

鸦胆子有效成分抗肿瘤作用机制研究进展*

亓 丁¹, 李红梅², 胡喜姣², 王士萌¹, 刘 宁¹, 韩布威¹, 孙秀玲³, 刘 丽^{4△}

1 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150036;

2 黑龙江中医药大学附属第二医院, 黑龙江 哈尔滨 150000;

3 北大荒集团北安医院, 黑龙江 北安 164000;

4 黑龙江中医药大学附属第一医院, 黑龙江 哈尔滨 150036

[摘要] 对鸦胆子有效成分抗肿瘤相关作用机制作一综述, 指出鸦胆子有效成分抗肿瘤作用机制主要包括抑制肿瘤细胞增殖、诱导细胞凋亡与自噬、调节生长周期、抑制入侵和迁移、提高放化疗敏感性等, 且不同有效成分的抗肿瘤作用机制各不相同。说明鸦胆子抗肿瘤具有多靶点、多途径等特点。

[关键词] 肿瘤; 鸦胆子; 成分; 作用机制; 综述

[中图分类号] R273 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2025)02-0124-05

Advances in the Anti-tumor Mechanism of the Active Ingredients of *Yadanzi*

QI Ding¹, LI Hongmei², HU Xijiao², WANG Shimeng¹, LIU Ning¹, HAN Buwei¹, SUN Xiuling³, LIU Li^{4△}

1 Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150036, China;

2 The Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150000, China;

3 The Beian Hospital of Beidahuang Group, Beian 164000, China;

4 The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150036, China

Abstract This article summarizes the anti-tumor mechanism of the effective components of *Yadanzi* (*Brucae fructus*), mainly including inhibition of tumor cell proliferation, induction of tumor cell apoptosis and autophagy, regulation of cell growth cycle, inhibition of tumor cell invasion and migration, and improvement of sensitivity to radiotherapy and chemotherapy, and the anti-tumor mechanism of the effective components is various, demonstrating anti-tumor effects of *Yadanzi* could be realized by multi-target and multi-pathway.

Keywords tumor; *Yadanzi*; ingredients; mechanism; review

肿瘤的发生是环境和遗传因素相互作用的结果, 环境因素及潜在致癌物品、致病菌感染等理化因素共同促进肿瘤疾病的发生发展。许多病原微生物如人类乳头瘤病毒(Human papilloma virus, HPV)和EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)在宫颈癌和鼻咽癌的病变过程中发挥不可替代的作用^[1]。中医古籍中虽没有关于“肿瘤”“癌”病名的相关记载, 但根据患者病证分析, 将其归于“岩”“毒”“瘰”等范畴, 以解毒散结、化瘀消癥为治则。鸦胆子为苦木科植物鸦胆子的干燥成熟果实, 别名“老鸦胆”“鸭蛋子”, 种子皮薄, 叶乳白色, 富含油脂成分。现已经从鸦胆子中提取出180多种化学成分, 如鸦胆子油脂(*brucea javanica* oil, BJO)、黄酮、苦醇(*Brusatol*, BRU)、三萜类、甾体类和生物碱类等, 具有良好的抗肿瘤、抗炎作用, 尤其在呼吸系统^[2]及消化系统肿瘤治疗中取

得了良好疗效^[3-4]。近年来, 大量研究证实了鸦胆子有效成分的抗肿瘤作用, 但并未对其具体作用机制进行梳理。基于此, 本研究探讨鸦胆子有效成分的抗肿瘤作用机制, 进一步明确其治疗作用, 以期为鸦胆子的开发及应用提供参考依据。

1 鸦胆子抗肿瘤的中西医相关研究

鸦胆子首次记载于《本草纲目拾遗》, 指出“一名苦参子, 一名鸦胆子。出闽广, 药肆中皆有之。形如梧子, 其人多油……入药佳。”主治痢疾、里急后重及痔疾, 同时明确指出, 此药非峻厉之品, 并能达别药所不到之地。《医学衷中参西录》中记载“鸦胆子为解毒凉血要药, 最能清血分及肠中之热, 防腐生肌, 诚有捷效”, 以及“鸦胆子诸家未言治疮解毒, 而愚用之治梅毒及花柳毒淋皆有效验, 捣烂醋调敷疗毒, 效验异常, 洵良药也”, 开创了利用鸦胆子治疗性传播疾病及妇科疾病的先河。近

年来,中医药防治肿瘤越来越被重视,功能性天然化合物被认为是直接抑制肿瘤进展的新型抗肿瘤药物。现代药理学研究^[5]证实,鸦胆子的抗炎、抗肿瘤、抗结核及细胞毒特性等活性,可通过抑制肿瘤细胞生长、激活细胞凋亡或坏死途径,损伤细胞膜完整性、抑制相关受体移位、调节基因表达及引发线粒体功能障碍等方式来发挥抗肿瘤作用^[6-7]。

2 鸦胆子抗肿瘤作用机制

2.1 诱导细胞凋亡与自噬 细胞为了维持自身内环境稳定,在相关基因调控下,出现的一种程序性更新称为细胞凋亡。当某些基因表达异常,凋亡程序随之出现紊乱,被认为是肿瘤疾病发生的重要原因。而诱导肿瘤细胞凋亡与自噬,也成为攻克肿瘤疾病的重要手段。天冬氨酸蛋白水解酶家族是凋亡调控系统重要环节之一,其引发的级联反应是细胞凋亡的中心环节^[8]。体外细胞实验证实,BJO能够增强人类肝细胞癌细胞系Hep3B细胞的凋亡特性,诱导线粒体释放细胞色素C(cytochrome C,Cyt-c),并呈浓度依赖性,在荧光免疫分析中,发现DNA修复酶(poly ADP-ribose polymerase,PARP)裂解和半胱天冬氨酸蛋白酶3(cysteiny aspartate specific proteinase,Caspase-3)的出现,最终BJO通过激活Caspase-3诱导下游蛋白,裂解PARP,降低蛋白激酶B(protein kinase B,AKT)表达水平,加速Hep3B细胞凋亡^[9]。细胞淋巴瘤基因(B-cell lymphoma,Bcl)家族是线粒体凋亡通路的重要调节因子,其中Bcl-2同源拮抗剂、细胞凋亡调控因子(BCL2 associated X protein,Bax)等蛋白可促进细胞凋亡,而Bcl-2、髓样细胞白血病1蛋白(myeloid cell leukemia-1,Mcl-1)等则抑制细胞凋亡。鸦胆子油使胰腺癌Capan-2细胞的Bcl-2、PARP蛋白表达降低,激活c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase,JNK)信号通路,作用于BCL家族中的促凋亡蛋白Bax、Bak,诱导线粒体细胞色素在细胞质内释放,启动细胞凋亡程序,同时JNK磷酸化激活Caspase蛋白通路,诱导人胰腺癌Capan-2细胞凋亡^[8]。通过体外细胞培养,研究BRU对人乳腺癌MCF-7细胞凋亡的影响发现,其显著降低转录核因子相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2,Nrf2)及下游蛋白表达,增加内质网应激(endoplasmic reticulum stress,ERS)相关蛋白葡萄糖调节蛋白78(glucose regulated protein 78kD,GRP78)、C/EBP同源蛋白(C/EBP homologous protein,CHOP)

的表达,激活内质网,同时激活内质网应激蛋白(endoplasmic reticulum stress protein,PERK),使其磷酸化,活化真核起始因子2(eukaryotic initiation factor 2,eIF2),而eIF2 α /eIF2 α 、Bax/Bcl-2、Cyt-c、Cleaved-Caspase3和细胞周期依赖性蛋白激酶抑制因子1A(cyclin-dependent kinase inhibitor 1A,p21)蛋白的表达抑制p53肿瘤蛋白(tumor protein 53,p53)泛素化降解,激活p53,同时减低细胞核Nrf2蛋白含量,破坏抗氧化作用,诱导MCF-7细胞凋亡^[10]。微管相关蛋白轻链3(Microtubule-associated protein light chain 3,LC3)作为一种成熟的子实体标记,与细胞自噬密切相关。动物实验发现,BJO降低了LC3 II/I的比例和自噬基因BECN 1 (autophagy gene BECN 1,Beclin1)、自噬相关蛋白5 (autophagy-related protein 5,Atg5)及Lc3蛋白表达,显著上调p62 mRNA水平,并通过氨基酸代谢调节雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin,mTOR)信号通路,来抑制三阴性乳腺癌细胞生长^[11]。同样,鸦胆子在体内、体外实验中,对乳腺癌MDA-MB-231细胞均表现出自噬抑制作用。利用蛋白免疫印迹实验分析发现,鸦胆子明显抑制Bectlin1蛋白表达,激活泛素结合蛋白表达,促进mTOR、磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase,PI3K)和AKT磷酸化,激活PI3K/Akt/mTOR通路以发挥自噬抑制作用^[12]。

2.2 抑制细胞增殖 鸦胆子具有良好的抗炎、抗疟及抗肿瘤作用。鸦胆子通过调控酪蛋白激酶2(casein kinase 2,CK2)及核因子 κ B(nuclear factor kappa-B,NF- κ B)信号通路,进而降低佛波醇12-十四酸酯13-乙酸酯(phorbol 12-myristate 13-acetate,PMA)和植物血凝集素(plant lectin,PHA)诱导的白细胞介素2(interleukin,IL-2)表达,诱导人类T细胞急性淋巴细胞白血病(human T-cell acute lymphoblastic leukemia,T-ALL)Jurkat细胞出现凋亡,对T-ALL细胞生长与增殖产生较强的抑制作用,而在正常外周血单核细胞中没有显著细胞毒性^[13]。在观察鸦胆子苦素D对骨肉瘤细胞增殖影响的实验中,通过CCK8分析干预人骨肉瘤细胞系MNNG/HOS、U-2OS、MG-63和Saos-2后细胞的生存能力,结果表明鸦胆子苦素D对骨肉瘤细胞表现出时间和剂量依赖性抑制作用。通过菌落形成法进一步验证鸦胆子苦素D对骨肉瘤细胞的抗增殖作用,

发现鸦胆子苦素D刺激显著减少了骨肉瘤细胞群体的数量并缩小细胞规模^[14]。多重细胞组织抑制活性实验中,利用BRU对人类子宫内膜腺癌细胞系HEC-1-A、正常人类卵巢上皮细胞系IOSE80、人类子宫内膜基质细胞HESCs和正常人类肺上皮细胞BEAS-2B进行体外培养观察实验,通过PCR等方法检测,发现BRU通过调节Bcl-2、Bax、Caspase-3、基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinase, MMP-2)和MMP-9蛋白及通路,抑制肿瘤细胞增殖与迁移^[15],培养组细胞生存能力均不同程度减弱,增殖活动明显被抑制。这些抑制作用对口腔癌、乳腺癌、肺癌、食管癌等肿瘤细胞均有一定抗肿瘤效果^[16-19]。

2.3 调整细胞周期 连续分裂的细胞自完成分裂开始至下一次分裂结束期间称为细胞周期,以有丝分裂更为常见。而肿瘤细胞的生长周期与正常细胞大致相同,主要表现为进入细胞生长周期的细胞比例增高,与之相对的正常组织进入周期的比例则会降低,同时躲避细胞周期驱动及监管机制,进而出现生长失控,形成恶性增殖。调整细胞生长周期,在其生长过程中给予阻断,对遏制肿瘤细胞增殖具有重要意义。研究表明,BRU通过诱导G0(细胞处于阻留状态)/G1(有丝分裂至DNA复制前)细胞周期停止,刺激活性氧(Reactive oxygen species, ROS)和丙二醛、谷胱甘肽水平下降和破坏线粒体膜电位等方式,降低线粒体凋亡通路相关蛋白Bcl-2和Bcl-x1表达水平,上调Bax、Bak、X连锁凋亡抑制蛋白(X-linked inhibitor of apoptosis protein, XIAP)、caspase-3/pro-caspase-3、caspase-8/pro-caspase-8和PARP/total PARP蛋白表达,抑制非小细胞肺癌细胞和表皮生长因子受体突变细胞系(PC9和HCC827)的生长^[20]。通过PI染色进行流动细胞仪分析发现,鸦胆子苦素D以剂量依赖方式诱发乳腺癌MCF-7和MDA-MB-231细胞S期(DNA合成期)细胞周期停止和凋亡,显著降低肿瘤细胞中FOS蛋白(Fos proto-oncogene, FOS)mRNA表达水平,而c-FOS作为FOS家族蛋白之一,含有转录因子,如叶酸受体 $\alpha 1$ (folate receptor α -1, Fr α -1)Fr α -1、Fr α -2、FosB、FosB2和FosB,在调节正常细胞生长、分化和细胞转化过程中发挥相关作用^[19]。在骨肉瘤细胞实验研究中,鸦胆子苦素D通过诱导G0/G1相位停止,并减少环素D1、周期素依赖性激酶4(cyclin-dependent kinases 4, CDK4、CDK2和环素E在骨肉瘤细胞中的表达,使肿瘤细胞在S相位停止增

殖,这项研究证实了鸦胆子苦素D通过诱导细胞周期停止发挥抗肿瘤作用的可能性^[14]。利用鸦胆子提取物调整细胞生长周期,诱导细胞周期停滞,干扰细胞DNA合成,在胰腺癌^[21]、乳腺癌^[22]、结直肠癌^[23-24]、肺癌^[16]等肿瘤疾病中应用广泛,安全性高,不良反应少。

2.4 抑制肿瘤细胞迁移及入侵 上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是肿瘤细胞发生发展的一个重要阶段,EMT过程中上皮细胞极性消失,迁移和侵入能力增强,并在多种肿瘤疾病中发挥关键作用。其中E钙黏蛋白表达的减少或丢失是EMT过程的关键一步,它能促进细胞间黏附,以保持结构完整性。鸦胆子苦素D抑制 β -儿茶素在肿瘤细胞中的表达,以浓度依赖方式上调E钙黏蛋白,下调 β -儿茶素,有效逆转三阴性乳腺癌MDA-MB-231细胞中的EMT过程,抑制PI3K表达和AKT激活,这表明鸦胆子苦素D通过调控PI3K/AKT信号通路,对肿瘤细胞迁移和侵袭具有潜在抑制作用^[25]。研究表明,BRU对肿瘤细胞增殖具有抑制作用,在结直肠癌细胞侵袭及迁移研究中,划痕试验及Transwell实验显示,细胞相对迁移率下降,侵袭能力减弱,蛋白免疫印迹试验显示与迁移及侵袭相关的MMP2、MMP9蛋白表达降低,Rho亚家族蛋白RhoA及其下游蛋白卷曲螺旋激酶1(recombinant rho associated coiled coil containing protein kinase 1, ROCK1)表达受到抑制,提示BRU可能通过RhoA/ROCK信号通路抑制MMP2和MMP9蛋白表达,影响细胞迁移时的黏附、形态变化和细胞骨架拉伸功能,进而抑制细胞侵袭及迁移^[26]。BJO在体外细胞实验中,对胃癌HGC-27细胞的迁移能力产生抑制,并表现出明显的剂量依赖关系^[27]。鸦胆子在乙醇浓度不同情况下,对细胞的干预作用各有差异,70%乙醇提取物对细胞迁移抑制作用最优,并通过抑制血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)及其受体介导的信号途径,抑制酪氨酸酶发出的增殖信号,进而抑制细胞分裂、增殖及迁移^[28]。

2.5 提高放化疗敏感性 早期治疗过程中,恶性增殖的肿瘤细胞对治疗药物敏感性高,随着单一治疗模式持续进行,容易产生耐药性。此外,部分患者肿瘤一经发现,就进入到晚期或转移阶段,这些复杂情况的出现,需要一种药物作为次要手段或辅助手段,提高肿瘤细胞对治疗的敏感性。缺氧诱导因子1(hypoxia inducible factor, HIF-1)

在肿瘤细胞生长、增殖、转移和治疗耐药性方面发挥重要作用,HIF-1 α 过表达能够抑制p53基因表达,上调MMP表达,故抑制HIF-1 α 表达对于提高肿瘤细胞对放疗的敏感性显得更为重要。BJO能够有效抑制HIF-1 α 激活,调控下游因子,显著增强ECA109细胞对放疗的敏感性^[29],并增加p21表达,通过环素D1-CDK4/6轴下调环素D1和CDK4/6表达,阻止细胞G0/G1过渡,从而提高放疗效果^[30]。BRU对肿瘤A549细胞放疗敏感实验中,发现BRU可以显著增加细胞中活性氧含量,降低Nrf2表达,增加DNA损伤以增强放疗敏感性^[31]。

2.6 其他 恶性肿瘤特点之一为血管形成急剧增多,血管卷曲、扩张,新生血管富集于肿瘤边缘,为肿瘤生长提供物质基础。肿瘤血管形成与肿瘤侵入、迁移及转移密切相关,对患者的预后产生直接影响。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)与肿瘤生长密切相关,肿瘤生长可促进血管生长及血管内皮细胞增殖、迁移,并改变血管渗透性。BJO能够降低胃癌患者VEGF含量,激活VEGF通路,通过抑制血管生成、细胞增殖和促进凋亡来提高疗效^[32]。感染为肿瘤疾病发生发展的重要因素之一,病毒感染后的炎症更是加速肿瘤发展的驱动力^[33],浸润的免疫细胞及其分泌细胞因子以及趋化因子和生长因子极大地促进了肿瘤的恶性特征^[34]。孙静莉等^[35]进行鸦胆子苦素D对宫颈癌细胞株(Ect1/E6E7)活性影响实验发现,不同浓度鸦胆子苦素D对细胞株生长均有影响,且抑制作用呈剂量及时间依赖性,细胞中HPV16E6、E7 mRNA增殖被抑制,凋亡比例增加,感染得以控制,有效逆转了持续感染状态下的恶性化增殖倾向。

3 小结

鸦胆子有效成分通过多种方式发挥抗肿瘤作用,如影响肿瘤细胞周期、抑制DNA合成、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞生长、改善免疫功能和逆转肿瘤多药耐药性等,通过介导多条信号通路、调节多种蛋白以发挥良好的抗肿瘤作用,安全性较高,近年来临床应用率逐渐提高。通过文献整理推测BJO抑制细胞增殖及联合用药效果更优,BRU诱导细胞凋亡与自噬作用明显,鸦胆子苦素D调节细胞生长周期,抑制细胞增殖。本研究综述鸦胆子抗肿瘤作用机制及对肿瘤潜在的治疗作用,以期肿瘤疾病的临床治疗方案提供一定参考,同时为中药治疗肿瘤疾病的进一步研究提供一定思路。

参考文献

- [1] WU C, LI M, MENG H, et al. Analysis of status and countermeasures of cancer incidence and mortality in China[J]. Sci China Life Sci, 2019, 62(5): 640-647.
- [2] 彭本钊, 严首春. 鸦胆子抗肿瘤活性成分及其作用机制研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(12): 213-220.
- [3] DONG S H, LIU J, GE Y Z, et al. Chemical constituents from *Brucea javanica* [J]. Phytochemistry, 2013, 85: 175-184.
- [4] 詹艳芝. 鸦胆子化学成分及药理活性研究[D]. 南昌: 江西中医药大学, 2019.
- [5] LIU T T, MU L Q, DAI W, et al. Preparation, characterization, and evaluation of antitumor effect of *Brucea javanica* oil cationic nanoemulsions[J]. Int J Nanomedicine, 2016, 11: 2515-2529.
- [6] HE X, WU J, TAN T, et al. Quassinoids from *Brucea javanica* and attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by inhibiting PI3K/Akt/NF- κ B pathways[J]. Fitoterapia, 2021, 153: 104980.
- [7] BAGHERI E, HAJIAGHAALIPOUR F, NYAMATHULLA S, et al. The apoptotic effects of *Brucea javanica* fruit extract against HT29 cells associated with p53 upregulation and inhibition of NF- κ B translocation[J]. Drug Des Devel Ther, 2018, 12: 657-671.
- [8] 黄玉玉, 饶明君, 谭笔琴, 等. 鸦胆子素D联合紫杉醇对胰腺癌Capan-2细胞增殖的抑制作用及机制研究[J]. 中国药房, 2019, 30(6): 789-795.
- [9] CHEN J H, KIM S H, FAN P W, et al. The aqueous extract of Chinese medicinal herb *Brucea javanica* suppresses the growth of human liver cancer and the derived stem-like cells by apoptosis[J]. Drug Des Dev Ther, 2016, 10: 2003-2013.
- [10] 崔玲娣, 刘凯. 鸦胆子苦醇对人乳腺癌MCF-7细胞凋亡的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2019, 26(5): 44-48.
- [11] SU J, CHEN X, XIAO Y, et al. *Brucea fructus* oil inhibits triple-negative breast cancer by restraining autophagy: dependence on the gut microbiota-mediated amino acid regulation[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 727082.
- [12] CHEN X, LI S, LI D, et al. Ethanol extract of *Brucea javanica* seed inhibit triple-negative breast cancer by restraining autophagy via PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 606.
- [13] JUNG J I, KIM S Y, PARK K Y, et al. In vitro combinatorial anti-proliferative and immunosuppressive effects of *Brucea javanica* extract with CX-4945 and imatinib in human T-cell acute lymphoblastic leukemia cells[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 106: 403-410.
- [14] WANG S, HU H, ZHONG B, et al. Bruceine D inhibits tumor growth and stem cell-like traits of osteosarcoma through inhibition of STAT3 signaling pathway[J]. Cancer Med, 2019, 8(17): 7345-7358.
- [15] CHEN X, YIN T, ZHANG B, et al. Inhibitory effects of brusatol delivered using glycosaminoglycan-pla-

- cental chondroitinsulfateA-modified nanoparticles on the proliferation, migration and invasion of cancer cells[J]. *Int J Mol Med*, 2020, 46(2):817-827.
- [16] CHEN C, WANG B. Brucea javanica oil emulsion alleviates cachexia induced by Lewis lung cancer cells in mice[J]. *J Drug Target*, 2018, 26(3):222-230.
- [17] KIM S H, LIU C Y, FAN P W, et al. The aqueous extract of Brucea javanica suppresses cell growth and alleviates tumorigenesis of human lung cancer cells by targeting mutated epidermal growth factor receptor[J]. *Drug Des Dev Ther*, 2016, 10:3599-3609.
- [18] MAJID M Z, ZAINI Z M, RAZAK F A. Apoptosis-inducing effect of three medicinal plants on oral cancer cells KB and ORL-48 [J]. *Sci World J*, 2014, 2014: 125353.
- [19] TIAN S, JING R, ZHANG W. Network-based approach to identify the antiproliferative mechanisms of bruceine D in breast cancer from the cancer genome atlas[J]. *Front Oncol*, 2020, 10:1001.
- [20] XIE J, LAI Z, ZHENG X, et al. Apoptotic activities of brusatol in human non-small cell lung cancer cells: involvement of ROS-mediated mitochondrial-dependent pathway and inhibition of Nrf2-mediated antioxidant response[J]. *Toxicology*, 2021, 451:152680.
- [21] LAU S T, LIN Z X, ZHAO M, et al. Brucea javanica fruit induces cytotoxicity and apoptosis in pancreatic adenocarcinoma cell lines [J]. *Phytother Res*, 2008, 22(4):477-486.
- [22] 张贺, 姜大庆. 鸦胆子素D对乳腺癌MDA-MB-231细胞增殖与凋亡及细胞周期的影响[J]. *陕西中医*, 2019, 40(11): 1495-1497.
- [23] 黄丽霞, 胡松, 冯凌雁, 等. 鸦胆子油联合卡培他滨通过抑制Wnt/ β -catenin信号通路诱导人结肠癌细胞周期阻滞和增殖抑制[J]. *中药药理与临床*, 2018, 34(3):115-121.
- [24] 刘思园, 蔡萌, 李春建, 等. 鸦胆子苦醇抑制结肠癌细胞增殖与Nrf2通路相关性研究[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2018, 25(4):243-249.
- [25] LUO C, WANG Y, WEI C, et al. The anti-migration and anti-invasion effects of Bruceine D in human triple-negative breast cancer MDA-MB-231 cells [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(1):273-279.
- [26] 卢睿瑾, 杜玉梅, 黄世莹, 等. 鸦胆子苦醇通过RhoA/ROCK1信号通路抑制人结肠癌细胞HCT-116的侵袭和迁移[J]. *中国药理学通报*, 2021, 37(10):1360-1365.
- [27] 张奇峰. 鸦胆子油乳剂对人胃癌细胞株HGC-27细胞迁移和侵袭的体外实验研究[J]. *中国民康医学*, 2016, 28(7): 52-54.
- [28] 史艳芬, 李晶, 李玉林, 等. 鸦胆子乙醇提取物对血小板源性生长因子受体介导细胞迁移的抑制作用[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2009, 35(4):608-611.
- [29] PAN P, YANG B X, GE X L. Brucea javanica seed oil enhances the radiosensitivity of esophageal cancer by inhibiting hypoxia-inducible factor 1 α , in vitro and in vivo[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(3):3870-3875.
- [30] QIU Z H, ZHANG W W, ZHANG H H, et al. Brucea javanica oil emulsion improves the effect of radiotherapy on esophageal cancer cells by inhibiting cyclin D1-CDK4/6 axis[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(20): 2463-2472.
- [31] 王松, 王婷, 蒋刚. 中药调控Nrf2通路发挥肿瘤放射治疗增敏作用的研究进展[J]. *中国药业*, 2020, 29(15):1-5.
- [32] CHEN Z, ZHOU Z, HU Z, et al. Effect of FOLFOX₄ combined with Brucea javanica emulsion on VEGF in patients with gastric cancer [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(1):1079-1083.
- [33] DEIVENDRAN S, MARZOOK K H, RADHAKRISHNA PILLAI M. The role of inflammation in cervical cancer[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2014, 816:377-399.
- [34] BALASUBRAMANIAM S D, BALAKRISHNAN V, OON C E, et al. Key molecular events in cervical cancer development[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2019, 55(7):384.
- [35] 孙静莉, 任威, 杨丽娜, 等. 鸦胆子素D对高危型HPV 16感染细胞的增殖抑制作用及对HPV16 E6、HPV 16 E7 mRNA表达的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32(18):4526-4529.

收稿日期:2024-05-23

*基金项目:黑龙江省自然科学基金面上项目(H2015026); 黑龙江省博士后面上项目(LBH-Z24287)。

作者简介:亓丁(1995—),女,博士学位,在站博士后,主治医师。研究方向:宫颈癌的中医药防治。

△通讯作者:刘丽(1966—),女,博士学位,博士研究生导师,主任医师。研究方向:宫颈癌的中医药防治。Email: Liuliyouxian2008@163.com。