可能通过诱导凋亡及细胞周期S期阻滞来抑制膀胱癌细胞增殖。

**3.1.2 葛根素** 葛根素(Pue)提取自野葛植物干燥根<sup>[25]</sup>。YE等<sup>[26]</sup>报道Pue诱导T24细胞凋亡,具体机制是增加Bax蛋白表达和Bax/Bcl-2,降低沉默信息调节因子1(SIRT1)和p53表达;分别使用SIRT1激动剂SRT1720和SIRT1抑制剂EX5272后,可逆转或模拟Pue对T24细胞中SIRT1和p53蛋白的作用,说明Pue可能是通过SIRT1/p53途径诱导膀胱癌细胞凋亡。LIU等<sup>[27]</sup>发现Pue抑制T24细胞增殖并促进其凋亡;同时上调microRNA-16(miR-16)的表达,下调p-p65、p-IκBα和环氧化酶-2(COX-2)表达;加入miR-16抑制剂可上调p-p65、p-IκBα和COX-2表达,表明Pue通过上调miR-16来下调NF-κB信号通路发挥其抗膀胱癌的作用。

**3.1.3 姜黄素** 姜黄素(Cur)提取自姜黄根茎<sup>[28]</sup>。SHI等<sup>[29]</sup>通过聚合酶链式反应(PCR)检测144对BC组织和相应的癌旁组织中β-连环蛋白(β-catenin) mRNA的表达,发现β-catenin在BC组织中显著高表达;同时发现Cur抑制T24、5637细胞增殖,机制是降低β-catenin、波形蛋白(Vimentin)和N-钙黏蛋白(N-cadherin)表达水平,升高E-钙黏蛋白(E-cadherin)表达水平,表明Cur通过逆转上皮-间充质转化(EMT)降低其迁移和侵袭能力。研究发现Cur可明显抑制T24、5637细胞的增殖能力;同时Caspase-3/7酶活性呈剂量依赖性增加;降低MMP家族MMP-2和MMP-9蛋白表达水平,升高TIMP2

蛋白表达,说明 Cur 可能通过抑制体外 MMP 信号通路来抑制 BC 细胞的迁移<sup>[30]</sup>。

**3.1.4 黄芩素** 黄芩素源于中药黄芩的根部。LI 等<sup>[31]</sup>报道黄芩素诱导 T24 细胞凋亡,具体机制是线粒体跨膜电位( $\Delta\Psi_m$ )的丧失并激活 Caspase-9 和 Caspase-3 的活性、促进细胞色素 C 从线粒体释放到胞质并抑制 Akt(Ser473)的磷酸化,表明黄芩素通过线粒体依赖的 Caspase 途径诱导膀胱癌细胞凋亡。CHOI 等<sup>[32]</sup>发现黄芩素诱导 5637 细胞凋亡,其机制是细胞凋亡相关基因 DR4、DR5、Fas 配体(FasL)和肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)表达增加,上调 cleaved PARP、active Caspase-8、9、Bax 表达,下调 Bcl-2 表达,这说明黄芩素可能通过激活固有的细胞凋亡蛋白酶途径和死亡受体介导的外源途径引起膀胱癌细胞凋亡。

### 3.2 萜类

**3.2.1 单萜类** 芍药苷(PAE)源于植物芍药根系<sup>[33]</sup>。YANG 等<sup>[34]</sup>发现 PAE 可以诱导 RT4 细胞凋亡,其诱导细胞凋亡的具体机制与上调 Bax 的含量,下调 Bcl-2 的含量,同时增加 Caspase-3、8、9 的活性,降低 p-STAT3 水平及抑制其核易位,这说明 Pae 可能通过 STAT3 途径抑制 BC 细胞的生长。

**3.2.2 倍半萜类** 倍半萜类主要包含梓醇、白术内酯 I 和青蒿素。梓醇是地黄的提取物<sup>[35]</sup>。JIN 等<sup>[36]</sup>发现梓醇可诱导 T24 凋亡,机制为上调 Caspase-3、PARP、Bax 和 Bad 表达,下调 Bcl-x1、Bcl-2、PDK 表达;由于 PKD 活性降低,使得 p-Akt 活性也呈剂量依赖性降低,总 Akt 的表达增加,表明梓醇通过阻断 Akt 介导的抗凋亡信号通路诱导细胞凋亡。白术内酯-I(ATR-I)源自白术根茎<sup>[37]</sup>。YU 等<sup>[38]</sup>通过体内外实验研究 ATR-I 对膀胱癌的作用,发现 ATR-I 可诱导 T24 和 253J 细胞凋亡,具体机制为降低 Bcl-2、Mcl-1、Bcl-x1、p-Akt(Ser473)、mTOR 蛋白表达,增加 Bad、Bax、cleaved Caspase-3、Caspase-9、PTEN 的表达,并促进细胞色素 C 和 Smac/Diablo 释放到胞浆中;此外用 Caspase-3、9 抑制剂处理后的细胞凋亡降低,表明 ATR-I 可能通过线粒体凋亡、内在凋亡途径及阻断 PI3K/Akt/mTOR 通路诱导膀胱癌细胞凋亡。青蒿素提取自植物青蒿。宋厦等<sup>[39]</sup>发现青蒿素作用于膀胱癌 T24 细胞,发现青蒿素可抑制 T24 细胞增殖、侵袭和迁移,并诱导其凋亡,降低 PI3K、p-Akt 与 p-mTOR 蛋白表达,说明青蒿素可能是通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路抑制膀胱癌细胞生长。

**3.2.3 二萜类** 二萜类主要包含丹参酮 II<sub>A</sub>(Tan II<sub>A</sub>)、隐丹参酮(CPT)、穿心莲内酯。具有抗膀胱癌作用的丹参酮类中药单体包含 Tan II<sub>A</sub> 和 CPT。Tan II<sub>A</sub> 源自于中药丹参、前胡。CHIU 等<sup>[40]</sup>实验结果发现 Tan II<sub>A</sub> 抑制膀胱癌多种细胞 T24、5637、BFTC、TCCSUP 的增殖;同时上调 cleaved Caspase-3、9 蛋白的表达;Caspase 家族蛋白的激活在细胞凋亡过程中至关重要,其中,Caspase-9、3 是与线粒体依赖性细胞凋亡相关的关键半胱氨酸蛋白酶;说明 Tan II<sub>A</sub> 可能通过激发线粒体依赖的凋亡途径诱导人膀胱癌细胞凋亡。HUANG 等<sup>[41]</sup>研究发现 Tan II<sub>A</sub> 抑制人 BCa 细胞的迁移和侵袭;同时降低 MMP-9、2 蛋白的表达和酶活性,MMP 蛋白的激活在 EMT 过程中发挥着关键作用;Tan II<sub>A</sub> 可上调 E-cadherin,下调 N-cadherin、Vimentin 以及转录因子 Snail 和 Slug 的 mRNA 和蛋白表达。Tan II<sub>A</sub> 可以抑制 p-STAT3(Tyr705)蛋白表达,转染 STAT3 siRNA 抑制 STAT3 的表达并可减弱 C-C 基序趋化因子配体 2(CCL2)的表达,表面 Tan II<sub>A</sub> 可能通过调节 STAT3/CCL2 信号通路抑制人 BCa 细胞的 EMT。隐丹参酮(CPT)是广泛应用的中药丹参的提取物。KIM 等<sup>[42]</sup>报道经 CPT 处理后显著下调 PDK4 的表达和 PDH 磷酸化的表达,PDK4 的下调显著降低了 ATP 浓度,抑制了细胞的侵袭性;同时也显著抑制了  $\beta$ -catenin 在 S552 位点的磷酸化及其在细胞核中的积累,通过  $\beta$ -catenin 的核易位使得  $\beta$ -catenin 信号通路是在 EMT 过程中发挥了至关重要的作用。LIU 等<sup>[43]</sup>发现 CPT 抑制膀胱癌细胞 T24、5637 的增殖,迁移和侵袭,并诱导其凋亡。体内外实验均表明经 CPT 处理后能降低 PI3K、p-Akt、p-mTOR 和 NF- $\kappa$ B 蛋白表达,升高 PTEN 蛋白表达。转染 PTEN-siRNA 质粒到 5637 细胞中,可以显著下调 PTEN 的蛋白表达,上调 p-Akt、p-mTOR 和 NF- $\kappa$ B 的表达,这说明 CPT 可能通过激活 PTEN,从而抑制 PI3K/Akt 通路来抑制膀胱癌细胞的增殖和侵袭。XUAN 等<sup>[44]</sup>发现穿心莲内酯抑制 T24 和 5637 细胞增殖并促进凋亡,同时可降低 p-PI3K、p-Akt、p-mTOR、MMP-9 和 Bcl-2 蛋白表达、增加 cleaved Caspase-3、Caspase-9、Bax 的蛋白表达,表明穿心莲内酯可能是通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路来抑制膀胱癌细胞生长的。

**3.2.4 三萜类** 三萜类单体主要包括人参皂苷 Rg<sub>3</sub>、桔梗皂苷 D、桦木酸。人参皂苷 Rg<sub>3</sub> 是我国传统中药人参的主要有效成分<sup>[45]</sup>。刘军等<sup>[46]</sup>研究人

皂苷 Rg<sub>3</sub>对膀胱癌 S637 细胞侵袭及增殖作用,结果显示人参皂苷 Rg<sub>3</sub>干预 S637 细胞 24 h,可明显下调 HIF-1 $\alpha$ 、COX-2、SOX-2 及 VEGF 的表达及 EGFR、DNA TOP I 活性,上调 CAV-1 的表达及激活 Caspase-3 活性,说明人参皂苷 Rg<sub>3</sub>可能通过抑制血管生成抑制膀胱癌细胞增殖。桔梗皂苷 D(PD)提取自桔梗。CHEN 等<sup>[47]</sup>发现 PD 于体内外均能抑制膀胱癌细胞的生长,并且 PD 通过下调 LncRNA-XIST 来促进 miR-335 的表达;同时,miR-335 的上调增强了 PD 抗膀胱癌的作用,lncRNA-XIST 的沉默可增强 PD 抑制膀胱癌细胞恶性表型的作用,说明 PD 通过调节 lncRNA-XIST/miR-335 轴抑制膀胱癌的生长。CHEN 等<sup>[48]</sup>发现 PD 特异性地抑制了膀胱癌细胞增殖并促进其凋亡,通过上调 miR-129-5p 的表达来下调 PABPC1 表达,PABPC1 为 miR-129-5p 的直接靶点,可促进 T24 和 5637 细胞中 PI3K 与 Akt 的磷酸化,这说明 PD 可能是通过抑制 PABPC1 和失活 PI3K/Akt 信号通路发挥抗膀胱癌作用。桦木酸(BA)提取自桦树皮。KIM 等<sup>[49]</sup>发现 BA 显著抑制 T24 细胞的增殖并促进细胞凋亡和细胞周期阻滞。BA 诱导凋亡的机制可能是通过上调 Bax 蛋白表达,下调 Cyclin B<sub>1</sub>、Cyclin A、CDK2、CDC2、Cdc25c 以及凋亡相关蛋白 Bcl-2、PARP、Snail、Slug 和 MMP-9 蛋白的表达,同时导致线粒体膜电位的丧失,这提示 BA 可能通过激活了线粒体介导的内在途径诱导凋亡。ZHANG 等<sup>[50]</sup>发现 BA 抑制 EJ 和 T24 细胞的活力并诱导自噬,主要体现在经 BA 干预后增加自噬相关蛋白 LC3B I、LC3B II 和 p62 的表达,增强 AMPK 和 ULK1 的磷酸化而减少 mTOR 的磷酸化,这说明 BA 可能是通过 AMPK/mTOR/ULK1 通路激活了 EJ 和 T24 细胞的自噬。

**3.3 多糖类** 多糖类单体主要包含枸杞多糖和猪苓多糖。枸杞多糖(LBP)是中草药枸杞果实的主要成分,研究报道 LBP 抑制 BIU87 细胞的增殖和迁移,并显著降低 p-Akt 表达;同时 PI3K 的特异性抑制剂 LY-294002 和激动剂 IGF-1,可分别显著抑制和激活 p-Akt 的表达,表明 LBP 通过抑制 PI3K/Akt 途径抑制 BIU87 细胞的增殖和迁移<sup>[51]</sup>。猪苓多糖(PPS)提取自中药猪苓<sup>[52]</sup>,沈耿等<sup>[53]</sup>发现 PPS 可诱导 T24 细胞凋亡,具体机制为 Bcl-2 mRNA 表达及稳定性均下降,以及上调胞核人抗原 R(HuR 蛋白)水平,下调胞浆 HuR 水平,表明 PPS 可能通过改变 Bcl-2 表达及 HuR 在胞内的定位诱导膀胱癌细胞凋亡。

**3.4 生物碱类** 生物碱类主要包含苦参碱、汉防己碱、莲心碱。苦参碱(MAT)提取自苦参<sup>[54]</sup>。研究发现 MAT 可抑制膀胱癌细胞 T24、5637 增殖,其机制是 MAT 增强抑癌基因 PTEN 的表达,降低 p/t-PI3K/Akt 阻断 PTEN/PI3K/Akt 通路,并上调 LINC00472 来增强程序性细胞死亡蛋白 4(PDCD4)的表达<sup>[55]</sup>。LINC00472 是新发现的具有抗癌作用的长链非编码 RNA(lncRNA),通常在癌组织中表达较低<sup>[56]</sup>;PDCD4 是与细胞周期和凋亡有关的抗癌基因<sup>[57]</sup>。LIAO 等<sup>[58]</sup>研究发现 MAT 与顺铂联合应用可明显抑制膀胱癌 EJ、T24 细胞的增殖能力,使细胞的生长周期停滞在 S 期,并诱导凋亡。同时,Bax 和 cleaved Caspase-3 表达均上调,但 Bcl-2、Caspase-3、p-Akt、p-PI3K、VEGFR2 和 VEGF 蛋白表达下调,推测 MAT 可能是通过 VEGF/PI3K/Akt 信号通路膀胱癌细胞凋亡;同时,MAT 可提高 BC 细胞对顺铂的敏感性,减少顺铂的用量,从而潜在地削弱其副作用。汉防己碱(Tet)是从中药防己中获得的有效成分,KOU 等<sup>[59]</sup>发现经 Tet 处理后的 T24 和 5637 细胞,GFP-LC3 自噬双膜液泡和荧光斑点显著增加;其次磷酸化 AMP 激活蛋白激酶(AMPK)和磷酸化乙酰辅酶 A 羧化酶(ACC)蛋白水平上调,mTOR 相关蛋白水平下调,表明 Tet 可能通过 AMPK/mTOR 途径诱导膀胱癌细胞自噬及凋亡。ZHANG 等<sup>[60]</sup>发现 Tet 通过负调控 Gli-1 逆转 EMT,进而抑制 BC 细胞的迁移和侵袭。莲心碱来自于睡莲科植物莲子的绿色胚芽-莲子心。李丽君等<sup>[61]</sup>发现莲心碱能显著抑制 T24 细胞的增殖并促进自噬形成,其机制可能是通过下调 LC3B I 蛋白的表达,上调 p62 蛋白与 LC3B II 蛋白的表达水平;同时能诱导 T24 细胞自噬体形成,这说明莲心碱起到促进 T24 细胞的自噬体与底物选择的作用。

**3.5 联苜类** 毛兰素提自石斛<sup>[62]</sup>。ZHU 等<sup>[63]</sup>发现其可抑制膀胱癌 EJ、T24 细胞增殖,机制是 cleaved Caspase-9、cleaved Caspase-7、cleaved Caspase-3、p-JNK、p-c-Jun 和 p-Bcl-2(Ser70)的表达上调,并且 JNK 抑制剂 SP600125 处理能显著减弱毛兰素诱导的增殖抑制和促凋亡作用,表明毛兰素可能通过线粒体凋亡途径和 JNK 途径诱导膀胱癌细胞凋亡。

**3.6 藤黄酸类** 藤黄酸(GA)是中药藤黄的主要活性成分,具有抗炎、抗病毒、抗癌等功能<sup>[64]</sup>。吕磊等<sup>[65]</sup>发现 GA 抑制 BIU-87 细胞的迁移及侵袭,同时,E-cadherin mRNA 和蛋白的表达显著上调,Vimentin 的表达下调,表明 GA 可能通过逆转

EMT发挥抗膀胱癌的作用。郝林等<sup>[66]</sup>发现GA抑制BC细胞增殖,其机制可能是通过阻滞细胞周期S期及增加Caspase-3相关凋亡蛋白表达来促进其凋亡。

表1 通过PI3K/Akt信号通路抗膀胱癌的中药单体

Table 1 Summary of herbal monomers against bladder cancer via PI3K/Akt signaling pathway

分类	中药单体	分子靶点	机制	文献
倍半萜类	黄芩素	p-Akt	诱导凋亡	[31]
	梓醇	p-Akt	诱导凋亡	[36]
	白术内酯I	p-Akt, mTOR, PTEN, Bcl-2, Mcl-1, Bcl-xl, Bad, Bax, cleaved Caspase-3, cleaved Caspase-9, 细胞色素C, Smac/Diablo	线粒体凋亡、内在凋亡途径及阻断PI3K/Akt/mTOR通路诱导凋亡	[38]
二萜类	青蒿素	PI3K, p-Akt, p-mTOR	PI3K/Akt/mTOR信号通路诱导凋亡	[39]
	隐丹参酮	PI3K, p-Akt, p-mTOR, NF-κB, PTEN	激活PTEN从而抑制PI3K/Akt通路来抑制增殖和侵袭	[43]
三萜类	穿心莲内酯	p-PI3K, p-Akt, p-mTOR, MMP-9, Bcl-2, cleaved Caspase-3, cleaved Caspase-9, Bax	PI3K/Akt/mTOR信号通路抑制增殖并诱导凋亡	[44]
	桔梗皂苷D	p-PI3K, p-Akt, miR-129-5p, PABPC1	失活PI3K/Akt信号通路诱导凋亡	[48]
多糖类	桦木酸	p-AMPK, p-ULK-1, p-mTOR	通过AMPK/mTOR/ULK1通路激活了自噬	[50]
	枸杞多糖	p-Akt, PI3K特异性抑制剂LY-294002和激动剂IGF-1	抑制PI3K/Akt途径抑制增殖和迁移	[51]
生物碱类	苦参碱	PTEN, p/t-PI3K/Akt, LINC00472, PDCD4; p-Akt, p-PI3K, VEGFR2, VEGF	通过PTEN/PI3K/Akt通路抑制增殖; VEGF/PI3K/Akt通路诱导凋亡	[55、58]

## 5 中西医结合治疗BC优势

对于NMIBC患者来说,标准一线治疗是在进行TURBT手术之后,再采用卡介苗(BCG)免疫治疗,然而仅能治愈35%的患者,剩余40%~60%的患者将于2年内出现术后肿瘤复发的情况<sup>[67]</sup>。研究发现,一部分卡介苗无反应性BC患者可能因为发生适应性免疫抵抗的情况,那可以使用免疫检查点抑制剂和卡介苗同时进行治疗<sup>[68]</sup>。MIBC、晚期及转移性BC的一线治疗采用以顺铂为基础的化疗,然而绝大多数患者会迅速产生耐药性,导致治疗效果日益减弱<sup>[69]</sup>。研究报道,膀胱灌注化疗药物羟喜树碱可以减少BC患者术后复发率,并改善预后<sup>[70]</sup>。WU等<sup>[71]</sup>发现,对于160例接受全身麻醉联合硬膜外麻醉及切除术的NMIBC患者,对照组膀胱注射羟喜树碱,观察组在此基础上服用中药汤剂,研究显示,观察组炎症因子IL-6、C反应蛋白(CRP)、TNF-α水平明显低于对照组,并且观察组的3年累积生存率明显高于对照组,这说明中药辅助西医治疗,可显著改善炎症状态,进而发挥抑制肿瘤转移和复发的作用,提高患者生存期。研究发现,用青蒿素衍生物青蒿琥酯(ART)处理顺铂敏感(亲本)和顺铂耐药的BC细胞,ART可有效抑制亲本和顺铂耐药BC细胞的生长和增殖,并引起线粒体功能障

## 4 PI3K/Akt信号通路发挥抗膀胱癌作用的中药单体

汇总基于PI3K/Akt信号通路发挥抗膀胱癌作用的中药单体,见表1。

碍激活自噬,从而诱导亲代和顺铂耐药BC细胞凋亡死亡,因此,ART未来或许可以作为一种辅助剂,有望改善以顺铂为基础的晚期BC或顺铂耐药BC患者的治疗<sup>[72]</sup>。对于BC患者的治疗来说,在以西医治疗为主的基础上,辅助中医药调理,不仅改善患者化疗的不良反应,还提高患者抵抗力,二者相辅相成,给BC患者提供综合性的治疗。

## 6 小结与展望

目前,膀胱癌的西医治疗已经取得了显著的临床效果,但是在改善患者生存质量,降低膀胱癌术后患者复发率方面仍有提升的空间,中医药及中药单体在补充治疗方面可以充分发挥我国传统医学特色。中药单体可以通过调控PI3K/Akt信号通路影响膀胱癌细胞生长增殖、细胞周期、自噬凋亡、迁移侵袭、化疗敏感性及逆转耐药等过程。虽然中药单体抑制膀胱癌生长的部分机制已经明确,但大部分研究以体外细胞实验和动物实验为主,靶向调控PI3K/Akt及其上下游基因的作用机制研究也较为表浅,同时缺乏临床研究来进一步验证和支持,因此将具有抗膀胱癌活性的中药单体应用到临床治疗中,对临床工作者来说还任重道远。今后可以深入挖掘其作用机制,以期获得足够的基础研究数据,为临床转化与新药开发奠定基础。因此,今后

可以在现阶段研究基础上继续进行体内外实验研究,深入探析其作用机制,筛选出机制明确并精准靶向PI3K/Akt信号通路的中药单体,将基础实验结果推向临床,将为临床转化与新药开发奠定基础并提供实验依据。

[参考文献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer Statistics, 2021[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(1):7-33.
- [3] DEGEORGE K C, HOLT H R, HODGES S C. Bladder cancer: Diagnosis and treatment[J]. *Am Fam Physician*, 2017, 96(8):507-514.
- [4] LIU Y, LIN F, CHEN Y, et al. Cryptotanshinone inhibits bladder cancer cell proliferation and promotes apoptosis via the PTEN/PI3K/Akt pathway [J]. *J Cancer*, 2020, 11(2):488-499.
- [5] ZHAO H, YUAN X, JIANG J, et al. Antimetastatic effects of licochalcone B on human bladder carcinoma T24 by inhibition of matrix metalloproteinases-9 and NF- $\kappa$ B activity [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2014, 115(6):527-33.
- [6] GONG H, CHEN W, MI L, et al. Qici Sanling decoction suppresses bladder cancer growth by inhibiting the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway[J]. *Pharm Biol*, 2019, 57(1):507-513.
- [7] HUANG S Y, CHANG S F, LIAO K F, et al. Tanshinone II<sub>A</sub> inhibits epithelial-mesenchymal transition in bladder cancer cells via modulation of STAT3-CCL2 signaling [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(8):1616.
- [8] YUDUSHKIN I. Getting the Akt together: Guiding intracellular Akt activity by PI3K [J]. *Biomolecules*, 2019, 9(2):67.
- [9] TOKER A, MARMIROLI S. Signaling specificity in the Akt pathway in biology and disease [J]. *Adv Biol Regul*, 2014, 55:28-38.
- [10] MANNING B D, TOKER A. Akt/PKB signaling: Navigating the network [J]. *Cell*, 2017, 169(3): 381-405.
- [11] 韦燕飞, 刘莎莎, 金丽杰, 等. 黄酮类中药单体通过PI3K/Akt信号通路抑制肿瘤的研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(10):6-10, 259.
- [12] 胡林义. PI3K/Akt信号通路对非肌层浸润性膀胱癌肿瘤复发和喜树碱敏感性关系研究[D]. 杭州:浙江大学, 2013.
- [13] 董自强, 江克华, 宋兴福, 等. 抑制PI3K/Akt信号通路提高膀胱癌化疗效果的实验研究[J]. *实用医学杂志*, 2012, 28(2):181-183.
- [14] 黄羚, 李东芳. 黎月恒教授治疗膀胱癌术后经验[J]. *亚太传统医药*, 2020, 16(3):82-83.
- [15] 肖兴辉, 宋文佳, 夏华敏, 等. 蒋士卿治疗膀胱癌经验[J]. *河南中医*, 2019, 39(6):853-855.
- [16] 刘兵, 尹学来, 陈国宏, 等. 中药消癥汤联合羟基喜树碱膀胱灌注预防膀胱癌术后复发的效果及对患者血清VEGF的影响[J]. *癌症进展*, 2018, 16(12): 1546-1549.
- [17] CHEN W, WANG W, ZHANG J, et al. Qici Sanling decoction suppresses glutamine consumption and bladder cancer cell growth through inhibiting c-Myc expression [J]. *J Oncol*, 2022, doi: 10.1155/2022/7985468.
- [18] 郁超, 曹宏文, 陈磊, 等. 芪慈三苓汤对非肌层浸润性膀胱癌术后患者复发率影响的临床研究[J]. *上海中医药杂志*, 2018, 52(7):43-47.
- [19] 周洁, 李国浩, 侯菁, 等. 消痔灵注射液对膀胱癌EJ细胞生长抑制作用研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2020, 40(11):1350-1355.
- [20] 张丽惠, 张琬莹, 张国伟, 等. 复方苦参注射液诱导自噬促进膀胱癌细胞凋亡机制的研究[J]. *中草药*, 2020, 51(21):5516-5522.
- [21] HONG S H, CHA H J, HWANG B H, et al. Anti-proliferative and pro-apoptotic effects of Licochalcone A through ROS-mediated cell cycle arrest and apoptosis in human bladder cancer cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(15):3820.
- [22] YANG X, JIANG J, YANG X, et al. Licochalcone A induces T24 bladder cancer cell apoptosis by increasing intracellular calcium levels [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(1):911-919.
- [23] WANG P, YUAN X, WANG Y, et al. Licochalcone C induces apoptosis via B-cell lymphoma 2 family proteins in T24 cells [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(5): 7623-7628.
- [24] YUAN X, LI T, XIAO E, et al. Licochalcone B inhibits growth of bladder cancer cells by arresting cell cycle progression and inducing apoptosis [J]. *Food Chem Toxicol*, 2014, 65:242-251.
- [25] 王东红, 王春爱, 薛建军. 葛根素的研究进展[J]. *西部中医药*, 2017, 30(1):139-142.
- [26] YE G, KAN S, CHEN J, et al. Puerarin in inducing

- apoptosis of bladder cancer cells through inhibiting SIRT1/p53 pathway [J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(1): 195-200.
- [27] LIU X, LI S, LI Y, et al. Puerarin inhibits proliferation and induces apoptosis by upregulation of miR-16 in bladder cancer cell line T24 [J]. *Oncol Res*, 2018, 26(8):1227-1234.
- [28] GIORDANO A, TOMMONARO G. Curcumin and cancer[J]. *Nutrients*, 2019, 11(10):2376.
- [29] SHI J, WANG Y, JIA Z, et al. Curcumin inhibits bladder cancer progression via regulation of  $\beta$ -catenin expression[J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(7):1-8.
- [30] SHI J, ZHANG X, SHI T, et al. Antitumor effects of curcumin in human bladder cancer *in vitro* [J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(1):1157-1161.
- [31] LI H L, ZHANG S, WANG Y, et al. Baicalein induces apoptosis via a mitochondrial-dependent Caspase activation pathway in T24 bladder cancer cells [J]. *Mol Med Rep*, 2013, 7(1):266-270.
- [32] CHOI E O, PARK C, HWANG H J, et al. Baicalein induces apoptosis via ROS-dependent activation of Caspases in human bladder cancer 5637 cells[J]. *Int J Oncol*, 2016, 49(3):1009-1018.
- [33] JIN L, ZHANG L M, XIE K Q, et al. Paeoniflorin suppresses the expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in endotoxin-treated human monocytic cells[J]. *Br J Pharmacol*, 2011, 164(2b): 694-703.
- [34] YANG J, REN Y, LOU Z G, et al. Paeoniflorin inhibits the growth of bladder carcinoma via deactivation of STAT3[J]. *Acta Pharm*, 2018, 68(2): 211-222.
- [35] DONG Z, CHEN C X. Effect of catalpol on diabetic nephropathy in rats [J]. *Phytomedicine*, 2013, 20(11):1023-1029.
- [36] JIN D, CAO M, MU X, et al. Catalpol inhibited the proliferation of T24 human bladder cancer cells by inducing apoptosis through the blockade of Akt-mediated anti-apoptotic signaling [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 71(3):1349-1356.
- [37] LIU Y, JIA Z, DONG L, et al. A randomized pilot study of atractylenolide I on gastric cancer cachexia patients [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2008, 5(3):337-344.
- [38] YU R, YU B X, CHEN J F, et al. Anti-tumor effects of Atractylenolide I on bladder cancer cells [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1):249.
- [39] 宋厦, 高旋, 韩秋玥, 等. 青蒿素对人膀胱癌 T24 细胞增殖、凋亡、迁移与侵袭的影响 [J]. *解剖科学进展*, 2020, 26(3):288-291.
- [40] CHIU S C, HUANG S Y, CHANG S F, et al. Potential therapeutic roles of tanshinone II<sub>A</sub> in human bladder cancer cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(9): 15622-15637.
- [41] HUANG S Y, CHANG S F, LIAO K F, et al. Tanshinone II<sub>A</sub> inhibits epithelial-mesenchymal transition in bladder cancer cells via modulation of STAT3-CCL2 signaling [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(8):1616.
- [42] KIM C J, TERADO T, TAMBE Y, et al. Cryptotanshinone, a novel PDK 4 inhibitor, suppresses bladder cancer cell invasiveness via the mTOR/ $\beta$ -catenin/N-cadherin axis [J]. *Int J Oncol*, 2021, 59(1):40.
- [43] LIU Y, LIN F, CHEN Y, et al. Cryptotanshinone inhibits bladder cancer cell proliferation and promotes apoptosis via the PTEN/PI3K/Akt pathway [J]. *J Cancer*, 2020, 11(2):488-499.
- [44] XUAN L, HU J H, BI R, et al. Andrographolide inhibits proliferation and promotes apoptosis in bladder cancer cells by interfering with NF- $\kappa$ B and PI3K/Akt signaling *in vitro* and *in vivo* [J]. *Chin J Integr Med*, 2022, doi:10.1007/s11655-022-3464-4.
- [45] WANG Y J, HAN E, XING Q H, et al. Baicalein upregulates DDIT4 expression which mediates mTOR inhibition and growth inhibition in cancer cells [J]. *Cancer Lett*, 2015, 358(2):170-179.
- [46] 刘军, 徐冉, 赵晓昆. 人參皂昔 Rg<sub>3</sub> 对膀胱癌细胞血管生成相关蛋白的表达及癌细胞生长和转移的影响 [J]. *中药新药与临床药理*, 2016, 27(2):219-225.
- [47] CHEN D, CHEN T, GUO Y, et al. Platycodin D (PD) regulates lncRNA-XIST/miR-335 axis to slow down bladder cancer progression *in vitro* and *in vivo* [J]. *Exp Cell Res*, 2020, 396(1):112281.
- [48] CHEN D, CHEN T, GUO Y, et al. Suppressive effect of platycodin D on bladder cancer through microRNA-129-5p-mediated PABPC1/PI3K/Akt axis inactivation [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2021, 54(3):e10222.
- [49] KIM S Y, HWANGBO H, KIM M Y, et al. Betulinic acid restricts human bladder cancer cell proliferation *in vitro* by inducing caspase-dependent cell death and cell cycle arrest, and decreasing metastatic potential [J]. *Molecules*, 2021, 26(5):1381.
- [50] ZHANG Y, HE N, ZHOU X, et al. Betulinic acid induces autophagy-dependent apoptosis via Bmi-1/ROS/AMPK-mTOR-ULK1 axis in human bladder

- cancer cells[J]. Aging (Albany NY), 2021, 13(17): 21251-21267.
- [51] ZHANG X J, YU H Y, CAI Y J, et al. *Lycium barbarum* polysaccharides inhibit proliferation and migration of bladder cancer cell lines BIU87 by suppressing PI3K/Akt pathway [J]. Oncotarget, 2017, 8(4):5936-5942.
- [52] 李彩霞, 曾星, 黄羽, 等. 猪苓及猪苓多糖协同卡介苗对膀胱癌大鼠模型腹腔巨噬细胞功能的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2011, 27(6):514-517.
- [53] 沈耿, 徐谦, 黄羽, 等. 猪苓多糖通过调节HuR介导Bcl-2表达诱导T24细胞凋亡[J]. 中药新药与临床药理, 2016, 27(2):160-164.
- [54] LI Y, WANG B, ZHOU C, et al. Matrine induces apoptosis in angiotensin II -stimulated hyperplasia of cardiac fibroblasts: Effects on Bcl-2/Bax expression and Caspase-3 activation [J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2007, 101(1):1-8.
- [55] LI L, QI F, WANG K. Matrine restrains cell growth and metastasis by up-regulating LINC00472 in bladder carcinoma [J]. Cancer Manag Res, 2020, doi: 10.2147/CMAR.S224701.
- [56] SUI J, LI Y H, ZHANG Y Q, et al. Integrated analysis of long non-coding RNA-associated ceRNA network reveals potential lncRNA biomarkers in human lung adenocarcinoma[J]. Int J Oncol, 2016, 49(5):2023-2036.
- [57] MATSUHASHI S, MANIRUJJAMAN M, HAMAJIMA H, et al. Control mechanisms of the tumor suppressor PDCD4: Expression and functions [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(9):2304.
- [58] LIAO X Z, TAO L T, LIU J H, et al. Matrine combined with cisplatin synergistically inhibited urothelial bladder cancer cells via down-regulating VEGF/PI3K/Akt signaling pathway [J]. Cancer Cell Int, 2017, doi:10.1186/s12935-017-0495-6.
- [59] KOU B, LIU W, XU X, et al. Autophagy induction enhances tetrandrine-induced apoptosis via the AMPK/mTOR pathway in human bladder cancer cells [J]. Oncol Rep, 2017, 38(5):3137-3143.
- [60] ZHANG Y, LIU W, HE W, et al. Tetrandrine reverses epithelial-mesenchymal transition in bladder cancer by downregulating Gli-1 [J]. Int J Oncol, 2016, 48(5):2035-2042.
- [61] 李丽君, 曾常春, 李雅婧, 等. 莲心碱对膀胱癌细胞T24增殖与自噬体形成的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(11):1271-1276.
- [62] WANG H, ZHANG T, SUN W, et al. Erianin induces G<sub>2</sub>/M-phase arrest, apoptosis, and autophagy via the ROS/JNK signaling pathway in human osteosarcoma cells *in vitro* and *in vivo* [J]. Cell Death Dis, 2016, 7(4):2247.
- [63] ZHU Q, SHENG Y, LI W, et al. Erianin, a novel dibenzyl compound in *Dendrobium* extract, inhibits bladder cancer cell growth via the mitochondrial apoptosis and JNK pathways [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2019, 371:41-54.
- [64] 张百红, 王湘辉. 藤黄酸抑制肿瘤的实验研究进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2010, 15(6):564.
- [65] 吕磊, 袁敬东, 黄韬, 等. 藤黄酸对膀胱癌BIU-87细胞侵袭及迁移能力的影响[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(10):2369-2371.
- [66] 郝林, 徐锋, 董洋, 等. 藤黄酸诱导膀胱癌细胞凋亡和细胞周期阻滞作用[J]. 医学研究生学报, 2014, 27(12):1237-1239.
- [67] KAMAT A M, SYLVESTER R J, BÖHLE A, et al. Definitions, end points, and clinical trial designs for non-muscle-invasive bladder cancer: Recommendations from the international bladder cancer group [J]. J Clin Oncol, 2016, 34(16):1935-1944.
- [68] KATES M, MATOSO A, CHOI W, et al. Adaptive immune resistance to intravesical BCG in non-muscle invasive bladder cancer: Implications for prospective BCG-unresponsive trials [J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(4):882-891.
- [69] WEI W, SUN J, ZHANG H, et al. Circ0008399 interaction with WTAP promotes assembly and activity of the m6A methyltransferase complex and promotes cisplatin resistance in bladder cancer [J]. Cancer Res, 2021, 81(24):6142-6156.
- [70] LI S, WANG F, ZHAI Z, et al. Synergistic effect of bladder cancer-specific oncolytic adenovirus in combination with chemotherapy [J]. Oncol Lett, 2017, 14(2):2081-2088.
- [71] WU Y, ZHANG Z, LIU Y, et al. The application effect of traditional Chinese medicine nursing on general anesthesia combined with epidural anesthesia and electric resection for the treatment of bladder cancer and its influence on tumor markers [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, doi: 10.1155/2022/717871.
- [72] ZHAO F, VAKHRUSHEVA O, MARKOWITSCH S D, et al. Artesunate impairs growth in cisplatin-resistant bladder cancer cells by cell cycle arrest, apoptosis and autophagy induction [J]. Cells, 2020, 9(12):2643.

[责任编辑 张丰丰]