

葫芦素抗肿瘤作用研究进展

赵雯宇, 司富春*, 王文彬

(河南中医药大学, 河南省中医方证信号传导重点实验室/河南省中医方证信号传导国际联合实验室,
中医药科学院, 郑州 450046)

[摘要] 癌症是全球主要的公共卫生问题,中国国家癌症中心的统计数据也表明癌症以逐年提升的发病率和死亡率成为威胁人类健康的重大疾病。癌症的发生发展机制复杂,涉及多阶段、多个基因及多条信号通路的异常,常规的放化疗及新兴的靶向治疗方法是肿瘤治疗的主要方式,但由于其毒副作用和耐药性的产生严重影响了患者的生活质量和持续有效的治疗效果,因此寻找安全有效的抗癌药物是全球关注的焦点。抗肿瘤植物药紫杉醇类、长春碱类、鬼臼素类、人参皂苷和多糖等的研发与应用给肿瘤治疗带来了新的希望。葫芦素是一种来源于中药葫芦科植物的高度氧化的四环三萜类化合物,药理作用广泛且机制复杂,在葫芦素家族中,目前针对葫芦素B、D、E、I抗肿瘤作用研究最多,已有大量研究证实,葫芦素B、D、E、I在治疗消化系统、呼吸系统、生殖系统、血液系统、泌尿系统等肿瘤疾病中发挥了重要作用,能够显著抑制肿瘤细胞增殖,而且在阻滞细胞周期、诱导细胞凋亡和自噬性死亡、抑制细胞迁移和侵袭、抑制肿瘤血管生成、调节活性氧的水平、调节免疫等方面作用显著,有望开发成为抗癌新药。基于当前国内外针对葫芦素抗多种肿瘤的作用及机制研究成果,笔者对葫芦素抗肿瘤作用研究进展进行了全方面综述,以期葫芦素类抗肿瘤药物新药研发提供参考。

[关键词] 葫芦素; 肿瘤; 细胞周期; 细胞凋亡; 细胞侵袭和迁移; 肿瘤血管生成

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)09-0233-11

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20202463

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20201016.1320.004.html>

[网络出版日期] 2020-10-16 14:01

Research Progress on Anti-tumor Effect and Mechanism of Cucurbitacins

ZHAO Wen-yu, SI Fu-chun*, WANG Wen-bin

(Henan Provincial Key Laboratory of Prescription-syndrome Signal Transduction of Chinese Medicine,
International Joint Laboratory of Prescription-syndrome Signal Transduction of Chinese Medicine in
Henan Province, Academy of Chinese Medical Sciences, Henan University of Chinese Medicine,
Zhengzhou 450046, China)

[Abstract] Cancer is a major global public health problem. Statistics from the national cancer center of China also show that cancer has become a major disease threatening human health with increasing morbidity and mortality. The occurrence and development mechanism of cancer is complex, involving multiple stages, multiple genes and multiple signaling pathways. Conventional chemoradiotherapy and emerging targeted therapy methods are the main methods in treatment of tumor. However, the quality of life of patients as well as the sustained and effective therapeutic effect are seriously affected due to the toxic side effects and drug resistance. Therefore, it is the global focus to find safe and effective anti-cancer drugs. The research and development and application of anti-cancer herbal medicines such as paclitaxel, vinblastine, podophyllin, ginsenoside and ginseng polysaccharide have brought new hope for the treatment of cancer. Cucurbitacine from Chinese medicine

[收稿日期] 20200908(015)

[基金项目] 中国博士后科学基金项目(2015M582189);河南省自然科学基金项目(162300410185)

[第一作者] 赵雯宇,博士,从事肿瘤中医方证研究,E-mail:zixiangning88@126.com

[通信作者] * 司富春,博士后,教授,从事肿瘤及甲状腺疾病中医方证研究,Tel:0371-65676778,E-mail:sifc2000@hotmail.com

cucurbitaceae plants are a kind of highly oxidized tetracyclic triterpene compound with extensive pharmacological effects and complex mechanism. In the family of cucurbitacins, cucurbitin B, D, E and I have been studied most frequently on anticancer effect, and in a large number of studies, they have been found to play an important role in tumor diseases of the digestive system, respiratory system, reproductive system, blood system, urinary system and so on. With significant effect in inhibiting tumor cells proliferation, blocking the cell cycle, inducing apoptosis and autophagy death, inhibiting cell migration and invasion, inhibiting tumor angiogenesis, regulating the levels of reactive oxygen species and regulating immune system, such cucurbitacins are expected to be developed as a new kind of anti-cancer drugs. The authors of this study aim to provide reference for the further research and development of new anti-cancer drugs about cucurbitines by summarizing the anti-tumor effect and mechanism of the cucurbitacins.

[Key words] cucurbitacins; tumor; cell cycle; cell apoptosis; cell invasion and migration; tumor angiogenesis

癌症已成为全球主要的公共卫生问题,目前癌症治疗方案以化疗、靶向治疗和中医药辅助治疗的综合疗法为主。中药天然产物能够在癌症临床中发挥显著的减毒增效作用,大量研究已经证实,中药单体在体外和体内均具有抗肿瘤活性,包括抗增殖、促凋亡、抗转移、抗肿瘤血管生成以及调节自噬、逆转多药耐药、平衡免疫、增强化疗等作用^[1-2]。葫芦素来源于中药葫芦科植物,是一种高度氧化的四环三萜类化合物,目前葫芦素家族已经分离到葫芦素 A-T 共 12 类化合物,涉及到 200 多种衍生物^[3]。葫芦素具有广泛的药理学活性,除抗菌、抗炎、护肝、抗心肌纤维化、抗疟、增强细胞免疫功能以外,抗肿瘤作用显著^[4-11]。早在 20 世纪 80 年代,葫芦素片[含葫芦素 B(CuB)和葫芦素 E(CuE)]已在中国

研发并应用于临床,当时主要用于肝炎和原发性肝癌的辅助治疗^[12]。近几年,天然和半合成的葫芦素越来越受到重视,因其具有显著的细胞毒性而有望开发成为抗癌新药的候选药物^[3,13-14]。本文主要对葫芦素的抗肿瘤作用研究进展进行综述,为葫芦素类抗肿瘤新药研发提供参考。

1 葫芦素的抗肿瘤作用

在葫芦素家族中,CuB 占有重要地位,其次为 CuE,近几年,对葫芦素 D(CuD)和葫芦素 I(CuI)的研究也逐渐增多。在单独及联合用药进行体内、体外实验研究中发现,以上几种葫芦素的抗肿瘤作用相当广泛,特别是在消化系统、呼吸系统、生殖系统、血液系统、泌尿系统等肿瘤疾病中发挥了重要作用^[15-42]。见表 1。

表 1 葫芦素抗肿瘤作用

Table 1 Anti-tumor effect of cucurbitines

疾病分类	细胞类型	葫芦素种类
消化系统	人结肠癌 SW480 细胞, Caco-2 细胞; 人肝癌 BEL-7402 细胞, HepG2 细胞; 胰腺癌细胞, 人胃癌 BGC-823 细胞, AGS 细胞; 食管癌 Eca109, EC9706 细胞	CuB, CuE
呼吸系统	人肺癌 NCI-H460 细胞, H-460 细胞, 非小细胞肺癌 A549 和 NSCLC-N6 细胞; 喉鳞状细胞癌 Hep-2 细胞; 人鼻咽癌 KB, CNE2 细胞; 人口腔鳞癌 SAS, Bca, Tca8113, CD885 细胞; 人喉癌干细胞	CuB, CuE, CuD
生殖系统	人卵巢癌 ES-2 细胞, 人乳腺癌 Bcap-3 细胞, 人宫颈癌 HeLa 细胞, 子宫内膜癌细胞, 宫颈癌移植瘤	CuB, CuE, CuD
血液系统	淋巴瘤细胞, T 细胞白血病细胞, 急性髓系粒细胞白血病	CuB, CuD
泌尿系统	前列腺癌细胞, 人膀胱癌 T24 细胞	CuE
其他	黑色素瘤细胞, 皮肤鳞状细胞癌, 多形性胶质母细胞瘤细胞, 骨肉瘤 SW 1353, 143B, MG63, HOS, SAOS-2 和 HUO9 细胞, 人类表皮样癌, 人神经癌 SF-268 细胞	CuB, CuD, CuI

抑制肿瘤细胞增殖一直是肿瘤治疗的重要方面,葫芦素能够明显抑制肿瘤细胞增殖,对于罕见恶性肿瘤甚至有特异性作用。KONG 等^[34]对于 12 种葫芦素类化合物的抗癌活性进行了比较研究,最终证实 CuE 对癌细胞的抑制作用最强而且广泛,对

人乳腺癌 MCF7 细胞,前列腺癌 PC3 细胞,胃癌 NCI-N87 细胞,三阴乳腺癌中 5 种细胞 MDA-MB-468, MDA-MB-231, HCC1806, HCC1937, SW527 的增殖皆有明显的抑制作用。何翠颖^[38]的研究对比了 CuD 与 CuI 对人 T 细胞淋巴瘤细胞株 Hu T78, Hu

T102, MT-2, MT-4及T细胞淋巴瘤患者外周血淋巴细胞增殖抑制作用,发现CuI作用强于CuD。骨肉瘤(OS)作为一种罕见的恶性肿瘤,CuI对于5种常见骨肉瘤细胞系143B, MG63, HOS, SAOS-2, HUO9细胞均有明显的增殖抑制作用,很有可能作为一种新型的骨肉瘤治疗药物^[40]。

葫芦素不仅可以单独使用直接杀伤肿瘤细胞,还可以与放化疗联合使用起到增效减毒的作用。研究证实,CuB与吉西他滨,阿霉素、多西他赛等化疗药物联合使用达到协同抗肿瘤作用,它可以通过下调磷酸化信号转导与转录激活因子3(p-STAT3), B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2),细胞周期蛋白B₁(cyclinB₁)蛋白的表达,显著抑制胰腺癌细胞、肝癌H22细胞、喉癌细胞、非小细胞肺癌A549细胞等的增殖,阻滞细胞周期并诱导细胞凋亡^[43-45]。相关报道CuB可以增加食管癌、乳腺癌对放射治疗的敏感性,提高放疗效果^[26,36]。此外,CuB的衍生物与3种化疗药物顺铂、伊立替康和紫杉醇协同作用,通过调控凋亡抑制基因存活素(Survivin), p53表达,细胞骨架蛋白(F-actin)发挥对非小细胞肺癌A549细胞的抗增殖作用,导致G₂/M细胞周期阻滞,诱导细胞凋

亡^[46]。对于同一类型细胞,葫芦素与化疗药物联合应用的效果也不尽相同。杨艳等^[27]研究了CuE联合顺铂(DDP)或紫杉醇(PTX)对非小细胞肺癌A549和H460细胞增殖的抑制作用,CuE与DDP合用有协同抗肿瘤作用,CuE与PTX合用在较低剂量时表现为协同作用,而中高剂量时则表现为拮抗作用。此外,CuE对于乳腺癌化疗过程中出现多重耐药现象表现出了显著的细胞毒活性,研究发现CuE是P-糖蛋白(P-gp)和乳腺癌耐药蛋白(BCRP)的底物,是乳腺癌耐药蛋白ABCB5转运蛋白的有效抑制剂,通过比较得出CuA, CuB, CuE, CuD, CuI和CuK皆参与了调控了细胞周期、细胞黏附和细胞内通讯相关的共同基因^[47]。

2 葫芦素抗肿瘤作用相关机制

2.1 抑制增殖,阻滞细胞周期

细胞死亡和细胞增殖都是生命的基本现象,是维持体内细胞数量动态平衡的基本措施。肿瘤细胞周期调控点失调,凋亡抑制,造成肿瘤细胞失控性生长,因此肿瘤是一类细胞周期疾病^[48]。CuB^[21,26,28-29,41,49-51],CuD^[19,25,33],CuE^[34,52-54]和CuA^[55]等能够明显阻滞肿瘤细胞周期,抑制细胞分裂和增殖。见表2。

表2 葫芦素对肿瘤细胞周期的阻滞作用

Table 2 Tumor cell cycle arrest by cucurbitines

葫芦素	细胞类型	抑制增殖,阻滞细胞周期
CuB	人胃癌BGC-823细胞	阻滞在G ₀ /G ₁ 期
	食管癌Eca109细胞	阻滞在G ₁ /S期;诱导p21的表达
	人肺癌A549细胞	阻滞在G ₂ /M期;抑制STAT3的磷酸化,下调cyclinB ₁ 的表达
	喉鳞癌细胞及裸鼠移植瘤	阻滞在G ₂ /M期;抑制STAT3信号通路的活化,抑制cyclinB ₁ 的表达
	神经母细胞瘤SH-SY5Y	阻滞在G ₂ /M期
	人白血病K562细胞	阻滞在G ₂ /M期;抑制STAT3的激活和Raf/丝裂原活化蛋白激酶激酶(MEK)/细胞外调节蛋白激酶(ERK)信号通路
	髓性白血病细胞	阻滞在G ₁ /S期
CuD	卵巢癌SKOV3细胞	阻滞在G ₂ /M期;抑制STAT3的表达
	子宫颈癌细胞	阻滞在G ₁ /S期;抑制E6,细胞周期蛋白D ₁ (cyclinD ₁),CDK4,pRb,Rb的表达,诱导p21,p27蛋白水平
	非小细胞肺癌NSCLC-N6细胞	阻滞在G ₁ /S期;诱导周期蛋白依赖性激酶1(CDK1)过表达
CuE	乳腺癌MCF7/ADR细胞	阻滞在G ₂ /M期
	三阴性乳腺癌MDA-MB-468和SW527细胞	阻滞在G ₂ /M期;下调CDK1, Survivin, X连锁凋亡抑制蛋白(XIAP)蛋白
	人口腔鳞癌SAS细胞	阻滞在G ₀ /G ₁ 期
CuA	人白血病HL-60细胞, K562细胞	阻滞在G ₂ /M期;诱导真核细胞起始因子2α(eIF2α)的磷酸化,下调CDK1,上调p21
	肝癌Bel7402, HepG2细胞	阻滞在G ₂ /M期;下调CDK1,上调p21
CuA	卵巢癌SKOV3细胞	阻滞在G ₂ /M期;抑制磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)/抑制蛋白激酶B(Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路关键蛋白的表达

2.2 诱导细胞凋亡和自噬性死亡 肿瘤细胞的生成与丢失是导致肿瘤生长速度的一个重要因素,细胞凋亡和自噬是细胞丢失的主要形式,二者都属于程序性细胞死亡。凋亡异常可以使突变细胞增殖失控而导致肿瘤发生;自噬对于肿瘤细胞存在双向效应,正常的细胞自噬可以抑制肿瘤的形成,而自噬障碍则会增加氧化应激和致瘤性突变的积累^[56]。在肿瘤发展的不同阶段,自噬活性不同,并且在肿瘤转移期间自噬活性显著增加^[57]。CuB^[58-61], CuE^[62-63], CuD^[20, 32-33, 37, 64]和 CuI^[65]已被公认为多种癌细胞系的凋亡诱导物,通过不同的途径在诱导自噬中也发挥了重要作用。微管相关蛋白1轻链3(LC3)和自噬相关蛋白7重组蛋白(Atg7)是细胞自噬过程中的关键蛋白和重要基因。炎症等不利因素可激活细胞自噬,Atg7被磷酸化,导致LC3-I的泛素化,最终形成LC3-II,LC3-II常被用作自噬标志物^[66]。葫芦素不仅能影响LC3-II的表达,诱导活性氧(ROS)介导的自噬,还能通过腺嘌呤核糖核苷酸(AMP)依赖的蛋白激酶(AMPK)/mTOR/p70核糖体蛋白S6激酶(p70S6K)信号通路调节自噬的上游机制^[61, 65, 67-71]。除了LC3和Atg7以外,STAT3信号通路也与自噬过程的多个方面都有关联,STAT3的不同亚细胞定位模式以不同方式影响自噬,葫芦素亦会通过阻断STAT3信号来发挥抗肿瘤作用,这必然会影响自噬途径^[15, 65, 72-73]。见表3。

2.3 抑制细胞迁移和侵袭 肿瘤细胞迁移和侵袭是造成其不良预后的关键因素,在肿瘤组织中,细胞骨架主要参与受体介导的信号传导细胞的迁移和浸润的调节。细胞骨架是传导细胞内外传递信号的主要载体,包括微丝,微管和中间丝的纤维网络^[74]。相关研究表明,葫芦素能够影响肌动蛋白细胞骨架,调节细胞形态,迁移,黏附和 Related 基因表达,抑制肿瘤细胞迁移和侵袭,发挥抗肿瘤作用^[74-76]。在近现代研究中,已发现紫杉类,长春碱类和葫芦素B是微管靶向药物^[24]。CuB^[77-85], CuE^[86-91]针对抑制细胞迁移和侵袭研究最多,其次为CuI^[76, 92-93]和CuD^[94]。见表4。

2.4 抑制肿瘤血管生成 肿瘤是人体细胞分化增殖异常引起的一种恶性疾病,无论是原发性或转移性肿瘤,新生血管的形成都对其持续性生长起到了很好的促进作用,因此,抗肿瘤血管生成是治疗肿瘤的重要手段。内皮细胞的增殖是血管生成复杂过程中的重要步骤^[95]。朴贤美等^[96]研究表明,在体外实验中,CuD能够有效抑制内皮细胞迁移和管腔

状结构的生成,从而阻碍血管生成的关键步骤。而CuB可以下调与肿瘤血管生成,肿瘤细胞转移和侵袭等相关的VEGF, MMP-2, 基质金属蛋白酶-9(MMP-9)和环氧化酶-2(COX-2)的表达水平,通过触发内皮细胞线粒体信号通路抑制肿瘤血管生成^[41, 97]。CuB通过抑制VEGF介导的黏着斑激酶(FAK)/MMP-9信号轴而抑制乳腺癌MDA-MB-231和4T1细胞转移和血管生成^[98]。DONG等^[99]报道,CuE通过抑制两面神激酶(JAK)/STAT3与血管内皮生长因子受体2(VEGFR2)介导的有丝分裂原活化蛋白激酶信号通路而发挥抗肿瘤细胞血管生成的作用。CuI则通过抑制VEGFR-2,成纤维细胞生长因子受体1(FGFR1)和STAT3的磷酸化水平来抑制肿瘤血管生成^[100-101],CuI是否可以作为癌症治疗中血管生成抑制剂值得进一步研究。

2.5 调节活性氧(ROS)的水平 ROS主要是细胞线粒体电子传递链产生的活性含氧物质。ROS浓度不同,作用也存在差异,ROS既会导致细胞在分裂、增殖的过程中发生的基因突变,也会引起细胞DNA,蛋白质,脂质的损伤,导致细胞死亡^[102]。肿瘤相关基因可以诱导活性氧物质的产生,继而激活参与肿瘤发生的信号传导途径^[101]。对于葫芦素调节活性氧的研究,主要是CuB。YASUDA等^[103]研究发现CuB可以引起人结肠癌SW480细胞内ROS升高,并以ROS依赖的方式诱导细胞凋亡。针对ROS介导的不同细胞过程,CuB可以起到不同的作用,通过FAK而抑制ROS介导的乳腺癌MDA-MB-231细胞转移,亦可诱导乳腺癌MCF-7细胞ROS介导的自噬和DNA损伤^[104-105]。CuB对小鼠黑素瘤B16F10细胞的增殖、迁移、侵袭和克隆形成能力均有抑制作用,其机制可能与促使ROS依赖性肌动蛋白在黑色素瘤细胞中聚集,诱导G-actin池的快速消耗有关^[106]。除CuB外,CuE也可以诱导ROS介导的含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(Caspase)依赖性细胞凋亡和保护性自噬^[107]。由此可见,ROS对于肿瘤来说既是矛也是盾,ROS的水平不同对细胞的影响不同。对于肿瘤而言,可通过调节ROS的水平来达到治疗的目的。

2.6 调节免疫 恶性肿瘤的发生发展与免疫系统密切相关,肿瘤细胞可以通过多种机制实现免疫逃逸并诱导免疫抑制。葫芦素会影响抑制免疫系统的细胞因子和转录因子的产生,这些机制可能有助于预防癌症的发生。有研究报道,葫芦素类可抑制有丝分裂原诱导的T淋巴细胞的增殖^[108]。具体而

表 3 葫芦素对肿瘤细胞凋亡的诱导作用

Table 3 Induction effect on tumor cell apoptosis by cucurbitines

葫芦素	细胞类型	机制
CuB	喉鳞癌细胞及裸鼠移植瘤	抑制抗凋亡基因 Bcl-2 的表达
	人胃癌 BGC-823 细胞	调控 Caspase-3, Caspase-9 活性; 上调促凋亡蛋白 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)表达, 抑制抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达
	神经母细胞瘤 SH-SY5Y	调控 Caspase-3, Caspase-9 的活性, 引起 SH-SY5Y 细胞内的 ROS 积累, 线粒体膜去极化和胞浆内 Ca ²⁺ 浓度升高
	人乳腺癌 MCF-7 细胞	通过线粒体途径参与 CuB 诱导的细胞凋亡
	急性髓系淋巴细胞性白血病	通过诱导癌性抑制因子(CIP2A)/蛋白磷酸酶 2A(PP2A)/干细胞生长因子受体(C-KIT)信号通路下调激活凋亡
	人白血病 K562 细胞	通过显著增加 ROS 的生成诱导凋亡
	乳腺癌细胞	增加细胞内 LC3-II 含量, 诱导乳腺癌细胞自噬
	急性 T 细胞白血病 Jurkat 细胞	诱导保护性自噬
	人顺铂耐药胃癌 SGC7901 细胞	抑制 CIP2A/PP2A/mTORC1 信号通路诱导细胞自噬和凋亡
CuE	人白血病细胞	上调 eIF2 α , Bax 蛋白及 p21, p27, p53 基因; 抑制抗凋亡蛋白 Bcl-2, XIAP, Survivin 和髓样细胞白血病蛋白-1(Mcl-1)的表达; 活化 Caspase-3, Caspase-8, Caspase-9
	人肝癌 HepG2 细胞	诱导细胞凋亡蛋白 Bax 的表达和 Caspase 的活化
	人口腔鳞状细胞癌 SAS 细胞	通过激活 Caspase-3 诱导凋亡
	三阴性乳腺癌 MDA-MB-468, SW527 细胞	下调 Bcl-2, Mcl-1 蛋白表达
	乳腺癌 Bcap-37, MDA-MB-231 细胞	诱导 Caspase-3 裂解, 上调 p27 和 p21 的表达, 抑制 STAT3 磷酸化诱导凋亡
	非小细胞肺癌 A549 细胞	阻断 STAT3 和 Raf/MEK/ERK 信号通路, 激活 Fas 信号通路
	人膀胱癌 T24 细胞	上调 LC3A/B II 表达, 下调 p62 表达诱导自噬
	人宫颈癌 HeLa 细胞	通过降低 mTORC1 下游底物 ULK1S757 的磷酸化水平来抑制 mTORC1 活性, 从而诱导细胞完整的自噬进程
	人肺癌 NCI-H460 细胞	降低细胞线粒体膜电位, 激活 Caspase
CuD	肝癌 Hep3B 细胞	活化 Caspase-3, 磷酸化 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)诱导凋亡
	子宫内膜癌和卵巢癌	抑制抗凋亡蛋白 Bcl-2, Bcl-x1 表达
	乳腺癌 MCF7/ADR 细胞	活化 Caspase, 降解聚腺苷二磷酸-核糖聚合酶(PARP)诱导内源性细胞凋亡; 抑制 STAT3 易位和核转录因子- κ B(NF- κ B)转录
	T 细胞白血病	抑制抗凋亡蛋白 Bcl-2, Bcl-x1 表达
	人胃癌 AGS, SNU1, Hs746T 细胞	激活线粒体凋亡通路, 上调 Bax, 释放 Caspase-9 和细胞色素 C, 下调 Bcl-2
CuB, CuI	人宫颈癌 HeLa 细胞	通过线粒体衍生的 ROS 的生成增强以及 ERK 和 JNK 的激活来介导, 诱导自噬和细胞死亡

言, CuB 可以促进肺癌患者树突状细胞的分化和抗肿瘤免疫, CuD 在巨噬细胞中启动免疫调节活性, 可导致炎性小体的激活和脂多糖(LPS)信号的增强, CuE 可激发慢性肝炎患者的细胞免疫功能^[109-111]。另有研究报道, CuI 与白细胞介素-15(IL-15)联合治疗对人体免疫也存在影响, 在分化抗

原 4 阳性(CD4⁺)和分化抗原 8 阳性(CD8⁺)的 T 细胞分化增加的淋巴瘤中表现出免疫抗肿瘤活性, 并通过上调 TNF- α 表达促进树突状细胞(DC)的功能^[10]。目前, 葫芦素提高免疫功能的机制尚不清楚, 但其抗肝炎和抗肿瘤作用可能与免疫功能的改善有关^[112]。

表 4 葫芦素对肿瘤细胞迁移和侵袭的抑制作用

Table 4 Inhibitory effect of cucurbitines on tumor cell migration and invasion

葫芦素	细胞类型	抑制细胞迁移和侵袭
CuB	膀胱癌 T24 细胞	调控 HERG1 基因
	骨肉瘤 143B 细胞	Akt 信号通路的活性和上皮-间质转化
	乳腺癌细胞	通过 RAC1/CDC42/RhoA 信号通路介导乳腺癌细胞骨架蛋白的重组和分布,改善细胞黏附和变形的机械性能;促进 p21/(Waf1)和 p27(Kip1)的表达,抑制 Survivin 的表达
	人胶质母细胞瘤 U87 细胞	抑制整合素 $\alpha 5 \beta 1$ 介导的 U87 细胞的黏附
	结肠直肠癌细胞	抑制 Yes 相关蛋白(YAP)及其下游靶基因 Cyr 61 和 c-Myc 的表达,上调大肿瘤抑制基因 1(LATS1)的表达
CuE	非小细胞肺癌细胞	抑制 CIP2A/PP2A/Akt 信号轴和 Wnt/ β -catenin 信号转导轴;靶向线粒体热休克蛋白 mortalin, p53, 不均一性核糖核蛋白 K(hnRNP-K), 血管内皮生长因子(VEGF), 基质金属蛋白酶 2(MMP-2)和纤连蛋白
	骨肉瘤 MG63 和 U2OS 细胞	抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路
	结肠癌 Caco-2 细胞	抑制 LIMK/cofilin 信号通路, 损害细胞骨架 F-actin
	人非小细胞肺癌脑转移	抑制小鼠模型中 Yes 相关蛋白信号通路
	食管癌 ECA109 和 EC9706 细胞	通过 PI3K/Akt/mTOR 通路抑制大鼠肉瘤病毒相关 C3 肉毒素底物 1(Rac1)的表达
CuI	乳腺癌细胞	损害肌动蛋白相关蛋白(Arp)2/3 依赖的肌动蛋白聚合, 并抑制 Src/黏着斑激酶(FAK)/Rac1/MMP 相关通路
	人肝癌 Huh7 细胞	抑制丝裂原活化的蛋白激酶(MAPKs)和 JAK/STAT3 通路
	结肠癌 COLO205 细胞	下调 p-STAT3 和 MMP-9 的表达
	鼻咽癌细胞系	激活 STAT3
	脑胶质瘤细胞	靶向 LIMK-Cofilin 信号通路促进细胞黏附
CuD	胰腺癌细胞	下调黏蛋白 13(MUC13)的表达

3 小结与展望

2019 年国家癌症中心发布的数据表明,癌症以逐年提升的发病率和死亡率成为威胁人类健康的重大疾病,寻找安全有效的抗癌药物是全球关注的焦点^[113]。化疗药物是肿瘤治疗中最重要的方式之一,但药物毒副作用大,严重影响患者的生活质量,且存在不同程度的耐药性,疗效逐渐进入平台期。靶向药物是抗肿瘤药物研究的一大突破,但肿瘤的发生发展涉及多阶段、多个基因及多条信号通路的异常,机制复杂,使靶向药的研发和应用受到限制^[114-115]。因此,具有抗肿瘤作用的植物药引起了人们的广泛关注,紫杉醇类^[116]、长春碱类^[117]、鬼臼素类^[118]、人参皂苷和多糖^[119]等药物的出现给肿瘤治疗带来了新的希望。

葫芦素不仅可以显著抑制肿瘤细胞增殖、阻滞细胞周期、诱导细胞凋亡和自噬性死亡、抑制细胞迁移和侵袭、抑制肿瘤血管生成,调节活性氧的水

平、调节免疫,有效抑制肿瘤细胞的恶性生物学行为,而且有效调控肿瘤相关的多条分子信号通路,从分子水平干扰细胞的恶性转化,并控制肿瘤的形成和发展。综上所述,葫芦素是一种潜在的多靶点抗肿瘤药物,而且因剂量、细胞类型、作用时间的不同药物的作用也存在差异,甚至是双向影响,其中的机制需要进一步探讨。葫芦素对免疫系统的调控,对活性氧的影响及抑制肿瘤血管生成的机制尚不明确,对分子信号通路的调控各个癌症类型之间差异较大,不同的信号通路相互交联,呈现出网状调控结构共同发挥抗肿瘤作用。所以,要实现葫芦素的临床运用,针对不同的肿瘤类型,体内外药理作用、安全性和作用机制仍需要深入研究。

[参考文献]

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2020[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(1): 7-30.

- [2] LUO H, VONG C T, CHEN H, et al. Naturally occurring anti-cancer compounds: shining from Chinese herbal medicine [J]. *Chin Med*, 2019, doi: 10.1186/s13020-019-0270-9.
- [3] CAI Y, FANG X, HE C, et al. Cucurbitacins: a systematic review of the phytochemistry and anticancer activity [J]. *Am J Chin Med*, 2015, 43(7): 1331-1350.
- [4] 孟践. 瓜蒂散治疗急性黄疸型病毒性肝炎高胆红素血症验证 [J]. *吉林中医药*, 1986, doi: 10.13463/j.cnki.jlzyy.1986.03.007
- [5] CHEN D L, XU X D, LI R T, et al. Five new cucurbitane-type *Triterpenoid Glycosides* from the Rhizomes of *Hemsleya penxianensis* with cytotoxic activities [J]. *Molecules*, 2019, 24(16):2937.
- [6] 段明霞, 吴青青, 唐其柱. 葫芦素 B 对压力负荷诱导的心肌纤维化的作用机制 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2018, 20(2):184-187.
- [7] ESCANDELL J M, RECIO M C, MÁÑEZ S, et al. Cucurbitacin R reduces the inflammation and bone damage associated with adjuvant arthritis in lewis rats by suppression of tumor necrosis factor- α in T lymphocytes and macrophages [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, 320(2):581-590.
- [8] 杨群芳, 王贤英. 中药雪胆及其制剂的研究进展 [J]. *中国药业*, 2003, 12(9):76-77.
- [9] TIAN R R, CHEN J C, Anti-HIV-1 activities of hemslecins A and B [J]. *Chin J Nat Med*, 2008, 6(3): 214-218.
- [10] HIRA S K, MONDAL I, MANNA P P. Combined immunotherapy with whole tumor lysate-pulsed interleukin-15-activated dendritic cells and cucurbitacin I promotes strong CD8 (+) T-cell responses and cures highly aggressive lymphoma [J]. *Cytotherapy*, 2015, 17(5):647-664.
- [11] SHAHIDUZZAMAN M, RAS R, WIDMER G. Effect of Ginsenoside-Rh₂ and Curcubitacin-B on *Cryptosporidium parvum* *in vitro* [J]. *Exp Parasitol*, 2020, doi: 10.1016/j.exppara.2020.107873.
- [12] 沙静姝, 毛洪奎. 葫芦素片 [J]. *中国药学杂志*, 1986(6):357.
- [13] HUSSAIN H, GREEN I R, SALEEM M, et al. Cucurbitacins as anticancer agents: a patent review [J]. *Recent Pat Anticancer Drug Discov*, 2019, 14(2): 133-143.
- [14] RÍOS J L, ANDÚJAR I, ESCANDELL J M, et al. Cucurbitacins as inducers of cell death and a rich source of potential anticancer compounds [J]. *Curr Pharm Des*, 2012, 18(12):1663-1676.
- [15] 张洪亮. 葫芦素 B 在体内对肝癌细胞的生长抑制作用 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2008.
- [16] 张延亭, 欧阳东云, 何贤辉. 葫芦素 B 抗肿瘤作用及其机制研究进展 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2012, 26(1):112-115.
- [17] CHEN J C, CHIU M H, NIE R L, et al. Cucurbitacins and cucurbitane glycosides: structures and biological activities [J]. *Nat Prod Rep*, 2005, 22(3):386-399.
- [18] RODRIGUEZ N, VASQUEZ Y, HUSSEIN A A, et al. Cytotoxic cucurbitacin constituents from *Sloanea zuliaensis* [J]. *J Nat Prod*, 2003, 66(11):1515-1516.
- [19] SIKANDER M, HAFEEZ B B, MALIK S, et al. Cucurbitacin D exhibits potent anti-cancer activity in cervical cancer [J]. *Sci Rep*, 2016, doi: 10.1038/srep36594.
- [20] TAKAHASHI N, YOSHIDA Y, SUGIURA T, et al. Cucurbitacin D isolated from *Trichosanthes kirilowii* induces apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells *in vitro* [J]. *Int Immunopharmacol*, 2009, 9(4): 508-513.
- [21] 张萌, 边志刚, 何平. 葫芦素 B 对人胃癌 BGC-823 细胞增殖及凋亡的影响 [J]. *实用药物与临床*, 2016, 19(5):548-552.
- [22] JAFARGHOLIZADEH N, ZARGAR S J, YASSA N, et al. Purification of Cucurbitacins D, E, and I from *Ecballium elaterium* (L.) A. Rich fruits and study of their cytotoxic effects on the AGS cell line [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016, 17(10):4631-4635.
- [23] 随何欢. 葫芦素 E 诱导结肠癌细胞凋亡及其分子机制 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2016.
- [24] 李丽. 葫芦素 E 对人结肠癌细胞 Caco-2 增殖与迁移的影响及其作用机制 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2015.
- [25] JACQUOT C, ROUSSEAU B, CARBONNELLE D, et al. CucurbitacinD-induced CDK1 mRNA up-regulation causes proliferation arrest of a non-small cell lung carcinoma cell line (NSCLN6) [J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(9): 4797-4806.
- [26] 潘丁龙. 葫芦素 B 对食管鳞癌细胞放射敏感性影响的相关研究 [D]. 福州: 福建医科大学, 2015.
- [27] 杨艳, 李崧, 温艳惠, 等. 葫芦素 E 联合顺铂或紫杉醇治疗非小细胞肺癌的体外研究 [J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2017, 23(4):376-381.
- [28] ZHANG M, BIAN Z G, ZHANG Y, et al. Cucurbitacin B inhibits proliferation and induces apoptosis via STAT3 pathway inhibition in A549

- lung cancer cells [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10 (6) : 2905-2911.
- [29] 刘亭彦. 葫芦素 B 治疗喉鳞状细胞癌的实验研究 [D]. 沈阳:中国医科大学,2008.
- [30] NAKANISHI T, SONG Y, HE C, et al. Autophagy is associated with cucurbitacin D-induced apoptosis in human T cell leukemia cells [J]. *Med Oncol*, 2016, 33(4): 30.
- [31] ISHII T, KIRA N, YOSHIDA T, et al. Cucurbitacin D induces growth inhibition, cell cycle arrest, and apoptosis in human endometrial and ovarian cancer cells [J]. *Tumour Biol*, 2013, 34(1): 285-291.
- [32] 史若诗,姚万军,郝新才,等. 王瓜葫芦素 D 的提取及其对大鼠乳腺癌细胞增殖、凋亡和体内成瘤作用的影响 [J]. *山东医药*,2016,56(31):20-23.
- [33] KU J M, KIM S R, HONG S H, et al. Cucurbitacin D induces cell cycle arrest and apoptosis by inhibiting STAT3 and NF- κ B signaling in doxorubicin-resistant human breast carcinoma (MCF7 /ADR) cells [J]. *Mol Cell Biochem*,2015,409(1/2):33-43.
- [34] KONG Y, CHEN J, ZHOU Z, et al. Cucurbitacin E induce cell cycle G₂/M phase arrest and apoptosis in triple negative breast cancer [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (7):e103760.
- [35] 王静,刘静,曲红卫,等. 葫芦素片对移植性宫颈癌荷瘤小鼠的肿瘤作用机制研究 [J]. *山东中医药大学学报*,2018,42(6):544-548.
- [36] DUANGMANO S, SAE-LIM P, SUKSAMRARN A, et al. Cucurbitacin B causes increased radiation sensitivity of human breast cancer cells via G₂/M cell cycle arrest [J]. *J Oncol*, 2012, doi: 10.1155/2012/601682.
- [37] DING N, YAMASHITA U, MATSUOKA H, et al. Apoptosis induction through proteasome inhibitory activity of cucurbitacin D in human T-cell leukemia [J]. *Cancer*, 2011, 117 (12) :2735-2746.
- [38] 何翠颖. 葫芦素 D 与葫芦素 I 对 T 细胞淋巴瘤细胞作用的比较研究 [D]. 石家庄:河北医科大学,2015.
- [39] CHEN W, LEITER A, YIN D, et al. Cucurbitacin B inhibits growth, arrests the cell cycle, and potentiates antiproliferative efficacy of cisplatin in cutaneous squamous cell carcinoma cell lines [J]. *Int J Oncol*, 2010,37(3):737-743.
- [40] OI T, ASANUMA K, MATSUMINE A, et al. STAT3 inhibitor, cucurbitacin I, is a novel therapeutic agent for osteosarcoma [J]. *Int J Oncol*,2016,49(6):2275-2284.
- [41] 郑倩. 葫芦素 B 对神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞的抑制作用机制研究 [D]. 武汉:华中科技大学,2014.
- [42] 何佳怡,卫旭东,何健,等. 葫芦素 E 对人喉癌干细胞生理活动的影响及分子机制探究 [J]. *中国现代药物应用*,2019,13(9):232-234.
- [43] THOENNISSEN N H, IWANSKI G B, DOAN N B, et al. Cucurbitacin B induces apoptosis by inhibition of the JAK/STAT pathway and potentiates antiproliferative effects of gemcitabine on pancreatic cancer cells [J]. *Cancer Res*,2009,69(14):5876-84.
- [44] 杨姣,周雪莹,历文,等. 葫芦素 B 和阿霉素联合应用在体内外对肝癌细胞 H22 的生长抑制作用 [J]. *实用药物与临床*,2012,15(5):257-259.
- [45] LIU T, ZHANG M, ZHANG H, et al. Combined antitumor activity of cucurbitacin B and docetaxel in laryngeal cancer [J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 587 (1/3):78-84.
- [46] MAROSTICA L L, SILVA I T, KRATZ J M, et al. Synergistic antiproliferative effects of a new cucurbitacin B derivative and chemotherapy drugs on lung cancer cell line A549 [J]. *Chem Res Toxicol*, 2015,28(10):1949-1960.
- [47] SAEED M E M, BOULOS J C, ELHABOUB G, et al. Cytotoxicity of cucurbitacin E from *Citrullus colocynthis* against multidrug-resistant cancer cells [J]. *Phytomedicine*, 2019, doi: 10.1016/j.phymed.2019.152945.
- [48] 魏于全,赫捷. 肿瘤学 [M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2015:101,105-107.
- [49] CHAN KT, LI K, LIU S L, et al. Cucurbitacin B inhibits STAT3 and the Raf/MEK/ERK pathway in leukemia cell line K562 [J]. *Cancer Lett*, 2010, 289 (1):46-52.
- [50] HARITUNIANS T, GUELLER S, ZHANG L, et al. Cucurbitacin B induces differentiation, cell cycle arrest, and actin cytoskeletal alterations in myeloid leukemia cells [J]. *Leuk Res*, 2008, 32 (9) : 1366-1373.
- [51] 谭立君,张大昕,闫志钧,等. 葫芦素 B 对卵巢癌细胞 SKOV3 的生长抑制作用 [J]. *肿瘤学杂志*,2017,23 (7):598-601.
- [52] LAN T, WANG L, XU Q, et al. Growth inhibitory effect of cucurbitacin E on breast cancer cells [J]. *Int J Clin Exp Pathol*,2013,6(9):1799-1805.
- [53] HUNG C M, CHANG C C, LIN C W, et al. Cucurbitacin E as inducer of cell death and apoptosis in human oral squamous cell carcinoma cell line SAS [J]. *Int J Mol Sci*,2013,14(8):17147-17156.
- [54] 李艳春. 葫芦素 E 抑制人白血病和肝癌细胞增殖作

- 用及机制研究[D]. 沈阳:沈阳药科大学, 2010.
- [55] LIU J, LIU X, MA W, et al. Anticancer activity of cucurbitacin-A in ovarian cancer cell line SKOV3 involves cell cycle arrest, apoptosis and inhibition of mTOR/PI3K/Akt signaling pathway [J]. *J BUON*, 2018, 23(1): 124-128.
- [56] JANKU F, MCCONKEY D J, HONG D S, et al. Autophagy as a target for anticancer therapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2011, 8(9): 528-539.
- [57] ZHANG J, YANG Z, DONG J. P62: an emerging oncotarget for osteolytic Metastasis [J]. *J Bone Oncol*, 2016, 5(1): 30-37.
- [58] 蔡芬,段超,黄秋月,等. 葫芦素B逆转人乳腺癌细胞 MCF-7/Dox 多柔比星耐药的作用及机制研究[J]. 湖北医药学院学报, 2017, 36(1): 28-35, 104.
- [59] 张萌,边志刚,何平. 葫芦素B通过激活线粒体途径诱导人肺癌 NCI-H460 细胞凋亡[J]. 实用药物与临床, 2016, 19(3): 265-269.
- [60] MA W, XIANG Y, YANG R, et al. Cucurbitacin B induces inhibitory effects via the CIP2A/PP2A/C-KIT signaling axis in t(8;21) acute myeloid leukemia [J]. *J Pharmacol Sci*, 2019, 139(4): 304-310.
- [61] ZHANG T, LI Y, PARK K A, et al. Cucurbitacin induces autophagy through mitochondrial ROS production which counteracts to limit caspase-dependent apoptosis [J]. *Autophagy*, 2012, 8(4): 559-576.
- [62] 杨艳,温艳惠,郭海梅,等. 葫芦素E对非小细胞肺癌细胞的生长抑制作用[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(16): 2261-2264.
- [63] LI Y, WANG R, MA E, et al. The induction of G₂/M cell-cycle arrest and apoptosis by cucurbitacin E is associated with increased phosphorylation of eIF2 α in leukemia cells [J]. *Anticancer Drugs*, 2010, 21(4): 389-400.
- [64] ZHANG Y Z, WANG C F, ZHANG L F. Cucurbitacin D impedes gastric cancer cell survival via activation of the iNOS/NO and inhibition of the Akt signalling pathway [J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(6): 2595-2603.
- [65] 张晓钰. 葫芦素E诱导 HeLa 细胞发生自噬的分子机制研究[D]. 广州:暨南大学, 2015.
- [66] GOMEZ-PUERTO M C, FOLKERTS H, WIERENGA A T J, et al. Autophagy proteins ATG5 and ATG7 are essential for the maintenance of human CD34⁺ hematopoietic stem-progenitor cells [J]. *Stem Cells*, 2016, 34(6): 1651-1663.
- [67] 季娟丽,张云飞,司渊,等. 葫芦素B抑制人顺铂耐药胃癌细胞的作用及机制研究[J]. 湖北医药学院学报, 2017, 36(5): 386-390, 403, 374.
- [68] 黄擎擎. 葫芦素抑制乳腺癌增殖并诱导凋亡、自噬 [D]. 苏州:苏州大学, 2016.
- [69] ZHU J S, OUYANG D Y, SHI Z J, et al. Cucurbitacin B induces cell cycle arrest, apoptosis and autophagy associated with G actin reduction and persistent activation of cofilin in Jurkat cells [J]. *Pharmacology*, 2012, 89(5/6): 348-356.
- [70] YUAN G, YAN S F, XUE H, et al. Cucurbitacin I induces protective autophagy in glioblastoma *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(15): 10607-10619.
- [71] 周毅彬,王永昌,高鹏,等. 葫芦素E通过诱导自噬抑制人膀胱癌细胞 T24 的增殖[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(4): 562-566.
- [72] MAYCOTTE P, GEARHEART C M, BARNARD R, et al. STAT3-mediated autophagy dependence identifies subtypes of breast cancer where autophagy inhibition can be efficacious [J]. *Cancer Res*, 2014, 74(9): 2579-2590.
- [73] DU TOIT A. Autophagy: STAT3 maintains order [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13(12): 754.
- [74] KNECHT D A, LAFLEUR R A, KAHSAI A W, et al. Cucurbitacin I inhibits cell motility by indirectly interfering with actin dynamics [J]. *PLoS One*, 2010, 5(11): e14039.
- [75] GRANESS A, POLI V, GOPPELT-STRUEBE M. STAT3-independent inhibition of lysophosphatidic acid-mediated upregulation of connective tissue growth factor (CTGF) by cucurbitacin I [J]. *Biochem Pharmacol*, 2006, 72(1): 32-41.
- [76] PARK J B, AGNIHOTRI S, GOLBOURN B, et al. Transcriptional profiling of GBM invasion genes identifies effective inhibitors of the LIM kinase-cofilin pathway [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(19): 9382-9395.
- [77] 董建设,李豪,赵俊峰,等. 葫芦素B通过调控 HERG1 对膀胱癌细胞增殖、迁移侵袭和放射敏感性的影响[J]. 中成药, 2020, 42(6): 1449-1456.
- [78] 喻婷婷,徐丽,董超群,等. 葫芦素B抑制骨肉瘤 143B 细胞的增殖和侵袭并促进其凋亡[J]. 肿瘤, 2019, 39(4): 249-258.
- [79] LIANG J, ZHANG X L, YUAN J W, et al. Cucurbitacin B inhibits the migration and invasion of breast cancer cells by altering the biomechanical properties of cells [J]. *Phytother Res*, 2019, 33(3): 618-630.
- [80] PROMKAN M, DAKENG S, CHAKRABARTY S,

- et al. The effectiveness of cucurbitacin B in BRCA1 defective breast cancer cells [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (2):e55732.
- [81] CHAI Y, XIANG K, WU Y, et al. Cucurbitacin B inhibits the hippo-YAP signaling pathway and exerts anticancer activity in colorectal cancer cells [J]. *Med Sci Monit*, 2018, doi: 10.12659/MSM.911594.
- [82] LIU P, XIANG Y, LIU X, et al. Cucurbitacin B induces the lysosomal degradation of EGFR and suppresses the CIP2A/PP2A/Akt signaling axis in gefitinib-resistant non-small cell lung cancer [J]. *Molecules*. doi: 10.3390/molecules24030647.
- [83] SHUKLA S, SINHA S, KHAN S, et al. Cucurbitacin B inhibits the stemness and metastatic abilities of NSCLC via downregulation of canonical Wnt/ β -catenin signaling axis [J]. *Sci Rep*, 2016, doi: 10.1038/srep21860.
- [84] TOUIHRI-BARAKATI I, KALLECH-ZIRI O, AYADI W, et al. Cucurbitacin B purified from *Ecballium elaterium* (L.) A. Rich from tunisia inhibits $\alpha 5 \beta 1$ integrin-mediated adhesion, migration, proliferation of human glioblastoma cell line and angiogenesis [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, doi: 10.1016/j.ejphar.2017.01.006.
- [85] GARG S, HUIFU H, KUMARI A, et al. Induction of senescence in cancer cells by a novel combination of cucurbitacin B and withanone: molecular mechanism and therapeutic potential [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2020, 75(6):1031-1041.
- [86] WANG Y, XU S, WU Y, et al. Cucurbitacin E inhibits osteosarcoma cells proliferation and invasion through attenuation of PI3K/Akt/mTOR signalling pathway [J]. *Biosci Rep*, 2016, 36(6):e00405.
- [87] SONG H, WANG Y, LI L, et al. Cucurbitacin E inhibits proliferation and migration of intestinal epithelial cells via activating cofilin [J]. *Front Physiol*, 2018, doi: 10.3389/fphys.2018.01090.
- [88] HSU P C, TIAN B, YANG Y L, et al. Cucurbitacin E inhibits the Yes-associated protein signaling pathway and suppresses brain metastasis of human non-small cell lung cancer in a murine model [J]. *Oncol Rep*, 2019, 42(2):697-707.
- [89] ZHANG L, LIANG H, XIN Y. Cucurbitacin E inhibits esophageal carcinoma cell proliferation, migration, and invasion by suppressing Rac1 expression through PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Anticancer Drugs*, 2020, 31(8):847-855.
- [90] ZHANG T, LI J, DONG Y, et al. Cucurbitacin E inhibits breast tumor metastasis by suppressing cell migration and invasion [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 135(2):445-458.
- [91] LIU Y, YANG H, GUO Q, et al. Cucurbitacin E inhibits Huh7 hepatoma carcinoma cell proliferation and metastasis via suppressing MAPKs and JAK/STAT3 pathways [J]. *Molecules*, 2020, doi: 10.3390/molecules25030560.
- [92] SONG J, LIU H, LI Z, et al. Cucurbitacin I inhibits cell migration and invasion and enhances chemosensitivity in colon cancer [J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(4):1867-1871.
- [93] LUI VW, YAU DM, WONG EY, et al. Cucurbitacin I elicits anoikis sensitization, inhibits cellular invasion and in vivo tumor formation ability of nasopharyngeal carcinoma cells [J]. *Carcinogenesis*, 2009, 30(12):2085-2094.
- [94] SIKANDER M, MALIK S, KHAN S, et al. Novel mechanistic insight into the anticancer activity of cucurbitacin D against pancreatic cancer (Cuc D attenuates pancreatic cancer) [J]. *Cells*, 2019, 9(1):103.
- [95] LYNCH C N, WANG Y C, LUND J K, et al. TWEAK induces angiogenesis and proliferation of endothelial cells [J]. *Biol Chem*, 1999, 274(13):8455-8459.
- [96] 朴贤美, 陈庆文, 张永春, 等. 葫芦素 D 对血管新生的抑制作用 [J]. *哈尔滨医科大学学报*, 2019, 53(1):1-6.
- [97] PIAO X M, GAO F, ZHU J X, et al. Cucurbitacin B inhibits tumor angiogenesis by triggering the mitochondrial signaling pathway in endothelial cells [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(2):1018-1025.
- [98] SINHA S, KHAN S, SHUKLA S, et al. Cucurbitacin B inhibits breast cancer metastasis and angiogenesis through VEGF-mediated suppression of FAK/MMP-9 signaling axis [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2016, 77(Pt A):41-56.
- [99] DONG Y, LU B, ZHANG X, et al. Cucurbitacin E, a tetracyclic triterpenes compound from Chinese medicine, inhibits tumor angiogenesis through VEGFR2-mediated Jak2-STAT3 signaling pathway [J]. *Carcinogenesis*, 2012, 33(4):946.
- [100] KIM H J, KIM J K. Antiangiogenic effects of cucurbitacin-I [J]. *Arch Pharm Res*, 2015, 38(2):290-298.
- [101] QI J, XIA G, HUANG C R, et al. JSI-124 (Cucurbitacin I) inhibits tumor angiogenesis of human

- breast cancer through reduction of STAT3 phosphorylation [J]. *Am J Chin Med*, 2015, 43 (2) : 337-347.
- [102] 李瑾,刘炯. 活性氧与肿瘤关系的研究进展[J]. *东南国防医药*, 2019, 21(3):297-301.
- [103] YASUDA S, YOGOSAWA S, IZUTANI Y, et al. Cucurbitacin B induces G₂ arrest and apoptosis via a reactive oxygen species-dependent mechanism in human colon adenocarcinoma SW480 cells [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2010, 54(4) : 559-565.
- [104] LUO W W, ZHAO W W, LU J J, et al. Cucurbitacin B suppresses metastasis mediated by reactive oxygen species (ROS) via focal adhesion kinase (FAK) in breast cancer MDA-MB-231 cells [J]. *Chin J Nat Med*, 2018, 16(1):10-19.
- [105] REN G, SHA T, GUO J, et al. Cucurbitacin B induces DNA damage and autophagy mediated by reactive oxygen species (ROS) in MCF-7 breast cancer cells [J]. *J Nat Med*, 2015, 69(4):522-530.
- [106] ZHANG Y, OUYANG D, XU L, et al. Cucurbitacin B induces rapid depletion of the G-actin pool through reactive oxygen species-dependent actin aggregation in melanoma cells [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2011, 43(7):556-567.
- [107] MA G, LUO W, LU J, et al. Cucurbitacin E induces caspase-dependent apoptosis and protective autophagy mediated by ROS in lung cancer cells [J]. *Chem Biol Interact*, 2016, doi: 10.1016/j.cbi.2016.04.028.
- [108] SMIT H F, VAN DEN BERG A J J, KROES B H, et al. Inhibition of T-lymphocyte proliferation by cucurbitacins from *Picrorhiza scrophulariaeflora* [J]. *J Nat Prod*, 2000, 63(9):1300-1302.
- [109] LU P, YU B, XU J. Cucurbitacin B regulates immature myeloid cell differentiation and enhances antitumor immunity in patients with lung cancer [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2012, 27(8):495-503.
- [110] ATTARD E, BRINCAT M P, CUSCHIERI A. Immunomodulatory activity of cucurbitacin E isolated from *Ecballium elaterium* [J]. *Fitoterapia*, 2005, 76 (5):439-441.
- [111] SONG Y, DING N, KANAZAWA T, et al. Cucurbitacin D is a new inflammasome activator in macrophages [J]. *Int Immunopharmacol*, 2013, 17(4) : 1044-1050.
- [112] 刘颖菊,刘文清. 葫芦素的药理与临床应用 [J]. *中草药*, 1992, 23(11):605-608, 593.
- [113] 孙可欣,郑荣寿,张思维,等. 2015年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析 [J]. *中国肿瘤*, 2019, 28(1) : 1-11.
- [114] 左晖,郭晓汐,张宽仁. 分子靶向药物个体化肿瘤治疗与网络联合进展 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2015, 34(5):330-335.
- [115] 王理伟,周翡,李琦. 肿瘤药物靶向治疗的最新进展 [J]. *肿瘤*, 2006, 26(4):389-392.
- [116] SCHIFF P B, FANT J, HORWITZ S B. Promotion of microtubule assembly *in vitro* by taxol [J]. *Nature*, 1979, 277 (5698) : 665-667.
- [117] 王华庆,姜文奇,石远凯,等. 长春碱类药物治疗恶性淋巴瘤中国专家共识 [J]. *中国肿瘤临床*, 2017, 44 (5):193-198.
- [118] LASSUS A. Podophyllin/podophyllotoxin [J]. *Lancet*, 1987, 330(8572) : 1395.
- [119] SUN M, YE Y, XIAO L, et al. Anticancer effects of ginsenoside Rg₃ [J]. *Int J Mol Med*, 2017, 39 (3) : 507-518.

[责任编辑 张丰丰]