

综述

毛钩藤碱抗肿瘤作用机制

郝灵利¹, 陈丽萍², 俞万钧², 王华英^{2*}(¹宁波大学医学部, 宁波 315211; ²宁波大学附属人民医院呼吸与危重症医学科, 宁波 315000)

摘要: 毛钩藤碱是一种从传统中药钩藤中提取的天然生物碱, 因其多样的生物活性而受到重视, 包括抗病毒、抗心血管疾病和抗糖尿病等。近年来, 其在抗肿瘤方面的显著活性引起了广泛关注。毛钩藤碱能通过抑制细胞增殖、迁移和侵袭, 促进细胞凋亡, 诱发遗传毒性, 诱导氧化应激和逆转肿瘤耐药性等多个方面发挥抗肿瘤作用。此外, 毛钩藤碱抗肿瘤活性可能与白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)/转录激活蛋白3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)信号通路、人重组音猬蛋白(Sonic hedgehog, Shh)信号通路以及Rho相关卷曲螺旋激酶(Rho-associated coiled-coil kinase, ROCK)/张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog, PTEN)/磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, PKB)又称Akt信号通路的调控作用密切相关。本文归纳总结了毛钩藤碱在抗肿瘤研究方面的最新进展, 旨在为毛钩藤碱进一步用于肿瘤的治疗提供科学的理论依据。

关键词: 毛钩藤碱; 恶性肿瘤; 抗肿瘤

Mechanism of anti-tumor effect of Hirsutine

HAO Lingli¹, CHEN Liping², YU Wanjun², WANG Huaying^{2*}¹School of Medicine, Ningbo University, Ningbo 315211, China;²Department of Respiratory and Critical Care, Ningbo University

Affiliated People's Hospital, Ningbo 315000, China)

Abstract: Hirsutine, a natural alkaloid extracted from the traditional Chinese medicine, is valued for its diverse biological activities, including anti-virus, anti-cardiovascular disease, anti-diabetes, etc. In recent years, it has attracted widespread attention for its remarkable activity against tumors. Hirsutine can exert anti-tumor effects by inhibiting cell proliferation, migration and invasion, promoting apoptosis, inducing genotoxicity and oxidative stress, reversing tumor drug resistance in several ways. In addition, the antitumor activity of Hirsutine may be closely related to the regulation of interleukin-6 (IL-6)/signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) pathway, Sonic hedgehog (Shh) signaling pathway and Rho-associated coiled-coil kinase (ROCK)/phosphatase and tensin homolog (PTEN)/phosphatidylinositol 3 kinase (PI3K)/protein kinase B (PKB), also known as Akt signaling pathway. This paper summarizes the latest research progress of Hirsutine in antitumor research, aiming to provide scientific theoretical basis for the further use of Hirsutine in the treatment of tumors.

Key Words: Hirsutine; malignant tumor; anti-tumor

收稿日期: 2024-01-03

基金项目: 浙江省中医药科技计划项目(2024ZL922); 浙江省医药卫生科研计划项目(2024KY370)

第一作者: E-mail: 522910200@qq.com

*通信作者: E-mail: yingmeire@163.com

作为全球最主要的死亡原因之一，恶性肿瘤的发病率、病死率仍在逐渐增加^[1]。中国恶性肿瘤增长速度远高于世界平均水平，严重威胁着国人生命健康，给国家带来了沉重的经济负担^[2]。目前临床主要采取手术、放化疗、靶向和免疫疗法等手段对恶性肿瘤进行综合治疗。其中，药物治疗尤为重要，但存在不良反应大、易产生耐药性、患者生存率低、费用高昂等弊端。因此，迫切需要新的抗肿瘤疗法和抗肿瘤药物。近年来，越来越多的中医药治疗肿瘤的研究显示了中医药的重要性。与常规疗法相比，中药具有独特新颖的药理作用机制，且中药的多成分、多靶点、毒副作用较少等特点已获得普遍认可^[3]。中药还可以辅助治疗放化疗引起的严重不良反应，提高放化疗的有效率，改善患者的生活质量^[4]。越来越多的中药活性成分已被证实在肿瘤免疫治疗^[5]、靶向治疗^[6]等过程中发挥重要作用，从中探索抗肿瘤活性成分为开展高质量的中药药效和机制研究提供了可靠依据。

钩藤(*Uncaria rhynchophylla*)是茜草科钩藤属植物，是传统中药钩藤的主要基源植物之一，其药用部位是带钩的茎枝。现代药理学研究表明，钩藤具有降血压、抗惊厥、镇静、抗抑郁、抗焦虑和神经元保护等多种生物活性^[7]。钩藤的特征性成分是吲哚生物碱，此外还含有三萜、木脂素和黄酮等成分^[8,9]。毛钩藤碱(Hirsutine)是从钩藤中提取的吲哚类生物碱^[10]，其有广泛的生物活性，如抗高血压和抗心律失常等^[11]，还可以通过改善线粒体功能改善心肌缺血再灌注损伤^[12]、促进血小板生成^[13]、抗糖尿病^[14]等。近年来，毛钩藤碱的抗肿瘤活性已得到诸多研究的证实，大量研究表明，毛钩藤碱可通过诱导细胞凋亡，抑制肿瘤细胞增殖、迁移等，对多种类型的恶性肿瘤均有较好的抗癌效果，具有较高的药用研究价值。本文就毛钩藤碱通过抑制细胞增殖、迁移和侵袭，促进细胞凋亡，诱发遗传毒性，诱导氧化应激和逆转肿瘤耐药性以及诱导相关信号通路发挥其抗肿瘤作用等多个方面进行总结，为后续毛钩藤碱抗肿瘤作用及其抗癌新药物的进一步开发研究提供实验依据与理论参考。

1 毛钩藤碱的抗肿瘤作用

研究表明，毛钩藤碱对肺癌、肝癌、乳腺癌、结直肠癌、宫颈癌等多种类型的癌症具有良好的抗肿瘤活性。毛钩藤碱可以通过抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡、抑制细胞侵袭、逆转肿瘤耐药等发挥抗肿瘤作用。

1.1 抑制肿瘤细胞增殖

肿瘤细胞的无限增殖是其最显著的生物学特征之一。肿瘤细胞不受控制的增殖不仅促进肿瘤体积的增长，还可能导致癌细胞的侵袭和远处转移。因此，研究抑制肿瘤细胞增殖的机制是癌症治疗研究中的一个重要领域。Meng等^[15]用不同浓度的毛钩藤碱处理人白血病Jurkat E6-1细胞、正常人THLE-2肝细胞和正常人肾小管上皮细胞HK2，发现Jurkat E6-1细胞随浓度的升高细胞活力明显下降。然而，毛钩藤碱处理48 h的THLE-2肝细胞和正常人肾小管上皮细胞HK2的细胞增殖能力几乎没有受到抑制。这一结果说明，毛钩藤碱能选择性抑制白血病Jurkat E6-1细胞的增殖，其作用机制是通过诱导细胞停滞在G₀/G₁期，阻断细胞进入S期，从而抑制细胞增殖。李亚威等^[16]将不同浓度的毛钩藤碱(1.0、2.0、4.0、8.0、16.0、32.0 μmol/L)作用于人宫颈癌Ca Ski细胞24 h、48 h、72 h，结果表明，毛钩藤碱能以浓度依赖性和时间依赖性的方式抑制Ca Ski细胞的增殖，其作用机制可能与下调Src/STAT3信号通路有关。综上所述，毛钩藤碱可以通过影响细胞周期、下调增殖相关通路来抑制肿瘤细胞增殖。

1.2 诱导肿瘤细胞凋亡

肿瘤细胞通过抑制凋亡途径或增强抗凋亡信号来逃避细胞死亡，这是它们能够持续增长和扩散的关键机制之一。因此，诱导肿瘤细胞的凋亡过程是癌症治疗的一个重要策略^[17]。

B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma factor-2, Bcl-2)家族蛋白是调控细胞凋亡的关键因子，包括促凋亡和抑制凋亡两类成员^[18]。研究表明，通过使用Bcl-2抑制剂可以有效诱导肿瘤细胞凋亡，展现出抗肿瘤的潜力^[19]。另一方面，Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)具有强大的促凋亡能力，能改变线粒体的膜电位和结构，进而通过

线粒体途径启动不依赖半胱氨酸蛋白酶(caspase)的凋亡反应。因此, Bcl-2/Bax在调节通过线粒体途径诱导的caspase依赖性和caspase非依赖性凋亡中起着至关重要的作用。Meng等^[15]研究发现, 毛钩藤碱可通过线粒体途径诱导白血病Jurkat E6-1细胞凋亡。毛钩藤碱处理后, 白血病Jurkat E6-1细胞中促凋亡蛋白Bax和裂解的caspase-3和caspase-9的水平增加了, 同时抗凋亡蛋白Bcl-2的表达降低了。黄器伟等^[20]发现, 乳腺癌中的毛钩藤碱可通过降低Bcl-2与Bax的比率, 打开线粒体渗透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, mPTP), 释放线粒体中的细胞色素c, 并激活caspase-9和caspase-3来诱导人乳腺癌MDA-MB-231细胞的凋亡。李亚威等^[16]通过Hoechst33258染色及流式细胞术发现毛钩藤碱上调了促凋亡蛋白Bax和p53 mRNA表达, 下调了Bcl-2 mRNA表达。以上结果表明, 毛钩藤碱通过调控细胞凋亡因子诱导宫颈癌Ca SKi细胞凋亡。王伟等^[21]用毛钩藤碱处理肝癌SMMC-7721细胞后, 发现促凋亡蛋白p-eIF2 α 、CHOP、cleaved caspase-3和cleaved PARP表达上调, 而抗凋亡蛋白Bcl-2表达下调, 从而诱导肝癌细胞的凋亡。

糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK3 β)是一种多功能激酶, 在多种细胞功能中发挥调控作用, 包括胚胎发育、细胞代谢、增殖和凋亡^[22]。亲环蛋白D(cyclophilin-D, CypD)是mPTP开放的激活因子, 腺嘌呤核苷酸转运子(adenine nucleotide translocator, ANT)家族成员是内线粒体膜的组成部分, 并且被认为与mPTP的形成有关。CypD能够与ANT结合, 促进mPTP的开放, 气孔打开导致线粒体膜电位耗散, 细胞器膨胀, 最终细胞破裂, 诱导细胞凋亡^[23]。有研究表明, GSK3 β 活性是mPTP打开阈值的决定因素: 磷酸化的GSK3 β 与ANT1结合可抑制ANT1与CypD的相互作用, 从而抑制mPTP的开放^[24]。Zhang等^[24]研究发现, 毛钩藤碱通过线粒体膜电位丧失、三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)耗竭、活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生以及促凋亡因子(细胞色素c)释放来诱导人肺癌细胞凋亡。同时, 毛钩藤碱处理的肺癌细胞降低了GSK3 β 与ANT1的相互作用, 增加了ANT1与CypD的相互作用,

以mPTP依赖性诱导细胞凋亡。

以上研究表明, 毛钩藤碱能够通过Bcl-2/Bax调节caspase依赖途径以及去磷酸化GSK3 β 等来诱导肿瘤细胞凋亡。

1.3 抑制肿瘤细胞侵袭

肿瘤细胞的侵袭性是癌症恶化和转移的关键因素, 涉及肿瘤细胞通过破坏周围细胞间质和基底膜, 向周围组织或远端器官扩散的能力。这一过程通常与细胞外基质成分的重塑、细胞黏附分子的表达改变, 以及细胞运动性的增加有关。上皮间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是肿瘤迁移和侵袭过程中的重要步骤, 可被多种生长分化因子诱导或调节。翟娜娜等^[25]通过细胞划痕、CCK-8等实验发现, 毛钩藤碱可在体外抑制缺氧诱导的人乳腺癌MCF-7细胞的迁移和侵袭, 可能是通过调节特定蛋白的表达实现抑制细胞侵袭的, 具体包括降低缺氧诱导因子1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)、基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)和Snail蛋白水平, 上调E-钙黏蛋白(E-cadherin)水平, 从而限制低氧条件下MCF-7细胞的迁移和侵袭。核因子- κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)的激活不仅与癌变有关, 而且与癌细胞的侵袭和转移过程有关^[26]。Lou等^[27]用不同剂量的毛钩藤碱处理乳腺癌4T1细胞, 通过体内实验发现毛钩藤碱能显著降低4T1细胞的转移潜能。研究人员进一步通过明胶酶谱法和蛋白印迹实验发现, 毛钩藤碱处理的4T1细胞中MMP-2和MMP-9的活性和表达显著降低, 并显著抑制NF- κ B活性。李亚威等^[16]采用细胞划痕实验发现, 毛钩藤碱可以降低Ca SKi细胞迁移率及穿膜细胞数, ELISA实验证实毛钩藤碱也能够降低FN、MMP-2及MMP-9含量, 蛋白印迹实验发现HIF-1 α 、Vimentin和N-cadherin蛋白表达降低, 而E-cadherin蛋白表达上调, 提示毛钩藤碱可能通过调控HIF-1 α /EMT信号通路来抑制Ca SKi细胞转移和侵袭的作用。综上所述, 毛钩藤碱可以通过影响多种信号通路上下游的蛋白质来抑制EMT, 在肿瘤迁移和侵袭过程中发挥显著的作用。

1.4 基因毒性效应

化合物破坏细胞遗传物质(DNA)的能力被称为遗传毒性, 许多化疗药物可能引起遗传毒性。遗

传毒性可导致突变、染色体畸变和DNA损伤,从而促进细胞死亡、细胞转化和突变成为癌细胞。Lou等^[28]发现,毛钩藤碱可能诱发遗传毒性。毛钩藤碱(12.5、25、50 $\mu\text{mol/L}$)通过上调 $\gamma\text{-h2ax}$ 表达,抑制NF- κB 、人表皮生长因子受体-2(HER2)和蛋白激酶B(protein kinase B, PKB, 又称Akt)通路,对HER2阳性/p53突变的MDA-MB-453乳腺癌细胞DNA产生损伤。毛钩藤碱还可以激活MDA-MB-453细胞中的p38 MAPK通路,从而诱导遗传毒性,破坏乳腺癌细胞的DNA。Lou等^[29]的另一项研究表明,毛钩藤碱(50 $\mu\text{mol/L}$)通过干扰毛细血管扩张突变通路和诱导产生ROS以引起持续的DNA损伤,从而诱导乳腺癌细胞MCF-7死亡。综上所述,毛钩藤碱可通过产生DNA损伤诱导乳腺癌细胞的死亡,展示了其在乳腺癌治疗中的巨大潜力。

1.5 诱导氧化应激

ROS是指线粒体、过氧化物酶体和内质网代谢过程中产生的不稳定的、有活性的、部分还原的氧衍生物的统称。研究表明,肿瘤细胞通常表现出比正常细胞更高的ROS水平。肿瘤细胞中ROS聚集使细胞处于高氧化应激状态,导致蛋白质、脂质、DNA和线粒体的损伤。因此,肿瘤细胞内ROS过度的积累会导致细胞凋亡的发生。利用这一特性,通过增加外源性ROS或抑制内源性抗氧化系统,可以诱导癌细胞的氧化应激,从而成为一种有效的抗癌治疗策略^[30,31]。王伟等^[21]研究发现,毛钩藤碱在肝癌中通过增加ROS含量,诱导SMMC-7721细胞凋亡。这种诱导凋亡的作用可被eIF-2 α 磷酸化抑制剂Salubrinal和抗氧化剂N-acetyl-L-cysteine抑制。Zhang等^[24]通过蛋白印迹分析发现,毛钩藤碱在肺癌中能够引起肺癌细胞线粒体的空泡化、肿胀和内嵴紊乱,降低线粒体膜电位,减少ATP的产生,并增加ROS的产生诱导细胞凋亡。上述研究表明,毛钩藤碱可诱导癌细胞的氧化应激,引起线粒体功能障碍,发挥抗肿瘤作用,但还需临床试验来检验其有效性和安全性。

1.6 逆转肿瘤耐药

肿瘤耐药性(multidrug resistance, MDR)是当前癌症治疗面临的一大挑战。在化疗和靶向治疗中,耐药性的出现显著降低了治疗效果,增加了复发的风险。因此,研究和开发能够克服或减少

肿瘤耐药性的新药物和治疗策略变得尤为重要^[32]。Huang等^[33]发现,毛钩藤碱可以通过竞争性结合到ATP结合盒转运体B1(ATP-binding cassette B1, ABCB1)的底物结合位点,抑制其药物外排功能,逆转了ABCB1介导的多药耐药性。毛钩藤碱和其衍生物有潜力成为选择性的ABCB1介导的MDR逆转剂。上述研究表明,利用毛钩藤碱逆转肿瘤耐药可能成为一种新的肿瘤治疗策略。

2 毛钩藤碱抗肿瘤作用的主要信号通路

细胞内信号转导异常与肿瘤的发生、发展及预后息息相关,多数抗肿瘤药物可通过抑制或激活相关信号通路来影响肿瘤发生进程。研究发现,毛钩藤碱主要通过以下信号通路发挥抗肿瘤作用,如白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)/转录激活蛋白3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)信号通路、人重组音猬蛋白(Sonic hedgehog, Shh)信号通路、Rho相关卷曲螺旋激酶(Rho-associated coiled-coil kinase, ROCK)/张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog, PTEN)/磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)/Akt信号通路等。

2.1 IL-6/STAT3信号通路

IL-6可以调节细胞增殖分化、炎症反应和免疫反应等;STAT3是参与信号转导和转录激活的重要转录因子,其持续活化与多种肿瘤的发生发展有关;IL-6是STAT3的激活因子,可以活化STAT3,持续活化的IL-6/STAT3可促进肿瘤的发展^[34]。韩晓丽等^[35]使用不同浓度的毛钩藤碱处理结肠癌细胞SW480,对照组包括未经处理的SW480细胞、DMSO处理的细胞,以及紫杉醇处理的细胞。结果发现,毛钩藤碱可以通过调节IL-6/STAT3信号通路,抑制IL-6、STAT3和血管内皮生长因子的表达,从而使癌细胞凋亡增多,抑制结肠癌的发展。这些发现为毛钩藤碱治疗结肠癌提供了新的思路和靶点。

2.2 Shh信号通路

Shh是hedgehog信号蛋白家族的成员之一,其过度表达能诱导肿瘤的发生发展^[36]。王晨宇等^[37]研究使用结肠癌SW480细胞在裸鼠中建立结肠癌荷瘤鼠模型,分为模型组、阳性药对照组(Shh信

号通路抑制剂环巴胺)和毛钩藤碱低、中、高剂量组。与模型组比较,毛钩藤碱的干预显著改善了裸鼠的自主活动次数,降低了瘤质量、相对肿瘤体积增长率,降低了Shh信号通路关键蛋白(Gli1、Gli2、Shh、Smo和Ptch1)的表达量,并且提高了移植瘤和外周血中CD4⁺ T细胞及CD8⁺ T细胞水平,从而发挥抑制结直肠癌的作用。这提示毛钩藤碱可改善荷瘤鼠的自主状态,发挥较好的抑瘤作用,可能与其抑制Shh信号通路、CD4⁺ T细胞及CD8⁺ T细胞水平有关。

2.3 ROCK1/PTEN/PI3K/Akt信号通路

作为首个同时兼具脂质和蛋白质双特异性磷酸酶活性的抑癌基因,目前普遍认为PTEN能负向调控PI3K/Akt信号通路,抑制肿瘤生长和促进肿瘤细胞凋亡。ROCK1是一种具有丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶活性的Ras蛋白家族成员,广泛参与基本的细胞功能,如黏附、迁移、增殖和凋亡等^[38]。磷酸酯酶与PTEN是重要的ROCK底物,ROCK对PTEN的磷酸化刺激其磷酸酶活性^[39]。Zhang等^[24]发现,毛钩藤碱诱导肺癌A549细胞ROCK1降解激活,PTEN磷酸化激活。用ROCK的激活抑制剂Y-27632或慢病毒敲降ROCK1均可阻断毛钩藤碱诱导的A549细胞PTEN磷酸化和PI3K/Akt去磷酸化。在裸鼠移植瘤模型中,毛钩藤碱腹腔注射组的移植瘤体积显著小于生理盐水对照组。且与对照组相比,毛钩藤碱可明显诱导移植瘤组织中ROCK1蛋白的降解激活,同时,p-PTEN表达增加、p-PI3K、p-Akt、p-GSK3 β (S9)表达下调。以上结果提示,毛钩藤碱可靶向ROCK1/PTEN/PI3K/Akt通路发挥抗肿瘤作用,为将毛钩藤碱开发成为新的抗肿瘤药物提供了实验依据。

3 总结与展望

综上所述,毛钩藤碱对肺癌、肝癌、乳腺癌、结直肠癌、宫颈癌、白血病等均有抗肿瘤活性,可以通过影响肿瘤细胞的增殖、侵袭、凋亡以及细胞信号通路的生物学过程来发挥抗肿瘤作用。

毛钩藤碱作为一种中药活性成分,具有不良反应较小、抗肿瘤作用明显的优点;但也有不足之处,如中药靶向性差、生物利用度不足、消除速度快等。目前,对于毛钩藤碱的抗肿瘤作用研究

仍不够深入,未来的研究可以着重于提高毛钩藤碱的靶向性、半衰期、生物利用度等;通过固体分散技术或者纳米载体来提高毛钩藤碱的利用度。此外,毛钩藤碱在多药耐药性肿瘤治疗中的应用潜力,及其在临床应用中与其他抗癌药物联合治疗的安全性和有效性有待进一步研究。总体来说,毛钩藤碱作为一种潜在的抗肿瘤药物,其未来的研究和应用前景值得期待。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer 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. *Cancer Commun*, 2021, 41(10): 1037-1048
- [3] Wei Z, Chen J, Zuo F, et al. Traditional Chinese medicine has great potential as candidate drugs for lung cancer: a review. *J Ethnopharmacol*, 2023, 300: 115748
- [4] Wang K, Chen Q, Shao Y, et al. Anticancer activities of TCM and their active components against tumor metastasis. *Biomed Pharmacother*, 2021, 133: 111044
- [5] Yang C, Li D, Ko CN, et al. Active ingredients of traditional Chinese medicine for enhancing the effect of tumor immunotherapy. *Front Immunol*, 2023, 14: 1133050
- [6] Li R, Li Q, Ji Q. Molecular targeted study in tumors: from western medicine to active ingredients of traditional Chinese medicine. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121: 109624
- [7] Wu LZ, Xiao XM. Evaluation of the effects of *Uncaria rhynchophylla* alkaloid extract on LPS-induced pre-eclampsia symptoms and inflammation in a pregnant rat model. *Braz J Med Biol Res*, 2019, 52(6): e8273
- [8] 蔡建, 郭庆兰, 李若斐, 等. 钩藤水提取物中的生物碱类成分. *药学学报*, 2019, 54(6): 1075-1081
- [9] Zhang JG, Chen JJ, Geng CA. Advances in indole alkaloids from traditional Chinese medicine of *uncariae ramulus cum uncis* documented in Chinese pharmacopoeia. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 2019, 44(4): 685-695
- [10] 于潇, 祝琳琳, 刘婕, 等. 钩藤中单萜吲哚类生物碱成分及其药理活性的研究进展. *中草药*, 2021, 52(19): 6052-6065
- [11] Zhu K, Yang SN, Ma FF, et al. The novel analogue of

- hirsutine as an anti-hypertension and vasodilatory agent both *in vitro* and *in vivo*. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0119477
- [12] Jiang W, Zhang Y, Zhang W, et al. Hirsutine ameliorates myocardial ischemia-reperfusion injury through improving mitochondrial function via CaMKII pathway. *Clin Exp Hypertens*, 2023, 45(1): 2192444
- [13] Kang Y, Lin J, Wang L, et al. Hirsutine, a novel megakaryopoiesis inducer, promotes thrombopoiesis via MEK/ERK/FOG1/TAL1 signaling. *Phytomedicine*, 2022, 102: 154150
- [14] Hu W, Li M, Sun W, et al. Hirsutine ameliorates hepatic and cardiac insulin resistance in high-fat diet-induced diabetic mice and *in vitro* models. *Pharmacol Res*, 2022, 177: 105917
- [15] Meng J, Su R, Wang L, et al. Inhibitory effect and mechanism of action (MOA) of hirsutine on the proliferation of T-cell leukemia Jurkat clone E6-1 cells. *PeerJ*, 2021, 9: e10692
- [16] 李亚威, 谢磊, 王娜. 毛钩藤碱对人宫颈癌Ca Ski细胞增殖、凋亡、转移及侵袭的影响. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(4): 109-115
- [17] Carneiro BA, El-Deiry WS. Targeting apoptosis in cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(7): 395-417
- [18] Birkinshaw RW, Czabotar PE. The BCL-2 family of proteins and mitochondrial outer membrane permeabilisation. *Semin Cell Dev Biol*, 2017, 72: 152-162
- [19] Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ*, 2018, 25(3): 486-541
- [20] 黄器伟, 翟娜娜, 黄涛, 等. 毛钩藤碱通过线粒体途径诱导乳腺癌MDA-MB-231细胞凋亡. *生理学报*, 2018, 70(1): 40-46
- [21] 王伟, 陈伟达. 毛钩藤碱诱导肝癌SMMC-7721细胞凋亡作用机制探讨. *中华肿瘤防治杂志*, 2018, 25(11): 761-766
- [22] Duda P, Akula SM, Abrams SL, et al. Targeting GSK3 and associated signaling pathways involved in cancer. *Cells*, 2020, 9(5): 1110
- [23] Robichaux DJ, Harata M, Murphy E, et al. Mitochondrial permeability transition pore-dependent necrosis. *J Mol Cell Cardiol*, 2023, 174: 47-55
- [24] Zhang R, Li G, Zhang Q, et al. Hirsutine induces mPTP-dependent apoptosis through ROCK1/PTEN/PI3K/GSK3 β pathway in human lung cancer cells. *Cell Death Dis*, 2018, 9(6): 598
- [25] 翟娜娜, 黄器伟, 陈奎生. 毛钩藤碱对缺氧乳腺癌MCF-7细胞迁移和侵袭能力的影响. *中国病理生理杂志*, 2017, 33(11): 2009-2014
- [26] Kulshrestha S, Goel A, Siddiqi NJ, et al. Cancer-preventive activity of argemone mexicana linn leaves and its effect on TNF- α and NF- κ B signalling. *Cancers*, 2023, 15(23): 5654
- [27] Lou C, Takahashi K, Irimura T, et al. Identification of Hirsutine as an anti-metastatic phytochemical by targeting NF- κ B activation. *Int J Oncol*, 2014, 45(5): 2085-2091
- [28] Lou C, Yokoyama S, Saiki I, et al. Selective anticancer activity of hirsutine against HER2-positive breast cancer cells by inducing DNA damage. *Oncol Rep*, 2015, 33(4): 2072-2076
- [29] Lou C, Yokoyama S, Abdelhamed S, et al. Targeting the ataxia telangiectasia mutated pathway for effective therapy against hirsutine-resistant breast cancer cells. *Oncol Lett*, 2016, 12(1): 295-300
- [30] Van Loenhout J, Peeters M, Bogaerts A, et al. Oxidative stress-inducing anticancer therapies: taking a closer look at their immunomodulating effects. *Antioxidants*, 2020, 9(12): 1188
- [31] Islam MT, Martorell M, González-Contreras C, et al. An updated overview of anticancer effects of alternariol and its derivatives: underlying molecular mechanisms. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1099380
- [32] Li J, Li X, Guo Q. Drug resistance in cancers: a free pass for bullying. *Cells*, 2022, 11(21): 3383
- [33] Huang BY, Zeng Y, Li YJ, et al. Uncaria alkaloids reverse ABCB1-mediated cancer multidrug resistance. *Int J Oncol*, 2017, 51(1): 257-268
- [34] Wu A, Fang D, Liu Y, et al. Nuclear translocation of thioredoxin-1 promotes colorectal cancer development via modulation of the IL-6/STAT3 signaling axis through interaction with STAT3. *Theranostics*, 2023, 13(14): 4730-4744
- [35] 韩晓丽, 席作武, 王凯, 等. 毛钩藤碱调控IL-6/STAT3信号通路抑制结肠癌细胞增殖、迁移及诱导细胞凋亡的体外实验. *中国老年学杂志*, 2020, 40(18): 3955-3959
- [36] Chen S, Wang B, Fu X, et al. ALKAL1 gene silencing prevents colorectal cancer progression via suppressing Sonic Hedgehog (SHH) signaling pathway. *J Cancer*, 2021, 12(1): 150-162
- [37] 王晨宇, 李兴旺, 张军杰, 等. 毛钩藤碱调控Shh信号通路对结直肠癌荷瘤鼠的抑瘤作用及CD4 $^{+}$ 、CD8 $^{+}$ T细胞的影响. *中国免疫学杂志*, 2022, 38(20): 2473-2478
- [38] Barcelo J, Samain R, Sanz-Moreno V. Preclinical to clinical utility of ROCK inhibitors in cancer. *Trends Cancer*, 2023, 9(3): 250-263
- [39] Liu A, Zhu Y, Chen W, et al. PTEN dual lipid- and protein-phosphatase function in tumor progression. *Cancers*, 2022, 14(15): 3666