

齐墩果酸抗肿瘤作用机制的研究进展

曲红彩¹, 李若南¹, 赵政¹, 王珺屹¹, 周继来¹, 包秀文¹, 姜家康^{2*}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院肿瘤科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2025年9月16日; 录用日期: 2025年10月9日; 发布日期: 2025年10月16日

摘要

齐墩果酸(OA)是一种普遍存在于植物界的五环三萜类化合物。由于其在多种疾病中的生物活性, 科学界对其表现出广泛的关注。齐墩果酸能够通过多种途径发挥抗肿瘤作用。文章旨在综合阐述齐墩果酸在抑制肿瘤细胞增殖、诱导细胞凋亡、抑制肿瘤细胞的侵袭和转移、抑制肿瘤血管新生、调控基因表达、化学增敏以及逆转多药耐药等方面的抗肿瘤机制。通过对齐墩果酸抗肿瘤作用的全面了解, 为今后临床研发治疗肿瘤的药物提供科学依据。

关键词

齐墩果酸, 抗肿瘤, 作用机制

Research Progress on the Anti-Tumor Mechanism of Oleanolic Acid

Hongcai Qu¹, Ruonan Li¹, Zheng Zhao¹, Junyi Wang¹, Lilai Zhou¹, Xiuwen Bao¹, Jiakang Jiang^{2*}

¹Graduate School, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Oncology Department, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: September 16, 2025; accepted: October 9, 2025; published: October 16, 2025

Abstract

Oleanolic acid (OA) is a pentacyclic triterpenoid compound abundant in the plant kingdom. Due to its diverse biological activities, it has attracted considerable attention from the scientific community. OA exhibits potent anti-tumor effects through various molecular pathways. This review aims to compre-

*通讯作者。

文章引用: 曲红彩, 李若南, 赵政, 王珺屹, 周继来, 包秀文, 姜家康. 齐墩果酸抗肿瘤作用机制的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(10): 1557-1564. DOI: 10.12677/acm.2025.15102920

hensively elucidate the mechanisms underlying its anti-tumor activity, including inhibition of tumor cell proliferation, induction of tumor cell apoptosis, suppression of tumor cell invasion and metastasis, inhibition of tumor angiogenesis, regulation of gene expression, chemical sensitization, and reversal of multidrug resistance. A comprehensive understanding of these mechanisms provides a scientific basis for the future development of OA as a potential anti-tumor drug.

Keywords

Oleanolic Acid, Antitumor, Mechanism of Action

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

齐墩果酸是一种五环三萜类化合物,具有多种药理活性,在整个植物界广泛存在[1]。其具有护肝、抗肿瘤、降血脂、降血糖、增强免疫、抗炎、抗氧化、治疗骨质疏松以及保护神经等作用[2]。然而,目前尚无合成齐墩果酸的人工方法,所以齐墩果酸仍需通过从天然植物中提取。本文旨在探讨齐墩果酸在抗肿瘤方面的作用,以期对含有齐墩果酸成分的中药在抗肿瘤的临床应用和实验研究提供参考和依据。

2. 促进细胞凋亡与抑制细胞增殖

齐墩果酸抗肿瘤作用机制其中之一就是促进细胞凋亡与抑制细胞增殖。大量研究显示,齐墩果酸可以通过核转录因子 Kappa B (NF- κ B),细胞内 Ga^{2+} 的水平、雷帕霉素靶体蛋白(mTOR)信号通路、Bcl-2 信号通路、半胱氨酸蛋白酶 3 (Caspase-3)、活性氧(ROS)、分泌型糖蛋白(Wnt)/ β -连环蛋白(β -catenin)信号通路等途径诱导肿瘤细胞凋亡与抑制异常的细胞增殖,相关机制如下。

2.1. Kappa B (NF- κ B)

核转录因子主要存在于细胞质中,是一种促炎性的转录因子,调节多种细胞因子和粘附分子的表达。核转录因子能够关键地改变与炎症、细胞进展、转移和细胞凋亡相关的多种基因的表达,并调节肿瘤发生的基因网络[3]。在胃癌 MKN-45 细胞的研究中,IL-1 β 和 DNA 去甲基化酶 TET3 的表达显著提高了 PD-L1 的水平。核转录因子的过表达不仅增加了 TET3 和 PD-L1 (程序性细胞死亡配体 1)的水平,同时也减弱了 T 细胞对 MKN-45 细胞的细胞毒性。然而,OA 能够共同阻断胃癌细胞中的 IL-1 β /NF- κ B/TET3 轴,导致 DNA 低甲基化和 PD-L1 的下调。这为胃癌的免疫治疗或辅助治疗提供了新的方案[4]。研究表明 OA 可以干扰 NF- κ B 分子通路的上游和下游,抑制 HL60R 细胞系中转录因子反式激活的能力。同时,经过 OA 处理后的细胞对标准化疗药物具有更高的敏感性[5]。此外,实验证明 OA 可以激活 NF- κ B 并与其同源位点的蛋白质/DNA 结合,上调一氧化氮合酶(iNOS)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)基因的表达。这进而促进小鼠巨噬细胞中一氧化氮(NO)和 TNF- α 的释放,从而发挥抗肿瘤的作用[6]。

所以,OA 可能通过“双管齐下”的方式协同抗肿瘤:一方面直接抑制肿瘤细胞内的促生存 NF- κ B 信号,使其变得脆弱;另一方面激活免疫细胞中的 NF- κ B 通路,促进炎症因子释放,增强机体对肿瘤的免疫监视和清除能力。这种对肿瘤微环境中不同细胞的差异化调控,正是其作为一种多靶点天然化合物的潜在治疗价值所在。

2.2. 影响 Ca^{2+} 的水平

钙信号在癌症的许多标志中具有重要作用。细胞内和细胞外的离子含量可以影响肿瘤细胞的生长、转移以及各种抗肿瘤疗法的疗效。钙离子主要存储在内质网中,能够通过多种途径引起细胞自噬。乳房与钙离子之间存在内在的联系,一些将钙离子输送到乳汁中的钙通道和泵的表达在一些乳腺癌中发生了变化。钙信号传导在乳腺癌细胞中的重要过程中起着关键作用[7]。在对人乳腺 MCF-7 细胞的增殖抑制研究中,实验结果显示 OA 能够诱导 MCF-7 细胞的凋亡,同时伴随着细胞内游离钙离子水平的升高[8]。有研究发现,从人类乳腺癌和肾癌中获得的 EC (分别为 B-TECs 和 R-TECs)显示钙信号改变[9]。

2.3. 雷帕霉素靶体蛋白(mTOR)信号通路

近年的研究表明, mTOR 信号通路主要成分的改变对肿瘤进展有显著影响[10]。此外, mTOR 信号通路对于肿瘤代谢也发挥着重要的调控作用。因此, 雷帕霉素靶体蛋白抑制成为抗癌治疗研究的热点。mTOR 通过整合来自营养摄入、生长因子和其他细胞刺激的信号, 调控下游信号传导和蛋白质合成, 通过其下游效应子 4EBP1 和 P70S6 激酶, mTOR 参与将 mRNA 翻译为细胞生长、细胞周期进展以及细胞代谢所必需的蛋白质[11]。而正常细胞与恶性肿瘤细胞的主要增殖区别在于后者的增殖是失控的。大多数肿瘤细胞中 mTOR 信号通路异常激活。周荣平[12]等人的实验结果显示, OA 激活 mTOR 信号通路的效果呈时间和剂量依赖性, OA 能够降低蛋白质 p-AKT、p-mTOR、p-S6 和 p-4EBP1 的含量, 增加凋亡蛋白 Caspase-3 和 PARP 的裂解, 抑制 mTOR 信号通路, 从而抑制肿瘤细胞的增殖。

2.4. Bcl-2 通路

Bcl-2 是 Bcl-2 蛋白家族的重要成员,该家族成员广泛分布于细胞核膜、线粒体和内质网等细胞器中,并参与调控细胞凋亡的过程。凋亡是一种重要的生物学过程,与多种疾病的发生密切相关,如癌症、神经退行性疾病、自身免疫病等与 Bcl-2 通路功能出现异常密切相关[13]。在 Bcl-2 家族中, Bax 是参与凋亡调控的一种蛋白,与 Bcl-2 的作用相对立。Bcl-2 和 Bax 通常被认为是 Caspase-3 活性的上游调控机制,在线粒体凋亡途径中发挥重要的调控作用[14]。研究表明, OA 能够下调 bcl-2 基因表达,明显上调促凋亡基因 bax 基因表达,从而发挥抗肿瘤的作用[15]。

2.5. 半胱氨酸蛋白酶-3 (Caspase-3)

Caspase-3 是一种关键的细胞凋亡的终末剪切酶,激活后能使与修复相关的某些分子发生裂解,可以切割细胞核和胞质内的某些功能蛋白。Caspase-3 活化表明细胞凋亡进入不可逆的阶段[16]。研究显示 Bcl-2 可对 Caspase-3 诱导细胞凋亡的进程进行阻断,而齐墩果酸被许多研究证明具有降低 Bcl-2 水平的作用,从而减少阻断 Caspase-3 诱导细胞凋亡的过程,齐墩果酸还可通过线粒体途径,增加细胞色素 C (Cyt C) 的释放和 Caspase-3 蛋白的表达[17]。突变型 p53 基因具有致癌作用,其表达产物在人类大多数肿瘤中都存在过量表达。实验结果提示,齐墩果酸能下调 S-180 荷瘤小鼠肿瘤细胞内 Bcl-2 蛋白和突变型 p53 蛋白的表达,从而实现诱导肿瘤细胞凋亡达到抗肿瘤的作用[18]。

2.6. 活性氧(ROS)

活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS)是一组被化学上定义的活性分子,参与细胞内许多生命过程,并调节多种细胞信号通路。ROS 对癌症的作用并不是固定的,而是在肿瘤发展的不同阶段和不同细胞中具有不同的浓度和作用时间,从而产生不同的结果[19]。研究表明,低浓度的 ROS 可以促进细胞分裂,而过高浓度的 ROS 则会导致细胞衰老和凋亡[20]。基于此,我们可以假设在肿瘤治疗过程中,通过提高

局部肿瘤细胞内的 ROS 浓度, 可以发挥抗肿瘤的作用。齐墩果酸通过促进 ROS 生成, 激活 AMPK/mTORC1/autophagy/lysosome 信号通路, 抑制嘌呤补救合成通路, 进而抑制肿瘤生长, 发挥其抗肿瘤的作用[21]。

2.7. Wnt/ β -catenin

Wnt/ β -catenin 是一条重要的细胞内信号转导通路。Wnt 信号传导途径是由配体蛋白质 Wnt 和膜蛋白受体结合激发的一组多下游通道的信号转导途径。在胚胎发育及很多生理过程中发挥重要作用。Wnt/ β -catenin 信号转导的异常激活与患病率的增加、恶性进展的进展、不良预后的发展甚至癌症相关死亡率的增加密切相关。研究发现 Wnt 信号通路在胃癌、肺癌、乳腺癌、白血病中存在异常激活[22]-[25]。Stewart DJ 等[26]的研究发现 Wnt 信号通路在 NSCLC 中普遍存在异常激活, 抑制其异常激活能有效改善疾病的预后和铂类化疗药物的耐药情况。在许多肿瘤疾病中, 研究已经发现存在 Wnt/ β -catenin 信号通路的激活和转录。实验证明齐墩果酸能够抑制关键蛋白 Wnt5a/b 和 β -catenin 的表达水平, 并降低 Wnt 下游信号转导基因周期相关蛋白 cyclinD1、cyclinD3、CDK2、CDK6 的表达水平。此外, 齐墩果酸还能提高抑制凋亡蛋白 XIAP、Survivin、Bcl-2 的表达水平, 并增加促凋亡蛋白 Bax 的表达水平, 从而降低肿瘤细胞的增殖效应[27]。研究结果还表明, 齐墩果酸可以影响着骨肉瘤细胞浆中 p- β -catenin 的水平, 从而降低细胞核中 β -catenin 的表达, 并降低下游基因 TCF/LEF 的转运活性, 进而影响细胞凋亡的发生[28]。

3. 抑制细胞转移和侵袭

肿瘤细胞的不受控制转移和侵袭是导致癌症治疗效果不佳和患者死亡的主要原因之一。如果能够在早期发现并及时有效抑制肿瘤细胞的侵袭和转移, 将大大提高治疗效果和生存率。上皮间充质转化(EMT)是一种与癌变相关的进化上保守的发育过程, 通过增强细胞活性, 侵袭性和对凋亡刺激的抵抗能力, 赋予癌细胞转移的特性[29]。齐墩果酸通过促进一氧化氮合酶(iNOS)的二聚化和特定蛋白质的硝化作用来抑制肝癌细胞的上皮-间充质转化(EMT)过程, 同时减弱了腹膜淋巴细胞小鼠肿瘤的生长, 从而降低了肝癌细胞的迁移和侵袭能力[30]。肝再生磷酸酶-3 在多种肿瘤存在高表达, 具有促进细胞增殖、迁移和侵袭的作用[31]。TNF- α 是 TNF/TNFR 细胞因子超家族的成员, 参与免疫系统的稳态维持、炎症和宿主防御。然而, TNF- α 参与炎症网络, 导致恶性过程的各个阶段[32]。IL-6 对宿主而言是一把双刃剑, 其正确的表达对于宿主防御非常重要。转录调控、转录修饰等的任何失调都可能导致特定疾病中 IL-6 表达异常, 持续的 IL-6 产生在各种炎症性疾病和癌症的发展中起着病理作用[33]。E-钙粘蛋白(E-cadherin 蛋白)的功能缺失经常与各种癌症患者的不良预后和生存率有关。E-钙粘蛋白的表达与降低侵袭性、抑制生长、促进细胞凋亡、停滞细胞周期和促进细胞分化等细胞功能有关[34]。在一项研究齐墩果酸对人卵巢癌 SKOV3 细胞增殖、侵袭和转移影响及其作用机制的实验中, 发现齐墩果酸能够显著下调 PRL-3、TNF- α 和 IL-6 蛋白的表达, 并显著上调 E-cadherin 蛋白的表达。此外, 齐墩果酸还能够抑制人卵巢癌细胞 SKOV3 的增殖、侵袭和转移[35]。

4. 抑制血管生成

新生血管在肿瘤增殖和转移中提供了多种营养, 因此抑制血管新生对于抑制肿瘤的发展和转移具有重要作用。在正常生理条件下, 血管内皮生长因子(VEGF)间接促进血管增生, 而在低氧环境下, 肿瘤细胞会分泌大量 VEGF, 高浓度的 VEGF 会增加血管的通透性, 从而提高肿瘤细胞的侵袭能力[36]。VEGF 在内皮细胞的迁移和管腔形成过程中扮演重要角色[37] [38]。研究发现, 齐墩果酸通过抑制肝癌细胞中 VEGF 的表达, 降低 VEGF 水平, 从而发挥抑制肿瘤生长的作用。胃癌的发病和转录因子调控众多靶基因的表达或活性有关, 其中一些关键转录因子如 HIF-1 α 在肿瘤微环境的作用下活化, 与 VEGF 基因的调

控序列结合,启动 VEGF 的转录,从而直接调节 VEGF 的表达水平,促进胃癌的进展。研究发现,OA 能够下调 VEGF 和 HIF-1 α 的表达,发挥抗肿瘤作用[39]。

5. 调控基因表达

miRNA 是一种广泛存在于细胞内的非编码小分子 RNA,其长度约为 21~25 个核苷酸,并参与转录后的基因表达调控。近年来的研究表明,小分子 RNA 与肿瘤的发生和发展密切相关,因此被认为是一种有效的治疗靶点。例如,MiR-122 被发现是某些类型的癌症中的重要抑癌基因[40]。MEF2D 是肌细胞增强因子 2 家族转录因子的一员,同时也是 MiR-122 的一个靶点[41]。研究表明,OA 能够诱导 MEF2D 的下调,并导致肿瘤细胞增值速率的降低,进一步证实 MEF2D 是肿瘤治疗的一个有效靶点。另外,PKM 是肝癌细胞中 MiR-122 作用的靶位[42]。研究证实,OA 具有调节 PKM 功能的作用,并能够抑制肿瘤细胞的增值[43]。

6. 放疗增敏及逆转肿瘤细胞耐药性

放疗在肿瘤的治疗中做出了很大的贡献,在进行肿瘤放射治疗时,大剂量的放射性剂量在抑制肿瘤细胞的生长的同时,也造成肿瘤邻近正常组织的损伤,导致一系列副作用的发生,因此,利用天然或人工合成化合物降低放射剂量的同时增加放疗的效果,减少副反应的发生,具有重要的临床意义。肿瘤乏氧使得肿瘤细胞对放疗产生抵抗性,并能够诱导肿瘤细胞发生转移,HIF-1 α 是肿瘤细胞内最主要的乏氧调控因子,放疗使其趋于稳定,有助于肿瘤细胞适应乏氧环境而继续生存。

Wang 等[44]发现齐墩果酸可以通过下调肿瘤细胞内 GSH、HIF-1 α 和 Glut-1 的表达来提高放疗敏感性,还有实验表明[45]齐墩果酸联合奥拉帕尼与放疗可以通过抑制细胞增殖来进一步增强 MDA-MB-231 细胞对放疗的敏感性,动物实验结果显示齐墩果酸与奥拉帕尼联合应用于放疗能显著抑制肿瘤生长、延长荷瘤鼠生存时间。蔡可[46]通过建立大鼠 C6 胶质瘤模型,采用 OA 对其进行放疗增敏治疗,通过对比各组荷瘤大鼠治疗前后全身动态 ^{18}F -FMISO PET/CT Paltak 多参数显像联合 HE 染色及 HIF-1 α 免疫组化检查的结果,发现 OA 可以增强大鼠 C6 胶质瘤对于放射治疗的敏感性,还有许多研究也证明了 OA 的放疗增敏作用。多药耐药是化疗中的又一难题,是肿瘤患者愈后不好主要因素之一,李鸿梅[47]通过实验研究 OA 可能通过线粒体途径诱导 CDDP 耐药胃癌 SGC-7901 细胞凋亡。

7. 齐墩果酸的药学挑战与优化策略

齐墩果酸(OA)是一种具有抗肿瘤、抗炎活性的五环三萜类化合物,但其临床应用面临诸多挑战。OA 水溶性差(4.2 $\mu\text{g/mL}$)、logP 值高(6.9),导致口服生物利用度不足 5%;C-3 位羟基易氧化、C-28 位羧基在酸性条件下易脱羧,化学稳定性差[48];存在首过效应显著(肝提取率 78%)、肠道 P-gp 外排、血浆蛋白结合率高(>95%)和半衰期短($t_{1/2} \approx 2.3 \text{ h}$)等药代动力学问题;治疗窗窄(有效剂量 50 mg/kg,肝毒性剂量 100 mg/kg)。

针对这些问题,研究者开发了多种优化策略:通过 C-3 位乙酰化或 C-28 位氨基酸酯化等结构修饰改善溶解性和稳定性,其中 CDDO-Me 已进入 II 期临床试验[49];采用纳米晶技术提高溶解度,PLGA 纳米粒增强肿瘤靶向性[48];与 PD-1 抑制剂联用可提高 ORR 40%,与放疗联用增加肿瘤缺氧区药物浓度 3.2 倍。

8. 总结和展望

肿瘤现如今是世界卫生医疗难题,严重威胁着人类的健康。目前 OA 抗肿瘤机制是通过多途径多靶点发挥作用,主要有(1) 促进细胞凋亡与抑制细胞增殖;(2) 抑制细胞转移和侵袭;(3) 抑制血管生成;(4) 调控基因表达;(5) 放疗增敏及逆转肿瘤细胞耐药性,对多种肿瘤都具有抑制其生长的作用,如表所

示, OA 可以通过多条信号通路发挥抗肿瘤的作用, 包括 NF- κ B, 影响 Ca^{2+} 的水平、mTOR、Bcl-2、Caspase-3、ROS、Wnt/ β -catenin 等, OA 可以直接或者间接调整这些通路, 从而作用于相关信号靶点来发挥抗肿瘤的作用, OA 属于中药提取物, 与化疗药相比副作用用较小, 且作用途径广泛, 但是 OA 的研究成果体外细胞实验和体内动物实验, 临床实验较少, 因此应该注重基础与临床实验相结合, OA 在水中溶解度低和对酸碱不稳定导致其生物利用率低, 但是随着现代药理学的发展, 通过给药技术的改变, 载体技术纳米技术的应用 OA 在其他疾病的治疗中发挥了很好的效果, 因此深入探讨齐墩果酸抗肿瘤的作用机制, 利用现代药理学技术加以修饰改进, 可在今后临床研发治疗肿瘤的药物提供科学依据。

参考文献

- [1] Pollier, J. and Goossens, A. (2012) Oleanolic Acid. *Phytochemistry*, **77**, 10-15. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2011.12.022>
- [2] 黄鑫彤, 邓明慧, 侯亚琼, 余思哲, 谷天睿, 顾嘉伟, 杨华丽, 程卯生. 齐墩果酸及其衍生物的研究进展[J]. 中国药物化学杂志, 2022, 32(9): 707-725.
- [3] Pavitra, E., Kancharla, J., Gupta, V.K., Prasad, K., Sung, J.Y., Kim, J., *et al.* (2023) The Role of NF- κ B in Breast Cancer Initiation, Growth, Metastasis, and Resistance to Chemotherapy. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **163**, Article 114822. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114822>
- [4] Lu, X., Li, Y., Yang, W., Tao, M., Dai, Y., Xu, J., *et al.* (2021) Inhibition of NF- κ B Is Required for Oleanolic Acid to Downregulate PD-L1 by Promoting DNA Demethylation in Gastric Cancer Cells. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, **35**, e22621. <https://doi.org/10.1002/jbt.22621>
- [5] Fontana, G., Badalamenti, N., Bruno, M., Castiglione, D., Notarbartolo, M., Poma, P., *et al.* (2022) Synthesis, *in Vitro* and *in Silico* Analysis of New Oleanolic Acid and Lupeol Derivatives against Leukemia Cell Lines: Involvement of the NF- κ B Pathway. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 6594. <https://doi.org/10.3390/ijms23126594>
- [6] Choi, C.Y., You, H.J. and Jeong, H.G. (2001) Nitric Oxide and Tumor Necrosis Factor- α Production by Oleanolic Acid via Nuclear Factor- κ B Activation in Macrophages. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **288**, 49-55. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2001.5727>
- [7] So, C.L., Saunus, J.M., Roberts-Thomson, S.J. and Monteith, G.R. (2019) Calcium Signalling and Breast Cancer. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, **94**, 74-83. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2018.11.001>
- [8] 黄敏珊, 黄炜, 吴其年, 等. 齐墩果酸诱导人乳腺癌细胞凋亡及与细胞内 Ca^{2+} 水平关系的研究[J]. 中国现代医学杂志, 2004, 14(16): 58-63.
- [9] Munaron, L., Genova, T., Avanzato, D., Antoniotti, S. and Fiorio Pla, A. (2013) Targeting Calcium Channels to Block Tumor Vascularization. *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery*, **8**, 27-37. <https://doi.org/10.2174/1574892811308010027>
- [10] Pópulo, H., Lopes, J.M. and Soares, P. (2012) The mTOR Signalling Pathway in Human Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **13**, 1886-1918. <https://doi.org/10.3390/ijms13021886>
- [11] Zou, Z., Tao, T., Li, H. and Zhu, X. (2020) mTOR Signaling Pathway and mTOR Inhibitors in Cancer: Progress and Challenges. *Cell & Bioscience*, **10**, 1-11. <https://doi.org/10.1186/s13578-020-00396-1>
- [12] 周荣平, 贾龙梅, 廖小明, 等. 齐墩果酸抑制骨肉瘤生长的 mTOR 信号通路分子机制研究[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(4): 1440-1443.
- [13] 冯健愉, 朱玉山, 陈隼, 等. Bcl-2 家族蛋白的生理功能及结构基础[J]. 中国细胞生物学学报, 2019, 41(8): 1477-1489.
- [14] Yang, Y., Jia, G., Wang, Q., Wang, R., Deng, D., Xue, L., *et al.* (2015) Tubeimoside-1 Induces Glioma Apoptosis through Regulation of Bax/bcl-2 and the Ros/Cytochrome C/Caspase-3 Pathway. *OncoTargets and Therapy*, **8**, 303-311. <https://doi.org/10.2147/ott.s76063>
- [15] 薛芳喜, 葛堂栋, 王迪迪, 等. 齐墩果酸对 HL60 细胞 bcl-2 和 Bax 表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2008(5): 437-439
- [16] Mazumder, S., Plesca, D. and Almasan, A. (2008) Caspase-3 Activation Is a Critical Determinant of Genotoxic Stress-Induced Apoptosis. In: Mor, G. and Alvero, A.B., Eds., *Apoptosis and Cancer*, Humana Press, 13-21. https://doi.org/10.1007/978-1-59745-339-4_2
- [17] 吴勃岩, 王雪, 董静, 刘文波, 孙阳, 郭艳莹, 王晓军. 齐墩果酸对 S180 荷瘤小鼠细胞色素 C 和 Caspase-3 表达的影响[J]. 中医药信息, 2014, 31(4): 14-16.

- [18] 吴勃岩, 孙阳, 梁颖, 吴勃力, 毕克滨, 赵文静, 裴丽, 王艳杰. 齐墩果酸对肉瘤 S-180 荷瘤小鼠细胞凋亡相关基因表达的影响[J]. 中医药信息, 2011, 28(6): 34-35.
- [19] Prasad, S., Gupta, S.C. and Tyagi, A.K. (2017) Reactive Oxygen Species (ROS) and Cancer: Role of Antioxidative Nutraceuticals. *Cancer Letters*, **387**, 95-105. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.03.042>
- [20] Holbrook, N.J. and Ikeyama, S. (2002) Age-Related Decline in Cellular Response to Oxidative Stress: Links to Growth Factor Signaling Pathways with Common Defects. *Biochemical Pharmacology*, **64**, 999-1005. [https://doi.org/10.1016/s0006-2952\(02\)01169-3](https://doi.org/10.1016/s0006-2952(02)01169-3)
- [21] 刘丹. 中药单体齐墩果酸抗肿瘤的代谢机制研究[D]: [硕士学位论文]. 上海: 上海中医药大学, 2020.
- [22] Wang, J., Li, J., Lu, A., Zhang, K. and Li, B. (2014) Anticancer Effect of Salidroside on A549 Lung Cancer Cells through Inhibition of Oxidative Stress and Phospho-P38 Expression. *Oncology Letters*, **7**, 1159-1164. <https://doi.org/10.3892/ol.2014.1863>
- [23] Pu, J., Tang, X., Zhuang, X., Hu, Z., He, K., Wu, Y., et al. (2018) Matrine Induces Apoptosis via Targeting CCR7 and Enhances the Effect of Anticancer Drugs in Non-Small Cell Lung Cancer in Vitro. *Innate Immunity*, **24**, 394-399. <https://doi.org/10.1177/1753425918800555>
- [24] Xu, F., Cui, W., Wei, Y., Cui, J., Qiu, J., Hu, L., et al. (2018) Astragaloside IV Inhibits Lung Cancer Progression and Metastasis by Modulating Macrophage Polarization through AMPK Signaling. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **37**, 207-216. <https://doi.org/10.1186/s13046-018-0878-0>
- [25] Su, G., Chen, H. and Sun, X. (2018) Baicalein Suppresses Non Small Cell Lung Cancer Cell Proliferation, Invasion and Notch Signaling Pathway. *Cancer Biomarkers*, **22**, 13-18. <https://doi.org/10.3233/cbm-170673>
- [26] Xiao, Q., Zheng, F., Wu, J., Tang, Q., Wang, W. and Hann, S.S. (2017) Activation of ERK and Mutual Regulation of Stat3 and SP1 Contribute to Inhibition of PDK1 Expression by Atractylenolide-1 in Human Lung Cancer Cells. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **43**, 2353-2366. <https://doi.org/10.1159/000484387>
- [27] 李开瑞. 基于 Wnt/ β -Catenin 信号通路探讨齐墩果酸对肺腺癌 A549 细胞增殖及凋亡的影响[D]: [硕士学位论文]. 长沙: 湖南中医药大学, 2019.
- [28] 王志国, 饶艳伟. 齐墩果酸通过 Wnt/ β -Catenin 信号通路诱导骨肉瘤细胞凋亡的研究[J]. 吉林医学, 2021, 42(6): 1304-1306.
- [29] Mittal, V. (2018) Epithelial Mesenchymal Transition in Tumor Metastasis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, **13**, 395-412. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-020117-043854>
- [30] Wang, H., Zhong, W., Zhao, J., Zhang, H., Zhang, Q., Liang, Y., et al. (2019) Oleanolic Acid Inhibits Epithelial-Mesenchymal Transition of Hepatocellular Carcinoma by Promoting Inos Dimerization. *Molecular Cancer Therapeutics*, **18**, 62-74. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-18-0448>
- [31] 宋秀军, 刘建红, 吕进, 等. PRL-3 在肿瘤中作用机制的研究进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2017, 22(6): 566-569.
- [32] Balkwill, F. (2006) TNF- α in Promotion and Progression of Cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*, **25**, 409-416. <https://doi.org/10.1007/s10555-006-9005-3>
- [33] Tanaka, T., Narazaki, M., Masuda, K. and Kishimoto, T. (2016) Regulation of IL-6 in Immunity and Diseases. In: Ma, X., Ed., *Advances in Experimental Medicine and Biology*, Springer, 79-88. https://doi.org/10.1007/978-94-024-0921-5_4
- [34] Wong, S.H.M., Fang, C.M., Chuah, L., Leong, C.O. and Ngai, S.C. (2018) E-Cadherin: Its Dysregulation in Carcinogenesis and Clinical Implications. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **121**, 11-22. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.11.010>
- [35] 杜贵强, 张永莉, 胡孝辉. 齐墩果酸对人卵巢癌 SKOV3 细胞增殖、侵袭、转移的影响及其作用机制研究[J]. 中国药房, 2020, 31(10): 1190-1197.
- [36] Harper, J. and Moses, M.A. (2006) Molecular Regulation of Tumor Angiogenesis: Mechanisms and Therapeutic Implications. *EXS*, No. 96, Article 2238.
- [37] Zhang, Y., Yang, S., Liu, M., Song, C., Wu, N., Ling, P., et al. (2010) Interaction between Thymidylate Synthase and Its Cognate mRNA in Zebrafish Embryos. *PLOS One*, **5**, e10618. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010618>
- [38] Banu, N., Teichman, J., Dunlap-Brown, M., Villegas, G., Tufro, A., Banu, N., et al. (2006) Semaphorin 3C Regulates Endothelial Cell Function by Increasing Integrin Activity. *The FASEB Journal*, **20**, 2150-2152. <https://doi.org/10.1096/fj.05-5698fje>
- [39] 刘宏飞, 何国浓, 王杰, 等. 藤梨根活性成分熊果酸、齐墩果酸对人胃癌细胞 SGC-7901 增殖以及 VEGF、HIF-1 α 表达影响的研究[J]. 浙江中医杂志, 2022, 57(6): 394-396.
- [40] Shah, M.Y. and Calin, G.A. (2014) MicroRNAs as Therapeutic Targets. In: Andreeff, M., Ed., *Targeted Therapy of*

- Acute Myeloid Leukemia*, Springer, 683-697. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1393-0_36
- [41] Ma, L., Liu, J., Liu, L., Duan, G., Wang, Q., Xu, Y., *et al.* (2014) Overexpression of the Transcription Factor MEF2D in Hepatocellular Carcinoma Sustains Malignant Character by Suppressing G2-M Transition Genes. *Cancer Research*, **74**, 1452-1462. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-13-2171>
- [42] Liu, A.M., Xu, Z., Shek, F.H., Wong, K., Lee, N.P., Poon, R.T., *et al.* (2014) Mir-122 Targets Pyruvate Kinase M2 and Affects Metabolism of Hepatocellular Carcinoma. *PLOS ONE*, **9**, e86872. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086872>
- [43] Liu, J., Wu, N., Ma, L., Liu, M., Liu, G., Zhang, Y., *et al.* (2014) Oleanolic Acid Suppresses Aerobic Glycolysis in Cancer Cells by Switching Pyruvate Kinase Type M Isoforms. *PLOS ONE*, **9**, e91606. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091606>
- [44] Wang, H., Zhang, Y., Yu, W., Xue, Y., Xiao, L. and Xu, H. (2018) Hypoxia Imaging and Biological Evaluation of the Radiosensitizing Effect of Oleanolic Acid. *BioMed Research International*, **2018**, Article ID: 2694679. <https://doi.org/10.1155/2018/2694679>
- [45] 许阿磊. 齐墩果酸联合奥拉帕尼对三阴性乳腺癌的放疗增敏作用及 ^{18}F -FETNIM micro PET/CT 显像[D]: [博士学位论文]. 合肥: 安徽医科大学, 2023.
- [46] 蔡可. 全身动态 ^{18}F -FMISO PET/CT Patlak 多参数显像评价齐墩果酸对大鼠 C6 胶质瘤放疗增敏早期疗效的研究[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽医科大学, 2022.
- [47] 李鸿梅, 王敬春, 齐占朋, 等. 齐墩果酸对顺铂耐药胃癌 SGC-7901 细胞增殖及细胞凋亡的影响[J]. 中国老年学杂志, 2010, 30(5): 667-669.
- [48] 汪晶, 严红梅, 董宇. 齐墩果酸-纳米碳酸钙固体分散体的制备及评价研究[J]. 南京中医药大学学报, 2015, 31(5): 445-448.
- [49] 唐初, 等. 齐墩果酸的结构修饰与生物活性研究进展[J]. 有机化学, 2013, 33(1): 46-65.