

中医药干预 MAPK/NF- κ B 信号通路调控肿瘤作用机制的研究进展

王鲁娇^{1,2}, 司文涛^{2*}

(1. 山东中医药大学, 济南 250355;

2. 烟台市中医医院, 山东烟台 264013)

[摘要] 恶性肿瘤是我国的重大疾病之一,严重危害国民身体健康。手术、放疗、化疗、靶向治疗和免疫治疗是恶性肿瘤的主要治疗手段。随着精准医学的发展,靶向抗肿瘤药物受到研究者的广泛关注并逐步应用于临床治疗。丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)/核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路在肿瘤的发生发展中具有重要作用,参与调控肿瘤免疫微环境,细胞侵袭和迁移,细胞增殖,细胞凋亡,细胞耐药等作用机制,因而靶向调控 MAPK/NF- κ B 信号通路的关键效应分子也成为肿瘤治疗的潜在靶点之一。在我国中医药已成为肿瘤治疗方案中非常重要的有机组成部分,能够“多成分、多效应、多靶点、多通路”地发挥抗肿瘤作用,在肿瘤治疗中显示出良好的临床疗效。通过查阅近年来的国内外文献发现,中药单体、中药药对和中药复方能够通过干预 MAPK/NF- κ B 信号通路,促进细胞凋亡,抑制细胞增殖,阻滞细胞周期,抑制肿瘤侵袭和转移,抑制肿瘤干细胞特性,提高免疫功能和逆转肿瘤多药耐药等,发挥抗肿瘤作用。然而尚未有学者对此进行系统梳理和阐述。因此,该文就近年来 MAPK/NF- κ B 信号通路调控肿瘤的作用机制进行阐述并总结中医药干预 MAPK/NF- κ B 信号通路治疗肿瘤的研究进展,以期抗肿瘤中药的临床应用、药物研发和深层次机制研究提供参考及理论依据。

[关键词] 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK); 核转录因子- κ B(NF- κ B); 中医药; 肿瘤; 作用机制

[中图分类号] R2-0;R22;R242;R285.5;R273 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2024)21-0262-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20241127 **[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://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20240407.1446.006>

[网络出版日期] 2024-04-08 17:30:11

Traditional Chinese Medicine Treats Tumors via MAPK/NF- κ B Signaling Pathway: A Review

WANG Lujiao^{1,2}, SI Wentao^{2*}

(1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Jinan 250355, China;

2. Yantai Hospital of TCM, Yantai 264013, China)

[Abstract] Malignant tumors, a group of serious diseases in China, endangers the health of the people. They are mainly treated by surgery, radiotherapy, chemotherapy, targeted therapy, and immunotherapy. With the development of precision medicine, targeted anti-tumor drugs have garnered increasing attention from researchers and gradually applied in clinical treatment. The mitogen-activated protein kinase (MAPK)/nuclear factor- κ B (NF- κ B) signaling pathway plays a key role in the occurrence and development of tumors, participating in the regulation of tumor microenvironment and the invasion, migration, proliferation, apoptosis, and drug resistance of tumor cells. Therefore, the key effectors targeting the regulation of the MAPK/NF- κ B signaling pathway have become potential targets for the treatment of tumors. In China, traditional Chinese medicine (TCM) has become a key approach of tumor treatment since it can exert anti-tumor effects in a multi-

[收稿日期] 2024-02-28

[基金项目] 国家中医药管理局科技司共建科技项目(GZYKJSSD2023017);齐鲁中医药优势专科集群建设项目(肿瘤科)(鲁卫函[2022]46号);山东省中医药科技项目(2021M091);烟台市科技计划项目(2023YD016)

[第一作者] 王鲁娇,在读硕士,住院医师,从事中医、中西医结合肿瘤研究,E-mail:1444017073@qq.com

[通信作者] * 司文涛,博士,副主任医师,从事中医、中西医结合肿瘤研究,E-mail:win45t@163.com

component, multi-effect, multi-target, and multi-pathway manner, demonstrating definite clinical efficacy in tumor treatment. The available studies published in recent years have shown that the active components, herb pairs, and compound prescriptions of TCM can play an anti-tumor role by interfering with the MAPK/NF- κ B signaling pathway, promoting apoptosis, inhibiting cell proliferation, blocking the cell cycle, inhibiting tumor invasion and metastasis and tumor stem cell characteristics, improving the immune function, and reversing tumor multi-drug resistance. However, a systematic review of the relevant studies remains to be conducted. This paper introduces the mechanism of tumor management via the MAPK/NF- κ B pathway and reviews the research progress in TCM treatment of tumors via this pathway in recent years, aiming to provide a theoretical basis for the clinical application of anti-tumor TCM, drug development, and in-depth mechanism research.

[Keywords] mitogen-activated protein kinase (MAPK); nuclear factor- κ B (NF- κ B); traditional Chinese medicine; tumor; mechanism

据国际癌症研究中心(IARC)统计,2020年全球新发肿瘤病例约1 930万例,其中中国新发肿瘤病例457万例,占全球的23.7%;全球肿瘤死亡病例近1 000万例,其中中国肿瘤死亡病例300万例,占全球的30%^[1-2],中国肿瘤新发病例和死亡病例位居全球之首,恶性肿瘤负担日益加重。因此,探索恶性肿瘤有效的治疗靶点、诊断和预后的生物标志物及明确的发生发展机制是肿瘤领域研究的重点^[3]。丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)/核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路参与氧化应激、炎症反应、细胞增殖、细胞凋亡及侵袭转移等肿瘤发生发展的过程^[4-5],靶向调控MAPK/NF- κ B信号通路成为肿瘤治疗的潜在靶点之一,其上下游的效应分子可能作为肿瘤诊断和预后的新型生物标志物^[6-7]。近年来,中医药在肿瘤治疗的全过程中发挥着越来越重要的作用^[8]。中药单体、中药药对和中药复方制剂具有多成分、多靶点、多通路的特点,在肿瘤治疗中发挥着独特的优势,成为肿瘤研究领域的热点之一。本课题组发现知柏地黄丸可能通过调控MAPK和NF- κ B等信号通路,治疗乳腺癌内分泌耐药,防止肿瘤的转移和复发^[9]。但目前尚未有研究对中药靶向MAPK/NF- κ B信号通路调控肿瘤进行系统梳理。因此,本文就近5年MAPK/NF- κ B信号通路调控肿瘤的分子机制及中药干预MAPK/NF- κ B信号通路治疗肿瘤等方面的研究作一综述。

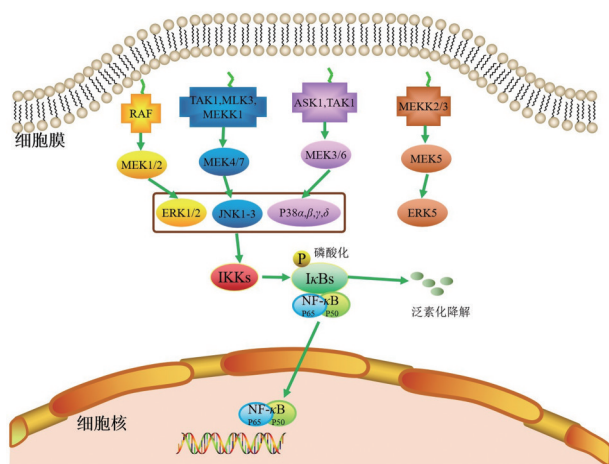
1 MAPK/NF- κ B信号通路的概述

MAPK是一类丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶,在接收到细胞因子、神经递质、激素、细胞应激及细胞黏附等刺激后能够被激活,将信号转移至细胞核内^[10]。MAPK信号通路由4种主要的亚族构成,其中包括细胞外信号调节激酶(ERK)、c-Jun氨基末端激酶(JNK)、p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)和细

胞外信号调节激酶5(ERK5),其激活严格遵循高度保守的三级激酶“级联”激活方式,即MAPK激酶的激酶-MAPK激酶-MAPK^[11]。MAPK信号通路的4种亚族可以由不同的刺激因素激活,形成不同的转导通路,激活不同的转录因子,介导不同的生物学效应,但这几条通路存在广泛的串话调节,从而导致通路间产生相互协同或抑制作用^[12]。MAPK通路是机体细胞众多信号转导通路的中转站,参与细胞增殖、氧化应激、炎症反应和细胞凋亡等多种重要的生理过程^[4]。NF- κ B是细胞内重要的核转录因子,其家族包括NF- κ B₁(又称p50)、NF- κ B₂(又称p52)、RelA(又称p65)、RelB和c-Rel,存在最多的形式是异源二聚体p65和p50^[13]。NF- κ B信号通路可以通过病毒蛋白表达、激酶激活、细胞因子过量产生、细胞表面受体失调等多种因素被激活^[14],主要参与炎症反应、免疫应答、细胞增殖和侵袭转移等生命过程^[5]。NF- κ B是MAPK的下游信号分子,NF- κ B主要受MAPK信号通路中的细胞外信号调节激酶1/2(ERK1/2)、c-Jun氨基末端激酶1/2/3(JNK1/2/3)和p38 MAPK(包括p38 α 、p38 β 、p38 γ 、p38 δ)3个亚族的调控,通过三级激酶“级联”激活的方式将胞外信号传导至胞内,促进NF- κ B的抑制蛋白(I κ Bs)(包括I κ B α 、I κ B β 、I κ B ϵ)的磷酸化和泛素化降解,暴露出NF- κ B的核定位序列,易位到细胞核内,激活NF- κ B通路,启动靶基因的转录和表达^[11, 15-17],参与调控肿瘤的发生发展。MAPK/NF- κ B经典信号通路机制示意图1。

2 MAPK/NF- κ B信号通路在肿瘤中的作用机制

MAPK/NF- κ B信号通路在肿瘤的发生发展中发挥着重要作用,通过干预此通路能够调控肿瘤免疫微环境,细胞侵袭和迁移,细胞增殖,细胞凋亡,细胞耐药等作用机制,发挥抗肿瘤作用。



注: RAF、MAPK 激酶的激酶包括丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶; TAK1、转化生长因子- β 激活激酶 1; MLK3、混合谱系激酶 3; ASK1、凋亡信号调节激酶 1; MEK1/2/3、丝裂原活化蛋白激酶激酶 1/2/3; MEK1/2/3/4/5/6/7、MAPK 激酶包括丝裂原活化的细胞外信号调节激酶 1/2/3/4/5/6/7; MAPK 包括 ERK1/2, JNK1/2/3, P38 α / β / γ / δ , ERK5

图1 MAPK/NF- κ B 经典信号通路机制

Fig. 1 MAPK/NF- κ B classical signaling pathway

2.1 调控肿瘤免疫微环境 肿瘤免疫抑制微环境是肿瘤微环境中的复杂免疫抑制网络,由抑制免疫细胞的募集、增殖、分化和效应功能的各种免疫抑制细胞亚群、分泌物和信号组成^[18]。免疫抑制细胞通常包括 T 细胞群、自然杀伤细胞、树突状细胞、肿瘤相关巨噬细胞、肿瘤相关中性粒细胞、髓源性抑制细胞和 B 细胞^[19]。实验表明,褪黑素作用于胃瘤小鼠后, T 细胞表面受体活性增加, T 细胞活化能力得以增强, T 细胞活化后主要分化为辅助性 T 细胞(Th)1、Th2、Th17 细胞,这些细胞分泌肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素(IL)-2、IL-4、IL-6、IL-10 等细胞因子增加,使其下游 L 型氨基酸转运载体(LAT)、p-JNK、Ets 转录因子-1(Elk-1)、NF- κ B、p38 蛋白表达发生变化,引起小鼠体内 MAPK、NF- κ B 通路的改变,发挥肿瘤免疫调节和抗肿瘤作用^[20]。IL-35 主要是通过异常激活信号传导及转录激活因子 1(STAT1)/信号传导及转录激活因子 3(STAT3)和抑制 p38 MAPK/NF- κ B 信号通路来抑制树突状细胞的成熟和功能,导致肿瘤的免疫逃逸和肿瘤的进展^[21]。

2.2 调控肿瘤细胞侵袭和迁移 侵袭和迁移是恶性肿瘤的重要特征之一^[22]。MAPK 和 NF- κ B 信号通路参与调节肿瘤细胞侵袭和迁移^[5, 23]。WANG 等^[24]研究发现 TNF- α 通过激活 p38 MAPK, 磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt) 2 条平行信号支路后,刺激下游 NF- κ B p65 的入核磷酸化,激活

CXC 趋化因子配体 10(CXCL10)的转录,上调结肠癌细胞 CXCL10 的表达,并与自身高表达的 CXC 趋化因子受体 3(CXCR3)结合,促进体外结肠癌细胞的迁移和侵袭。LIAO 等^[25]发现转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)与 TNF- α 协同促进 TGF- β 受体(T β Rs)的上调,从而诱导 TAK1 的持续激活及下游 Smad2/3、NF- κ B 和 MAPK 信号通路的激活,从而促进乳腺癌细胞上皮细胞-间充质转化(EMT)和侵袭性。

2.3 调控肿瘤细胞增殖 p38 MAPK 作为 MAPK 信号通路中的重要通路之一,对调节肿瘤细胞增殖有重要意义^[4]。NF- κ B 信号通路在肿瘤细胞增殖中也发挥着重要作用^[26]。WU 等^[27]证实乐伐替尼通过诱导蛋白激酶 C- δ (PKC- δ)和 p38 MAPK 的失活,抑制 NF- κ B 信号传导,从而抑制肝癌的增殖能力。磷酸鞘氨醇裂解酶 1(SGPL1)在神经胶质瘤组织中高表达并与生存预后呈负相关,可以调控 p38 MAPK、ERK、STAT3 及 NF- κ B p65 等细胞增殖信号通路,影响神经胶质瘤细胞的增殖,提示 SGPL1 可能是一个潜在的肿瘤标志物和治疗分子靶点^[7]。

2.4 调控肿瘤细胞凋亡 细胞凋亡在肿瘤的发生发展中具有重要意义,靶向细胞凋亡的治疗手段是抗肿瘤的 strategy 之一^[28]。近年来,很多研究发现,MAPK 和 NF- κ B 信号通路参与调控肿瘤细胞凋亡^[29-30]。ZARREDAR 等^[6]研究表明小干扰 RNA(siRNA)和 NF- κ B 抑制剂能够特异性敲低 Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物(KRAS)和 p38 α 的表达,抑制 NF- κ B,从而协同抑制细胞增殖并诱导肿瘤细胞凋亡。研究发现,右美托咪定抑制人结肠癌细胞 Caco2 的增殖,并促进其凋亡,其分子机制可能与抑制 p38 MAPK/NF- κ B 信号通路有关^[31]。

2.5 调控肿瘤细胞耐药 多药耐药(MDR)是指肿瘤细胞对具有不同结构和作用机制的多种化疗药物的耐药性,是肿瘤患者治疗失败和复发的主要原因^[32],因此,亟需有效的治疗手段逆转耐药。CHEN 等^[33]研究发现趋化因子配体 20(CCL20)能够激活 p38 MAPK/NF- κ B 和蛋白激酶 C(PKC)/NF- κ B 信号通路,上调 ATP 结合盒亚家族 B 成员 1(ABCB1)基因的表达水平,促进药物排出肿瘤细胞,降低胞内药物丰度,导致三阴乳腺癌细胞化疗耐药。由此,通过靶向 CCL20 或者 p38 MAPK/NF- κ B 和 PKC/NF- κ B 信号通路能够提高三阴乳腺癌的化疗敏感性。

3 中医药干预 MAPK/NF- κ B 信号通路治疗肿瘤

3.1 中药单体

3.1.1 黄酮类 黄酮类化合物是以色酮环和苯环

为基本母核的一类化合物的总称,具有抗炎、抗癌、抗菌等生物活性^[34-35]。从中药中提取的黄酮类化合物有黄芩素、新西兰牡荆苷Ⅱ、异甘草素、甘草苷、异荭草素、毛蕊异黄酮、扁柏双黄酮、木犀草素及芒柄花黄素等,通过调节 MAPK/NF- κ B 信号通路,发挥促进肿瘤内源性途径(线粒体途径)或外源性途径(死亡受体途径)的细胞凋亡,阻滞细胞周期,抑制细胞增殖和逆转肿瘤细胞耐药等治疗肿瘤的作用。黄芩素可通过抑制 p38 MAPK 通路和 NF- κ B 信号通路,下调乳腺癌耐药蛋白(BCRP)表达,有效逆转人乳腺癌耐药株 MCF-7/MX 细胞的 MDR^[36]。新西兰牡荆苷Ⅱ能升高 Bax/Bcl-2,胱天蛋白酶-8(Caspase-8), p38 MAPK, ERK, JNK, NF- κ B mRNA 表达,表明新西兰牡荆苷Ⅱ可能通过 MAPK/NF- κ B 通路和 Bax/Bcl-2, Caspase 途径诱导肝癌 HepG2 细胞发生凋亡效应^[37]。WANG 等^[38]发现异甘草素通过增加细胞内活性氧(ROS)水平调控 MAPK/STAT3/NF- κ B 信号通路,导致肝癌 HepG2 细胞发生 G₂/M 期周期阻滞,最终诱导细胞发生线粒体依赖性凋亡。另一研究发现,甘草苷亦可通过 ROS 介导的 HepG2 细胞中的 MAPK/Akt/NF- κ B 信号通路诱导细胞发生 G₂/M 期周期阻滞和线粒体依赖性凋亡^[39]。XU 等^[40]发现异荭草素通过 ROS 介导的 MAPK/STAT3/NF- κ B 信号通路诱导肺癌 A549 细胞发生 G₂/M 期周期阻滞和线粒体依赖性凋亡。ZHANG 等^[41]发现毛蕊异黄酮通过 ROS 介导的 MAPK/STAT3/NF- κ B 信号通路,诱导胃癌细胞发生 G₀/G₁ 期周期阻滞,诱导细胞凋亡,从而发挥其抗胃癌功能。QIN 等^[42]发现扁柏双黄酮通过激活 JNK/p38 MAPK 信号通路和抑制 NF- κ B 活性,诱导慢性髓系白血病细胞 Caspase 依赖性细胞凋亡。YANG 等^[43]发现木犀草素诱导 miR-6809-5p 过表达或者下调脂筏标志性蛋白 1(FLOT1)表达,使肝细胞癌细胞中的 ERK1/2、p38、JNK 和 NF- κ B(p65)失活,从而抑制肝细胞癌细胞的增殖和诱导细胞凋亡。OH 等^[44]发现芒柄花黄素通过抑制人头颈部鳞状细胞癌 FaDu 细胞中 MAPK 及 NF- κ B 信号通路,通过内源性和外源性凋亡途径诱导肿瘤细胞凋亡。

3.1.2 萜类 萜类化合物是由甲戊二羧酸衍生且分子骨架以异戊二烯单元为基本结构单元的化合物及其衍生物,可分为单萜、倍半萜、二萜、三萜、四萜、多萜等类型,具有抗炎、抗肿瘤、抗病毒、防治心脑血管疾病等生物活性^[45]。榄香烯、土木香内酯、熊果酸、莪术酮、18 β -甘草次酸、百里醌及玉米黄素

等中药中提取的萜类化合物,主要通过干预 MAPK/NF- κ B 信号通路,诱导肿瘤细胞凋亡,抑制转移和侵袭,抑制肿瘤细胞增殖,阻滞细胞周期,改善肿瘤细胞耐药和抑制肿瘤细胞干细胞特性,进而发挥抗肿瘤作用。如 β -榄香烯能够抑制三阴性乳腺癌 MDA-MB-231 细胞增殖,加速细胞凋亡和抑制细胞干细胞特性的功能,可能是通过下调通路的关键蛋白 Akt、ERK、p38 MAPK、p65 的磷酸化水平,抑制 ERK/p38 MAPK 通路及 NF- κ B 信号通路实现的^[46]。在多发性骨髓瘤的治疗中,榄香烯联合硼替佐米能发挥较单一应用榄香烯或硼替佐米更强的抗肿瘤作用,这一作用可能与氧化应激调控 p38 MAPK/NF- κ B 信号通路,进而诱导多发性骨髓瘤细胞发生凋亡有关^[47]。LIU 等^[48]研究发现土木香内酯通过激活 p38 MAPK 通路和抑制 NF- κ B 信号通路,诱导肺癌细胞系 NCI-H1299 和 Anip973 的凋亡并抑制其迁移。此外,HE 等^[49]表明土木香内酯抑制胃癌细胞增殖,诱导细胞凋亡及抑制菌落形成、迁移和侵袭的抗癌作用,可能与激活 p38 MAPK 通路和抑制 NF- κ B 通路有关。熊果酸通过激活 p38 MAPK、抑制 STAT3/NF- κ B 信号通路,抑制 22Rv1 细胞的增殖,促进肿瘤细胞凋亡,治疗前列腺癌内分泌耐药,为晚期耐药性前列腺癌的治疗提供新的思路^[50]。ZHENG 等^[51]发现莪术酮通过诱导细胞凋亡、降低线粒体膜电位、增加活性氧生成、抑制 ERK/MAPK 和 NF- κ B 信号通路等途径,发挥其对吉西他滨耐药的肺癌 H69AR 细胞株的抗癌作用。LUO 等^[52]发现 18 β -甘草次酸通过调控 ROS/MAPK/STAT3/NF- κ B 信号通路,诱导 A549 肺癌细胞凋亡和 G₂/M 细胞周期阻滞并抑制迁移,发挥抗肺癌的作用。ZHAO 等^[53]发现百里醌通过抑制 NF- κ B 信号通路,促进细胞凋亡,抑制侵袭和转移,增加化学敏感性及通过激活 JNK 和 p38 MAPK 通路诱导细胞凋亡,从而发挥抗胰腺癌的作用。SHENG 等^[54]发现玉米黄素通过上调细胞内 ROS 水平,激活 JNK 和 p38 MAPK,抑制 ERK,及抑制 NF- κ B 和 Akt/STAT3 信号通路,上调活化的 Caspase-3 和 DNA 修复酶 PARP 的表达水平,通过线粒体途径诱导胃癌 AGS 细胞凋亡。

3.1.3 多糖类 多糖类化合物是由醛基和酮基通过苷键连接的高分子聚合物,具有抗肿瘤、免疫调节、抗病毒等生物活性^[55]。研究表明,中药中提取的多糖类化合物包括阿里红多糖、灵芝多糖、树舌子多糖 GAP-3S 及新型阿拉伯半乳聚糖 LRP1-S2 等,通过干预 MAPK/NF- κ B 信号通路,促进肿瘤细

胞凋亡和调节肿瘤免疫微环境,发挥抗肿瘤的作用。如动物实验发现,阿里红多糖可抑制S180荷瘤小鼠肿瘤生长,调节荷瘤小鼠血清细胞因子含量,其机制与激活MAPK/NF- κ B信号通路有关^[56]。LI等^[57]研究发现,灵芝多糖通过激活MAPK信号通路,增加了丝裂原活化蛋白激酶激酶(MEK)和ERK的磷酸化,提高I κ B α 和p65的磷酸化水平,从而激活下游NF- κ B信号通路,促进巨噬细胞向M1表型极化,抑制巨噬细胞向M2表型极化,提高巨噬细胞的吞噬活性,抑制肝细胞癌的生长。研究证实,树舌子多糖GAP-3S通过激活MAPK/NF- κ B信号通路,启动相关基因转录表达,启动细胞程序性死亡,活化线粒体途径,诱导乳腺癌MCF-7细胞凋亡^[58]。HE等^[59]发现黑果枸杞提取的新型阿拉伯半乳聚糖LRP1-S2抑制p38 MAPK/NF- κ B和糖原合成酶激酶3 β (GSK-3 β)/ β -连环蛋白(β -catenin)信号通路,诱导胰腺癌细胞系BxPC-3的凋亡,发挥抗胰腺癌活性。

3.1.4 生物碱类 生物碱是一类含氮的碱性有机化合物,可分为有机胺类、吡咯烷类、吡啶类、异喹啉类和吲哚类等,具有抗菌、抗病毒、抗肿瘤、抗氧化、抗炎、抗多药耐药等药理学特性^[60]。粉防己碱、华蟾素和钩吻素子等中药中的生物碱类化合物,通过调控MAPK/NF- κ B信号通路,发挥促进肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤细胞增殖和抑制肿瘤侵袭和转移等抗肿瘤特性。WU等^[61]发现粉防己碱显著抑制鼻咽癌细胞系NPC-TW 039的迁移和侵袭,其机制可能与抑制Ras/p38 MAPK信号通路,下调NF- κ B表达,诱导基质金属蛋白酶(MMP)-2和MMP-9表达降低,抑制RhoA信号通路有关。华蟾素使食管癌细胞KYSE-70产生过量ROS,ROS会激活MAPK信号通路和抑制NF- κ B信号通路,下调Bcl-2表达,上调Bax表达,诱导肿瘤细胞凋亡^[62]。YUAN等^[63]发现钩吻素子通过促进ROS过量产生,抑制NF- κ B和ERK/p38 MAPK信号通路,抑制肝细胞癌细胞增殖,促进细胞凋亡。

3.1.5 酚类 酚类化合物是一类广泛存在于植物体内的次生代谢产物,具有抗氧化、抑菌、抗炎、抗病毒、抗肿瘤、调节脂质代谢等药理活性^[64]。姜黄素通过调控MAPK/NF- κ B信号通路,诱导细胞凋亡和抑制转移和侵袭,发挥抗肿瘤活性。ZHU等^[65]发现姜黄素通过激活p38和JNK信号通路,抑制ERK和NF- κ B信号通路诱导人单核细胞白血病SHI-1细胞的凋亡,降低了基质金属蛋白酶-2(MMP-2)和基质金属蛋白酶-9(MMP-9)mRNA转录和蛋白表达,

抑制白血病的侵袭和转移。HSIAO等^[66]发现紫檀芪可以抑制脂肪细胞条件培养基(aCM)激活的PI3K、Akt、p38 MAPK、ERK和JNK 1/2信号通路,抑制下游的NF- κ B、 β -catenin和过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (PPAR- γ),下调血管内皮生长因子(VEGF)、MMP-2、MMP-9、TNF- α 和脂肪酸结合蛋白5(FABP5)基因表达来抑制细胞迁移,从而缓解肥胖诱导的结直肠癌转移。

3.1.6 皂苷类 皂苷类化合物是一类苷元为三萜或甾烷类的糖苷类化合物,具有抗氧化、抗炎、抗癌、免疫调节和保护神经等药理活性^[67]。人参皂苷protopanaxatriol(PPT)和绞股蓝皂苷L等中药中的皂苷类化合物,通过干预MAPK/NF- κ B信号通路,发挥诱导细胞凋亡、抑制细胞增殖和逆转肿瘤耐药等抗肿瘤作用。研究证实,人参皂苷PPT与紫杉醇联合使用可能通过抑制白细胞介素-1受体相关激酶1(IRAK1)/NF- κ B和p38信号通路,抑制炎症反应,诱导细胞凋亡,抑制肿瘤干细胞相关基因的表达和肿瘤球的形成,发挥逆转三阴性乳腺癌紫杉醇耐药的作用^[68]。MA等^[69]发现绞股蓝皂苷L能够激活p38 MAPK和ERK通路及NF- κ B通路诱导肿瘤衰老,抑制肝癌和食管癌细胞的增殖。

3.1.7 其他 中药中提取出的蒽醌类、木脂素类、香豆素类、咕吨酮类和有机酸类化合物,亦能通过调节MAPK/NF- κ B信号通路发挥抗肿瘤作用。如ZANG等^[70]发现蒽茜素通过ROS介导的乳腺癌细胞中的MAPK/STAT3/NF- κ B信号通路诱导细胞发生G₂/M期周期阻滞和线粒体依赖性凋亡。LI等^[71]发现五味子乙素通过抑制NF- κ B和p38 MAPK信号通路的激活,抑制大细胞肺癌细胞侵袭、转移、EMT和肿瘤干细胞特性。研究表明,瑞香素主要通过JNK/MAPK通路来抑制下游STAT3和NF- κ B通路的激活,从而抑制肺腺癌A549细胞的增殖、克隆形成、迁移和侵袭^[72]。研究发现,异藤黄宁通过抑制局部黏着斑激酶(FAK)、PKC和p38 MAPK,进而诱导I κ B α 表达并抑制NF- κ B p65的核易位,从而导致胆管癌细胞中MMP-2、尿激酶型纤溶酶原激活物(uPA)和环氧合酶-2(COX-2)表达下调,抑制胆管癌细胞迁移和侵袭能力^[73]。LIN等^[74]发现蜂王浆酸通过调控ROS介导的MAPK、STAT3、NF- κ B和TGF- β_1 信号通路,诱导A549人肺癌细胞凋亡和细胞周期阻滞。中药单体调控MAPK/NF- κ B信号通路抗肿瘤的作用机制,见增强出版附加材料。

3.2 中药药对及复方制剂 近年来,研究显示,中

药药对白花蛇舌草和半枝莲、黄芪和芍药及中药复方制剂复方苦参注射液、八宝丹等,主要通过抑制MAPK/NF- κ B信号通路,抑制肿瘤细胞增殖,诱导凋亡,改善恶病质中的肌肉萎缩,发挥抗肿瘤的作用。LV等^[75]发现白花蛇舌草和半枝莲通过抑制MAPK/NF- κ B信号通路,抑制NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3)的表达,从而抑制非小细胞肺癌的增殖,诱导肿瘤细胞凋亡。LEE等^[76]发现黄芪和芍药可能通过抑制p38 MAPK和NF- κ B信号通路,降低TNF- α 、肿瘤坏死因子相关的细胞凋亡弱诱导剂(TWEAK)和IL-6等炎症因子的表达,抑制结肠癌C26荷瘤小鼠的恶病质模型中的肌肉萎缩。有研究采用网络药理学结合GEO基因芯片分析,预测复方苦参注射液(苦参、土茯苓)治疗宫颈癌的主要化合物有苦参碱、槐定碱、苦参醇等,这些化合物通过作用于骨桥蛋白(OPN)、MMP-9、沉寂信息调节因子(SIRT1)等靶标及调节PI3K/Akt、p38 MAPK、NF- κ B等信号通路发挥抗宫颈癌作用^[77]。SHANG等^[78]研究发现八宝丹通过抑制NF- κ B和MAPK信号通路,调节内源性和外源性凋亡途径,诱导胃癌AGS和MGC80-3细胞凋亡。中药药对及复方制剂调控MAPK/NF- κ B信号通路调控肿瘤作用机制,见增强出版附加材料。

4 总结与展望

综上,本研究阐述了MAPK/NF- κ B信号通路调控肿瘤的作用机制,并对中药干预MAPK/NF- κ B信号通路治疗肿瘤的研究进行全面总结,有助于探索MAPK/NF- κ B信号通路抗肿瘤的深层次分子机制,有利于更好地指导临床用药,为中医药治疗肿瘤提供更多切实的依据。MAPK/NF- κ B信号通路是一个复杂的调控网络,上下游效应靶点众多。尽管各项研究结果均靶向调控MAPK/NF- κ B通路,但是在多系统、多类型的肿瘤组织中,接受到不同的刺激因素,产生不同的调节作用,或抑制MAPK/NF- κ B,或激活MAPK/NF- κ B,或激活MAPK、抑制NF- κ B,或与其他通路相互作用,调控肿瘤细胞增殖、凋亡、细胞周期、侵袭和迁移、耐药、免疫功能等,发挥抗肿瘤作用。中药具有“多成分、多靶点、多通路、双向调节”的特征,在调控MAPK/NF- κ B信号通路抗肿瘤方面具有较大潜力。体内外实验显示,中药中黄酮类、萜类、多糖类、生物碱类等各种单体,黄芪和芍药等中药药对和八宝丹等中药复方制剂,通过调控该通路发挥抑制肿瘤作用。但是,目前的研究仍有不足之处,一方面,大部分MAPK/NF- κ B通路

调控肿瘤的研究局限于细胞实验或动物实验,缺乏足够的临床试验证据来支持其有效性和安全性,制约研究成果的临床转化和应用。另一方面,中药调控MAPK/NF- κ B通路治疗肿瘤的研究多以中药单体为主,中药药对和复方制剂的相关研究较少,缺乏整体观念与辨证论治的中医基本理论指导,忽视了祖国医学组方配伍的整体作用和特色优势。总之,在今后研究中,应当加强基础研究与临床实践的紧密结合,开展更多高质量、大规模、多中心的临床试验,加快科研成果的临床转化;更加重视中药复方的研究,深入探讨中药组方配伍原则的依据,充分发挥中医药在治疗肿瘤中的优势和潜力。

[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: Can J Clin, 2021, 71 (3): 209-249.
- [2] QIU H, CAO S, XU R. Cancer incidence, mortality, and burden in China: A time-trend analysis and comparison with the United States and United Kingdom based on the global epidemiological data released in 2020 [J]. Cancer Commun (Lond), 2021, 41(10): 1037-1048.
- [3] DE CASTRO S A C, JUNIOR A, SOARES P, et al. Molecular biology as a tool for the treatment of cancer [J]. Clin Exp Med, 2018, 18(4): 457-464.
- [4] SUN Y, LIU W Z, LIU T, et al. Signaling pathway of MAPK/ERK in cell proliferation, differentiation, migration, senescence and apoptosis [J]. J Recept Signal Transduct Res, 2015, 35(6): 600-604.
- [5] TONG L, YUAN Y, WU S. Therapeutic microRNAs targeting the NF-kappa B signaling circuits of cancers [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2015, 81: 1-15.
- [6] ZARREDAR H, PASHAPOUR S, FARAJNIA S, et al. Targeting the KRAS, p38 α , and NF- κ B in lung adenocarcinoma cancer cells: The effect of combining RNA interferences with a chemical inhibitor [J]. J Cell Biochem, 2019, 120(6): 10670-10677.
- [7] 曾建玲, 刘朝晖, 谭风华, 等. SGPL1在神经胶质瘤组织中的表达及其对细胞增殖和凋亡的影响 [J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(8): 1420-1427.
- [8] 裴晓华, 彭艳梅. 中医药治疗恶性肿瘤70年 [J]. 中国肿瘤外科杂志, 2019, 11(5): 305-308.
- [9] 王鲁娇, 李育林, 王文, 等. 基于网络药理学探究知柏地黄丸治疗乳腺癌内分泌耐药的作用机制 [J]. 现

- 代药物与临床, 2024, 39(1): 69-80.
- [10] CHEN Z, GIBSON T B, ROBINSON F, et al. MAP kinases[J]. Chem Rev, 2001, 101(8): 2449-2476.
- [11] RAMAN M, COBB M H. MAP kinase modules: Many roads home[J]. Curr Biol, 2003, 13(22): R886-R888.
- [12] 陈建勇, 王聪, 王娟, 等. MAPK 信号通路研究进展[J]. 中国医药科学, 2011, 1(8): 32-34.
- [13] JOYCE D, ALBANESE C, STEER J, et al. NF-kappaB and cell-cycle regulation: The cyclin connection[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2001, 12(1): 73-90.
- [14] PRASAD S, RAVINDRAN J, AGGARWAL B B. NF-kappaB and cancer: How intimate is this relationship[J]. Mol Cell Biochem, 2010, 336(1/2): 25-37.
- [15] ISRAËL A. The IKK complex: An integrator of all signals that activate NF-kappaB? [J]. Trends Cell Biol, 2000, 10(4): 129-133.
- [16] KARIN M, BEN-NERIAH Y. Phosphorylation meets ubiquitination: The control of NF-[kappa]B activity[J]. Annu Rev Immunol, 2000, 18: 621-663.
- [17] GUO Q, JIN Y, CHEN X, et al. NF- κ B in biology and targeted therapy: New insights and translational implications[J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1): 53.
- [18] LIU Z, ZHOU Z, DANG Q, et al. Immunosuppression in tumor immune microenvironment and its optimization from CAR-T cell therapy[J]. Theranostics, 2022, 12(14): 6273-6290.
- [19] BALTA E, WABNITZ G H, SAMSTAG Y. Hijacked immune cells in the tumor microenvironment: Molecular Mechanisms of immunosuppression and cues to improve T cell-based immunotherapy of solid tumors[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(11).
- [20] 张咪. NF- κ B、MAPK 通路介导褪黑素对胃荷瘤小鼠 T 细胞活化的影响[D]. 福州: 福建医科大学, 2018.
- [21] 陈茜. 乳腺肿瘤细胞通过表达抑制性分子 CTLA-4 和分泌 IL-35 促进肿瘤演进和免疫逃逸[D]. 济南: 山东大学, 2018.
- [22] HANAHAN D, WEINBERG R A. Hallmarks of cancer: The next generation[J]. Cell, 2011, 144(5): 646-674.
- [23] KRUEGER J S, KESHAMOUNI V G, ATANASKOVA N, et al. Temporal and quantitative regulation of mitogen-activated protein kinase (MAPK) modulates cell motility and invasion[J]. Oncogene, 2001, 20(31): 4209-4218.
- [24] WANG Z, AO X, SHEN Z, et al. TNF- α augments CXCL10/CXCR3 axis activity to induce epithelial-mesenchymal transition in colon cancer cell[J]. Int J Biol Sci, 2021, 17(11): 2683-2702.
- [25] LIAO S J, LUO J, LI D, et al. TGF- β_1 and TNF- α synergistically induce epithelial to mesenchymal transition of breast cancer cells by enhancing TAK1 activation[J]. J Cell Commun Signal, 2019, 13(3): 369-380.
- [26] KARIN M. NF-kappaB as a critical link between inflammation and cancer [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2009, 1(5): a141.
- [27] WU C H, HSU F T, CHAO T L, et al. Revealing the suppressive role of protein kinase C delta and p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK)/NF- κ B axis associates with lenvatinib-inhibited progression in hepatocellular carcinoma *in vitro* and *in vivo* [J]. Biomed Pharmacother, 2022, 145: 112437.
- [28] CARNEIRO B A, EL-DEIRY W S. Targeting apoptosis in cancer therapy[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2020, 17(7): 395-417.
- [29] 李明, 李毅平, 时敬国, 等. 替莫唑胺、全反式维甲酸联合放疗抗脑胶质瘤的研究[J]. 中华实验外科杂志, 2018, 35(2): 261-263.
- [30] SHI X, LI M, HUANG Q, et al. Monacolin K induces apoptosis of human glioma U251 cells by triggering ROS-mediated oxidative damage and regulating MAPKs and NF- κ B pathways [J]. ACS Chem Neurosci, 2023, 14(7): 1331-1341.
- [31] 文竹, 李军, 张永洪, 等. 右美托咪定对结肠癌细胞 p38 MAPK/NF- κ B 信号通路的影响[J]. 现代消化及介入诊疗, 2022, 27(3): 330-333.
- [32] 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.
- [33] CHEN W, QIN Y, WANG D, et al. CCL20 triggered by chemotherapy hinders the therapeutic efficacy of breast cancer [J]. PLoS Biol, 2018, 16(7): e2005869.
- [34] SINGH S, GUPTA P, MEENA A, et al. Acacetin, a flavone with diverse therapeutic potential in cancer, inflammation, infections and other metabolic disorders [J]. Food Chem Toxicol, 2020, 145: 111708.
- [35] MAHAMAT A, GBAWENG A, TAGATSING F M, et al. Two new flavones glycosides with antimicrobial activities from *Clerodendrum formicarum* Gürke

- (Lamiaceae) [J]. *Nat Prod Res*, 2021, 35 (6) : 951-959.
- [36] 付乃洁, 王畅, 朱迪颖, 等. 黄芩素对BCRP介导的人乳腺癌MCF-7/MX细胞多药耐药的逆转作用[J]. *中国药理学通报*, 2018, 34(6): 862-866.
- [37] 罗颖懿, 李运容, 雷霄熙, 等. 铁皮石斛共性黄酮类成分新西兰牡荆苷Ⅱ的体外抗氧化与诱导HepG2细胞凋亡的作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25 (1): 43-50.
- [38] WANG J R, LUO Y H, PIAO X J, et al. Mechanisms underlying isoliquiritigenin-induced apoptosis and cell cycle arrest via ROS-mediated MAPK/STAT3/NF- κ B pathways in human hepatocellular carcinoma cells[J]. *Drug Dev Res*, 2019, 80(4): 461-470.
- [39] WANG J R, LI T Z, WANG C, et al. Liquiritin inhibits proliferation and induces apoptosis in HepG2 hepatocellular carcinoma cells via the ROS-mediated MAPK/AKT/NF- κ B signaling pathway [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2020, 393 (10) : 1987-1999.
- [40] XU W T, SHEN G N, LI T Z, et al. Isoorientin induces the apoptosis and cell cycle arrest of A549 human lung cancer cells via the ROS-regulated MAPK, STAT3 and NF- κ B signaling pathways [J]. *Int J Oncol*, 2020, 57(2): 550-561.
- [41] ZHANG Y, ZHANG J Q, ZHANG T, et al. Calycosin induces gastric cancer cell apoptosis via the ROS-mediated MAPK/STAT3/NF- κ B pathway [J]. *Onco Targets Ther*, 2021, 14: 2505-2517.
- [42] QIN X, CHEN X, GUO L, et al. Hinokiflavone induces apoptosis, cell cycle arrest and autophagy in chronic myeloid leukemia cells through MAPK/NF- κ B signaling pathway[J]. *BMC Complement Med Ther*, 2022, 22(1): 100.
- [43] YANG P W, LU Z Y, PAN Q, et al. MicroRNA-6809-5p mediates luteolin-induced anticancer effects against hepatoma by targeting flotillin 1 [J]. *Phytomedicine*, 2019, 57: 18-29.
- [44] OH J S, KIM T H, PARK J H, et al. Formononetin induces apoptotic cell death through the suppression of mitogen-activated protein kinase and nuclear factor- κ B phosphorylation in FaDu human head and neck squamous cell carcinoma cells[J]. *Oncol Rep*, 2020, 43(2): 700-710.
- [45] 张建红, 刘琬菁, 罗红梅. 药用植物萜类化合物活性研究进展[J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2018, 20(3): 419-430.
- [46] 祝新平. β -榄香烯通过调控蛋白磷酸化对人三阴性乳腺癌MDA-MB-231细胞系抑制作用的研究[D]. 大连:大连医科大学, 2019.
- [47] 朱瑞芳, 郭东凯, 智慧, 等. ROS-NF- κ B-p38 MAPK通路探索榄香烯联合硼替佐米抗多发性骨髓瘤的机制研究[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2023, 28 (11): 1219-1226.
- [48] LIU J, YANG Z, KONG Y, et al. Antitumor activity of alantolactone in lung cancer cell lines NCI-H1299 and Anip973 [J]. *J Food Biochem*, 2019, 43 (9) : e12972.
- [49] HE Y, CAO X, KONG Y, et al. Apoptosis-promoting and migration-suppressing effect of alantolactone on gastric cancer cell lines BGC-823 and SGC-7901 via regulating p38 MAPK and NF- κ B pathways[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2019, 38(10): 1132-1144.
- [50] 周建甫, 殷振超, 陈炽炜, 等. 熊果酸抑制去势抵抗性前列腺癌22Rv1细胞生长的作用机制研究[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2022, 37(7): 527-531.
- [51] ZHENG T, CHEN H. Anticancer effects of curzerenone against drug-resistant human lung carcinoma cells are mediated via programmed cell death, loss of mitochondrial membrane potential, ROS, and blocking the ERK/MAPK and NF- κ B signaling pathway [J]. *J Buon*, 2019, 24 (3) : 907-912.
- [52] LUO Y H, WANG C, XU W T, et al. 18 β -Glycyrrhetic acid has anti-cancer effects via inducing apoptosis and G₂/M cell cycle arrest, and inhibiting migration of A549 lung cancer cells [J]. *Onco Targets Ther*, 2021, 14: 5131-5144.
- [53] ZHAO Z, LIU L, LI S, et al. Advances in research on the relationship between thymoquinone and pancreatic cancer [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1092020.
- [54] SHENG Y N, LUO Y H, LIU S B, et al. Zeaxanthin induces apoptosis via ROS-regulated MAPK and Akt signaling pathway in human gastric cancer cells [J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 10995-11006.
- [55] 何良愿, 谢鑫, 丁佳露, 等. 多糖免疫抗肿瘤活性机制研究进展[J]. *药物生物技术*, 2021, 28 (2) : 205-211.
- [56] 沙依拜·沙比提, 丛媛媛, 古丽尼歌尔·阿布都米吉提, 等. 阿里红多糖体内抗肿瘤作用及其机制研究[J]. *中国实验动物学报*, 2021, 29(2): 197-203.
- [57] LI G L, TANG J F, TAN W L, et al. The anti-hepatocellular carcinoma effects of polysaccharides from *Ganoderma lucidum* by regulating macrophage

- polarization via the MAPK/NF- κ B signaling pathway [J]. Food Funct, 2023, 14(7): 3155-3168.
- [58] 甄东. 树舌子实体多糖分离纯化、结构表征及抗肿瘤活性研究[D]. 吉林:吉林农业大学, 2018.
- [59] HE F, ZHANG S, LI Y, et al. The structure elucidation of novel arabinogalactan LRP1-S2 against pancreatic cancer cells growth *in vitro* and *in vivo* [J]. Carbohydr Polym, 2021, 267: 118172.
- [60] WANG M, ZHANG X M, FU X, et al. Alkaloids in genus stephania (Menispermaceae): A comprehensive review of its ethnopharmacology, phytochemistry, pharmacology and toxicology [J]. J Ethnopharmacol, 2022, 293: 115248.
- [61] WU S H, CHUEH F S, CHOU Y C, et al. Tetrandrine inhibits cell migration and invasion in human nasopharyngeal carcinoma NPC-TW 039 cells through inhibiting MAPK and RhoA signaling pathways [J]. J Food Biochem, 2020, 44 (10): e13387.
- [62] 聂雪珂. 华蟾素通过ROS/MAPK和NF- κ B信号通路促进食管癌细胞凋亡[D]. 开封:河南大学, 2020.
- [63] YUAN Z, LIANG Z, YI J, et al. Koumine promotes ROS production to suppress hepatocellular carcinoma cell proliferation via NF- κ B and ERK/p38 MAPK signaling [J]. Biomolecules, 2019, 9(10).
- [64] 于鑫, 李润根. 百合鳞茎中酚类化合物及药理活性研究进展 [J]. 昆明学院学报, 2023, 45(6): 44-54.
- [65] ZHU G, SHEN Q, JIANG H, et al. Curcumin inhibited the growth and invasion of human monocytic leukaemia SHI-1 cells *in vivo* by altering MAPK and MMP signalling [J]. Pharm Biol, 2020, 58 (1): 25-34.
- [66] HSIAO Y H, CHEN N C, KOH Y C, et al. Pterostilbene inhibits adipocyte conditioned-medium-induced colorectal cancer cell migration through targeting FABP5-related signaling pathway [J]. J Agric Food Chem, 2019, 67(37): 10321-10329.
- [67] DONG J, LIANG W, WANG T, et al. Saponins regulate intestinal inflammation in colon cancer and IBD [J]. Pharmacol Res, 2019, 144: 66-72.
- [68] 李玲玉. 人参皂苷PPT通过抑制IRAK1/NF- κ B和p38信号通路逆转MDA-MB-231紫杉醇耐药的作用机制研究[D]. 广州:暨南大学, 2020.
- [69] MA J, HU X, LIAO C, et al. Gypenoside L inhibits proliferation of liver and esophageal cancer cells by inducing senescence [J]. Molecules, 2019, doi: 10.3390/molecules24061054.
- [70] ZANG Y Q, FENG Y Y, LUO Y H, et al. Quinalizarin induces ROS-mediated apoptosis via the MAPK, STAT3 and NF- κ B signaling pathways in human breast cancer cells [J]. Mol Med Rep, 2019, 20 (5): 4576-4586.
- [71] LI S, WANG H, MA R, et al. Schisandrin B inhibits epithelial-mesenchymal transition and stemness of large-cell lung cancer cells and tumorigenesis in xenografts via inhibiting the NF- κ B and p38 MAPK signaling pathways [J]. Oncol Rep, 2021, doi: 10.3892/OR.2021.8066.
- [73] HAHNVAJANAWONG C, SAHAKULBOONYARAK T, BOONMARS T, et al. Inhibitory effect of isomorellin on cholangiocarcinoma cells via suppression of NF- κ B translocation, the phosphorylated p38 MAPK pathway and MMP-2 and uPA expression [J]. Exp Ther Med, 2021, 21(2): 151.
- [74] LIN X M, LIU S B, LUO Y H, et al. 10-HDA induces ROS-mediated apoptosis in A549 human lung cancer cells by regulating the MAPK, STAT3, NF- κ B, and TGF- β_1 signaling pathways [J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 3042636.
- [75] LV Y X, PAN H R, SONG X Y, et al. Hedyotis diffusa plus scutellaria barbata suppress the growth of non-small-cell lung cancer via NLRP3/NF- κ B/MAPK signaling pathways [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 6666499.
- [76] LEE S B, LEE J S, MOON S O, et al. A standardized herbal combination of *Astragalus membranaceus* and *Paeonia japonica*, protects against muscle atrophy in a C26 colon cancer cachexia mouse model [J]. J Ethnopharmacol, 2021, 267: 113470.
- [77] 包君丽, 高欣元, 韩宇博, 等. 基于网络药理学与GEO差异基因芯片数据分析复方苦参注射液治疗宫颈癌的机理和分子靶点 [J]. 转化医学杂志, 2021, 10 (4): 247-251.
- [78] SHANG H, CAO Z, ZHAO J, et al. Babao Dan induces gastric cancer cell apoptosis via regulating MAPK and NF- κ B signaling pathways [J]. J Int Med Res, 2019, 47(10): 5106-5119.

[责任编辑 张丰丰]