

# 葫芦素B抗肿瘤作用机制研究进展<sup>Δ</sup>

汪小莉<sup>1,2\*</sup>, 李 华<sup>3</sup>, 李 东<sup>3</sup>, 徐 成<sup>1</sup>, 林冰雪<sup>4</sup>, 阳 泰<sup>4</sup>, 张 涛<sup>3#</sup>(1.成都中医药大学临床医学院, 成都 610072; 2.西南医科大学附属中医医院肿瘤科, 四川 泸州 646000; 3.西部战区总医院肿瘤诊治中心, 成都 610083; 4.成都医学院药学院, 成都 610500)

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)17-2164-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.17.20



**摘 要** 目的:了解葫芦素B的抗肿瘤作用机制,以期为该化合物的进一步开发应用提供理论参考。方法:以“葫芦素B”“肿瘤”“癌症”“cucurbitacin B”“CuB”“tumor”“cancer”等为关键词,在中国知网、万方数据、维普网、EBSCO、PubMed、Web of Science 等数据库中组合查询2000年1月—2021年6月发表的相关文献,对葫芦素B抗肿瘤作用机制进行总结归纳。结果与结论:葫芦素B对多种恶性肿瘤均具有显著的抗肿瘤作用,其作用机制主要是通过调控Janus激酶/信号转导和转录激活因子3 (JAK/STAT3)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、磷脂酰肌醇激酶-3激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)、Notch、Wnt、血管内皮生长因子/黏附灶激酶/基质金属蛋白酶9(VEGF/FAK/MMP-9)等信号通路,进而发挥抑制细胞增殖、阻滞细胞周期、促进细胞凋亡、抑制细胞迁移和侵袭、抗血管生成、破坏细胞骨架、改变表观遗传、诱导自噬、诱导细胞衰老等作用。此外,葫芦素B的抗肿瘤作用往往涉及多个肿瘤表型,是一种多靶点、多途径的抗肿瘤药物,其对信号通路的效应具有肿瘤差异性。葫芦素B还可以有效改善肿瘤细胞对阿霉素、吉非替尼、紫杉醇等药物的耐药现象,与临床常用的抗肿瘤药物如顺铂、多西他赛、吉西他滨等联合使用也可极大地提高治疗效果。

**关键词** 葫芦素B;肿瘤;作用机制;信号通路

癌变是一个多环节、多步骤的过程,每个阶段都伴随着不同的肿瘤表型变化,从而也预示着恶性肿瘤的治疗具有多途径、多靶点的特征。许多天然化学成分均被证明对多种肿瘤具有抑制细胞增殖、阻滞细胞周期、诱导细胞凋亡、抑制肿瘤血管生成、抑制细胞迁移和侵袭等作用,且在癌症进展过程中对多个靶点均具有显著作用优势<sup>[1]</sup>。葫芦素(cucurbitacin)是一类从葫芦科植物中分离提取的四环三萜类化合物,其母核结构为四环三萜,具有高度氧化性<sup>[2]</sup>。据报道,葫芦科家族(包括葫芦科、苦瓜属、黄瓜属等)中至少有100种葫芦素存在<sup>[3]</sup>。已知的葫芦素及其衍生物主要有40种,按化学结构分为葫芦素A、B、C、D、E、I、H、Q、R和二氢葫芦素B等12类<sup>[4]</sup>。其中,葫芦素B是葫芦素家族中含量最丰富的成员之一,具有抗炎、抗肿瘤、抗病毒、保肝、免疫调节等药理作用<sup>[5]</sup>。且相关研究发现,葫芦素B对多种恶性肿瘤具有显著的抗肿瘤作用,其作用机制涉及多个肿瘤表型和信号通路;另外,葫芦素B还可改善肿瘤治疗的耐药现象,与多种抗肿瘤药物联合应用可发挥协同增效的作用<sup>[6]</sup>。基于此,笔者以“葫芦素B”“肿瘤”“癌症”“cucurbitacin B”“CuB”“tumor”“cancer”等为关键词,在中国知网、万方数据、维普网、EBSCO、PubMed、Web of Science 等数据库中组合查询2000年1月—2021年6月

发表的相关文献,对葫芦素B抗肿瘤作用机制的研究进行综述,以期为该化合物的进一步开发应用提供理论参考。

## 1 抑制细胞增殖

细胞增殖是生物体的重要生命特征,也是生物体生长、发育、繁殖和遗传的基础。恶性肿瘤是一种不受控制的增殖综合征,因此,抑制肿瘤细胞增殖或生长是目前抗肿瘤药物发挥作用的最常见机制之一。信号转导和转录激活因子3(STAT3)是癌症中异常激活的致癌基因,可介导Janus激酶(JAK)/STAT3信号通路<sup>[7]</sup>。Khan等<sup>[8]</sup>研究发现,葫芦素B对表皮生长因子受体(EGFR)野生型和突变型肺癌细胞均表现出抗增殖作用,其机制涉及抑制磷脂酰肌醇激酶-3激酶/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K/mTOR)信号通路和STAT3信号通路。谭立君等<sup>[9]</sup>也研究发现,葫芦素B可通过抑制STAT3蛋白的表达,引起细胞周期阻滞并诱导细胞凋亡,进而抑制卵巢癌细胞的生长。黄琛<sup>[10]</sup>和张国建等<sup>[11]</sup>均研究发现,葫芦素B对结肠癌细胞的增殖抑制作用与STAT3活性有关。蛋白磷酸酶2A(CIP2A)是一种内源性CIP2A(PP2A)抑制剂,能促进多种实体肿瘤的生长和转化,是肿瘤治疗的潜在靶点;肥大/干细胞生长因子受体(C-kit)属于原癌基因*C-kit*编码的Ⅲ型受体酪氨酸激酶家族成员,其可通过一系列反应激活下游信号转导通路,从而调节细胞的生长与增殖<sup>[12]</sup>。相关研究表明,葫芦素B可通过下调CIP2A/PP2A/C-kit信号通路发挥抑制急性髓性白血病细胞生长和诱导细胞凋亡的作用<sup>[12]</sup>。整合素(integrins)是一种细胞黏附分子,具有联系细胞外部与内部结构的

Δ 基金项目:四川省科技计划项目(No.2017SZ0066)

\* 讲师,博士。研究方向:肿瘤的中西医结合防治。电话:0830-3161375。E-mail:2017b044@stu.cdutcm.edu.cn

# 通信作者:主任医师,硕士。研究方向:肝癌基础及临床研究。电话:028-86570406。E-mail:zhangtao269@126.com

作用,在复杂的多步骤恶性肿瘤进展过程中扮演着重要角色<sup>[13]</sup>。Gupta等<sup>[12]</sup>研究发现,葫芦素B可通过 integrin-人表皮生长因子受体2(HER2)信号通路抑制乳腺癌细胞生长。Shang等<sup>[14]</sup>研究发现,葫芦素B可通过上调磷酸酶-张力蛋白基因(*PTEN*),抑制Akt信号通路的激活,从而抑制神经母细胞瘤细胞增殖。Aribi等<sup>[15]</sup>研究发现,葫芦素B联合多西他赛或吉西他滨,可显著抑制乳腺癌细胞增殖,降低乳腺癌异种移植瘤模型裸鼠的肿瘤体积。El-Senduny等<sup>[16]</sup>使用葫芦素B对卵巢癌细胞进行预处理,发现其可通过上调活性氧簇(ROS)水平,下调细胞外调节蛋白激酶1/2(pERK1/2)和磷酸化STAT3(p-STAT3)水平,显著增加顺铂对卵巢癌细胞的毒性,从而抑制细胞的增殖。本课题组也研究发现,葫芦素B联合索拉非尼可通过抑制STAT3磷酸化,进而发挥协同抗肝癌细胞生长的效应<sup>[17]</sup>。此外,本课题组还发现,葫芦素B可以抑制CD133+HepG2肝癌干细胞样细胞的生长,其作用机制是通过下调STAT3磷酸化,进而抑制细胞周期蛋白B1(Cyclin B1)、CDK1和CD133的表达<sup>[18]</sup>。

## 2 阻滞细胞周期

细胞周期是细胞生命活动的基本过程,所有体细胞均通过细胞周期进程决定的有丝分裂过程来进行增殖<sup>[19]</sup>。靶向细胞周期,使细胞阻滞在某一时期从而阻断细胞增殖,是目前肿瘤治疗的研究热点。研究表明,葫芦素B可以通过抑制STAT3活性,阻滞多种肿瘤细胞(如胰腺癌Panc-1、MiaPca-2细胞,白血病K562细胞,喉癌Hep-2细胞以及乳腺癌SKBR-3、MCF-7细胞)进入G<sub>2</sub>/M期<sup>[3,20-21]</sup>。但也有部分研究指出,葫芦素B阻滞细胞周期的作用机制不依赖于STAT3。例如Yasuda等<sup>[22]</sup>研究发现,葫芦素B对STAT3活性无影响,但可降低Cyclin B1、细胞分裂周期蛋白25C(CDC25C)的表达,激活胱天蛋白酶(caspase)活性,进而诱导结直肠癌细胞G<sub>2</sub>期阻滞和凋亡。Guo等<sup>[23]</sup>研究发现,葫芦素B不影响STAT3的激活,而是通过激活细胞周期检测点激酶1-CDC25C-周期蛋白依赖性激酶1(Chk1-CDC25C-Cdk1)和p53-14-3-3-σ信号通路,将肺癌细胞阻滞于G<sub>2</sub>/M期。据报道,其他信号通路也参与了葫芦素B阻滞肿瘤细胞周期的作用。例如Dandawate等<sup>[24]</sup>研究发现,葫芦素B可通过抑制Notch信号通路,诱导G<sub>2</sub>/M期细胞周期阻滞。另有研究表明,葫芦素B将细胞周期阻滞于不同时期效应还与肿瘤细胞的类型有关。例如Chan等<sup>[25]</sup>和Zhang等<sup>[26]</sup>研究发现,葫芦素B可分别诱导肝癌BEL-7402细胞和HepG2细胞发生S期阻滞;而Gao等<sup>[27]</sup>研究发现,葫芦素B可使前列腺癌细胞发生Sub-G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期阻滞。这些研究为葫芦素B的抗肿瘤作用机制提供了新的靶点,同时也表明其阻滞细胞周期的作用和对信号通路的影响可因具体肿瘤或肿瘤细胞系的不同而有所差异。

## 3 诱导细胞凋亡

细胞凋亡和细胞增殖是维持机体细胞数量动态平衡的基本机制。细胞凋亡减少是恶性肿瘤的标志之一,因此细胞凋亡也成为目前抗肿瘤治疗的常见靶点。Zhang等<sup>[28]</sup>指出,葫芦素B可通过抑制STAT3的磷酸化,诱导胰腺癌细胞凋亡。何臣等<sup>[29]</sup>研究发现,葫芦素B可抑制STAT3信号通路的活化,下调Bcl-2蛋白表达,从而诱导肺癌H1975细胞凋亡。Yar Saglam等<sup>[30]</sup>将葫芦素B与吉非替尼联合作用于结直肠癌细胞,发现可显著抑制细胞生长并诱导细胞凋亡,其作用机制与调节EGFR和JAK/STAT信号通路相关。Ding等<sup>[31]</sup>指出,葫芦素B联合三氧化二砷诱导淋巴瘤Ramos细胞凋亡,其作用与抑制该细胞中STAT3的磷酸化有关。MAPK信号通路是参与细胞增殖、分化和凋亡的重要通路,p38MAPK、ERK和c-Jun氨基末端激酶(JNK)是MAPK家族的重要成员<sup>[32]</sup>。相关研究表明,葫芦素B可通过影响STAT3和MAPK信号通路,诱导神经母细胞瘤SH-SY5Y细胞和白血病K562细胞凋亡<sup>[33-34]</sup>。还有研究发现,葫芦素B可通过影响PI3K和MAPK信号通路,诱导细胞凋亡,最终抑制非小细胞肺癌细胞的生长<sup>[35]</sup>。冯杰<sup>[36]</sup>研究发现,葫芦素B联合奥沙利铂可协同抑制结直肠癌细胞的增殖并诱导其凋亡,其作用机制与抑制Akt/mTOR信号通路,下调Bcl-2/Bcl-2相关X蛋白(Bax)比值以及上调凋亡相关蛋白表达有关。除此之外,Qin等<sup>[37]</sup>研究发现,葫芦素B可通过CIP2A/PP2A/Akt信号通路,诱导胶质瘤细胞凋亡。Klungsaeng等<sup>[38]</sup>研究发现,葫芦素B可通过黏附灶激酶(FAK)及其下游PI3K/Akt信号通路,促进胆管癌KKU-100 CCA细胞凋亡。Dakeng等<sup>[39]</sup>研究发现,葫芦素B可阻断Wnt信号通路并增加聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)的裂解,从而诱导乳腺癌细胞凋亡。Bakar<sup>[40]</sup>研究发现,葫芦素B联合伊马替尼,可通过抑制基质金属蛋白酶2(MMP-2)表达,诱导乳腺癌MCF-7细胞和结直肠癌SW480细胞的凋亡。还有研究报道,葫芦素B可显著诱导胃癌、骨肉瘤、前列腺癌细胞的凋亡<sup>[41-43]</sup>。以上研究表明,葫芦素B可诱导多种肿瘤细胞发生细胞凋亡,并且其调控细胞凋亡的分子机制较为复杂。

## 4 抑制细胞迁移和侵袭

肿瘤细胞向周围组织和血管的迁移和侵袭是肿瘤转移的第一步,而肿瘤转移又是导致癌症患者死亡的主要原因,因此寻求可以有效抑制肿瘤细胞迁移和侵袭的治疗药物具有重要意义。Chai等<sup>[44]</sup>和周彤等<sup>[45]</sup>均研究发现,葫芦素B可通过Hippo-YAP信号通路发挥抑制结直肠细胞增殖和侵袭的作用。Shukla等<sup>[46]</sup>观察到葫芦素B对转移性非小细胞肺癌表现出很强的抗迁移、抗侵袭能力和显著的抑制肿瘤血管生成的作用,其机制可能与Wnt/β-联蛋白(Wnt/β-catenin)信号通路有关。Zhang等<sup>[42]</sup>



研究发现,葫芦素B可通过调控MAPK、JAK2/STAT3信号通路进而抑制MMP-2和MMP-9活性,最终抑制骨肉瘤细胞的迁移。喻婷婷等<sup>[47]</sup>研究发现,葫芦素B抑制骨肉瘤细胞侵袭的机制可能与抑制Akt信号通路的活性和上皮间质转化(EMT)的发生有关。Gupta等<sup>[48]</sup>研究发现,葫芦素B可通过抑制HER2介导的EMT,从而抑制乳腺癌脑转移。Luo等<sup>[49]</sup>报道,葫芦素B可通过FAK途径抑制ROS依赖的乳腺癌细胞转移。Promkan等<sup>[50]</sup>研究发现,葫芦素B可抑制乳腺癌1号基因(*BRC1*)缺陷型乳腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭。梁菁<sup>[51]</sup>研究发现,葫芦素B可有效抑制乳腺癌细胞黏附、迁移、侵袭,其机制可能与抑制波形蛋白/F-肌动蛋白/FAK/黏着斑蛋白(Vimentin/F-actin/FAK/Vinculin)的表达和RAC1/CDC42/RhoA的信号转导有关。

## 5 抗血管生成

肿瘤血管生成是一个极其复杂的过程,一般包括血管内皮基质降解、内皮细胞的移行、增殖和管道化分支形成血管环和形成新的基底膜等步骤,而肿瘤细胞和内皮细胞的相互作用自始至终贯穿于肿瘤血管生成的全过程<sup>[52]</sup>。肿瘤缺氧是许多癌症的共同特征,其中缺氧诱导因子1(HIF-1)可刺激血管内皮生长因子(*VEGF*)等促血管生成基因的表达,进而刺激新生血管生成以增加向缺氧肿瘤组织的血供,所以缺氧和HIF对血管生成的调控至关重要<sup>[53]</sup>。由于肿瘤血管生成可进一步引起肿瘤的生长和转移,因此抗血管生成也是抗肿瘤的重要靶点。Piao等<sup>[54]</sup>在体外研究中发现,葫芦素B可显著抑制人脐静脉内皮细胞(HUVEC)的增殖、迁移和小管生成;进一步在鸡胚绒毛膜尿囊膜实验中发现,葫芦素B可阻断血管生成,且其抗血管生成机制与抑制VEGF受体的活性有关。Sinha等<sup>[55]</sup>研究发现,葫芦素B可通过下调VEGF/FAK/MMP-9信号通路抑制高转移性乳腺癌细胞的迁移和血管形成。此外,Touihri-Barakati等<sup>[56]</sup>研究发现,葫芦素B不仅可抑制人胶质母细胞瘤U87细胞增殖,还可有效抑制体外人微血管内皮细胞(HMEC)的血管生成,其机制与抑制integrins有关,揭示了其作为一种特异性抗integrins药物的潜在价值。由此可见,葫芦素B不仅可直接抑制肿瘤细胞的生长,还可通过抗血管生成进而抑制肿瘤细胞迁移。

## 6 破坏细胞骨架

细胞骨架是真核细胞维持其基本形态的重要结构,主要包含微管、微丝和中间纤维等结构,破坏细胞骨架可扰乱细胞的多种生理活动<sup>[57]</sup>。Liang等<sup>[58]</sup>研究发现,葫芦素B可以通过RAC1/CDC42/RhoA信号通路介导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,从而抑制乳腺癌细胞迁移和侵袭。Wakimoto等<sup>[59]</sup>研究发现,葫芦素B可引起乳腺癌细胞微管和肌动蛋白破

坏,并推测葫芦素B可能是除紫杉类药物和长春碱类药物以外的第三类以微管为靶点的药物。还有研究发现,葫芦素B可引起胶质母细胞瘤细胞和肺癌细胞发生明显的形态学变化,并破坏这两种细胞的肌动蛋白和微管,从而破坏细胞骨架<sup>[60-61]</sup>。另外,Yang等<sup>[62]</sup>研究发现,葫芦素B可诱导多发性骨髓瘤细胞的丝切蛋白(cofilin)去磷酸化,使肌动蛋白的解聚活性增强,从而破坏细胞骨架。由此可见,葫芦素B可破坏多种肿瘤细胞的骨架,并且具有开发为第三类抗微管重聚合类抗肿瘤药物的潜力。

## 7 改变表观遗传

表观遗传是指独立于DNA序列的遗传分子决定因素,其特征包括DNA甲基化、组蛋白修饰、非编码RNA和染色质结构<sup>[63]</sup>。近年来研究发现,包括启动子异常甲基化在内的表观遗传变化在人类恶性肿瘤发生发展中具有重要作用<sup>[64]</sup>。Mao等<sup>[65]</sup>研究发现,葫芦素B可通过激活B细胞易位基因(*BTG3*),抑制结肠癌细胞增殖并诱导其凋亡。Shukla等<sup>[66]</sup>研究发现,葫芦素B可通过抑制DNA甲基转移酶(DNMT)和组蛋白去乙酰化酶(HDAC)活性,激活肿瘤抑癌基因(*TSG*),并下调致癌基因*c-Myc*、*K-RAS*以及肿瘤启动子基因(*TPG*)。Dittharot等<sup>[67]</sup>也发现,葫芦素B可使*c-Myc*、*Cyclin D1*和生存素(*survivin*)的启动子发生甲基化,并下调其表达,从而抑制乳腺癌细胞增殖。由此说明,葫芦素B可通过诱导致癌基因启动子甲基化等一系列表观遗传修饰来改变肿瘤相关基因的表达,最终抑制肿瘤细胞增殖或诱导肿瘤细胞凋亡。

## 8 诱导自噬

细胞自噬是指细胞在外界环境因素的影响下,利用溶酶体降解自身受损、变性或衰老的大分子物质以及细胞器的自我消化过程。研究发现,自噬在肿瘤中发挥着“双刃剑”的作用:一方面自噬限制了氧化应激、慢性组织损伤和致癌信号传导,进而抑制肿瘤的发生;另一方面,自噬能在不利环境中提高肿瘤细胞对应激的耐受能力,进而维持肿瘤的生长<sup>[68]</sup>。Niu等<sup>[69]</sup>研究发现,葫芦素B不仅可诱导肝癌BEL-7402细胞DNA损伤和凋亡,还可通过调控Akt/mTOR信号通路诱导细胞发生保护性自噬;当添加自噬抑制剂3-MA和CQ后,可增强葫芦素B对细胞死亡的诱导作用,进一步提示葫芦素B诱导肝癌细胞发生的自噬是保护性自噬。Zhu等<sup>[70]</sup>也发现,葫芦素B不仅可以抑制白血病Jurkat细胞增殖,诱导细胞G<sub>2</sub>/M期阻滞和凋亡,还通过上调自噬标志物轻链3-II(LC3-II)的表达进而诱导细胞自噬;此外,该研究还发现抑制葫芦素B诱导的自噬显著增加了caspase-3的激活,提示葫芦素B诱导的自噬可能是一种促生存反应。还有研究报道,葫芦素B可抑制CIP2A/PP2A/mTORC1

信号通路,诱导顺铂耐药的人胃癌 SGC7901/DDP 细胞发生自噬,进而抑制该胃癌细胞的生长<sup>[71-72]</sup>。目前,在乳腺癌领域也有较多的关于葫芦素 B 与自噬关系的研究。例如 Ren 等<sup>[73]</sup>研究发现,葫芦素 B 能引起乳腺癌 MCF-7 细胞自噬空泡的形成,并上调 LC3-II 和自噬调控蛋白(Beclin-1)的表达,从而表现出显著的抗肿瘤作用。又如黄擎擎<sup>[74]</sup>研究发现,葫芦素 B 除抑制乳腺癌 MCF-7 细胞增殖和诱导其凋亡外,还可明显升高 LC3-II/LC3-I 的比值,降低 p62 蛋白表达水平,提示葫芦素 B 可能引起乳腺癌细胞发生自噬。此外, Kurman 等<sup>[75]</sup>研究发现,葫芦素 B 与顺铂联用可通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路诱导膀胱癌细胞的自噬,进而抑制细胞增殖。由此可见,葫芦素 B 诱导的自噬到底对肿瘤起保护性作用还是抑制性作用,与肿瘤的种类有关。

## 9 诱导细胞衰老

在癌症发展过程中,衰老是阻止肿瘤发生的有力屏障,因此,诱导癌细胞衰老,或通过药物干预衰老,已成为目前研究领域的热点<sup>[76]</sup>。端粒是位于染色体末端的核蛋白结构,其功能是维持基因组的稳定性,端粒的丢失也与体内的衰老过程相关<sup>[77]</sup>。端粒酶是一种负责延长端粒的酶,抑制其活性可使端粒变短,从而导致细胞不再分裂,进而使细胞及器官进入衰老状态,因此,抑制端粒酶可作为癌症的治疗靶点。Duangmano 等<sup>[78]</sup>研究表明,葫芦素 B 可抑制 3 种乳腺癌细胞的生长,其作用机制可能与下调人类端粒酶逆转录酶(hTERT)和 c-Myc 的表达有关。另外,葫芦素 B 联合 Withanone(一种环氧甾体内酯)可通过上调核纤层蛋白 A/C(Lamin A/C)、视网膜细胞瘤抑癌蛋白(RB)、分子伴侣(mortalin)和 p53 等蛋白的表达,进而诱导非小细胞肺癌细胞衰老<sup>[79]</sup>。

## 10 改善肿瘤耐药

近年来,虽然抗肿瘤药物极大提高了癌症患者的生存时间,但肿瘤细胞对化疗或靶向药物的耐药也已成为普遍现象,而耐药又会导致肿瘤复发<sup>[80]</sup>。相关研究发现,葫芦素 B 能逆转耐阿霉素乳腺癌 MCF-7 细胞的耐药,其作用机制可能与抑制 CIP2A 从而增强 PP2A 活性有关<sup>[81-82]</sup>。还有研究报道,葫芦素 B 可通过诱导 EGFR 溶酶体降解和下调 CIP2A/PP2A/Akt 信号通路来抑制吉非替尼耐药肺癌细胞的生长和侵袭<sup>[83-84]</sup>。与此不同的是,曾超朋<sup>[85]</sup>研究发现,葫芦素 B 抑制吉非替尼耐药肺癌细胞增殖的作用机制与抑制 JAK2/STAT3 信号转导通路有关。另有研究发现,葫芦素 B 还可通过抑制 CIP2A/PP2A/mTORC1 信号通路,抑制顺铂耐药胃癌细胞的增殖,并诱导 caspase 依赖性细胞凋亡和自噬<sup>[71-72]</sup>。Qu 等<sup>[86]</sup>研究发现,葫芦素 B 可诱导紫杉醇耐药卵巢癌细胞的周期阻滞,进而促进该细胞凋亡,其作用机制与增强

p53 和 p21 蛋白的表达以及下调 p-糖蛋白(P-gp)的表达有关。

综上所述,葫芦素 B 对多种恶性肿瘤具有广谱的抗肿瘤作用,其作用机制主要是通过调控 JAK/STAT3、MARK、PI3K/Akt、Notch、Wnt、CIP2A/PP2A、integrin-HER2、Hippo-YAP、VEGF/FAK/MMP-9 等信号通路,发挥抑制细胞增殖、阻滞细胞周期、促进细胞凋亡、抑制细胞迁移和侵袭、抗血管生成、破坏细胞骨架、改变表观遗传、诱导自噬、诱导细胞衰老等作用。此外,葫芦素 B 的抗肿瘤作用往往涉及多个肿瘤表型,是一种多靶点、多途径的抗肿瘤药物,其对信号通路的效应具有肿瘤差异性。值得注意的是,葫芦素 B 还可以有效改善肿瘤细胞对阿霉素、吉非替尼和紫杉醇等药物的耐药现象,与临床常用的抗肿瘤药物如顺铂、多西他赛、吉西他滨等联合使用也可极大地提高治疗效果。由此表明,葫芦素 B 是一种具有极大潜力的抗肿瘤天然化合物,值得进一步的开发和研究。

## 参考文献

- [1] RANJAN A, FOFARIA N M, KIM S H, et al. Modulation of signal transduction pathways by natural compounds in cancer[J]. Chin J Nat Med, 2015, 13(10): 730-742.
- [2] GUPTA P, SRIVASTAVA S K. Inhibition of integrin-HER2 signaling by cucurbitacin B leads to in vitro and in vivo breast tumor growth suppression[J]. Oncotarget, 2014, 5(7): 1812-1828.
- [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] ALGHASHAM A A. Cucurbitacins: a promising target for cancer therapy[J]. Int J Health Sci, 2013, 7(1): 77-89.
- [5] LEE D H, IWANSKI G B, THOENNISSSEN N H. Cucurbitacin: ancient compound shedding new light on cancer treatment[J]. Scientific World Journal, 2010, 10: 413-418.
- [6] KALIMUTHU S, GANGADARAN P, OH J M, et al. A new tyrosine kinase inhibitor K905-0266 inhibits proliferation and sphere formation of glioblastoma cancer cells[J]. J Drug Target, 2020, 28(9): 933-938.
- [7] GUANIZO A C, FERNANDO C D, GARAMA D J, et al. STAT3: a multifaceted oncoprotein[J]. Growth Factors, 2018, 36(1/2): 1-14.
- [8] KHAN N, JAJEH F, KHAN M I, et al. Sestrin-3 modulation is essential for therapeutic efficacy of cucurbitacin B in lung cancer cells[J]. Carcinogenesis, 2017, 38(2): 184-195.
- [9] 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.
- [10] 黄琛. 葫芦素 B 对于结肠癌细胞生长与增殖抑制作用的

研究[D].石家庄:河北医科大学,2015.

- [11] 张国建, 阎庆辉, 黄琛, 等. 葫芦素 B 对人结肠癌细胞株 LS174-T 的生长抑制作用[J]. 中华实验外科杂志, 2014, 31(12):2751-2753.
- [12] 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.
- [13] YOUSEFI H, VATANMAKANIAN M, MAHDIANNASSER M, et al. Understanding the role of integrins in breast cancer invasion, metastasis, angiogenesis, and drug resistance[J]. Oncogene, 2021, 40(6):1043-1063.
- [14] SHANG Y, GUO X X, LI W W, et al. Cucurbitacin B inhibits neuroblastoma cell proliferation through up-regulation of PTEN[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2014, 18(21):3297-3303.
- [15] ARIBI A, GERY S, LEE D H, et al. The triterpenoid cucurbitacin B augments the antiproliferative activity of chemotherapy in human breast cancer[J]. Int J Cancer, 2013, 132(12):2730-2737.
- [16] EL-SENDUNY F F, BADRIA F A, EL-WASEEF A M, et al. Approach for chemosensitization of cisplatin-resistant ovarian cancer by cucurbitacin B[J]. Tumour Biol, 2016, 37(1):685-698.
- [17] WANG X, LI H, LI D, et al. Sorafenib and CuB exert synergistic antitumor effects against hepatocellular carcinoma cells via inhibition of STAT3 phosphorylation[J]. FEBS Open Bio, 2021, 11(1):133-145.
- [18] WANG X, BAI Y, YAN X, et al. Cucurbitacin B exhibits antitumor effects on CD133 + HepG2 liver cancer stem cells by inhibiting JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. Anticancer Drugs, 2021, 32(5):548-557.
- [19] ALENZI F Q. Links between apoptosis, proliferation and the cell cycle[J]. Br J Biomed Sci, 2004, 61(2):99-102.
- [20] XU J, CHEN Y, YANG R, et al. Cucurbitacin B inhibits gastric cancer progression by suppressing STAT3 activity[J]. Arch Biochem Biophys, 2020, 684:108314.
- [21] GARG S, KAUL S C, WADHWA R. Cucurbitacin B and cancer intervention: chemistry, biology and mechanisms: review[J]. Int J Oncol, 2018, 52(1):19-37.
- [22] YASUDA S, YOGOSAWA S, IZUTANI Y, et al. Cucurbitacin B induces G<sub>2</sub> 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.
- [23] GUO J, WU G, BAO J, et al. Cucurbitacin B induced ATM-mediated DNA damage causes G<sub>2</sub>/M cell cycle arrest in a ROS-dependent manner[J]. PloS One, 2014, 9(2):e88140.
- [24] DANDAWATE P, SUBRAMANIAM D, PANOVICH P, et al. Cucurbitacin B and I inhibits colon cancer growth by targeting the Notch signaling pathway[J]. Sci Rep, 2020, 10(1):1290.
- [25] CHAN K T, MENG F Y, LI Q, et al. Cucurbitacin B induces apoptosis and S phase cell cycle arrest in BEL-7402 human hepatocellular carcinoma cells and is effective via oral administration[J]. Cancer Lett, 2010, 294(1):118-124.
- [26] ZHANG M, ZHANG H, SUN C, et al. Targeted constitutive activation of signal transducer and activator of transcription 3 in human hepatocellular carcinoma cells by cucurbitacin B[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2009, 63(4):635-642.
- [27] GAO Y, ISLAM M S, TIAN J, et al. Inactivation of ATP citrate lyase by cucurbitacin B: a bioactive compound from cucumber, inhibits prostate cancer growth[J]. Cancer Lett, 2014, 349(1):15-25.
- [28] ZHANG M, SUN C, SHAN X, et al. Inhibition of pancreatic cancer cell growth by cucurbitacin B through modulation of signal transducer and activator of transcription 3 signaling[J]. Pancreas, 2010, 39(6):923-929.
- [29] 何臣, 王菊辉, 丘韶校, 等. 葫芦素 B 抑制 STAT3/Bcl-2 表达诱导非小细胞肺癌 H1975 细胞凋亡[J]. 中国实用医药, 2020, 15(13):196-198.
- [30] YAR SAGLAM A S, ALP E, ELMAZOGLU Z, et al. Treatment with cucurbitacin B alone and in combination with gefitinib induces cell cycle inhibition and apoptosis via EGFR and JAK/STAT pathway in human colorectal cancer cell lines[J]. Hum Exp Toxicol, 2016, 35(5):526-543.
- [31] DING X, CHI J, YANG X, et al. Cucurbitacin B synergistically enhances the apoptosis-inducing effect of arsenic trioxide by inhibiting STAT3 phosphorylation in lymphoma Ramos cells[J]. Leuk Lymphoma, 2017, 58(10):2439-2451.
- [32] KIM E K, CHOI E J. Compromised MAPK signaling in human diseases: an update[J]. Arch Toxicol, 2015, 89(6):867-882.
- [33] 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.
- [34] CHAN K T, 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.
- [35] SILVA I T, GELLER F C, PERSICH L, et al. Cytotoxic effects of natural and semisynthetic cucurbitacins on lung cancer cell line A549[J]. Invest New Drugs, 2016, 34(2):139-148.
- [36] 冯杰. 葫芦素 B 联合奥沙利铂调控 AKT/mTOR 通路诱导



- 结肠癌细胞 SW480 凋亡的影响[D]. 锦州: 锦州医科大学, 2019.
- [37] QIN S, LI J, SI Y, et al. Cucurbitacin B induces inhibitory effects via CIP2A/PP2A/Akt pathway in glioblastoma multiforme[J]. *Mol Carcinog*, 2018, 57(6):687-699.
- [38] KLUNGSÄNG S, KUKONGVIRIYAPAN V, PRAWAN A, et al. Cucurbitacin B induces mitochondrial-mediated apoptosis pathway in cholangiocarcinoma cells via suppressing focal adhesion kinase signaling[J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2019, 392(3):271-278.
- [39] DAKENG S, DUANGMANO S, JIRATCHARIYAKUL W, et al. Inhibition of Wnt signaling by cucurbitacin B in breast cancer cells: reduction of Wnt-associated proteins and reduced translocation of galectin-3-mediated  $\beta$ -catenin to the nucleus[J]. *J Cell Biochem*, 2012, 113(1):49-60.
- [40] BAKAR F. Cucurbitacin B enhances the anticancer effect of imatinib mesylate through inhibition of MMP-2 expression in MCF-7 and SW480 tumor cell lines[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2016, 16(6):747-754.
- [41] 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.
- [42] ZHANG Z R, GAO M X, YANG K. Cucurbitacin B inhibits cell proliferation and induces apoptosis in human osteosarcoma cells via modulation of the JAK2/STAT3 and MAPK pathways[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(1):805-812.
- [43] 张萌, 边志刚, 张毅, 等. 葫芦素 B 诱导 G2/M 期阻滞抑制人前列腺癌 DU145 细胞增殖并诱导细胞凋亡研究[J]. *中国医刊*, 2016, 51(2):63-67.
- [44] 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, 24:9251-9258.
- [45] 周彤, 杨书胜, 罗明洲, 等. 葫芦素 B 通过抑制 Hippo-YAP 通路抑制结肠癌细胞转移的机制研究[J]. *湖北医药学院学报*, 2020, 39(1):16-21, 105.
- [46] SHUKLA S, SINHA S, KHAN S, et al. Cucurbitacin B inhibits the stemness and metastatic abilities of NSCLC via downregulation of canonical Wnt/ $\beta$ -catenin signaling axis[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:21860.
- [47] 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.
- [48] GUPTA P, SRIVASTAVA S K. HER2 mediated de novo production of TGF $\beta$  leads to SNAIL driven epithelial-to-mesenchymal transition and metastasis of breast cancer[J]. *Mol Oncol*, 2014, 8(8):1532-1547.
- [49] 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.
- [50] 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.
- [51] 梁菁. 葫芦素 B 通过改变细胞生物力学性质抑制乳腺癌细胞迁移和侵袭[D]. 天津: 天津医科大学, 2019.
- [52] ZANOTELLI M R, REINHART-KING C A. Mechanical forces in tumor angiogenesis[J]. *Adv Exp Med Bio*, 2018, 1092:91-112.
- [53] MACKLIN P S, MCAULIFFE J, PUGH C W, et al. Hypoxia and HIF pathway in cancer and the placenta[J]. *Placenta*, 2017, 56:8-13.
- [54] 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.
- [55] 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.
- [56] 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, 797:153-161.
- [57] HALL A. The cytoskeleton and cancer[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2009, 28(1/2):5-14.
- [58] 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.
- [59] WAKIMOTO N, YIN D, O'KELLY J, et al. Cucurbitacin B has a potent antiproliferative effect on breast cancer cells in vitro and in vivo[J]. *Cancer Sci*, 2008, 99(9):1793-1797.
- [60] YIN D, WAKIMOTO N, XING H, et al. Cucurbitacin B markedly inhibits growth and rapidly affects the cytoskeleton in glioblastoma multiforme[J]. *Int J Cancer*, 2008, 123(6):1364-1375.
- [61] KAUSAR H, MUNAGALA R, BANSAL S S, et al. Cucurbitacin B potently suppresses non-small-cell lung cancer growth: identification of intracellular thiols as critical targets[J]. *Cancer Lett*, 2013, 332(1):35-45.
- [62] YANG T, LIU J, YANG M, et al. Cucurbitacin B exerts anti-cancer activities in human multiple myeloma cells in vi-

- tro and in vivo by modulating multiple cellular pathways[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(4):5800-5813.
- [63] KELLY A D, ISSA J J. The promise of epigenetic therapy: reprogramming the cancer epigenome[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2017, 42:68-77.
- [64] GONZALO V, LOZANO J J, MUÑOZ J, et al. Aberrant gene promoter methylation associated with sporadic multiple colorectal cancer[J]. *PloS One*, 2010, 5(1):e8777.
- [65] MAO D, LIU A H, WANG Z P, et al. Cucurbitacin B inhibits cell proliferation and induces cell apoptosis in colorectal cancer by modulating methylation status of BTG3[J]. *Neoplasma*, 2019, 66(4):593-602.
- [66] SHUKLA S, KHAN S, KUMAR S, et al. Cucurbitacin B alters the expression of tumor-related genes by epigenetic modifications in NSCLC and inhibits NNK-induced lung tumorigenesis[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2015, 8(6):552-562.
- [67] DITTHAROT K, DAKENG S, SUEBSAKWONG P, et al. Cucurbitacin B induces hypermethylation of oncogenes in breast cancer cells[J]. *Planta Medica*, 2019, 85(5):370-378.
- [68] SINGH S S, VATS S, CHIA A Y, et al. Dual role of autophagy in hallmarks of cancer[J]. *Oncogene*, 2018, 37(9):1142-1158.
- [69] NIU Y, SUN W, LU J J, et al. PTEN activation by DNA damage induces protective autophagy in response to cucurbitacin B in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016:4313204.
- [70] 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.
- [71] LIU X, DUAN C, JI J, et al. Cucurbitacin B induces autophagy and apoptosis by suppressing CIP2A/PP2A/mTORC1 signaling axis in human cisplatin resistant gastric cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(1):271-278.
- [72] 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.
- [73] 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.
- [74] 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.
- [75] KURMAN Y, KILICCIOGLU I, DIKMEN A U, et al. Cucurbitacin B and cisplatin induce the cell death pathways in MB49 mouse bladder cancer model[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2020, 245(9):805-814.
- [76] CALCINOTTO A, KOHLI J, ZAGATO E, et al. Cellular senescence: aging, cancer, and injury[J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(2):1047-1078.
- [77] TURNER K J, VASU V, GRIFFIN D K. Telomere biology and human phenotype[J]. *Cells*, 2019, 8(1):73.
- [78] DUANGMANO S, DAKENG S, JIRATCHARIYAKUL W, et al. Antiproliferative effects of cucurbitacin B in breast cancer cells: down-regulation of the c-Myc/hTERT/telomerase pathway and obstruction of the cell cycle[J]. *Int J Mol Sci*, 2010, 11(12):5323-5338.
- [79] 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.
- [80] NIKOLAOU M, PAVLOPOULOU A, GEORGAKILAS A G, et al. The challenge of drug resistance in cancer treatment: a current overview[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2018, 35(4):309-318.
- [81] CAI F, ZHANG L, XIAO X, et al. Cucurbitacin B reverses multidrug resistance by targeting CIP2A to reactivate protein phosphatase 2A in MCF-7/adriamycin cells[J]. *Oncol Rep*, 2016, 36(2):1180-1186.
- [82] 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.
- [83] 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*, 2019, 24(3):647.
- [84] 杨锐, 武明薇, 向雨晨, 等. 葫芦素 B 诱导 EGFR 溶酶体降解并通过 CIP2A/PP2A/Akt 信号轴抑制吉非替尼耐药的非小细胞肺癌的作用机制[J]. *湖北医药学院学报*, 2020, 39(1):7-15.
- [85] 曾超朋. 葫芦素 B 抑制吉非替尼耐药非小细胞肺癌的作用[D]. 广州: 南方医科大学, 2018.
- [86] QU Y, CONG P, LIN C, et al. Inhibition of paclitaxel resistance and apoptosis induction by cucurbitacin B in ovarian carcinoma cells[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(1):145-152.

(收稿日期:2020-11-07 修回日期:2021-07-07)

(编辑:唐晓莲)