

# 坡模酸抗肿瘤作用及机制研究进展

胡紫燕<sup>1</sup>, 陈来<sup>2,3</sup>, 彭富华<sup>1</sup>, 蒋涛<sup>1</sup>, 韩晓毓<sup>1</sup>, 李斌<sup>1\*</sup>

(1. 江西中医药大学院士工作站, 江西南昌 330004; 2. 江西中医药大学癌症研究中心, 江西南昌 330004; 3. 恶性肿瘤中医药诊疗与康复江西省重点实验室, 江西南昌 330004)

**摘要:** 坡模酸是来源广泛的五环三萜类化合物, 具有显著的抗肿瘤潜力, 其在体外对结肠癌、黑色素瘤、肺癌、胶质母细胞瘤、卵巢癌、宫颈癌、白血病等多种恶性肿瘤细胞系具有生长抑制作用, 作用机制包括抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞侵袭或转移、抑制肿瘤细胞的血管生成、逆转多药耐药等。在肿瘤治疗中, 药物的不良反应和耐药性问题常导致治疗延迟或疗效降低。坡模酸作为天然的抗肿瘤化合物, 具有低毒性、无遗传毒性、低致突变性、多靶点、多通路等特性, 并对多种耐药肿瘤细胞具有抑制作用; 同时能提升肿瘤细胞敏感性, 逆转部分肿瘤细胞对肿瘤药物的耐药性, 在肿瘤治疗领域具有开发潜力。本文对公开发表国内外期刊的坡模酸抗肿瘤作用及其机制进行综述, 以期为坡模酸的进一步开发和临床应用提供参考与线索。

**关键词:** 坡模酸; 抗肿瘤; 作用机制

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2025)11-3679-06

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2025.11.021

医学和药学得到快速发展, 但恶性肿瘤的发病率和致死率仍在逐年增长<sup>[1]</sup>。据统计, 2022年全球新增癌症患者约2000万, 因癌症死亡人数约970万, 严重威胁人们生命健康<sup>[2]</sup>。目前多数抗肿瘤药物都是化学合成药物, 价格昂贵, 导致患者因经济困难, 且发生不良反应或产生耐药性等原因会缩短总生存期<sup>[3]</sup>。天然化合物来源广泛, 部分化合物因其具有独特的化学结构, 具有抗肿瘤作用<sup>[4]</sup>。坡模酸又称泊模酸, 属于乌苏烷型三萜类化合物, 广泛分布于天然植物中, 如仙鹤草<sup>[5]</sup>、红箭钩<sup>[6]</sup>、地榆<sup>[7]</sup>等植物中都曾分离得到。坡模酸具有调控血糖<sup>[8]</sup>、抗菌<sup>[9]</sup>、抗炎<sup>[10]</sup>等活性, 其抗肿瘤作用<sup>[11]</sup>日益成为研究热点。体外药理研究表明, 坡模酸可通过抑制肿瘤细胞增殖、诱导细胞凋亡、抑制细胞侵袭或转移、抑制体外血管生成、逆转多药耐药等机制对结肠癌、黑色素瘤、肺癌、胶质母细胞瘤、卵巢癌、白血病、前列腺癌、乳腺癌等肿瘤细胞发挥作用, 在肿瘤治疗领域具有开发潜力<sup>[11]</sup>。本文通过检索公开发表于国内外期刊中与坡模酸抗肿瘤活性的相关文献, 系统综述坡模酸抗肿瘤作用及作用机制, 以期为进一步开发和临床应用提供参考与线索。

## 1 作用效果

探寻高效且不良反应少的抗肿瘤药物一直是科研工作者的目标<sup>[12]</sup>。自坡模酸被发现对黑色素瘤、宫颈癌具有细胞毒性作用以来<sup>[13]</sup>, 其体外抗肿瘤作用被广泛证实, 涉及卵巢腺癌、乳腺癌、胶质瘤等, 见表1。

## 2 作用机制

坡模酸抗肿瘤作用机制复杂多样、富有特点, 包括抑制肿瘤细胞增殖、诱导细胞凋亡、抑制细胞侵袭或迁移、抑制体外血管生成、逆转多药耐药等。

2.1 抑制肿瘤细胞增殖 肿瘤的病理特征是异常增殖, 细胞周期调控基因的突变与组织细胞的增殖相关<sup>[28]</sup>。拓扑异构酶 (topoisomerase, topo) 属于核酶, 可通过促进DNA的暂时切割和连接循环来调节DNA的拓扑结构, 是细胞DNA复制和转录的关键因素<sup>[29]</sup>。topo分为topo I和topo II, topo I为单体酶, 可以调控核酸空间结构和生理功能<sup>[30]</sup>; topo II又称回旋酶, 编码蛋白有topo II $\alpha$ 和topo II $\beta$ 共2种亚型, 其中topo II $\alpha$ 主要位于增殖细胞的细胞核浆中, 其蛋白表达在细胞周期具有显著的特异性, 与细胞增殖能力有关<sup>[31]</sup>。研究表明, topo I、topo II $\alpha$ 在多种肿瘤中过表达, 与肿瘤的发生发展密切相关<sup>[32]</sup>。Pereira等<sup>[24]</sup>分析坡模酸对急性髓性白血病细胞HL60、U937、Kasumi-1细胞周期和topo I、topo II $\alpha$ 活性的影响, 结果显示坡模酸可抑制HL60、U937、Kasumi-1细胞中topo I、topo II $\alpha$ 的催化活性, 将细胞周期阻滞在Sub-G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期, 同时激活半胱天冬氨酸蛋白酶 (cysteine aspartate specific protease, Caspase) 信号通路, 诱导细胞凋亡。用5、15、25、50 μmol/L坡模酸分别处理卵巢癌细胞SK-OV-3, 6 h后Sub-G<sub>1</sub>期细胞分别增加0.6%、1.8%、9.8%、19.8%, 12 h后Sub-G<sub>1</sub>期细胞分别增加1.01%、7.41%、13.01%、

收稿日期: 2025-01-10

基金项目: 中央本级重大增减支项目(2060302-2101-11); 江西省教育厅科学技术研究项目青年项目(GJJ211269)

作者简介: 胡紫燕(1999—), 女, 硕士生, 从事中药药理研究。E-mail: huziyan0206@foxmail.com

\*通信作者: 李斌(1970—), 女, 博士, 教授, 从事中药化学、天然药物化学、中药新资源新品种的开发利用。E-mail: 20010260@jxutcm.edu.cn

表1 坡模酸抗肿瘤作用

瘤种	研究对象	浓度单位( $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	文献
宫颈癌	ME180 细胞	GI <sub>50</sub> 值为 17.58 $\mu\text{mol}/\text{L}$	[13]
肺癌	A549 细胞	对 NF- $\kappa$ B、HIF-1 $\alpha$ 蛋白表达的 IC <sub>50</sub> 值分别为(3.63±0.01)、(9.97±0.01) $\mu\text{mol}/\text{L}$	[14]
黑色素瘤	SK-MEL-28 细胞	对 NF- $\kappa$ B、HIF-1 $\alpha$ 蛋白表达的 IC <sub>50</sub> 值分别为(1.05±0.02)、(3.01±0.02) $\mu\text{mol}/\text{L}$	[14]
	B16-F10 细胞	IC <sub>50</sub> 值为 10.9 $\mu\text{mol}/\text{L}$ , 抑制黑色素 IC <sub>50</sub> 值为 12.7 $\mu\text{mol}/\text{L}$	[15]
卵巢腺癌	SK-OV-3 细胞	活性范围为 5~50 $\mu\text{mol}/\text{L}$	[16]
乳腺癌	MCF-7 细胞	活性范围为 10~50 $\mu\text{mol}/\text{L}$	[17]
	MDA-MB-231 细胞	活性范围为 5~100 $\mu\text{mol}/\text{L}$	[18]
	SKBR3 细胞	活性范围为 6.25~25 $\mu\text{mol}/\text{L}$	[19]
结肠癌	HT-29 细胞、BALB/c-nu 裸鼠	活性范围为 10.59~42.36 $\mu\text{mol}/\text{L}$	[20]
胶质瘤细胞	U-87MG 细胞	IC <sub>50</sub> 值为 50.12 $\mu\text{mol}/\text{L}$	[21]
	U-87 细胞	IC <sub>50</sub> 值为(24.94±2.42) $\mu\text{mol}/\text{L}$	[22]
	A172 细胞	IC <sub>50</sub> 值为(19.83±0.46) $\mu\text{mol}/\text{L}$	
	GBM-1 细胞	IC <sub>50</sub> 值为(21.86±1.87) $\mu\text{mol}/\text{L}$	
前列腺癌	PC3、PC3R 细胞	活性范围为 5.30~31.77 $\mu\text{mol}/\text{L}$	[23]
白血病	HL-60 细胞	活性范围为 5~20 $\mu\text{mol}/\text{L}$	[24]
	U937 细胞	IC <sub>50</sub> 值约 10 $\mu\text{mol}/\text{L}$	
	Kasumi-1 细胞	活性范围为 10~30 $\mu\text{mol}/\text{L}$	
	K562 细胞	活性范围为 26.48~105.92 $\mu\text{mol}/\text{L}$	[25]
	HL-60 细胞	活性范围为 2.12~211.55 $\mu\text{mol}/\text{L}$	[26-27]

33.93%，表明坡模酸可影响 SK-OV-3 细胞周期，且呈剂量和时间依赖性；同时 50  $\mu\text{mol}/\text{L}$  坡模酸为，处理 SK-OV-3 细胞 24 h 后，细胞活力下降 89.7%，表明坡模酸对 SK-OV-3 细胞具有毒性作用<sup>[16]</sup>。坡模酸通过上调乳腺癌细胞 MCF-7 中 p53、周期蛋白依赖性激酶抑制因子 p21 表达使 MCF-7 细胞阻滞于 G<sub>1</sub> 期，其作用机制与雷帕霉素靶标蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) /70 kDa 核糖体蛋白 S6 激酶 (70 kDa ribosomal protein S6 kinase, p70S6K) /真核翻译起始因子 4E 结合蛋白 1 (eIF4 E-bind-ing protein 1, 4EBP1) 信号通路和 AMP 依赖的蛋白激酶 [adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK] /mTOR 信号通路相关<sup>[17]</sup>。刘利艳等<sup>[20,33]</sup>在体外实验中采用 5、6.25、7.5、10、12.5、15、20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  坡模酸处理结肠癌细胞 HT-29，结果表明坡模酸能将 HT-29 细胞阻滞于 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期，达到抑制 HT-29 细胞增殖的作用，且坡模酸处理 24、48、72 h 后 IC<sub>50</sub> 值分别是 9.7、7.6、8.8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。体内实验中，5、10、20 mg/kg 坡模酸均能降低 HT-29 结肠癌实体瘤小鼠的肿瘤体积和瘤重指数。

2.2 诱导肿瘤细胞凋亡 细胞凋亡是细胞程序性死亡的方式之一，有内源性凋亡（线粒体途径）与外源性凋亡（死亡受体途径）之分<sup>[34]</sup>。内源性凋亡即当细胞受到特定刺激时，B 细胞淋巴瘤 2 (B-lymphoblastoma-2, Bcl-2) 家族蛋白失衡，促进细胞色素 c 被线粒体释放到细胞质中，进而调控 Caspase 等下游分子，最终诱导细胞凋亡<sup>[35]</sup>。外源性凋亡是指受外部刺激所激活的死亡受体，如死亡受体 (death receptor, DR) 4、DR5、肿瘤坏死因子受体 (tumor necrosis factor receptor, TNFR)、TNF 相关凋亡诱导配体受体 (TNF-related apoptosis-inducing ligand receptor, TRAIL-R) 与特异性配体相互作用，通过切割和活化 Caspase-3、Caspase-6、Caspase-7 来启动细胞凋亡<sup>[36]</sup>。在结肠癌细胞

中，坡模酸可使 HT-29 细胞 Caspase-3 表达及 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax) /Bcl-2 比值升高，表明其可能通过内源性途径促进细胞凋亡；同时微管相关蛋白轻链 3 II (microtubule-associated protein1 light chain 3-II, LC3 II) /LC3 I、自噬效应蛋白 (Beclin-1)、p62 表达升高，表明坡模酸可能通过内源性途径和自噬途径共同诱导细胞凋亡<sup>[20,33]</sup>。在乳腺癌细胞中，坡模酸可激活 MCF-7 细胞中 Caspase-3、Caspase-9、聚 (ADP-核糖) 合酶、AMPK 表达，调节 mTOR、p70S6K、4EBP1 蛋白表达，从而抑制 MCF-7 细胞增殖和促进细胞凋亡<sup>[17]</sup>。在卵巢癌细胞中，坡模酸可通过诱导 SK-OV-3 细胞线粒体膜电位丧失，升高 cleaved-Caspase-3、cleaved-Caspase-9 表达，激活 SK-OV-3 细胞的内源性凋亡；同时升高死亡受体 DR5 蛋白的表达，诱导 Caspase-8 活化，从而激活 SK-OV-3 细胞外源性凋亡<sup>[16]</sup>。

研究表明，磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) /蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路可通过影响细胞增殖，进而调节肿瘤治疗过程中顺铂的耐药性<sup>[37]</sup>。Frolova 等<sup>[21]</sup>研究坡模酸对原发性和继发性胶质瘤细胞系的细胞毒性作用，发现坡模酸对肿瘤转化细胞均有毒性，并能诱导 U-87MG 细胞系凋亡；通过分子对接预测 Akt1 和鼠双微体基因 2 (mouse double minute 2 homolog, MDM2) 可能是坡模酸的潜在靶标，进一步验证发现坡模酸可通过抑制 PI3K/Akt 信号通路诱导胶质瘤细胞凋亡。因此，坡模酸可能通过 PI3K/Akt 信号通路调节肿瘤对顺铂的耐药性。

2.3 抑制肿瘤细胞侵袭、转移 肿瘤细胞侵袭和转移是多步骤的复杂过程，涉及细胞粘附、迁移及细胞外基质入侵<sup>[38]</sup>。表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 表达和下游信号通路的异常是导致多种癌症进展、侵袭和恶性表型维持的原因<sup>[39]</sup>。上皮-间质转化

(epithelial-mesenchymal transition, EMT) 是上皮细胞表现为连接和极性丧失、细胞粘附性下降及获得间质细胞的特征, 与肿瘤细胞迁移、侵袭和耐药密切相关, 肿瘤细胞可以通过 EMT 获得更高的迁移、侵袭活性和对放化疗耐性<sup>[40]</sup>。研究表明, 10 μmol/L 坡模酸处理乳腺癌细胞 MDA-MB-231 可有效抑制 EGF 诱导细胞迁移和侵袭, 抑制 EGFR 介导的细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) /PI3K/Akt/mTOR 信号通路, 降低核因子 κB (nuclear factor kappa-B, NF-κB)、激活蛋白-1 (activator protein-1, AP-1)、基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 表达, 抑制局部粘着斑激酶 (focal adhesion kinase, FAK) 的磷酸化, 从而达到抑制肿瘤发展的作用<sup>[18]</sup>。研究表明, 耐多西紫杉醇 PC3R 细胞呈现多药耐药型和 EMT 表型, 能升高多药耐药相关蛋白 1 (multidrug resistance-associated protein 1, MRP1)、P 糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 表达; 坡模酸可降低 PC3、PC3R 细胞系的活力并诱导细胞凋亡, 降低 MRP1 表达, 逆转多西紫杉醇诱导的 PC3R 细胞 EMT 表型<sup>[23]</sup>。Guimaraes 等<sup>[22]</sup>用 7.5、10、12.5、15、17.5、20 μg/mL 坡模酸分别对胶质母细胞瘤 U87、A172、GBM-1 作用 24、48 h, 结果显示坡模酸具有抑制胶质母细胞瘤 U87、A172、GBM-1 的细胞活力和细胞迁移的作用, 其作用机制是促进活性氧产生, 调节线粒体膜电位解偶联, 激活 Caspase-3、Caspase-9 表达, 降低 MRP1 表达, 使细胞增敏、凋亡。

CXC 型趋化因子受体 4 (CXC chemokine receptor 4, CXCR4) 是跨膜 G 偶联受体蛋白, 被鉴定为人类免疫缺陷病毒 T 细胞系热带菌株的共受体<sup>[41]</sup>。该受体已被证明是乳腺癌从原发部位向肺部、骨骼、淋巴结等器官迁移时分泌大量趋化因子 12 (CXC chemokine receptor, CXCL12) 所必需受体, 被认为是乳腺癌预后标志物<sup>[42]</sup>。研究表明, 25 μmol/L 坡模酸可抑制 MCF-7、MDA-MB-231 细胞 CXCR4 表达, 其作用机制可能是通过降低 NF-κB、CXCR4 表达, 从而阻断 CXCL12 诱导的乳腺癌细胞侵袭<sup>[43]</sup>。

表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER-2) 是一种跨膜酪氨酸激酶, 属于 HER 家族, 在结构上与 EGFR 有关, 由位于染色体 17q21 上的 HER-2 癌基因编码<sup>[44]</sup>。研究发现, 20% ~ 30% 的原发性浸润性乳腺癌中检测到 HER-2 基因扩增, 其过度表达与肿瘤细胞的高侵袭性、病情进展、预后差和总生存期短紧密相关, 被认为是预后不良指标<sup>[45]</sup>。目前, HER-2 介导的 CXCR4 蛋白上调被证实是导致乳腺癌细胞具有侵袭性的原因, 而坡模酸以剂量和时间依赖性方式下调乳腺癌细胞 HER-2 过表达的 SKBR3 细胞中 HER-2、CXCR4 蛋白与 mRNA 表达, 其机制可能是通过抑制 ERK-丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路发挥抗侵袭作用<sup>[19]</sup>。

## 2.4 抑制体外血管生成

研究发现, 血管生成与肿瘤的发生发展密切相关, 被认为是实体瘤标志和肿瘤复发的关键

特征, 肿瘤组织丰富的血管生成是由血管生成因子表达失调所导致的<sup>[46]</sup>。血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和缺氧诱导因子 1α (hypoxia inducible factor 1 alpha, HIF-1α) 是重要的血管生成因子<sup>[47]</sup>。研究表明, 坡模酸通过抑制 p38/MAPK、mTOR 信号通路来降低 EGF 诱导的乳腺癌细胞 MCF-7、MDA-MB-231 和人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVECs) 中 HIF-1α、VEGF 蛋白表达, 并抑制 HUVECs 细胞在 EGF 刺激下诱导的毛细血管网络形成<sup>[48]</sup>。

## 2.5 逆转多药耐药性

多药耐药性被指是化疗失败的重要原因, 是各种肿瘤有效和准确的治疗挑战。多项研究表明, 坡模酸可克服部分机制所介导的耐药性。SUMO 特异性蛋白酶 (small ubiquitin-like modifier, SENP) 是一类水解酶, 可参与影响细胞周期、调控细胞增殖与凋亡、调节底物蛋白功能等生物学过程<sup>[49]</sup>。其中, 关键蛋白酶 SENP1 在众多肿瘤组织中过表达, 并可通过调控多种信号途径影响肿瘤的发展<sup>[50]</sup>。Wei 等<sup>[51]</sup>鉴定证实, 坡模酸是强效的 SENP1 抑制剂, 其通过降低 SENP1 表达, 从而逆转 SK-OV-3 细胞对顺铂的耐药。

长春新碱是临床用于治疗白血病的常用药, 虽然药效良好, 但易产生耐药<sup>[52]</sup>。K562-Lucena 1 细胞是 K562 白血病细胞衍生的耐长春新碱细胞系, 其 P-gp 过表达。实验发现, 坡模酸对 K562 细胞具有抑制作用, 进而用坡模酸、坡模酸联合长春新碱处理 K562-Lucena 1 细胞, 结果两者均有抑制作用, 且与 K562 细胞相比, K562-Lucena 1 细胞对坡模酸更敏感, 表明坡模酸的药效不会被长春新碱影响, 坡模酸对 K562-Lucena 1 细胞毒性也与 P-gp 表达无关, 可克服 P-gp 过表达介导的长春新碱对 K562-Lucena 1 细胞的多药耐药性<sup>[53]</sup>。Vasconcelos 等<sup>[25]</sup>研究坡模酸对不同阶段慢性髓系白血病患者提取的新鲜白血病细胞的影响, 结果表明坡模酸可通过促进原代细胞、伊马替尼耐药细胞和 P-gp、MRP 过表达的慢性髓系白血病细胞凋亡, 从而克服多药耐药性。Fernandes 等<sup>[26]</sup>用 25 μg/mL 坡模酸处理 HL-60 细胞 12 h, 证明其可降低 Caspase-3、Caspase-9 表达, 诱导线粒体膜电位消失, 发挥促凋亡作用。进一步研究坡模酸对 Bcl-2、Bcl-xL 过表达的 HL-60 细胞的影响, 结果表明坡模酸可通过激活 Caspase-3、Caspase-9 表达, 降低线粒体膜电位发挥促凋亡作用<sup>[27]</sup>。

坡模酸可抑制胶质母细胞瘤 U87、A172、GBM-1 中 MRP1 活性, 且呈时间、剂量依赖性; 同时, 15 μg/mL 坡模酸对 MRP1 活性的抑制程度与 50 μmol/L MRP1 抑制剂 MK571 相似, 表明坡模酸可能作为一种潜在的抑制剂, 可逆转长春新碱和阿霉素在治疗胶质瘤中因 MRP1 活性过高介导的多药耐药性<sup>[22,54]</sup>。Chen 等<sup>[55]</sup>通过实验证明, 沉默胶质瘤细胞 T98G 中 HIF-1α、MRP1 表达降低, T98G 细胞对阿霉素和依托泊苷的敏感性提高, 表明在胶质瘤细胞中 MRP1 表达可能与 HIF-1α 表达具有相关性。研究发现, 坡模酸可抑制胶质瘤细胞 U-373MG 的细胞活性, 靶向抑制

HIF-1 $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B表达, IC<sub>50</sub>值分别为(6.34±0.02)、(2.55±0.02) μmol/L<sup>[14]</sup>。另有研究表明,与常氧环境相比,低氧环境可降低肺癌细胞A549对顺铂和阿霉素的敏感性,敲除HIF-1 $\alpha$ 可逆转缺氧诱导的A549细胞对顺铂和阿霉素的耐药,证实HIF-1 $\alpha$ 在介导A549细胞耐药中发挥重要作用<sup>[56]</sup>。Apaza等<sup>[14]</sup>体外实验研究发现,在缺氧条件下,用

坡模酸处理A549细胞72 h,发现其可抑制HIF-1 $\alpha$ 蛋白表达,IC<sub>50</sub>值为(10.25±0.01) μmol/L,同时可抑制NF- $\kappa$ B的表达,IC<sub>50</sub>值为(3.63±0.01) μmol/L,表明坡模酸可能作为HIF-1 $\alpha$ 的抑制剂克服缺氧诱导的A549细胞对顺铂和阿霉素的耐药。

坡模酸抗肿瘤作用机制见图1。

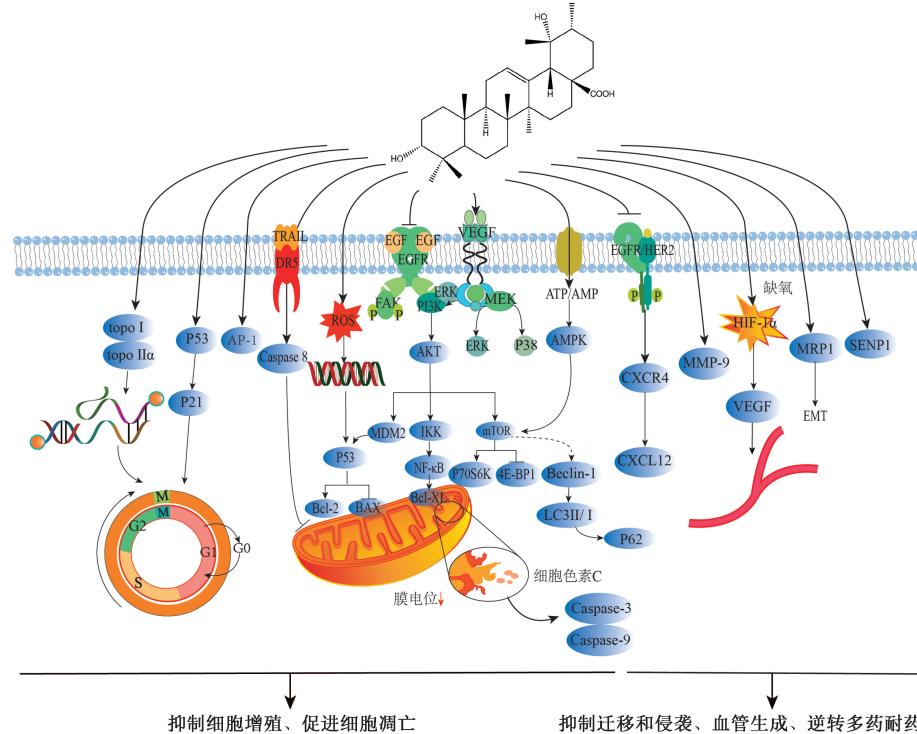


图1 坡模酸抗肿瘤作用机制图

此外,范文斌等<sup>[57]</sup>通过TCMSP数据库筛选坡模酸是苦丁茶的6种主要有效成分之一,进一步通过网络药理学分析发现,坡模酸可通过多靶点、多通路、多生物过程和分子功能发挥防治食管鳞癌的作用,提示坡模酸可能具有抗食管鳞癌作用。在探索坡模酸药效的同时,对其安全性也进行了初步探查,Frolova等<sup>[58]</sup>通过对细菌进行Ames试验和SOS染色试验分析发现坡模酸无遗传毒性和致突变性。Satari等<sup>[59]</sup>使用OSIRIS Property Explorer和SwissADME分别对类药性和药动学进行预测,结果显示坡模酸具有低致突变性、低致癌性、低刺激性,吸收效果较好,提示坡模酸在抗肿瘤方面有巨大潜力。

### 3 结语与展望

传统肿瘤治疗方案存在不良反应多、耐药性、周期限制、免疫抑制、非特异性、器官损伤等多种弊端。因此,探寻有效可靠、安全性高且不良反应少的抗肿瘤药物十分必要。天然小分子产物具有来源广泛、药理活性多样等特点,相比合成药物不良反应少,且可通过多靶点、多通路发挥作用,具有免疫调节的作用。坡模酸是从天然产物中分离得到的小分子化合物,在多种肿瘤细胞中被证明具有显著抑制作用,并且其毒性较小、无遗传毒性和致突变性,在体内代谢具有作用时间持久、可在短期内达到药效的优

良特点,可成为治疗各种癌症的潜在药物<sup>[60]</sup>。

坡模酸可通过影响肿瘤细胞周期和增殖、诱导细胞凋亡、抑制细胞侵袭或转移、抑制体外血管生成等机制发挥抗肿瘤作用,干预范围包括结直肠癌、肺癌、卵巢癌、乳腺癌、前列腺癌、神经胶质瘤、白血病等,坡模酸抑制部分肿瘤细胞增殖主要是通过将细胞周期阻滞在DNA合成前期,使其无法进入下一步,从而达到抑制肿瘤细胞增殖的效果。坡模酸诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞侵袭或迁移和抑制血管生成的机制涉及多条信号通路和多个靶点,Caspase信号通路和线粒体途径在其中发挥着重要作用,如坡模酸在抗结肠癌、乳腺癌、卵巢癌、胶质瘤、白血病等肿瘤中都是通过激活Caspase信号通路和降低线粒体膜电位来发挥抗肿瘤作用。

目前,坡模酸抗肿瘤研究大部分停留在体外研究中,且对有些肿瘤的具体作用剂量和分子机制不明,体内药效机制研究报道更少。未来需进一步拓展坡模酸适用肿瘤类型的研究,完善已有肿瘤类型体外实验数据、补充体内相关实验以明确坡模酸在体内外抗肿瘤活性及其作用机制。

### 参考文献:

- [1] 彭佳,白芳,林燕青,等.肿瘤治疗相关心血管毒性

- 预测及早期诊断的研究进展[J]. 实用心电学杂志, 2024, 33(2): 166-174.
- [2] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263.
- [3] 田秀蓉, 王昊, 于鹏龙, 等. 橙皮苷及其衍生物抗癌作用机制的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(13): 259-270.
- [4] Newman D J, Cragg G M. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019 [J]. *J Nat Prod*, 2020, 83(3): 770-803.
- [5] 李君, 杨杰. 仙鹤草主要化学成分与药理作用研究进展[J]. 中国野生植物资源, 2020, 39(4): 54-60.
- [6] 陈文娇, 宁小燕, 黄美芳, 等. 红簕钩中1个新的齐墩果烷型降三萜[J]. 中草药, 2024, 55(1): 43-50.
- [7] 吴龙龙, 徐昊阳, 张刘强, 等. 地榆化学成分及药理作用研究进展[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2022, 24(1): 360-378.
- [8] Ramabulana T, Ndlovu M, Mosa R A, et al. Phytochemical profiling and isolation of bioactive compounds from *Leucosidea sericea* (Rosaceae) [J]. *ACS Omega*, 2022, 7(14): 11964-11972.
- [9] Chandrasekhar G, Shukla M, Kaul G, et al. Characterization and antimicrobial evaluation of anthraquinones and triterpenes from *Rubia cordifolia*[J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2023, 25(11): 1110-1116.
- [10] Wu J, Zhang Z Q, Zhou X D, et al. New terpenoids from *Potentilla freyniana* Bornm. and their cytotoxic activities[J]. *Molecules*, 2022, 27(12): 3665.
- [11] Mioc M, Prodea A, Racoviceanu R, et al. Recent advances regarding the molecular mechanisms of triterpenic acids: a review (Part II) [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(16): 8896.
- [12] 陆新, 曲琳卓, 王勇, 等. 化疗诱导的周围神经病变的发病机制及治疗进展[J]. 中国药理学通报, 2025, 41(1): 18-22.
- [13] Neto C C, Vaishberg A J, Zhou B N, et al. Cytotoxic triterpene acids from the Peruvian medicinal plant *Polylepis racemosa*[J]. *Planta Med*, 2000, 66(5): 483-484.
- [14] Apaza T L, Antognoni F, Potente G, et al. Triterpenoids isolated from *Jatropha macrantha* (Mull. Arg.) inhibit the NF-kappaB and HIF-1alpha pathways in tumour cells[J]. *Nat Prod Res*, 2021, 35(24): 5843-5847.
- [15] Song N Y, Cho J G, Im D, et al. Triterpenoids from *Fragaria ananassa calyx* and their inhibitory effects on melanogenesis in B16-F10 mouse melanoma cells[J]. *Nat Prod Res*, 2013, 27(23): 2219-2223.
- [16] Yoo K H, Park J H, Lee D K, et al. Pomolic acid induces apoptosis in SK-OV-3 human ovarian adenocarcinoma cells through the mitochondrial-mediated intrinsic and death receptor-induced extrinsic pathways[J]. *Oncol Lett*, 2013, 5(1): 386-390.
- [17] Youn S H, Lee J S, Lee M S, et al. Anticancer properties of pomolic acid-induced AMP-activated protein kinase activation in MCF7 human breast cancer cells[J]. *Biol Pharm Bull*, 2012, 35(1): 105-110.
- [18] Park J H, Cho Y Y, Yoon S W, et al. Suppression of MMP-9 and FAK expression by pomolic acid via blocking of NF-kappaB/ERK/mTOR signaling pathways in growth factor-stimulated human breast cancer cells[J]. *Int J Oncol*, 2016, 49(3): 1230-1240.
- [19] Kim B, Kim Y C, Park B. Pomolic acid inhibits metastasis of HER2 overexpressing breast cancer cells through inactivation of the ERK pathway[J]. *Int J Oncol*, 2016, 49(2): 744-752.
- [20] 刘利艳. 坡模酸及其吡喃葡萄糖酯抗结肠癌作用及机制研究[D]. 南昌: 江西中医药大学, 2020.
- [21] Frolova T S, Lipieva A V, Baev D S, et al. Apoptosis as the basic mechanism of cytotoxic action of ursolic and pomolic acids in glioma cells[J]. *Mol Biol (Mosk)*, 2017, 51(5): 809-816.
- [22] Guimaraes L P T P, Rocha G D G, Queiroz R M, et al. Pomolic acid induces apoptosis and inhibits multidrug resistance protein MRP1 and migration in glioblastoma cells[J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(4): 2525-2534.
- [23] Martins C A, Rocha G D G, Gattass C R, et al. Pomolic acid exhibits anticancer potential against a docetaxel-resistant PC3 prostate cell line[J]. *Oncol Rep*, 2019, 42(1): 328-338.
- [24] Pereira M X G, Hammes A S O, Vasconcelos F C, et al. Antitumor effect of pomolic acid in acute myeloid leukemia cells involves cell death, decreased cell growth and topoisomerases inhibition[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2018, 18(10): 1457-1468.
- [25] Vasconcelos F C, Gattass C R, Rumjanek V M, et al. Pomolic acid-induced apoptosis in cells from patients with chronic myeloid leukemia exhibiting different drug resistance profile[J]. *Invest New Drugs*, 2007, 25(6): 525-533.
- [26] Fernandes J, Weinlich R, Castilho R O, et al. Pomolic acid triggers mitochondria-dependent apoptotic cell death in leukemia cell line[J]. *Cancer Lett*, 2005, 219(1): 49-55.
- [27] Fernandes J, Weinlich R, Castilho R O, et al. Pomolic acid may overcome multidrug resistance mediated by overexpression of anti-apoptotic Bcl-2 proteins[J]. *Cancer Lett*, 2007, 245(1-2): 315-320.
- [28] 李梅信, 赫悠然, 周艳, 等. 珠子参抗癌成分及其作用机制[J]. 中华中医药学刊, 2025, 43(1): 178-181.
- [29] 戴一, 宋祖荣. 抗肿瘤天然拓扑异构酶抑制剂的研究进展[J]. 中草药, 2021, 52(6): 1785-1798.
- [30] 钟敬波, 徐成. 异甘草素通过介导拓扑异构酶I对脑胶质瘤细胞生长抑制的研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(18): 2143-2146.
- [31] 陈洋, 汪东亮, 孙雯雯, 等. 拓扑异构酶II在神经胶质瘤中的研究进展[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2023, 26(8): 1037-1040.
- [32] 丁孺孺, 滕梦婷, 胡佳颖, 等. 苯并咪唑类化合物靶向肿瘤作用及其机制研究进展[J]. 生物学杂志, 2019,

- 36(6): 74-78.
- [33] Liu L Y, Yu T H, Liao T S, et al. Pomolic acid and its glucopyranose ester promote apoptosis through autophagy in HT-29 colon cancer cells[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2023, 15(10): 1756-1770.
- [34] 高剑坤, 梁雪兰, 江洪波, 等. 麦冬抗肿瘤作用机制研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(5): 160-164; 288.
- [35] 唐兰兰, 丁 铛, 刘秀梵, 等. 病毒感染诱导泛凋亡机制的研究进展[J/OL]. 中国动物传染病学报: 1-10 (2024-07-30) [2025-09-05]. <https://doi.org/10.19958/j.cnki.cn31-2031/s.20240729.001>.
- [36] 郑凤雨, 李 佳, 孙 旭, 等. 中医药抑制肺癌侵袭转移的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(14): 293-302.
- [37] Su D. MCM7 affects the cisplatin resistance of liver cancer cells and the development of liver cancer by regulating the PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2022, 44(1): 17-27.
- [38] Van de merbel A F, Van der horst G, Buijs J T, et al. Protocols for migration and invasion studies in prostate cancer[J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1786: 67-79.
- [39] Mashouri L, Yousefi H, Aref A R, et al. Exosomes: composition, biogenesis, and mechanisms in cancer metastasis and drug resistance[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 75.
- [40] 黄钧伟, 邓晗薇, 杨美丽, 等. 鼻咽癌顺铂耐药机制的研究进展[J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(1): 163-168.
- [41] Yu J J, Zhou X, Shen L T. CXCR4-targeted radiopharmaceuticals for the imaging and therapy of malignant tumors[J]. *Molecules*, 2023, 28(12): 4707.
- [42] Mukherjee D, Zhao J H. The role of chemokine receptor CXCR4 in breast cancer metastasis[J]. *Am J Cancer Res*, 2013, 3(1): 46-57.
- [43] Kim B, Kim J H, Park B. Pomolic acid inhibits invasion of breast cancer cells through the suppression of CXC chemokine receptor type 4 expression[J]. *J Cell Biochem*, 2016, 117(6): 1296-1307.
- [44] 刘德桐, 李 超, 许 焱, 等. 激素受体阳性/人表皮生长因子受体2阳性晚期乳腺癌生物学特点及治疗进展[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2024, 16(4): 73-80.
- [45] Banin H B K, Oda J M, Losi G R, et al. Molecular markers for breast cancer: prediction on tumor behavior[J]. *Dis Markers*, 2014, 2014: 513158.
- [46] De mattos R C, Guimaraes I D S, Thiago L S, et al. Evaluation of HIF-1alpha and VEGF-A expression in radiation-induced cystitis: a case-control study[J]. *Int Braz J Urol*, 2021, 47(2): 295-305.
- [47] Liang H Y, Yin G L, Shi G X, et al. Echinacoside regulates PI3K/AKT/HIF-1alpha/VEGF cross signaling axis in proliferation and apoptosis of breast cancer[J]. *Anal Biochem*, 2024, 684: 115360.
- [48] Park J H, Yoon J, Park B. Pomolic acid suppresses HIF1alpha/VEGF-mediated angiogenesis by targeting p38-MAPK and mTOR signaling cascades[J]. *Phytomedicine*, 2016, 23 (14): 1716-1726.
- [49] Ryu H Y, Ahn S H, Hochstrasser M. SUMO and cellular adaptive mechanisms[J]. *Exp Mol Med*, 2020, 52(6): 931-939.
- [50] Seeler J S, Dejean A. SUMO and the robustness of cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(3): 184-197.
- [51] Wei H Q, Guo J H, Sun X, et al. Discovery of natural ursane-type SENP1 inhibitors and the platinum resistance reversal activity against human ovarian cancer cells: a structure-activity relationship study[J]. *J Nat Prod*, 2022, 85(5): 1248-1255.
- [52] 张 祚, 杨爱云, 路媛芳, 等. 碳酸锂联合长春新碱促进儿童急性T淋巴细胞白血病细胞增殖抑制和凋亡[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2024, 40(5): 647-655.
- [53] Fernandes J, Castilho R O, Da C M R, et al. Pentacyclic triterpenes from *Chrysobalanaceae* species: cytotoxicity on multidrug resistant and sensitive leukemia cell lines[J]. *Cancer Lett*, 2003, 190(2): 165-169.
- [54] 吴 涛, 吴志敏, 袁先厚. 脑胶质瘤化疗多药耐药机制的研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2004(8): 518-520.
- [55] Chen L, Feng P M, Li S F, et al. Effect of hypoxia-inducible factor-1alpha silencing on the sensitivity of human brain glioma cells to doxorubicin and etoposide[J]. *Neurochem Res*, 2009, 34(5): 984-990.
- [56] Song X R, Liu X X, Chi W L, et al. Hypoxia-induced resistance to cisplatin and doxorubicin in non-small cell lung cancer is inhibited by silencing of HIF-1alpha gene[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2006, 58(6): 776-784.
- [57] 范文斌, 汪春荣, 陈开林, 等. 网络药理学方法探讨苦丁茶防治食管鳞癌的活性成分及分子机制的研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2019, 24(8): 880-888.
- [58] Frolova T S, Salnikova O I, Dudareva T A, et al. Isolation of pomolic acid from *Chamaenerion angustifolium* and evaluation of its genotoxicity by microbiological tests[J]. *Bioorg Khim*, 2014, 40(1): 92-98.
- [59] Satari M H, Apriyanti E, Dharsono H D A, et al. Effectiveness of bioactive compound as antibacterial and anti-quorum sensing agent from *Myrmecodia pendans*: an *in silico* study[J]. *Molecules*, 2021, 26(9): 2465.
- [60] Wei F S, Yang C J, Wu L H, et al. Simultaneous determination and pharmacokinetics study of three triterpenes from *Sanguisorba officinalis* L. in rats by UHPLC-MS/MS[J]. *Molecules*, 2022, 27(17): 5412.